

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

48490

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 20.XII.1960 (P 95 373)

Pierwszeństwo: 24.V.1960 Wielka Brytania

Opublikowano: 15.X.1964

Kl. 12 o, 17/04

MKF C 07 c

UKD

129/12

129/12

Współtwórcy wynalazku: Eric Walton, Graham Keith Ruffell

Właściciel patentu: The Wellcome Foundation Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania benzyloguanidyn



1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania benzyloguanidyn o podanym na rysunku wzorze, w którym Z^1 oznacza atom chlorowca lub grupę metylową, trójfluorometylową lub nitrową, R^1 , R^2 , R^3 i R^4 są takie same lub różne i oznaczają grupę alkilową, a dowolne trzy z symboli Z^1 , R^1 , R^2 , R^3 i R^4 mogą oznaczać atom wodoru.

Stwierdzono, że benzyloguanidyny o wzorze jak na rysunku i ich sole addycyjne z kwasami selektywnie obniżają działanie nerwu współczulnego i mają bardzo mały wpływ lub wcale nie wpływają na czynności nerwu przywspółczulnego (parasympatycznego) lub centralnego. Są one przeto korzystne przy stosowaniu w chorobie nadciśnienia.

Aktywność benzyloguanidyn i ich soli wynika z ich zasadowego charakteru. W solach nie ma znaczenia kwas zastosowany do ich wytworzenia, z tym, że korzystnie musi on być farmakologicznie i farmaceutycznie dopuszczalny, np. może to być kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, mlekowy, cytrynowy, winowy, bursztynowy, szczawianowy, p-toluenosulfonowy lub maleinowy.

Korzystnymi benzyloguanidynami o podanym wzorze i ich solami addycyjnymi są takie, w których R^1 oznacza atom wodoru, R^2 i R^3 są takie same lub różne i każdy z nich oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R^4 oznacza atom wodoru lub grupę metylową lub etylową. Szczególnie korzystnymi benzyloguanidynami i ich solami addy-

2

cyjnymi są N-benzylo-N',N''-dwumetyloguanidyna, N-2-bromo- i N-2,4-dwuchlorobenzyloguanidyna, N-2-chlorobenzylo-N'-metyloguanidyna, N-2-bromo-, N-2-chloro-, N-2-metylo- i N-3-metylo-benzylo-N',N''-dwumetyloguanidyna i N-2-metylobenzylo N'-metylo-N''-etyloguanidyna.

Według wynalazku otrzymuje się związki o wzorze jak na rysunku, jeżeli na guanidynę o wzorze $R^5N = C(NR^6R^7)(NR^8R^9)$ lub na jej sole działa się związkiem o wzorze $R^{10}X$, przy czym R^5 oznacza grupę benzyłową, atom wodoru lub grupę R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , które wyżej zostały określone, zaś R^6 oznacza jedną z pozostałych pięciu grup, wymienionych jako podstawniki dla R^5 , — R oznacza jedną z czterech pozostałych grup, R^8 — jedną z trzech, R^9 — jedną z dwóch pozostałych, a R^{10} — ostatnią pozostałą grupę z tym, że R^{10} nie może oznaczać wodoru, natomiast X oznacza atom taki jak atom chlorowca. Można także otrzymywać benzyloguanidyny przez reakcję amoniaku lub pochodnej amoniaku z soli S — podstawionego izotiomocznika lub przez reakcję soli amoniaku lub pochodnej amoniaku z izotiomocznikiem lub soli amoniaku lub pochodnej amoniaku z cyjanamidem, przy czym ta ostatnia metoda jest ograniczona do wytwarzania takich benzyloguanidyn o wzorze jak na rysunku, w których co najmniej R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru. Pochodną amoniaku może być I- i II-rzęd. amina, a solą amonową może być siarczan, tiocyjanian, lub benzonosulfonian amonu.

Sole addycyjne benzyloguanidyn z kwasami wytworzone w wyżej opisany sposób mogą być przekształcone podczas albo po zakończeniu reakcji w inne sole. Np. chlorowodorki można wytwarzać z jodowodorków przez reakcję z chlorkiem srebra lub przez ogrzewanie z metanolem w roztworze chlorowodoru.

