

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68983

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 04.07.1967 (P. 121 521)

Pierwszeństwo: 07.07.1966 dla zastrz.
4 i 9
25.04.1967 dla zastrz.
2, 3 i 10
Wielka
Brytania

Opublikowano: 10.10.1974

Kl. 12o,17/03

MKP C07c 127/16

Twórca wynalazku: Leslie Percy Walls

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych amidynomocznika

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych amidynomocznika o ogólnym wzorze 1, w którym Y^4 oznacza atom chlorowca, gdy Y^2 i Y^6 oznaczają atomy wodoru, a Y^3 oznacza grupę tróchlorowcometylową, nitrylową, nitrową lub atom chlorowca, albo gdy Y^3 i Y^6 oznaczają atomy chlorowca, a Y^2 oznacza atom wodoru, lub też Y^4 oznacza grupę tróchlorowcometylową lub nitrylową, gdy Y^2 , Y^3 i Y^6 oznaczają atomy wodoru lub gdy Y^6 oznacza atom wodoru i jeden z podstawników Y^2 i Y^3 oznacza również atom wodoru, a drugi oznacza atom chlorowca lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, albo Y^4 oznacza grupę nitrową, gdy Y^2 i Y^6 oznaczają atomy wodoru, a Y^3 oznacza grupę tróchlorowcometylową lub atom chlorowca. Związki te i ich sole addycyjne z kwasami wykazują działanie pasy-
tobójące przeciwko pasożytom zimniczym, toteż mogą być stosowane jako środki terapeutyczne.

Badania przeprowadzone przez F. W. S. Curd (J. Chem. Soc. 1949, str. 1732) wykazały, że pochodne 1-(N-alkilamidyno)-3-fenylomocznika nie mają właściwości przeciwmalarycznych. Badania innych pochodnych 1-amidyno-3-fenylomocznika (B. Skowrońska-Serafin i T. Urbański, Tetrahedron, 10, 12—25 (1960) wykazały, że z licznych związków z klasy 1-amino-3-fenylomocznika z jednym podstawnikiem w pierścieniu fenylowym naj-
silniejsze działanie przeciwko pasożytowi zimni-

2

cy Plasmodium gallinaceum u kurcząt wykazuje 1-amino-3(4-nitrofenylo)-mocznik.

Związki o wzorze 1 wytwarza się metodami, które jako takie są znane przy wytwarzaniu związków o analogicznej budowie chemicznej, aczkolwiek niektóre z tych metod są szczególnie korzystne ze względu na łatwość ich stosowania i możliwość stosowania w skali przemysłowej. Według wynalazku, związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę aminową, poddaje się hydrolizie lub działaniu kwasu azotowego lub związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę tioalkilową lub tioaralkilową, poddaje się utlenianiu. Proces hydrolizy prowadzi się w środowisku wodnym, działając mocnym kwasem, na przykład kwasem etanosulfonowym, metanosulfonowym lub solnym, korzystnie w temperaturze 20–90°C. Reakcji z kwasem azotowym można poddawać związki o wzorze 2 w postaci wolnej lub w postaci ich soli addacyjnych z kwasami. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w temperaturze 0—20°C. Proces utleniania związków o wzorze 2 prowadzi się korzystnie działając nadtlakiem, na przykład nadtlakiem wodoru. Jako związek o wzorze 2 szczególnie korzystnie stosuje się 3-chloro-4-cyjanofenylodwuguanid. Działając na ten związek kwasem azotowym, otrzy-

muje się 1-amidyno-3(3-chloro-4-cyano-fenilo)-mocznik, który można ewentualnie przeprowadzić w znany sposób w sól addycyjną z kwasem.

Procesowi utleniania korzystnie zwłaszcza poddaje się związki o wzorze 2, w którym X oznacza grupę tioalkilową lub tioaralkilową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie. Na przykład, przez utlenianie 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenilo)-S-alkiloizotiomocznika lub 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenilo)-S-aralkiloizotiomocznika otrzymuje się 1-amidyno-3(3-chloro-4-cyjanofenilo)-mocznik.

Związki o wzorze 2, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają podane wyżej znaczenie, a X oznacza grupę aminową, wytwarza się znanymi metodami, na przykład przez reakcję cyjanoguanidyny z chlorowodorkiem pierwszorzędowej aminy aromatycznej w rozpuszczalniku lub przez stapianie. Inną metodą jest odszczepianie siarkowodoru z izotiomocznika lub z odpowiednio podstawionej guanidyny albo z odpowiednio podstawionego amidynotiomocznika lub dwutiomocznika z dodatkiem amoniaku. Reakcje te prowadzi się w obecności tlenku lub soli ciężkiego metalu.

Podstawione przy atomie siarki pochodne tiomocznika o wzorze 2 można wytwarzać z odpowiednich 1-amidyno-3-arylotiomoczników podstawionych w rodniku fenyłowym, otrzymywanych przez reakcję odpowiednich izotiocyanianów z guanidyną.

Związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się również przez reakcję guanidyny z pochodnymi kwasu fenylokarbaminowego o ogólnym wzorze 3, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają wyżej podane znaczenie, a zwłaszcza z bezwodnikami, amidami lub estrami tego kwasu, o ogólnym wzorze 3a, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają wyżej podane znaczenie, a Z^1 i Z^2 razem oznaczają podwójne wiązanie lub Z^1 oznacza atom wodoru, a Z^2 oznacza niższą grupę alkoksylową, grupę aminową, niższą grupę alkiłoaminową lub dwualkiłoaminową, albo atom chlorowca. Guanidynę stosuje się korzystnie w postaci wolnej zasady i reakcję prowadzi w środowisku bezwodnym, ewentualnie przez stapianie. Na przykład, w celu otrzymania 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenilo)-mocznika, guanidynę poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3a, w którym Y^3 oznacza atom chloru, Y^4 oznacza grupę cyjanową, Z^1 oznacza atom wodoru, Z^2 oznacza niższą grupę alkiłoaminową, a Y^4 i Y^6 mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się także przez reakcję podstawionej aniliny o wzorze (Y^2) (Y^3) (Y^4) (Y^6) $C_6H_5NH_2$, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają wyżej podane znaczenie, z cyjanoguanidyną w środowisku wodnym, w obecności co najmniej 2 równoważników mocnego kwasu na 1 równoważnik cyjanoguanidyny. Jako cyjanoguanidynę stosuje się korzystnie pochodne kwasu guanidynokarboksylowego o ogólnym wzorze 4, w którym A oznacza grupę cyjanową, grupę o wzorze — $OCNHNO_2$ lub — $OCOCH_3$. Jako mocny kwas stosuje się korzystnie kwas solny, etanosulfonowy lub metanosulfonowy. Powstającego pośrednio dwugua-

nidu nie wyosabnia się z mieszaniny reakcyjnej, lecz traktuje nadmiarem kwasu, otrzymując amidynomocznik o wzorze 1. W razie potrzeby, na przykład w celu identyfikacji lub oczyszczenia, można jednak wyosabniać dwuguanid, stosując do reakcji tylko równoważną ilość kwasu i następnie otrzymany dwuguanid przekształcić w amidynomocznik działając drugim równoważnikiem kwasu. Na przykład, przez reakcję 3-chloro-4-cyjanoaniliny z cyjanoguanidyną otrzymuje się 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenilo)-mocznik. Jako inne przykłady tej metody można wymienić reakcję podstawionej aniliny lub jej soli addycyjnej z kwasem ze związkiem o wzorze 4, w którym A oznacza grupę NO_2NHCO — lub grupę CH_2OCO — albo reakcję alkoksycarbonyloguanidyny z pochodną aniliny o ogólnym wzorze (Y^2) (Y^3) (Y^4) (Y^6) $C_6H_5NH-MgX$, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, na przykład bromu. Reakcje tego typu są opisane w pracy E. H. Redd, Chemistry of Carbon Compounds, tom III (1954), str. 161.

