



Patent dodatkowy
do patentu nr ———

Zgłoszono: 12.07.74 (P. 183272)

Pierwszeństwo: 13.07.73 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.75

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978

Int. Cl.² C07C 129/12
C07D 233/56
C07D 213/16

Twórca wynalazku ———

Uprawniony z patentu: Smith Kline a. French Laboratories Limited,
Welwyn Garden City (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania N,N'-heterocyklo-podstawionych guanidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N,N'-heterocyklo-podstawionych guanidyn czynnych farmakologicznie. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą istnieć jako sole addycyjne ale dla ułatwienia w całym opisie będzie mowa o związkach podstawowych.

Przyjmuje się, że liczne związki wykazujące w organizmie zwierzęcym aktywność biologiczną, podczas swego działania łączą się z pewnymi specyficznymi miejscami wiążącymi, zwanymi receptorami. Uważa się, że do związków działających w ten sposób należy także histamina. Ponieważ jednak jej działanie jest wielokierunkowe, zakłada się, że istnieje więcej niż jeden typ receptów histaminowych. Działanie histaminy, które można zahamować lekami zwanymi antyhistaminowymi, polega na współdziałaniu z receptorami zwanymi H-1. Typowym lekiem antyhistaminowym należącym do tej grupy jest mepiramina. Inną grupę związków hamujących działanie histaminy opisali Black i wsp., Nature, 1972, 236, 385. Odznaczają się one tym, że oddziałują na inne, aniżeli H-1, receptory histaminowe, zwane receptorami H-2. Do tej grupy związków należą związki wytwarzane sposobem według wynalazku. Są one użyteczne jako inhibitory niektórych form aktywności histaminy, nie hamowanych przez wyżej opisane leki antyhistaminowe. Związki blokujące receptory histaminowe H-2 są użyteczne na przykład jako inhibitory wydzielania kwasu w soku żołądkowym.

2

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne również jako inhibitory niektórych form działania gastryny.

W tekście opisu nazwa „niższy alkil” oznacza grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki o ogólnym wzorze 1, w którym B' i B'' mogą być takie same lub różne i oznaczają pierścien imidazolowy, pirydynowy lub tiazolowy, ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, lub atomem chlorowca Z' i Z'' które mogą być takie same lub różne oznaczają atom siarki lub grupę metylenową, n' i n'' oznaczają 2 lub 3, Y oznacza atom wodoru lub grupę CONH₂ z zastrzeżeniem, że gdy Y oznacza atom wodoru, Z' i Z'' oznaczają oba atom siarki.

Wynalazek obejmuje swym zakresem wszystkie odmiany tautomeryczne, w których mogą występować związki wytwarzane sposobem według wynalazku, a z których jedną przedstawia wzór 1.

W korzystnej grupie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku B' i B'', Z' i Z'', n' i n'' są takie same. Następną grupą korzystną są te związki w których n' i n'' oznaczają liczbę 2. Związki w których Z oznacza atom siarki są także bardzo korzystne.

W szczególności, korzystnymi związkami są takie związki, jak N,N'-bis[2-//4-metylo-5-imidazolilo-/metylotio/etylo]guanidyna, N,N'-bis[2-//2-tiazolilo-metylotio/etylo]guanidyna, N,N'-bis[2-//3-bromo/2-

-pirydylo/metylotio/etylo]guanidyna, i N-karbamoilo-N',N''-bis-[2-//4-metylo-5-imidazolilo/metylotio/etylo]guanidyna.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1 w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie wytwarzają się ze związku o wzorze 2 w którym B', B'', Z', Z'', n' i n'' mają znaczenie podane dla wzoru 1 a Y' oznacza grupę benzoilową lub cyjanową, przez jego hydrolizę w środowisku kwaśnym.

Jeżeli Y' oznacza grupę cyjanową, związki o wzorze 1 w którym Y oznacza grupę CONH₂ otrzymuje się przez średnio kwaśną hydrolizę a następnie poddaje bardziej ostrej kwaśnej hydrolizie otrzymując związek o wzorze 1 w którym Y oznacza atom wodoru.