Benzyloguanidyny i ich sole addycyjne z kwasami w połączeniu z dopuszczalnym nośnikiem można stosować w postaci preparatów farmaceutycznych, które wytwarza się w znany sposób przez mieszanie składników. Do podawania doustnego, subtelnie sproszkowaną lub zgranulowaną benzyloguanidynę lub jej sól miesza się z rozcieńczalnikami i środkami dyspergującymi i powierzchniowo-czynnymi. Można ją również podawać w postaci roztworu w wodzie lub w syropie, w kapsułkach lub opłatkach, w stanie suchym, jak też w zawiesinie, jeżeli doda się czynnika zawieszającego. Preparaty benzyloguanidynowe mogą być stosowane w tabletkach — jeżeli doda się do nich środków wiążących, lub w zawiesinie w wodzie lub w syropie lub w oleju, lub w emulsji woda/olej, jeżeli doda się czynników zapachowych i smakowych, konserwujących, zawieszających, zagęszczających i emulgujących. Granulki lub tabletki mogą mieć powłokę. Do podawania pozajelitowego benzyloguanidyna lub jej sól mogą występować w wodnych lub niewodnych roztworach iniekcyjnych, które mogą zawierać przeciwutleniacze, czynniki buforujące, bakteriostatyczne, substancje rozpuszczalne, które powodują, że związek staje się izotoniczny, z krwią lub w wodnych zawiesinach z dodatkiem czynników zawieszających i zagęszczających. Roztwory do iniekcji przygotowywane na poczekaniu można wytwarzać ze sterylnych pigulek, granulek lub tabletek, zawierających rozcieńczalniki, czynniki dyspergujące i powierzchniowo-czynne oraz czynniki wiążące. Benzyloguanidyna i jej sole mogą także występować w czopkach i pesariach przez połączenie substancji czynnej z podstawą do czopków.

Dawkowanie benzyloguanidyn i ich soli addycyjnych z kwasami, zależy od wielu różnych czynników takich jak aktywność i toksyczność poszczególnych benzyloguanidyn lub ich soli, sposobu i częstotliwości podawania i sposobu wytwarzania preparatu. Zakres dawkowania jednakże wynosi na ogół 5—500 mg. Przy stałym stosowaniu leku pożądane jest zazwyczaj podawanie dwa lub trzy razy dziennie.

Wynalazek wyjaśniają następujące przykłady, w których wszystkie temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) 2-bromobenzyloaminę (12,5 g), siarczan S — metyloizotiuronowy (10,0 g) i wodę (20 ml) umieszczono w kolbie Erlenmayera na 100 ml. Mieszaninę ogrzewano w ciągu 1½ godziny na łaźni parowej pod wyciągiem, podczas tego uchodził metylomerkaptan (objawiający się przykrym zapachem). Następnie mieszaninę reakcyjną oziębiono i rozcieńczono alkoholem (100 ml). Wydzielony bezbarwny stały produkt zebrano i przemycyło alkoholem. Produkt topniał w wodzie w temperaturze 230—232°. Po przekrystalizowaniu z wody temperatura topnienia wynosiła 247—248°. Jego skład odpowiadał siarczanowi 2-bromobenzyloguanidyny.

b) Mieszaninę 2-bromobenzyloaminy (14,0 g), siarczanu S — metyloitiuronowego (10,0 g) i wody (30 ml) ogrzewano na łaźni parowej w ciągu około 1/2 godziny, przy czym wydzieliał się metylomerkaptan. Wytrącił się biały stały produkt składający się z siarczanu 2-bromobenzyloguanidyny, który po zebraniu, przemyciu alkoholem i eterem i po przekrystalizowaniu w wodzie topniał w temperaturze 244—246°.

