



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) NR. 153850

(51) Int. Cl.<sup>4</sup> C 07 D 413/12, 403/12, 401/12

(21) Patentsøknad nr. 801585  
(22) Inngivelsesdag 28.05.80  
(24) Løpedag 28.05.80  
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver CIBA-GEIGY AG,  
Klybeckstrasse 141,  
CH-4002 Basel,  
Sveits.

(86) Internasjonal søknad nr. -  
(86) Internasjonal inngivelsesdag -  
(85) Videreføringsdag -  
(41) Alment tilgjengelig fra 01.12.80  
(44) Utlegningsdag 24.02.86  
(72) Oppfinner KRISHNA G. DAVE,  
Goregaon, Bombay,  
THOMAS GEORGE,  
Goregaon, Bombay,  
India.

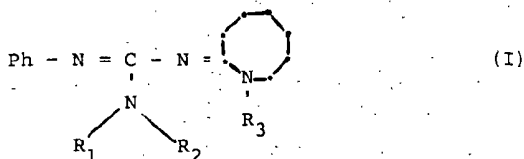
(74) Fullmektig Mag.scient. Knud-Henry Lund,  
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 29.05.79, Sveits, nr. 4993/79.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV  
TERAPEUTISK AKTIVE GUANIDINER.

(57) Sammendrag

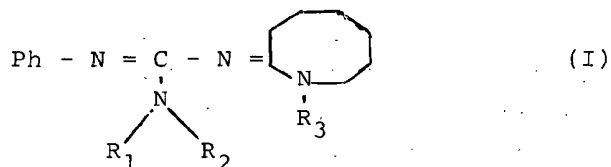
Nye guanidinderivater, spesielt substituerte  
guanidiner med formel:



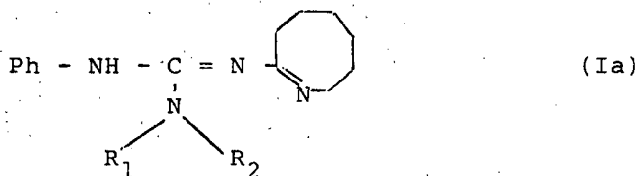
hvor Ph betyr en eventuelt substituert fenylrest,  $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  betyr uavhengig fra hverandre et laverealkyl eller cykloalkyl eller begge til sammen betyr en eventuelt substituert bivalent hydrokarbonrest av alifatisk karakter, i hvilken karbonatomene i kjeden kan være avbrutt av et heteroatom,  $\text{R}_3$  betyr hydrogen eller laverealkyl, deres tautomere forbindelser og salter med hypoglykemisk virkning for oral behandling av hyperglykemi hos pattedyr, spesielt av Diabetes mellitus.

(56) Anførte publikasjoner Svensk (SE) utl.skrift nr. 423628.

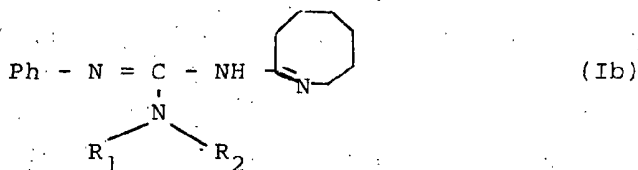
Oppfinnelsen vedrører fremstillingen av nye guanidinderivater med formelen



- 5 hvor Ph betyr usubstituert eller med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-lavere alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-lavere alkoksy, halogen eller trifluormetyl substituert fenyl, R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> danner sammen med nitrogenatomet de er bundet til en pyrrolidin-, en piperidin- som i 4-stillingen kan være substituert med fenyl, en morfolin- som i karbonatomene i nabostilling til oksygenatomet kan være substituert med metylgrupper, eller en piperazinring som i nitrogenet i 4-stillingen kan være substituert med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-lavere alkyl eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-lavere alkoksykarbonyl, og R<sub>3</sub> betyr hydrogen, metyl eller etyl, samt deres tautomere forbindelser og salter.
- 10 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylrester er rettkjedede eller forgrenede lavere-alkylrester og kan være f.eks. metyl-, etyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, sek.-butyl- eller tert.-butylrester.
- 15 Gruppen -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> er eksempelvis pyrrolidin, piperidin, 4-fenylpiperidin, morfolin, 2,6-dimetylmorfolin, piperazin, N-metyl-, N-metoksykarbonyl- eller N-etoksykarbonylpiperazin.
- 20 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy er f.eks. metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy.
- 25 Halogenatomer er i første rekke fluor-, klor- eller bromatomer, men kan også være jodatomer.
- 30 De nye forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan på grunn av foreliggende tautomeri, i tilfelle av betydningen av R<sub>3</sub> = hydrogen, foreligge tautomer. Tautomerene kan gjen-gis ved formlene



eller



De nye forbindelser med den generelle formel I og deres  
 15 addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer har  
 verdifulle farmakologiske egenskaper, spesielt hypogly-  
 kemisk virksomhet, noe som lar seg påvise på stoffskifte-  
 normale rotter etter oral administrering av doser fra  
 10 mg/kg samt også på rotter som ved injeksjon av strepto-  
 20 zotocin er hensatt i diabetes-lignende stoffskiftetilstand,  
 (jfr. A. Junod et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 126,  
 201-205 (1967)). Senkingen av blodsukkerspeilet er ikke  
 ledsaget av en hyperlaktatemi. Analoge virkninger kan  
 også påvises på marsvin, hamster og resusaper. De farma-  
 25 kologiske funn karakteriserer de nye forbindelser med den  
 generelle formel I og deres farmasøytisk tålbare syreaddi-  
 sjonssalter som antidiabetika som kan anvendes for oral be-  
 handling av hyperglykemi hos pattedyr, spesielt av diabetes  
 mellitus.

