



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 876056

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 05.03.80

(21) 2891152/23-04

(23) Приоритет -

25745/79

(32) 23.06.79

02.08.79

(31) 79508/79

98906/79

(33) Япония

Опубликовано 23.10.81 Бюллетень № 39

Дата опубликования описания 23.10.81

(51) М. Кл.³

C 07 D 277/38 //
A 61 K 31/425

(53) УДК 547.789.
1.07 (088.8)

(72) Авторы
изобретения

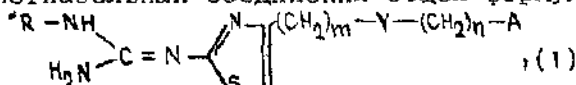
Иностранцы
Ясуфуми Хирата, Исао Янагисава, Есио Исии, Синити Цукамото,
Норики Ито, Ясуо Исомура и Масааки Такеда
(Япония)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Яmanoути Фармасыютикал Ко, ЛТД"
(Япония)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГУАНИДИНОТИАЗОЛЬНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ

Изобретение относится к способу
получения новых производных гуаниди-
нотиазольных соединений общей формулы



где R - атом водорода или низший алкил;

Y - атом серы или метилен;

m и n - целое число от 1 до 3;

A - группа формулы $-C(=N-R_1)-NH-R_2$

или $CONHR_4$;

R₁ - атом водорода, нитрил, карба-
моил, уреидная группа, гид-
роксил, низший алкоксил, низ-
ший ацил, ациламин, арилсуль-
фамойл, аралкил, карбоксиме-
тил или группа формулы $-SO_2R_3$;

R₂ - низший алкил, галогидзамещен-
ный низший алкил, незамещен-
ный или замещенный арил, амин-
ногруппа, моно- или ди-(низ-
ший алкил) аминогруппа, арил-
аминогруппа или аралкиламино-
группа);

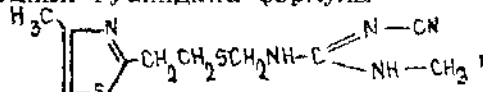
R₃ - атом водорода, низший алкил,
низший алкенил, низший алки-

нил, нитрил или низший ацил;

R₄ - атом водорода, низший алкил,
гидроксил или сульфамойл,

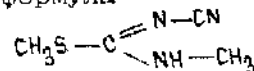
которые обладают антигистаминной ак-
тивностью и могут найти применение
в медицине.

Известен способ получения произ-
водных гуанидина формулы



заключающийся в том, что соединение
формулы $H_3C-\begin{array}{c} N \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{ring} \end{array}-CH_2CH_2SCH_2NH_2$

подвергают взаимодействию с соеди-
нением формулы

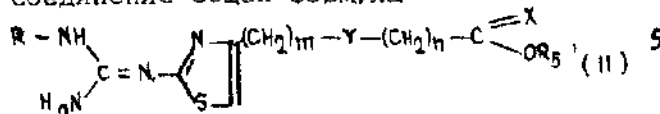


в среде ацетонитрила в течение 24 ч
при температуре кипения реакционной
смеси [1].

Цель изобретения - способ полу-
чения новых производных гуанидинотиа-
зола, расширяющих арсенал средств
воздействия на живой организм.

Поставленная цель достигается
способом получения соединений общей

формулы I основанном на известной реакции взаимодействия сложных эфиров с аминами с образованием амидов, который заключается в том, что соединение общей формулы



где R_5 - низший алкил;

X - атом кислорода, группа $N-R_1$ или $N-R_2$;

подвергают взаимодействию с амином формулы R_1-NH_2 ; R_2-NH_2 или R_1-NH_2 .

При этом способ осуществляют в среде безводного органического растворителя.

Кроме того, процесс ведут при комнатной температуре или при нагревании, в нейтральных или основных условиях.

Соединения общей формулы 1 являются ингибиторами секреции желудочной кислоты, индуцируемой гистамином, доказательством чего могут служить следующие медико-биологические тесты.

1. Секреция желудочной кислоты у анестезированных собак.

Нечистокровных собак (дворняжек), весящих 8-15 кг, не кормят в течение 24 ч и анестезируют внутривенным введением 30 мг/кг пентобарбитала. После лигатуры пилоруса и пищевода через вентральную стенку желудка анестезированным собакам вводят канюлю из нержавеющей стали. Желудочный сок собирают из желудочной канюли посредством естественного дренирования самотеком каждые 15 мин. Тестируемые соединения вводят собакам внутривенно после того, как желудочная секреция, индуцированная непрерывным внутривенным вливанием гистамина (60 мкг/кг-ч), достигает устойчивого уровня. Кислотность желудочного сока измеряют титрованием 0,05 N раствором NaOH при использовании автоматического титратора. Выражаемую в процентах степень ингибирования каждой дозы тестируемого лекарственного средства, вычисляют из разницы между количеством кислоты, выделяющейся перед введением лекарства, и минимальным количеством секретинуемой кислоты, которое дости-

гается обычно спустя 45 мин после введения лекарства. Дозу, вызывающую 50%-ное ингибирование выделения кислоты, узнают из кривой, отражающей зависимость между вводимой дозой лекарственного средства и достигнутой степенью ингибирования, причем указанную степень ингибирования откладывают на графике в полулогарифмической шкале против соответствующей дозы. Полученные данные приведены в графе А табл.1.

II. Секреция желудочной кислоты у крыс с перевязанным пилорусом.

Самцов крыс Wistar rats, весящих около 200 г, не кормят в течение 24 ч, но разрешают свободный доступ к воде, при содержании до проведения экспериментов в индивидуальных клетках. Пилорическую часть желудка перевязывают под эфирным наркозом по методу Шей и др. Тестируемые соединения вводят крысам внутридуоденально немедленно после перевязки пилоруса. Подопытных животных умерявляют спустя 4 ч после введения лекарственного средства и собирают содержимое их желудков. Кислотность собранного желудочного сока измеряют титрованием 0,05 N раствором гидроксида натрия при использовании автоматического титратора. Степень ингибирования желудочной секреции в результате введения каждой испытуемой дозы тестируемых лекарственных средств вычисляют по разнице в количестве выделившейся желудочной кислоты у крыс контрольной группы и крыс экспериментальных групп, которым вводили тестируемые лекарства. Величины ED_{50} определяют по методу, аналогичному описанному. Полученные результаты представлены в графе В табл.1.

III. Острая токсичность на мышах.

Тестируемые лекарства вводят внутривенно самцам мышей линии ICR, имеющим вес около 35 г, в дозе 0,1 мл/10 мг/10 с и животных оставляют под наблюдением на 7 дней. Величины LD_{50} определяют по методу "вверх и вниз" при использовании 10 подопытных животных. Полученные результаты представлены в графе С табл.1.

