

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67156

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12o,17/04

Zgłoszono: 24.IX.1968 (P 129 208)

Pierwszeństwo: 26.IX.1967 dla zastrz.
2 i 6
Szwajcaria

MKP C07c 129/12

Opublikowano: 28.II.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: John B. Bream, Claude W. Picard

Właściciel patentu: Dr A. Wander A.G., Berno (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych acetyloguanidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych acetyloguanidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza chlor albo rodnik metylowy oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Związki o ogólnym wzorze 1 mogą występować ewentualnie w postaci odmiany tautomerycznej przedstawionej na rysunku wzorem 2.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 oraz ich sole addycyjne z kwasami otrzymuje się w reakcji związków o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, z guanidyną lub w reakcji reaktywnych, funkcyjnych pochodnych kwasowych związków o ogólnym wzorze 3 z guanidyną lub w reakcji amoniaku ze związkami o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza reaktywny rodnik, odszczepiający się w czasie reakcji taki jak niższa grupa alkoksylowa albo alkilomerkapto, na przykład grupa metoksylowa, albo metylotio, albo ewentualnie aktywowane przez podstawniki grupy aryloalkilotio, jak na przykład grupa p-nitrobenzylotio. Otrzymane w postaci soli związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w wolne związki o wzorze 1, a te ewentualnie przeprowadza się następnie w sole addycyjne z kwasami.

Reakcję guanidyny ze związkami o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, lub z reaktywnymi, funkcyjnymi pochodnymi

2

kwasowymi związkami o ogólnym wzorze 3, takimi jak halogenki, korzystnie chlorki lub bromki, albo niższe estry alkilowe, prowadzi się korzystnie w obojętnym w warunkach reakcji organicznym rozpuszczalniku, na przykład w izopropanolu, toluenie i innych, albo też bez rozpuszczalnika w zakresie temperatur od temperatury pokojowej (20—25°C) do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Najkorzystniej jednak reakcję prowadzi się w zakresie temperatur od temperatury pokojowej do 80°C tak długo, dopóki za pomocą odpowiedniej próby, na przykład chromatografii cienkowarstwowej, da się stwierdzić, że w zasadzie cała ilość substratów przereagowała. W przypadku, gdy jako reaktywne, funkcyjne pochodne kwasowe związków o ogólnym wzorze 3 stosuje się ich halogenki i chce się otrzymać związki o ogólnym wzorze 1 w postaci wolnych zasad należy przeprowadzić reakcję w obecności środka wiążącego kwas, na przykład trójetyloaminy, albo przy zastosowaniu co najmniej 100% nadmiaru guanidyny.

W przypadku prowadzenia wyżej omówionej reakcji bez dodania środka wiążącego kwas lub bez nadmiaru guanidyny, otrzymuje się sole związków o ogólnym wzorze 1, które można przeprowadzić w wolną zasadę na przykład przez działanie rozcieńczonymi, wodnymi roztworami wodorotlenków metali alkalicznych, a następnie ewentualnie wyodrębnić drogą ekstrakcji itp.

Otrzymane w ten sposób związki o ogólnym

wzorce 1 można ewentualnie następnie przeprowadzić w addycyjne sole z kwasami.

Reakcję amoniaku ze związkami o ogólnym wzorze 4, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie, prowadzi się korzystnie rozpuszczając związki o wzorze 4 w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład w izopropanolu i do tak otrzymanego roztworu dodaje się wodny stężony roztwór amoniaku. Otrzymaną w ten sposób mieszaninę reakcyjną miesza się następnie aż do zakończenia reakcji w ciągu 6–24 godzin w temperaturze 20–80°C.

Otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 wyodrębnia się następnie z mieszaniny poreakcyjnej w znany sposób, na przykład przez ekstrakcję, strącanie, tworzenie soli i następnie oczyszcza w znany sposób, na przykład przez krystalizację.

Stosowane jako związki wyjściowe, związki o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie są znane. Funkcyjne pochodne kwasowe związków o ogólnym wzorze 3 są albo również znane, albo można je otrzymać w znany sposób. Stosowane jako związki wyjściowe do reakcji z amoniakiem związki o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, zaś R_2 oznacza reaktywny rodnik odszczepiający się w czasie reakcji, są związkami nowymi.

