



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 o, 17/04

Zgłoszono: 04.XI.1965 (P 111 500)

Pierwszeństwo: 05.XI.1964 dla zastrz.
1,2;
08.IX.1965 dla zastrz.
3,4

MKP C 07 d 29/26

Szwajcaria

Opublikowano: 28. VI. 1968

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Ernest Jucker, dr Adolf Lindenmann, dr
Arnold Vogel

Właściciel patentu: SANDOZ A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych pochodnych guanidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych pochodnych guanidyny o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niższy rodnik alkilowy, R_3 i R_4 oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy, Y oznacza wiązanie pojedyncze, gdy Z oznacza grupę NH_2 , albo Y oznacza grupę NH , gdy Z oznacza atom wodoru, i ich soli addycyjnych z kwasami.

Oba rodniki alkilowe w pozycji 2 i 6 pierścienia piperydynowego mogą mieć w stosunku do siebie położenie cis lub trans.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się związki o wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami na drodze reakcji pochodnej hydrazyny o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, w obecności jednego równoważnika nieorganicznego kwasu ze związkiem o wzorze 3, w którym R_4 posiada wyżej podane znaczenie, a R'_3 albo jest równoznaczne z wyżej podanym R_3 , a Z oznacza resztę alkilotio lub resztę 1-pirazolilową ewentualnie jedno- lub dwupodstawioną niższym rodnikiem alkilowym lub arylowym, albo też Z i R'_3 oznaczają razem trzecie wiązanie między atomami węgla i azotu. Z otrzymanej soli uwalnia się ewentualnie zasadę i tę ewentualnie poddaje reakcji z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

W reakcji tej grupa hydrazynowa związku o wzorze 2 zostaje podstawiona resztą amidynową. Ta reszta amidynowa pochodzi ze związku o wzorze 3; jej wprowadzenie do grupy hydrazynowej następuje

2

je poprzez wydzielenie merkaptanu lub pirazolu (wzór 3: $R'_3 = R_3$, Z = grupa alkilotio względnie jedno lub dwupodstawiony niższym rodnikiem alkilowym lub arylowym 1-pirazolil), albo też przez przyłączenie (wzór 3: $R'_3 + Z =$ dodatkowe wiązanie). Jako związki dostarczające grupę amidynową stosuje się S-alkiloizotiomoczniki, 1-amidynopirazole lub cyjanamidy. Podstawienie może nastąpić zarówno przy drugorzędowym jak i przy pierwszorzędowym atomie azotu grupy hydrazynowej, przy czym powstaje albo związek o wzorze 1a, albo związek o wzorze 1b. Przeważnie powstaje mieszanina obydwóch możliwych izomerów, w której ilościowo przeważa związek 1a.

Struktura izomerycznych związków o wzorach 1a i 1b wynika z ich widm magnetycznego rezonansu jądrowego.

Sposób według wynalazku prowadzi się na przykład następująco:

Związek hydrazynowy o wzorze 2 w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w wodzie lub mieszaninie wody i niższych alkanoli, zadaje się nieorganiczną solą S-alkiloizotiomocznika, najlepiej chlorkiem, jodkiem lub siarczanem. Mieszaninę pozostawia się przez dłuższy czas w temperaturze pokojowej i/albo ogrzewa przez kilka godzin do wrzenia, przy czym w trakcie reakcji powstaje alkilomerkaptan.

Związek o wzorze 2 można też poddać reakcji z nieorganicznymi kwaśnymi solami addycyjnymi 1-

amidynopirazoli lub z ich prostymi pochodnymi podstawionymi w pierścieniu, na przykład z 1-amidyno-3,5-dwumetylopirazolem w odpowiednim rozpuszczalniku w temperaturze pokojowej lub podwyższonej.