Nowy związek wyjściowy o wzorze 2 można otrzymać w sposób bezpośredni lub pośredni przez reakcję związku o wzorze 3 w którym Q oznacza atom siarki lub tlenu, A oznacza grupę alkilową a Y' oznacza grupę cyjanową lub benzoilową. Jeżeli związek o wzorze 3 poddaje się reakcji z równomolową ilością aminy o wzorze B'CH₂ Z'(CH₂)_{n'} NH₂ wytwarza się związek pośredni o wzorze 4. Reakcję tę prowadzi się w rozpuszczalniku takim jak etanol w temperaturze 20—100°C. Reakcja związku pośredniego z aminą o wzorze B'CH₂ Z''(CH₂)_{n''} NH₂ którą prowadzi się albo w rozpuszczalniku albo bez, daje nowy związek o wzorze 2.

Alternatywnie, gdy B', Z' i n' są takie same jak B'', Z'' i n'', reakcję prowadzi się jednostopniowo stosując nadmiar np. dwu moli lub więcej aminy o wzorze B'CH₂ Z'(CH₂)_{n'} NH₂ na każdy mol związku o wzorze 3. W tym przypadku reakcję prowadzi się bez rozpuszczalnika w temperaturze np. 80—120°C lub w rozpuszczalniku np. we wrzącej pirydynie.

Sposób wytwarzania stosowanych amin opisano w brytyjskich opisach patentowych nr 1305547 i 1338169.

Związki o wzorze 1 wykazują w organizmie zwierzęcym aktywność farmakologiczną antagonizującą w stosunku do tych form aktywności histaminy, które nie są hamowane przez leki antyhistaminowe, takie jak mepiramina. Wykazano, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku podane szczurom dożylnie w dawkach 0,5—256 mikromoli/kg hamują selektywnie stymulowane przez histaminę wydzielanie kwasu w soku żołądkowym w perfundowanych żołądkach szczurów znieczulonych uretanem. Działanie tych związków wykazano również poprzez ich antagonizm w stosunku do efektów histaminy na inne tkanki, które zgodnie z danymi zawartymi we wspomnianej wyżej pracy Black'a i wsp., zawierają receptory H-2. Przykładami tych tkanek są perfundowany izolowany przedsionek serca świnki morskiej i izolowana macica szczura. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku hamują również wydzielanie kwasu w soku żołądkowym stymulowaną przez pentagastrynę lub pożywienie.

Poziom aktywności związków utworzonych sposobem według wynalazku ilustruje podany wyżej zakres efektywnych dawek dożylnych w przypadku znieczulonych szczurów, wynoszący 0,5 w

256 mikromoli/kg. Liczne związki według wynalazku podawane w dawkach 1—10 mikromoli/kg powodują 50% zahamowania w tym teście.

Farmakologicznie czynne związki wytwarzane sposobem według wynalazku powinny być stosowane w leczeniu w postaci środka farmaceutycznego zawierającego jako podstawowy składnik czynny przynajmniej jeden związek utworzony sposobem według wynalazku, w postaci zasady lub soli addycyjnej z farmaceutycznie dozwolonym kwasem, oraz nośnik.

Niżej podane przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. N-cyano-N',N''-bis[2-//4-metylo-5-imidazolilo/metylotio/etylo] guanidyna.

a) Roztwór 23,4 g 4-metylo-5-[2-aminoetylo/tio-metylo]-imidazolu w etanolu dodano przy mieszanii i w temperaturze pokojowej do roztworu 20,0 g dwumetylocyanodwutioimidowęglanu w etanolu. Mieszaninę pozostawiono na okres 16 godzin w temperaturze pokojowej, po czym przesączono, otrzymując 10,0 g N-cyano-N'-[2-//4-metylo-5-imidazolilo/metylotio/etylo]S-metyloizotiomocznika, o temperaturze topnienia 148—150°C. Przesącz zążono pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozcierano z zimną wodą i otrzymany osad odsączono i przekrystalizowano dwukrotnie z mieszaniny alkoholu izopropylowego i eteru, otrzymując 27 g N-cyano-N'-[2-//4-metylo-5-imidazolilo-metylotio/etylo] S-metyloizotiomocznika, o temperaturze topnienia 148—150°C.