Związki o wzorze 1 wytwarza się również w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 5, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają wyżej podane znaczenie, R oznacza grupę aminową, a R^1 oznacza grupę alkoksylową, tioalkilową, tio, aryloksylową lub aralkoksylową, korzystnie grupę etoksylową, poddaje się amonolizie. Proces amonolizy prowadzi się korzystnie działając alkoholowym roztworem amoniaku i stosując jako produkt wyjściowy związek o wzorze 5, w którym R^1 oznacza grupę tiometylową, R oznacza grupę aminową, Y^2 i Y^6 oznaczają atomy wodoru, Y^3 oznacza atom chloru, a Y^4 oznacza grupę cyjanową.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się także w ten sposób, że w związku ogólnym wzoru 6, w którym grupa dwuazowa jest prekursorem jednego z podstawników Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 , będącego atomem chlorowca lub grupą cyjanową, a B oznacza pozostałe grupy Y^2 , Y^3 , Y^4 lub Y^6 o wyżej podanym znaczeniu, przy czym co najmniej jeden z symboli Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 oznacza atom chlorowca lub grupę cyjanową, grupę dwuazową przeprowadza się na drodze reakcji z cyjankiem lub halogenkiem metalu alkalicznego albo miedzi, w grupę cyjanową lub chlorową. Reakcję tę prowadzi się metodami Sandmeyer'a, Korner-Contardi'ego, Gattermann'a lub Angeli'ego.

Otrzymany jednym z wyżej opisanych sposobów 1-amidyno-3-fenylomocznik podstawiony w pierścieniu fenyłowym wyosabnia się znanymi metodami w postaci zasady lub jej soli addycyjnej z kwasem, przy czym zasadę tę lub sól można następnie poddawać reakcji z kwasem, solą kwasu lub z zasadą, na przykład w roztworze lub w kolumnie do wymiany jonów i przeprowadzać w sól addycyjną z innym kwasem lub w wolną zasadę. Na przykład, przez reakcję soli addycyjnej związku o wzorze 1 z wodorotlenkiem metalu alkalicznego, zwłaszcza z wodorotlenkiem sodowym, otrzymuje się 1-amidyno-3-fenylomocznik z podstawionym rodnikiem fenyłowym w postaci wolnej zasady.

Amidynomoczniki wytwarzane sposobem według wynalazku są skuteczne przy zwalczaniu Plas-

modium gallinaceum u kurcząt i *P. vinckei* oraz *P. berghei* u myszy. Niektóre z tych związków też są skuteczne przy zwalczaniu szczepów. *P. gallinaceum* odpornych na pirymotaminę lub dwuwodorotriazynę oraz szczepu *P. berghei* odpornego na działanie chlorodiny. Związki o wzorze 1 oddziałują silniej na *P. gallinaceum* i w wielu przypadkach również na *P. vinckei*, niż znany 1-amidyno-3-(4-nitrofenylo)-mocznik, jak to wykazują niżej podane wyniki badań. Ze związków o wzorze 1 najsilniej działają na *P. vinckei* te, w których Y^4 oznacza grupę nitrylową lub trójfлуorometylową, gdy Y^2 , Y^3 i Y^6 oznaczają atomy wodoru lub gdy Y^6 oznacza atom wodoru, jeden z symboli Y^2 i Y^3 oznacza atom wodoru, a drugi oznacza atom chlorowca, jak również te, w których Y^4 oznacza atom chlorowca, gdy oba symbole Y^2 i Y^6 oznaczają atomy wodoru, a Y^3 oznacza grupę nitrylową, nitrową, trójfлуorometylową lub atom chlorowca. Przykładami takich związków są: 1-amidyno-3-(4-chloro-3-trójfлуorometylofenylo)-mocznik, 1-amidyno-3-(2-chloro-4-cyjanofenylo)-mocznik, 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenylo)-mocznik, 1-amidyno-3-(3,4-dwuchlorofenylo)-mocznik, 1-amidyno-3-(4-chloro-3-cyjanofenylo)-mocznik, 1-amidyno-3-(4-trójfлуorometylofenylo)-mocznik oraz ich sole addycyjne z kwasami. W solach tych o skuteczności ich decyduje zasada występująca w soli, a kwas ma mniejsze znaczenie, chociaż wskazane jest, aby nadawał się on z punktu widzenia farmakologicznego i farmaceutycznego. Takimi kwasami są na przykład następujące kwasy: chlorowodorowy, siarkowy, tolueno-p-sulfonowy, p-chlorobenzenosulfonowy, maleinowy lub winowy. Korzystnie jest również stosować kwas etanosulfonowy i metanosulfonowy, ponieważ dają one sole łatwiej rozpuszczalne niż większość innych soli.

Skuteczność związków o wzorze 1 przeciwko pasożytom zimnicznym jest przedstawiona w tablicach 2 i 3, a wyniki badań przeprowadzonych w analogiczny sposób ze znanymi amidynomocznikami w tablicy 1.

W tablicach tych znaczenie symbolów jest następujące:

- 3+ oznacza 1% parazytemii,
- 2+ oznacza 1—30% parazytemii,
- 1+ oznacza 30—60% parazytemii,
- ± oznacza 60% parazytemii, ale znacznie poniżej wyników porównawczych,
- oznacza brak różnicy z wynikami porównawczymi,

(T) oznacza zwierzęta zostały uśmiercone.

Wyniki procentowe oznaczają liczbę żywych pasożytów po dokonaniu próby w procentowym stosunku do liczby pasożytów u osobników nie poddanych próbie. Przy wykonywaniu prób postępuje się w sposób niżej opisany.

Plasmodium gallinaceum.

Krew z serca kurczęcia uprzednio zakażonego normalnym lub odpornym szczepem *Plasmodium gal-*

linaceum wprowadza się do fizjologicznego roztworu solanki glikozowej, zawierającej heparynę w ilości zabezpieczającej przed krzepnięciem krwi. Objętość tej mieszaniny dostosowuje się tak, aby przygotować szczepionkę zawierającą 1 milion zakażonych czerwonych krwinek w 0,2 ml. Badane kurczęta zakaża się następnie przez wprowadzanie do żyły szyjnej 0,2 ml szczepionki. Kurczęta wybiera się przypadkowo i dzieli je na grupy po 5, a następnie podaje im dojelitowo 7 dawek związku, rozpoczynając podawanie po południu w dniu zakażenia, a po tym dwa razy dziennie w ciągu 3 dni. Czwartego dnia wykonuje się dla wszystkich zwierząt próbę rozmazu krwi, barwi się te próby i bada. Parazytemię badanych kurcząt określa się i notuje w procentach w porównaniu do prób ze zwierząt nie poddanych traktowaniu. Wyniki tych prób przy użyciu związków o wzorze 1 w stosunku do zwykłego, laboratoryjnego szczepu *P. gallinaceum* są podane w tablicy 2, przy czym w porównaniu z wynikami z tablicy 1 widoczne jest, że wszystkie badane związki o wzorze 1 są skuteczne przeciwko temu pasożytowi w dawce niższej niż stosowane dla znanych związków. Z tablicy 3 wynika, że związki o wzorze 1 działają skutecznie na szczep odporny na pirymetaminę i na szczep odporny na triazynę, a mianowicie na 4,6-dwuamino-1-(p-chlorofenylo)-1,2-dwuwodoro-2,3-dwumetylo-s-triazynę, przy czym związki te są skuteczne w dawkach niższych niż stosowane dla znanego, analogicznego związku 4-nitrowego.

Plasmodium vinckei.

Krew z serca myszy uprzednio zakażonej *P. vinckei* wprowadza się do fizjologicznej solanki glikozowej, zawierającej heparynę w celu zapobieżenia krzepnięciu krwi. Objętość mieszaniny dobiera się tak, aby otrzymać szczepionkę zawierającą 1 milion zakażonych krwinek czerwonych w 0,1 ml.

Myszy zakaża się 0,1 ml szczepionki do otrzewnej, bierze przypadkowo egzemplarze zwierząt i dzieli je w grupy po 5. Podaje się im dojelitowo 7 dawek badanego związku, rozpoczynając po południu w dniu zakażenia i następnie dwukrotnie w ciągu dalszych 3 dni. Czwartego dnia dla wszystkich zwierząt wykonuje się próbę rozmazu krwi, barwi pobrane próby i bada. Parazytemię myszy określa się i notuje jako procenty w porównaniu do odpowiednich prób bez traktowania badanymi związkami.

