



Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,9

Zgłoszono: 13.III.1969 (P 132 328)

Pierwszeństwo: 14.III.1968 (Szwajcaria)

MKP C07d 49/34

Zgłoszenie ogłoszono: 31.10 1972

Opis patentowy opublikowano: 15.III.1974

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych sulfanilamidu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych sulfanilamidu.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową lub grupę alkenyloową o najwyżej 5 atomach węgla albo grupę cykloalkilową lub grupę cykloalkenyloową o najwyżej 7 atomach węgla, a R_2 oznacza grupę metylową lub grupę etylową i ich sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi są dotychczas nieznanne.

Stwierdzono, że związki te posiadają cenne właściwości farmakologiczne, a zwłaszcza 1-sulfanililo-2-imino-3-butylo-5-etyloimidazolidyna, 1-sulfanililo-2-imino-3-III-rzęd. butylo-4-metyloimidazolidyna i 1-sulfanililo-2-imino-3-III-rzęd. butylo-5-metyloimidazolidyna przy podawaniu doustnym lub pozajelitowym działają obniżająco na poziom cukru we krwi co czyni je odpowiednimi do leczenia cukrzycy. Działanie obniżające poziom cukru we krwi stwierdza się w próbach porównawczych u ciepłokrwistych, na przykład u królików i szczurów.

W związkach o wzorze ogólnym 1 R_1 oznacza jako niższe grupy alkilowe, na przykład grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, II-rzęd. butylową, III-rzęd. butylową, izobutyloową, pentylową, izopentylową, 2,2-dwumetylopropylową, 1-metylobutyloową, 1-etylopropylową, 1,2-dwumetylopropylową, a jako grupy alkenylo-

2

ten-1-yloową, 2-metylopropenyloową, metyloallilową albo grupę 3- lub 4-penten-1-yloową. Dalej oznacza R_1 na przykład jako grupę cykloalkilową, grupę cyklopropylową, cyklopropylometyloową, 2-cyklopropyloetylową, 3-cyklopropylopropylową, cyklobutyloową, cyklobutylometyloową, 2-cyklobutyloetylową, 3-cyklobutylopropylową, cyklopentylową, 1-metylocyklopentylową, 2-metylocyklopentylową, 3-metylocyklopentylową, 1-etylocyklopentylową, 2-etylocyklopentylową, 3-etylocyklopentylową, cyklopentylometyloową, 2-metylocyklopentylometyloową, 3-metylocyklopentylometyloową, cykloheksyloową, 1-metylocykloheksyloową, 2-metylocykloheksyloową, 3-metylocykloheksyloową, 4-metylocykloheksyloową, cykloheksylometyloową lub grupę cykloheptyloową, a jako grupę cykloalkenyloową oznacza grupę 2-cyklopenten-1-yloową, 2-metylo-2-cyklopenten-1-yloową, 3-metylo-2-cyklopenten-1-yloową, 2-etylo-2-cyklopenten-1-yloową, 3-etylo-2-cyklopenten-1-yloową, 3-cyklopenten-1-yloową, 2-metylo-3-cyklopenten-1-yloową, 3-metylo-3-cyklopenten-1-yloową, 2-etylo-3-cyklopenten-1-yloową, 3-etylo-3-cyklopenten-1-yloową, 2-cykloheksen-1-yloową, 1-metylo-2-cykloheksen-1-yloową, 2-metylo-2-cykloheksen-1-yloową, 3-metylo-2-cykloheksen-1-yloową, 4-metylo-2-cykloheksen-1-yloową, 3-cykloheksen-1-yloową, 1-metylo-3-cykloheksen-1-yloową, 2-metylo-3-cykloheksen-1-yloową, 3-metylo-3-cykloheksen-1-yloową, 4-metylo-3-cykloheksen-1-yloową, 2- lub 3-cyklopenten-1-ylo-metyloową, 2-, 3- lub 4-cyklo-

heksen-1-ylometylową, 2-cyklohepten-1-ylową, 3-cyklohepten-1-ylową lub 4-cyklohepten-1-ylową.

Według wynalazku związek o wzorze ogólnym 1, wytwarza się przez poddanie reakcji związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1, R_3 oznacza atom wodoru, grupę metylową, lub grupę alilową albo grupę arylo-metylową lub dwuarylo-metylową albo też grupę trójarylo-metylową, a X oznacza rodnik dający się przeprowadzić przez hydrolizę lub redukcję w wolną grupę aminową albo w przypadku gdy R_3 jest wodorem to X oznacza także wolną grupę aminową, ze zdolną do reakcji pochodną kwasu cyjanowego i zamknięcie pierścienia, a w razie potrzeby produkt reakcji hydrolizuje się lub redukuje w celu przeprowadzenia grupy X w wolną grupę aminową i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się z kwasem nieorganicznym lub organicznym w sól addycyjną.

R_3 jako grupa arylo-metylową, dwuarylo-metylową lub trójarylo-metylową jest na przykład grupą benzylową, benzhydriową lub trójfenylo-metylową.

Jako zdolne do reakcji pochodne kwasu cyjanowego nadają się halogenki cyjanu, jak chlorek cyjanu lub bromek cyjanu albo cyjaniany, zwłaszcza cyjanian fenylu. Reakcja przebiega korzystnie w obecności mieszającego się lub nie mieszającego się z wodą obojętnego rozpuszczalnika organicznego w obecności lub nieobecności wody. Odpowiednimi obojętnymi rozpuszczalnikami organicznymi są na przykład węglowodory, jak benzen, toluen, lub ksylen, niższe alkanole, jak metanol lub etanol, ciecze eterowe, jak eter, dioksan lub czterowodorofuran, węglowodory chlorowane, jak chlorek metylenu, niższe ketony, jak aceton lub keton metylo-woetylowy, estry kwasu karboksylowego, jak octan etylu nitryle kwasu karboksylowego, jak acetonitryl albo sulfony, jak 1,1-dwutlenek czterowodorotiofenu. Reakcję przeprowadza się w obecności lub nieobecności środka wiążącego kwasy. Jako środki wiążące kwasy nadają się zasady nieorganiczne lub sole, na przykład wodorotlenki metali alkalicznych, wodorowęglany metali alkalicznych, węglany metali alkalicznych lub fosforany metali alkalicznych, jak odpowiadające związki sodowe lub potasowe. Dalej wprowadza się także węglany wapniowe jak również fosforany wapniowe oraz węglany magnezowe.

Następne przekształcenie grupy X produktu reakcji w wolną grupę aminową, przeprowadzającą produkt reakcji w związek o wzorze ogólnym 1, zależnie od rodzaju grupy X przeprowadza się przez hydrolizę, redukcję lub rozszczepienie redukujące.

