

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

# 83198

Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 10.04.1971 (P. 147455)

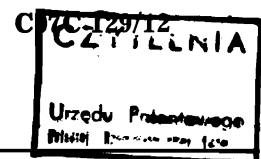
Pierwszeństwo: 13.04.1970 dla zastrz. 2  
26.01.1971 dla zastrz. 3  
Stany Zjednoczone  
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.09.1976

MKP C07d 63/12  
C07c 129/12

Int. Cl.<sup>2</sup>  
C07D 333/22



Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

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

## Sposób wytwarzania nowych 3-guanidynoalkilotiofenów

1  
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 3-guanidynoalkilotiofenów o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają atomy wodoru lub chlorowca albo niższe rodniki alkilowe,  $R_3$  i  $R_4$  oznaczają atomy wodoru albo niższe rodniki alkilowe,  $R_5$  i  $R_6$  oznaczają atomy wodoru albo niższe rodniki alkilowe, albo  $R_5$  i  $R_6$  razem oznaczają niższy rodnik alkilenowy, który oddziela związane z nim atomy azotu co najmniej dwoma atomami węgla, a  $n$  oznacza liczbę 1-4. W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania soli związków o ogólnym wzorze 1.

Niższymi rodnikami alkilowymi oznaczonymi symbolami  $R_1$ - $R_6$  są zwłaszcza rodniki metylowe, ale mogą to być także np. rodniki etylowe,  $n$ - albo izo-propylowe albo butylowe. Niższym rodnikiem alkilenowym  $R_5$  +  $R_6$  jest korzystnie rodnik 1,3-etylenowy albo 1,3-propylenowy, ale także np. rodnik 1,2-propylenowy, 1,2-, 1,3-, 1,4- albo 2,3-butylenowy.

Atomem chlorowca oznaczonym symbolem  $R_1$  albo  $R_2$  jest zwłaszcza atom chloru albo bromu, ale także np. atom fluoru. Rodnik alkilenowy  $C_nH_{2n}$  jest to korzystnie rodnik metylenowy albo etylenowy, ale również np. takie rodniki, jak 2,5- oznaczone symbolem  $R_5$  +  $R_6$ . Określenie „niższy” w powiązaniu z wyżej lub niżej wymienionymi grupami albo związkami organicznymi oznacza takie grupy albo związki, które zawierają najwyżej 7, a korzystnie nie więcej niż 4 atomy węgla.

2  
Sole 3-guanidynoalkilotiofenu są solami addycyjnymi z kwasami. Odpowiednimi kwasami do tworzenia soli addycyjnych z tymi związkami, zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych, są kwasy nieorganiczne albo organiczne, a mianowicie mocne kwasy mineralne, np. kwasy chlorowcowodorowe takie, jak kwas solny albo bromowodorowy, a także kwas siarkowy, fosforowy, azotowy albo nadchlorowy, organiczne kwasy karboksylowe albo sulfonowe, zarówno aromatyczne, jak i alifatyczne takie, jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, pirogronowy, fenylooctowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy, p-aminosalicylowy, embonowy, nikotynowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowcobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, kwasy naftalenosulfonowe, kwas sulfanilowy, metionina, tryptofan, lizyna albo arginina.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują korzystne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza powodują obniżanie ciśnienia krwi lub przeciwdziałają wzrostowi ciśnienia krwi w organach. Działanie to wykazano na zwierzętach doświadczalnych, zwłaszcza na ssakach, np. na psach. Związki te mogą być podawane dojelitowo lub pozajelitowo, np. doustnie lub bezpo-

3

średnio do jelita cienkiego, albo dożylnie w postaci np. żelatynowych kapsulek albo wodnych roztworów lub zawiesin.

Stosuje się je w dawkach dziennych 0,5–50 mg/kg, korzystnie 1–10 mg/kg, a najkorzystniej około 3 mg/kg. Działanie tych związków, obniżające ciśnienie krwi, wykazano zarówno na uśpionych psach o normalnym ciśnieniu, którym badane związki podawano dożylnie, jak i na psach nieuśpionych, wykazujących nadciśnienie nerkowe, którym podawano związki doustnie, metodą A. J. Plummer, Medicinal Chemistry VI (1967), Antihypertensive Agents, s. 67 (Academic Press Inc., N. Y.).