Wyniki badań podano w tablicy 2, przy czym widoczne jest, że związki badane są bardziej aktywne niż związki znane, podane w tablicy 1.

Tablica 3 zawiera wyniki badań w odniesieniu do szczepu *P. berghei*, prowadzonych w ten sposób, jak w przypadku *P. vinckei*, z tą różnicą, że szczepionkę sporządza się tak, aby zawierała 6 milionów zakażonych krwinek czerwonych na 0,1 ml i krew do badania pobiera się nie tylko czwartego dnia, ale i ósmego dnia. Z tablicy 3 wynika, że związki o wzorze 1 są skuteczne przeciwko temu szczepowi i są bardziej czynne niż znany, analogiczny związek 4-nitrowy.

Tablica 1

Działanie znanych 1-amidyno-3-fenylomoczników z jednym podstawnikiem w pierścieniu przeciw *P.vinkei* u myszy i *P. gallinaceum* u kurcząt

Publikacja omawiająca badany związek	Podstawnik fenylu	Działanie przeciw <i>P.vinkei</i> (mg/kg $\times$ 7) dawka:				Działanie przeciw <i>P.gallinaceum</i> (Dawka: mg/kg $\times$ 7)		
		100	50	25	20	100	50	25
Chem. Abs. 45, 1951, 10208	4-metoksy-	1 +	—					
Tetrahedron, 10, 1960, 12—25	4-nitro-	3 +	2 +	1 +	—	3 +	±	—
Chem. Abs. 45, 1951, 10208	3-chloro-	1 +				—		
Tetrahedron, 10, 1960, 12—25	4-chloro-	—				(T)		
Chem. Abs. 45, 1951, 10208	2-chloro-	(T)		—				

Tablica 2

Działanie 1-amidyno-3-fenylomoczników z jednym podstawionym rodnikiem fenylowym o wzorze 1 przeciw *P.vinkei* u myszy i *P. gallinaceum* u kurcząt.

Numer próby	Podstawnik fenylu	Działanie przeciw <i>P.vinkei</i> (dawka: mg/kg $\times$ 7)										Działanie przeciw <i>P.gallinaceum</i> (dawka: mg/kg $\times$ 7)									
		100	50	25	20	15	12,5	10	7,5	6,15	5	100	50	30	25	15	12,5	10	6,25	7,5	$\times$ 2,5
7,9	4-cyjano-	3 +	2 ±	1 +	—										3 +	2 +	1 +			±	—
2, 15—19	3-chloro-																				
26, 28—30	-4-cyjano-					3 +		2 +	1 +		—					3 +				2 +	—
5	-4-cyjano-																				
	-3-metylo-	3 +													3 +		1 +			—	
1	4-chloro-																				
	-3-cyjano-				3 +	2 +		1 +									3 +	2 +		1 +	—
8, 24, 25, 27, 31, 32	3,4-dwuchloro-																				
				3 +	2 +	1 +		—	—								3 +	1 +			—
4	2-bromo-																				
	4-cyjano-	3 +	2 +	1 +	1 +			—				3 +			2 +		—				
3	2-chloro-																				
	-4-cyjano-			3 +	2 +	2 +		±	—			3 +	(T)	1 +							
6	4-cyjano-																				
	-2-metylo-			3 +	1 +	—								3 +		2 +				—	
12	4-trójsfluorometylo-																				
				3 +	2 +	1 +		—							3 +		1 +		—		
13	4-chloro-																				
	-3-nitro-			3 +				—				(T)	3 +								
20	3,4,6-trójschloro-	3 +	3 +	2 +								(T)			1 +		—				
14	4-chloro-																				
	3-trójsfluorometylo-	3 +	3 +	3 +								3 +			3 +		2 +		—		
23	3-chloro-																				
	-4-nitro-	3 +		1 +			—					3 +	3 +		3 +		2 +		—		
21	4-nitro-4-trójsfluorometylo-	3 +		2 +			—					(T)			2 +						
22	4-cyjano-																				
	-3-fluoro-	3 +		2 +			—					3 +			2 +						

Tablica 3

Działanie 1-amidyno-3-fenylomoczników z podstawionym rodnikiem fenylowym przeciw odpornym szczepom *P. berghei* i *P. gallinaceum*.

Związek lub podstawnik fenylu	Próba	Działanie przeciw szczepowi <i>P. berghei</i> odpornemu na Chlorochin (dawka: mg/kg × 7)				Działanie przeciw szczepowi <i>P. gallinaceum</i> odpornemu na pirymethaminę (dawka: mg/kg × 7)			Działanie przeciw szczepowi <i>P. gallinaceum</i> odpornemu na triazynę A (dawka: mg/kg × 7)		
		100	50	25	12,5	20	10	5	20	10	5
Chlorochin	—	—									
Pirymetamina	—					±	—				
Triazyna A	—					—			±	—	
4—NO ₂	—		±	—		—			—		
4—CN	7, 9		1+	1+	—	2+	—		2+	—	
3—Cl, 4—CN	2, 15-19, 26, 28-30		2+	±	—	3+	+	—	3+	+	—
2—Cl, 4—CN	3		2+	±							
4—CF ₃	12		1+	—		2+	—		2+	—	

Triazyna A jest to 4,6-dwuamino-1-(p-chlorofenyl)-1,2-dwuwodoro-2,2-dwumetylo-s-triazyna.

W celu leczenia zakażeń zimnicą lub zapobiegania im, związki o wzorze 1 można stosować z odpowiednim nośnikiem jako preparaty lecznicze. Nośnik może być stały lub ciekły i korzystnie jest przygotowywać preparat z nośnikiem w postaci dawek jednostkowych, na przykład w postaci tabletek. Preparat może też zawierać również inne substancje o właściwościach leczniczych. Amidynomoczniki o wzorze 1 można stosować w preparatach w postaci zasady lub ich soli addycyjnych z kwasami, przy czym preparaty te wytwarza się w sposób znany, na przykład przez mieszanie składników.

Preparaty w postaci proszku lub granulek do podawania dojelitowego mogą zawierać rozcieńczalniki, substancje dyspergujące i powierzchniowo czynne. Można też stosować preparaty w wodzie lub jako syrop. Preparaty w postaci kapsułek mogą zawierać składniki stałe lub zawiesinę w wodzie albo innym środowisku, przy czym można dodawać substancji ułatwiających wytwarzanie zawiesiny. Preparaty w postaci tabletek korzystnie wytwarza się z granulek ze składnika czynnego rozcieńczalnika przez sprasowywanie środkiem wiążącym i środkiem zwiększającym poślizg. Preparaty w postaci zawiesiny wodnej, syropu czy emulsji olejowej lub emulsji typu woda/olej, mogą zawierać środki zapachowe, konserwujące, dyspergujące, zagęszczające i emulgatory. Granulki i tabletki mogą być powlekane, a tabletki mogą mieć nacięcia.

Preparaty ze związków otrzymywanych sposobem według wynalazku, przeznaczone do podawania pozajelitowego, mogą być umieszczane w pojemnikach jako dawki jednostkowe lub wielojednostkowe w postaci wodnych lub niewodnych roztworów do zastrzyków. Mogą one zawierać antyutleniacze, substancje buforowe, bakteriostatyczne i składniki ułatwiające rozpuszczanie, które czynią

wspomniane związki izotonicznymi z krwią. Do zawiesin wodnych lub niewodnych można też dodawać środki ułatwiające powstawanie zawiesiny i składniki zagęszczające. Roztwory do zastrzyków i zawiesiny można wytwarzać również z wyjąłowiowych proszków, granulek lub tabletek, które mogą zawierać rozcieńczalniki, środki dyspergujące i powierzchniowo czynne, środki wiążące i smarne.

Na podstawie prób przeprowadzonych ze zwierzętami doświadczalnymi zakażanymi zimnicą ocenia się, że dawka związków otrzymywanych sposobem wynalazku, odpowiednia dla człowieka, wynosi 1—100 mg/kg. Oczywiście, nie można z góry określić dokładnej dawki, ze względu na to, że mogą być różnice pomiędzy wrażliwością pasożytów u zwierząt doświadczalnych i u człowieka.

