

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69528

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p,9

Zgłoszono: 13.III.1969 (P 132 327)

Pierwszeństwo: 14.III.1968 Szwajcaria

MKP C07d 49/34

Opublikowano: 20.08.1974

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzenosulfonamidu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych benzenosulfonamidu.

Związki o wzorze ogólnym 1, w których R_1 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkenylową o 3—4 atomach węgla lub grupę cykloalkilową o 5—7 atomach węgla, R_2 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub grupę etylową, a X oznacza atom wodoru, atom chlorowca do liczby atomowej 35, grupę metylową, metoksyłową lub metyloio lub grupę acetylową, oraz ich sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi są dotychczas nieznanne.

Stwierdzono, że związki te posiadają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidyna, 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidyna, 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidyna, 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidyna, 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-alliloimidazolidyna oraz 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-n-propylo-5-etyloimidazolidyna wykazują przy podawaniu doustnym lub pozajelitowym działanie obniżające poziom cukru we krwi co czyni je odpowiednimi do leczenia cukrzycy. Działanie obniżające poziom cukru we krwi wykazano w próbach porównawczych u ciepłokrwistych zwierząt na przykład u szczurów.

W związkach o wzorze ogólnym 1 R_1 jako niższa grupa alkilowa oznacza na przykład grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, II-rzęd. butylową lub izopropylową, dalej jako grupa alkenylowa oznacza grupę allilową, 1-metyloallilową, 2-metyloallil-

2

lową lub grupę 2-butenylową; jako grupa cykloalkilowa oznacza grupę cyklobutylometylową, cyklopentylową, cyklopentylometylową, cykloheksylową, cykloheksylometylową lub cykloheptylową.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez kondensację związków o wzorze ogólnym 2, w którym X, R_1 i R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1, a R_3 oznacza wodór, grupę arylo-metylową, dwuarylo-metylową lub trójarylo-metylową, grupę metylową, lub grupę allilową, ze zdolną do reakcji pochodną kwasu cyjanowego z zamknięciem pierścienia i ewentualnie z odszczepieniem halogenku- R_3 i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

R_3 jako grupa arylo-metylowa, dwuarylo-metylowa lub trójarylo-metylowa oznacza na przykład grupę benzylo-
lową, benzhydrylową lub tritylową.

Jako zdolne do reakcji pochodne kwasu cyjanowego nadają się chlorkowocyjany, jak chlorek cyjanu, lub bromek cyjanu lub estry kwasu cyjanowego, zwłaszcza cyjanian fenylu. Reakcja następuje korzystnie w obecności mieszanego się lub nie mieszanego się z wodą obojętnego rozpuszczalnika organicznego w obecności lub w nieobecności wody. Odpowiednimi obojętnymi rozpuszczalnikami organicznymi są na przykład węglowodory, jak benzen, toluen i ksylen, niższe alkanole, jak metanol lub etanol, ciecze typu eterów, jak eter, dioksan lub czterowodorofuran, węglowodory chloro-

wane, jak chlorek metylenu, niższe ketony, jak aceton lub keton metylo-etylowy, estry kwasu karboksylowego, jak octan etylu, nityle kwasu karboksylowego, jak acetonitryl lub sulfony, jak dwutlenek czterowodorotiofenu. Reakcję prowadzi się w obecności lub w nieobecności środka wiążącego kwas. Jako środki wiążące kwas 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 związki potasowe. Dalej stosuje się także węglan wapniowy jak również fosforan wapniowy i węglan magnezowy.

Jako substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2 nadają się takie związki których symbole X, R₁, R₂ i R₃ mają znaczenie podane przy omawianiu wzorów 1 i 2. Taką grupą substancji wyjściowych są N-(2-aminoetylo)-benzenosulfonamidy podstawione w pierścieniu benzenowym rodnikiem X w położeniu para. Związki te wytwarza się na przykład przez reakcję 1-fenylosulfonyloazyrydyny podstawionej rodnikiem X z aminą zawierającą rodniki R₃ i R₁. Przedstawiciele wspomnianych azyrydyn są opisane w literaturze, na przykład 4'-(azyrydyn-1-ylosulfonylo)-acetanilid [por. R. Lehmann i inni Bull. Soc. Chim. Belges 55, 52—97 (1946); C. A. 41, 5475 f (1947)]. Dalsze azyrydyny tego typu wytwarza się analogicznie.

Drugą grupę substancji wyjściowych stanowią związki odpowiadające pierwszej grupie, podstawione w grupie etylenowej niższą grupą alkilową R₂. Wytwarza się je na przykład następująco.

Wychodzi się z chlorków benzenosulfonylu podstawionych w położeniu para rodnikiem X i poddaje je reakcji z 2-alkiloazyrydyną [por. A. Weissberger, Heterocyclic Compounds with Three- and Four-Membered Rings, Part One, John Wiley Sons Inc. London (1964)] w obecności rozcieńczonego ługu sodowego otrzymując odpowiadające 1-fenylosulfonylo-2-alkiloazyrydyny; azyrydyny te poddaje się reakcji z aminą zawierającą rodniki R₃ i R₁ analogicznie jak odpowiadające 1-fenylosulfonyloazyrydyny.

Odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R₂ przyjmuje położenie 5, polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym X i R₂ mają znaczenie podane przy wzorze 1 kondensuje się i cyklizuje ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym R₁ ma znaczenie podane przy wzorze 1 lub z pochodną metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych takiego związku i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Odpowiednimi pochodnymi metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych o wzorze ogólnym 4 są pochodne sodowe, potasowe, litowe ewentualnie wapniowe. Kondensację prowadzi się korzystnie w cieczy typu eterów, na przykład w eterze, czterowodorofuranie dioksanie, anizolu lub w eterze dwumetylowym glikolu etylenowego.

Odpowiednimi substancjami wyjściowymi o wzorze ogólnym 3 są na przykład takie związki, których symbole R₂ i X mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1. Sposób wytwarzania tych związków został wyjaśniony przy omawianiu poprzedniej metody.

Jeszcze inna odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że związek

o wzorze ogólnym 5, w którym X ma znaczenie podane przy wzorze 1 kondensuje się i cyklizuje ze zdolnym do reakcji estrem związku zawierającego grupy wodorotlenowe o wzorze ogólnym 6, w którym R₁ i R₂ mają znaczenie podane przy wzorze 1 i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Odpowiednimi zdolnymi do reakcji estrami związków zawierających grupy wodorotlenowe o wzorze ogólnym 6 są na przykład halogenki, zwłaszcza chlorki lub bromki, dalej estry kwasu sulfonowego, na przykład o- lub p-toluenosulfonian lub metanosulfonian. Kondensację prowadzi się korzystnie w mieszącym się lub nie mieszącym się z wodą rozpuszczalniku w obecności lub nieobecności wody. Jako rozpuszczalniki stosuje się alkanole, na przykład butanol, cieczy typu eterów, na przykład dioksan, eter jednometylowy glikolu dwuetylowego, amidy kwasów karboksylowych, jak N,N-dwumetyloformamid lub sulfotlenki, jak sulfotlenek metylu. Korzystnie jest prowadzić kondensację w obecności środka wiążącego kwas. Jako taki stosuje się niektóre związki wymienione w pierwszym sposobie, dalej także trzeciorzędowe zasady organiczne, jak na przykład N,N-dwuiizopropietyloamina.

Jako związki wyjściowe w sposobie tym stosuje się na przykład wymienione zdolne do reakcji estry związku zawierającego grupy wodorotlenowe o wzorze ogólnym 6, których symbole R₁ i R₂ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1. Grupę bromków o wzorze ogólnym 6 otrzymuje się na przykład, jeżeli 1-alkiloazyrydynę [por. A. Weissberger, Heterocyclic Compounds with Three and Four-Membered Rings, Part One, John Wiley Sons Inc., London (1964)] poddaje się reakcji z bromkiem cyjanu w dioksanie.

Jeszcze inna odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że zdolny do reakcji ester związku o wzorze ogólnym 7, w którym X i R₂ mają znaczenie podane przy wzorze 1 kondensuje się i cyklizuje z aminą o wzorze ogólnym R₁-NH₂, w którym R₁ ma znaczenie podane przy wzorze 1 i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Odpowiednimi zdolnymi do reakcji estrami związku zawierającego grupy wodorotlenowe o wzorze ogólnym 7 są na przykład halogenki, zwłaszcza chlorki lub bromki lub sulfonian, zwłaszcza benzenosulfonian podstawiony w położeniu para rodnikiem X. Kondensację prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku. Jako taki nadają się na przykład te same rozpuszczalniki jakie stosuje się w poprzednim sposobie.