Przykład II. Jodowodorek N-etylo-S-metyloizotiomocznika, o temperaturze topnienia 83—85° (5,29 g). 2-chlorobenzyloaminę (3,2 g) i wodę (3 ml) ogrzewano w temperaturze 100° w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, przy czym wydzieliał się metylomerkaptan. Mieszaninę odparowano do sucha w próżni i pozostały olej zalkalizowano nadmiarem mocnego roztworu wodorotlenku sodowego. Wydzieloną zasadę wyekstrahowano eterem i wyciąg odparowano. Pozostałość rozpuszczono w etanolu i dodano mały nadmiar kwasu bursztynowego. Przez dodanie eteru otrzymano wodorobursztynian N-2-chlorobenzylo-N'-etyloguanidyny, który po przekrystalizowaniu z wody, a po tym z etanolu występował w postaci kryształów, o temperaturze topnienia 152—153°.

Przykład III. Roztwór 2,4-dwuchlorobenzyloaminy (4,2 g) w etanolu (10 ml) i roztwór siarczanu N, S-dwumetyloizotiomocznika (5,5 g) w wodzie (10 ml) zmieszano i ogrzewano w temperaturze 100° w ciągu 3 godzin. Produkt odparowano do sucha i pozostałą żywicę przeprowadzono w zasadę przez dodanie roztworu wodorotlenku sodowego. Wyekstrahowano ją eterem i oleistą zaasądę, po usunięciu eteru rozpuszczono w małym nadmiarze

Przykłady od IV do XIV

Przykład	Z ¹	Z ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Sól	Rozpuszczalnik do krystalizacji	Temperatura topnienia
IV	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	jodowodorek	etanol/eter	191-196°
V	2-Cl	H	H	H	H	H	siarczan	gorąca woda	237-240°
VI	2-NO ₂	H	H	H	H	H	siarczan	etanol/woda	225-228°
VII	2,4-Cl ₂	H	H	H	H	H	siarczan	etanol/woda	219-220°
VIII	2-Br	H	CH ₃	H	H	H	jodowodorek	metanol/woda	138-141°
IX	2-Cl	H	CH ₃	H	H	H	jodowodorek	eter/propanol	112-115°
X	2-CH ₃	H	CH ₃	H	H	H	jodowodorek	etanol/eter	157-160°
XI	2-Br	H	CH ₃	H	CH ₃	H	jodowodorek	etanol/eter	178-181°
XII	3-Cl	H	CH ₃	H	CH ₃	H	jodowodorek	metanol	216-218°
XIII	3-NO ₂	H	CH ₃	H	CH ₃	H	jodowodorek	metanol/eter	227°
XIV	3-CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H	jodowodorek	metanol/etanol	233-234°

5 kwasu solnego. Roztwór w kwasie solnym odparowano do sucha i pozostałość przekrystalizowano w mieszaninie etanolu i eteru. Otrzymano chlorowodorek N-2,4-dwuchlorobenzyl-N'-metyloguanidyny, o temperaturze topnienia 177 — 184°.

Przykład XV. Do roztworu 2-chlorobenzylaminy (23 g) w eterze (100 ml) dodano roztwór izotiocyanianu metylu (11,5 g) w eterze (50 ml) łagodnie wstrząsając i po 5 minutach N-2-chlorobenzyl-N'-metylotiomocznik wydzielił się w postaci białego, krystalicznego produktu, o temperaturze topnienia 118—123°. Produkt ten zebrano, rozpuszczono w metanolu (60 ml) i traktowano jodkiem metylu (20 ml). Po ogrzewaniu do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1/2 godziny (najpierw ogrzewa się samorzutnie), mieszaninę odparowano, a pozostałość krystalizowano z metanolu i eteru. Otrzymano jodowodorek N-2-chlorobenzyl-N'S-dwumetyloizotiomocznika, o temperaturze topnienia 173 — 176°. Część tego jodowodoru (31 g) przeprowadzono w zasadę przez wytrząsanie z nadmiarem węglanu sodowego (30 g) w wodzie (75 ml) i w tym samym czasie ekstrahowano eterem. Wyciąg eterowy osuszono i odparowano. Otrzymano bezbarwny syrop, który rozpuszczono ponownie w rozcieńczonym kwasie solnym, w takiej ilości, żeby otrzymać wartość pH w roztworze = 5,0. Roztwór ten stężono do objętości około 50 ml przez odparowanie w próżni, traktowano 35%-ową wodną metyloaminą (100 ml) i metanolem w ilości odpowiedniej do utworzenia jednorodnego roztworu który ogrzewano łagodnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Roztwór odparowano do sucha i białą, stałą pozostałość przekrystalizowano z metanolu i acetonu. Otrzymano siarczan N-chlorobenzyl-N',N''-dwumetyloguanidyny, o temperaturze topnienia 276 — 278°.

