



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07c 129/12

Zgłoszono: 24.02.1970 (P. 138973)

Pierwszeństwo: 26.02.1969 Szwajcaria

Int.Cl.² C07C 129/12

Zgłoszenie ogłoszono: 20.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 5.02.1976



Twórcy wynalazku: John Bernard Bream, Claude Wolfgang Picard

Uprawniony z patentu: Dr. A. Wander AG., Berno (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania fenacetyloguanidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych fenacetyloguanidyn o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom chloru lub rodnik metylowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Związki o wzorze 1 mogą również występować w postaci tautomerycznej o wzorze 1a, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie. Dla uproszczenia w dalszym ciągu opisu związki o wzorze 1 i 1a będą omawiane łącznie jako związki o wzorze 1.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się traktując kwasem związki o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, po czym tak otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole lub odwrotnie z soli wyodrębnia wolne zasady.

Proces według wynalazku można prowadzić na przykład w sposób następujący.

Sporządza się zawiesinę związków o wzorze ogólnym 2 w kwasie, zwłaszcza w wodnym roztworze kwasu mineralnego, takiego jak kwas solny i mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury w zakresie od 40°C do temperatury wrzenia w ciągu 1/2—6 godzin, korzystnie w ciągu 1—1 1/2 godzin.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wydziela się następnie w znany sposób, na przykład przez ekstrakcję, wytrącenie, tworzenie soli itd., a następnie oczyszcza w znany sposób, na przykład przez przekrystalizowanie.

2

Związki o ogólnym wzorze 1 są w temperaturze pokojowej stałymi, zwłaszcza krystalicznymi związkami zasadowymi, które można przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami przez reakcję z odpowiednimi kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, takimi jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy, azotowy, fosforowy itd., lub kwas toluenosulfonowy, octowy, malonowy, bursztynowy, jabłkowy, maleinowy, winowy itd.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się na przykład przez formylowanie fenyloacetonitryli o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, na przykład za pomocą mrówczanu etylu w absolutnym etanolu, przy czym otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, po czym poddaje się uzyskane związki formylowe reakcji z guanidyną.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 3 są znane lub można je wytwarzać w znany sposób.

Sposobem według wynalazku korzystnie postępuje się tak, że w przypadku wytwarzania 2,6-dwuchlorofenyloacetyloguanidyny, α -(guanidynometyleno)-2,6-dwuchlorofenyloacetonitryl traktuje się kwasem, a w przypadku wytwarzania 2,6-dwumetylofenyloacetyloguanidyny, α -(guanidynometyleno)-2,6-dwumetylofenyloacetonitryl traktuje się kwasem, po czym otrzymane w powyższy sposób w postaci chlorowodoroków związki przeprowadza się ewentualnie w wolne zasady, a wolne zasady prze-

prowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole addycyjne z kwasami odznaczają się wyjątkowo korzystnymi właściwościami farmakologicznymi, a zwłaszcza działaniem powodującym obniżenie ciśnienia, toteż można je stosować do leczenia nadciśnienia, a zwłaszcza — nadciśnienia samoistnego lub pochodzenia nerkowego.

Działanie związków otrzymywanych sposobem według wynalazku powodujące obniżenie ciśnienia uzewnętrznia się w próbach na zwierzętach przy podawaniu doustnym lub dożylnym w obniżeniu ciśnienia krwi doświadczalnych szczurów, u których wywołano nadciśnienie (porównaj: Gross F. Loustalot P., Sulser F.; *Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie* 229, 381—388 (1956)).

Szczególnie korzystne właściwości wykazuje 2,6-dwuchlorofenyloacetyloguanidyna.

W poniższym przykładzie, który wyjaśnia sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu, podano nie korygowane wartości temperatur.

Przykład. 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidyna. Zawiesinę 1,0 g α -(guanidynometyleno)-2,6-dwuchlorofenylo-acetonitrylu w 50 ml 0,5 n kwasu solnego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godzin. Następnie chłodzi się mieszaninę reakcyjną i oddziela wytrącony krystaliczny produkt. Po jednorazowej krystalizacji z mieszaniny metanolu i octanu etylu i dwukrotnej krystalizacji z mieszaniny metanolu i eteru izopropylowego uzyskuje się chlorowodorek 2,6-dwuchlorofenylo-acetyloguanidyny w postaci białych płytek o temperaturze topnienia 214—215°C. Z chlorowodoru wydziela się wolną zasadę o temperaturze topnienia 225—227°C. Z zasady tej wytwarza się embonian o temperaturze topnienia 256—258°C, pentanokarboksylan o temperaturze topnienia 115—130°C i heksanokarboksylan o temperaturze topnienia 115—130°C.