30 Av helt spesiell interesse er forbindelser med formel I,  
 i hvilken Ph betyr en eventuelt med laverealkyl som f.eks.  
 metyl eller etyl, laverealkoksy, som f.eks. metoksy eller  
 etoksy, halogen, som f.eks. klor eller brom eller trifluor-  
 35 metyl substituert fenyl, gruppen  $-\text{NR}_1\text{R}_2$  betyr eksempelvis  
 pyrrolidino, piperidino, 4-metyl- eller 4-fenylpiperidino,  
 morfolino, 2,6-dimetylmorfolino, piperazino, N-metyl, N-  
 metoksykarbonylpiperazin og  $\text{R}_3$  betyr hydrogen, metyl eller

etyl, deres tautomere forbindelser og salter.

De nye guanidiner med formel I fremstilles etter i og for seg kjente metoder.

5

Således kan man erholde f.eks. de nye forbindelser med formel I, idet man

a) omsetter en forbindelse av formel II

10



med en forbindelse av formel IIIa

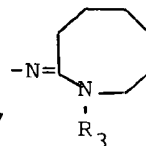
15



hvor Ph er som definert under formel I, en av restene X og X' er resten  $-\text{NR}_1\text{R}_2$  som definert under formel I, og den andre av restene X og X' er resten

20

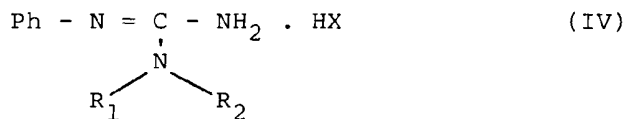
som definert under I, Z står for halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -laverealkyltio eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -laverealkoksy, eller



25

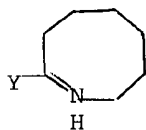
b) omsetter et guanidinsalt av generell formel IV

30



hvor HX står for en syre, Ph,  $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  har de ovenfor angitte betydninger, med en forbindelse av formel V

35



(V)

153850

4

hvor Y står for  $C_1-C_4$ -alkoksy, og fraskiller sluttproduktet på fri form eller som salt.

- Omsetningen skjer f.eks. i en alkohol som oppløsningsmiddel, fortrinnsvis i en lavere alkanol, som f.eks. etanol, isopropanol eller tert.-butanol, dog særskilt foretrukket i en eter, som f.eks. dietyleter eller tetrahydrofuran, eller i acetonitril, ved temperaturer fra værelsestemperatur inntil fortrinnsvis tilbakeløpstemperatur av reaksjonsblandingen.
- 5
- 10 Reaksjonen kan dog utføres i et lukket reaksjonskar under trykk, som f.eks. i et bomberør eller i en autoklav, ved høyere temperaturer. Guanidinderivatene med den generelle formel I erholdes i form av deres salter, som eksempelvis kan overføres ved alkalisk hydrolyse i tilsvarende frie
- 15 baser. Ved omsetningen av forbindelsene med den generelle formel II med aminet med den generelle formel  $HNR_1R_2$  blir aminet fortrinnsvis anvendt i støkiometrisk overskudd, eksempelvis i et molforhold 1:1,05 til 1:2,0 eller høyere. Ved anvendelse av kun et lite overskudd av aminet eller et
- 20 syreaddisjonssalt kan det være hensiktsmessig å tilsette en ytterligere støkiometrisk ekvivalent mengde av et tertiært alkylamin, som f.eks. trietylamin eller N-etyldiisopropylamin, for å forhøye reaksjonshastigheten.
- 25 Forbindelsene med den generelle formel I blir fremstilt hensiktsmessig på en slik måte at man bringer et laktamsalt av den ovenfor angitte formel V til omsetning med et guanidinderivat av den ovenfor definerte formel IV i støkiometriske mengder. Omsetningene gjennomføres fortrinnsvis i
- 30 et vannfritt organisk oppløsningsmiddel. Organiske oppløsningsmidler er f.eks. lavere alkanoler, som f.eks. metanol, etanol, isopropanol, tert.-butanol, eter, som f.eks. dietyleter, tetrahydrofuran eller dioksan, lavere halogenerte hydrokarboner, som f.eks. kloroform, metylenklorid eller
- 35 1,2-dikloretan, og aromatiske hydrokarboner, som f.eks. benzen, toluen eller xylen. Generelt gjennomføres reaksjonen ved temperaturer som ligger mellom  $-20^{\circ}C$  og  $+50^{\circ}C$ , fortrinnsvis dog mellom  $0^{\circ}C$  og værelsestemperatur.

Det i saltform erholdte reaksjonsprodukt med den generelle formel I overføres ved basisk hydrolyse, eksempelvis ved tilsetning av et alkali- eller jordalkalihydroksyd eller -karbonat i den frie base.

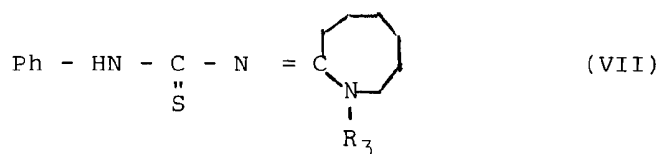
5

Utgangsstoffene er kjente, eller dersom de er nye, lar de seg fremstille etter i og for seg kjente metoder. Hvor det har vist seg hensiktsmessig er de anvendte utgangsprodukter allerede blitt beskrevet i tilknytning til den beskrevne fremgangsmåte.

10

Forbindelser med den generelle formel II, i hvilken Z betyr en laverealkyltiogruppe, lar seg eksempelvis fremstille av tilsvarende tiourinstoffer med den generelle formel VII

15



idet man omsetter disse med en foran angitt reaksjonsdyktig ester av et lavere alkanolat.

20

Omsetningen blir utført i et ovenfor allerede definert organisk oppløsningsmiddel. Fortrinnsvis anvender man som oppløsningsmiddel en eter, som f.eks. dietyleter, tetrahydrofuran eller dioksan, et keton, som f.eks. aceton eller 2-butanon, et halogenert, alifatisk hydrokarbon, som f.eks. kloroform eller metylenklorid eller et lavere alkanol, som f.eks. metanol eller etanol. Særskilt egnet er et alkylhalogenid i metanol hhv. etanol. Generelt blir alkyleringsmidlet anvendt i minst ekvimolar mengde. Alkyleringen kan eventuelt gjennomføres ved værelsestemperatur eller ved høyere temperaturer og om nødvendig i et lukket reaksjonskar.