Przykład XVI. Izotiocyanian 2-bromobenzylu (9 g) dodano do 0,880 roztworu amoniaku (100 ml) i etanolu (35 ml) i utworzony roztwór ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 1/2 godziny. Nadmiar amoniaku usunięto przez odparowanie do sucha w próżni. Pozostałość przekrystalizowano z wodnego roztworu etanolu i otrzymano 2-bromobenzylotiomocznik, o temperaturze topnienia 127 — 128°. Część tego produktu (5,05 g) zawieszono w etanolu (5 ml) i jodku metylu (4,26 g) i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut. Utworzony roztwór odparowano łagodnie w celu usunięcia nadmiaru metylu. Dodanie eteru spowodowało wykrystalizowanie jodowodoru N-2-bromobenzyl-S-metyloizotiomocznika, o temperaturze topnienia 126 — 127,5°. Część tego produktu (3,5 g) z wodnym etanolem (50%-owym, 5 ml) i z roztworem dwumetyloaminy (50%-owym w metanolu, 0,9 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2³/₄ godziny. Po pozostawieniu w temperaturze pokojowej na noc dodano dalszą ilość 50%-owego roztworu metanolowego dwumetyloaminy (0,5 ml) i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2¹/₂ godzin. Mieszaninę odparowano do sucha w próżni i pozostałość krystalizowano z n-propanolu i eteru. Otrzymano jodowodorek N-2-bromobenzyl-N',N'-dwumetyloguanidyny, o temperaturze topnienia 162—163¹/₂°.

Przykład XVII. Jodowodorek N-2-chlorobenzyl-N',S-dwumetyloizotiomocznika (przykład XV) (3,6 g) rozpuszczony w etanolu (10 ml) traktowano 33%-owym roztworem wodnym etyloaminy (5 ml) i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po odparowaniu w próżni otrzymano żywicę, która wykryształizowała z mieszaniny acetonu i eteru, dając jodowodorek N-2-chlorobenzyl-N'-etylo-N''-metyloguanidyny, o temperaturze topnienia 102 — 105°.

Przykład XVIII. Do roztworu 2-metylobenzylaminy (12 g) w eterze (100 ml) dodano roztwór izotiocyanianu metylu (7,3 g) w eterze. Po około 15 minutach, zebrano utworzony krystaliczny osad składający się z N-metylo-N'-2-metylobenzylotiomocznika. Topił się on w temperaturze 130 — 135°.

Ten tiomocznik (12 g) w metanolu (100 ml) traktowano jodkiem metylu (7,2 ml), mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym oziębiono. Dodanie eteru spowodowało wytrącenie białego krystalicznego osadu, o temperaturze topnienia 121 — 123° i składającego się z jodowodoru N,S-dwumetylo-N'-2-metylobenzylotiomocznika.

Roztwór tego jodowodoru (7,9 g) w gorącej wodzie (30 ml) traktowano 28%-owym roztworem wodnym metyloaminy (6 ml) i metanolu (30 ml) otrzymując przezroczysty roztwór. Mieszaninę łagodnie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin, odparowano w próżni do sucha i pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny metanolu i eteru. Otrzymano jodowodorek N,N'-dwumetylo-N''-2-metylobenzylguanidyny, o temperaturze topnienia 187 — 189°.