Korzystnie jest prowadzić reakcję w obecności środka wiążącego kwas. Jako środki wiążące kwas nadają się przede wszystkim stosowane w nadmiarze zasady o wzorze ogólnym R₁-NH₂.

Jako substancje wyjściowe w sposobie tym nadają się na przykład wspomniane zdolne do reakcji estry związków zawierających grupy wodorotlenowe o wzorze ogólnym 7, w którym symbole X i R₂ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1.

Grupę takich związków wytwarza się na przykład następująco: wychodzi się z azyrydyny i poddaje ją reakcji z bromkiem cyjanu otrzymując N-(2-bromoetylo)-cyjanamid; cyjanamid ten kondensuje się w acetonie chlorkiem benzenosulfonylu podstawionym w po-

łożeniu para rodnikiem X, w obecności rozcieńczonego ługu sodowego z odszczepieniem chlorowodoru otrzymując odpowiadający N-(2-chloroetylo)-N-cyjanobenzenosulfonamid.

Dalsza odmiana sposobu wytwarzania związku o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że sól addycyjną o wzorze ogólnym 8, w którym X, R₁ i R₂ mają znaczenie podane przy wzorze 1, a Y oznacza atom chlorowca cyklizuje się przez ogrzewanie i ewentualnie otrzymany związek przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Y jako chlorowec oznacza na przykład brom lub chlor.

Kondensację przez ogrzewanie prowadzi się w rozpuszczalniku lub bez rozpuszczalnika. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są ciecze wysokowrzące, na przykład etery, jak eter dwumetylowy glikolu dwuetylowego, lub amidy kwasów karboksylowych, jak N,N-dwumetyloformamid.

Odpowiednimi substancjami wyjściowymi w sposobie tym są związki o wzorze ogólnym 8, w którym symbole X, Y, R₁ i R₂ mają znaczenie podane przy omawianiu wzorów 1 i 8. Grupę takich substancji wyjściowych wytwarza się na przykład jeżeli wychodzi się z chlorków benzenosulfonilu podstawionych rodnikiem X w położeniu para i kondensuje je z cyjanamidem sodowym w środowisku wodnym otrzymując pochodne sodowe odpowiadających N-cyjanobenzenosulfonamidów; te produkty kondensacji poddaje się następnie reakcji z chlorowodorami N-(2-chloroetylo)-aminy podstawionymi przy azocie rodnikiem R₁.

Jeszcze inna odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, polega na tym, że zdolną do reakcji funkcyjną pochodną kwasu sulfonowego w wzorze ogólnym 9, w którym X ma znaczenie podane przy wzorze 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 10, w którym R₁ i R₂ mają znaczenie podane przy wzorze 1 i o ile jest to pożądane otrzymany związek przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Jako zdolna do reakcji funkcyjna pochodna kwasu sulfonowego o wzorze ogólnym 9 nadaje się na przykład halogenek, zwłaszcza chlorek lub także bezwodnik o wzorze ogólnym 9a, w którym X ma znaczenie podane przy wzorze 1.

Reakcja następuje korzystnie w obecności mieszanego lub nie mieszanego się z wodą obojętnego rozpuszczalnika organicznego, w obecności lub nieobecności wody. Odpowiednimi obojętnymi rozpuszczalnikami organicznymi są na przykład węglowodory, jak benzen, toluen, lub ksylen, ciecze typu eterów, jak eter, dioksan lub czterowodorofuran, węglowodory chlorowane, jak chlorek metylenu oraz niższe ketony, jak aceton lub keton metylowoetylowy. Korzystnie jest dodać do roztworu reakcyjnego środek wiążący kwas. Jako takie nadają się na przykład zasady lub sole nieorganiczne wymienione przy omawianiu pierwszego sposobu. Dalej stosuje się także zasady organiczne, jak na przykład pirydyna, trójmetyloamina lub trójetyloamina, N,N-dwuwizopropylometyloamina lub kolidyna, przy czym dodane w nadmiarze służą one także jako rozpuszczalnik.

Jako substancje wyjściowe w sposobie tym stosuje się na przykład związki o wzorze ogólnym 10, w którym

symbole R₁ i R₂ mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1.

1-metylo-, 1-cykloheksylo- i 1-(2-cykloheksyloetylo)-2-aminoimidazolina są w literaturze opisane. Dalsze substancje wyjściowe tego typu wytwarza się analogicznie. Według pierwszego sposobu wychodzi się z etylenodwuamin podstawionych przy azocie rodnikiem R₁; te etylenodwuaminy dają z dwusiarczkim węgla odpowiadające 2-tioimidazolidyny, które przeprowadza się z jodkiem metylu w odpowiadające jodki 2-metylo-2-imidazoliniowe, które z kolei poddaje się reakcji z amoniakiem. Według drugiego sposobu otrzymuje się te same substancje wyjściowe jeżeli etylenodwuaminy podstawione rodnikiem R₁ przy azocie poddaje się reakcji z chlorkiem cyjanu, lub według trzeciego sposobu jeżeli tę samą etylenodwuaminę kondensuje się z solą S-metyloizotiomocznika do odpowiadających 1-(2-aminoetylo)-guanidyn, które cyklizuje się przez ogrzewanie. Jako czwarty sposób wytwarzania tych związków wchodzi w rachubę reakcja 2-iminoimidazolidyny z halogenkiem-R₁.

Substancjami wyjściowymi innego typu o wzorze ogólnym 10 są 2-imino-4-metylo-2-imidazolidyny podstawione w położeniu 1 rodnikiem R₁. Do związków takich dochodzi się na przykład następująco. Wychodzi się z chlorków 2-chloropropionylu poddając je reakcji z aminami podstawionymi przy azocie rodnikiem R₁, i otrzymuje N-R₁-2-chloropropionamidy; amidy te z benzyloaminą dają N-R₁-(2-benzyloamino)-propionamidy, które za pomocą wodoru litowoglinowego redukuje się do N-R₁-N'-benzylo-1,2-propanodwuamin; związki redukcji odbenzylowuje się przy użyciu węgla palladowego i wodoru otrzymując odpowiadające N-R₁-1,2-propanodwuaminy, które kondensuje się z bromkiem cyjanu z zamknięciem pierścienia. Homologi 1-R₁-2-amino-4-etylo-2-imidazolidyny wytwarza się analogicznie jeżeli wychodzi się z chlorku 2-chlorobutyrylu.

Inna odmiana sposobu wytwarzania związków o węższym zakresie wzoru ogólnego 1, o wzorze ogólnym 1a, w którym X i R₂ mają znaczenie podane przy wzorze 1 a R₁' oznacza grupę alkilową o 3—4 atomach węgla, polega na redukcji związku o wzorze ogólnym 11, w którym X i R₂ mają znaczenie podane przy wzorze 1 a R₁' oznacza niższą grupę alkenylową o 3—4 atomach węgla, po czym otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Redukcję prowadzi się korzystnie wodorem w obecności katalizatora w rozpuszczalniku. Odpowiednimi katalizatorami są na przykład katalizatory — metale szlachetne, jak na przykład pallad osadzony na przykład na węglu i dalej nikiel Raneya.

Jako rozpuszczalniki stosuje się na przykład alkohole, jak metanol, lub etanol, dalej dioksan. Korzystnie jest prowadzić redukcję pod normalnym ciśnieniem w temperaturze pokojowej.

Jako substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 11 nadają się związki, których symbole X, R₂ i R₁' mają znaczenie podane przy omawianiu wzorów 1 i 11. Związki takie wytwarza się na przykład metodą podaną w pierwszym sposobie.

Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymane sposobem według wynalazku przeprowadza się następnie o ile

jest to pożądaną w sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Sole te otrzymuje się na przykład przez reakcję związków o wzorze ogólnym I z równoważnikową ilością kwasu w odpowiednim rozpuszczalniku wodnoorganicznym lub organicznym, jak na przykład metanol, etanol, eter etylowy, chloroform lub chlorek metylenu.