25

30

Forbindelser med den generelle formel VII lar seg videre fremstille av de allerede omtalte og kjente iminoforbindelser med formel III

35



Den beskrevne fremgangsmåte kan utføres på kjent måte ved værelsestemperatur, under avkjøling eller oppvarming, ved normaltrykk eller forhøyet trykk, og, dersom nødvendig, i nærvær eller fravær av et fortynningsmiddel, katalysatorer eller kondensasjonsmidler. Dersom nødvendig kan også omsetningen skje i et atmosfære av en inert gass, som f.eks. nitrogen.

I erholdte forbindelser kan man innenfor rammen av definisjonen for sluttproduktene innføre, omdanne eller avspalte substituentene.

Alt etter fremgangsmåtebetingelser og utgangsstoffer erholder man sluttproduktene i fri form eller i den likeledes av oppfinnelsen omfattende form av deres salter, spesielt syreaddisjonssalter. Syreaddisjonssaltene til de nye forbindelser kan overføres på i og for seg kjent måte i frie forbindelser, f.eks. med basiske midler, som alkalier eller ionebyttere. På den annen side kan de erholdte frie baser danne salter med organiske eller uorganiske syrer. For fremstilling av syreaddisjonssalter blir spesielt anvendt slike syrer som er egnet for dannelse av terapeutisk anvendbare salter. Som slike syrer skal eksempelvis nevnes: Halogenhydrogensyrer, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre, perklorsyre, alifatiske, alicykliske, aromatiske eller heterocykliske karbon- eller sulfonsyrer, som maur-, eddik-, propion-, rav-, glykol-, melke-, eple-, vin-, sitron-, askorbin-, malein-, hydroksymalein- eller pyrodruesyre, fenyleddik-, benzo-, p-aminobenzo-, antranil-, p-hydroksybenzo-, salicyl- eller p-aminosalicylsyre, embonsyre, metansulfon-, etansulfon-, hydroksyetansulfon-, etylen-sulfonsyre, halogenbenzensulfon-, toluensulfon-, naftalin-sulfonsyre eller sulfanilsyre, metionin, tryptofan, lysin eller arginin.

Disse eller andre salter til de nye forbindelser, som f.eks. pikratene, kan også tjene for rensning av de erholdte frie baser, idet man overfører de frie baser i saltet, avskiller



disse og frigjør basene av saltene. Ifølge den nære tilknytning mellom de nye forbindelser i fri form og i form av deres salter skal ovenfor og nedenfor med de frie forbindelser hensiktsmessig også forstås evnetuelt tilsvarende salter.

5

#### Forsøksberetning I

Den hypoglykemiske virkningen av følgende forbindelser angis og sammenlignes med hverandre.

10

#### a) Undersøkte forbindelser:

I. N-heksahydro-2(1H)-azocinylliden-N'-fenyl-4-morfolin-karboksimidamid-sulfat (ifølge oppfinnelsen):

15

II. N-2-heksahydro-1H-azepinylliden-N'-fenyl-1-morfolin-karboksimidamid-sulfat (ifølge svensk utlegnings-skrift nr. 423 628).

#### b) Fremgangsmåte I

20

Hunnmus (vekt: 20-25 g) som ikke var føret på 18 timer ble tilfeldig inndelt i tre grupper og behandlet som angitt i tabell I nedenfor. Forbindelsene I og II løses i en normal saltoppløsning og administreres oralt med en dosering på 25 mg/kg. Blodprøven tas fra det retro-orbitale veneplexus 3, henholdsvis 6, timer etter administrering av forbindelsen som skal undersøkes. Blodsukkeret bestemmes i en auto-analysator ifølge Ferricyanid-fremgangsmåten.

25

30

Resultatene i tabell I viser at den blodsukkersenkende virkningen av de undersøkte forbindelsene er tilnærmet like god etter 3 timer. Forskjeller opptrer ved undersøkelse av virkningens varighet. Etter 6 timer oppviser forbindelsen I en blodsukkersenkning på 12%, derimot bevirker forbindelsen II fremdeles en senkning på 34%. Doser på 12,5 mg/kg er i begge tilfellene observert å være uvirksomme.

35

Tabell I

Påvisning av hypoglykemisk virkning av forbindelsene I og II på mus av stammen MAG

5

Behandling	Tid etter oral administrering	
	3 timer	6 timer
10 Koksaltoppløsning		
Blodsukker (mg/dl) n=8	128 ± 15	95 ± 16
Forbindelse I (5 mg/kg) n=8		
15 Blodsukker (mg/dl)	71 ± 6	84 ± 8 (*)
% reduksjon (senkning)	45	12
Forbindelse II (25 mg/kg) n=8		
20 Blodsukker (mg/dl)	70 ± 3	63 ± 4
% reduksjon (senkning)	45	34
(*) ikke signifikant		

25 n = (antall dyr pr. kontrollgruppe)

c) Fremgangsmåte II

Hunnrotter av stammen Charles Foster, som på 18 timer ikke hadde mottatt fôr, ble tilfeldig inndelt i 3 grupper og behandlet som angitt i tabell II nedenfor. Forbindelsene I og II løses i en normal koksaltoppløsning og administreres oralt i en dose på 25 mg/kg. Blodprøvene ble tatt fra det retro-orbitale veneplexus 4, henholdsvis 8, timer etter administreringen av forbindelsen som skulle undersøkes. Blodsukkeret ble bestemt i en auto-analysator ifølge Ferricyanid-fremgangsmåten.

30

35

De resultatene som er angitt i tabell 2 viser at den blod-sukkersenkende virkningen av de undersøkte forbindelsene var tilnærmet like god etter 4 timer. Forskjeller opptrer ved undersøkelse av virkningens varighet. Etter 8 timer observeres med forbindele I en reduksjon i virksomheten fra 28% blodsukkersenkning til 18%, derimot har virkningen av forbindelsen II holdt seg tilnærmet konstant i 8 timer. Doser på 12,5 mg/kg ble i begge tilfellene observert å være uvirksomme.