Związki te można przeto stosować do leczenia pierwotnych i wtórnych stanów nadciśnieniowych takich, jak nadciśnienie pierwotne albo nerkowe. Związki te stosuje się również jako półprodukty w procesach wytwarzania innych produktów, zwłaszcza związków o działaniu farmakologicznym.

Korzystne właściwości farmakologiczne wykazują zwłaszcza te związki o wzorze ogólnym 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, albo rodniki alkilowe,  $R_3$  i  $R_4$  oznaczają atomy wodoru,  $R_5$  i  $R_6$  oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe, albo łącznie stanowią rodnik alkilenowy, który przedziela związane z nim atomy azotu co najmniej 2 atomami węgla z tym, że wymienione rodniki alkilowe albo alkilenowe zawierają najwyżej 4 atomy węgla, a  $n$  oznacza liczbę 1, 2 albo 3, jak również ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Szczególnie korzystne właściwości farmakologiczne wykazują związki o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_7$  i  $R_8$  oznaczają atomy wodoru, chloru lub bromu albo rodniki metylowe  $R_9$ ,  $R_{10}$  i  $R_{11}$  oznaczają atomy wodoru lub rodniki metylowe, albo  $R_{10}$  i  $R_{11}$  razem oznaczają rodnik 1,2-etylenowy, a zwłaszcza 1-(3-tienilo)-2,3-dwumetyloguanidyna, jak również farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne tych związków z kwasami. Związki te wykazują na psach o nadciśnieniu nerkowym wyjątkowo silne działanie przeciwnadciśnieniowe trwające około 1 doby.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez reakcję 3-aminoalkilotiofenu o ogólnym wzorze 3 w którym  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  i  $n$  mają wyżej podane znaczenie, albo soli tego związku, ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym  $X$  ma takie same znaczenie, jak  $R_6$  albo  $X$  i  $Y$  razem z podwójnym wiązaniem pomiędzy atomami węgla i azotu oznaczają wiązanie potrójne między tymi atomami, albo  $Y$  oznacza grupę ulegającą odszczepieniu, np. taką jak niższa grupa alkilmerkaptu, niższa grupa alkoksylowa albo grupa pirazolilowa, albo grupę aminową lub niższą grupę alkiloaminową, albo z solą tego związku.

Jako związki o wzorze ogólnym 4 stosuje się np. S-alkilozotiomoczniki, w których rodnik alkilowy jest niższym rodnikiem alkilowym, takie, jak S-metylo-, S-etylo-, S-propylo- albo S-buty-

4

loizotiomoczniki, O-alkilozotiomoczniki, w których rodnik alkilowy jest niższym rodnikiem alkilowym takie, jak O-metylo- lub -O-etyloizotiomoczniki, cyjanamidy, 1-guanylopirazole albo guanidyny albo ich sole, zwłaszcza sole z kwasami nieorganicznymi takimi, jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas fosforowy, azotowy albo korzystnie siarkowy. 1-guanylopirazole mogą zawierać w pierścieniu podstawniki takie, jak niższy rodnik alkilowy w położeniu 3 i/albo 5. Z wyliczonych wyżej związków o wzorze ogólnym 4 korzystnie stosuje się zetyfikowane izotiomoczniki albo izomoczniki.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 można znanymi sposobami przeprowadzać w inne związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie. Tak np. można nie podstawioną guanidynę podstawiać przez reakcję aminolizy za pomocą niższych alkilo- lub dwualkiloamin.

W zależności od warunków reakcji, produkt końcowy otrzymuje się w postaci wolnej albo w postaci jego soli. Otrzymane wolne zasady ewentualnie przeprowadza się w odpowiednie sole addycyjne z kwasami, poddając je reakcji z kwasami nieorganicznymi albo organicznymi, korzystnie z kwasami farmakologicznie dopuszczalnymi, albo z odpowiednimi wymiennicami anionowymi i wydzielając żądane sole.

Otrzymaną sól addycyjną z kwasem można przeprowadzić w wolną zasadę, poddając ją reakcji z zasadą taką, jak wodorotlenek metalu lub amoniak, albo z wymiennicem grup wodorotlenowych.

Niektóre sole tych związków, np. pikryniany, wykorzystuje się do oczyszczania otrzymanych wolnych związków, przeprowadzając wolne zasady w sole, wydzielając sole i przeprowadzając je ponownie w wolne zasady.