Do stosowania jako środki lecznicze można wprowadzić zamiast wolnych związków o wzorze ogólnym I ich farmakologicznie dopuszczalne sole z kwasami. Odpowiednimi solami addycyjnymi są na przykład sole z kwasem chlorowodorowym, z kwasem bromowodorowym, z kwasem siarkowym, kwasem fosforowym, metanosulfonowym, etanosulfonowym, β -hydroksyetasulfonowym, z kwasem octowym, mlekowym, szczawiowym, burszynowym, fumarowym, maleinowym, jabłkowym, winowym, cytrynowym, salicylowym, fenylloctowym, migdałowym i z kwasem embonowym, jak również sole z obniżającymi poziom cukru we krwi sulfonilomocznikami, jak na przykład 1-toluenosulfonilobutylomocznik, p-chlorobenzeno-sulfonilopropylomocznik, p-[2-(metoksy-5-chlorobenzamido)-etylo]-fenylsulfonilocykloheksylomocznik.

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, tabletki, zawierają korzystnie 50–500 mg substancji biologicznie czynnej czyli 20–80% związku o wzorze ogólnym I.

Do wytwarzania tabletek albo rdzeni drażetek miesza się substancję biologicznie czynną ze stałymi sproszkowanymi nośnikami, jak laktoza, sacharoza, sorbit, manit; ze skrobiami jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana lub amylopektyna, dalej ze sproszkowanym blaszencem lub sproszkowaną pulpą cytrusową; z pochodnymi celulozy lub z żelatyną, ewentualnie z dodatkiem takich środków jak stearynian magnezowy lub stearynian wapniowy lub poliglikole etylenowe. Rdzenie drażetek powleka się na przykład stężonymi roztworami cukru, które na przykład zawierają jeszcze gumę arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu lub też lakierem rozpuszczonym w łatwo lotnym rozpuszczalniku organicznym lub w mieszaninie takich rozpuszczalników. Do tych powłok dodaje się 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 ze środkami wypełniającymi, jak skrobia kukurydziana i/lub ze środkami takimi, jak talk lub stearynian magnezowy i ewentualnie z środkami stabilizującymi, jak pirosiarczyn sodowy ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) lub kwas askorbinowy. W miękkich kapsułkach substancja biologicznie czynna jest rozpuszczona lub zawieszona korzystnie 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-(p-chlorofenilo)-2-imino-3-butyloimidazolidyny miesza się z 500 g laktozy i 270 g skrobi ziemniaczanej, mieszaninę zwilża wodnym roztworem 8,0 g żelatyny i granuluje na sicie. Po wysuszeniu miesząc dodaje się 60,0 g skrobi ziemniaczanej, 60,0 g talku, 10,0 g stearynianu magnezowego oraz 20,0 g koloidalnego dwutlenku krzemu i prasuje mieszaninę na 10 000 tabletek po 200 mg wagi każda i po 100 mg zawartości substancji biologicznie czynnej w celu dokładniejszego dawkowania.

b) Z 1000 g 1-(p-metoksyfenilosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidyny, 345,0 g laktozy i wodnego roztworu 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 g stearynianu magnezowego i prasuje na 10 000 rdzeni drażetek. Następnie powleka się je stężonym syropem z 533,0 g krystalicznej sacharozy, 20,0 g szelaku, 75,0 g gumy arabskiej, 250,0 g talku, 20,0 g koloidalnego dwutlenku krzemu oraz 1,5 g barwnika i suszy. Otrzymane drażetki ważą po 240 mg i zawierają po 100 mg substancji biologicznie czynnej.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wykonanie wynalazku nie ograniczając jego zakresu. Temperatury są wyrażone w stopniach Celsjusza.

Przykład I a) 25,6 g N-(2-propyloaminoetylo)-p-toluenosulfonamidu rozpuszcza się w 100 ml 2 n ługu sodowego i ochładzając dodaje w temperaturze 20–30° 10,6 g bromku cyjanu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na przeciąg 10 minut po czym wydzielone kryształy odsącza się. Surowy produkt przekształtówuje się z octanu etylu po czym 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-propyloimidazolidyna topnieje przy temperaturze 95–96°.

Związek wyjściowy wytwarza się następująco:

b) Roztwór 190,5 g chlorku p-toluenosulfonylu w 250 ml acetonu dodaje się po kropli w ciągu 20 minut miesząc do ochłodzonego do temperatury –10° roztworu 43,0 g azyrydyny w 300 ml 4 n ługu sodowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 0–10° ochładzając przy tym. Następnie do mieszaniny dodaje się 2 litry wody i ekstrahuje się trzykrotnie za pomocą 500 ml eteru. Ekstrakt eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość, surowa 1-(p-tolilosulfonylo)-azyrydyna topnieje w temperaturze 54–56°.

c) Roztwór 19,7 g 1-(p-tolilosulfonylo)-azyrydyny w 100 ml dioksanu oraz 15 ml wody dodaje się po kropli w temperaturze pokojowej do 100 ml propyloaminy i mieszaninę reakcyjną ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym odparowuje pod próżnią. Przekształtowana pozostałość z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego stanowi czysty N-(2-propyloaminoetylo)-p-toluenosulfonamid o temperaturze topnienia 39–41°.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie Ia otrzymuje się wychodząc z 10,6 g bromku cyjanu następujące produkty końcowe:

a) przy użyciu 27,0 g N-(2-III-rzęd. butyloaminoetylo)-p-toluenosulfonamidu o temperaturze topnienia 67–68° (z octanu etylu — eteru) otrzymuje się 1-(p-

tolilosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 130—131°, przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie Ic) z 19,7 g 1-(p-tolilosulfonylo)-azyrydyny i 100 ml III-rzęd. butyloaminy, i b)

b) przy użyciu 29,6 g N-(2-cykloheksyloaminoetylo)-p-toluenosulfonamidu o temperaturze topnienia 65—66° (z eteru) otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 118—120°, przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie Ic) z 19,7 g 1-(tolilosulfonylo)-azyrydyny i 100 ml cykloheksyloaminy.

Przykład III. a) 24,4 g N-(2-metyloaminoetylo)-p-metoksybenzenosulfonamidu rozpuszcza się w 100 ml 2 n ługu sodowego i ochładzając dodaje w temperaturze 20—30° 10,6 g bromku cyjanu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na przeciąg 3 godzin, po czym wydzielone kryształy odsacza się. Surowy produkt przekształca się z metanolu, przy czym 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-metyloimidazolidyna topnieje w temperaturze 104—107°.

Związek wyjściowy wytwarza się następująco:

b) Roztwór 20,6 g chlorku p-metoksybenzenosulfonilu w 250 ml acetonu dodaje się po kropli w ciągu 20 minut mieszając do ochłodzonego do temperatury —10° roztworu 4,3 g azyrydyny w 300 ml 4 n ługu sodowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin przy temperaturze 0—10°, ochładzając. Następnie do mieszaniny dodaje się 2 litry wody i ekstrahuje ją trzykrotnie za pomocą 500 ml eteru. Ekstrakt eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-azyrydyna topnieje w temperaturze 45—46° (z octanu etylu — eteru naftowego).

c) Roztwór 21,3 g 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-azyrydyny w 100 ml dioksanu oraz 15 ml wody dodaje się po kropli w temperaturze pokojowej do 300 ml 33% metyloaminy w etanolu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa do wrzenia w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje pod próżnią. Pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym. Z frakcji chloroform-etanol (9:1) otrzymuje się N-(2-metyloaminoetylo)-p-metoksybenzenosulfonamid, który przekształcony z octanu etylu posiada temperaturę topnienia 68—69°.

Przykład IV. Analogicznie jak w przykładzie IIIa) otrzymuje się wychodząc z 10,6 g bromku cyjanu następujące produkty końcowe:

a) przy użyciu 28,6 g N-(2-butyloaminoetylo)-p-metoksybenzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 66—68° (z eteru) otrzymuje się 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 85—86°, przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie III c) z 21,3 g 1-(o-metoksyfenylosulfonylo)-azyrydyny i 500 ml butyloaminy.

b) przy użyciu 28,6 g N-(2-III-rzęd. butyloaminoetylo)-p-metoksybenzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 97—99° (z eteru) otrzymuje się 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 107—108° (z metanolu), przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicz-

nie jak w przykładzie III c) z 21,3 g 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-azyrydyny i 500 ml III-rzęd. butyloaminy.