Przykład I. 0,1 g 4-chloro-3-cyjanooaniliny, 3,7 g cyjanoguanidyny, 16 ml wody i 3,6 ml stężonego kwasu solnego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym chłodzi i pozostawia do krystalizacji. Otrzymany chlorowodorek 4-chloro-3-cyjanofenyldwuguanidu odsącza się, przemywa wodą, suszy i przekrystalizowuje w alkoholu, otrzymując 6,4 g produktu w postaci igieł o barwie białej, topniejących w temperaturze 233°C z objawami pienienia się. Otrzymany chlorowodorek rozpuszcza się w wodzie, alkalizuje wodorotlenkiem sodowym, odsącza wydzielony 4-chloro-3-cyjanofenyldwuguanid i przekrystalizowuje go z alkoholu, otrzymując bezbarwny produkt, topniejący w temperaturze 202°C z objawami pienienia się.

3,2 g otrzymanej zasady dwuguanidowej rozpuszcza się w 32 ml 1 n roztworu kwasu etanosulfonowego i utrzymuje w temperaturze 90°C w ciągu 2 godzin. Wydzielone po ochłodzeniu bezbarwne kryształy etanosulfonianu 1-amidyno-3-(4-chloro-3-cyjanofenyl)-mocznika odsącza się i przekrystalizowuje.

zowuje, otrzymując 2,8 g krystalicznego produktu o barwie białej i temperaturze topnienia 219°C. Wolną zasadę otrzymuje się traktując wodny roztwór soli wodorotlenkiem sodowym. Zasada ta ma postać białych igieł o temperaturze topnienia 232°C. W celu dalszego oczyszczenia produkt ten przekrystalizowuje się z alkoholu. Produkt ten jest trudno rozpuszczalny w wodzie.

Przykład II. W sposób opisany w przykładzie I 3-chloro-4-cyanoanilinę przeprowadza się w chlorowodorek 3-chloro-4-cyjanofenyldwuguanidu, mający postać matowych igieł o barwie białej. Produkt przekrystalizowany z metanolem topnieje w temperaturze 258°C z objawami pienienia się. Odpowiednia zasada po przekrystalizowaniu z alkoholu tworzy białe graniastosłupy o temperaturze topnienia 181°C.

5 g dwuguanidu rozpuszcza się w 100 ml 0,5 n kwasu etanosulfonowego i utrzymuje w temperaturze 90°C w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu otrzymuje się z wysoką wydajnością etanosulfonian 1-amino-3-(3-chloro-4-cyjanofenylo)-mocznika w postaci białych graniastosłupów o temperaturze topnienia 224°C. Odpowiednia zasada, przekrystalizowana z alkoholu, topnieje w temperaturze 213°C.

Przykład III. 6 g dwuchloroaminy T dodaje się do roztworu 5,9 g 4-cyanoaniliny w 59 ml chloroformu. Po upływie 4 godzin przesączony roztwór odparowuje się i ługuje 1 n wodorotlenkiem sodowym, otrzymując 6 g nierozpuszczonego krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 90–100°C. Po przekrystalizowaniu tego produktu z wodnego roztworu etanolu otrzymuje się 2-chloro-4-cyanoanilinę o temperaturze topnienia 102°C.

4,2 g 2-chloro-4-cyanoaniliny, 7,5 g cyjanoguanidyny, 6,6 ml stałego kwasu solnego i 15 ml wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut, po czym chłodzi, oddziela wykryształizowany surowy chlorowodorek, suszy go i ogrzewa z alkoholem, otrzymując 4,1 g chlorowodoru 2-chloro-4-cyjanofenyldwuguanidu, który topnieje w temperaturze 243°C z objawami burzenia się, a w temperaturze 244°C po przekrystalizowaniu z wody. Odpowiednia zasada tworzy białe igły o temperaturze topnienia 190°C (pienie się).

3,5 g otrzymanego dwuguanidu w 35 ml n kwasu etanosulfonowego utrzymuje się w temperaturze 90°C w ciągu 3 godzin, chłodzi i odsacza 4,4 g etanosulfonianu 1-amino-3-(2-chloro-4-cyjanofenylo)-mocznika w postaci bezbarwnych graniastosłupów o temperaturze topnienia 211–214°C. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 214°C. Odpowiednia zasada w postaci białych igieł topnieje w temperaturze 210°C z objawami pienienia się.

Przykład IV. W sposób opisany w przykładzie III z 2-bromo-4-cyanoaniliny otrzymuje się chlorowodorek 2-bromo-4-cyjanofenyldwuguanidu o temperaturze topnienia 234°C. Odpowiednia zasada tworzy białe igły o temperaturze topnienia 200°C. Otrzymany dwuguanid przekształca się w sposób opisany w przykładzie III w etanosulfonian 1-amidyno-3-(2-bromo-4-cyjanofenylo)-mocznika, który po przekrystalizowaniu z metanolu tworzy białe graniastosłupy o temperaturze topnienia 210°C.

Odpowiednia zasada w postaci białych igieł topnieje w temperaturze 206°C z objawami pienienia się.

Przykład V. W sposób opisany w przykładzie I 4-cyano-3-metyloanilinę przekształca się w chlorowodorek 4-cyano-3-metylofenyldwuguanidu, który po przekrystalizowaniu z wody topnieje w temperaturze 232°C. Odpowiednia zasada przekrystalizowana z alkoholu topi się w temperaturze 172°C. Otrzymany dwuguanid przeprowadza się następnie, również w sposób opisany w przykładzie I, w etanosulfonian 1-amidyno-3-(4-cyano-3-metylofenylo)-mocznika, mający postać białych graniastosłupów, które po przekrystalizowaniu z wody topnieją w temperaturze 200,5°C.

Przykład VI. 4-cyano-2-metyloanilinę przekształca się w sposób podany w przykładzie I w chlorowodorek 4-cyano-2-metylofenyldwuguanidu, który po przekrystalizowaniu z wody tworzy białe igły o temperaturze topnienia 256°C. Odpowiednia zasada ma postać graniastosłupów, które po przekrystalizowaniu z alkoholu topnieją w temperaturze 183°C z objawami burzenia się. Otrzymany dwuguanid przeprowadza się następnie w etanosulfonian 1-amidyno-3-(4-cyano-2-metylofenylo)-mocznika, który po przekrystalizowaniu z metanolu tworzy białe igły o temperaturze topnienia 204°C. Odpowiednia zasada przekrystalizowana z wody ma postać białych igieł o temperaturze topnienia 171°C.

Przykład VII. Do roztworu 5,9 g cyanoaniliny w 60 ml acetonu dodaje się 5,3 g bezwodnego węglanu sodowego i 5,5 g chloromrówczanu etylu i ogrzewa w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie przesacza. Przesącz odparowuje się do sucha i pozostałość przekrystalizowuje z alkoholu rozcieńczonego wodą. Otrzymany p-cyjanofenylo-uretan tworzy graniastosłupy o barwie jasno-żółtej i o temperaturze topnienia 115,5°C. Otrzymuje się 7,4 g tego produktu.

2,9 g chlorowodoru guanidyny dodaje się do roztworu 0,7 g sodu w 60 ml etanolu, po czym dodaje się 4,9 g cyjanofenylouretanu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin i przesacza na gorąco. Przesącz odparowuje się do sucha i pozostałość ługuje mieszaniną 20 ml alkoholu i 10 ml wody. Otrzymuje się 1,5 g nierozpuszczonej, krystalicznej pozostałości, która stanowi 1-amidyno-3-(4-cyjanofenylo)-mocznik o temperaturze topnienia 199°C. Po przekrystalizowaniu tego produktu z 1 n kwasu etanosulfonowego otrzymuje się etanosulfonian o temperaturze topnienia 219–220°C, identyczny z produktem opisanym w przykładzie IX.