Z tego względu, że wolną zasadę można łatwo przeprowadzać w sól i odwrotnie, przeto w dalszym ciągu kiedy mówi się o wolnych związkach, dotyczy to również odpowiednich soli.

Otrzymane mieszaniny izomerów ewentualnie rozdziela się na poszczególne izomery za pomocą znanych sposobów, takich jak destylacja frakcjonowana, krystalizacja i/albo chromatografia. Produkty racemiczne mogą być również rozdzielane na antypody optyczne, np. przez rozdzielenie ich diastereoizomerycznych soli, np. przez frakcjonowaną krystalizację d- lub l-winianów.

Wymienione wyżej reakcje prowadzi się w znany sposób, ewentualnie w rozcieńczalnikach, korzystnie takich, które są obojętne w stosunku do substancji wyjściowych i rozpuszczają je, wobec katalizatorów, środków kondensujących albo zobojętniających i/albo w obojętnej atmosferze, pod atmosferycznym lub pod podwyższonym ciśnieniem, w obniżonej, pokojowej lub korzystnie w podwyższonej temperaturze.

Tworzące się podczas reakcji kwasy mineralne albo sulfonowe można zobojętniać za pomocą zasad nieorganicznych, takich jak wodorotlenki, węglany lub wodorowęglany metali alkalicznych lub ziem alkalicznych albo organicznych, np. zasad

azotowych, takich jak niższe trójalkiloaminy albo pirydyna.

W zakres wynalazku wchodzi również takie sposoby prowadzenia procesu, w których jako substancje wyjściowe stosuje się produkty otrzymane w dowolnym etapie tego procesu i przeprowadza brakujące etapy, albo w których tworzy się substancje wyjściowe w warunkach reakcji, albo w których substancje wyjściowe stosuje się w postaci ich soli lub reaktywnych pochodnych. Tak np. stosowany w procesie według wynalazku cyjanamid można wytwarzać in situ z nitrozoguanidyny, np. metylocyjanamid z 1-nitrozo-3-metyloguanidyny, np. metylocyjanamid z 1-nitrozo-3-metyloguanidyny.

Substancje wyjściowe stosowane w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku są znane albo, jeżeli są to nowe związki, to można je wytwarzać w znany sposób, albo w sposób opisany w niżej zamieszczonych przykładach. Otrzymuje się je z odpowiednich 3-alkilotiofenów przez chlorowcowanie za pomocą N-chlorowcoimidu kwasu bursztynowego, korzystnie przez bromowanie za pomocą N-bromoimidu kwasu bursztynowego.

Otrzymany 3-( $\alpha$ -chlorowcoalkilo)-tiofen poddaje się reakcji z amoniakiem, aminą o wzorze ogólnym  $R_3-NH_2$ , w którym  $R_3$  ma wyżej podane znaczenie albo korzystnie z ftalimidem metalu alkalicznego, takim jak sól potasowa ftalimidu, a produkt reakcji, to jest N-podstawiony ftalimid przeprowadza się w 3-( $\alpha$ -aminoalkilo)-tiofen przez hydrolizę lub hydrazynolinę.

3-( $\alpha$ -chlorowcoalkilo)-tiofeny wytwarza się również przez redukcję 3-alkanotiofenów za pomocą wodorków metali lekkich, ewentualnie komplikowanych i etryfikowanie otrzymanych alkoholi za pomocą reaktywnych pochodnych odpowiednich kwasów, takich jak halogenki albo tlenohalogenki tionylu lub fosforu. Otrzymane 3-( $\alpha$ -chlorowcoalkilo)-tiofeny można także poddawać reakcji z cyjankami metali alkalicznych, a otrzymane nitryle redukowac do odpowiednich 3-( $\beta$ -aminoalkilo)-tiofenów za pomocą katalitycznie aktywowanego wodoru, np. wodorem w obecności niklu Raney'a, albo kompleksowego wodorku metali lekkich takiego, jak wodorek litowoglinowy.

3-( $\alpha$ -aminoalkilo)-tiofeny otrzymuje się także w wyniku redukcji oksymów otrzymywanych z 3-alkanotiofenów, np. przez ich katalityczne uwodornienie.