Przykład V. Analogicznie jak w przykładzie III a) otrzymuje się wychodząc z 10,6 g bromku cyjanu następujące produkty końcowe:

a) przy użyciu 28,8 g N-(2-propyloaminoetylo)-p-metylotiobenzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 79—81° (z octanu etylu) otrzymuje się 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-propyloimidazolidynę

b) Produkt wyjściowy przykładu V a) wytwarza się następująco:

Analogicznie jak w przykładzie III b) 22,3 g chlorku p-metylotiofenylosulfonilu i 4,3 g azyrydyny dają 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-azyrydynę (surowy produkt), z której 22,9 g analogicznie jak w przykładzie III c) przeprowadza się z 500 ml propyloaminy w 1-(2-propyloaminoetylo)-p-metylotiobenzenosulfonamid.

Przykład VI. Analogicznie jak w przykładzie I a) otrzymuje się wychodząc z 10,6 g bromku cyjanu następujące produkty końcowe:

a) przy użyciu 30,2 g N-(2-butyloaminoetylo)-p-metylotiofenylosulfonamidu o temperaturze topnienia 88—89° (z eteru) otrzymuje się 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 87—88° (z eteru), przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 22,9 g 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-azyrydyny i 500 ml III-rzęd. butyloaminy.

b) przy użyciu 30,2 g N-(2-III-rzęd. butyloaminoetylo)-p-metylotiofenylosulfonamidu (surowy produkt) otrzymuje się 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 138—139° (z octanu etylu), przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 22,9 g 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-azyrydyny i 500 ml III-rzęd. butyloaminy.

Dalej analogicznie jak w przykładzie III a) wychodząc z 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się następujący produkt końcowy:

c) przy użyciu 32,8 g N-(2-cykloheksyloaminoetylo)-p-metylotiobenzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 131—132° (z metanolu) otrzymuje się 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 129—130° (z octanu etylu), przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie III c) z 22,9 g 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-azyrydyny i 300 ml cykloheksyloaminy.

Przykład VII. Analogicznie jak w przykładzie I a) otrzymuje się wychodząc z 10,6 g bromku cyjanu:

a) przy użyciu 27,6 g N-(2-propyloaminoetylo)-p-chlorobenzenosulfonamidu (surowy produkt) otrzymuje się 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-propyloimidazolidynę. Ten produkt końcowy oczyszcza się przez chromatografię rozdzielczą na żelu krzemionkowym, przy czym jako eluent służy chloroform-etanol (9:1). Temperatura topnienia związku wynosi 68—69°.

b) związek wyjściowy otrzymuje się wychodząc z chlorku p-chlorofenylosulfonilu, który analogicznie jak w przykładzie I b) daje z azyrydyną 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-azyrydynę (surowy produkt); 21,7 g tej azyrydyny przeprowadza się analogicznie jak w przykładzie

I c) z 300 ml propyloaminy w N-(2-propyloaminoetylo)-p-chlorobenzenosulfonamid.

Przykład VIII. Analogicznie jak w przykładzie I a) otrzymuje się wychodząc z 10,6 g bromku cyjanu następujące produkty końcowe:

a) przy użyciu 29,0 g N-(butyloaminoetylo)-p-chlorobenzenosulfonamidu (surowy produkt) otrzymuje się 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 74—75°, przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 21,7 g 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-azyrydyny i 300 ml butyloaminy.

b) przy użyciu 31,6 g N-(2-cykloheksyloaminoetylo)-p-chlorobenzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 83—84° (z octanu etylu — eteru) otrzymuje się 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 108—110°, przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 21,7 g 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-azyrydyny i 300 ml cykloheksyloaminy.

Przykład IX. Analogicznie jak w przykładzie I a) otrzymuje się wychodząc z 10,6 bromku cyjanu następujące produkty końcowe:

a) przy użyciu 24,2 g N-(2-propyloaminoetylo)-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 72—73° (z octanu etylu) otrzymuje się 1-fenylosulfonylo-2-imino-3-propyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 69—70° (z eteru), przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 18,3 g 1-fenylosulfonyloazyrydyny (por. J. Nelles i inni patent niemiecki nr 695331) i 300 ml propyloaminy;

b) przy użyciu 24,2 g N-(2-izopropyloaminoetylo)-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 59—60° (z octanu etylu) otrzymuje się 1-fenylosulfonylo-2-imino-3-izopropyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 71—72° (z octanu etylu — eteru), przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 18,3 g 1-fenylosulfonyloazyrydyny i 300 ml izopropyloaminy;

c) przy użyciu 25,6 g N-(2-butyloaminoetylo)-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 56—57° (z eteru) otrzymuje się 1-fenylosulfonylo-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 84—85° (z eteru), przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 18,3 g 1-fenylosulfonyloazyrydyny i 300 ml butyloaminy;

d) przy użyciu 25,6 g N-(2-III-rzęd. butyloaminoetylo)-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 89—90° (z octanu etylu) otrzymuje się 1-fenylosulfonylo-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 98—100° (z octanu etylu — eteru), przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 18,3 g 1-fenylosulfonyloazyrydyny i 300 ml III-rzędowej butyloaminy i

e) przy użyciu 28,2 g N-(2-cykloheksyloaminoetylo)-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 79—80° (z octanu etylu) otrzymuje się 1-fenylosulfonylo-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 94—95° (z octanu etylu — eteru), przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 18,3 g 1-fenylosulfonyloazyrydyny i 300 ml cykloheksyloaminy.

Przykład X. Analogicznie jak w przykładzie I a) otrzymuje się wychodząc z 10,6 g bromku cyjanu następujący produkt końcowy:

a) przy użyciu 29,8 g N-(2-III-rzęd. butyloaminoetylo)-p-acetylobenzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 116—117° (z izopropanolu) otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-rzęd. butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 144—146° (z izopropanolu).

b) związek wyjściowy przykładu X a) wytwarza się wychodząc z chlorku p-acetylobenzenosulfonylu, który analogicznie jak w przykładzie I b) daje z azyrydyną 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-azyrydynę (surowy produkt). 22,5 g tej azyrydyny poddaje się reakcji analogicznie jak w przykładzie I c) z 300 ml III-rzęd. butyloaminy otrzymując N-(III-rzęd. butyloaminoetylo)-p-acetylosulfonamid.

Przykład XI. Analogicznie jak w przykładzie I a) otrzymuje się wychodząc z 10,6 g bromku cyjanu następujące produkty końcowe:

a) przy użyciu 29,8 g N-(2-butyloaminoetylo)-p-acetylobenzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 89—90° (z izopropanolu) otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 120—122° (z izopropanolu), przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 22,5 g 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-azyrydyny i 300 ml butyloaminy i

b) przy użyciu 40,7 g N-(2-cykloheksyloaminoetylo)-p-(1-cykloheksyloiminoetylo)-benzenosulfonamidu o temperaturze topnienia 85—86° (z izopropanolu) otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 164—166° (z izopropanolu), przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 22,5 g 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-azyrydyny i 300 ml cykloheksyloaminy.

Przykład XII. Analogicznie jak w przykładzie I a) otrzymuje się wychodząc z 10,6 g bromku cyjanu następujący produkt końcowy:

a) przy użyciu 27,4 g N-(2-butyloaminoetylo)-p-fluorobenzenosulfonamidu (surowy produkt) otrzymuje się 1-(p-fluorofenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 74—76°.

b) Związek wyjściowy w przykładzie XII a) wytwarza się wychodząc z chlorku p-fluorobenzenosulfonylu, który analogicznie jak w przykładzie I b) poddaje się reakcji z azyrydyną otrzymując 1-(p-fluorofenylosulfonylo)-azyrydynę, z której analogicznie jak w przykładzie I c) daje ze 150 ml butyloaminy N-(2-butyloaminoetylo)-p-fluorobenzenosulfonamid.