В таблице показана фармакологическая активность блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов.

Соединение	Н ₂ -блокирующая активность		
	А	В	С
	ЕД ₅₀ , мкг/кг	ЕД ₅₀ , мкг/кг	ЛД ₅₀ , мкг/кг
N-сульфамойл-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидин	8,7±0,5	0,87 (0,38-1,97)	244,4
N-метансульфонил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидина малеат	19,1±2,6	8,9 (3,8-20,8)	152,1
N-карбамоил-3-[(2-гуанилинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидина дигидрохлорид	6,4±0,6	12,7 (6,0-26,7)	97,8
N-циано-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидин	18,3±0,7	13,8 (7,2-26,6)	146,7
N-циано-N ^I -метил-N ^{II} -[2-(4-метил-5-имидазол-2-ил)метилтио]этилгуанидин	333,3±42,0	42,6 (21,8-83,3)	152,5
2-гуанидино-4-(2-(2-цианогуанидино)этилтио)метилтиазол	35,2±2,2	49,3 (26,0-93,5)	94,6

Пример 1. В 35 мл метанола растворяют 4,72 г 3-метил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)-метилтио]пропионимидата, после чего к этому раствору прибавляют 25 мл метанольного раствора свободного гидроксиламина, полученного в результате обработки 1,2 г солянокислой соли гидроксиламина 0,93 г метилата натрия. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 ч растворитель отгоняют при пониженном остаточном давлении и вещество, полученное в остатке, очищают методом колоночной хроматографии при использовании в качестве элюента смеси растворителей хлороформ-метанол. Полученный продукт перекристаллизовывают из смеси метанол-ацетон, в результате чего получают 1,3 г целевого 3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидоксима. Выделенный продукт имеет температуру плавления 177-179°C (с разложением).

Элементный анализ для C₈H₁₄N₆OS₂·xH₂O:

Найдено, %: С 34,78; Н 5,23;

30,06.

Вычислено, %: С 34,46; Н 5,24;

30,14.

Метил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)-метилтио]пропионимидат, использован-

ный в качестве исходного вещества, получают следующим методом.

а) В смеси 490 мл воды и 320 мл этанола растворяют 97,1 г 5-(2-аминотиазол-4-илметил)-изотиомочевины 2-гидрохлорида, непрерывно пропуская через систему ток азота, и после добавления к полученному раствору 37,0 г хлорпропионитрила реакционную смесь охлаждают до 0-10°C и прибавляют к ней по каплям при перемешивании раствор 45,1 г гидроксида натрия в 450 мл воды. После этого смесь перемешивают в течение 1 ч при 0-10°C и затем еще 1 ч при комнатной температуре. Образовавшийся продукт экстрагируют из реакционной смеси хлороформом (четыре раза по 600 мл).

Полученный хлороформенный слой промывают в делительной воронке водой и сушат над безводным сульфатом магния. Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении и выпавший кристаллический осадок отделяют фильтрованием. В итоге получают 47,2 г желаемого 3-(2-аминотиазол-4-илметилтио)пропионитрила, имеющего температуру плавления 104-106°C.

б) В 500 мл ацетона растворяют 50 г 3-(2-аминотиазол-4-илметилтио)пропионитрила и после добавления к

приготовленному раствору 45 г бензоилизоцианата реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Затем смесь концентрируют в вакууме (т.е. отгоняют растворитель при пониженном давлении) и образовавшийся при этом кристаллический осадок отделяют фильтрованием. В итоге получают 79,4 г 3-[(2-бензоилтиоуреидо)-тиазол-4-илметилтио]пропионитрила в виде игольчатых кристаллов, имеющих температуру плавления 158-160°C.

в) В смеси 1400 мл ацетона и 350 мл метанола растворяют 30 г 3-[2-(3-бензоилтиоуреидо)-тиазол-4-илметилтио]пропионитрила и после добавления к этому раствору 20 г карбоната калия, растворенных в 300 мл воды, реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 5 ч. Затем растворители отгоняют при пониженном остаточном давлении и получившийся остаток прибавляют к 2000 мл смеси воды со льдом. Образованную таким образом смесь перемешивают в течение 24 ч, выпавший кристаллический осадок отделяют фильтрованием и в итоге получают 53,3 г 3-(2-тиоуреидотиазол-4-илметилтио)пропионитрила, имеющего температуру плавления 135-137°C.

г) В 200 мл этанола растворяют 15 г 3-(2-тиоуреидотиазол-4-илметилтио)пропионитрила. К этому раствору прибавляют 12,4 г иодистого метила и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем растворитель отгоняют в вакууме и образовавшийся кристаллический осадок отделяют фильтрованием. В итоге получают 20,9 г желаемого гидроиодида 3-[2-(S-метилизотиоуреидо)-тиазол-4-илметилтио]пропионитрила, имеющего температуру плавления 148-149°C (с разложением).

д) В 200 мл метанола, содержащего 17,0 г (1,0 моль) аммиака, растворяют 20 г (0,05 моль) 3-[2-(S-метилизотиоуреидо)-тиазол-4-илметилтио]пропионитрила гидроиодида и 2,68 г (0,05 моль) хлористого аммония и раствор нагревают в запаянной ампуле при 80-90°C в течение 15 ч.

После охлаждения реакционной смеси растворитель отгоняют при пониженном остаточном давлении. К полученному остатку прибавляют 200 мл воды и смесь подщелачивают добавлением насыщенного водного раствора карбоната калия. Образовавшийся при этом коричневый осадок отделяют фильтрованием, высушивают на воздухе и перекристаллизовывают из ацетона. В итоге получают 6,2 г 3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионитрила, имеющего температуру плавления 132°C.

е) В смеси 60 мл безводного метанола и 120 мл безводного хлороформа растворяют 10 г 3-(2-гуанидинотиазол-

-4-илметилтио)пропионитрила, раствор охлаждают в токе азота до 0-10°C и в этот раствор пропускают при охлаждении сухой газообразный хлористый водород в течение 3 ч, после чего реакционный раствор оставляют стоять в герметично закрытом реакционном сосуде при 0-4°C на 20 ч.

Затем растворители отгоняют в вакууме и сконцентрированный остаток выливают в 200 мл смеси воды со льдом, содержащей 30 г карбоната калия, после чего эту смесь немедленно экстрагируют три раза 150 мл хлороформа, содержащего 20% метилового спирта. Органический слой сушат над безводным сульфатом магния, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении. В итоге получают 10,3 г целевого метил 3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионимидата.

Пример 2. Аналогично примеру 1 получают малеат 0-метил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидоксима, температура плавления которого 161-164°C. Для проведения реакции используют H_2NOSCH_3 .