Związki o ogólnym wzorze 4, w którym R_2 oznacza niższą grupę alkilotio, albo niższą grupę alkoksylową, albo ewentualnie podstawioną grupę aryloalkilotio, otrzymuje się w reakcji halogenków, korzystnie chlorków lub bromków związków o wzorze ogólnym 3 ze związkami o ogólnym wzorze 5, lub związkami o ogólnym wzorze 6, w którym Alk oznacza niższy rodnik alkilowy, lub z dodanymi w nadmiarze związkami o wzorze ogólnym 7, w którym Aralk oznacza ewentualnie podstawiony rodnik arylo-alkilowy, na przykład rodnik p-nitrobenzylowy, prowadzonej w obojętnym w warunkach reakcji rozpuszczalniku organicznym, na przykład w acetonie, korzystnie w temperaturze pokojowej.

Otrzymane związki o ogólnym wzorze 4 można wyodrębnić z mieszanin poreakcyjnych w znany sposób, na przykład przez wytrącenie za pomocą środka strącającego i następnie oczyszczenie na przykład przez krystalizację. Takie związki o ogólnym wzorze 4, w którym podstawnik R_2 ma inne znaczenie niż niższa grupa alkoksylowa albo alkilotio, albo ewentualnie podstawiona grupa aryloalkilotio, mogą być otrzymane w sposób analogiczny do metody powyżej opisanej. Związki o ogólnym wzorze 5, 6 i 7, stosowane w powyższej metodzie jako związki wyjściowe, są albo znane, albo mogą być syntetyzowane w sposób znany.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 stanowią w temperaturze pokojowej stałe, ewentualnie krystaliczne, zasadowe związki, które przez poddanie reakcji z odpowiednimi kwasami organicznymi lub nieorganicznymi mogą być przeprowadzone w sole addycyjne z kwasami. Z kwasów organicznych stosuje się kwas toluenosulfonowy, kwas octowy, kwas malonowy, kwas bursztynowy, kwas jabłko-

wy, kwas maleinowy, kwas winowy itd., zaś z kwasów nieorganicznych chlorowcokwasy, kwas siarkowy, kwas azotowy, kwas fosforowy itd.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole odznaczają się wyjątkowo korzystnymi właściwościami farmakodynamicznymi, w szczególności jednak działaniem przeciwnadciśnieniowym. Mogą one dlatego znaleźć ogólne zastosowanie w leczeniu nadciśnienia, a w szczególności nadciśnienia samoistnego i pochodzenia nerkowego.

Działanie przeciwnadciśnieniowe przejawia się farmakologicznie w zmniejszeniu skurczu trzeciej powieki kota przy przed i pozazwojowym podrażnieniu szyjnego odcinka nerwu sympatycznego kota. Jako miarę tego działania ustala się taką dawkę substancji działającej (ED_{50}), przy której występuje 50%-owe zmniejszenie skurczu trzeciej powieki [Caviezel R et al. Archiv Internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie 141, 331, (1963)]. W poniższej tabeli porównuje się wartości ustalone dla otrzymanych zgodnie z wynalazkiem 2,6-dwupodstawionych fenylacetyloguanidyn z wartościami znanej jako najlepiej działający środek przeciwnadciśnieniowy guanetydyny, przy czym zaznacza się wyższość otrzymanych zgodnie z wynalazkiem związków.

Substancja działająca	Zmniejszenie efektu podrażnienia odcinka szyjnego nerwu sympatycznego ED_{50} mg/kg dożylnie (u kota)
2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidyna	0,3
2,6-dwumetylofenylo-acetyloguanidyna	1,0
guanetydyna	2,0

W celu uzyskania korzystnego wyniku leczniczego, poleca się podawanie związków o ogólnym wzorze 1, w dziennej dawce od 1–10 mg. Korzystna dawka jednorazowa powinna zawierać 1–2 mg związków o ogólnym wzorze 1.

Otrzymywane, zgodnie z wynalazkiem związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole mogą być stosowane jako leki same, albo w odpowiedniej postaci leku do podawania doustnego, na przykład w postaci tabletek, drażetek, albo do podawania pozajelitowego, na przykład w postaci roztworów do wstrzykiwań.

Podane poniżej przykłady wyjaśniają wykonanie sposobu według wynalazku nie ograniczając jego zakresu. Dane dotyczące temperatur nie są korygowane.

Przykład I. 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidyna.

Roztwór 3,245 g (0,055 mola) guanidyny w izopropanolu dodaje się do roztworu 11,7 g (0,05 mola) estru etylowego kwasu 2,6-dwuchlorofenylooctowego (temperatura wrzenia 142–145°C) 12 mm Hg) w 20 ml izopropanolu. Mieszaninę reakcyjną

pozostawia się przez noc i następnie zagęszcza. Po przekrystalizowaniu pozostałości z mieszaniny metanolu z eterem otrzymuje się 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidyny w postaci białych ziaren o temperaturze topnienia 225—227°C.