Tabell 2

Påvisning av hypoglykemisk virkning av forbindelsene I og II på rotter av stammen Charles Foster

Behandling	Tid etter oral administrering	
	4 timer	8 timer
Koksaltoppløsning		
Blodsukker (mg/dl) n=8	85 $\pm$ 4	84 $\pm$ 4
Forbindelse I (25 mg/kg) n=6		
Blodsukker (mg/dl)	62 $\pm$ 1	69 $\pm$ 2
% reduksjon (senkning)	28	18
Forbindelse II (25 mg/kg) n=6		
Blodsukker (mg)dl)	61 $\pm$ 3	58 $\pm$ 2
% reduksjon (senkning)	28	31

n = (antall dyr pr. kontrollgruppe)

### Konklusjon

Den hypoglykemiske virkningen kan på basis av fremgangsmåtene b) og c) betegnes som like god for forbindelsene I og II ved samme dosering 3, henholdsvis 4, timer etter administrering, 5 derimot opptrer det forskjeller i den hypoglykemiske virksomheten for forbindelsene etter 6, henholdsvis 8, timer.

Forbindelse I viser på grunnlag av den lavere hypglykemiske virksomheten etter 6, henholdsvis 8, timer en betydelig 10 kortere halveringstid enn forbindelse II. Kortere halveringstider gjelder i dag i fagkretser ifølge J.M. Stowers, "Modern Approach to diabetes mellitus", Brit. Med. Journ. 28 (1976), side 509-511, som en tilstrebelsesverdig fordel for 15 å motvirke den uønskede polyglykemi som fører til hypoglykemisk sjokk og hypoglykemisk koma på grunn av lang halveringstid.

### Forsøksberetning II

20 Hemmingen av glukoneogenese forårsaket av følgende forbindelser undersøkes og sammenlignes med hverandre.

#### a) Undersøkte forbindelser:

- 25 I. N-heksahydro-2(1H)-azocinylliden-N'-fenyl-4-morfolin-karboksimidamid-sulfat (ifølge foreliggende oppfinnelse),
- II. N-2-heksahydro-1H-azepinylliden-N'-fenyl-1-morfolin-karboksimidamid-sulfat (ifølge svensk utlegningskrift 30 nr. 423 628).

#### b) Fremgangsmåte

Rotter av stammen Charles foster som ikke var føret på 18 timer ble tilfeldig inndelt i 3 grupper. Dyrene i gruppe I 35 ble anvendt som kontroll dyr, og dyrene i gruppe II og III ble oralt administrert, ved hjelp av en magesonde, 25 mg/kg av de ovenfor nevnte forbindelsene I og II. 2 timer senere ble det anvendt <sup>14</sup>C-alanin (spesifikk aktivitet 81 mci/mm)

intravenøst i doser på 2  $\mu$  Ci/100 g legemsvekt på de samme dyrene. 35 minutter senere ble dyrene avlivet, blodet samlet og serumet fraskilt ved sentrifugering.

- 5 Det oppnådde serum deproteiniseres ifølge J. Awapara, Ant. Biochem. Biophys. 19, side 172 (1948). Innholdet av  $^{14}\text{C}$ -alanin fjernes ved at det deproteiniserte serumet behandles over en ionebytter med "Dowex-1-azetat" og "Dowex-50-R". Radioaktiviteten i serumet bestemmes (måles) og desintegrasjon (nedbrytningen) pr. minutt (dpm) for 0,1 ml serum angis. Ved denne fremgangsmåten bestemmes altså omvandlingen av  $^{14}\text{C}$ -alanin til  $^{14}\text{C}$ -glukose. Forsøksresultatene er sammentatt i tabell 1 som angir virkningen av forbindelsene I og II på glukoneogenesehemmingen i rotter in vivo.

15

Tabell 1

Behandling	Dose mg/kg p.o.	Antall rotter	Serum glukose mg/dl	Radioaktivitet av serum-glukose dmp/0,1 ml serum
Kontroll (vann)		10	86 $\pm$ 5,8	1230 $\pm$ 55
Forbindelse I	25	10	74 $\pm$ 3,6	1100 $\pm$ 58
25 Forbindelse II	25	9	69 $\pm$ 4,5	855 $\pm$ 79

### Konklusjon

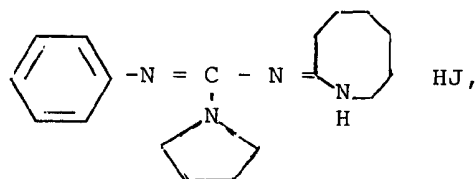
- 30 Resultatene i tabellen viser at forbindelsen II tydelig hemmer glukogeneogenesen in vivo hos rotter som forsøksdyr, mens derimot forbindelsen I ikke oppviser hemmende virkning. Det er for fagfolk kjent at glukogeneogenesehemmingen gjelder som en uønsket foreteelse ved behandlingen av diabetikere (litteratur: F. Davidoff, New Engl. J. Med., 289 (3), 35 side 141-146).

De etterfølgende eksempler illustrerer fremstillingen av de nye forbindelser med den generelle formel I. Temperaturene er angitt i °C.

#### 5 Eksempel 1

En suspensjon av 8 g N-fenyl-1-pyrrolidin-karboksimidamidhydrojodid i 30 ml acetonitril blir tilsatt 4 g 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2-metoksyazocin. Blandingen blir oppvarmet 12 timer under sterk omrøring på vannbad. Acetonitrilen blir  
 10 avdampet under forminsket trykk og residuet blir omkrystallisert fra en blanding av aceton-eddiksyreetylster. Man erholder N-heksahydro-2(1H)-azocynyliden-N'-fenyl-1-pyrrolidin-karboksimidamidhydrojodidet med formelen

15



20

hvilket smelter ved 242°C.