Przykład XIX. Jodowodorek N,S-dwumetylo-N'-2-metylobenzylotiomocznika (Przykład XVIII) (8 g) rozpuszczony w ciepłej wodzie (40 ml) traktowano 33%-owym roztworem wodnym etyloaminy (8 ml) i taką ilością etanolu, żeby otrzymać przezroczysty roztwór (około 30 ml). Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 12 godzin, po czym odparowano w próżni. Otrzymano syrop, który przekrystalizowany z metanolu i eteru dał jodowodorek N-etylo-N'-metylo-2-metylobenzylguanidyny, o temperaturze topnienia 142 — 146°.

Przykład XX. Izotiocyanian 2-bromobenzylu (9,2 g) dodano do roztworu etyloaminy w wodzie ((6,8 ml) 33% ciężar (objętość) i mieszaninę ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 5 minut, po czym dodano (10 ml) etanolu w celu rozpuszczenia oleju. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, następnie odparowywano w próżni, aż do oddzielenia się oleju. Mieszaninę oziębiono i zaszczipiono. Otrzymano N-2-bromobenzyl-N'-etylotiomocznik, o temperaturze topnienia 110,5 — 111,5°. Część tego produktu (10,95 g) zawieszono w etanolu (20 ml) i dodano jodek metylu (7,1 g). Nastąpiło wydzielenie się ciepła i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut. Dodano dalszą ilość jodku metylu (2,3 g) i mieszaninę ogrzewano w ciągu 5 minut. Nadmiar jodku metylu oddestylowano, pozostałość oziębiono i dodano eteru. Otrzymano jodowodorek N-2-

bromobenzylo-N'-etylo-S-metyloizotiomocznika, o temperaturze topnienia 145 — 146°. Część jego (2,0 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z etanolem (10 ml) i wodną metyloaminą (7,5 ml, 40%) w ciągu 4 i 1/2 godziny. Wydzielał się metylomerkaptan. Roztwór odparowano do sucha w próżni i pozostałość krystalizowano z n-propanolu i eteru. Otrzymano jodowoderek N-2-bromobenzylo-N'-etylo-N''-metyloguanidyny, o temperaturze topnienia 137,5 — 138,5°.

Przykład XXI. Izotiocyanian 2-chlorobenzylo (6,62 g) dodano do roztworu wodnej metyloaminy (10 ml, 35%) i etanolu (10 ml). Podczas reakcji wydzielilo się ciepło, po czym reakcja osłabła, mieszaninę ogrzewano w ciągu 5 minut na łaźni parowej. Następnie roztwór zatężono w próżni aż do wystąpienia krystalizacji. Po oziębieniu mieszaniny, stały produkt odsączono, przemyto wodnym alkoholem i otrzymano N-2-chlorobenzylo-N'-metylotiomocznika, o temperaturze topnienia 118 — 121°. Część tego produktu (7,55 g) przeprowadzono w jodowoderek N-2-chlorobenzylo-N',S-dwumetyloizotiomocznika (jak opisano w przykładzie XX), część (3,56 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z roztworem dwumetyloaminy w metanolu (10 ml, 50%) w ciągu 8 godzin. Wydzielał się metylomerkaptan. Roztwór odparowano do sucha w próżni, pozostałość zalkalizowano roztworem wodorotlenku sodowego i olej ekstrahowano benzolem i eterem. Dodano do wyciągu nadmiar kwasu bursztynowego w etanolu, przy czym utworzony olej powoli krystalizował. Po kilku krystalizacjach z n-propanolu i eteru otrzymano czysty wodorobursztynian N-2-chlorobenzylo-N',N''-trójmetyloguanidyny, o temperaturze topnienia 112 — 114°.

Przykład XXII. N-benzylo-N'-etylotiomocznik (21,6 g) zawieszono w etanolu (10 ml) i dodano jodek metylu (25 ml), przy czym wydziela się ciepło, powodujące łagodne wrzenie. Po pozostawieniu w temperaturze pokojowej w ciągu 25 minut roztwór stężono w próżni. Wykrystalizował jodowoderek N-benzylo-N'-etylo-S-metyloizotiomocznika, o temperaturze topnienia 123—124°.