Przykład XIII. Analogicznie jak w przykładzie I a) otrzymuje się wychodząc z 10,6 g bromku cyjanu następujący produkt końcowy:

a) przy użyciu 27,0 g N-(1-metylo-2-propyloaminoetylo)-p-toluenosulfonamidu o temperaturze topnienia 91—92° otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-propylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze wrzenia 183—189°/0,01 tor.

b) Związek wyjściowy w przykładzie XIII a) wytwarza się wychodząc z chlorku p-toluenosulfonylu, który

analogicznie jak w przykładzie I b) poddaje się reakcji z 2-metyloazyrydyną na 1-(p-tolil-sulfonylo)-2-metyloazyrydynę o temperaturze topnienia 63—65° z której 21,1 g analogicznie jak w przykładzie I c) daje ze 150 ml propyloaminy N-(1-metylo-2-propyloaminoetylo)-p-toluenosulfonamid.

Przykład XIV. Analogicznie jak w przykładzie I a) otrzymuje się wychodząc z 10,6 g bromku cyjanu następujące produkty końcowe:

a) przy użyciu 28,4 g N-(1-metylo-2-butyloaminoetylo)-p-toluenosulfonamidu o temperaturze topnienia 73—75° (z eteru) otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-butylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze wrzenia 173—179°/0,01 tor, przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 21,1 g 1-(p-tolilosulfonylo)-2-metyloazyrydyny i 150 ml butyloaminy;

b) przy użyciu 28,4 g N-(1-metylo-2-III rzęd. butyloaminoetylo)-p-toluenosulfonamidu o temperaturze topnienia 82—83° (z eteru) otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 92—94° (z eteru), przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 21,1 g 1-(p-tolilosulfonylo)-2-metyloazyrydyny i 150 ml III-rzęd. butyloaminy i

c) przy użyciu 31,0 g N-(1-metylo-2-cykloheksyloaminoetylo)-p-toluenosulfonamidu o temperaturze topnienia 58—59° (z eteru), otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 93—94° (z eteru), przy czym związek wyjściowy wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I c) z 21,1 g 1-(p-tolilosulfonylo)-2-metyloazyrydyny i 150 ml cykloheksyloaminy.

Przykład XV. Analogicznie jak w przykładzie I a) otrzymuje się wychodząc z 10,6 g bromku cyjanu następujący produkt końcowy:

a) 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 91—92° (z metanolu), jeżeli wychodzi się z 27,0 g N-(2-n-butyloaminoetylo)-p-toluenosulfonamidu.

b) 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 85—86° (z eteru), jeżeli wychodzi się z 28,6 g N-(2-n-butyloaminoetylo)-p-metoksyfenylosulfonamidu.

c) 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-n-propylo-5-etyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 61—63° (z eteru), jeżeli wychodzi się z 28,5 g N-(1-etylo-2-propyloaminoetylo)-p-toluenosulfonamidu.

d) 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-alliloimidazolidynę o temperaturze topnienia 104—105° (z benzenu), jeżeli wychodzi się z 28,2 g N-(2-alliloaminoetylo)-p-acetylofenylosulfonamidu.

Przykład XVI. a) 36,0 g N-(N'-benzylo-2-butyloaminoetylo)-p-toluenosulfonamidu rozpuszcza się w 500 ml benzenu. Do roztworu dodaje się 10,6 g bromku cyjanu, mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej i odparowuje. Pozostałość alkaliczuje się 2 n ługiem sodowym. Wytrącają się kryształy, które przemywa wodą i przekształizowuje z metanolu — eteru. Otrzymana czysta 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidyna topnieje w temperaturze 91—92° (z eteru).

Związek wyjściowy wytwarza się następująco:

b) 24,0 g 1-(p-tolilosulfonylo)-azyrydyny rozpuszcza się w 100 ml dioksanu oraz 20 ml wody i gotuje z 20,0 g N-benzylobutyloaminy mieszając w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się. Pozostałość, N-(N'-benzylo-2-butyloaminoetylo)-p-toluenosulfonamid stosuje się jako surowy produkt.

Przykład XVII. a) Analogicznie jak w przykładzie XVI otrzymuje się 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 85—86°, jeżeli wychodzi się z 37,9 g N-(N'-benzylo-2-n-butyloaminoetylo)-p-metoksyfenylosulfonamidu i 10,6 g bromku cyjanu.

b) Analogicznie jak w przykładzie XVI otrzymuje się 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 74—75°, jeżeli wychodzi się z 38,2 g N-(N'-benzylo-2-n-butyloaminoetylo)-p-chlorofenylosulfonamidu i 10,6 g bromku cyjanu.

c) Analogicznie jak w przykładzie XVI otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 120—122°, jeżeli wychodzi się z 39,0 g N-(N'-benzylo-2-butyloaminoetylo)-p-acetylofenylosulfonamidu i 10,6 g bromku cyjanu.

d) Analogicznie jak w przykładzie XVI otrzymuje się 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 129—130°, jeżeli wychodzi się z 42,0 g N-(N'-benzylo-2-cykloheksyloaminoetylo)-p-metylotiofenylosulfonamidu i 10,6 g bromku cyjanu.

e) Analogicznie jak w przykładzie XVI otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-alliloimidazolidynę o temperaturze topnienia 104—105°, jeżeli wychodzi się z 37,4 g N-(N'-benzylo-2-alliloaminoetylo)-p-acetylofenylosulfonamidu i 10,6 g bromku cyjanu.

f) Analogicznie jak w przykładzie XVI otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-n-propylo-5-etyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 61—63° z 37,7 g N-[(1-etylo-N'-benzylo-2-propyloaminoetylo)-p-tolilosulfonamidu i 10,6 g bromku cyjanu.

Przykład XVIII. Do roztworu 14,6 g butyloaminy w 100 ml bezwodnego eteru dodaje się mieszając w temperaturze od —10° do —5° w ciągu 30 minut roztwór 10,6 g bromku cyjanu w 50 ml bezwodnego eteru. Mieszaninę reakcyjną miesza się nadal w ciągu 30 minut po czym odsącza i wytrącony bromowoderek butyloaminy. Do przesącza w którym rozpuszczony jest otrzymany butylocyjanamid dodaje się ochładzając dalej zawiesinę 2,8 g wodoru sodowego w 40 ml bezwodnego eteru. Zawiesinę ochłodzoną do tej samej temperatury miesza się jeszcze w ciągu 30 minut, po czym do otrzymanej zawieszony pochodnej sodowej butylocyjanamidu dodaje się 19,7 g 1-(p-tolilosulfonylo)-azyrydyny. Mieszaninę ogrzewa się do temperatury pokojowej i miesza w tej temperaturze w ciągu 15 godzin. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się powoli 2 n kwas solny i oddziela się obie powstałe fazy. Kwaśną fazę wodną przemywa się dwukrotnie eterem, oczyszcza węglem aktywnym, odsącza i alkaliczuje w temperaturze 0° stężonym ługiem sodowym. Wytrąconą 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-bu-

tyloimidazolidynę odsacza się i przekrystalizowuje z metanolu, po czym temperatura topnienia wynosi 91—92°.

Przykład XIX. Analogicznie jak w przykładzie XVIII otrzymuje się następujące produkty końcowe:

a) z 14,6 g III-rzęd. butyloaminy w 100 ml eteru przy użyciu 10,6 bromku cyjanu otrzymuje się III-rzęd. butylocyjanamid, który z 2,8 g wodoru sodowego w 40 ml eteru przeprowadza się w pochodną sodową; pochodna ta z 21,1 g 1-(p-tolilosulfonylo)-2-metyloazyrydyny daje 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butylo-5-metloimidazolidynę o temperaturze topnienia 92—94°;

b) z 14,6 g butyloaminy w 100 ml eteru przy użyciu 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 21,3 g 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-azyrydyny daje 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 85—86°;

c) z 19,8 g cykloheksyloaminy w 100 ml eteru przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się cykloheksylocyjanamid, który za pomocą 2,8 g wodoru sodowego w 40 ml eteru przeprowadza się w pochodną sodową; pochodna ta z 21,75 g 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-azyrydyny daje 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 108—110° i

d) z 11,8 g izopropyloaminy w 100 ml eteru przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu otrzymuje się izopropylocyjanamid, który z 2,8 g wodoru sodowego w 40 ml eteru przeprowadza się w pochodną sodową; pochodna ta z 18,4 g 1-fenylosulfonyloazyrydyny daje 1-fenylosulfonylo-2-imino-3-izoproylomidazolidynę o temperaturze topnienia 71—72°.

