

Warszawa, 17 lutego 1937 r.

URZĄD PATENTOWY



RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 24284.

Kl. 12 q, 1/02.

Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel
(Bazyleja, Szwajcaria).

Sposób wytwarzania amidyn czynnych pod względem leczniczym.

Zgłoszono 4 czerwca 1936 r.

Udzielono 15 grudnia 1936 r.

Pierwszeństwo: 21 czerwca 1935 r. (Szwajcaria).

Wykryto, że można otrzymywać nowe związki o działaniu leczniczym przeprowadzając w odpowiednie amidyny nitryle, amidy albo tioamidy kwasów fenylooksyłuszczowych podstawione dowolnie w rdzeniu fenylowym.

W celu wytwarzania nowych tych związków np. nitryle kwasów fenylooksyłuszczowych dowolnie podstawione w rdzeniu fenylowym przeprowadza się w ich imidoetery, które następnie wprowadza się w reakcję z amoniakiem względnie z aminą pierwszorzędową lub drugorzędową albo też wprost ogrzewa się nitryl z solami tych zasad.

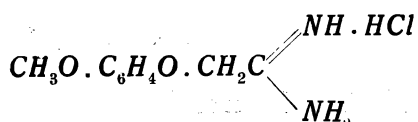
Takie same związki można również otrzymać stosując jako materiał wyjściowy podstawione przy azocie lub nie podstawione amidy kwasów fenylooksyłuszczowych

podstawionych dowolnie w rdzeniu fenylowym, przeprowadzając te amidy w amido-chlorki, które następnie wprowadza się w reakcję z amoniakiem względnie z aminą pierwszorzędową lub drugorzędową albo też działa się tymi zasadami na odpowiadające powyższym amidom tio-amidy w stanie wolnym lub in statu nascendi.

Związki otrzymane według wynalazku niniejszego powinny znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze.

Przykład I. Chlorowodór gazowy wprowadza się do oziębianej mieszaniny równocząsteczkowych ilości alkoholu i 2 - metoksy - fenoksy - aceto - nitrylu (wytworzonego np. przez reakcję chloro - aceto - nitrylu z eterem jedno - metylowym pyrotechniny w obecności wiążących kwasy środków o punkcie wrzenia 115 — 117°C pod

ciśnieniem 2 mm) i powstały chlorowodorek 2 - metoksy - fenoksy - aceto - imido - eteru rozciera się z rozpuszczalnikiem obojętnym, jak np. eterem naftowym, eterem lub benzenem. Produkt reakcji otrzymuje się w postaci bezbarwnego proszku krystalicznego wrażliwego na wilgoć. 24,5 części wagowych chlorowodoru 2 - metoksy - fenoksy - aceto - imido - eteru wstrząsa się z roztworem alkoholowym 2,2 części wagowych amoniaku aż do zniknięcia tworzącego się początkowo chlorku amonowego. Następnie oddestylowuje się alkohol, a pozostałość przekrystalizowuje z acetonu. Otrzymany chlorowodorek 2 - metoksy - fenoksy - etenilo - amidyny o wzorze:

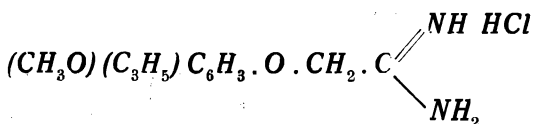


o punkcie topnienia 114 — 116°C jest bezbarwnym proszkiem krystalicznym łatwo rozpuszczalnym w wodzie.

Zamiast chlorowodoru 2 - metoksy - fenoksy - aceto - imido - eteru można również stosować inną sól chlorowco-wodową, jak np. bromo-wodorek.

Przykład II. Chlorowodor gazowy wpuszcza się do oziębianej mieszaniny równocząsteczkowych ilości alkoholu i 2 - metoksy - 6 - alylo - fenoksy - aceto - nitrylu (wytworzonego np. przez działanie chloro-aceto - nitrylu na 2 - metoksy - 6 - alylo - fenol w obecności wiążących kwasy środków o punkcie wrzenia 127 — 130°C pod ciśnieniem 1 mm) i produkt reakcji, jak podano w przykładzie I, rozciera się z rozpuszczalnikiem obojętnym. Otrzymuje się chlorowodorek 2 - metoksy - 6 - alylo - fe-