3-( $\alpha$  lub  $\beta$ -aminoalkilo)-tiofeny można przekształcić w znany sposób, np. przez reakcję z azotynem sodowym w kwaśnym środowisku i hydrolizę otrzymanej soli dwuazoniowej przez ogrzewanie wodnych roztworów do momentu wydzielania się azotu, w odpowiednie 3-( $\alpha$ - lub 3-hydroksyal-kilo)-tiofeny. Produkty te można przeprowadzać w sposób wyżej opisany, za pomocą halogenków tionylu- lub fosforu, w pochodne chlorowcowe, które poddaje się reakcji z cyjankami metali alkalicznych i redukuje powstałe nitryle, otrzymując 3-( $\gamma$ - lub  $\delta$ -aminoalkilo)-tiofeny.

Otrzymane pierwszorzędowe aminy przeprowadza się na drodze reakcji z reaktywnymi estrami związków o wzorze ogólnym  $R_3-OH$ , w którym  $R_3$  ma wyżej podane znaczenie, np. ich estrami z mocnymi kwasami mineralnymi albo sulfonowymi, takimi jak kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, siarkowy, metano-, etano- albo p-toluenosulfonowy, w odpowiednie aminy drugorzędowe.

Farmakologicznie dopuszczalne związki otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się jako substancje biologicznie czynne w preparatach farmaceutycznych w mieszaninie z nieorganicznymi albo organicznymi nośnikami stałymi albo ciekłymi, farmakologicznie dopuszczalnymi. Takie preparaty farmaceutyczne nadają się do podawania dojelitowego lub pozajelitowego.

Korzystnie stosuje się je w postaci tabletek albo kapsulek żelatynowych, które zawierają substancję biologicznie czynną w mieszaninie z rozcieńczalnikiem takim, jak laktoza, dekstroza, sacharoza, mannit, sorbit, celuloza i/ albo glicyna i środki antyadhezyjne, takie jak krzemionka, talk, kwas stearynowy albo jego sole, takie jak stearynian magnezowy albo wapniowy i/ albo poliglikol etylenowy. Tabletki zawierają również środki wiążące takie, jak krzemian magnezowoglinowy, skrobia kukurydziana, pszenna, ryżowa albo maranty trzcinowatej, żelatyna, tragakant, metyloceluloza, sól sodowa karboksymetylocelulozy i/ albo poliwinylpirolidon i ewentualnie środki rozpuszczające, takie jak skrobie, agar, kwas alginowy albo jego sole, takie jak alginian sodowy i/ albo mieszaniny musujące, albo środki adsorpcyjne, barwniki, substancje smakowe i słodzące.

Preparaty do wstrzykiwań są korzystnie izotonicznymi roztworami albo zawiesinami wodnymi, a czopki są głównie emulsjami lub zawiesinami tłuszczowymi. Preparaty farmaceutyczne mogą być wyjaławiane i/ albo zawierać środki pomocnicze, takie jak substancje konserwujące, stabilizujące, zwilżające, emulgujące, zwiększające rozpuszczalność, sole do regulowania ciśnienia osmotycznego i/ albo środki buforujące.

Mogą one zawierać także inne farmakologicznie korzystne substancje i wytwarza się je w znany sposób przez zmieszanie, granulowanie albo drażetkowanie. Nowe preparaty zawierają 0,1—75%, korzystnie 1—50% substancji biologicznie czynnej.

Na przykład w celu wytworzenia 10 000 tabletek zawierających po 50 mg substancji biologicznie czynnej stosuje się następujące składniki: półsiarczan 1-(3-tienilo)-2, 3-dwumetyloguanidyny 500 g, cukier mlekowy 1706 g, skrobia kukurydziana 90 g, poliglikol etylenowy 6000—90 g, sproszkowany talk 90 g, stearynian magnezowy 24 g, oczyszczona woda q.s. Proszki przesiewa się wstępnie przez sito o wymiarach oczka 0,6 mm, następnie miesza substancję biologicznie czynną z cukrem mlekowym, talkiem, stearynianem magnezowym i z połową skrobi w odpowiednim mieszalniku. Zawiesinę drugiej połowy skrobi w 45 ml wody wlewa się do wrzącego roztworu poliglikolu etylenowego w 180 ml wody.

Otrzymaną pastę dodaje się do mieszaniny proszków i granuluje całość ewentualnie po dodaniu dodatkowej ilości wody. Produkt suszy się w temperaturze 35°C w ciągu nocy, po czym przeciera przez sito o wymiarach oczka 1,2 mm i prasuje w tabletki o średnicy 7,1 mm, zaopatrzone w odpowiednie rowki ułatwiające ich łamanie na mniejsze kawałki.