Analiza elementarna (C₁₀H₁₄N₅S₂). Wyliczono %: C 44,6; H 5,6; N 26,0; S 23,8. Znaleziono %: C 44,4; H 5,6; N 26,0; S 24,3.

b) Roztwór 3,06 g azotanu srebra w 20 ml dwumetyloformamidu dodano do roztworu 4,9 g N-cyano-N'-[2-//4-metylo-5-imidazolilo/metylotio/etylo]-S-metyloizotiomocznika w 30 ml dwumetyloformamidu. Otrzymany roztwór pozostawiono w temperaturze pokojowej na okres 1 godziny, oziębiono i przesączono w celu usunięcia metanotiolanu srebra, po czym dodano roztwór 3,07 g 4-metylo-5-[2-aminoetylo/tiometylo]imidazolu w 10 ml dwumetyloformamidu. Otrzymany roztwór ogrzewano w ciągu 16 godzin na łaźni parowej. Po zążeniu otrzymaną pozostałość poddano oczyszczaniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelem krzemionkowym, otrzymując 1,2 g N-cyano-N',N''-bis-[2-//4-metylo-5-imidazolilo/metylotio/etylo]-guanidyny, o temperaturze topnienia 90—94°C, zawierającej niewielką ilość wody.

Analiza elementarna (C₁₆H₂₄N₃S₂ + 3% H₂O). Wyliczono %: C 47,5; H 6,3; N 27,7; S 15,8. Znaleziono %: C 47,4; H 5,9; N 27,6; S 15,5.

Przykład II. a) Roztwór 2,38 g azotanu sodowego w 10 ml wody wdroplono przy mieszanii i w temperaturze 0—5°C do mieszaniny 4,8 g 3-amino-2-hydroksymetylopirydyny w 10 ml 48%-owego wodnego kwasu bromowodorowego i 5 ml wody. Otrzymany roztwór soli dwuazeniowej dodano do gorącego roztworu 2,5 g bromku miedziawego w 60-owym kwasie bromowodorowym i po ustaniu wywiązywania się azotu mieszaninę ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 30 minut, po czym rozcieńczono wodą i wysycono siarkowodorem.

Po przesączeniu, zateżeniu do małej objętości i ekstrakcji chloroformem otrzymano 4,8 g 3-bromo-2-hydroksymetylopirydyny, którą rozpuszczono w 50 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego. Do otrzymanego roztworu dodano 3,22 g chlorowodoru cysteaminy i całość ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po zateżeniu i przekrystalizowaniu pozostałości z wodnego etanolu, otrzymano 6,1 g dwubromowodoru 2-[2-aminoetylo-/tiometylo]-3-bromopirydydy, o temperaturze topnienia 253—254°C.

Analiza elementarna ($C_8H_{11}BrN_2S \cdot 2 Br$). Wyliczono %: C 23,5; H 3,2; N 6,9; S 7,8; Znaleziono %: C 23,7; H 3,4; N 6,7; S 7,9.

b) Dwumetylocyjanodwutioimidowęglan poddano reakcji z 2-[2-aminoetylo-/tiometylo]-3-bromopirydydą w sposób jak opisano powyżej w przykładzie Ia, otrzymując N-cyano-N'-[2-/3-bromo-2-pirydylo-/metylotio/etylo]-2-metyloizotiomocznik. Mieszaninę 1,4 g N-cyano-N'-[2-/3-bromo-2-pirydylo-/metylotio/etylo]-5-metyloizotiomocznika i 2,0 g 3-bromo-2-[2-aminoetylo-/tiometylo]pirydyny ogrzewano w temperaturze 140°C w ciągu 6 godzin. Produkt wykrystalizowany po dodaniu octanu izopropylu przekrystalizowano z wodnego izopropanolu, otrzymując 1,1 g N,N'-bis-[2-/3-bromo-2-pirydylo-/metylotio/etylo]-N''-cyjanoguanidyny, o temperaturze topnienia 118—119°C.