Przykład VIII. 3,4-dwuchloroanilinę przeprowadza się w sposób opisany w przykładzie I w chlorowodorek 3,4-dwuchlorofenyldwuguanidu, mający postać białych igieł o temperaturze topnienia 230°C. Odpowiednia zasada przekrystalizowana z alkoholu tworzy białe płatki w temperaturze topnienia 154°C. Otrzymany dwuguanid przekształca się sposobem opisanym w przykładzie I w etanosulfonian 1-amidyno-3-(3,4-dwuchlorofenylo)-mocznika, który po przekrystalizowaniu z wody tworzy białe graniastosłupy o temperaturze topnienia 224°C. Odpowiednia zasada przekrystalizowana z

wody stanowi wodzian w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 95–98°C.

Przykład IX. 11,8 g p-cyjanocaniliny rozpuszcza się w 50 ml 2 n kwasu solnego w temperaturze 90°C i mieszając dodaje 8,4 g cyjanoguanidyny. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut i po ochłodzeniu odsącza 20 g chlorowodoru p-cyjanofenyldwuguanidu. Sól ta przemityta wodą i wysuszona topnieje w temperaturze 277°C z objawami rozkładu.

Przez reakcję podwójnej wymiany tej soli z etanosulfonianem srebra w wodzie, otrzymuje się roztwór etanosulfonianu p-cyjanofenyldwuguanidu, z którego po odparowaniu uzyskuje się krystaliczną sól. Produkt przekrystalizowany z alkoholu ma postać płatków o barwie białej o temperaturze topnienia 209–211°C.

Roztwór 13,5 g etanosulfonianu p-cyjanofenyldwuguanidu w 120 ml kwasu etanosulfonowego pozostawia się do krystalizacji w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się etanosulfonian 1-amidyno-3-(4-cyjanofenylo)-mocznika w postaci bezbarwnych graniastosłupów, które topnieją w temperaturze 218–219°C z objawami pienienia się. Po upływie 7 dni wydajność wynosi 50%, ale po dłuższym staniu uzyskuje się wydajność 80%. Wodny roztwór tej soli alkalizuje się na gorąco 10 n wodorotlenkiem sodowym i pozostawia do krystalizacji. Otrzymuje się wodną zasadę w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 205°C z objawami rozkładu.

Do roztworu 10 g etanosulfonianu p-cyjanofenyldwuguanidu w 300 ml kwasu etanosulfonowego wkrapla się stężony roztwór wodny 20 g azotynu sodowego. Kłaczkowy osad rozpuszcza się i ponownie wytrąca. Po upływie 2 godzin osad odsącza się i przemywa zimną wodą, rozpuszcza w gorącej wodzie i dodaje 10 n wodorotlenku sodowego. Otrzymuje się bezbarwne igły 1-amidyno-3-(4-cyjanofenylo)-mocznika topniejące w temperaturze 205°C z objawami rozkładu.

Przykład X. 7,92 g chlorowodoru p-amino-benzotrójfluorku, 10,08 g cyjanoguanidyny, 7,04 ml stężonego kwasu solnego i 20 ml wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut i otrzymany roztwór chłodzi i alkalizuje. Zasadę, wydzieloną w postaci oleju zestalającego się powoli, ekstrahuje się eterem, wyciąg eterowy suszy bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml 1n kwasu etanosulfonowego w temperaturze 90°C, chłodzi po upływie 2 godzin i odsącza 6,5 g krystalicznego produktu. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się etanosulfonian 1-amido-3-trójfluorometylofenylomocznika w postaci białych graniastosłupów o temperaturze topnienia 222°C. Wolna zasada przekrystalizowana z wody tworzy białe płatki o temperaturze topnienia 173°C.

Przykład XI. 6,8 g 4-chloro-3-nitroaniliny, 5,04 g cyjanoguanidyny i 15 ml 4 n kwasu solnego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut i na gorąco odsącza od niewielkiej pozostałości. Przesącz alkalizuje się, odsącza wydzielony surowy produkt zasadowy i luguje na zimno 300 ml 0,2 n kwasu octowego. Nierozpuszczalną pozostałość

(2,3 g) przekrystalizowuje się z alkoholu, otrzymując słabo rozpuszczalny octan 1-amidyno-3-(4-chloro-3-nitrofenylo)-mocznika, który topnieje w temperaturze 175,5°C z pienieniem się. Roztwór w kwasie octowym alkalizuje się i wytrąconą zasadę przekrystalizowuje się z wodnego roztworu alkoholu, otrzymując 6,5 g 1-(4-chloro-3-nitro)-fenyldwuguanidu w postaci graniastosłupów o barwie brązowej i o temperaturze topnienia 164°C. Dwuguanid ten przeprowadza się w sposób opisany w przykładzie I w etanosulfonian 1-amidyno-3-(4-chloro-3-nitrofenylo)-mocznika, który po przekrystalizowaniu z metanolu daje jasnożółte graniastosłupy o temperaturze topnienia 214–215°C. Zasada przekrystalizowana z alkoholu tworzy żółte igły, które topią się w temperaturze 213°C z pienieniem się.

Przykład XII. 22,5 g 2-chloro-5-nitrobenzotrójfluorku (J. Org. Chem., 1957, 22, 300) wkrapla się mieszając do roztworu 67,8 g dwuwodzianu chloru cynawego w 325 ml etanolu i 60 ml stężonego kwasu solnego. Następnie mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 30 minut, oddestylowuje alkohol i pozostałości wlewa do nadmiaru 10 n wodorotlenku sodowego. Wydzieloną w postaci oleju zasadę rozpuszcza się w eterze, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i destyluje. Otrzymuje się 4-chloro-3-trójfluorometyloaninę o temperaturze wrzenia 118–120°C/17 mm Hg, $n_D^{170} = 1,5150$. Przekrystalizowany produkt topnieje w temperaturze 38–39°C.

5,9 tego związku, 5,5 g cyjanoguanidyny i 15 ml 4 n kwasu solnego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Po ochłodzeniu odsącza się 6 g krystalicznego chlorowodoru, który po przekrystalizowaniu z wody tworzy białe płatki chlorowodoru 4-chloro-3-trójfluorometylofenyldwuguanidu o temperaturze topnienia 210–211°C. Roztwór 3,5 g tego związku w 1 n kwasie metanosulfonowym ogrzewa się w temperaturze 95°C, przy czym po upływie 25 minut zaczynają się wydzielać kryształki. Po upływie 2,5 godzin mieszaninę chłodzi się, odsącza i surowy produkt przekrystalizowuje z metanolu, otrzymując metanosulfonian 1-amidyno-3-(4-chloro-3-trójfluorometylo)-fenylo-mocznika w postaci białych igieł, które topnieją w temperaturze 239–240°C z objawami rozkładu.

Przykład XIII. 15,2 g 3-chloro-4-cyjanocaniliny, 16,8 g cyjanoguanidyny i 50 ml 4 n kwasu solnego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną aż do pojawienia się stałego osadu. Mieszaninę utrzymuje się dalej w temperaturze 100°C w ciągu 30 minut, chłodzi i odsącza. Osad suszy się, ogrzewa z 200 ml alkoholu, chłodzi i odsącza 23 g chlorowodoru 3-chloro-4-cyjanofenyldwuguanidu, który przemywa się alkoholem i suszy. Produkt ten topnieje w temperaturze 257–258°C z objawami rozkładu. Rozpuszcza się go w 300 ml wrzącej wody i roztwór alkalizuje 10 n wodorotlenkiem sodowym. Po ochłodzeniu oddziela się zasadę dwuguanidową i przemywa wodą. Produkt ten topnieje w temperaturze 174–175°C i jest dostatecznie czysty do dalszego etapu procesu.

16,4 g otrzymanej zasady rozpuszcza się w 164 ml 1 n kwasu etanosulfonowego, utrzymuje roztwór

w temperaturze 100°C w ciągu 2 godzin i następnie chłodzi. Otrzymany krystaliczny etanosulfonian 1-amidyno-3-(chloro-4-cyjanofenylo)-mocznika topnieje w temperaturze 223–224°C z objawami rozkładu. Po przekrystalizowaniu z metalu z wodą otrzymuje się bezbarwne graniastosłupy, które również rozkładają się podczas topnienia. Sól tę rozpuszcza się w gorącej wodzie i roztwór alkaliczuje 10 n wodorotlenkiem sodowym, otrzymując białe płatki, które topnieją w temperaturze 212–213°C z pienieniem się, przy czym produkt przekrystalizowany z alkoholu zachowuje się podobnie.