Utgangsstoffet for den ovenfor angitte syntese fremstilles som følger: En suspensjon av 15 g N-fenyl-S-metyl-isotio-  
 25 urinstoffhydrojodid i 50 ml acetonitril blir tilsatt 7 g pyrrolidin. Blandingen blir kokt under omrøring 15 timer under tilbakeløp. Acetonitrilet blir avdampet under forminsket trykk og residuet blir omkrystallisert fra en blanding av isopropanol-eddiksyreetylster. Man erholder N-  
 30 fenyl-1-pyrrolidin-karboksimidamidhydrojodidet, hvilket smelter ved 165°C.

#### Eksempel 2

35 En suspensjon av 6 g N-fenyl-1-piperidinkarboksimidamidhydrojodid i 20 ml acetonitril tilsettes 3 g 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2-metoksyazocin. Blandingen blir kokt på vannbadet 12 timer under tilbakeløp og omrørt kraftig.

153850

14

Acetonitrilet blir avdampet under forminsket trykk og residuet omkrystalliseres fra en blanding av isopropanol-eddiksyreetyleter. Man erholder N-heksahydro-2(1H)-azocinytiden-N'-fenyl-1-piperidin-karboksimidamid-hydrojodidet, hvilket  
5 smelter ved 205°C.

Utgangsstoffet fremstilles som følger: En suspensjon av 15 g N-fenyl-S-metyl-isotiourinstoff-hydrojodid i 50 ml acetonitril tilsettes 8 g piperidin. Blandingen blir kokt under omrøring  
10 15 timer under tilbakeløp. Acetonitrilet blir avdampet under forminsket trykk og residuet omkrystalliseres fra en blanding av isopropanol-eddiksyreetyleter. Man erholder N-fenyl-1-piperidinkarboksimidamid-hydrojodidet, hvilket smelter ved 135°C.

15

### Eksempel 3

En suspensjon av 10 g N-fenyl-4-morfolin-karboksimidamid-hydrojodid i 15 ml acetonitril tilsettes 5,6 g 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2-metoksyazocin. Blandingen blir oppvarmet  
20 12 timer på vannbadet under kraftig omrøring. Acetonitrilet blir avdampet under forminsket trykk og residuet omkrystalliseres fra en blanding av aceton-eddiksyreetyleter. Man erholder N-heksahydro-2(1H)-azocinytiden-N'-fenyl-4-morfolin-karboksimidamid-hydrojodidet, hvilket smelter ved 260°C.

25

Den tilsvarende base og deres salter fremstilles som følger: En suspensjon av 4 g N-heksahydro-2(1H)-azocinytiden-N'-fenyl-4-morfolin-karboksimidamid-hydrojodid i 50 ml metylenklorid tilsettes under omrøring 10 ml 10%-ig vandig natriumhydroksydoppløsning. Det organiske sjikt fraskilles og inn-  
30 dampes under forminsket trykk. Man erholder den frie base, hvilken smelter etter omkrystallisering fra en blanding av metylenklorid-heksan ved 130°C.

35

Tartrat

En oppløsning av 3,1 g av den frie base i 30 ml aceton blandes med 2 g av på forhånd tørket og rensed d-vinsyre i aceton.

5 Det utskilte produkt vaskes flere ganger med dietyleter og aceton. Residuet omkrystalliseres fra aceton. Man erholder N-heksahydro-2(1H)-azocinylliden-N'-fenyl-4-morfolin-karboksimidamid-tartratet, hvilket smelter ved 105°C.

Sulfat

10 En oppløsning av 3 g av den frie base i 30 ml metylenklorid-aceton blandes under omrøring med 10 g svovelsyre i metylenklorid. Produktet utskilles i form av hvite krystaller. Etter omkrystallisasjon fra en blanding av isopropanol-aceton erholder man N-heksahydro-2(1H)-azocinylliden-N'-fenyl-4-morfolin-karboksimidamid-sulfat, hvilket smelter ved 210°C.

p-toluensulfonat

20 En oppløsning av 3,2 g av den frie base i 30 ml metylenklorid-aceton tilsettes under omrøring 1,8 g p-toluensulfonsyre. Produktet utskiller seg i form av fargeløse krystaller. Etter omkrystallisasjon fra isopropanol erholder man N-heksahydro-2(1H)-azocinylliden-N'-fenyl-4-morfolin-karboksimidamid-p-toluensulfonatet, hvilket smelter ved 198°C.

Hydroklorid

30 En oppløsning av 4 g av den frie base i 40 ml isopropanol surgjøres med klorhydrogensyre i isopropanol. Oppløsningsmidlet blir inndampet under forminsket trykk og residuet omkrystalliseres fra en blanding av isopropanol-aceton. Man erholder N-heksahydro-2(1H)-azocinylliden-N'-fenyl-4-morfolin-karboksimidamid-hydrokloridet, hvilket smelter ved 210°C.

35



Metansulfonat

En oppløsning av 1,6 g av den frie base i metylenklorid tilsettes 0,5 g metansulfonsyre i metylenklorid. Produktet utskiller seg i form av fargeløse krystaller. Etter omkrystallisering fra en blanding av metanol-aceton erholder man N-heksahydro-2(1H)-azocinytiden-N'-fenyl-4-morfolin-karboksimidamid-metansulfonatet, hvilket smelter ved 212°C.

Det i denne syntese anvendte utgangsstoff fremstilles som følger: En suspensjon av 29 g N-fenyl-S-metyl-isotiourinstoff-hydrojodid i 90 ml acetonitril tilsettes 11 g morfolin. Blandingen omrøres og kokes 15 timer under tilbakesløp. Acetonitrilet avdampes under forminsket trykk og residuet omkrystalliseres fra en blanding av metylenklorid-eddiksyreetyler. Man erholder 1-(4-morfolinyl)-N-fenylkarboksimidamid-hydrojodidet, hvilket smelter ved 182°C.