Элементный анализ для $C_{14}H_{20}N_6S_2 \times 1/2 H_2O$:

Найдено, %: C 38,04; H 4,94;

N 19,31.

Вычислено, %: C 38,00; H 5,01;

N 19,99.

Пример 3. К 1,9 г этил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионимидата прибавляют 10 мл этанольного раствора, 0,28 г цианамиды и смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. Затем растворитель отгоняют из реакционной смеси при пониженном остаточном давлении и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле при использовании смеси растворителей хлороформ : метанол в качестве элюата. В итоге получают 1,35 г целевого N-циано-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидина с температурой плавления 102,5-104°C.

Элементный анализ для $C_9H_{13}N_7S_2$:

Найдено, %: C 37,84; H 4,50;

N 34,26.

Вычислено, %: C 38,15; H 4,62;

N 34,60.

Пример 4. Аналогично примеру 3 получают N-(2-пропанил)-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидин.

Для проведения реакции используют $H_2NCH_2C \equiv CH$.

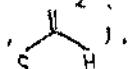
Масс-спектр m/e 296 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса, снятый в смеси дейтерированного диметилсульфоксида ($DMCO-d_6$) и дейтерированного метанола (CD_3OD).


α : 2,30 м.д. (2H, триплет) $\{SCH_2CH_2\}$;

2,70 м.д. (2H, триплет) $\{CH_2C \equiv CH\}$;

2,83 м.д. (1H, триплет, $CH_2C \equiv CH$);


4,60 м.д. (2H, синглет, $=CH_2S$);
3,70 м.д. (2H, дублет, $NCH_2C \equiv CH$);
6,48 м.д. (1H, синглет, ).

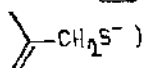
Пример 5. Аналогично примеру 3 получают N-бензил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидин.

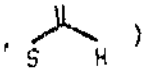
При проведении реакции используют H_2NCH_2- 

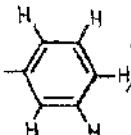
Масс-спектр m/e 241 ($m-NH_2CH_2C_6H_5$).
Спектр ядерного магнитного резонанса, снятый в ДМСО- D_6 ;

σ : 2,38 м.д. (2H, триплет) SCH_2CH_2 ;
2,75 м.д. (2H, триплет) SCH_2CH_2 ;

4,17 м.д. (2H, синглет NCH_2- );

3,60 м.д. (2H, синглет, );

6,45 м.д. (1H, синглет, );

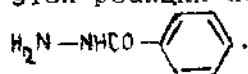
7,30 м.д. (5H, синглет ).

Пример 6. Гидрохлорид 3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидин с температурой плавления 109-112°C. Для проведения реакции используют NH_4Cl .

Элементный анализ для $C_9H_{15}N_7S_2Cl$:
Найдено, %: C 32,33, H 5,01,
N 28,28.

Вычислено, %: C 32,59, H 5,13,
N 28,51.

Пример 7. N-Бензоил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидгидразон с температурой плавления 103-106°C. Для проведения этой реакции используют $H_2N-NHCO-$



Элементный анализ для $C_{15}H_{19}N_7OS_2$:
Найдено, %: C 47,43, H 5,00,
N 25,72.

Вычислено, %: C 47,73, H 5,01,
N 25,97.

Пример 8. N-Ацетил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидгидразон с температурой плавления 163-166°C. Для проведения реакции используют $H_2NNHCOCH_3$.

Элементный анализ для $C_{16}H_{21}N_7OS_2$:
Найдено, %: C 37,86; H 5,62; N 30,73.
Вычислено, %: C 38,08, H 5,43,
N 31,09.

Пример 9. В смеси 15 мл этанола и 10 мл хлороформа растворяют 0,5 г N-циано-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидина. Раствор охлаждают с помощью бани, наполненной ледяной водой, и пропускают через него при охлаждении и переме-

живании сухой газообразный хлористый водород в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь концентрируют при пониженном остаточном давлении, к остатку добавляют 10 мл этанола и смесь снова упаривают при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в небольшом количестве этанола. К раствору добавляют диэтиловый эфир и смесь оставляют на ночь. Выпавший в этих условиях кристаллический осадок отделяют фильтрованием и в итоге получают 0,55 г целевого дигидрохлорида N-карбамоил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидина с температурой плавления 171-173°C.

Элементный анализ для $C_9H_{17}N_7S_2OCl_2$:
Найдено, %: C 28,73; H 4,64,
N 25,78.

Вычислено, %: C 28,88; H 4,58;
N 26,19.

Пример 10. В 30 мл этанола растворяют 6,4 г метил-3-(2-метилгуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамидата. К раствору прибавляют 0,9 г цианамиды и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученный после упаривания реакционного раствора остаток очищают колоночной хроматографией, используя систему хлороформ-метанол в качестве элюента. После перекристаллизации полученного продукта из этанола получают 2,0 г целевого N-циано-3-(2-метилгуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамидина, показавшего температуру плавления 144-145°C.

Элементный анализ для $C_{10}H_{15}N_7S_2$:
Найдено, %: C 40,13, H 5,00,
N 32,68.

Вычислено, %: C 40,39; H 5,08;
N 32,97.

Пример 11. В смеси 20 мл этанола, 30 мл хлороформа и 10 мл метанола растворяют, 1,0 г N-циано-3-(2-метилгуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамидина. Раствор охлаждают на ледяной бане до 0-5°C и в течение 1 ч пропускают через него ток сухого хлористого водорода, после чего растворители отгоняют при пониженном остаточном давлении. Затем полученный остаток перекристаллизовывают из этанола и получают в итоге 1,2 г целевого дигидрохлорида N-карбамоил-3-(2-метилгуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамидина, имеющего температуру плавления 180-182°C.

Элементный анализ для $C_{10}H_{19}N_7OS_2Cl_2 \times 1/2 H_2O$:

Найдено, %: C 30,52; H 5,06;
N 24,41.

Вычислено, %: C 30,29; H 5,07;
N 24,08.

Пример 12. В 49 мл метанола растворяют 2,0 г метил-3-(2-гуанидино-

тиазол-4-илметилтио) пропионимидата и 1,21 г бензолсульфонилгидразина. Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего упаривают в вакууме с целью отгонки растворителя. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией, используя систему растворителей хлороформ-метанол в качестве элюента. В итоге получают 1,2 г целевого N-бензолсульфонил-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамидгидразона, имеющего температуру плавления 159,5-161°C.

Элементный анализ для $C_{14}H_{10}N_7O_2S_3$:
Найдено, %: С 40,30; Н 4,54;

Н 23,46.

Вычислено, %: С 40,66; Н 4,63;

Н 23,71.