Przykład XIV. 1,52 g 3-chloro-4-cyjanoaniliny, 0,84 g dwucyjanodwuamidu i 20 ml 1 n kwasu etanosulfonowego ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 2 godzin, a następnie chłodzi i odsąca wydzielony produkt, suszy go i ogrzewa z alkoholem. Po ochłodzeniu nierozpuszczoną pozostałość odsąca się i przemywa alkoholem. Produkt ten topnieje w temperaturze 223°C z objawami rozkładu i jest identyczny z etanosulfonianem omówionym w przykładzie II.

Jeżeli zamiast 1 n kwasu etanosulfonowego stosuje się 1 n kwas metanosulfonowy, wówczas wytwarza się odpowiedni metanosulfonian topniejący z objawami rozkładu w temperaturze 249–250°C.

Przykład XV. 1,52 g 3-chloro-4-cyjanoaniliny, 1,68 g cyjanoguanidyny i 30 ml 1 n kwasu solnego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut, po czym dodaje nieco węgla aktywnego i odsąca w temperaturze wrzenia. Otrzymuje się białe igły chlorowodoru 1-amino-3-(chloro-4-cyjanofenylo)-mocznika, które rozkładają się w temperaturze 250°C.

Taki sam produkt uzyskuje się ogrzewając w ciągu krótkiego czasu pod chłodnicą zwrotną 3-chloro-4-cyjanofenyldwuguanid z rozcieńczonym kwasem solnym.

Przykład XVI. 1,74 g etanosulfonianu 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenylo)-mocznika rozpuszcza się w 150 ml wrzącego metanolu i do roztworu dodaje roztwór 1,08 bezwodnego embonianu sodowego w 50 ml metanolu i 50 ml wody. Roztwór ogrzewa się w ciągu krótkiego czasu pod chłodnicą zwrotną, przy czym krystalizuje embonian 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenylo)-mocznika. Po odsączeniu i przemyciu wodą produkt ten topnieje w temperaturze 195°C z objawami rozkładu.

Przykład XVII. 3-chloro-4-cyjanofenylokarbaminian metylu o temperaturze topnienia 136°C przygotowuje się z 3-chloro-4-cyjanoaniliny w sposób podany w przykładzie VII. 4,5 g tego związku ogrzewa się w ciągu 4 godzin pod chłodnicą zwrotną z roztworem guanidyny (z 2,5 g chlorowodoru) w etanolu. Po ochłodzeniu otrzymuje się 0,5 g krystalicznego produktu, a po odparowaniu uzyskuje się 0,9 g tegoż związku. Surowy produkt oczyszcza się przez rozpuszczenie w obliczonej ilości gorącego roztworu wodnego kwasu etanosulfonowego. Po ochłodzeniu uzyskuje się etanosulfonian 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenylo)-mocznika o temperaturze topnienia 223–224°C (objaw rozkładu). Odpowiednia zasada topnieje w temperaturze

211,5°C (rozkład). Produkty te są identyczne z omówionymi w przykładzie XIII.

Przykład XVIII. 9,8 g 3, 4, 6-trójkloroaniliny, 8,4 g dwucyjanodwuamidu i 50 ml 4 n kwasu solnego ogrzewa się na łaźni w temperaturze 100°C w ciągu 2 godzin i następnie poddaje destylacji z parą wodną w celu usunięcia nie przereagowanej trójkloroaniliny. Pozostałość traktuje się węglem aktywowanym i następnie alkaliczuje 10 n wodorotlenkiem sodowym, przy czym wytrąca się surowy 1-amidyno-33, 4, 6-trójklorofenylo)-mocznik. Oczyszcza się go jako metanosulfonian przez przekrystalizowanie z obliczonej ilości rozcieńczonego roztworu wodnego kwasu metanosulfonowego. Sól ta tworzy jedwabiste igły, których rozkład rozpoczyna się w temperaturze 236°C. Zasada przekrystalizowana z wodnego roztworu alkoholu tworzy jednowodzian w postaci jedwabistych igieł o temperaturze topnienia 180,5°C (objaw rozkładu).

Przykład XIX. 6,18 g 4-nitro-3-trójkfluorometyloaniliny, 7,54 g cyjanoguanidyny i 22,5 ml 4 n kwasu solnego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut do uzyskania klarownego roztworu. Roztwór ten alkaliczuje się 10 n wodorotlenkiem sodowym, odsąca powstały osad i przemywa go wodą. Surową zasadę ekstrahuje się 50 ml gorącego 2 n kwasu octowego i wyciąg alkaliczuje 10 n wodorotlenkiem sodowym, powodując wytrącenie się 4-nitro-3-trójkfluorometylofenyldwuguanidu w postaci pomarańczowych graniastosłupów, które po przekrystalizowaniu z alkoholu topnieją w temperaturze 149–150°C.

Przez reakcję 4,8 g otrzymanego dwuguanidu z 1 n kwasem metanosulfonowym w sposób opisany w przykładzie XIV, otrzymuje się metanosulfonian 1-amidyno-3-(4-nitro-3-trójkfluorometylofenylo)-mocznika w postaci żółtych igieł, które topnieją w temperaturze 245°C z objawami rozkładu. Zasada przekrystalizowana z rozcieńczonego wodą alkoholu tworzy jasnożółte, jedwabiste igły, które topnieją w temperaturze 202°C z pienieniem się.

Przykład XX. Postępując w sposób opisany w przykładzie XIII, lecz stosując jako produkt wyjściowy 4-cyano-3-fluoroanilinę, z mieszaniny poreakcyjnej otrzymuje się chlorowodorek dwuguanidu, który topnieje w temperaturze 274°C z rozkładem. Wolna zasada tworzy białe płytki o temperaturze topnienia 169,5° (pienienie się).

Metanosulfonian 1-amidyno-3-(4-cyano-3-fluorofenylo)-mocznika po przekrystalizowaniu z wody tworzy białe graniastosłupy o temperaturze topnienia 241–242°C (pienienie się), a zasada topnieje w temperaturze 205–206°C również z pienieniem się.

Przykład XXI. Postępując w sposób opisany w przykładzie XIX, z 3-chloro-4-nitroaniliny otrzymuje się odpowiedni dwuguanid, który po przekrystalizowaniu z alkoholu tworzy żółte płatki o temperaturze topnienia 178°C, z metanosulfonian 1-amidyno-3-(3-chloro-4-nitrofenylo)-mocznika przekrystalizowany z wody tworzy graniastosłupy o barwie żółtej i o temperaturze topnienia 241°C (objaw rozkładu).

Przykład XXII. Roztwór guanidyny otrzymuje się przez reakcję roztworu 15 ml etanolu

sodowego w etanolu z 2,1 g chlorowodoru guanidyny. Po odsączeniu chlorku sodowego dodaje się 4,1 g 1-(3, 4-dwuchlorofenylo)-mocznika i roztwór odparowuje do sucha. Pozostałość ogrzewa się na łaźni w temperaturze 130°C w ciągu 3 godzin, przy czym wydziela się amoniak. Pozostałość ekstrahuje się następnie 0,1 n kwasem etanosulfonowym, wyciąg alkalizuje i oddziela powstałe kryształy 1-amidyno-3-(3, 4-dwuchlorofenylo)-mocznika w postaci białej wełny. Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu alkoholu uzyskuje się wodzian o temperaturze topnienia 95–98°C, identyczny z produktem omówionym w przykładzie VIII. Identyfikacja tych produktów potwierdza wyniki badań metodą chromatografii cienkowarstwowej przy użyciu żelu krzemionkowego.