Przykład I. Mieszaninę 6,78 g 3-tienyloaminy, 8,34 g pólśiarczanu 2-metylo-2-izotiomocznika i 65 ml wody utrzymuje się, mieszając, w temperaturze 100°C w ciągu 6 godzin, po czym miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin, pozostawia na 2 dni również w temperaturze pokojowej i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość po odparowaniu uciera się etanolem i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i etanolu, otrzymując pólśiarczan 3-tenyloguanidyny o wzorze 5, topniejący w temperaturze 197—198°C.

Substancję wyjściową otrzymuje się w ten sposób, że mieszaninę 50 g 3-metylotiofenu, 150 ml benzenu i 1 g nadtlenu benzoilu miesza się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym w ciągu 12 minut dodaje się mieszaninę 81,2 g N-bromoimidu kwasu bursztynowego oraz 1 g nadtlenu benzoilu i miesza w ciągu 4 minut. Następnie oziębia się mieszaninę reakcyjną w łaźni z lodem, odsącza wytrącony osad, przemywa benzenem i odparowuje przesącz. Pozostałość po odparowaniu destyluje się i zbiera frakcję wrzącą w temperaturze 68—77°C pod ciśnieniem 2,2 mm Hg, otrzymując bromek 3-tenyłu.

Roztwór 5 g bromku 3-tenyłu w 5 ml dwumetyloformamidu wkrapla się, mieszając, w atmosferze azotu, do mieszaniny 5,7 g soli potasowej ftalimidu i 20 ml dwumetyloformamidu, po czym miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, dodaje 75 ml chloroformu i wlewa do 100 ml wody. Po oddzieleniu warstwy organicznej warstwę wodną ekstrahuje się chloroformem, połączone roztwory organiczne kolejno przemywa się 80 ml 2n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i wodą, suszy, przesącza i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość po odparowaniu uciera się z eterem etylowym, otrzymując N-(3-tenylo)-ftalimid o temperaturze topnienia 130—132°C.

Mieszaninę 85,4 g N-(3-tenylo)-ftalimidu, 50 ml wodzianu hydrazyny i 1500 ml metanolu utrzymuje się, mieszając, w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3,5 godziny i rozcieńcza się w tym czasie 1000 ml metanolu. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej, doprowadza się jej wartość pH do 2 za pomocą stężonego kwasu solnego i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 90 minut.

Następnie oziębia się mieszaninę reakcyjną, przesącza, przemywa osad metanolem i odparowuje przesącz pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, przesącza, alkalizuje przesącz 6n wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i nasycza węglanem sodowym. Następnie ekstrahuje się eterem etylowym, suszy wyciąg, przesącza, odparowuje i pozostałość przedestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Frakcję wrzą-

cą w temperaturze 65—67°C pod ciśnieniem 3 mm Hg stanowi 3-tenyloamina.

Przykład II. Mieszaninę 6,78 g 3-tenyloaminy, 9,9 g pólśiarczanu 2-metylomerkaptomidazoliny i 65 ml wody utrzymuje się, mieszając w temperaturze 100°C w ciągu 6 godzin, po czym pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w gorącym metanolu, przesącza roztwór i rozcieńcza przesącz izopropanolem. Po ochłodzeniu roztworu lodem, wytrącony osad odsącza się, uciera z etanolem i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i izopropanolu, otrzymując pólśiarczan 1-(3-tenylo)-2,3-etylenoguanidyny o wzorze 6, topniejący w temperaturze 183—189°C.

Przykład III. Mieszaninę 3 g 3-(2-aminoetylo)-tiofenu, 3,3 g pólśiarczanu 2-metylo-2-izotiomocznika i 30 ml wody utrzymuje się, mieszając w temperaturze 100°C w ciągu 6 godzin i następnie w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin. Następnie pozostawia się mieszaninę reakcyjną na noc, po czym odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość uciera się z izopropanolem i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i etanolu, otrzymując pólśiarczan 2-(3-tenylo)-etyloguanidyny o wzorze 7, topniejący w temperaturze 142—145°C.