Rodnikami X dającymi przeprowadzić się przez hydrolizę w wolne grupy aminowe są na przykład rodniki acyloaminowe, jak na przykład grupa acetamidowa. Dalej takimi rodnikami są niższe rodniki alkoksycarbonyloaminowe, jak na przykład grupa etoksycarbonyloaminowa, rodniki aryloksycarbonyloaminowe, jak rodnik fenoksycarbonyloaminowy, lub rodniki arylo-metoksycarbonyloaminowe jak rodnik benzylometoksycarbonyloaminowy, lub rodniki odpowiadających pochodnych kwasu tiowęglowego. Dalsze przykłady są to podstawione

rodniki metylenoaminowe, jak na przykład grupa benzylidenoaminowa lub grupa p-dwumetyloaminobenzylidenoaminowa. Hydrolizę w celu uwolnienia grupy aminowej prowadzi się w środowisku kwaśnym na przykład w metanolemym roztworze kwasu solnego, lub w rozcieńczonym wodnym roztworze kwasu solnego albo kwasu siarkowego albo, w przypadku gdy X oznacza rodnik alkoksycarbonyloaminowy, także w łagodnych warunkach środowiska alkalicznego, na przykład za pomocą 1 n lub 2 n lugu sodowego.

Przykładem rodnika X dającego przeprowadzić się przez redukcję w grupę aminową jest grupa nitrowa, a przykładami takich rodników które prowadzą przez rozszczepienie redukujące do grupy aminowej są grupy fenyloazowa lub p-dwumetyloaminofenyloazowa. Redukcję tych rodników przeprowadza się katalitycznie, na przykład za pomocą wodoru w obecności niklu Raneya, węgla palladowego lub węgla platynowego w obojętnym rozpuszczalniku, jak na przykład etanol. Prócz tego wchodzą również w rachubę inne znane sposoby uwodornienia, na przykład redukcja grup nitrowych lub rozszczepienie redukujące grup azowych za pomocą żelaza w kwasie octowym lub w kwasie solnym.

Jako substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2 nadają się takie związki, których symbole R_1 , R_2 , R_3 i X mają to samo znaczenie co odpowiednie symbole w związkach o wzorze 1 lub o wzorze 2. Takimi substancjami wyjściowymi są amidy kwasu N-(2-aminoetylo)-benzenosulfonowego, których pierścień benzenowy podstawiony jest rodnikiem X w położeniu para i których grupa aminowa podstawiona jest rodnikami R_1 oraz R_3 i których grupa etylowa w położeniu 1 lub 2 podstawiona jest grupą metylową albo grupą etylową. Takie związki wytwarza się na przykład jeżeli wychodzi się z 1-fenylosulfonylo-2-metyloazyrydyny lub 1-fenylosulfonylo-2-etyloazyrydyny podstawionej rodnikiem X i azyrydynę poddaje reakcji z pierwszorzędową lub drugorzędową aminą zawierającą rodniki R_1 i R_3 . Przedstawiciele wspomnianych azyrydyn są opisane w literaturze [por. A. Weissberger, Heterocyclic Compounds with Three and Four-Membered Rings, Part. One, John Wiley London (1964)]. Dalsze azyrydyny tego typu można wytwarzać analogicznie.

Według odmiany sposobu według wynalazku, związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 zajmuje położenie 5 otrzymuje się jeżeli związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 ma znaczenie podane przy wzorze 1 a X oznacza grupę aminową lub rodnik, który można przeprowadzić przez hydrolizę lub redukcję w grupę aminową, kondensuje się ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 ma znaczenie podane przy wzorze 1, albo z pochodną metalu alkalicznego lub z pochodną metalu ziem alkalicznych takiego związku przy czym zamyka się pierścień, w razie potrzeby produkt reakcji hydrolizuje się lub redukuje aby przekształcić grupę X w wolną grupę aminową i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się z kwasem nieorganicznym lub organicznym w sól addycyjną.

Nadającymi się pochodnymi metali alkalicznych

lub metali ziem alkalicznych o wzorze ogólnym 4 są pochodne sodowe, potasowe, litowe ewentualnie wapniowe. Kondensację prowadzi się korzystnie w cieczy będącej związkiem eterowym, na przykład w eterze, czterowodorofuranie, dioksanie, anizolu lub eterze dwumetylowym glikolu etylenowego.

Grupa X ma takie same znaczenie jak w pierwszym sposobie. Jej przekształcenie w wolną grupę aminową, co przeprowadza produkt reakcji w związek o wzorze ogólnym 1, odbywa się tak jak to jest podane w opisie każdego sposobu.

Nadającymi się substancjami wyjściowymi o wzorze ogólnym 3 są na przykład takie związki, których symbole X i R₂ zgodne są z definicją odpowiednich grup w związkach o wzorze 2. Możliwość wytwarzania takich związków wyjaśniono w pierwszym sposobie.

Według drugiej odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, wytwarza się jeżeli związek o wzorze ogólnym 5, w którym R₂ ma znaczenie podane przy wzorze 1, R₁ oznacza grupę alkenylową o 3—5 atomach węgla lub grupę cykloalkenylową o 5—7 atomach węgla, a X oznacza grupę aminową lub rodnik, który można przeprowadzić przez hydrolizę lub redukcję w wolną grupę aminową, redukuje się i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się z kwasem nieorganicznym lub organicznym w sól addycyjną.

Redukcję prowadzi się korzystnie za pomocą wodoru w obecności katalizatora w rozpuszczalniku. Odpowiednimi katalizatorami są na przykład katalizatory metali szlachetnych, jak na przykład pallad osadzony na przykład na węglu, a dalej nikiel Raneya. Jako rozpuszczalniki stosuje się na przykład alkanole, jak metanol lub etanol, dalej dioksan. Korzystnie jest przeprowadzać redukcję pod normalnym ciśnieniem i w temperaturze pokojowej.

Grupa X we wzorze 5 ma takie same znaczenie jak w pierwszym sposobie. Jej przekształcenie w wolną grupę aminową, co przeprowadza produkt reakcji w związek o wzorze ogólnym 1, odbywa się tak jak to jest podane w opisie każdego sposobu.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 5 wytwarza się na przykład analogicznie jak w sposobie pierwszym jeżeli wychodzi się z 1-fenylosulfonylo-2-metyloazyrydyny lub 1-fenylosulfonylo-2-etyloazyrydyny podstawionej w pierścieniu benzenowym rodnikiem X i azyrydynę tę poddaje się reakcji z alkenyloaminą lub z cykloalkenyloaminą otrzymując odpowiedni podstawiony w pierścieniu benzenowym rodnikiem X, amid kwasu N-(1-metylo-2-alkenyloaminoetylo) - benzenosulfonowego, amid kwasu N-(1-etylo-2-alkenyloaminoetylo)-benzenosulfonowego, amid kwasu N-(2-metylo-2-cykloalkenyloaminoetylo)-benzenosulfonowego lub amid kwasu N-(2-etylo-2-cykloalkenyloaminoetylo)-benzenosulfonowego, który kondensuje się z bromkiem cyjanu i zamyka pierścień.

Według trzeciej odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1, otrzymuje się, jeżeli zdolną do reakcji, funkcyjną pochodną kwasu sulfonowego o wzorze ogólnym 6, w którym X' oznacza rodnik dający się przeprowadzić przez hy-

drolizę, redukcję lub rozszczepienie redukujące w grupę aminową, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym R₁ i R₂ mają znaczenie podane przy wzorze 1, po czym produkt reakcji hydrolizuje się lub redukuje w celu przekształcenia grupy X w wolną grupę aminową i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się z kwasem nieorganicznym lub organicznym w sól addycyjną.