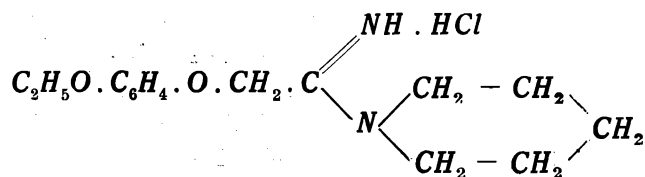
noksy - aceto - imido - eteru w postaci bezbarwnego proszku krystalicznego. 28,5 części wagowych chlorowodoru tego imido - eteru wstrząsa się z 2,2 części wagowych amoniaku i 100 części wagowych alkoholu. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość przekrystalizowuje z małej ilości acetonu. Wytworzony chlorowodorek 2 - metoksy - 6 - alylo - fenoksy - etenilo - amidyny o wzorze:



jest bezbarwnym proszkiem krystalicznym o punkcie topnienia 135 — 137°C rozpuszczającym się łatwo w wodzie.

Zamiast chlorowodoru 2 - metoksy - 6 - alylo - fenoksy - aceto - imido - eteru można również dobrze zastosować inną sól, jak np. siarczan lub metylo - siarczan 2 - metoksy - 6 - alylo - fenoksyacetoimido-eteru, albo nawet wolną zasadę.

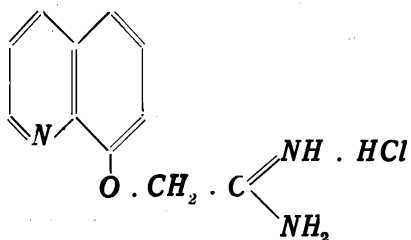
Przykład III. 2 - etoksy - fenoksy - aceto - nitryl (wytworzony np. z jedno - etylowego eteru pyro - katechiny i chloro - aceto - nitrylu w obecności wiążących kwasy środków o punkcie wrzenia 125 — 127°C pod ciśnieniem 4 mm i o punkcie topnienia 44°C) przeprowadza się, jak w przykładzie I, w chlorowodorek 2 - etoksy - fenoksy - aceto - imido - eteru. 26 części wagowych tego związku wstrząsa się z 9 częściami wagowymi piperydyny i 100 częściami wagowymi alkoholu. Po przeróbce, jak w przykładzie I, otrzymuje się chlorowodorek 2 - etoksy - fenoksy - etenilo - piperydino - amidyny o wzorze:



jako bezbarwny proszek krystaliczny o punkcie topnienia 157°C łatwo rozpuszczający się w wodzie.

Reakcja ta udaje się również, jeżeli wyżej wymieniony nityl podda się działaniu soli piperydyny.

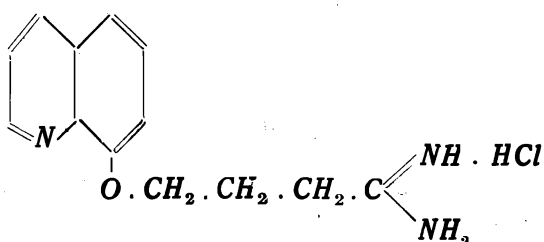
Przykład IV. Przez wprowadzanie chlorowodoru gazowego do alkoholowego roztworu chinolino - 8 - oksy - aceto - nitylu (wytworzonego przez reakcję 8 - oksy - chinoliny z chloro - acetonitrylem o punkcie topnienia 122°C) otrzymuje się dwuchlorowoderek chinolino - 8 - oksy - aceto - imido - eteru. 30 części wagowych dwuchlorowodoru imido - eteru wstrząsa się z alkoholowym roztworem 4 części wagowych amoniaku, następnie roztwór przesącza się i odparowuje. W ten sposób otrzymuje się jednochlorowoderek chinolino - 8 - oksy - etenilo - amidyny o wzorze:



jako bezbarwny proszek krystaliczny o punkcie topnienia 204°C.

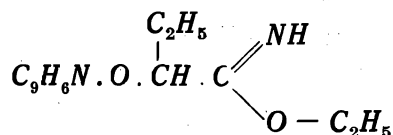
Ten sam produkt końcowy otrzymuje się również stosując jako materiał wyjściowy chinolino - 8 - oksy - aceto - amid względnie tio - amid.