Stosowany w tym przykładzie związek wyjściowy uzyskuje się w następujący sposób.

Do roztworu 61,5 g 2,6-dwuchlorofenylo-acetonitrylu i 0,5 mola etylanu sodu w 700 ml absolutnego etanolu wkrapla się mieszając i chłodząc lodem 50 g mrówczanu etylu. Mieszaninę reakcyjną miesza się następnie w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej i następnie ogrzewa w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną. Olej, który uzyskuje się po odparowaniu pod próżnią, wprowadza się do 200

ml wody i ekstrahuje eterem. Ekstrakty eterowe suszy się i odparowuje, przy czym uzyskuje się żółty olej, który zestala się. Przez krystalizację z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego uzyskuje się α -formylo-2,6-dwuchlorofenylo-acetonitryl w postaci jasnożółtych igieł o temperaturze topnienia 120—122°C.

10,7 g tego produktu i 5,25 g chlorowodoru guanidyny dodaje się do roztworu 0,06 mola etylonu sodu w 100 ml etanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną i odparowuje, a uzyskaną pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie 100 ml wody i 300 ml eteru. Fazę eterową suszy się i odparowuje, a uzyskaną jasnożółtą pozostałość krystalizuje się z benzenu. Uzyskuje się α -(guanidynometyleno)-2,6-dwuchlorofenylo-acetonitryl w postaci beżowego proszku o temperaturze topnienia 190—193°C.

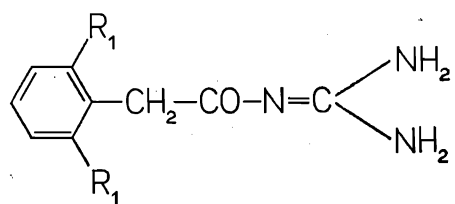
Postępując w wyżej opisany sposób i stosując jako związek wyjściowy α -(guanidynometyleno)-2,6-dwumetylofenylo-acetonitryl otrzymuje się chlorowodorek 2,6-dwumetylofenylo-acetyloguanidyny o temperaturze topnienia 229—231°C (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

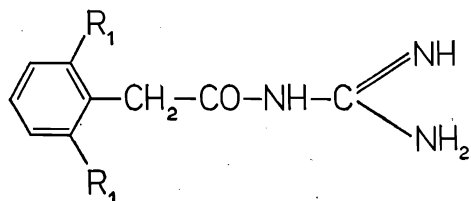
1. Sposób wytwarzania nowych fenylacetyloguanidyn o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom chloru lub rodnik metylowy, **znamienny tym**, że związki o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, traktuje się kwasem i tak otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w sole lub z soli wyodrębnia wolne zasady.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2,6-dwuchlorofenyloacetyloguanidyny, α -(guanidynometyleno)-2,6-dwuchlorofenyloacetonitryl traktuje się kwasem i tak otrzymany chlorowodorek 2,6-dwuchlorofenyloacetyloguanidyny przeprowadza się ewentualnie w wolną zasadę, a wolną zasadę przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.

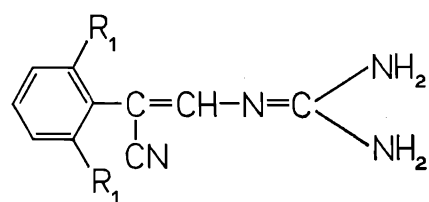
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2,6-dwumetylofenyloacetyloguanidyny, α -(guanidynometyleno)-2,6-dwumetylofenyloacetonitryl traktuje się kwasem i tak otrzymany chlorowodorek 2,6-dwumetylofenyloacetyloguanidyny przeprowadza się ewentualnie w wolną zasadę, a wolną zasadę przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami.



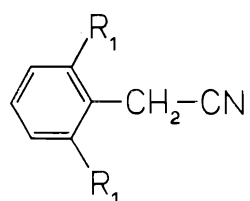
WZÓR 1



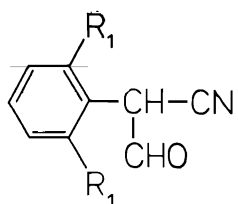
WZÓR 1a



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4