Związek o wzorze 2 można również poddać reakcji z cyjanamidem w odpowiednim rozpuszczalniku jak etanol i w obecności jednego równoważnika kwasu. Jeżeli pochodnej hydrazynowej o wzorze 2 nie stosuje się w postaci soli addycyjnej z kwasem, należy do roztworu reakcyjnego dodać kwasu, na przykład kwasu siarkowego. Reakcja zachodzi w temperaturze pokojowej lub podwyższonej.

Otrzymany powyższym sposobem produkt końcowy jest zwykle mieszaniną soli addycyjnych związków o wzorach 1a i 1b.

Przez krystalizację tego surowego produktu z polarnego rozpuszczalnika, na przykład z niższych alkanoli lub mieszaniny alkanol-woda, otrzymuje się czysty związek 1a w postaci jego soli addycyjnej z kwasami, podczas gdy odpowiednia sól związku 1b pozostaje w ługach macierzystych. Jeżeli chce się otrzymać obydwa produkty reakcji 1a i 1b, należy rozdzielić surowy produkt na składniki przez frakcjonowaną krystalizację i/albo przez chromatograficzną adsorpcję.

Z otrzymanych soli addycyjnych z kwasami można otrzymać wolne zasady 1a i 1b w znany sposób, zwłaszcza przez zastosowanie przemycanego ługiem anionitu.

Celem otrzymania soli addycyjnych poddaje się wolne zasady reakcji z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, na przykład z kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym azotowym lub fumarowym, maleinowym, winowym, benzenosulfonowym itp.

Nowe pochodne guanidyny, zwłaszcza N-amino-N-[2-(cis-2, 6-dwumetylopiperydyno)-etylo]-guanidyna, odznaczają się cennymi właściwościami farmakodynamicznymi. Powodują one u nieuspionych hipertonicznych szczurów i psów już w niskich dawkach stosunkowo szybko następujące, wyraźne i długotrwałe obniżenie ciśnienia krwi, które występuje również po podaniu doustnym; wpływ na ciśnienie krwi normotonicznych zwierząt doświadczalnych natomiast zaznacza się dopiero przy stosunkowo wyższych dawkach. Związki te wykazują bardzo małą toksyczność i są dobrze znoszone w stosunkowo dużych dawkach przez dłuższy czas.

Nowe związki odróżniają się wyraźnie swoim sposobem działania od dotychczas znanych środków przeciw podwyższonemu ciśnieniu krwi. Tak więc przed działaniem obniżającym ciśnienie krwi nie występuje faza sympatomimetyczna, jak to ma miejsce w przypadku innych związków z szeregu guanidyny blokujących układ współczulny. W odróżnieniu od środków antyhipertensyjnych z szeregu rezerpiny odznaczają się tylko nieznacznym działaniem uspokajającym.

Związki te nie działają na przemianę materii dwuhydroksyfenyloalaniny ani przez hamowanie monoaminooksydazy ani dekarboksylazy.

Nowe pochodne guanidyny można stosować jako

leki, szczególnie w leczeniu nadciśnienia; średnia dawka dzienna może wynosić 50—500 mg. Związki te można stosować jako wolne zasady lub w postaci tolerowanych przez organizm, rozpuszczalnych w wodzie soli addycyjnych z kwasami, same lub w odpowiednich formach leku dojelitowo lub pozajelitowo. Do wytworzenia odpowiednich form leku te czynne związki przerabia się z nieorganicznymi lub organicznymi, farmakologicznie obojętnymi środkami pomocniczymi. Stosuje się na przykład do tabletek i drażetek: cukier mlekowy, skrobię, talk, kwas stearynowy itp.; do preparatów iniekcyjnych: wodę, alkohole, glicerynę, oleje roślinne itp. Poza tym preparaty mogą zawierać odpowiednie środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające, ułatwiające rozprowadzanie, słodzące, barwiące, aromatyzujące itp.

Stosowany jako produkt wyjściowy związek o wzorze 2 otrzymuje się cis- lub trans- 2,6-dwu-alkilopiperydyny.