Substancję wyjściową otrzymuje się w ten sposób, że do mieszaniny 7,35 g cyjanku sodowego i 50 ml dwumetyloformamidu dodaje się, w ciągu 10 minut, roztwór 17,7 g bromku tenyłu w 10 ml dwumetyloformamidu. Temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrasta przy tym do około 55°C, ale oziębiając utrzymuje się temperaturę około 40°C. Po dodaniu roztworu bromku tenyłu mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze 70°C w ciągu 1 godziny, po czym oziębia się, wlewa do 150 ml wody i ekstrahuje eterem etylowym. Wyciąg eterowy przemywa się wodą, suszy, przesącza i odparowuje.

Otrzymany olej destyluje się pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując 3-tienyloacetonitryl, który wrze w temperaturze 82—93°C pod ciśnieniem 2 mm Hg.

Do mieszaniny 5,55 g 3-tienyloacetonitrylu i 40 ml czterowodorofuranu wkrapla się w temperaturze około 20°C 60 ml 1 molarnego roztworu boroetanu w czterowodorofuranie, po czym miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin. Następnie ostrożnie dodaje się 15 ml etanolu i zakwasza roztworem chlorowodoru w octanie etyłu, po czym miesza się całość w ciągu 1 godziny.

Osad odsącza się, przemywa go octanem etylu i suszy, otrzymując chlorowoderek 3-(2-aminoetylo)-tiofenu, który topnieje w temperaturze 210—212°C. Produkt rozpuszcza się w wodzie, dodaje 10 g węglanu sodowego i ekstrahuje eterem etylowym. Wyciąg eterowy suszy się, przesącza i odparowuje otrzymując 3-(2-aminoetylo)-tiofen.

Przykład IV. Mieszaninę 3,2 g 2,5-dwumetylo-3-tenyloaminy, 3,17 g pólśiarczanu 2-metylo-2-izotiomocznika i 30 ml wody utrzymuje się w temperaturze 100°C w ciągu 6 godzin, po czym pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej.

Następnie odsąca się wytrącony produkt i uciera z izopropanolem. Po przekrystalizowaniu z metanolu otrzymuje się półsiarczan 2,5-dwumetylo-3-tenyloguanidyny o wzorze 8, topniejący w temperaturze 200—204°C.

Substancję wyjściową otrzymuje się w ten sposób, że do roztworu 22,4 g 2,5-dwumetylotiofenu w 50 ml lodowatego kwasu octowego dodaje się w temperaturze 0—3°C w ciągu 15 minut, roztwór 20,2 g eteru chlorometylowometylowego w 10 ml lodowatego kwasu octowego. Otrzymany roztwór miesza się w ciągu 30 minut, po czym ogrzewa do temperatury pokojowej i utrzymuje w tej temperaturze, mieszając w ciągu następnych 3 godzin. Następnie wlewa się mieszaninę reakcyjną po 300 ml wody i ekstrahuje czterokrotnie eterem etylowym. Połączone roztwory eterowe kolejno przemywa się wodą i wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, suszy, przesącza i odparowuje. Oleistą pozostałość odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując 2,5-dwumetylo-3-chlorometylotiofen, który wrze w temperaturze 80—90°C pod ciśnieniem 2 mm Hg.

Mieszaninę 14,9 g 2,5-dwumetylo-3-chlorometylotiofenu, 17,6 g soli potasowej ftalimidu i 75 ml dwumetyloformamidu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 20 godzin, po czym dodaje 75 ml chloroformu i wlewa do wody. Oddzieloną warstwę wodną ekstrahuje się chloroformem. Wyciąg chloroformowy kolejno przemywa się 1 n wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i wodą, suszy, przesącza i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolem, otrzymując 2,5-dwumetylo-3-ftalimidometylotiofen, który topnieje w temperaturze 111—112°C.

Mieszaninę 19,5 g 2,5-dwumetylo-3-ftalimidometylotiofenu, 11 ml wodzianu hydrazyny i 500 ml metanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3,5 godzin. Po oziębieniu mieszaninę zakwasza się 20 ml stężonego kwasu solnego i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 90 minut. Następnie odsąca się, przemywa osad metanolem i przesącza odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, przesącza, alkalizuje przesącza za pomocą 6n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i nasyca węglanem sodowym, po czym ekstrahuje się eterem etylowym. Wyciąg eterowy suszy się, przesącza i odparowuje. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem i zbiera frakcję wrzącą w temperaturze 61—63°C pod ciśnieniem 1,2 mm Hg, stanowiącą 2,5-dwumetylo-3-tenyloaminę.