Eksempel 4

En suspensjon av 4 g 4,N-difenylpiperidin-karboksimidamid-hydrojodid i 15 ml acetonitril tilsettes under omrøring 2 g 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2-metoksyazocin. Blandingen oppvarmes på vannbadet 12 timer og omrøres kraftig. Acetonitrilet avdampes under forminsket trykk og residuet omkrystalliseres fra en blanding av aceton-eddiksyreetyler. Man erholder N-heksahydro-2(1H)-azocinytiden-4,N'-difenylpiperidinkarboksimidamid-hydrojodidet, hvilket smelter ved 228-230°C.

Utgangsstoffet for denne syntese fremstilles som følger: En suspensjon av 10 g N-fenyl-S-metyl-isotiourinstoff-hydrojodid i 30 ml acetonitril tilsettes under omrøring 7 g 4-fenylpiperidin. Blandingen kokes 15 timer under tilbakesløp. Acetonitrilet avdampes under forminsket trykk og residuet omkrystalliseres fra en blanding av isopropanol-eddiksyreetyler. Man erholder 4,N-difenylpiperidin-karboksimidamid-hydrojodidet, hvilket smelter ved 151°C.

Eksempel\_5

En suspensjon av 3,5 g N-fenyl-2,6-dimetyl-4-morfolin-karboksimidamid-hydrojodid i 10 ml acetonitril tilsettes under omrøring 1,5 g 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2-metoksyazocin. Blandingen oppvarmes på vannbadet 12 timer og omrøres kraftig. Acetonet avdampes under forminsket trykk og residuet omkrystalliseres fra en blanding av eddiksyreetyler-aceton. Man erholder N-heksahydro-2(1H)-azocinylliden-N'-fenyl-2,6-dimetyl-4-morfolin-karboksimidamid-hydrojodidet, hvilket smelter etter omkrystallisering fra en blanding av isopropanol-eddiksyreetyler ved 235°C.

Utgangsstoffet for denne syntese fremstilles som følgende:

En suspensjon av 15 g N-fenyl-S-metyl-isotiourinstoffhydrojodid i 50 ml acetonitril tilsettes 9 g 2,6-dimetylmorfolin. Blandingen kokes under omrøring 15 timer under tilbakeløp. Acetonitrilet avdampes under forminsket trykk og residuet omkrystalliseres fra en blanding av metylenklorid-eddiksyreetyler. Man erholder N-fenyl-2,6-dimetyl-4-morfolinkarboksimidamid-hydrojodidet, hvilket smelter ved 208-210°C.

Eksempel\_6

En suspensjon av 8,2 g N'-(1-metyl-heksahydro-2(1H)-azocinylliden)-N-fenyl-S-metyl-isotiourinstoffhydrojodid i 30 ml acetonitril tilsettes under omrøring 3 g morfolin. Blandingen kokes under tilbakeløp 36 timer i et oljebad. Acetonitrilet avdampes under forminsket trykk og residuet omkrystalliseres fra en blanding av eddiksyreetyler-aceton. Man erholder N'-(1-metyl-heksahydro-2(1H)-azocinylliden)-N-fenyl-4-morfolinkarboksimidamid-hydrojodidet, hvilket smelter etter omkrystallisering fra en blanding av isopropanol-eddiksyreetyler ved 198°C.

153850

18

Utgangsstoffet for den ovenfor angitte syntese fremstilles som følger:

Kn oppløsning av 14 g 1-metyl-3,4,5,6,7,7-heksahydroazocin-2-  
5 on i 50 ml metylenklorid tilsettes under kjøling 40 g tri-  
etyloksoniumfluoroborat i 50 ml metylenklorid. Reaksjons-  
blandingen omrøres 18 timer i en nitrogenatmosfære. Der-  
etter innleder man 3 timer ammoniakk i blandingen. Reak-  
sjonsblandingen hensettes 30 timer ved værelsestemperatur  
10 og oppløsningsmidlet avdampes under forminsket trykk på et  
vannbad ved 40°C. Det rå 1-metyl-2-imino-3,4,5,6,7,8-  
heksahydroazocin oppløses i 50 ml acetonitril og tilsettes  
under omrøring ved værelsestemperatur 12 g fenylisotiocyanat  
i 30 ml acetonitril. Det hvite krystalline metall, hvilket  
15 utskiller seg i omtrent 2 timer, omkrystalliseres fra en  
blanding av eddiksyreetylester-isopropanol. Man erholder  
N-fenyl-N'-(1-metyl-heksahydro-2(1H)-azocinylden)-tiourin-  
stoffet, hvilket smelter ved 123-125°C.

20 En oppløsning av 14 g N-fenyl-N'-(1-metyl-heksahydro-2(1H)-  
azocinylden)-tiourinstoff i 50 ml dioksan blandes under  
omrøring dråpevis med 10 metyljodid i 30 ml dioksan.  
Blandingen oppvarmes 3 timer på vannbadet. Dioksanet av-  
dampes under forminsket trykk og residuet omkrystalliseres  
25 fra en blanding av eddiksyreetylester-aceton. Man erholder  
N'-(1-metyl-heksahydro-2(1H)-azocinylden)-N-fenyl-S-metyl-  
isotiourinstoff-hydrojodidet, hvilket smelter ved 135°C.

#### Eksempel 7

30 En suspensjon av 3,5 g N-(p-fluorfenyl)-4-morfolin-karboks-  
imidamid-hydrojodid i 10 ml acetonitril blandes under om-  
røring med 2,5 g 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2-metoksyazocin og  
blandingen oppvarmes på et vannbad 12 timer under kraftig  
omrøring. Acetonitrilet avdampes under forminsket trykk  
35 og residuet omkrystalliseres fra en blanding av isopropanol-  
aceton. Man erholder N-heksahydro-2(1H)-azocinylden-N'-  
(p-fluorfenyl)-4-morfolinkarboksimidamid-hydrojodidet,

hvilket smelter ved 245°C.