Dwualkilopiperydynę poddaje się reakcji albo z tlenkiem etylenu, albo z estrem kwasu chlorowcooctowego, a następnie redukuje się grupę estrową za pomocą wodorku litowoglinowego. Pochodną hydroksyetylową przeprowadza się w związek o wzorze 4, w którym X oznacza reaktywną resztę kwasową, szczególnie chlor, brom lub resztę kwasu tolueno-sulfonowego, z którego przez reakcję z hydrazyną lub wodzianem hydrazyny otrzymuje się związek o wzorze 2. Związek o wzorze 4 można również poddać reakcji z acylovaną hydrazyną, a następnie z powstałego związku o wzorze 5 odszczepić grupę acylową przez alkaliczną hydrolizę.

Związek o wzorze 2 wytwarza się również z 2,6-dwualkilopiperydyny przez reakcję z cyjankiem potasowym i formaldehydem lub przez reakcję z bromo- lub chloroacetonitrylem w obecności środka wiążącego kwas, przy czym otrzymuje się pochodną cyjanometylową o wzorze 6, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, albo też z 2,6-dwu-alkilopiperydyny przez reakcję z chloro- lub bromoacetamidem otrzymuje się związek o wzorze 7, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane. Następnie redukuje się związek o wzorze 6 względnie 7 na przykład za pomocą wodorku litowo-glinowego do pochodnej aminoetylowej o wzorze 8, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane, którą poddaje się reakcji z chloraminą.

Amidynopirazole o wzorze 3, w którym R'_3 i/albo R_1 oznaczają rodniki metylowe, są dotychczas nieznane. Otrzymuje się je z aminoguanidyn o wzorze 9, w którym R_3 i R_4 mają znaczenie wyżej podane. Tak na przykład przez reakcję z acetyloacetone otrzymuje się 1-amidyno-3,5 -dwumetylopirazole zmetylowane w grupie guanidynowej.

Amidynopirazole o wzorze 3 podstawione w reszcie pirazolowej niższym rodnikiem alkilowym lub arylowym są dotąd nieznane. Otrzymuje się je znanymi sposobami z odpowiednich dwuketonów i aminoguanidyn o wzorze 9.

W następujących przykładach, które objaśniają wykonanie wynalazku i nie ograniczają w żaden sposób zakresu wynalazku, podano wszystkie tem-

peratury w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia i wrzenia są nieskorygowane.

Przykład I. N-[2-(cis-2,6-dwumetylopiperydy-no)-etyloamino]-guanidyna i N-amino-N-[2-(cis-2,6-dwumetylopiperydy-no)-etylo]guanidyna.

Roztwór 1,71 g 1-(2-hydrazynoetylo)-cis-2,6-dwumetylo-piperydyny i 1,75 g chlorowodoru 1-amidyno-3,5-dwumetylopirazolu w 30 ml chloroformu ogrzewa się do wrzenia przez godzinę pod chłodnicą zwrotną. Odparowuje się w próżni, rozpuszcza pozostałość w wodzie i wytrząsa 3 razy chlorkiem metylenu celem usunięcia utworzonego 3,5-dwumetylopirazolu. Roztwór wodny odparowuje się następnie w próżni i suszy pozostałość.

Z otrzymanego surowego produktu izoluje się albo według a) pierwszy, albo według b) drugi z wymienionych w tytule związków: a) surowy produkt rozpuszcza się w chlorku metylenu, a otrzymany roztwór pozostawia się przez 5 godzin w temperaturze 0°. Kryształy odsąca się, rozprowadza je w około 15 ml chlorku metylenu i ogrzewa zawiesinę krótko do wrzenia; nierozpuszczoną substancję odsąca się i suszy w próżni. Tak otrzymany chlorowodorek N-[2-(cis-2,6-dwumetylopiperydy-no)-etyloamino]-guanidyny przekształca się z mieszaniny etanol-eter lub metanol-eter. Temperatura topnienia 153—156°. b) Surowy produkt rozpuszcza się w niewielkiej ilości etanolu, zadaje równoważnikiem etanolowego roztworu kwasu chlorowodorowego i stawia w lodówce, przy czym wykrystalizowuje dwuchlorowodorek N-amino-N-[2-(cis-2,6-dwumetylopiperydy-no)-etylo]-guanidyny. Temperatura topnienia 221—222° (z etanolu).