Пример 13. В 20 мл метанола суспендируют 2 г метил-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионимидата и к этой суспензии прибавляют при перемешивании раствор 0,5 г глицина в 5 мл воды. После перемешивания реакционной смеси в течение 2 ч при комнатной температуре растворитель отгоняют в вакууме. Полученный остаток перекристаллизовывают из смеси воды и ацетона. В итоге получают 1,0 г целевого 3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамидоглицина, имеющего температуру плавления 140-141°C (с разложением).

Элементный анализ для $C_{10}H_{10}N_6O_2S_2 \times 2 \frac{1}{4} H_2O$:

Найдено, %: С 33,82; Н 5,43;

Н 23,65.

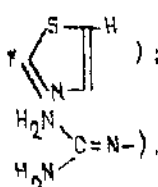
Вычислено, %: С 33,65; Н 5,79;

Н 23,55.

Пример 14. В 35 мл метанола растворяют 5,1 г метил-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионимидата. К этому раствору добавляют 0,9 г цианамида и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают методом колоночной хроматографии, используя в качестве элюента систему растворителей хлороформ-метанол. В итоге получают 4,8 г циано-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамида и 0,3 г целевого N,N'-дициано-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамида, имеющего температуру плавления 223-224°C (с разложением).

Масс-спектр целевого продукта снят по методу с удвоением частоты m/e 309 ($M^+ + 1$).

ЯМР-спектр, снятый в дейтерированном диметилсульфоксиде ($DMCO-d_6$); δ : 2,5-2,8 м.д. (4Н, мультиплет, $-CH_2CH_2-$); 3,75 м.д. (2Н, синглет, $-CH_2S-$); 7,10 м.д. (1Н, синглет



); 8,10 м.д. (4Н, бисинглет

Пример 15. К раствору 246,6 мг трет.бутилата калия в 10 мл безводного метанола прибавляют 245,3 мг гидрохлорида семикарбазида при охлаждении реакционной смеси на ледяной бане. После перемешивания этой смеси в течение 10 мин при комнатной температуре к ней прибавляют раствор 540 мг метил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)тиометил]пропионимидата. После перемешивания реакционной смеси в течение двух дней при комнатной температуре растворитель отгоняют при пониженном давлении (т.е. реакционный раствор упаривают в вакууме практически досуха). Полученное в остатке вещество очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента систему растворителей хлороформ-метанол. В итоге выделяют, 0,4 г N-карбамоиламино-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамида. Этот продукт растворяют в 5 мл метанола. К раствору прибавляют 0,4 г малеиновой кислоты и полученную смесь перемешивают в течение 10 мин, после чего растворитель отгоняют. К остатку прибавляют 20 мл ацетона, нерастворившееся вещество отфильтровывают и получают в итоге 0,3 г моногидрата дималеиновокислой соли N-карбамоиламино-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамида, имеющего температуру плавления 109-111°C.

Элементный анализ для $C_{17}H_{16}N_8S_2O$:

Найдено, %: С 36,01; Н 4,53;

С 19,56; Н 11,37.

Вычислено, %: С 36,04; Н 4,59;

С 19,79; Н 11,30.

Пример 16. К 5,2 г метил-N-циано-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионимидата прибавляют 50 мл метанольного раствора 40%-ного метиламина и полученную смесь оставляют стоять при комнатной температуре на 20 ч. После отгонки растворителя в вакууме полученный остаток очищают колоночной хроматографией при использовании в качестве элюента системы растворителей хлороформ-метанол. Полученный таким образом продукт очищают превращением в малеиновокислую соль в среде ацетона, которую затем перекристаллизовывают из метанола. В результате получают 1,0 г целевого N-циано-N'-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамида, имеющего температуру плавления 159-161°C.

Элементный анализ для $C_{16}H_{14}N_7O_2S_2 \times 1 \frac{1}{2} H_2O$:

Найдено, %: С 39,89; Н 4,69;
N 20,24.

Вычислено, %: С 39,99; Н 4,61;
N 20,40.

Пример 17. В 10 мл диметилформамида растворяют 1,2 г 3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамида. К полученному раствору прибавляют 0,4 г триэтиламина. Смесь охлаждают до температуры ниже 15°C и прибавляют к ней при перемешивании растворов 1,4 г ацетилхлорида в 3 мл хлороформа, причем прибавление осуществляют на капельной воронке (по каплям). После этого реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, затем растворитель отгоняют в вакууме и к полученному остатку прибавляют раствор 0,8 г карбоната калия в 2 мл воды. После отгонки воды остаток подвергают очистке методом колоночной хроматографии на силикагеле при использовании в качестве элюента системы растворителей хлороформ-метанол. После упаривания элюента в вакууме в остатке получают 0,3 г N,N'-диацетил-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамида. Полученный продукт прибавляют к раствору 0,2 г малеиновой кислоты в 10 мл ацетона, после чего смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Образовавшийся при этом осадок отфильтровывают и в итоге получают 0,2 г целевого гидрата полумалеата N,N'-диацетил-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамида, имеющего температуру плавления 180-181°C.

Элементный анализ для $C_{14}H_{22}N_6S_2O_5$:
Найдено, %: С 39,91; Н 4,53;
S 20,01; N 15,27.
Вычислено, %: С 40,19; Н 4,52;
S 20,00; N 15,30.

Пример 18. В 30 мл метанольного раствора 40%-ного метиламина растворяют 3 г метил-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионата и приготовленный раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают методом колоночной хроматографии при использовании в качестве элюента системы растворителей хлороформ-метанол. Выделенный таким образом продукт дополнительно очищают путем обработки соляной кислотой с целью превращения в соответствующий гидрохлорид, который перекристаллизуют из смеси изопропанола и этилацетата, получив в итоге 1,5 г целевого гидрохлорида N-метил-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамида, имеющего температуру плавления 126-127°C.


Элементный анализ для $C_9H_{16}N_5OS_2Cl$

Найдено, %: С 34,51; Н 5,19;
N 22,55.

Вычислено, %: С 34,89; Н 5,20;
N 22,60.

Пример 19. Аналогично примеру 18, используя гидроксилзамин вместо метиламина, получают целевую 3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионгидроксамовую кислоту с температурой плавления 155-156°C.

ЯМР-спектр в $DMCO-d_6$; δ : 2,24 м.д. (2H, триплет, $-CH_2C(=O)-$); 2,66 м.д. (2H, триплет, $-CH_2CH_2-$); 3,58 м.д. (2H, синглет, $-CH_2S-$); 6,48 м.д.

(1H, синглет, ).

Масс-спектр m/e 276 ($M^+ + 1$).