Przykład II. Chlorowodorek 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidyny.

Roztwór 5,6 g (0,025 mola) chlorku kwasu 2,6-dwuchlorofenylooctowego (temperatura wrzenia 137—138°C) 12 mm Hg) w 10 ml toluenu dodaje się kroplami do mieszaniny 4,5 g (0,076 mola) guanidyny i 60 ml toluenu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 20 minut, następnie ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 2 godzin i w końcu oziębia się. Powstały przy tym osad odsącza się i celem oddzielenia chlorowodoru guanidyny przemywa się dwukrotnie, każdorazowo po 25 ml wody. Pozostałość (2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidynę), celem dalszego oczyszczenia przemywa się chloroformem i następnie rozpuszcza w 50 ml izopropanolu. Roztwór doprowadza się do wartości pH=6 etanolemym roztworem kwasu solnego i oziębia się. Wytrącone przy tym białe igły przemywa się ponownie chloroformem. Tak otrzymany chlorowodorek 2,6-dwuchlorofenyloacetyloguanidyny topi się w temperaturze 213—216°C.

Przykład III. Chlorowodorek 2,6-dwumetylofenylo-acetyloguanidyny.

Roztwór 17,8 g (0,1 mola) estru metylowego kwasu 2,6-dwumetylofenylooctowego (temperatura wrzenia 122—123°C) 11 mm Hg) w 100 ml izopropanolu dodaje się w temperaturze pokojowej do mieszanego roztworu 6,5 g (0,11 mola) guanidyny w 100 ml izopropanolu. Mieszaninę reakcyjną miesza się następnie w ciągu 1 godziny, a następnie zagęszcza w próżni. Otrzymaną podobną do gumy pozostałość składającą się z 2,6-dwumetylofenylo-acetyloguanidyny rozpuszcza się w izopropanolu i roztwór doprowadza się do wartości pH=2 za pomocą etanolowego roztworu kwasu solnego. Wydzielające się przy tym białe igły oddziela się i przemywa izopropanolem. Otrzymuje się chlorowodorek 2,6-dwumetylofenylo-acetyloguanidyny o temperaturze topnienia 229—231°C (z rozkładem).

Przykład IV. Chlorowodorek 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidyny.

Roztwór 19,5 g (0,33 mola) guanidyny w 150 ml izopropanolu zadaje się roztworem 65,7 g (0,3 mola) estru metylowego kwasu 2,6-dwuchlorofenylooctowego (temperatura wrzenia 149°C) 17 mm Hg) w 200 ml izopropanolu. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 15 minut i następnie zagęszcza w próżni. Otrzymaną białą pozostałość składającą się z 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidyny przeprowadza się w stan zawiesiny w 100 ml izopropanolu, a następnie zakwasza się etanolemym roztworem kwasu solnego. Otrzymane osad krystalizuje się z mieszaniny izopropanol/etanol i krystalizuje się powtórnie z etanolu.

Otrzymuje się chlorowodorek 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidyny w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 215—217°C.

Przykład V. 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidyna.

Roztwór 1,4 g (0,005 mola) S-metylo-N-2,6-dwuchlorofenylo-acetyloizotiomocznika w 40 ml izopropanolu zadaje się 10 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku i otrzymaną mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 15 godzin w temperaturze 60°C. Przy oziębieniu powstaje osad, który odsącza się i przemywa wodą. Otrzymuje się 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidynę w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 220—226°C.

Stosowany w powyższym przykładzie jako związek wyjściowy S-metylo-N-2,6-dwuchlorofenylo-acetyloizotiomocznik otrzymuje się w sposób podany poniżej:

a) S-metylo-izotiomocznik

Do oziębionego do temperatury 0°C roztworu 4,6 g (0,2 mola) sodu w 150 ml metanolu dodaje się 29,4 g (0,105 mola) suchego, sproszkowanego siarcznanu S-metylo-izotiomocznika i zawieszinę miesza się w ciągu dwóch godzin. Wydzielony przy tym siarczan sodu odsącza się, przesącz zagęszcza w próżni i zadaje eterem, przy tym wytrąca się S-metyloizotiomocznik o temperaturze topnienia 75—78°C (z rozkładem).

b) S-metylo-N-2,6-dwuchlorofenylo-acetylotiomocznik.