Stosowaną jako produkt wyjściowy 1-(2-hydrazynoetylo)-cis-2,6-dwumetylopiperydynę otrzymuje się następująco: cis-2,6-dwumetylopiperydynę ogrzewa się z tlenkiem etylenu w obecności śladów wody do temperatury 100° w autoklawie przez 18 godzin. Powstałą 1-(2-hydroksyetylo)-cis-2,6-dwumetylopiperydynę poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu w absolutnym benzenie w temperaturze wrzenia podczas mieszania, przy czym otrzymuje się chlorowodorek 1-(2-chloroetylo)-cis-2,6-dwumetylo-piperydyny o temperaturze topnienia 177—178°. Pochodną chloroetyldwą miesza się następnie w roztworze chloroformowym przez kilka godzin z wodziannym hydrazyny w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu oddziela się warstwę chloroformową, ekstrahuje fazę wodną chloroformem, odparowuje połączone nad siarczanem magnezowym osuszone organiczne fazy i frakcjonuje pozostałość w próżni. Pochodna 2-hydrazynoetylowa wrze w temperaturze 128—133° przy 11 mm Hg.

1-(2-hydroksyetylo)-cis-2,6-dwumetylopiperydynę można otrzymać również następująco:

Roztwór 11,3 g cis-2,6-dwumetylopiperydyny i 8,35 g estru etylowego kwasu bromooctowego w 100 ml benzenu ogrzewa się do wrzenia przez 18 godzin, przy czym po około 15 minutach zaczyna wydzielać się krystaliczny bromowodorek cis-2,6-dwumetylopiperydyny. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej rozcieńcza się mieszaninę reakcyjną 200 ml eteru, sączy i przemywa osad 50 ml eteru. Połączone przesącze zagęszcza się w słabej próżni

i destyluje pozostałość. Temperatura wrzenia estru etylowego kwasu 2-(cis-2,6-dwumetylopiperydy-no)-octowego wynosi 138° przy 50 mm Hg.

Do zawiesiny 2,86 g wodoru litowo-glinowego w 100 ml absolutnego eteru wkrapla się podczas mieszania roztwór 10,0 g estru etylowego kwasu 2-(cis-2,6-dwumetylopiperydy-no)-octowego w 50 ml absolutnego eteru tak, żeby eter łagodnie wrzał. Następnie ogrzewa się przez noc, chłodzi do temperatury 0° i dodaje do mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 0—5° kroplami 5 ml ługu sodowego nasyczonego węglanem potasowym i następnie bezwodny węglan potasowy aż do otrzymania ziarnistej zawiesiny. Stały produkt odsąca się i przemywa łącznie 300 ml eteru. Połączone przesącze eterowe zagęszcza się i destyluje pozostałość w próżni. Temperatura wrzenia 109—110° przy 13 mm Hg.

Przykład II. N-amion-N-[2-(cis-2,6-dwumetylopiperydy-no)-etylo]-guanidyna.

Roztwór 0,83 g cyjanamidu w 20 ml absolutnego etanolu zadaje się w temperaturze pokojowej 3,4 g 1-(2-hydrazynoetylo)-cis-2,6-dwumetylopiperydyny i następnie 0,55 ml stężonego kwasu siarkowego. Ogrzewa się przez 20 godzin do temperatury 105° (temperatura łaźni olejowej), chłodzi do temperatury 0° i odsąca krystaliczny półsiarczan. Temperatura topnienia 254—258°.

Przez dodanie pół mola kwasu siarkowego do gorącego roztworu półsiarczanu w metanolu otrzymuje się siarczan. Chłodzi się, odsąca krystaliczną sól i przemywa metanolem. Temperatura topnienia 278—280°.