Przykład XX.

a) Analogicznie jak w przykładzie XVIII otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 120—122° (z eteru), jeżeli wychodzi się z 21,0 g 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-azyrydyny, 14,6 g butyloaminy i 10,6 g bromku cyjanu.

b) Analogicznie jak w przykładzie XVIII otrzymuje się 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 74—75° (z eteru), jeżeli wychodzi się z 20,2 g 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-azyrydyny, 14,6 g n-butyloaminy i 10,6 bromku cyjanu.

c) Analogicznie jak w przykładzie XVIII otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-n-propylo-5-etyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 61—63° (z eteru) jeżeli wychodzi się z 21,1 g 1-(p-tolilosulfonylo)-2-etyloazyrydyny, 11,8 g n-propyloaminy i 10,6 g bromku cyjanu.

d) Analogicznie jak w przykładzie XVIII otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-alliloimidazolidynę o temperaturze topnienia 104—105° (z benzenu), jeżeli wychodzi się z 21,0 g 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-azyrydyny, 11,4 g alliloaminy i 10,6 g bromku cyjanu.

e) Analogicznie jak w przykładzie XVIII otrzymuje się 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 129—130°

(z eteru) jeżeli wychodzi się z 21,4 g 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-azyrydyny, 19,8 g cykloheksyloaminy i 10,6 g bromku cyjanu.

Przykład XXI. 9,9 g 1-butyloazyrydyny [por. A. Weissberger, Heterocyclic Compounds with Three and Four-Membered Rings, John Wiley Sons Inc., London (1964), strona 530] rozpuszcza się w 50 ml dioksanu i dodaje 10,6 g bromku cyjanu w 50 ml dioksanu. W reakcji egzotermicznej otrzymuje się roztwór N-(2-bromoetylo)-N-butylocyjanamidu, który mieszając wlewa się do roztworu 17,1 g 1-toluenosulfonamidu w 60 ml 2 n ługu sodowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, następnie odparowuje pod próżnią do połowy objętości i roztwór ochładza do temperatury 0°. Wytrącone kryształy odsacza się, przemywa wodą, suszy pod próżnią przy temperaturze 60° i przekrystalizowuje z eteru. Otrzymana 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidyna topnieje w temperturze 91—92°.

Przykład XXII. Analogicznie jak w przykładzie XXI otrzymuje się następujące produkty końcowe:

a) z 9,9 g 1-III-rzęd. butyloazyrydyny przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu w dioksanie otrzymuje się roztwór N-(2-bromoetylo)-N-III-rzęd. butylocyanoamidu, który z 17,1 g p-toluenosulfonamidu w 60 ml 2 n ługu sodowego daje 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 131—132° (z octanu etylu);

b) z 13,5 g 1-cykloheksyloazyrydyny przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu w dioksanie otrzymuje się roztwór N-(2-bromoetylo)-N-cykloheksylocyjanamidu, który z 17,1 g p-toluenosulfonamidu w 60 ml 2 n ługu sodowego daje 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 118—120° (z metanolu);

c) z 9,9 g 1-butyloazyrydyny przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu w dioksanie otrzymuje się roztwór N-(2-bromoetylo)-N-butylocyjanamidu, który z 18,7 g p-metoksybenzenosulfonamidu w 60 ml 2 n ługu sodowego daje 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 85—86° (z metanolu);

d) z 9,9 g 1-III-rzęd. butyloazyrydyny przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu w dioksanie otrzymuje się roztwór N-(2-bromoetylo)-N-III-rzęd. butylocyjanamidu, który z 18,7 g p-metoksybenzenosulfonamidu w 60 ml 2 n ługu sodowego daje 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 107—108° (z metanolu);

e) z 9,9 g 1-butyloazyrydyny przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu w dioksanie otrzymuje się roztwór N-(2-bromoetylo)-N-butylocyjanamidu, który z 20,3 g p-metylotiobenzenosulfonamidu w 60 ml 2 n ługu sodowego daje 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 87—88° (z eteru);

f) z 9,9 g 1-III-rzęd. butyloazyrydyny przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu w dioksanie otrzymuje się roztwór N-(2-bromoetylo)-N-III-rzęd. butylocyjanamidu, który z 20,3 g p-metylotiobenzenosulfonamidu w 60 ml 2 n ługu sodowego daje 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-

-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 138—139° (z octanu etylu);

g) z 12,5 g 1-cykloheksyloazyrydyny przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu w dioksanie otrzymuje się roztwór N-(2-bromoetylo)-N-cykloheksylocyjanamidu, który z 20,3 g p-metylotiobenzenosulfonamidu w 60 ml 2 n ługu sodowego daje 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 129—130° (z octanu etylu);

h) z 8,5 g 1-propyloazyrydyny przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu w dioksanie otrzymuje się roztwór N-(2-bromoetylo)-N-propylocyjanamidu, który z 19,1 g p-chlorobenzenosulfonamidu w 60 ml 2-n ługu sodowego daje 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-propyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 68—69°;

i) z 9,9 g 1-butyloazyrydyny przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu w dioksanie otrzymuje się roztwór N-(2-bromoetylo)-N-butylocyjanamidu, który z 19,1 g p-chlorobenzenosulfonamidu w 60 ml 2 n ługu sodowego daje 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 74—75° (z eteru);

j) z 12,5 g 1-cykloheksyloazyrydyny przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu w dioksanie otrzymuje się roztwór N-(2-bromoetylo)-N-cykloheksylocyjanamidu, który z 19,1 g p-chlorobenzenosulfonamidu w 60 ml 2 n ługu sodowego daje 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 108—110° (z octanu etylu — eteru);

k) z 8,5 g 1-izopropyloazyrydyny przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu w dioksanie otrzymuje się roztwór N-(2-bromoetylo)-N-izopropylocyjanamidu, który z 15,7 g benzenosulfonamidu w 60 ml 2 n ługu sodowego daje 1-fenylosulfonylo-2-imino-3-izopropyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 71—72° (z octanu etylu — eteru) i

l) z 12,5 g 1-cykloheksyloazyrydyny przy użyciu 10,6 g bromku cyjanu w dioksanie otrzymuje się roztwór N-(2-bromoetylo)-N-cykloheksylocyjanamidu, który z 15,7 g benzenosulfonamidu w 60 ml 2 n ługu sodowego daje 1-fenylosulfonylo-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 94—95° (z octanu etylu).

Przykład XXIII. a) Analogicznie jak w przykładzie XXI otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 120—122° (z eteru), jeżeli wychodzi się z 19,9 g p-acetylofenylosulfonamidu, 9,9 g 1-n-butyloazyrydyny oraz 10,6 g bromku cyjanu.

b) Analogicznie jak w przykładzie XXI otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-alliloimidazolidynę o temperaturze topnienia 104—105° (z benzenu), jeżeli wychodzi się z 19,9 g p-acetylofenylosulfonamidu, 8,3 g 1-alliloazyrydyny i 10,6 g bromku cyjanu.

c) Analogicznie jak w przykładzie XXI otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-n-propylo-5-etyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 61—63°, jeżeli wychodzi się z 17,1 g 1-toluenosulfonamidu, 11,3 g 1-propylo-2-etyloazyrydyny oraz 10,6 g bromku cyjanu.

Przykład XXIV. a) 30,3 g N-(2-bromoetylo)-N-cyano-p-toluenosulfonamidu rozpuszcza się w 500 ml

etanolu i 7,3 g III-rzęd.-butyloaminy i ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin. Mieszanie reakcyjną odparowuje się a pozostałość roztwarza się w chloroformie i 2 n kwasie solnym. Kwaśny wodny roztwór alkalizuje się stężonym ługiem sodowym. Surowy produkt wytrąca się, odsącza się go i oczyszcza przez przekrystalizowanie z octanu etylu. Otrzymana 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidyna topnieje w temperaturze 130—131°.