Roztwór 5,6 g (0,025 mola) chlorku kwasu 2,6-dwuchlorofenylooctowego (temperatura wrzenia 137—138°C) 12 mm Hg) w 10 ml acetonu dodaje się powoli do roztworu 4,7 g (0,052 mola) S-metylo-izotiomocznika w 120 ml acetonu, przy czym temperatura mieszaniny podnosi się do 35°C. Powstały przy tym biały osad chlorowodoru S-metylo-izotiomocznika odsącza się. Przesącz odparowuje się do sucha, przy czym jako pozostałość otrzymuje się S-metylo-N-2,6-dwuchlorofenylo-acetyloizotiomocznik o temperaturze topnienia 108—112°C. Po dwukrotnej krystalizacji z eteru dwuizopropylowego temperatura topnienia podnosi się do 125—127°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych acetyloguanidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza chlor albo grupę metylową, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, lub reaktywne, funkcyjne pochodne kwasowe związków o ogólnym wzorze 3 poddaje się reakcji z guanidyną, albo związki o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza rodnik reaktywny, odszczepiający się w warunkach reakcji poddaje się reakcji z amoniakiem, po czym z otrzymanych soli związków o ogólnym wzorze 1 wyodrębnia się ewentualnie związki o ogólnym wzorze 1 w postaci wolnej zasady, którą ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reaktywne, funkcyjne pochodne kwasowe związków o ogólnym wzorze 3 stosuje się ich halogenki albo niższe estry alkilowe.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w reakcji stosuje się związki o wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza

niższą grupę alkoksylową albo alkilotio albo ewentualnie aktywowaną przez podstawniki grupę aryloalkilotio.

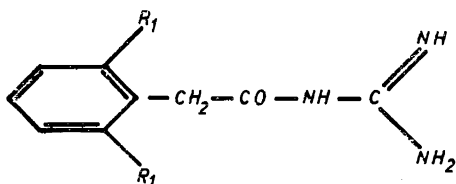
4. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że reakcję z halogenkami związków o ogólnym wzorze 3 w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, prowadzi się stcując co najmniej 100% nadmiar guanidyny.

5. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji ester metylowy kwasu 2,6-dwuchlorofenylooctowego z guanidyną, a otrzymaną 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidynę następnie przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

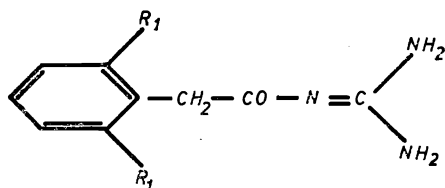
6. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji ester etylowy kwasu 2,6-dwuchlorofenylooctowego z guanidyną, a otrzymaną 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidynę następnie przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

7. Sposób według zastrz. 1, 2 i 4, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji chlorek kwasu 2,6-dwuchlorofenylooctowego z guanidyną, a otrzymaną 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidynę następnie przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

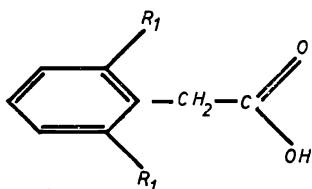
8. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**,



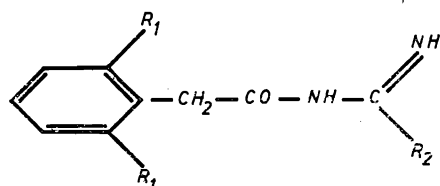
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



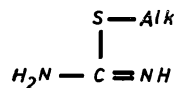
WZÓR 4

że poddaje się reakcji ester metylowy kwasu 2,6-dwumetylofenylooctowego z guanidyną, a otrzymaną 2,6-dwumetylofenylo-acetyloguanidynę następnie przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

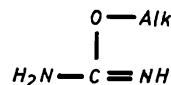
9. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji S-metylo-N-2,6-dwuchlorofenylo-acetyloizotiomocznik z amoniakiem, a otrzymaną 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidynę następnie przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

10. Sposób według zastrz. 1, 3, **znamienny tym**, że stosuje się związek o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, otrzymany w reakcji halogenków związków o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, ze związkami o ogólnym wzorze 5 lub ze związkami o ogólnym wzorze 6, w którym Alk oznacza niższy rodnik alkilowy lub ze związkami o ogólnym wzorze 7, w którym Aralk oznacza ewentualnie podstawiony rodnik aryloalkilowy.

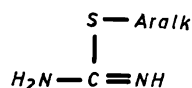
11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że stosuje się S-metylo-N-2,6-dwuchlorofenylo-acetyloizotiomocznik otrzymany w reakcji chlorku 2,6-dwuchlorofenyloacetylu z S-metyloizotiomocznikiem.



WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7