Jednochlorowodorek o temperaturze topnienia 168—170° (z rozkładem) otrzymuje się przez przepuszczenie półsiarczanu przez anionit aktywowany ługiem sodowym i zadanie zasady kwasem chlorowodorowym.

Przykład III. N-amino-N-[2-(trans-2,6-dwumetylopiperydy-no)-etylo]-guanidyna.

Do roztworu 0,83 g cyjanamidu w 20 ml etanolu dodaje się podczas mieszania jednorazowo 3,4 g 1-(2-hydrazynoetylo)-trans-2,6-dwumetylopiperydyny, przy czym następuje lekkie ogrzanie się roztworu (do 24°). Podczas dalszego mieszania wkrapla się następnie w ciągu 7 minut 0,54 ml kwasu siarkowego, przy czym temperatura podnosi się do temperatury 49°. Roztwór reakcyjny ogrzewa się przez 20 godzin pod chłodnicą zwrotną (temperatura łaźni olejowej 105°), przy czym po około 45 minutach wydziela się krystaliczny półsiarczan związku guanidynowego. Chłodzi się do temperatury 0°, sączy i suszy masę krystaliczną przez 4 godziny w próżni w temperaturze 80°.

Półsiarczan rozpuszcza się na ciepło w 100 ml metanolu. Roztwór metanolowy sączy się przez bardzo czystą ziemię fulerską, zagęszcza w próżni do około 50 ml, zadaje w temperaturze 40° 0,366 ml kwasu siarkowego i chłodzi do temperatury 10°, przy czym wydziela się krystaliczny siarczan. Odsąca się i przemywa osad 10 ml lodowato zimnego metanolu. Po przekształceniu z mieszaniny woda-etanol siarczan wymienionego w tytule związku topi się w temperaturze 286° z rozkładem.

Stosowana jako produkt wyjściowy 1-(2-hydra-

zynoetylo)-trans-2,6 -dwumetylopiperydyna może być otrzymana z trans-2,6 -dwumetylopiperydyny jak opisano w przykładzie I. Temperatura wrzenia 123—125° przy 11 mm Hg.

Przykład IV. N-amino-N-[2-(cis-2,6-dwumetylopiperydylo)-etylo]-metylo-guanidyna.

Roztwór 3,4 g 1-(2-hydrazynoetylo)-cis-2,6 -dwumetylopiperydyny w 40 ml wody zadaje się jednorazowo 4,6 g jodku N,S-dwumetyloizotiomocznika. Roztwór reakcyjny pozostawia się przez 120 godzin w temperaturze pokojowej i następnie zagęszcza w próżni w temperaturze 65°. Oleistą pozostałość przepuszcza się przez alkalizowany anionit. Wodny roztwór, zawierający wolną zasadę, zagęszcza się, a pozostałość odparowuje dwa razy z absolutnym etanolem w próżni. Oleistą pozostałość zakwasza się 7,5 ml 15,5% kwasu siarkowego do wartości pH = 6,0 i odparowuje roztwór w próżni do sucha. Siarczanu nie otrzymano w postaci krystalicznej.

Przykład V. N-amino-N-[2-(cis-2,6 -dwumetylopiperydylo)-etylo]-guanidyna.

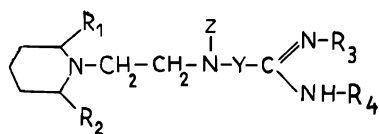
Roztwór 5,0 g 1-(2-hydrazynoetylo)-cis-2,6-dwumetylo-piperydyny w 60 ml wody zadaje się 4,4 g siarczanu S-metyloizotiomocznika i pozostawia mieszaninę przez 90 godzin w temperaturze pokojowej, przy czym następuje całkowite rozpuszczenie substancji i powstaje merkaptan. Następnie ogrzewa się roztwór celem dokończenia reakcji przez 2 godziny do temperatury 50°, odparowuje w próżni do sucha i rozciera pozostałość z etanolem. Półsiarczan wymienionego w tytule związku guanidynowego wydziela się w postaci krystalicznej i po jednorazowym przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol-woda topi się w temperaturze 254—256° (z rozkładem).