Пример 20. В смеси 30 мл этанола и 30 мл воды растворяют 5,0 г метил 3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионимидата, полученный раствор выдерживают при 40°C в течение 20 ч, после чего растворитель отгоняют в вакууме. Образовавшийся остаток очищают методом колоночной хроматографии при использовании в качестве элюента смеси хлороформ-метанол и выделенное из элюата вещество перекристаллизуют из метанола. В итоге получают 3,2 г целевого 3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамида, имеющего температуру плавления 193-194°C (с разложением).

Элементный анализ для $C_8H_{14}N_5O_5$:
Найдено, %: С 36,97; Н 5,06;
N 26,84.

Вычислено, %: С 37,05; Н 5,05;
N 27,00.

Пример 21. В 50 мл 1N раствора соляной кислоты растворяют 2,5 г N-сульфамонил-3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионамида и полученный раствор перемешивают при 40°C в течение 2 ч. Образовавшийся кристаллический осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из смеси метанола и этилацетата. В итоге получают 1,65 г целевого гидрохлорида 3-(2-гуанидинотиазол-4-илметилтио)пропионилсульфамида, имеющего температуру плавления 166-167°C.

Элементный анализ для $C_8H_{13}N_5O_3S Cl \cdot H_2O$:
Найдено, %: С 24,78; Н 4,23;
N 21,61.

Вычислено, %: С 24,46; Н 4,36;
N 21,39.

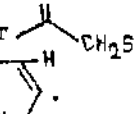
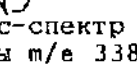
Пример 22. В 20 мл метанола растворяют 4,09 г метил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионимидата. Раствор нагревают до кипения и, продолжая кипячение с обратным холодильником, прибавляют к нему 15 мл раствора 2,88 г сульфамила в метаноле. После кипячения реакционного раствора с обратным холодильником в течение примерно 3 ч растворитель отгоняют при пониженном давлении и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле при использовании смеси хлороформ-метанол (с

градиентом от 21:1 до 1:1) в качестве элюента. Из элюата выделяют 3,26 г целевого N-сульфонил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамида с температурой плавления 163-164°C.

Элементный анализ для $C_8H_8N_4O_2S_2$:
Найдено, %: C 28,37; H 4,48;
N 28,97.

Вычислено, %: C 28,48; H 4,48;
N 29,06.

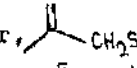
Спектр ядерного магнитного резонанса в ДМСО- d_6 δ : 2,50 м.д. (2H, мультиплет, $-SCH_2CH_2-$); 2,65 м.д. (2H, мультиплет, $-SCH_2CH_2-$); 3,60 м.д. (2H,

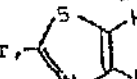
синглет,  6,45 м.д. (1H, синглет, ).

Масс-спектр по методу с удвоением частоты m/e 338.

Пример 23. В 10,2 мл метанола растворяют 1,27 г метил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионимидата и 0,86 г метансульфонамида. Полученный реакционный раствор выдерживают при комнатной температуре в течение 48 ч, после чего упаривают в вакууме с целью отгонки растворителя. Вещество, полученное в остатке, очищают колоночной хроматографией на силикагеле при использовании смеси хлороформ-метанол (20:1 + 10:1) в качестве элюента. Из элюата выделяют 1,44 г желаемого N-метансульфонил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамида в виде аморфного продукта.

Спектр ядерного магнитного резонанса, снятый в CD_3OD δ : 2,58 м.д. (2H, дублет, $-SCH_2CH_2-$); 2,76 м.д. (2H, дублет, $-SCH_2CH_2-$); 2,91 м.д. (3H, синглет, $-CH_3$); 3,67 м.д. (2H,

синглет,  6,50 м.д. (1H,

синглет, .

Масс-спектр по методу EI m/e 336. Полученный таким образом N-метансульфонил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидин растворяют в ацетоне и к этому раствору прибавляют по каплям ацетоновый раствор 0,5 г малеиновой кислоты, что приводит к образованию кристаллического осадка. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и в итоге получают целевой малеат N-метансульфонил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидина с температурой плавления 195-197°C.

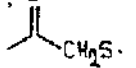
Элементный анализ для $C_{12}H_{10}N_6O_6S_2$:
Найдено, %: C 34,64; H 4,49;
N 18,13.

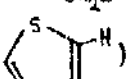
Вычислено, %: C 34,51; H 4,45;
N 18,57.

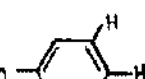
Пример 24. В 8 мл метанола растворяют 800 мг метил-3-[(2-гуанидиноти-

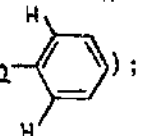
азол-4-ил)метилтио]пропионимидата и 590 мг бензолсульфонамида. Полученную смесь оставляют при комнатной температуре на 24 ч. После этого растворитель отгоняют при пониженном давлении и полученное в остатке вещество очищают колоночной хроматографией на силикагеле при использовании в качестве элюента смеси хлороформ-метанол (20:1 + 10:1). В итоге получают 855 мг целевого N-бензолсульфонил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамида в виде аморфного вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса, снятый в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО- d_6) δ : 2,60 м.д. (4H, мультиплет, $-SCH_2CH_2-$);

3,55 м.д. (2H, синглет, );

6,40 м.д. (1H, синглет, .

7,50 м.д. (3H, мультиплет, .

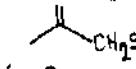
7,80 м.д. (2H, мультиплет .

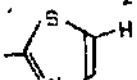
Масс-спектр по методу Д m/e 398.

Пример 25. В 10 мл метанола растворяют 1 г метил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионимидата и 0,38 г метансульфонамида и раствор оставляют для протекания реакции при комнатной температуре на 48 г. После этого растворитель отгоняют при пониженном давлении, вещество, полученное в остатке, растворяют в 3 мл этанола и раствор оставляют охлаждаться в холодильнике, в результате чего из него выпадает белый кристаллический осадок. Выпавшие кристаллы отделяют фильтрованием, сушат и получают в итоге 0,7 г целевого N-метансульфонил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамида с температурой плавления 117-118°C.

Спектр ядерного магнитного резонанса, снятый в дейтерированном метаноле - CD_3OD , δ : 2,60 м.д. (2H, мультиплет, $-SCH_2CH_2-$); 2,80 м.д. (2H, мультиплет, $-SCH_2CH_2-$);

2,92 м.д. (3H, синглет, SO_2CH_3);

3,66 м.д. (2H, синглет, .

6,50 м.д. (1H, синглет, .