Związek wyjściowy wytwarza się następująco:

b) Roztwór 4,3 g azyrydyny w 20 ml eteru dodaje się po kropli w ciągu 30 minut w temperaturze 0° do roztworu 10,6 g bromku cyjanu w 30 ml eteru. Otrzymaną zawiesinę odparowuje się pod próżnią przy temperaturze łaźni poniżej 40°. Pozostałość przeprowadza się w zawiesinę w 60 ml wody i dodaje roztwór 19,9 g chlorku p-toluenosulfonylu w 190 ml acetonu. Następnie dodaje się po kropli 4,5 g wodorotlenku sodowego w 10 ml wody w ciągu 10 minut i otrzymaną mieszaninę ogrzewa w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu wykrystalizowuje surowy produkt. Odsącza się go. Z przesączu przez rozcieńczenie wodą otrzymuje się dalszą ilość surowego produktu, który oddziela się i łączy z pierwszą frakcją. Obie frakcje przekrystalizowuje się z metanolu, po czym otrzymany N-(2-bromoetylo)-N-cyano-p-toluenosulfonamid topnieje w temperaturze 67—69°.

Przykład XXV. Analogicznie jak w przykładzie XXIV otrzymuje się wychodząc z 30,3 g N-(2-bromoetylo)-N-cyano-p-toluenosulfonamidu w 500 ml etanolu:

a) przy użyciu 5,9 g propyloaminy otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-propyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 95—96°,

b) przy użyciu 9,9 g cykloheksyloaminy otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 118—120° (z metanolu) i

c) przy użyciu 7,3 g n-butyloaminy otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 91—92° (z metanolu).

Przykład XXVI. Analogicznie jak w przykładzie XXIV otrzymuje się:

a) wychodząc z 31,9 g N-(2-bromoetylo)-N-cyano-p-metoksyfenylosulfonamidu przy użyciu 7,3 g n-butyloaminy otrzymuje się 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 85—86°,

b) wychodząc z 32,2 g N-(2-bromoetylo)-N-cyano-p-chlorofenylosulfonamidu przy użyciu 7,3 g n-butyloaminy otrzymuje się 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 74—75°,

c) wychodząc z 33,0 g N-(2-bromoetylo)-N-cyano-p-acetylofenylosulfonamidu przy użyciu 7,3 g n-butyloaminy otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 120—122°.

d) wychodząc z 33,0 g N-(2-bromoetylo)-N-cyano-p-acetylofenylosulfonamidu przy użyciu 5,7 g alliloaminy otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-alliloimidazolidynę o temperaturze topnienia 104—105°.

e) wychodząc z 33,1 g N-[(1-etylo-2-bromo)-etylo]-N-cyano-p-toluenosulfonamidu przy użyciu 5,9 g propyloaminy otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-n-propylo-5-etyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 61–63°.

f) wychodząc z 33,4 g N-(2-bromoetylo)-N-cyano-p-metylotiofenylosulfonamidu przy użyciu 9,9 g cykloheksyloaminy otrzymuje się 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 129–130°.

Przykład XXVII. a) 33,15 g soli addycyjnej (p-tolilosulfonylo)-cyjanamidu i N-(2-chloroetylo)-III-rzęd. butyloaminy ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze łaźni 145°. Stopioną masę ochładza się i rozciera z 2 n kwasem solnym. Roztwór dekantuje się z nad nierozpuszczalnej żywicy i alkalkizuje stężonym ługiem sodowym. Wytrąconą 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidynę odsąca się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z octanu etylu, po czym topnieje ona w temperaturze 130–131°.

Związek wyjściowy wytwarza się następująco:

b) Do roztworu 8,6 g cyjanamidu sodowego w 100 ml wody dodaje się mieszając 19,0 g chlorku p-toluenosulfonylu i 50 ml dioksanu. Reakcja przebiega egzotermicznie przy czym chlorek p-toluenosulfonylu przechodzi do roztworu. Roztwór miesza się w ciągu 15 minut i dodaje roztwór 17,2 g chlorowodoru N-(2-chloroetylo)-III-rzęd. butyloaminy w 40 ml wody. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na przeciąg 2 godzin w temperaturze pokojowej po czym zatęża do połowy objętości. Wydzielony olej ekstrahuje się chlorkiem metyleniu, oddziela fazę organiczną, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość, sól addycyjną p-toluenosulfonylocyjanamidu i N-(2-chloroetylo)-III-rzęd. butyloaminy przekrystalizowuje się z izopropanolu, po czym temperatura topnienia wynosi 103–104°.

Przykład XXVIII.

a) Analogicznie jak w przykładzie XXVII otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 91–92° jeżeli wychodzi się z 33,1 g soli addycyjnej (p-tolilosulfonylo)-cyjanamidu i N-(2-chloroetylo)-n-butyloaminy.

b) Analogicznie jak w przykładzie XXVII otrzymuje się 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 85–86°, jeżeli wychodzi się z 34,7 g soli addycyjnej (p-metoksyfenylosulfonylo)-cyjanamidu i N-(2-chloroetylo)-n-butyloaminy.

c) Analogicznie jak w przykładzie XXVII otrzymuje się 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 74–75°, jeżeli wychodzi się z 35,2 g soli addycyjnej (p-chlorofenylosulfonylo)-cyjanamidu i N-(2-chloroetylo)-n-butyloaminy.

d) Analogicznie jak w przykładzie XXVII otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 120–122°, jeżeli wychodzi się z 35,9 g soli addycyjnej (p-acetylofenylosulfonylo)-cyjanamidu i N-(2-chloroetylo)-n-butyloaminy.

e) Analogicznie jak w przykładzie XXVII otrzymuje się 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 129–130°, jeżeli wychodzi się z 36,3 g soli addycyjnej (p-metylotiofenylosulfonylo)-cyjanamidu i N-(2-chloroetylo)-cykloheksyloaminy.

f) Analogicznie jak w przykładzie XXVII otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-alliloimidazolidynę o temperaturze topnienia 104–105°, jeżeli wychodzi się z 34,3 g soli addycyjnej (p-acetylofenylosulfonylo)-cyjanamidu i N-(2-chloroetylo)-alliloaminy.

g) Analogicznie jak w przykładzie XXVII otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-n-propylo-5-etyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 61–63°, jeżeli wychodzi się z 34,6 g soli addycyjnej (p-tolilosulfonylo)-cyjanamid i N-(2-chlorobutylo)-propyloaminy.

Przykład XXIX. 17,8 g chlorowodoru 1-butylo-2-imino-imidazolidyny rozpuszcza się w 100 ml wody i dodaje 6,0 g wodorotlenku sodowego. Następnie dodaje się mieszając roztwór 19,0 g chlorku p-toluenosulfonylu w 100 ml acetonu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny po czym zatęża ją pod próżnią do połowy objętości. Oleista pozostałość krystalizuje przy ochładzaniu. Kryształy odsąca się, suszy pod próżnią w temperaturze pokojowej i przekrystalizowuje wielokrotnie z heksanu. Czysta 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidyna topnieje w temperaturze 91–92°.

Przykład XXX. Analogicznie jak w przykładzie XXIX otrzymuje się następujące produkty końcowe:

a) z 17,8 g chlorowodoru 1-III-rzęd. butylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 19,0 g chlorku p-toluenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 130–131° (z octanu etylu);

b) z 20,4 g chlorowodoru 1-cykloheksylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 19,0 g chlorku p-toluenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 118–120° (z metanolu);

c) z 22,6 g chlorowodoru 1-fenyletylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 19,0 g chlorku p-toluenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-fenyletyloimidazolidynę;

d) z 17,8 g chlorowodoru 1-butylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 20,6 g chlorku p-metoksybenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 85–86° (z metanolu);

e) z 17,8 g chlorowodoru 1-III-rzęd. butylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 20,6 g chlorku p-metoksybenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 107–108° (z metanolu);

f) z 17,8 g chlorowodoru 1-butylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 22,2 g chlorku p-metylotiobenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 87–88° (z eteru);

g) z 17,8 g chlorowodoru 1-III-rzęd. butylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 22,2 g chlorku p-metylotiobenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 138–139° (z octanu etylu);

h) z 20,4 g chlorowodoru 1-cykloheksylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 22,2 g chlorku p-metylotiobenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-metylotiofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 129–130° (z octanu etylu);

i) z 16,4 g chlorowodoru 1-propylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 21,0 g chlorku p-chlorobenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-propyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 68—69°;

j) z 17,8 g chlorowodoru 1-butylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 21,0 g chlorku p-chlorobenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 74—75° (z eteru);