Przykład XXIII. Roztwór guanidyny otrzymuje się przez reakcję roztworu 15 ml etanolu sodowego w etanolu, 2,1 g chlorowodoru guanidyny. Po odsączeniu chlorku sodowego dodaje się 5,2 g 1-(3, 4-dwuchlorofenylo)-3, 3-dwuetylomocznika i roztwór odparowuje do sucha. Pozostałość ogrzewa się na łaźni wodnej w temperaturze 120°C w ciągu 1/2 godziny, przy czym ulatnia się dwuetyloamina. Stop ekstrahuje się na gorąco 0,1 n kwasem etanosulfonowym (200 ml), przy czym większość stopu ulega rozpuszczeniu. Po ochłodzeniu oddziela się pozostałe białe igły etanosulfonianu 1-amidyno-3-(3, 4-dwuchlorofenylo)-mocznika i przekrystalizowuje z etanolu, uzyskując białe graniastosłupy o temperaturze topnienia 222°C. Temperatura topnienia tego produktu nie ulega zmianie po zmieszaniu go z produktem omówionym w przykładzie VIII.

Przykład XXIV. Izocyjanian 3-chloro-4-cyjanofenylo o temperaturze topnienia 84–86°C przygotowuje się z 3-chloro-4-cyjanooaniliny w sposób opisany w J. Amer. Chem. Soc., 1938, 60, 2675. 7 g otrzymanego izocyjanianu rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego dioksanu i do roztworu mieszając wkrapla roztwór 2,75 g dwuetyloaminy w 25 ml bezwodnego dioksanu. Miesza się dalej w ciągu 30 minut i odparowuje do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się z wodnego roztworu alkoholu, uzyskując 8,4 g 1-(3-chloro-4-cyjanofenylo)-3, 3-dwuetylomocznika w postaci białych płatków o temperaturze topnienia 110–111°C.

5,3 g tego związku poddaje się reakcji z guanidyną w postaci wolnej, zasady w sposób opisany w przykładzie XXII, otrzymując surowy etanosulfonian 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenylo)-mocznika. Po przekrystalizowaniu z metanolu kryształy tej soli topnieją w temperaturze 223–224°, przy czym temperatura ta nie ulega obniżeniu przez domieszkę związku omówionego w przykładzie XIII.

Przykład XXV. 0,75 g rozdrobnionego sodu dodaje się do 40 ml acetonu i otrzymaną cieplą zawieszoną traktuje 4,43 g tiocyjanianu guanidyny. Następnie dodaje się 5,1 g izotiocyjanianu 3, 4-dwuchlorofenylo i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut, a następnie wlewa na lód. Wytrącony osad odsącza się i przekrystalizowuje z metanolu, otrzymując 2,8 g bezbarwnych płytek o temperaturze topnienia 168,5 °C (silne pienienie się). 1 g tego 1-amidyno-3-(3, 4-dwuchlorofenylo)-

-tio-mocznika ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut z roztworem 1 ml jodku metylu w 20 ml metanolu. Po odparowaniu roztworu i dodaniu alkali wytrąca się 1-amidyno-3-(3, 4-dwuchlorofenylo)-metyloizotiomocznik, który po przekrystalizowaniu z metanolu tworzy bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 165–166°C (pienienie się). 600 mg tego związku dodaje się porcjami do 100-krotnej objętości nadtlenu wodoru. Po ustaniu gwałtownej reakcji odsącza się osad i rozpuszcza go w wodzie, odsącza od niewielkiej ilości stałych pozostałości i do przesącza dodaje się alkali, powodując wytrącanie się 1-amidyno-3-(3, 4-dwuchlorofenylo)-mocznika. Etanosulfonian tego produktu topnieje w temperaturze 223–224°C z pienieniem się, identycznie jak produkt otrzymany w przykładzie VIII.

Przykład XXVI. Przez reakcję 3-chloro-4-cyjanooaniliny z tiofosgenem otrzymuje się z dobrą wydajnością izotiocyjanian 3-chloro-4-cyjanofenylo, który po przekrystalizowaniu z cykloheksanu tworzy graniastosłupy o temperaturze topnienia 77,5°C. Produkt ten przeprowadza się w sposób opisany w przykładzie XXVII kolejno w 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenylo)-tiomocznik w postaci białych graniastosłupów, topiących się w temperaturze 199,5°C z pienieniem się w 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenylo)-metyloizotiomocznik w postaci białych igieł, topniejących w temperaturze 212°C z pienieniem się, identycznych z produktem otrzymanym w przykładzie XIII.

Przykład XXVII. 10 ml pirydyny, 2,5 ml 4 n kwasu solnego i 10 ml benzenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w aparacie Dean-Stark'a aż ustanie powstawanie wody. Następnie oddestylowuje się benzen i do pozostałości dodaje 1,52 g 3-chloro-4-cyjanooaniliny i 0,92 g cyjanoguanidyny. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godzin, przy czym wydziela się osad. Po ochłodzeniu osad odsącza się i przemywa alkoholem. Otrzymany chlorowodorek 3-chloro-4-cyjanofenylo-dwuamidu topnieje w temperaturze 258°C. Odpowiednią zasadę 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenylo)-mocznika przeprowadza się w etanosulfonian metodą podaną w przykładzie XIII.

Przykład XXVIII. 6,2 g metanosulfonianu 1-amidyno-3-(3-chloro-4-nitrofenylo)-mocznika (przykład XXIII), 13,6 g krystalicznego chlorku cynowego i 54 ml 1 n kwasu solnego ogrzewa się aż do rozpuszczenia się. Po ochłodzeniu wydziela się surowy dwuchlorowodorek 1-amidyno-3-(4-amino-3-chlorofenylo)-mocznika, który przekrystalizowuje się z wody, otrzymując 2,7 g białych płatków, które rozkładają się w temperaturze około 200°C i czernieją w temperaturze 220°C.

0,45 g tej soli w 12,5 ml wody dwuazuje się 0,11 g azotynu sodowego i otrzymany roztwór dodaje do przygotowanego w temperaturze 95°C roztworu 0,4 g krystalicznego siarczanu miedziawego, 0,5 g cyjanku potasowego i 5 ml wody. Po ustaniu wydzielania się gazu, co trwa około 30 minut, mieszaninę chłodzi się i odsącza. Stałą pozostałość ekstrahuje się gorącą wodą i wyciąg alkalizuje. Wytrącony w postaci osadu o barwie brązowej 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenylo)-mocznik identy-

flujuje się w chromatogramie cienkowarstwowym, wykazującym plamę o charakterystycznej niebieskiej fluoroscencji w świetle pozafioletowym. Produkt ten nie daje zabarwienia z odczynnikami Ehrlicha. W celu oczyszczenia związek ten przeprowadza się w etanosulfonian o temperaturze topnienia 224°C.

Przykład XXIX. 3,7 g izocyjanianu 3,4-dwuchlorofenyli i 1,5 g tiomocznika ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu 3 godzin. Powstały osad oddziela się i przekrystalizowuje z metanolu, otrzymując 2,5 g 1-(3,4-dwuchlorofenilo)-4-tiomocznika w postaci białych igieł, które topnieją w temperaturze 219°C z pienieniem się. 1 g tego związku ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 25 ml metanolu i 1 ml jodku metylu aż do uzyskania klarownego roztworu. Roztwór ten odparowuje się do połowy objętości i dodaje do 10 ml nasyconego roztworu amoniaku w metanolu. Po upływie 48 godzin roztwór odparowuje się i pozostałość o konsystencji gumy ekstrahuje 0,1 n kwasu etanosulfonowego. Wyciąg zateża się i pozostawia do krystalizacji. Pierwsza krystalizacja daje etanosulfonian 1-amidyno-3-(3,4-dwuchlorofenilo)-mocznika o temperaturze topnienia 217–219°C z pienieniem się. Po przekrystalizowaniu z etanolu produkt w postaci bezbarwnych płatków topnieje w temperaturze 223–224°C z objawami pienienia się.