Analiza elementarna ($C_{18}H_{20}N_6Br_2S_2$). Wyliczono %: C 39,7; H 3,7; N 15,4; Br 29,4; S 11,8. Znaleziono %: C 40,0; H 3,8; N 15,9; Br 29,5; S 11,9.

c) Traktowanie N,N'-bis-[2-/3-bromo-pirydylo-/metylotio/etylo]-N''-cyjanoguanidyny rozcieńczonym kwasem solnym w temperaturze 100°C daje N,N'-bis-[2-/3-bromo-2-pirydylo-/metylotio/etylo]guanidynę.

d) Traktowanie N,N'-bis-[2-/3-bromo-2-pirydylo-/metylotio/etylo]-N''-cyjanoguanidyny rozcieńczonym kwasem solnym w temperaturze 40°C daje N,N'-bis[2-/3-bromo-2-pirydylo-/metylotio/etylo]-N''-carbamoiloguanidynę.

Przykład III. a) 2-[2-aminoetylo-/tiometylo]pirydynę poddano reakcji z dwumetylocyjanodwutioimidowęglanem w sposób jak opisano powyżej w przykładzie Ia, otrzymując N-cyano-N'-[2-/2-pirydylo-/metylotio/etylo]-S-metyloizotiomocznik, który po krystalizacji z mieszaniny alkoholu izopropylowego i eteru wykazał temperaturę topnienia 85—88°C.

Analiza elementarna — ($C_{11}H_{14}N_4S_2$). Wyliczono %: C 49,6; H 5,3; N 21,0; S 24,1. Znaleziono %: C 49,6; H 5,4; N 21,0; S 24,0.

b) N-cyano-N'-[2-/2-pirydylo-/metylotio/etylo]-S-metyloizotiomocznik poddano reakcji z 2-/2-aminoetylo-/pizydą w sposób jak opisano powyżej w przykładzie II, otrzymując N,N'-bis-[2-/2-pirydylo-/metylotio/etylo]-N''-cyjanoguanidynę, o temperaturze topnienia 78—80°C.

Analiza elementarna ($C_{18}H_{22}N_6S_2$). Wyliczono %: C 55,9; H 5,7; N 21,7; S 16,6. Znaleziono %: C 56,2; H 5,7; N 21,9; S 16,5.

c) Traktowanie N,N'-bis[2-/2-pirydylo-/metylotio/etylo]-N''-cyjanoguanidyny rozcieńczonym kwasem solnym w temperaturze 100°C daje N,N'-bis-[2-/2-pirydylo-/metylotio/etylo]guanidynę.

d) Traktowanie N,N'-bis-[2-/2-pirydylo-/metylotio/etylo]-N''-cyjanoguanidyny rozcieńczonym kwasem solnym w temperaturze 40°C daje N,N'-bis-[2-/2-pirydylo-/metylotio/etylo]-N''-carbamoiloguanidynę.

Przykład IV. N,N'-bis-[2-/2-tiazolilometylo-/etylo]-N''-cyjanoguanidyna.

a) Roztwór 1,74 g 2-[2-aminoetylo-/tiometylo]-tiazolu i 0,68 g dwumetylocyjanodwutioimidowęglanu w 10 ml pirydydy ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 6 godzin, a następnie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Dodano dodatkowo 0,3 g aminy i ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną kontynuowano przez następne 6 godzin. Po zateżeniu pozostałość poddano oczyszczaniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym otrzymując 0,25 g N,N'-bis-[2-/2-tiazolilometylo-/etylo]-N''-cyjanoguanidyny o temperaturze topnienia 66—68°C.