Пример 26. В 10 мл этанола растворяют 1 г метил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионимидата и 0,69 г п-аминобензолсульфонамида

и полученный раствор оставляют на 48 ч при комнатной температуре. После этого растворитель отгоняют при пониженном давлении и полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле при использовании в качестве элюента смеси хлороформ-метанол (с градиентом от 20:1 до 10:1). В итоге получают 1,2 г целевого N-(n-аминобензолсульфонил)-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)-метилтио]пропионамидина в виде аморфного твердого вещества.

Спектр ядерного магнитного резонанса, снятый в ДМСО- d_6 , σ : 2,50 м.д. (2H, мультиплет, $-SCH_2CH_2C\equiv$); 2,64 м.д. (2H, мультиплет, $-SCH_2CH_2C\equiv$); 3,56 м.д. (2H, синглет, $-CH_2S-$); 5,68 м.д. (2H, синглет, $-NH_2$); 6,40 м.д. (1H, синглет, $-N=N-$); 6,54 м.д. (2H, дублет, $-NH_2$); 6,80 м.д. (4H, синглет, $-N=N-$); 7,44 м.д. (2H, дублет, $-NH_2$); 7,74/8,38 м.д. (2H, синглет, $-C\equiv NSO_2$).

Пример 27. Аналогично примеру 26 получают N-сульфамонил-3-[(2-N-метилгуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидин. Для проведения реакции используют $H_2NSO_2NH_2$.

Температура плавления образца, перекристаллизованного из метанола 163-164°C.

Элементный анализ для $C_{13}H_{17}N_7O_2S_3$:
Найдено, %: C 30,47; H 4,84;
N 27,80.

Вычислено, %: C 30,76; H 4,88;
N 27,90.

Пример 28. Аналогично примеру 26 получают N-сульфамонил-4-ил-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]бутирамидин. Для проведения реакции используют $H_2NSO_2NH_2$.

Температура плавления продукта, перекристаллизованного из этилового спирта, 159-161°C.

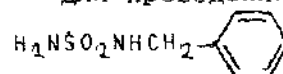
Элементный анализ для $C_{19}H_{27}N_7S_3O_2$:
Найдено, %: C 30,39; H 4,86;
N 27,01.

Вычислено, %: C 30,76; H 4,88;
N 27,90.

Пример 29. Аналогично примеру 23 получают N-бензилсульфамил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метил-

тио]пропионамидин и маленновоокислую соль N-бензилсульфамил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидина с температурой плавления 160-162°C.

Для проведения реакции используют

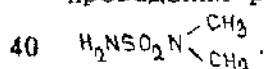


Спектр ядерного магнитного резонанса, снятый в ДМСО- d_6 , σ : 2,50 м.д. (2H, мультиплет, $-SCH_2CH_2C\equiv$); 2,64 м.д. (2H, мультиплет, $-SCH_2CH_2C\equiv$); 3,60 м.д. (2H, синглет, $-CH_2S-$); 4,02 м.д. (2H, дублет, $-CH_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 6,46 м.д. (1H, синглет, $-N=N-$); 6,82 м.д. (4H, синглет, $-N=N-$); 7,18 м.д. (1H, квадруплет, $SO_2NHCH_2-\text{C}_6\text{H}_5$); 7,50 и 8,30 м.д. (2H, синглет, $-C\equiv NSO_2$).

Элементный анализ для $C_{13}H_{15}N_7O_6S_3$:
Найдено, %: C 41,79; H 4,64;
N 17,90.

Вычислено, %: C 41,98; H 4,64;
N 18,04.

Пример 30. Аналогично примеру 23 получают N-диметилсульфамил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)метилтио]пропионамидин. Температура плавления маленновоокислой соли 183-196°C. Для проведения реакции используют



Спектр ядерного магнитного резонанса, снятый в ДМСО- d_6 , σ : 2,59 м.д.

(6H, дублет, $-N(CH_3)_2$); 2,5-2,8 м.д. (4H, мультиплет, $SCCH_2CH_2$); 3,64 м.д. (2H, синглет, $-CH_2S-$); 6,50 м.д.

(1H, синглет, $-N=N-$); 6,84 м.д. (4H, синглет, $-N=N-$); 7,70 и 8,36 м.д.

(2H, синглет, $-C\equiv NSO_2$).

Элементный анализ для $C_{14}H_{23}N_7O_6S_3$:
Найдено, %: C 34,82; H 4,76;
N 19,96.

Вычислено, %: C 34,92; H 4,81;
N 20,30.

Пример 31. Аналогично примеру 23 получают дималеат N-трифторметансульфонил-3-[(2-гуанидинотиазол-4-ил)-метилтио]пропионамидина.

Для проведения реакции используют $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{CF}_3$.

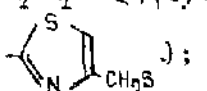
Температура плавления продукта, перекристаллизованного из метилэтилкетона, 168–170°C.

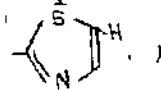
Элементный анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_3$:
Найдено, %: С 32,70; Н 3,46;
N 14,00.

Вычислено, %: С 32,80; Н 3,40,
N 13,50.

Пример 32. Аналогично примеру 23 получают N-метилсульфамил-3-[[2-гуанидинотиазол-4-ил]метилтио]пропионамидин и его малеиновокислую соль, имеющую температуру плавления 181–184°C. Для проведения реакции используют $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NHCH}_3$.

Спектр ядерного магнитного резонанса, снятый в $\text{DMSO}-d_6$, δ : 2,45 м.д. (2H, дублет, NHCH_3); 2,55 м.д. (2H, мультиплет, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$); 2,70 м.д. (2H, мультиплет, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$), 3,60 м.д.

(2H, синглет );

6,46 м.д. (1H, синглет );

6,46 м.д. (1H, квадруплет, SO_2NHCH_3);

6,80 м.д. (4H, синглет $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N}-$);

7,48 и 8,26 м.д. (2H, синглет $-\text{C}=\text{N}-\text{SO}_2\text{NH}_2$).

Элементный анализ для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_3$:
Найдено, %: С 33,36; Н 4,43;
N 20,68.

Вычислено, %: С 33,40; Н 4,53,
N 20,97.

Пример 33. К раствору 2,5 г метил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)-пентамида в 10 мл метанола добавляют 0,6 г цианамид. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч, растворитель удаляют отгонкой и к полученному твердому остатку прибавляют 10 мл ацетона. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывают и полученный продукт очищают смесью диметилформамид - вода. Очищенный продукт растворяют в смеси 0,7 мл уксусной кислоты, 8 мл этилового спирта и 16 мл воды. К полученному раствору прибавляют 11,6 мл 1N-раствора едкого натра. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывают, получают 1,9 г целевого N-циано-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаамида с температурой плавления 195–196°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_7$:
Найдено, %: С 45,13; Н 5,82;
N 36,62.