Dwubromowodorek: roztwór 2,0 g wyżej wymienionego półsiarczanu w 10 ml wody przepuszcza się przez 30,0 g anionitu aktywowanego ługiem sodowym. Otrzymany roztwór wolnej zasady zagęszcza się i podczas chłodzenia zadaje wodnym roztworem kwasu bromowodorowego. Następnie odparowuje się w próżni do sucha i przekrystalizuje

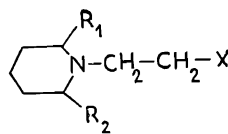
zowuje pozostały dwubromowodorek z etanolu: Temperatura topnienia 172—173.

Zastrzeżenia patentowe

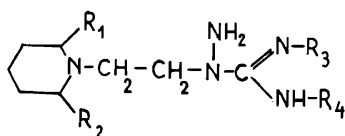
1. Sposób wytwarzania nowych heterocyklicznych pochodnych guanidyny o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niższy rodnik alkilowy, R_3 i R_4 oznaczają atom wodoru lub rodnik metylowy, Y oznacza wiązanie pojedyncze, gdy Z oznacza grupę NH_2 , albo Y oznacza grupę NH , gdy Z oznacza atom wodoru i ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że pochodną hydrazyny o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 posiadają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w obecności jednego równoważnika kwasu ze związkiem o wzorze 3, w którym R_4 posiada wyżej podane znaczenie, a R'_3 albo jest równoznaczne z wyżej podanym R_3 , a Z oznacza grupę alkilolio lub resztę 1-pirazolilową ewentualnie jedno- lub dwupodstawioną niższym rodnikiem alkilowym lub arylowym, albo też Z i R'_3 tworzą wspólnie trzecie wiązanie między atomami węgla i azotu, po czym z otrzymanej soli uwalnia się ewentualnie zasadę i tę ewentualnie poddaje reakcji z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z związkiem o wzorze 3, w którym R'_3 i R_4 oznaczają atom wodoru, a Z oznacza resztę alkilolio poddaje się związek o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 oznaczają grupy metylowe w położeniu cis.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-(2-hydrazynoetylo)-trans-2,6 -dwumetylopiperydynę poddaje się reakcji z cyjanamidem.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-(2-hydrazynoetylo)-trans-2,6 -dwumetylopiperydynę poddaje się reakcji z 1-amidyno-3,5-dwumetylopirazolem, cyjanamidem lub N,S-dwumetylo-izotiomocznikiem.



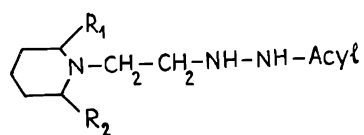
Wzór 1



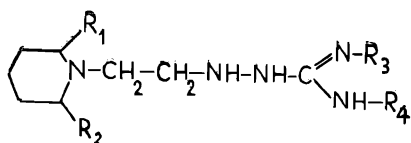
Wzór 4



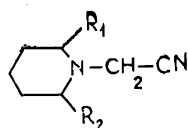
Wzór 1a



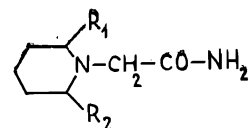
Wzór 5



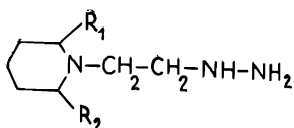
Wzór 1b



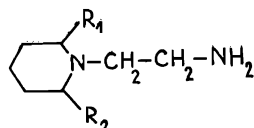
Wzór 6



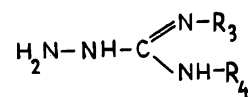
Wzór 7



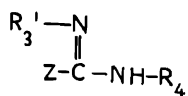
Wzór 2



Wzór 8



Wzór 9



Wzór 3