Jako zdolna do redukcji funkcyjna pochodna kwasu sulfonowego o ogólnym wzorze 6 nadaje się na przykład halogenek, zwłaszcza chlorek lub także bezwodnik o wzorze ogólnym 6a, w którym X' ma znaczenie podane przy wzorze 1.

Reakcja przebiega korzystnie w obecności mieszającego się lub nie mieszającego się z wodą obojętnego rozpuszczalnika organicznego w obecności lub nieobecności wody. Odpowiednimi obojętnymi rozpuszczalnikami organicznymi są na przykład węglowodory, jak benzen, toluen lub ksylen, ciecz będące związkami eterowymi jak eter, dioksan lub czterowodorofuran, węglowodory chlorowane, jak chlorek metylenu oraz niższe ketony, jak aceton lub keton metyloetoetylowy. Korzystnie jest dodać do roztworu reakcyjnego środek wiążący kwas. Jako takie nadają się na przykład zasady nieorganiczne lub sole wymienione w pierwszym sposobie. Dalej stosuje się także zasady organiczne, jak na przykład pirydyna, trójmetyloamina lub trójetyloamina, N,N-dwuwizopropioloetyloamina lub kolidyna, które dodane w nadmiarze służą także jako rozpuszczalniki.

Rodnik X' w związku o wzorze 6 lub 6a, który przez hydrolizę lub redukcję daje się przeprowadzić w wolną grupę aminową, ma takie samo znaczenie jak rodnik X w pierwszym sposobie. Przekształcenie rodnika X' w wolną grupę aminową, co przeprowadza produkt reakcji w związek o wzorze ogólnym 1 odbywa się tak jak to jest podane w przypadku rodnika X w opisie pierwszego sposobu.

Jako substancje wyjściowe tego sposobu stosuje się na przykład związki o wzorze ogólnym 7, którego symbole R₁ i R₂ zgodne są z definicją podaną dla tych samych grup w związkach o wzorze 1.

Substancjami wyjściowymi o wzorze ogólnym 7 są 2-amino-4-metylo-2-imidazolina oraz 2-amino-4-etylo-2-imidazolina, podstawione w położeniu 1 rodnikiem R₁. Wymienione 1-R₁-2-amino-4-metylo-2-imidazolinę otrzymuje się na przykład następująco: wychodzi się z chlorku 2-chloropropionylu i poddaje się go reakcji z I-rzęd. aminami o wzorze H₂N-R₁ otrzymując amidy kwasu N-R₁-2-chloropropionowego; amidy te z benzyloaminą dają amidy kwasu N-R₁-(2-benzyloamino)-propionowego, które wodorkiem litowo-glinowym redukuje się do N¹-R₁-N²-benzylo-1,2-propanodwuamin; produkty redukcji odbenzylowuje się za pomocą węgla paladowego i wodoru otrzymując odpowiadające N-R₁-1,2-propanodwuaminy, które kondensuje się z bromkiem cyjanu z zamknięciem pierścienia. Homologiczne 1-R₁-2-amino-4-etylo-2-imidazolinę wytwarza się analogicznie wychodząc z chlorku 2-chlorobutyrylu poprzez związki przejściowe amidy kwasu N-R₁-2-chloromaśłowego, amidy kwasu N-

-R₁-2-benzyloaminomasłowego, N¹-R₁-N²-benzylo-
-1,2-butanodwuaminy i N¹-R₁-1,2-butanodwuaminy.

Inną grupę substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 7 stanowią 2-amino-5-metylo-2-imidazolina oraz 2-amino-5-etylo-2-imidazolina podstawione w położeniu 1 rodnikiem R₁. Wymienione 1-R₁-2-amino-5-metylo-2-imidazoliny wytwarza się na przykład wychodząc z chlorku 2-chloropropionylu. Na przykład chlorek kwasu karboksylowego poddaje się reakcji z benzyloaminą otrzymując amid kwasu N-benzylo-2-chloropropionowego, który z I-rzęd. aminami o wzorze H₂N-R₁ daje amidy kwasu N-benzylo-2-(R₁-amino)-propionowego; amidy te redukuje się wodorkiem litowo-glinowym otrzymując N¹-benzylo-N²-R₁-1,2-propanodwuaminy, które odbenzylowuje się wodorem w obecności katalizatora otrzymując N²-R₁-1,2-propanodwuaminy i w końcu otrzymane dwuaminy kondensuje się z bromkiem cyjanu i zamyka pierścień.

Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymane sposobem według wynalazku o ile jest to pożądane przeprowadza się w ich sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Otrzymywanie tych soli odbywa się na przykład przez reakcję związków o wzorze ogólnym 1 z równoważnikową ilością kwasu w odpowiednim rozpuszczalniku wodno-organicznym lub organicznym, jak na przykład metanol, etanol, eter etylowy, chloroform lub chlorek metylenu.

Do stosowania jako leki można wprowadzić zamiast wolnych związków o wzorze ogólnym 1 ich farmakologicznie dopuszczalne sole z kwasami. Odpowiednimi solami addycyjnymi są na przykład sole z kwasem solnym z kwasem bromowodorowym, kwasem siarkowym, z kwasem fosforowym, z kwasem metanosulfonowym, z kwasem etanosulfonowym, z kwasem β-hydroksyetanosulfonowym, z kwasem octowym, z kwasem mlekowym, z kwasem szczawiowym, z kwasem bursztynowym, z kwasem fumarowym, z kwasem maleinowym, z kwasem jabłkowym, z kwasem winowym, z kwasem cytrynowym, z kwasem benzoowym, z kwasem salicylowym, z kwasem fenylloctowym, z kwasem migdałowym i z kwasem embonowym.

Nowe substancje biologicznie czynne podaje się korzystnie doustnie. Dawki dzienne wahają się od 100 do 500 mg dla dorosłych o normalnej wadze. Odpowiednie postacie dawki jednostkowej, jak drażetki i tabletki zawierają korzystnie 50—500 mg substancji biologicznie czynnej według wynalazku, mianowicie 20—80% związku o wzorze ogólnym 1. Do wytwarzania tabletek albo rdzeni drażetek kombinuje się substancję biologicznie czynną na przykład ze stałymi, sproszkowanymi nośnikami, jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit; ze skrobią, jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana lub emylopektyna, dalej sproszkowany błaszeniec lub sproszkowana pulpa cytrusowa, z pochodnymi celulozy lub z żelatyną, ewentualnie z dodatkiem takich środków, jak stearynian magnezowy lub stearynian wapniowy lub poliglikole etylenowe o odpowiednich ciężarach cząsteczkowych. Rdzenie drażetek powleka się na przykład stężonymi roztworami cukru, które na przykład zawierają jeszcze gumę arabską, talk i/lub dwutle-

nek tytanu albo też lakierem rozpuszczonym w łatwo lotnym rozpuszczalniku organicznym lub w mieszaninie rozpuszczalników. Do tych powłok można dodawać barwniki, na przykład do znakowania różnych dawek substancji biologicznie czynnej.