Вычислено, %: С 45,27; Н 5,70;
N 36,95.

Пример 34. В смеси 20 мл метанола и 30 мл хлороформа суспен-

дируют 1,00 г N-циано-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)-пентаоимида. Полученную суспензию охлаждают и, поддерживая температуру в интервале от -5 до +5°C, пропускают через нее в течение 1,5 ч сухой газообразный хлористый водород, после чего реакционный раствор упаривают при пониженном давлении. Маслянистый остаток, получившийся после отгонки растворителя, закристаллизовывают из смеси метанола и диэтилового эфира, содержащей незначительное количество воды. В результате получают 1,1 г целевого моногидрата гидрохлорида N-карбамоил-3-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноамида, имеющего температуру плавления 148–150°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_8\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Найдено, %: С 32,10; Н 5,65;

N 26,06.

Вычислено, %: С 32,09; Н 5,65;

N 26,20.

Пример 35. В 4,3 мл метанола растворяют 1,3 г метил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноимида и 1,1 г сульфида. Полученный раствор оставляют на ночь при комнатной температуре. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя смесь ацетона и метанола в качестве элюента. Полученное кристаллическое вещество растворяют в смеси 0,4 мл уксусной кислоты, 4 мл этилового спирта и 8 мл воды и этот раствор обрабатывают активированным углем. К фильтрату прибавляют 6,6 мл 1N-раствора едкого натра и выпавший кристаллический осадок отфильтровывают. В итоге получают 0,70 г N-сульфамил-5-(3-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноамида, имеющего температуру плавления 156–157°C.

Элементный анализ для $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$:
Найдено, %: С 33,55; Н 5,45;

N 30,24.

Вычислено, %: С 33,84; Н 5,36;

N 30,70.

Аналогично получают N-пропилсульфамил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноамидин, имеющий температуру плавления 173–175°C. Используют реагент $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$.

Кипячение с обратным холодильником при нагревании 5 ч.

Элементный анализ для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$:
Найдено, %: С 40,09; Н 6,48;

N 26,87.

Вычислено, %: С 39,87; Н 6,41;

N 27,12.

Пример 36. К раствору 0,64 г метил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентамида в 5 мл метанола прибавляют 0,84 г хлористого аммония и полученный раствор перемешивают в течение

ночи при комнатной температуре. Далее к реакционному раствору добавляют 5 мл ацетона и выпавший кристаллический осадок отфильтровывают. Полученное кристаллическое вещество перекристаллизовывают из водного этилового спирта. В итоге получают 0,37 г целевого 5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)-пентаноамида хлоргидрата.

Элементный анализ для $C_9H_{16}N_6S \cdot xHCl$:

Найдено, %: C 39,16; H 6,30; N 30,17.


Вычислено, %: C 39,06; H 6,19; N 30,36.

Пример 37. К 5 мл метанола прибавляют 0,64 г метил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаимида и 0,27 г п-аминобензолсульфонамида. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 5 ч. После этого растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь метанола и хлороформа. Полученный продукт растворяют в ацетоне и добавляют к образовавшемуся раствору раствор 0,4 г малеиновой кислоты в ацетоне. Выпавший кристаллический осадок перекристаллизовывают из смеси метанол-эфир. В итоге получают 0,51 г целевого N-(4-аминобензолсульфонил)-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноамида малеата, имеющего температуру плавления 143-146°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{25}N_7O_6S_2$:

Найдено, %: C 44,89; H 4,96; N 18,87.


Вычислено, %: C 44,61; H 4,93; N 19,17.

Используя  SO_2NH_2 , получают малеиновокислую соль N-бензолсульфонил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноамида, имеющую температуру плавления 162-164°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{24}N_6O_6S_2$:

Найдено, %: C 45,67; H 4,92; N 16,81.

Вычислено, %: C 45,96; H 4,87; N 16,92.

Используя  SO_2NH_2 , получают малеиновокислую соль N-циклогексилсульфонил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноамида, имеющую температуру плавления 130-131°C.

Элементный анализ для $C_{19}H_{34}N_7O_6S_2$:

Найдено, %: C 44,05; H 6,00; N 18,66.

Вычислено, %: C 44,00; H 6,04; N 18,94.

Пример 38. К раствору 0,64 г метил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноимида в 5 мл метанола добавляют 0,9 г пропаргиламина и полученный раствор оставляют на ночь при ком-


натной температуре. Растворитель удаляют отгонкой и остаток очищают методом колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь хлороформ-метанол-триэтиламин. Полученный маслянистый продукт растворяют в ацетоне и к полученному раствору прибавляют раствор 0,4 г малеиновой кислоты в ацетоне. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта. В итоге получают 0,14 г дималеата N-пропаргил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноамида.

Элементный анализ для $C_{20}H_{26}N_6O_6S_2$:

Найдено, %: C 46,75; H 5,20; N 16,34.

Вычислено, %: C 47,05; H 5,13; N 16,46.

Аналогично примеру 37, используя

20 H_2NCH_2 -, получают дималеат N-бензол-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноамида, имеющий температуру плавления 92-94°C.

Элементный анализ для $C_{24}H_{30}N_6O_6S_2$:

Найдено, %: C 50,76; H 5,35; N 14,82.

Вычислено, %: C 51,24; H 5,37; N 14,94.

Пример 39. К 5 мл метанола прибавляют 0,17 г этансульфоамида и 0,64 г метил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноимида. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником при нагревании в течение 5 ч.

Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь хлороформ-метанол. В результате получают 0,36 г N-этилсульфонил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноамида, имеющего температуру плавления 115-116°C.

Элементный анализ для $C_{14}H_{20}N_6O_2S_2$:

Найдено, %: C 39,70; H 6,07; N 25,12.

Вычислено, %: C 39,74; H 6,06; N 25,28.


Пример 40. В 5 мл метанола растворяют 0,64 г метил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноимида и к полученному раствору прибавляют 0,27 г ацетилгидразина. Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и выпавший кристаллический осадок отфильтровывают. Полученный продукт промывают смесью этанол-эфир. В результате получают 0,27 г целевого N-ацетил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пентаноамидгидразона, имеющего температуру плавления 157-159°C.

Элементный анализ для $C_{11}H_{18}N_7OS$:

Найдено, %: C 44,06; H 6,37; N 32,60.

Вычислено, %: С 44,43; Н 6,44;
N 32,97.

По методике примера 40 используя

H_2NNHSO_2 —  — получают N-бензолсульфо-
нил-5-(2-гуанидинотиазол-4-ил)пента-
ноамидгидразон, имеющий температуру
плавления 206-207°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$:
Найдено, %: С 45,33; Н 5,38;
N 24,79.