Det i denne syntese anvendte utgangsstoff fremstilles som følger:

5

En suspensjon av 7,5 g N-(p-fluorfenyl)-S-metyl-isotiourinstoff-hydroklorid i 30 ml acetonitril tilsettes 3 g morfolin. Blandingen kokes under omrøring 15 timer under tilbakeløp. Acetonitrilet avdampes under forminsket trykk og residuet omkrystalliseres fra en blanding av aceton og eddiksyreetyl-  
10 ester. Man erholder N-(p-fluorfenyl)-4-morfolinkarboksimidamid-hydrojodidet, hvilket smelter ved 210°C.

#### Eksempel 8

15

En suspensjon av 2,5 g N-(m-trifluormetylfenyl)-4-morfolinkarboksimidamid-hydrojodid i 15 ml acetonitril blandes under omrøring med 1,5 g 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2-metoksyazocin. Blandingen blir omrørt på vannbadet og kokt 12 timer under tilbakeløp. Acetonitrilet avdampes under forminsket trykk  
20 og residuet omkrystalliseres fra en blanding av dietyletereddiksyreetyleter. Man erholder N-heksahydro-2(1H)-azocinytiden-N'-(m-trifluormetylfenyl)-4-morfolinkarboksimidamidhydrojodidet, hvilket omdannes i den frie base og denne i p-toluensulfonatet. Etter omkrystallisering fra aceton  
25 smelter produktet ved 202°C.

Utgangsstoffet for denne syntese fremstilles som følger:

30

En oppløsning av 11 g N-(m-trifluormetylfenyl)-tiourinstoff i 30 ml dioksan blandes med 8 g metyljodid i 20 ml dioksan. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet på vannbadet 3 timer. Dioksanet avdampes under forminsket trykk og residuet omkrystalliseres fra en blanding av isopropanol-  
35 eddiksyreetyleter. Man erholder N-(m-trifluormetylfenyl)-S-metyl-isotiourinstoff-hydrojodidet, hvilket smelter ved 220°C.

En suspensjon av 9 g N-(m-trifluormetyl-fenyl)-S-metyl-isotio-  
urinstoff-hydrojodid i 30 ml acetonitril blandes med 3 g  
morfolin. Blandingen kokes under omrøring 15 timer under til-  
bakeløp. Acetonitrilet avdampes under forminsket trykk og  
5 residuet omkrystalliseres av en blanding av aceton-eddiksyre-  
etylester. Man erholder (m-trifluormetyl-fenyl)-4-morfolin-  
karboksimidamid-hydrojodidet, hvilket smelter ved 220°C.

#### Eksempel 9

10 En suspensjon av 3,5 g N-p-tolyl-4-morfolinkarboksimidamid-  
hydrojodid i 15 ml acetonitril blandes under omrøring med  
2 g 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2-metoksyazocin. Blandingen  
oppvarmes på vannbadet 12 timer under kraftig omrøring.  
15 Acetonitrilet avdampes under forminsket trykk og residuet  
omkrystalliseres fra en blanding av aceton-eddiksyreetyl-  
ester. Man erholder N-heksahydro-2(1H)-azocinytiden-N'-p-  
tolyl-4-morfolinkarboksimidamid-hydrojodidet, smeltepunkt  
240°C.

20 Utgangsstoffet for den ovenfor angitte syntese fremstilles  
som følger:

En suspensjon av 9 g N-p-tolyl-S-metyl-isotiourinstoff-  
hydrojodid i 30 ml acetonitril blandes med 3,5 g morfolin.  
25 Blandingen kokes under omrøring 15 timer under tilbakeløp.  
Acetonitrilet avdampes under forminsket trykk og residuet  
omkrystalliseres fra en blanding av isopropanol og eddiksyre-  
etylester. Man erholder N-p-tolyl-4-morfolinkarboksimidamid-  
hydrojodidet, hvilket smelter ved 218-220°C.

30

#### Eksempel 10

En suspensjon av 3 g N-fenyl-1-(4-karbetoksyppiperazin)-  
karboksimidamid-hydrojodid i 200 ml acetonitril tilsettes  
35 2,8 g 1-aza-2-metoksy-1-cyklookten og blandingen kokes 12  
timer under tilbakeløp. Oppløsningsmidlet avdampes under  
forminsket trykk og residuet tritureres med eddiksyreetyl-  
ester. Man erholder som fargeløst, fast material N-heksa-

hydro-2(1H)-azocinylliden-N'-fenyl-1-(4-karbetoksy-piperazin)-  
karboksimidamid-hydrokloridet, hvilket smelter etter omkry-  
stallisasjon fra acetonitril ved 248-249°C.

- 5 Utgangsstoffet for den ovenfor angitte syntese fremstilles  
som følger:

En oppløsning av 8,7 g S-metyl-fenylisotiourinstoff-hydrojodid  
i 30 ml isopropanol tilsettes 9,6 g N-karbetoksy-piperazin i  
10 15 ml isopropanol og oppløsningen kokes 18 timer under til-  
bakeløp. Oppløsningsmidlet inndampes under forminsket  
trykk og residuet vaskes med petroleter. Man erholder N-  
fenyl-1-(4-karbetoksy-piperazin)-karboksimidamid-hydrojodidet,  
hvilket smelter etter omkrystallisasjon fra en blanding av  
15 isopropanol-eddiksyreetyler ved 218-219°C.

Det ovenfor angitte produkt blir behandlet med mettet,  
vandig kaliumkarbonatoppløsning og blandingen ekstraheres  
med metylenklorid. Ekstraktet tørkes over vannfritt  
20 natriumsulfat, filtreres og oppløsningsmidlet avdampes  
under forminsket trykk. Det erholdte residum behandles  
med hydrogenklorid i isopropanol. Man erholder N-fenyl-1-  
(4-karbetoksy-piperazin)-karboksimidamid-hydrokloridet,  
hvilket smelter etter omkrystallisasjon fra en blanding  
25 av metanol og eddiksyreetyler ved 251-252°C.