Jako dalsze postacie dawki jednostkowej do podawania doustnego nadają się kapsułki do zamykania z żelatyny oraz miękkie zamknięte kapsułki z żelatyny i środka zmiękczonego, jak gliceryna. Kapsułki do zamykania zawierają substancję biologicznie czynną korzystnie jako granulaty, na przykład w mieszaninie z napełniaczami, jak skrobia kukurydziana i/lub ze środkami takimi, jak talk lub stearynian magnezowy i ewentualnie ze środkami stabilizującymi, jak pirosiarczyn sodowy (Na₂S₂O₅) lub kwas askorbinowy. W miękkich kapsułkach substancja biologicznie czynna jest rozpuszczona lub zawieszona w odpowiednich cieczach, jak ciekłe poliglikole etylenowe, przy czym również dodaje się środki stabilizujące.

Przytoczone przepisy wyjaśniają bliżej wytwarzanie tabletek i drażetek.

a) 1000 g 1-sulfanililo-2-imino-3-III-rzęd.butylo-4-metyloimidazolidyny miesza się z 500 g laktozy i 270 g skrobi ziemniaczanej, mieszaninę zwilża się wodnym roztworem z 8,0 g żelatyny i granuluje na sicie. Po wysuszeniu dodaje się mieszając 60,0 g skrobi ziemniaczanej, 60,0 talku, 10,0 g stearynianu magnezowego i 20,0 g koloidalnego dwutlenku krzemu i prasuje mieszaninę na 10000 tabletek po 200 mg wagi o zawartości 100 mg substancji biologicznie czynnej przy czym o ile jest to pożądane zaopatruje się w nacięcia cząstkowe w celu dokładniejszego dostosowania dawki.

b) z 1000 g 1-sulfanililo-2-imino-3-III-rzęd.butylo-5-metyloimidazolidyny, 345 g laktozy i wodnego roztworu z 6,0 g żelatyny wytwarza się granulaty, który po wysuszeniu miesza się z 10,0 g koloidalnego dwutlenku krzemu, 40,0 g talku, 40,0 g skrobi ziemniaczanej oraz 5,0 stearynianu magnezowego i prasuje na 10000 rdzeni drażetek. Powleka się je następnie stężonym syropem składającym się z 533 g krystalicznej sacharozy, 20,0 g szelaku, 75,0 g gumy arabskiej, 250 g talku, 20 g koloidalnego dwutlenku krzemu oraz 1,5 barwnika i suszy. Otrzymane drażetki ważą po 240 mg i zawierają po 100 mg substancji biologicznie czynnej.

c) W celu otrzymania 1000 kapsułek po 100 mg zawartości substancji biologicznie czynnej miesza się 100 g 1-sulfanililo-2-imino-4-butylo-5-etyloimidazolidyny z 173,0 g laktozy, zwilża mieszaninę równomiernie wodnym roztworem z 2,0 g żelatyny i granuluje na odpowiednim sicie (na przykład sito III według Ph. Helv. V). Granulaty miesza się z 10,0 g wysuszonej skrobi kukurydzianej oraz 15,0 g talku i napełnia równomiernie 1000 twardych kapsułek żelatynowych o wielkości 1.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wykonywanie sposobu według wynalazku nie ograniczając jednak jego zakresu.

Temperatury są wyrażone w stopniach Celsjusza.

Przykład I a) 32,7 g N¹-(1-metylo-2-III-rzęd. butyloaminoetylo)-N⁴-acetylosulfanilamidu rozpusz-

cza się w 100 ml 2 n ługu sodowego i ochładzając dodaje w temperaturze 20—30° 10,6 g bromku cyjanu. Surowy produkt wytrąca się od razu w postaci krystalicznej. Po 30 minutach odsącza się go na nuczycielu i przekrystalizowuje z N,N-dwumetyloformamidu. Otrzymany 4'-(2-imino-3-III-rzęd.butylo-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo) - acetanilid topnieje w temperaturze 243—244°.

b) Do 125 g ogrzanego do temperatury 40°, 50% kwasu siarkowego dodaje się mieszając 35,2 g otrzymanego według przykładu Ia acetanilidu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 50° i roztwór wlewa następnie mieszając do 750 ml wody. Surowy produkt wytrąca się jako siarczan. Wartość pH mieszaniny reakcyjnej ustala się za pomocą 10 n ługu sodowego na 6,3. Mieszanina rozpuszcza się z nieznaczną ilością zanieczyszczeń, miesza się ją z dodatkiem 2 g węgla aktywnego w ciągu 15 minut i filtruje przez hyflo (oczyszczona ziemia okrzemkowa). Przesącz alkalizuje się 10 n ługiem sodowym. Surowy produkt wytrąca się. Odsącza się go, przemywa wodą, suszy w temperaturze 90° i przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymana 1-sulfanililo-2-imino-3-III-rzęd.-butylo-5-metyloimidazolidyna topnieje w temperaturze 145—146°.

c) Substancję wyjściową wymienioną w przykładzie Ia) otrzymuje się następująco: roztwór 23,3 g chlorku N-acetylosulfanililu w 70 ml acetonu wkrapla się mieszając przy temperaturze —10° do 0° do 5,6 g 2-metyloazyrydyny w 30 ml 4 n ługu sodowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w temperaturze 0° w ciągu 2 godzin po czym wlewa ją do 400 ml lodowatej wody. Otrzymaną zawiesinę odsącza się, surowy osad 4-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid przemywa wodą i zaraz przerabia dalej ze względu na łatwą jego polimeryzację.

d) Acetanilid otrzymany według przykładu Ic) rozpuszcza się na zimno w 100 ml dioksanu i 15 ml wody i do roztworu wkrapla 100 ml III-rzęd.-butyloaminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny i oddestylowuje nadmiar III-rzęd.-butyloaminy oraz dioksan. Krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z octanu etylu przy czym otrzymuje się czysty N¹-(1-metylo-2-III-rzęd.butyloaminoetylo)-N⁴-acetylosulfanilamid o temperaturze topnienia 93—95°.

Przykład II a) Analogicznie jak w przykładzie Ia) wychodząc z 28,5 g N¹-(1-metylo-2-metyloaminoetylo)-N⁴-acetylosulfanilamidu (surowy produkt) i 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się 4'-(2-imino-3,5-dwumetyloimidazolidyn-1 - ylosulfonylo)-acetanilid o temperaturze topnienia 258—260°, z którego 31,0 g analogicznie jak w przykładzie Ib) przy użyciu 125 g 50% kwasu siarkowego hydrolizuje się otrzymując produkt końcowy 1-sulfanililo-2-imino-3,5-dwumetyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 196—197°.

b) Substancję wyjściową z przykładu IIa) otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie Ic) z 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu i 200 ml 33% metyloaminy w etanolu.

Przykład III a) Analogicznie jak w przykładzie

dzie Ia) wychodząc z 29,9 g N¹-(1-metylo-2-etyloaminoetylo)-N⁴-acetylosulfanilamidu (surowy produkt) i 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się 4'-(2-imino-3-etylo-5-metyloimidazolidyn-1 - ylosulfonylo)-acetanilid o temperaturze topnienia 229—230°, z którego 32,4 g analogicznie jak w przykładzie Ib) przy użyciu 125 g 50% kwasu siarkowego hydrolizuje się otrzymując produkt końcowy — 1-sulfanililo-2-imino-3-etylo-5-metyloimidazolidynę.

b) Substancję wyjściową z przykładu IIIa) otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie Ic) z 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu i 250 ml 20% etyloaminy w benzenie.