Вычислено, %: С 45,55; Н 5,35;
N 24,79.

П р и м е р 41. К 0,27 г этило-
вого эфира 5-(2-гуанидинотиазол-4-
-ил)пропионовой кислоты добавляют
1 мл 40%-ного раствора метиламина в
метаноле. Полученный раствор оставля-
ют стоять при комнатной температуре
в течение двух дней. Выпавший кристал-
лический осадок отфильтровывают и
промывают сначала метанолом, а затем
эфиром. В результате получают 0,21 г
амида N-метил-5-(5-гуанидинотиазол-
-4-ил)пентановой кислоты. Этот про-
дукт перекристаллизовывают из водного
метилового спирта. В итоге получают
очищенный продукт, имеющий темпера-
туру плавления 228-232°C.

Элементный анализ для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$:
Найдено, %: С 46,86; Н 6,54;
N 27,68.

Вычислено, %: С 47,04; Н 6,71;
N 27,43.

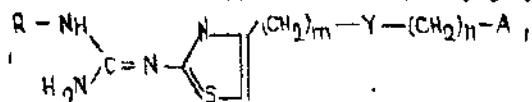
П р и м е р 42. В 5 мл метилового
спирта растворяют 0,13 г солянокис-
лого гидроксиламина и 0,117 г гидро-
оксида натрия. К полученному раствору
добавляют 0,64 г метил-5-(2-гуаниди-
нотиазол-4-ил)пентаноимидата и реак-
ционную смесь оставляют стоять на
три дня при комнатной температуре.
Затем растворитель из реакционной
смеси отгоняют в вакууме и остаток
закристаллизовывают путем добавления
этилового спирта и воды. Полученное
кристаллическое вещество растворяют
в смеси 0,4 мл уксусной кислоты, 4 мл
этилового спирта и 8 мл воды. Полу-
ченный раствор обрабатывают активи-
рованным углем. К фильтрату добавля-
ют 6,6 мл 1 н. раствора гидроксида
натрия, выпавший при этом кристалли-
ческий осадок отфильтровывают и полу-
чают 0,24 г целевого N-5-(2-гуаниди-
нотиазол-4-ил)пентаноамидоксима,
имеющего температуру плавления 167-
168°C.

Элементный анализ для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_6\text{OS}$:
Найдено, %: С 42,24; Н 6,29;
N 32,47.

Вычислено, %: С 42,17; Н 6,29;
N 32,79.

Формула изобретения

1. Способ получения гуанидино-
тиазольных соединений общей формулы 1



где R — атом водорода или низший
алкил;

Y — атом серы или метилен;

m и n — целое число от 1 до 3;

A — группа формулы $-\text{C}(\text{N}-\text{R}_1)(\text{NH}-\text{R}_2)$

или $-\text{CONHR}_4$,

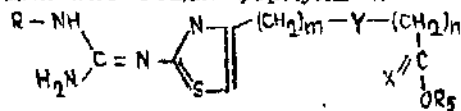
R₁ — атом водорода, нитрил, кар-
бомонил, уреидная группа,
гидроксил, низший алкоксил,
низший ацил, ациламин, арил-
сульфамонил, аралкил, карб-
оксиметил или группа фор-
мулы $-\text{SO}_2\text{R}_3$;

R₃ — низший алкил, галоидзамещен-
ный низший алкил, незаме-
щенный или замещенный арил,
аминогруппа, моно- или ди-
(низший алкил) аминогруппа,
ариламиногруппа или аралкил-
аминогруппа;

R₂ — атом водорода, низший алкил,
низший алкенил, низший алки-
нил, нитрил или низший ацил;

R₄ — атом водорода, низший алкил,
гидроксил или сульфамонил,

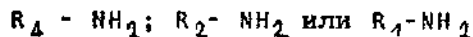
отличающийся тем, что
соединение общей формулы II



где R₅ — низший алкил;

X — атом кислорода, группа
NR₁; или NR₂, R, R₁, R₂, Y, m и n
имеют указанные значения,

35 подвергают взаимодействию с амином
формулы



40 соответственно где R₁, R₂ и R₄ имеют
указанные значения.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что при использо-
вании соединения общей формулы II,
где X означает N-R₁, его подвергают
45 взаимодействию с амином формулы
R₂-NH₂, где R₁ и R₂ имеют указанные
значения.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что при использо-
вании соединения общей формулы II,
где X означает N-R₂, его подвергают
50 взаимодействию с амином формулы
R₁-NH₂, где R₁ и R₂ имеют указанные
значения.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что при использовании
соединения общей формулы II, где X
означает кислород, его подвергают
взаимодействию с амином формулы
60 R₄-NH₂, где R₄ имеет указанные значе-
ния.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что процесс ведут в
среде безводного органического раст-
65 ворителя.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что процесс ведут при комнатной температуре или при нагревании.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что процесс ведут в нейтральных или основных условиях.

Приоритет по признакам:

06.03.79 при R - атом водорода, низший алкил;

m и n - целое число от 1 до 3;

Y - атом серы;

A - группа $\begin{array}{c} \text{N}-R_1 \\ \text{C} \\ \text{NH}-R_2 \end{array}$,

где R₁ - атом водорода, нитрил, карбоксиметил, ациламин, аралкил, карбоксиметил;

R₂ - атом водорода, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил;

X - группа NR₁ или NR₂, где R₁ и R₂ имеют указанные значения.

23.06.79 при A - группа $\begin{array}{c} \text{N}-R_1 \\ \text{C} \\ \text{NHR}_2 \end{array}$;

R₁ - гидроксил, низший алкоксил;

R₂ - нитрил;

02.08.79 при A - группа $\begin{array}{c} \text{N}-R_1 \\ \text{C} \\ \text{NHR}_2 \end{array}$;

R₁ - арилсульфамонил, группа -SO₂R₃;

5 где R₃ - низший алкил, галондзамещенный низший алкил, незамещенный или замещенный арил, аминокгруппа, моно- или ди-(низший алкил) аминокгруппа, ариламинокгруппа или аралкил-аминокгруппа.

05.03.80 при A - группа CONHR₄;

где R₄ - атом водорода, низший алкил, гидроксил или сульфамонил;

R₁ - уреидная группа;

X - атом кислорода.

Источники информации,

принятые во внимание при экспертизе

1. Патент США № 3950333, кл. C 07 D 237/06, опублик. 1977.

2. Бюлер К. и Пирсон Д. Органические синтезы, М., "Мир", 1973, т.2, с. 390.

Составитель С. Кедик

Редактор Г. Кацалап

Техред Л. Пекарь

Корректор М. Демчик

Заказ 9396/88

Тираж 446

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ЛПП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4