Analiza elementarna ($C_{14}H_{16}N_6S_4$). Wyliczono %: C 42,2; H 4,6; N 21,1. Znaleziono %: C 42,0; H 4,6; N 21,0.

b) Traktowanie N,N'-bis-[2-/2-tiazolilometylo-/etylo]-N''-cyjanoguanidyny rozcieńczonym kwasem solnym w temperaturze 100°C daje N,N'-bis-[2-/2-tiazolilometylo-/etylo]guanidynę.

c) Traktowanie N,N'-bis-[2-/2-tiazolilometylo-/etylo]-N''-cyjanoguanidyny rozcieńczonym kwasem solnym w temperaturze 40°C daje N,N'-bis-[2-/2-tiazolilometylo-/etylo]-N''-carbamoiloguanidynę.

Przykład V. N,N'-bis-[2-/4-metylo-5-imidazolilometylo-/etylo]guanidyna.

a) 1) Roztwór 2,29 g N-[2-/4-metylo-5-imidazolilometylo-/etylo]tiomocznika i 1,156 g jodku metylu w 5 ml metanolu pozostawiono w temperaturze pokojowej na okres 18 godzin, otrzymując 2,3 g jodku S-metylo-N-[2-/4-metylo-5-imidazolilometylo-/etylo]tiouroniowego, o temperaturze topnienia 128—131°C. Otrzymany jodek przekształcono w odpowiedni siarczan, zateżając przy użyciu żywicy jonowymiennej typu IRA 401 w formie siarczanowej.

2) Roztwór 20,0 g siarczanu tiouroniowego i 9,2 g 4-metylo-5-[2-aminoetylo-/tiometylo]imidazolu w wodzie ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po zateżeniu pozostałość przekrystalizowano z mieszaniny etanolu i metanolu, otrzymując 9,8 g siarczanu N,N'-bis-[2-/4-metylo-5-imidazolilometylo-/etylo]guanidyny, o temperaturze topnienia 138—139°C.

Analiza elementarna ($C_{15}H_{25}N_7S_2 \cdot 1/2 H_2SO_4$). Wyliczono %: C 43,2; H 6,3; N 23,5; S 19,2. Znaleziono %: C 42,8; H 6,2; N 23,1; S 18,9.

b) 1) Roztwór 13,6 g 4-metylo-5-[2-aminoetylo-/tiometylo]imidazolu i 10,0 g N-benzoilo-bis-dwumetylotioimidowęglanu w 40 ml pirydydy ogrzewa się przez 5 godz. w temperaturze 100°C. Zateżenie i powtórne odparówano z wody i etanolu a następnie roztarcie na proszek pozostałości daje 15,2 g N-benzoilo-N,N'-bis-[2-/4-metylo-5-imidazolilometylo-/etylo]guanidyny o temperaturze topnienia 163—164°C (z wodnego roztworu etanolu).

Analiza elementarna $C_{22}H_{29}N_7OS_2$ wyliczono %: C 55,8; H 6,3, N 20,7, S 13,6. Znaleziono %: C 55,5, H 6,3, N 20,4, S 13,8.

2) 4,3 g benzoiloguanidyny hydrolizowano 25 ml kwasu solnego w temperaturze wrzenia przez 6 godz. Rozcieńczenie wodą i ekstrakcja eterem usuwa kwas benzoowy. Zateżenie daje 3,5 g trójklorowodoru N,N' -bis[2-/4-metylo-5-imidazolilo/metylotio/etylo]guanidyny o temperaturze 210—212°C (z mieszaniny metanol-izopropanol).

Przykład VI. Trójklorowodorek N -[2-/4-metylo-5-imidazolilo/metylotio/etylo]- N' -[4-/4-imidazolilo/butylo]guanidyny.