Przykład IV a) Analogicznie jak w przykładzie Ia) wychodząc z 31,3 g N¹-(1-metylo-2-propyloaminoetylo)-N⁴-acetylosulfanilamidu o temperaturze topnienia 162—163° i 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się 4'-(2-imino-3-propylo-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid o temperaturze topnienia 254—255°, z którego 33,8 g analogicznie jak w przykładzie Ib) przy użyciu 125 g 50% kwasu siarkowego hydrolizuje się otrzymując produkt końcowy 1-sulfanililo-2-imino-3-propylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 146—148°.

b) Substancję wyjściową z przykładu IVa) otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie Ic) z 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu i 100 ml propyloaminy.

Przykład V a) Analogicznie jak w przykładzie Ia) wychodząc z 32,7 g N¹-(1-metylo-2-butyloaminoetylo)-N⁴-acetylosulfanilamidu o temperaturze topnienia 166—167° i 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się 4'-(2-imino-3-butylo-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid o temperaturze topnienia 243—244°, z którego 35,2 g analogicznie jak w przykładzie Ib) przy użyciu 125 g 50% kwasu siarkowego hydrolizuje się otrzymując końcowy produkt 1-sulfanililo-2-imino-3-butylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 125—126°.

b) Substancję wyjściową z przykładu Va) otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie Ic) z 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu i 100 ml butyloaminy.

Przykład VI a) Analogicznie jak w przykładzie Ia) wychodząc z 32,7 g N¹-(1-metylo-2-II-rzęd.butyloaminoetylo)-N⁴-acetylosulfanilamidu o temperaturze topnienia 118—120° i 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się 4'-(2-imino-3-II-rzęd.butylo-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid o temperaturze topnienia 242—244°, z którego 35,2 g analogicznie jak w przykładzie Ib) przy użyciu 125 g 50% kwasu siarkowego hydrolizuje się otrzymując końcowy produkt 1-sulfanililo-2-imino-3-II-rzęd.butylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 194—195°.

b) Substancję wyjściową z przykładu Ia) otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie Ic) z 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn - ylosulfonylo) - acetanilidu i 100 ml II-rzęd. butyloaminy.

Przykład VII a) Analogicznie jak w przykładzie Ia) wychodząc z 34,1 g N¹-(1-metylo-2-pentyloaminoetylo)-N⁴-acetylosulfanilamidu (surowy produkt) i 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się 4'-(2-imino-3-pentylo-5-metyloimidazolidyn - ylosulfo-

nylo)-acetanilid o temperaturze topnienia 228—229°, z którego 36,4 g analogicznie jak w przykładzie Ib) przy użyciu 125 g 50% kwasu siarkowego hydrolizuje się otrzymując końcowy produkt 1-sulfanililo-2-imino-3-pentylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 127—128°.

b) Substancję wyjściową z przykładu VIIa) otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie Ic) z 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu i 100 ml pentyloaminy.

Przykład VIII a) Analogicznie jak w przykładzie Ia) wychodząc z 35,1 g N¹-(1-metylo-2-cykloheksyloaminoetylo)-N⁴-acetylosulfanilamidu (surowy produkt) i 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się 4'-(2-imino-3-cykloheksylo-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid o temperaturze topnienia 235—237°, z którego 37,6 g analogicznie jak w przykładzie Ib) przy użyciu 125 g 50% kwasu siarkowego hydrolizuje się otrzymując produkt końcowy 1-sulfanilo-2-imino-3-cykloheksylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 217—218°.

b) Substancję wyjściową z przykładu VIIa) otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie Ic) z 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu i 100 ml cykloheksyloaminy.

Przykład IX a) Analogicznie jak w przykładzie Ia) wychodząc z 34,9 g N¹-(1-metylo-2-(3-cykloheksen-1-yloamino)-etylo)-N⁴-acetylosulfanilamidu o temperaturze topnienia 139—141° i 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się 4'-(2-imino-3-(3-cykloheksen-1-ylo)-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid o temperaturze 270—271°, z którego 37,4 g, analogicznie jak w przykładzie Ic) hydrolizuje się przy użyciu 125 g 50% kwasu siarkowego otrzymując końcowy produkt 1-sulfanililo-2-imino-3-(3-cykloheksen-1-ylo)-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 208—209°.

b) Substancję wyjściową z przykładu IXa) otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie Ic) z 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu i 100 ml (3-cykloheksen-1-ylo)-aminy.

c) Dalej analogicznie jak w przykładzie Ia) wytwarza się 1-sulfanililo-2-imino-3-III-rzęd.butylo-4-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 178—180° (z izopropanolu) i 1-sulfanililo-2-imino-3-III-rzęd.butylo-5-etyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 161—163°.

Przykład X a) Analogicznie jak w przykładzie Ia) wychodząc z 32,7 g N¹-(1-metylo-2-III-rzęd.butyloaminoetylo)-N⁴-acetylosulfanilamidu o temperaturze topnienia 93—95° (z octanu etylu) i 6,5 g bromku cyjanu lub 11,9 g cyjanianu fenylu zamiast bromku cyjanu otrzymuje się 4'-(2-imino-3-III-rzęd.butylo-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid o temperaturze topnienia 243—244° (z N,N-dwumetyloformamidu), z którego 35,2 g hydrolizuje się według przykładu Ib) otrzymując produkt końcowy 1-sulfanililo-2-imino-3-III-rzęd.butylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 145—146° (z octanu etylu).

b) Substancję wyjściową z przykładu Xa) otrzymuje się według przykładu Ic) z 24,0 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu i 100 ml trzeciorzędowej butyloaminy.

Przykład XI. Do roztworu 14,6 g III-rzęd.-butyloaminy w 100 ml bezwodnego eteru dodaje się mieszając w temperaturze od —10° do —5° w ciągu 30 minut roztwór 16,6 g bromku cyjanu w 50 ml bezwodnego eteru. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 30 minut dalej po czym odsącza wytrącony bromowodorek III-rzęd.-butyloaminy. Do przesączu, w którym rozpuszczony jest otrzymany III-rzęd. butylocyjanamid dodaje się, ochładzając dalej zawieszając 2,8 g wodoru sodowego w 40 ml bezwodnego eteru. Zawieszinę nadal ochładzaną miesza się jeszcze w ciągu 30 minut, po czym do powstałej, zawieszonej pochodnej sodowej III-rzęd. butylo-cyjanamidu dodaje się 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury pokojowej i miesza w ciągu 15 godzin w tej temperaturze. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się powoli 2 n kwas solny i rozdziela obie powstałe fazy. Kwaśną fazę wodną przemywa się dwukrotnie eterem, oczyszcza węglem aktywnym, filtruje i alkalizuje stężonym ługiem sodowym w temperaturze 0°. Wytrącony 4'-(2-imino-3-III-rzęd.butylo-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid odsącza się i przekształca z mieszaniny chloroformu i etanolu, po czym wykazuje on temperaturę topnienia 238—240°.