Przykład V. Mieszaninę 9,7 g 2-bromo-3-tenyloaminy, 7,9 g chlorku trójmetyloizotiouroniowego i 160 ml izopropanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, po czym odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 25 ml wody, alkalizuje 20 ml 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje toluenem. Wyciąg toluenowy odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w 100 ml izopropanolu. Roztwór izopropanolowy zubożają się za

5 pomocą 2,59 g 94,5% wodnego roztworu kwasu siarkowego. Następnie oziębia się roztwór, odsąca substancję stałą i przemywa zimnym izopropanolem. Po przekrystalizowaniu produktu z miesza-  
 5 ny izopropanolu i wody otrzymuje się jednowod-  
 dzian półsiarczanu 1-(2-bromo-3-tenylo)-2,3-dwu-  
 metyloguanidyny o wzorze 9, topniejący w tempe-  
 5 raturze 277°C.

Przykład VI. Mieszaninę 25 g 2-chloro-3-tenyloaminy, 43,5 g chlorku trójmetyloizotiouroniowego i 250 ml izopropanolu utrzymuje się miesza-  
 10 jąc w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po  
 czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.  
 Pozostałość rozpuszcza się w 150 ml wody i chłó-  
 15 dząc lodem alkalizuje 50% roztworem wodnym  
 wodorotlenku sodowego, następnie ekstrahuje ete-  
 rem dwuetylowym, wyciąg odparowuje i pozosta-  
 20 łość rozpuszcza w 200 ml izopropanolu. Roztwór  
 zubożają się 95% kwasem siarkowym, chłodzi do  
 temperatury 0°C, odsąca osad i przemywa go  
 izopropanolem. Produkt przekrystalizowuje się z  
 wodnego roztworu izopropanolu, otrzymując pół-  
 25 siarczan 1-(2-chloro-3-tenylo)-2,3-dwumetylogua-  
 nidyny o wzorze 10, topniejący z objawami rozkła-  
 du w temperaturze 283°C.

Stosowany w tym przykładzie produkt wyjściowy wytwarza się w ten sposób, że do roztworu  
 20 g 2-chloro-3-metylotiofenu w 100 ml cztero-  
 30 chlorku węgla dodaje się mieszając w temperatu-  
 rze 55°C mieszaninę 30 g N-bromoimidu kwasu  
 bursztynowego, 1 g nadtlenu benzoilu i 50 ml  
 czterochlorku węgla, po czym mieszaninę utrzy-  
 muje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną  
 aż do stwierdzenia zmiany barwy i zaniku pie-  
 35 nienia się. Następnie mieszaninę chłodzi się szybko  
 do temperatury 20°C, przesącza, przepłukuje osad  
 czterochlorkiem węgla i przesącza odparowuje pod  
 zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując bromek 2-  
 40 -chloro-3-tenyłu.

Roztwór 42 g bromku 2-chloro-3-tenyłu w 175  
 ml chloroformu i 21 ml dwumetyloformamidu  
 45 traktuje się 80 g soli potasowej ftalimidu i miesza  
 w ciągu 2 dni w temperaturze 55°C, po czym chłó-  
 dzi do temperatury 20°C i rozcieńcza 200 ml  
 chloroformu i 200 ml wody. Wodną warstwę od-  
 dziela się i ekstrahuje 150 ml ciepłego chloroformu,  
 połączone roztwory organiczne płucze wodą,  
 suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.  
 50 Pozostałość rozpuszcza się w 80 ml izopropanolu  
 i pozostawia na noc w szafie chłodniczej. Otrzy-  
 many osad odsąca się i przekrystalizowuje z izo-  
 propanolu z dodatkiem węgla drzewnego, otrzy-  
 mując N-(2-chloro-3-tenylo)-ftalimid.

Mieszaninę 22 g N-(2-chloro-3-tenylo)-ftalimidu,  
 11,1 ml wodzianu hydrazyny i 120 ml wody  
 utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą  
 zwrotną w ciągu 5 godzin, po czym chłodzi, do-  
 daje 20 ml stężonego kwasu solnego i ponownie  
 utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin.  
 Następnie mieszaninę chłodzi się, przesącza i  
 przesącza alkalizuje 50% roztworem wodnym wo-  
 60 dorotlenku sodowego do wartości pH 12, po czym  
 ekstrahuje eterem dwuetylowym, wyciąg suszy  
 i odparowuje. Pozostałość przedestylowuje się pod

zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 2-chloro-3-tenyloaminę o temperaturze wrzenia 90°C/7 mm Hg.