Roztwór 6,8 g 4-metylo-5-[2-aminoetylo/tiometylo]imidazolu w etanolu dodaje się powoli do roztworu 10,0 g N -benzoilo-bis-dwumetylo-tioimidoweglanu w etanolu w temperaturze pokojowej. Mieszaninę pozostawia się na kilkanaście godzin i w temperaturze pokojowej i odsącza otrzymując N -benzoilo- N' -[2-/4-metylo-5-imidazolilo/metylotio/etylo]- S -metyloizotiomocznik. Produkt ten poddaje się wrzeniu w pirydynie przez 7 godzin z 4-/4-aminobutylo/imidazolem po czym odparowuje się rozpuszczalnik. Pozostałość hydrolizuje się przez gotowanie z rozcieńczonym kwasem solnym przez 6 godz., zateża się roztwór i pozostałość krystalizuje z roztworu etanol-eter otrzymując tytułowy związek w ilości 1,9 g o temperaturze topnienia 170—172°C.

Analiza elementarna $C_{15}H_{25}N_7S \cdot 3HCl$

Wyliczono %: S 23,9

Znaleziono %: 23,8

Przykład VII. Trójklorowodorek N,N' -bis-2-/2-tiazolilometylotio/etylo/-guanidyny.

Roztwór 2-[2-aminoetylo/tiometylo]tiazolu, wytworzonego z 5,0 g dwubromowodoru i 1,7 g N -benzoilo-bis-dwumetylotioimidoweglanu w 10 ml pirydyny, ogrzewano w temperaturze 100°C w ciągu 6 godzin. Po zateżeniu otrzymaną pozostałość poddano ekstrakcji eterem, ekstrakt eterowy zateżony do konsystencji oleju, który podano chromatografii na kolumnie, wypełnionej żelem krzemionkowym. Do wymywania użyto octanu etylu i otrzymano 1,8 g N -benzoilo- N' -bis[2-/2-tiazolilo/metylotio/etylo]guanidyny, którą poddano hydrolizie przy pomocy kwasu solnego w temperaturze łaźni parowej, w ciągu 10 godzin. Po zateżeniu pozostałość poddano ekstrakcji eterem i po krystalizacji z mieszaniny etanolu, metanolu i eteru otrzymano 1,4 g trójklorowodoru N,N' -bis[2-/2-tiazolilometylotio/etylo]guanidyny, w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 176—178°C.

Analiza elementarna $C_{13}H_{19}N_5S_4 \cdot 3HCl$. Wyliczono %: C 32,3; H 4,6; N 14,5; Cl 22,0. Znaleziono %: C 32,1; H 4,6; N 14,2; Cl 21,8.

Przykład VIII. N,N' -bis-[3-/4-bromo-5-imidazolilo/metylotio/etylo]guanidyna.

4-bromo-5-[2-aminoetylo/tiometylo]imidazol, wytworzony z 5,4 g dwubromowodoru, poddano reakcji z 1,54 g N -benzoilo-bis-metylotioimidoweglanem w środowisku pirydyny w sposób jak opisano powyżej w przykładzie Vb, otrzymując po krystalizacji z mieszaniny etanolu i eteru N -benzoilo- N' -bis[2-/4-bromo-5-imidazolilo/metylotio/etylo]guanidynę, w postaci igieł o temperatu-

rze topnienia 105—110°C. Otrzymany związek poddano hydrolizie kwasowej w sposób, jak opisano powyżej w przykładzie Vb, otrzymując bezpostaciową N,N' -bis[2-/4-bromo-5-imidazolilo/metylotio/etylo]guanidynę.

Analiza elementarna: wyliczono %: S 10,6

Znaleziono %: S — 10,2

$C_{13}H_{15}Br_2N_7S_2 \cdot 3HCl$

Przykład IX. N,N' -bis[2-/3-bromo-2-pirydylo/metylotio/etylo]guanidyna.

Reakcja 3-bromo-2-[2-aminoetylo-tiometylo]pirydyny z N -benzoilo-bis-dwumetylotioimidoweglanem, w pirydynie w sposób jak pisano w przykładzie VII daje N -benzoilo- N' -bis[2-/3-bromo-2-pirydylo/metylotio/etylo]guanidynę, z której przez hydrolizę kwasową otrzymuje się związek tytułowy w postaci siarczanu o temperaturze topnienia 153—155°C.