Otrzymany acetanilid hydrolizuje się według przykładu Ib) otrzymując 1-sulfanililo-2-imino-3-III-rzęd.butylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 145—146°.

Przykład XII. Analogicznie jak w przykładzie XI:

a) Z 14,6 g butyloaminy w 100 ml eteru i 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się butylocyjanamid, który z 2,8 g wodoru sodowego w 40 ml eteru przeprowadza się w pochodną sodową; ta pochodna z 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu daje 4'-(2-imino-3-butylo-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid o temperaturze topnienia 243—244°, który analogicznie jak w przykładzie Ib) hydrolizuje się otrzymując 1-sulfanililo-2-imino-3-butylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 125—126°.

b) Z 17,4 g pentyloaminy w 100 ml eteru i 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się pentylocyjanamid, który z 2,8 g wodoru sodowego w 40 ml eteru przeprowadza się w pochodną wodową; ta pochodna z 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu daje 4'-(2-imino-3-pentylo-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid o temperaturze topnienia 228—229°, który analogicznie jak w przykładzie Ib) hydrolizuje się otrzymując 1-sulfanililo-2-imino-3-pentylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 127—128°.

c) Z 19,6 g 3-cykloheksen-1-yloaminy w 100 ml eteru i 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się (3-cykloheksen-1-ylo)-cyjanamid, który z 2,8 g wodoru sodowego w 40 ml eteru przeprowadza się w pochodną sodową; ta pochodna z 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu daje 4'-(2-imino-3-(3-cykloheksen-1-ylo)-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid o temperaturze 270—271°, który analogicznie jak w przykładzie Ib) hydrolizuje się otrzymując 1-sulfanililo-2-imino-3-

-(3-cykloheksen-1-ylo)-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 208—209°.

d) Z 19,8 g cykloheksyloaminy w 100 ml eteru z 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się cykloheksyloamid, który z 2,8 g wodoru sodowego w 40 ml eteru przeprowadza się w pochodną sodową; ta pochodna z 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu daje 4'-(2-imino-3-cykloheksylo-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid o temperaturze topnienia 235—237°, który analogicznie jak w przykładzie Ib) hydrolizuje się otrzymując 1-sulfanililo-2-imino-3-cykloheksylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 217—218°.

e) Z 14,6 g II-rzęd. butyloaminy w 100 ml eteru i 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się butylocyjanamid, który z 2,8 g wodoru sodowego w 40 ml eteru przeprowadza się w pochodną sodową; pochodna ta z 25,4 g 4'-(2-metyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu daje 4'-(2-imino-3-II-rzęd. butylo-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo) - acetanilid o temperaturze topnienia 242—244°, który analogicznie jak w przykładzie Ib) hydrolizuje się otrzymując 1-sulfanililo-2-imino-3-II-rzęd. butylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 194—195°.

f) Z 14,6 g butyloaminy w 100 ml eteru i 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się butylocyjanamid, który z 2,8 g wodoru sodowego w 40 ml eteru przeprowadza się w pochodną sodową; pochodna ta z 26,8 g 4'-(2-etyloazyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilidu daje 4'-(2-imino-3-butylo-5-etyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid (surowy produkt) o temperaturze topnienia 107—111°, który analogicznie jak w przykładzie Ib) hydrolizuje się otrzymując 1-sulfanililo-2-imino-3-butylo-5-etyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 161—163°.

Przykład XIII. 33,5 g 1-sulfanililo-2-imino-3-(3-cykloheksen-1-ylo)-5-metyloimidazolidyny uwodornia się w 350 ml dioksanu przy użyciu 5%-owego węgla palladowego w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem. Po zakończeniu pobierania wodoru odsąca się katalizator a przesącz odparowuje. Otrzymuje się 1-sulfanililo-2-imino-3-cykloheksylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 217—218° (z metanolu).

Przykład XIV a) Do 31,0 g surowego dwubromowodoru N¹-III-rzęd. butylo-1,2-propanodwuaminy dodaje się roztwór 13,2 g bromku cyjanu w 220 ml eteru. Do mieszaniny tej dodaje się porcjami w ciągu 5 minut roztwór 11,4 g węglanu sodowego w 88 ml wody. Otrzymaną zawiesinę miesza się w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej po czym odstawia się na przeciąg dwóch dni. Wodną warstwę zawierającą I-III-rzęd. butylo-2-amino-4-metylo-2-imidazolinę oddziela się od roztworu eterowego i fazę wodną rozcieńcza wodą, w celu rozpuszczenia wytrąconego bromku sodowego. Do wodnego roztworu dodaje się roztwór 23,8 g chlorku N-acetylosulfanililu w 220 ml acetonu oraz roztwór 8,8 g wodorotlenku sodowego w 44 ml wody. Następnie mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym ochładza, wytrącony surowy produkt odsąca i przekrystalizowuje go z mieszaniny chloroformu i etanolu. Otrzymuje się 4'-(2-imino-3-III-rzęd. bu-

tylo-5-metyloimidazolidyn-1-ylosulfonylo) - acetanilid o temperaturze topnienia 238—240°.

b) 35,2 g acetanilidu otrzymanego według przykładu XIVa) rozpuszcza się w 180 ml 8 n etanolowego roztworu kwasu solnego i roztwór ten odstawia na przebieg dwóch dni w temperaturze pokojowej. Z kolei mieszaninę reakcyjną odparowuje się a pozostałość rozpuszcza w wodzie. Roztwór przesącza się i alkalizuje ługiem sodowym. Wytrącone kryształy odsąca się, przemycza wodą i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu i metanolu, otrzymując 1-sulfanililo-2-imino-3-III-rzęd. butylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 145—146°.

Substancję wyjściową z przykładu XIVa) wytwarza się następująco:

c) 16,35 g amidu kwasu N-III-rzęd. butylo-2-chloropropionowego [por. J. Am. Chem. Soc. 78, 6124 (1956)] i 25,0 g benzyloaminy ogrzewa się w ciągu 3,5 godzin na łaźni o temperaturze 150—170°. Z roztworu, który początkowo jest jednorodny wytrącają się kryształy. Mieszaninę reakcyjną ochładza się i dodaje 150 ml 2 n ługu sodowego i chloroformu. Fazę organiczną oddziela się, przemycza wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość destyluje się. Po oddestylowaniu benzyloaminy otrzymuje się amid kwasu N-III-rzęd. butylo-2-benzyloaminopropionowego o temperaturze wrzenia 123—125°/0,03 tora. Jego chlorowodorek topnieje w temperaturze 158—162°.

d) Do zawiesiny z 9,0 g wodoru litowo-glinowego w 200 ml bezwodnego czterowodorofuranu wkrapla się w ciągu 15 minut roztwór z 23,4 g amidu otrzymanego powyżej podanym pod c) sposobem w 80 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Następnie zawiesinę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 38 godzin. Zawiesina ta jest początkowo malinowoczerwona a po 30 minutach staje się szara. Mieszaninę reakcyjną ochładza się, nadmiar wodoru litowo-glinowego ochładzając rozkłada się octanem etylu następnie wodą oraz metanolem i zawiesinę odparowuje. Szarą pozostałość ekstrahuje się dwukrotnie wrzącym chloroformem w ciągu 30 minut i filtruje. Połączone roztwory chloroformowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostały olej destyluje się. Otrzymana N¹-III-rzęd. butylo-N²-benzylo-1,2-propanodwuamina destyluje w temperaturze 72—86°/0,005 tor.