#### Eksempel 11

En blanding av 2,2 g N-(p-metoksyfenyl)-1-(4-karbetoksy-  
piperazin)-karboksimidamid-hydrojodid og 1,4 g 3,4,5,6,7,8-  
30 heksahydro-2-metoksyazocin oppløses i 7 ml acetonitril  
og oppløsningen kokes 10 timer under tilbakeløp. Den  
klare oppløsning avkjøles og det erholdte bunnfall av-  
filtreres. Man erholder N-heksahydro-2(1H)-azocinylliden-  
N'-(p-metoksyfenyl)-1-(4-karbetoksy-piperazin)-karboks-  
35 imidamid-hydrojodidet, hvilket smelter etter omkrystalli-  
sasjon fra en blanding av acetonitril-eddiksyreetyler  
ved 241-242°C.

Utgangsstoffet for det ovenfor angitte produkt fremstilles som følger:

En blanding av 10 g p-anisidin-hydroklorid og 12,25 g kalium-  
5 tiocyanat oppvarmes 16 timer i 100 ml etanol. Reaksjons-  
blandingen avkjøles og filtreres. Residuet vaskes med vann  
og omkrystalliseres fra metanol. Man erholder et fast,  
ved 226°C smeltende material, hvilket består av p-metoksy-  
fenyltiourinstoff. Det oppvarmes 5,3 g av den sistnevnte  
10 forbindelse med 10 ml metyljodid i 20 ml aceton 8 timer  
ved 50°C. Reaksjonsblandingen avkjøles, bunnfallet av-  
filtreres og vaskes med aceton. Man erholder S-metyl-N-  
(p-metoksyfenyl)-isotiourinstoff-hydrojodidet, hvilket  
smelter ved 165-166°C.

15

En blanding av 6,4 g S-metyl-N-(p-metoksyfenyl)-isotio-  
urinstoff-hydrojodid og 6,2 g N-karbetoksy-piperazin  
i 50 ml aceton kokes 10 timer under tilbakeløp. Oppløs-  
ningsmidlet inndampes under forminsket trykk og residuet  
20 tritureres med eddiksyreetyler. Man erholder N-(p-  
metoksyfenyl)-1-(4-karbetoksy-piperazin)-karboksimidamid-  
hydrojodidet, hvilket smelter etter omkrystallisasjon  
fra acetonitril ved 156-157°C.

25 Eksempel 12

En oppløsning av 2,4 g N-fenyl-1-(4-metyl-piperazin)-  
karboksimidamid-hydrojodid i 6 ml acetonitril blandes  
under omrøring med 2,3 g 3,4,5,6,7,8-heksahydro-2-metoksy-  
30 azocin og kokes 12 timer under tilbakeløp. Reaksjons-  
blandingen avkjøles og fortynnes med 10 ml eddiksyreetyl-  
ester. Det dannes et amorft, fast materiale, hvilket  
blir krystallinsk etter triturering med aceton. Man er-  
holder N-heksahydro-2(1H)-azocinylliden-N'-fenyl-1-(4-  
metyl-piperazin)-karboksimidamid-hydrojodid, hvilket  
35 smelter etter omkrystallisasjon fra acetonitril ved  
22-223°C.

— Det for syntesen av det ovenfor angitte produkt anvendte utgangsstoff fremstilles som følger:

En blanding av 10 g S-metyl-fenylisotiourinstoff-hydrojodid  
5 og 7,6 g N-metylpiperazin oppløses i 50 ml isopropanol og  
oppløsningen kokes 10 timer under tilbakeløp. Oppløsnings-  
midlet inndampes under forminskjet trykk. Residuet behandles  
med petroleter. Man erholder 1-(4-metyl-piperazin)-N-  
fenyl-karboksimidamid-hydrojodidet, hvilket smelter etter  
10 omkrystallisasjon fra en blanding av acetonitril og eddik-  
syreetyleter ved 231-232°C.

15

20

25

30

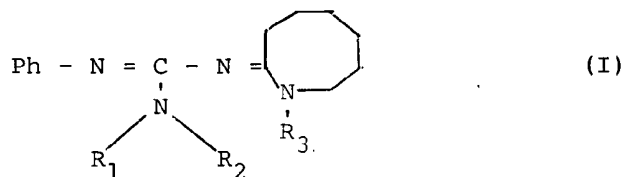
35



P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme guanidinderivater med formel

5



10

hvor Ph betyr usubstituert eller med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-lavere alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-lavere alkoksy, halogen eller trifluormetyl substituert fenyl, R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> danner sammen med nitrogenatomet de er bundet til en pyrrolidin-, en piperidin-, som i

15 4-stillingen kan være substituert med fenyl, en morfolin- som i karbonatomene i nabostilling til oksygenatomet kan være substituert med metylgrupper, eller en piperazinring som i nitrogenet i 4-stillingen kan være substituert med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-lavere alkyl eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-lavere alkoksykarbonyl, og

20 R<sub>3</sub> betyr hydrogen, metyl eller etyl, samt deres tautomere forbindelser og salter,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) en forbindelse med formel II

25



omsettes med en forbindelse med formel IIIa

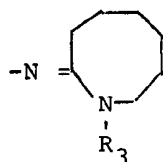
30



hvor Ph har den ovenfor angitte betydning, en av restene X og X' betyr resten -NH<sub>1</sub>R<sub>2</sub> som angitt under formel I, og

35 den andre av restene X og X' betyr resten

5

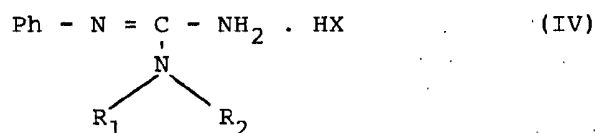


10

som angitt under formel I, og Z betyr halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-lavere alkyltio eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-lavere alkoksy, eller

b) et guanidinsalt med den generelle formel IV

15



20

hvor HX betyr en syre, Ph, R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en forbindelse med formel V

25



30

hvor Y betyr C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy, og sluttproduktet adskilles i fri form eller som salt.

35