Analiza elementarna $C_{17}H_{21}Br_2N_5S_2O_2 \cdot 0,5H_2SO_4$

Wyliczono %: C 35,9, H 3,9, Br 28,1, N 12,3, S 14,1

Znaleziono %: C 35,7, H 4,9, Br 28,4, N 12,2, S 14,0.

Przykład X. N -karbamilo- N',N'' -bis[2-/4-metylo-5-imidazolilo/metylotio/etylo]guanidyna.

Traktowanie N -cyjano- N',N'' -bis[2-/4-metylo-5-imidazolilo/metylotio/etylo]guanidynę etanolem w roztworze kwasu solnego przez 70 godz. w temperaturze pokojowej, zaalkalizowanie i oczyszczenie zasady na kolumnie żelem krzemionkowym przez wymycie etanolem a następnie metanolem daje tytułowy związek jako bezpostaciowe ciało stałe o temperaturze topnienia 60—70°C.

Analiza elementarna $C_{16}H_{26}N_8OS_2$. Wyliczono %: C 46,8, H 6,4, N 27,2, S 14,0. Znaleziono %: C 46,3, H 6,4, N 26,1.

Przykład XI. N,N' -bis[3-/4-metylo-5-imidazolilo/metylotio/propylo]guanidyna.

Reakcja 4-metylo-5-[3-aminopropylo/tiometylo/imidazolu] z 7,0 g dwubromowodoru z 2,25 g N -benzoilodwumetylotioimidoweglanem w sposób podany w przykładzie Vb daje 2,8 g N -benzoilo- N',N'' -bis[2-/4-metylo-5-imidazolilo/metylotio/propylo]guanidynę. Hydroliza kwasem solnym daje tytułowy związek który wyodrębnia się w postaci trójkaprolanu (2,3 g) o temperaturze topnienia 230—235°C.

Analiza elementarna $C_{10}H_8N_4O_5$

Wyliczono %: C 47,5, H 4,5, N 22,4, S 5,4

Znaleziono %: C 47,3, H 4,4, N 22,4, S 5,3

Traktowanie trójkaprolanu w wodnym roztworze metanolu żywicą jonowymienioną IRA 400 (Cl—) daje trójklorowodorek w postaci szklistej.

Analiza elementarna $C_{17}H_{29}N_7S_2 \cdot 3HCl$

Wyliczono %: 21,1

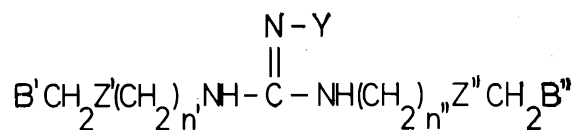
Znaleziono %: 21,0

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania N,N' -heterocyklo-podstawionych guanidyn o ogólnym wzorze 1, w którym B' i B'' które mogą być takie same lub różne oznaczają pierścienie imidazolowy, pirydynowy lub tiazolowy ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową lub atomem chlorowca, Z' i Z'' mogą być takie same lub różne i oznaczają atom siarki lub grupę

10

związek o wzorze 2 w którym Y' oznacza grupę cyjanową lub benzoilową a reszta podstawników ma wyżej podane znaczenie, hydrolizuje się w kwaśnym środowisku.


$$\text{B}'\text{CH}_2\text{Z}'(\text{CH}_2)_{n'}\text{NH}-\text{C}\begin{matrix} \text{=N-Y}' \\ \text{NH}(\text{CH}_2)_{2n''}\text{Z}''\text{CH}_2\text{B}'' \end{matrix}$$
$$(A - Q)_2 C = N - Y'.$$
$$B'CH_2Z'(CH_2)_n-NH-C \begin{matrix} \nearrow N-Y' \\ \searrow A-Q \end{matrix}$$