e) Do 22,0 g aminy otrzymanej sposobem w 440 ml przedestylowanego etanolu dodaje się 34,0 g 48% czystego bromowodoru oraz 8,8 g 5% węgla palladowego i uwodornia w temperaturze pokojowej pod normalnym ciśnieniem. Po pobraniu 95% obliczonej ilości wodoru dodaje się jeszcze 8,8 g 5% węgla palladowego i uwodornia dalej. Po 17 godzinach mieszanina reakcyjna pobrała 98% obliczonej ilości wodoru. Katalizator odsąca się, przemycza etanolem, a przesącz odparowuje. Pozostałość dwubromowodorek N¹-III-rzęd. butylo-1,2-propanodwuaminy stosuje się w postaci surowego produktu.

Przykład XV a) Analogicznie jak w przykładzie XIVa—b) otrzymuje się następujący produkt końcowy:

Z N¹-butylo-1,2-propanodwuaminy i bromku cyjanu otrzymuje się bromowodurek 1-butylo-2-amino-4-metylo-2-imidazolidyny (surowy produkt), który z chlorkiem N-acetylosulfanililu daje 4'-(2-imino-3-butylo-5-metyloimidazolidyn-1-yl)sulfonylo)-acetanilid o temperaturze topnienia 243—244°, którego hydroliza prowadzi do 1-sulfanililo-2-imino-3-butylo-5-metyloimidazolidyny o temperaturze topnienia 125—126°.

Substancję wyjściową otrzymuje się następująco:

b) Do roztworu 16,1 g butyloaminy w 50 ml chloroformu wkrapla się dobrze ochładzając w ciągu 30 minut 12,7 g chlorku 2-chloropropionylu w 20 ml chloroformu. Otrzymany roztwór pozostawia się w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej, następnie przemywa go wielokrotnie wodą i oddziela fazę organiczną. Fazę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostaje surowy amid kwasu N-butylo-2-chloropropionowego.

c) Analogicznie jak w przykładzie XIVc)—e) wychodząc z surowego amidu otrzymanego sposobem b) poprzez substancje przejściowe amid kwasu N-butylo-2-benzyloaminopropionowego o temperaturze wrzenia 151—154°/0,005 tor i N¹-butylo-N²-benzylo-1,2-propanodwuaminę o temperaturze wrzenia 98—104°/0,04 tor otrzymuje się N¹-butylo-1,2-propanodwuaminę.

Przykład XVI a) Analogicznie jak w przykładzie XIVa)—b) otrzymuje się następujący związek końcowy:

Z N¹-butylo-1,2-butanodwuaminy (surowy produkt) i bromku cyjanu otrzymuje się dwubromowodurek 1-butylo-2-amino-4-etylo-2-imidazolidyny (surowy produkt), który z chlorkiem N-acetylosulfanililu daje 4'-(2-imino-3-butylo-5-etyloimidazolidyn-1-yl)sulfonylo)-acetanilid (surowy produkt) o temperaturze topnienia 107—111°, który hydrolizuje się do 1-sulfanililo-2-imino-3-butylo-5-etyloimidazolidyny o temperaturze topnienia 161—163°.

Związek wyjściowy otrzymuje się następująco:

b) Analogicznie jak w przykładzie XVb) i XIVc)—e) wychodząc z chlorku 2-chlorobutyrylu poprzez związki przejściowe amid kwasu N-butylo-2-chloromasłowego (surowy produkt), amid kwasu N-butylo-2-benzyloaminomasłowego (surowy produkt) i N¹-butylo-N²-benzylo-1,2-butyldwuaminę (surowy produkt) otrzymuje się N¹-butylo-1,2-butyldwuaminę.

Przykład XVII a) 23,6 g (0,1 mola) bromowodorku 1-III-rzęd. butylo-2-amino-5-metylo-2-imidazolidyny rozpuszcza się w 100 ml wody i do roztworu dodaje 21,8 g (0,1 mola) chlorku N-acetylosulfanililu w 200 ml acetonu. Następnie wkrapla się w ciągu 10 minut roztwór z 10,0 g wodorotlenku sodowego w 40 ml wody i otrzymaną zawiesinę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się i aceton odparowuje pod próżnią. Do pozostałości dodaje się wody a wytrącony olej rozpuszcza się w chlorku metylenu. Roztwór chlorku metylenu suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymany 4'-(2-imino-3-III-rzęd.

butylo-4-metyloimidazolidyn-1-yl)-acetanilid topnieje w temperaturze 178—180°.

b) Otrzymany sposobem a) produkt reakcji hydrolizuje się analogicznie jak w przykładzie XIVb) otrzymując 1-sulfanililo-2-imino-3-III-rzęd.-butylo-4-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 178—180° (z izopropanolu).

Związek wyjściowy 1-III-rzęd. butylo-2-imino-5-metylo-2-imidazolidynę wytwarza się następująco:

c) 12,7 g chlorku 2-chloropropionylu rozpuszcza się w 50 ml chloroformu. Roztwór wkrapla się w ciągu 45 minut do roztworu 22 g benzyloaminy w 70 ml chloroformu po czym miesza się mieszaninę reakcyjną w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie dodaje wodę. Benzyloamina rozpuszcza się. Roztwór chloroformowy oddziela się i przemywa go wodą. Fazę wodną przemywa się jeden raz wodą i fazę wodną ekstrahuje się chloroformem. Połączone roztwory chloroformowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny chlorku metylenu i cykloheksanu, otrzymując amid kwasu N-benzylo-2-chloropropionowego o temperaturze topnienia 74—76°.

d) 19,75 g amidu otrzymanego sposobem c) rozpuszcza się w 20 g III-rzędowej butyloaminy i otrzymany roztwór ogrzewa w autoklawie w ciągu 3,5 godzin do temperatury 150°. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się eterem i wodą. Fazę organiczną oddziela się i ekstrahuje ją wielokrotnie 6 n kwasem solnym. Połączone fazy wodne ochładzając alkalizuje się stężonym ługiem sodowym. Wydzielony olej, ekstrahuje się eterem, roztwór eterowy suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostały amid kwasu N-benzylo-2-III-rzęd. butyloaminopropionowego destyluje się w wysokiej próżni, temperatura wrzenia 119—120°/0,01 tor.

e) 23,4 g amidu otrzymanego sposobem d) rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego czterowodorofuranu. Roztwór ten wkrapla się w ciągu 30 minut ochładzając do zawiesiny 9 g wodoru litowo-glinowego w 170 ml bezwodnego czterowodorofuranu i zawiesinę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 39 godzin. Do ochłodzonej mieszaniny reakcyjnej dodaje się po kropli 9 ml wody; 18 ml wodnego 15% roztworu wodorotlenku sodowego i 27 ml wody. Powstały osad odsącza się, przesącz odparowuje pod próżnią, a pozostałość destyluje pod wysoką próżnią. Otrzymana N¹-benzylo-N²-III-rzęd. butylo-1,2-propanodwuamina wrze w temperaturze 74—80°/0,01 tor.