Przykład VII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładach I—VI, otrzymuje się następujące związki. Pólsiarczan 1-(3-tenylo)-2,3-dwumetyloguanidyny topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 271°C, a jego półwodzian w temperaturze 262°C. Pólsiarczan 1-(2,5-dwuchloro-3-tenylo)-2,3-dwumetyloguanidyny, który po krystalizacji z wody topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 280°C.

Pólsiarczan 1-[1-(3-tienylo)-etylo]-2,3-dwumetyloguanidyny, który po krystalizacji z metanolu z izopropanolem topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 196—200°C. Pólsiarczan 1-(3-tenylo)-2,3-dwumetyloguanidyny, który po krystalizacji z etanolu z metanolem topnieje w temperaturze 212—213°C. Pólsiarczan 1-[2-(3-tienylo)-etylo]-2,3-dwumetyloguanidyny, który po krystalizacji z metanolu z izopropanolem topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 180—182°C i pólsiarczan 1-(2,5-dwumetylo-3-tenylo)-2,3-dwumetyloguanidyny, który po krystalizacji z metanolu z izopropanolem topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 290°C.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 3-guanidynoalkilofenolotiofenów o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają atomy wodoru lub chlorowca albo niższe rodniki alkilowe,  $R_3$  i  $R_4$  oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe,  $R_5$  i  $R_6$  oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, albo  $R_5$  i  $R_6$  razem oznaczają niższy rodnik alkilowy, który oddziela związane z nim atomy azotu co najmniej dwoma atomami węgla, a  $n$  oznacza liczbę 1—4 w postaci recemetu lub izomerów optycznie czynnych, jak również soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  i  $n$  mają wyżej podane znaczenie, albo sól tego związku, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym  $R_4$  i  $R_5$  mają wyżej podane znaczenie,  $X$  ma znaczenie podane wyżej dla podstawnika  $R_6$ , albo  $X$  i  $Y$  z podwójnym wiązaniem pomiędzy atomami węgla

i azotu, z którymi są połączone, oznaczają potrójne wiązanie pomiędzy tymi atomami, albo  $Y$  oznacza grupę dającą się odszczepić lub grupę aminową albo niższą grupę alkiloaminową, albo z solą tego związku, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w inny związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany wolny związek przeprowadza się w sól, albo związek otrzymany w postaci soli przeprowadza się w wolny związek lub inną sól i/lub otrzymaną mieszaninę izomerów rozdziela na pojedyncze izomery.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  i  $n$  mają wyżej podane znaczenie, albo sól tego związku, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $X$  i  $X$  razem z  $Y$  mają znaczenie podane w zastrz. 1, albo  $Y$  oznacza niższą grupę alkilomerkapto, niższą grupę alkoksylową, grupę pirazolilową, grupę aminową lub niższą grupę alkiloaminową, albo z solą tego związku, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w inny związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie i związek otrzymany w wolnej postaci przeprowadza się ewentualnie w sól, albo związek otrzymany w postaci soli przeprowadza się w wolny związek lub w inną sól, a otrzymaną mieszaninę izomerów ewentualnie rozdziela się na pojedyncze izomery.

3. Sposób wytwarzania nowych 3-guanidynoalkilofenolotiofenów o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_7$  i  $R_8$  oznaczają atomy wodoru, chloru lub bromu albo rodniki metylowe,  $R_9$ ,  $R_{10}$  i  $R_{11}$  oznaczają atomy wodoru lub rodniki metylowe, albo  $R_{10}$  i  $R_{11}$  razem oznaczają rodnik 1,2-etylenowy, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2a, w którym  $R_7$ ,  $R_8$  i  $R_9$  mają wyżej podane znaczenie, albo sól tego związku poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 2b, w którym  $R_{10}$  ma wyżej podane znaczenie,  $X$  ma znaczenie podane wyżej dla  $R_{11}$ , albo  $X$  razem z  $Y$  i podwójnym wiązaniem pomiędzy atomami węgla i azotu tworzą wiązanie potrójne, albo  $Y$  oznacza niższy rodnik alkilomerkapto, niższy rodnik alkoksylowy lub rodnik pirazolilowy, albo z solą tego związku.