Część jego zalkalizowano i przekształcono w wodoroszczawian, o temperaturze topnienia 97 — 99°. Część soli (2,98) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z roztworem metyloaminy w metanolu (25 ml, 40%) ciężar (objętość) i wody (15 ml) w ciągu 5 godzin. Roztwór odparowano do sucha w próżni i pozostałość rozpuszczono w rozcieńczonym kwasie solnym, przemyto eterem w celu usunięcia związków niezasadowych. Roztwór w kwasie solnym zalkalizowano roztworem wodorotlenku sodowego i olej ekstrahowano eterem. Eterowe wyciągi odparowano do sucha i dodano roztwór kwasu szczawiowego w n-propanolu, a następnie eter. Wykrystalizował wodoroszczawian N-benzylo-N'-etylo-N''-metyloguanidyny, o temperaturze topnienia 162 — 163°.

Przykład XXIII. Izotiocyanian benzylo

(14,9 g) dodawano powoli do roztworu n-propyloaminy (15 ml) w n-propanolu (20 ml) oziębiając wodę w celu zmniejszenia reakcji egzotermicznej. Utworzony roztwór po pozostawieniu w temperaturze pokojowej w ciągu 20 minut, odparowano do sucha w próżni i pozostałość krystalizowano z mieszaniny benzenu i lekkiej frakcji nafty (temperatura wrzenia 60 — 80°). Otrzymano N-benzylo-N'-n-propyloiomocznik o temperaturze topnienia 93 — 94°. Część tego produktu (16,5 g) dodano do jodeku metylu (20 ml), w którym rozpuszczał się przy lekkim ogrzewaniu. Po pozostawieniu na 1/2 godziny w temperaturze pokojowej roztwór odparowano do suchości w próżni i pozostałość powoli krystalizowała przy dodaniu eteru. Otrzymano surowy jodowoderek N-benzylo-S-metylo-N'-n-propyloizotiomocznika, o temperaturze topnienia 71—76°, którego nie oczyszczano dalej. Część jodowodoru (3,5 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z roztworem metyloaminy w metanolu (20 ml, 40%) w ciągu 5 1/2 godziny. Utworzony roztwór odparowano do sucha w próżni, pozostałość rozpuszczono w rozcieńczonym kwasie solnym, roztwór przemyto i zalkalizowano roztworem wodorotlenku sodowego, olej ekstrahowano eterem. Wyciągi odparowano do sucha, w próżni, i dodano roztwór kwasu szczawiowego n-propanolu, a następnie octanu etylu i eteru. Wykrystalizował wodoroszczawian N-benzylo-N'-metylo-N''-n-propyloguanidyny, o temperaturze topnienia 158,5 — 159,5°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania benzyloguanidyn o wzorze podanym na rysunku, w którym Z¹ oznacza atom chlorowca lub grupę metylową trójfluorometylową lub nitrową, R¹, R², R³ i R⁴ są takie same lub różne i oznaczają grupę alkilową, a dowolne trzy z symboli Z¹, R¹, R², R³ i R⁴ mogą też oznaczać atom wodoru, znamienny tym, że guanidynę o wzorze R⁵N = C(NR⁶R⁷)(NR⁸R⁹) lub jej sól wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze R¹⁰X, przy czym R⁵ oznacza grupę benzylową, grupę R¹, R², R³ lub R⁴, albo atom wodoru, R⁶ oznacza jedną z pozostałych pięciu grup wymienionych jako podstawniki dla R⁵, R⁷ — jedną z czterech pozostałych grup, R⁸ — jedną z trzech, R⁹ — jedną z pozostałych dwu, a R¹⁰ ostatnią pozostałą grupę z tym, że R¹⁰ nie może oznaczać wodoru, a X — oznaczać atom taki jak atom chlorowca i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że wprowadza się w reakcję amoniak, lub pochodną amoniaku z solą S — podstawionego izotiomocznika lub z izotiomocznikiem lub solą albo pochodną amoniaku z cyjanamidem, a uzyskany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