Przykład V. Chinolino - 8 - oksy - *n* - butyro - nityl (o punkcie topnienia 66 — 67°C otrzymany sposobem podanym w przykładzie IV) przeprowadza się w dwuchlorowoderek chinolino - 8 - oksy - *n* - butyro - imido - eteru. 33 części wagowe tego związku wstrząsa się z alkoholowym roztworem 4 części wagowych amoniaku. Po skończonej reakcji oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość przekształca się z małej ilości wody. Wytworzony chlorowoderek chinolino - 8 - oksy - *n* - butenilo - amidyny o wzorze:



topnieje w temperaturze 248°C.

Zamiast chinolino - 8 - oksy - *n* - butyro - imido - eteru można również stosować inne chinolino - 8 - oksy - butyro - imido - etery, jak np. związek o wzorze:



W podobny sposób można również otrzymywać związki podane na następującej tabeli:

				punkt topnienia
chlorowoderek 2 - metoksy - fenoksy - etenilo - as -	dwuetylo - amidyny			134—136°C
"	"	"	" - as- <i>n</i> -dwubutylo-amidyny	115—117°C
"	"	"	" - as - dwuetylo - amidyny	138—139°C
"	"	"	benzylo - amidyny	133—135°C
"	"	"	" β - β - β - dwuetylo - fenylo -	
			- etylo - amidyny	180—182°C
winian	"	"	" - <i>N</i> - dwuetylo - amino -	
			- etylo amidyny	125°C
chlorowoderek	"	"	" - fenylo - amidyny	123—125°C
"	2 - metoksy - fenoksy -	butenilo - amidyny		116—118°C

	punkt topnienia
chlorowodorek 2 - metoksy - 6 - alylo - fenoksy - etenilo - as -	
- dwuetylo - amidyny	123—125°C
" 2 - metoksy - 6 - alylo - fenoksy - etenilo -	
- piperydino - amidyny	129—132°C
" 2 - etoksy - fenoksy - etenilo - amidyny	117—119°C
" 3 - metoksy - fenoksy - etenilo - amidyny	135°C
" " " " piperydino - amidyny	141—143°C
" 4 - metoksy - fenoksy - etenilo - amidyny	120—122°C
" " " " benzylo - amidyny	108°C
" " " " β - fenylo - etylo -	
- amidyny	189°C
" " " " piperydino - amidyny	168—170°C
" 2 - alylo - 4 - metoksy - fenoksy - etenilo - amidyny	93—95°C
" " " " " - as - dwuetylo -	
- amidyny	121—123°C
" " " " " - piperydino -	
- amidyny	152—154°C
dwuchlorowodorek chinolino - 8 - oksy - etenilo - piperydino - amidyny	208—210°C
jednochlorowodorek " " " " β - fenylo - etylo -	
- amidyny	181—182°C
" " " " - 6 - oksy - etenilo - amidyny	249—250°C

Następujące jeszcze nieznanne materiały wyjściowe wytworzono podobnie jak w przykładach I—V:

3 - metoksy - fenoksy - aceto - nitryl o punkcie wrzenia 121—125°C pod ciśnieniem 4 mm wytworzono z jednometylowego eteru rezorcyny i chloro - aceto - nitrylu,

4 - metoksy - fenoksy - aceto - nitryl o punkcie wrzenia 142—145°C pod ciśnieniem 5 mm wytworzono z jednometylowego eteru hydro - chinonu i chloro - aceto - nitrylu,

2 - alylo - 4 - metoksy - fenoksy - aceto - nitryl o punkcie wrzenia 140 — 143°C pod ciśnieniem 2 mm wytworzono z 2 - alylo - 4 - metoksy - fenolu i chloro - aceto - nitrylu,

chinolino - 6 - oksy - aceto - nitryl o punkcie topnienia 108°C — wytworzono z

6 - oksy - chinoliny i chloro - aceto - nitrylu.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania amidyn czynnych pod względem leczniczym, znamienny tym, że podstawione dowolnie w rdzeniu fenylo - wym pochodne kwasów fenylo - oksy - tłuszczowych, jak np. ich nitryle, imido - etery, amidohaloidki lub tio - amidy zadaje się amoniakiem, aminami pierwszorzędowymi lub drugorzędowymi względnie ich solami.

Gesellschaft
für Chemische Industrie
in Basel.

Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.