f) 22 g dwuaminy otrzymanej sposobem e) rozpuszcza się w 220 ml etanolu. Do roztworu tego dodaje się 34 g czystego stężonego kwasu bromowodorowego i 5 g 5% węgla palladowego. Mieszaninę uwodornia się wodorem pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze pokojowej. W czasie uwodorniania dodaje się dwukrotnie po 3 g węgla palladowego. Po zakończonym pobraniu wodoru, katalizator odsącza się i przesącz odparowuje pod próżnią. Do otrzymanego surowego oleistego bromowodorku N²-III-rzęd. butylo-1,2-propanodwuaminy dodaje się 12,7 g bromku cyjanu w 150 ml eteru. Do otrzymanej zawiesiny dodaje się w ciągu 15 minut po kropli roztwór 11 g wę-

głanu sodowego w 50 ml wody. Olej rozpuszcza się z wywiązywaniem się dwutlenku węgla. Mieszanie miesza się w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej. Fazę wodną zawierającą surową I-III-rzęd. butylo-2-amino-5-metylo-2-imidazolinę wprowadza się do procesu prowadzonego sposobem a).

Zastrzeżenia patentowe

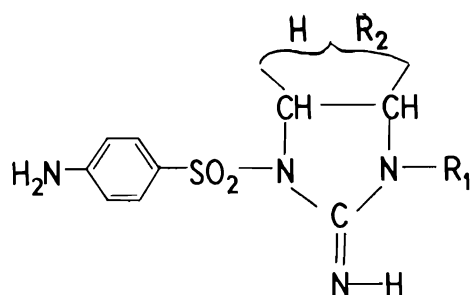
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych sulfanilamidu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową lub grupę alkenylową o najwyżej 5 atomach węgla albo grupę cykloalkilową lub grupę cykloalkenylową o najwyżej 7 atomach węgla, a R_2 oznacza grupę metylową lub grupę etylową ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1, R_3 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub grupę alilową, albo grupę arylo-metylową, dwuarylometylową lub trójarylometylową, a X oznacza grupę dającą się przeprowadzić przez hydrolizę lub redukcję w wolną grupę aminową, taką jak grupa acyloaminowa, niższa grupa alkoksykarbonyloaminowa, aryloksykarbonyloaminowa, tioacyloaminowa, niższa grupa alkoksytio-karbonyloaminowa, aryloksytio-karbonyloaminowa, podstawiona grupa metylenoaminowa, nitrowa, fenyloazowa lub p-dwumetyloaminofenyloazowa, albo w przypadku gdy R_3 jest wodorem to X oznacza także wolną grupę aminową, poddaje się reakcji ze zdolną do reakcji pochodną kwasu cyjanowego i zamyka pierścień, a w razie potrzeby produkt reakcji hydrolizuje się lub redukuje w celu przekształcenia X w wolną grupę aminową i otrzy-many związek ewentualnie przeprowadza się z kwasem nieorganicznym lub organicznym w sól addycyjną.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 ma znaczenie podane przy wzorze 1, a X ozna-cza grupę aminową lub grupę, którą można prze-

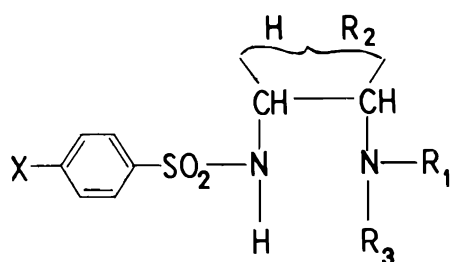
prowadzić przez hydrolizę lub redukcję w grupę aminową, taką jak grupa acyloaminowa, niższa grupa alkoksykarbonyloaminowa, aryloksykarbony-loaminowa, tioacyloaminowa, niższa grupa alkoksy-tio-karbonyloaminowa, aryloksytio-karbonyloamino-wa, podstawiona grupa metylenoaminowa, nitrowa, fenyloazowa lub p-dwumetyloaminofenyloazowa, kondensuje się ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 ma znaczenie podane przy wzorze 1 albo z pochodną metalu alkalicznego lub z pochodną metalu ziem alkalicznych takiego związku przy czym zamyka pierścień, w razie potrzeby produkt reakcji hydrolizuje się lub redukuje w celu prze-kształcenia grupy X w wolną grupę aminową i otrzy-many związek ewentualnie przeprowadza się z kwasem nieorganicznym lub organicznym w sól addycyjną.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym R_2 ma znaczenie podane przy wzorze 1, R'_1 oznacza grupę alkenylową o 3—5 atomach węgla lub grupę cykloalkenylową o 5—7 atomach węgla a X ma znaczenie podane w zastrz. 2, redukuje się i otrzy-many związek ewentualnie przeprowadza się z kwasem nieorganicznym lub organicznym w sól addycyjną.

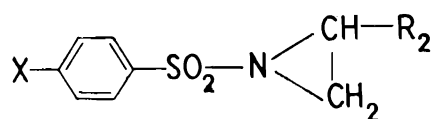
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że zdolną do reakcji, funkcijną pochodną kwasu sulfonowego o wzorze ogólnym 6, w którym X' oznacza grupę dającą się przeprowadzić przez hydrolizę, redukcję lub rozszczepienie redukujące w grupę aminową, taką jak grupa acyloaminowa, niższa grupa alkoksykarbonyloaminowa, aryloksy-karbonyloaminowa, tioacyloaminowa, niższa grupa alkoksytio-karbonyloaminowa, aryloksytio-karbonyloaminowa, podstawiona grupa metylenoaminowa, nitrowa, fenyloazowa lub p-dwumetyloaminofeny-loazowa, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym R_1 , R_2 mają znaczenie po-dane przy wzorze 1, po czym produkt reakcji hy-drolizuje się lub redukuje w celu przekształcenia grupy X w wolną grupę aminową i otrzy-many związek ewentualnie przeprowadza się z kwasem nieorganicznym lub organicznym w sól addycyjną.



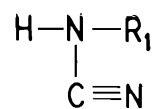
Wzór 1



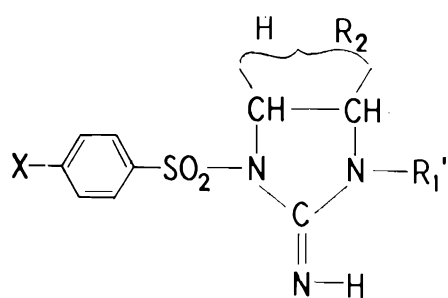
Wzór 2



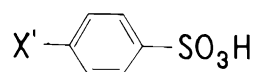
Wzór 3



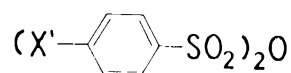
Wzór 4



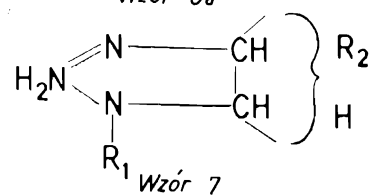
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 6a



Wzór 7