Przykład XXX. 0,7 g sodu miesza się z 40 ml acetonu i do zawiesiny dodaje 3,5 g tiocyjanianu guanidyny, a następnie dodaje się 3,75 g izocyjanianu 3,4-dwuchlorofenyli i wytrząsa się do otrzymania klarownego roztworu. Po upływie 1 godziny roztwór ten wlewa się do wody, otrzymując bezpostaciowy osad. Osad ten odsącza się i ekstrahuje 200 ml 0,1 n kwasu etanosulfonowego, przy czym tylko część osadu ulega rozpuszczeniu. Wyciąg stęża się do małej objętości aż wydzieli się krystaliczny osad, który odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując etanosulfonian 1-amidyno-3-(3,4-dwuchlorofenilo)-mocznika w postaci bezbarwnych płytek o temperaturze topnienia 223–224°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych amidynomocznika o ogólnym wzorze 1, w którym Y^2 oznacza atom chlorowca, gdy Y^2 i Y^6 oznaczają atomy wodoru, a Y^3 oznacza grupę trójklorowcometylową, nitrylową, nitrową lub atom chlorowca, albo gdy Y^2 i Y^6 oznaczają atomy chlorowca, a Y^3 oznacza atom wodoru, lub też Y^4 oznacza grupę trójklorowcometylową lub nitrylową, gdy Y^2 , Y^3 i Y^6 oznaczają atomy wodoru lub gdy Y^6 oznacza atom wodoru i jeden z podstawników Y^2 i Y^3 oznacza również atom wodoru, a drugi oznacza atom chlorowca lub rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, albo Y^4 oznacza grupę nitrową, gdy Y^2 i Y^6 oznaczają atomy wodoru, a Y^3 oznacza grupę trójklorowcometylową lub atom chlorowca, znamienno tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę aminową, poddaje się hydrolizie lub działaniu kwasu azotowego, albo

związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę tioalkilową lub tioaralkilową poddaje się utlenianiu, albo guanidynę poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3a, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają wyżej podane znaczenie, a Z^1 i Z^2 razem oznaczają podwójne wiązanie lub Z^1 oznacza atom wodoru, a Z^2 oznacza niższą grupę alkoksylową, grupę aminową, niższą grupę alkiloaminową lub dwualkiloaminową lub atom chlorowca, albo pochodną aniliny o ogólnym wzorze (Y^2) (Y^3) (Y^4) (Y^6) — $C_6H_5NH_2$, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z cyjanoguanidyną w środowisku wodnym w obecności co najmniej dwóch równoważników mocnego kwasu na 1 równoważnik cyjanoguanidyny, albo związek o ogólnym wzorze 5, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają wyżej podane znaczenie, R oznacza grupę aminową, a R^1 oznacza grupę alkoksylową, tioalkilową, tio, aryloksylową lub aralkoksylową, poddaje się amonolizie, albo w związku o ogólnym wzorze 6, w którym grupa dwuazowa jest prekursorem jednego z podstawników Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 będącego atomem chlorowca lub grupą cyjanową, a B oznacza pozostałe grupy Y^2 , Y^3 , Y^4 lub Y^6 o wyżej podanym znaczeniu, przy czym co najmniej jeden z symboli Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 oznacza atom chlorowca lub grupę cyjanową, grupę dwuazową przeprowadza się na drodze reakcji z cyjankiem lub halogenkiem metalu alkalicznego albo miedzi w grupę chlorową lub cyjanową, po czym otrzymane związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienno tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają znaczenie podane w zastrzeżeniu 1, a X oznacza grupę aminową, hydrolizuje się za pomocą mocnego kwasu.

3. Sposób według zastrz. 2, znamienno tym, że jako czynnik hydrolizujący stosuje się kwas metanosulfonowy, etanosulfonowy lub solny.

4. Sposób według zastrz. 1–3, znamienno tym, że jako związek o wzorze 2 stosuje się 3-chloro-4-cyjanofenyldwuguanid.

5. Sposób według zastrz. 1, znamienno tym, że w celu otrzymania 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenilo)-mocznika lub jego soli addycyjnych z kwasem 3-chloro-4-cyjanofenyldwuguanid traktuje się kwasem azotowym, po czym otrzymany związek przeprowadza się ewentualnie w znany sposób w jego sól addycyjną z kwasem.

6. Sposób według zastrz. 1, znamienno tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y^2 , Y^3 , Y^4 i Y^6 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a X oznacza grupę tioalkilową lub tioaralkilową, utlenia się za pomocą nadtlenu, takiego jak nadtlenek wodoru.

7. Sposób według zastrz. 1 i 6, znamienno tym, że w przypadku wytwarzania 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenilo)-mocznika utlenia się 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenilo)-S-alkiloizotiomocznik, lub 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenilo)-S-aralkiloizotiomocznik.

8. Sposób według zastrz. 1, znamienno tym, że

związek o ogólnym wzorze 3a, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z guanidyną w postaci wolnej zasady.

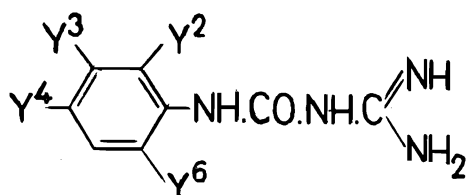
9. Sposób według zastrz. 1 i 8, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-amidyno-3-(3-chloro-4-cyjanofenilo)-mocznika guanidynę poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3a, w którym Y³ oznacza atom chloru, Y⁴ oznacza grupę cyjanową, Z¹ oznacza atom wodoru, Z² oznacza niższą grupę alkiloaminową, a Y⁴ i Y⁶ mają znaczenie podane w zastrz. 1.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-amidyno-3-(3-chloro-

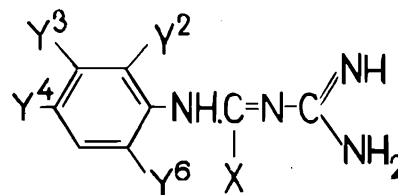
4-cyjanofenilo)-mocznika 3-chloro-4-cyjanoanilinę poddaje się reakcji z cyjanoguanidyną.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 5, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się amonolizie działając alkoholowym roztworem amoniaku.

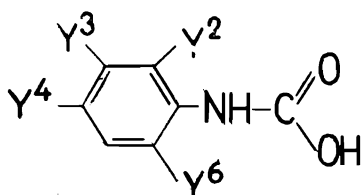
12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek o ogólnym wzorze 5, stosuje się związek, w którym R¹ oznacza grupę tiometylową, R oznacza grupę aminową, Y² i Y⁶ oznaczają atomy wodoru, Y³ oznacza atom chloru, a Y⁴ oznacza grupę cyjanową.



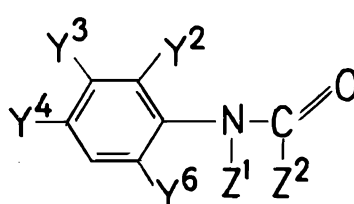
Wzór 1



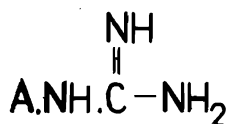
Wzór 2



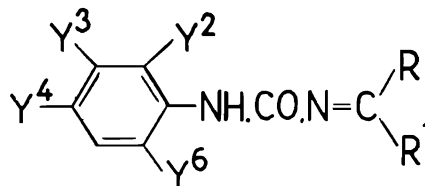
Wzór 3



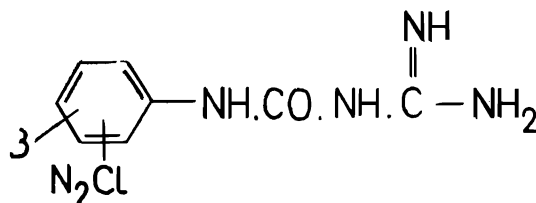
Wzór 3a



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6

ERRATA

Łam 13, wiersz 29
jest: wodną zasadę
powinno być: wolną zasadę
Łam 13 wiersz 54
jest: 1-amido-
powinno być: 1-amidyno-
Łam 14, wiersz 11
jest: 1-amidyn-3-
powinno być: 1-amidyno-3-
Łam 16, wiersz 11
jest: 1-amidyno-33,
powinno być: 1-amidyno-3-/3,
Łam 16, wiersz 29
jest: wytrącenie
powinno być: wytrącanie
Łam 17, wiersz 1
jest: chlorowodoru
powinno być: chlorowodorku