k) z 20,4 g chlorowodoru 1-cykloheksylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 21 g chlorku p-chlorobenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 108—110° (z octanu etylu — eteru);

l) z 16,4 g chlorowodoru 1-propylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 17,6 g chlorku benzenosulfonylu otrzymuje się 1-fenylosulfonylo-2-imino-3-propyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 69—70° (z eteru);

m) z 17,8 g chlorowodoru 1-butylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 17,6 g chlorku benzenosulfonylu otrzymuje się 1-fenylosulfonylo-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 84—85°;

n) z 17,8 g chlorowodoru 1-III-rzęd. butylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 17,6 g chlorku benzenosulfonylu otrzymuje się 1-fenylosulfonylo-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 98—100° (z octanu etylu);

o) z 20,4 g chlorowodoru 1-cykloheksylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 17,6 g chlorku benzenosulfonylu otrzymuje się 1-fenylosulfonylo-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 94—95° (z octanu etylu — eteru);

p) z 16,2 g chlorowodoru 1-allylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 21,8 g chlorku p-acetylobenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-allyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 104—105° (z benzeny);

q) z 17,8 g chlorowodoru 1-III-rzęd. butylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 21,8 g chlorku p-acetylobenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 144—146° (z izopropanolu);

r) z 17,8 g chlorowodoru 1-butylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 21,8 g chlorku p-acetylobenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 120—122° (z izopropanolu);

s) z 20,4 g chlorowodoru 1-cykloheksylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 21,8 g chlorku p-acetylobenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-cykloheksyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 164—166° (z izopropanolu);

t) z 17,8 g chlorowodoru 1-butylo-2-iminoimidazolidyny w ługu sodowym i 19,4 g chlorku p-fluorobenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-fluorofenylosulfonylo)-2-imino-3-butyloimidazolidynę o temperaturze wrzenia 74—76° (z benzeny);

u) z 23,7 g bromowodoru 1-butylo-2-imino-4-metyloimidazolidyny w ługu sodowym i 19,0 g chlorku p-toluenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-butylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze wrzenia 173—179°/tor;

v) z 23,7 g bromowodoru 1-III-rzęd. butylo-2-imino-4-metyloimidazolidyny w ługu sodowym i 19,0 g chlorku p-toluenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butylo-5-metyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 92—94° (z eteru);

w) z 23,7 g bromowodoru 1-III-rzęd. butylo-2-imino-4-metyloimidazolidyny w ługu sodowym i 21,0 g chlorku p-chlorobenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-III-rzęd. butylo-5-metyloimidazolidynę i

x) z 23,5 g bromowodoru 1-n-propylo-2-imino-4-etyloimidazolidyny w ługu sodowym i 19,0 g chlorku p-metylobenzenosulfonylu otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-n-propylo-5-etyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 61—63°.

Przykład XXXI. 30,7 g 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-allylo-5-etyloimidazolidyny w 350 ml dioksanu z dodaniem 5,0 g 5% węgla palladowego uwodornia się w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem. Po pobraniu wodoru katalizator odsadza się, przemywa dioksanem a przesącz odparowuje się. Otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-propylo-5-etyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 61—63° (z eteru — eteru naftowego).

Przykład XXXII. a) Analogicznie jak w przykładzie XXXI otrzymuje się 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 91—92° jeżeli wychodzi się z 32,1 g 1-(p-tolilosulfonylo)-2-imino-3-(2-butenylo)-imidazolidyny.

b) Analogicznie jak w przykładzie XXXI otrzymuje się 1-p-metoksyfenylosulfonylo-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 85—86°, jeżeli wychodzi się z 33,7 g 1-(p-metoksyfenylosulfonylo)-2-imino-3-(2-butenylo)-imidazolidyny.

c) Analogicznie jak w przykładzie XXXI otrzymuje się 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 74—75°, jeżeli wychodzi się z 34,1 g 1-(p-chlorofenylosulfonylo)-2-imino-3-(2-butenylo)-imidazolidyny.

d) Analogicznie jak w przykładzie XXXI otrzymuje się 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-n-butyloimidazolidynę o temperaturze topnienia 120—122°, jeżeli wychodzi się z 34,9 g 1-(p-acetylofenylosulfonylo)-2-imino-3-(2-butenylo)-imidazolidyny.

Zastrzeżenia patentowe

1. sposób wytwarzania nowych pochodnych benzenosulfonamidu o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkenylową o 3—4 atomach węgla, lub grupę cykloalkilową o 5—7 atomach węgla, R₂ oznacza atom wodoru, grupę metylową lub grupę etylową, a X oznacza atom wodoru, atom chlorowca do liczby atomowej 35, grupę metylową, grupę metoksyłową, grupę metylotio, lub grupę acetylową, ewentualnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, znamienny tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X, R₁ i R₂ mają znaczenie podane przy wzorze 1, a R₃ oznacza wodór, grupę arylo-metylową, dwuarylo-metylową lub trójarylo-metylową, grupę metylową lub grupę allylową, kondensuje się ze zdolną do reakcji pochodną kwasu cyjanowego z zamknięciem pierścienia ewentualnie z odszczepieniem halo-

genku — R_3 i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna** tym, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_2 znajduje się w położeniu 5, związek o wzorze ogólnym 3, w którym X i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, kondensuje się i cyklizuje ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 ma znaczenie podane w zastrz. 1 przy wzorze 1 lub z pochodną metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych tego związku i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1 **znamienna** tym, że związek o wzorze ogólnym 5, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1 przy wzorze 1, kondensuje się i cyklizuje ze zdolnym do reakcji estrem związku zawierającego grupy wodorotlenowe o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1 przy wzorze 1, i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna** tym, że zdolny do reakcji ester związku o wzorze ogólnym 7, w którym X i R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1, kondensuje się i cyklizuje z aminą o wzorze ogólnym R_1-NH_2 , w którym R_1 ma znaczenie podane przy wzorze 1, i otrzymany związek ewentualnie prze-

prowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna** tym, że sól addycyjna o wzorze ogólnym 8, w którym X , R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1 przy wzorze 1, a Y oznacza chlorowec, poddaje się cyklizacji przez ogrzewanie i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna** tym, że zdolną do reakcji funkcyjną pochodną kwasu sulfonowego o wzorze ogólnym 9, w którym X ma znaczenie podane w zastrz. 1 przy wzorze 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 10, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1, i o ile jest to pożądane otrzymany związek przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna** tym, że w przypadku wytwarzania związków o węższym zakresie wzoru ogólnego 1, to jest związku oznaczonego wzorem ogólnym 1a, w którym X i R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1, a R_1'' oznacza grupę alkilową o 3—4 atomach węgla, redukuje się związek o wzorze ogólnym 11, w którym Y i R_2 mają znaczenie podane przy wzorze 1, a R_1' oznacza niższą grupę alkenylową o 3—4 atomach węgla i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

ERRATA

Na stronie 1 w łamie 1 w wierszu przedostatnim

jest: butylową lub izopropylową, dalej jako grupa alkenylowa

powinno być: butylową III-rzęd. butylową lub izopropylową, dalej jako grupa alkenylowa

—.

Na stronie 2 w łamie 4 w wierszu 63 od góry

jest: z bromkiem cyjanu otrzymując ...

powinno być: z bromkiem cyjanu w eterze otrzymując

—.

W łamie 8 w wierszu 9 od góry

jest: zawartości substancji biologicznie czynnej w celu

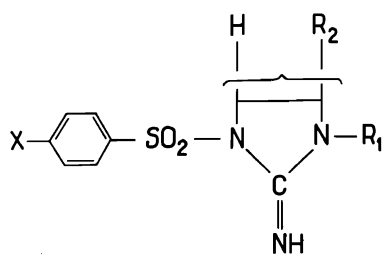
powinno być: zawartości substancji biologicznie czynnej zaopatrzone o ile jest to pożądane w częściowe nacięcia w celu

—.

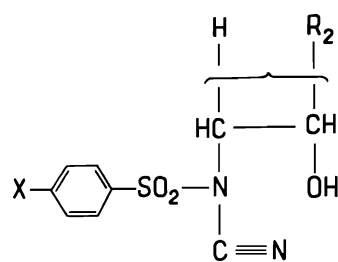
W łamie 12 w wierszu 51 od góry

jest: z której analogicznie ...

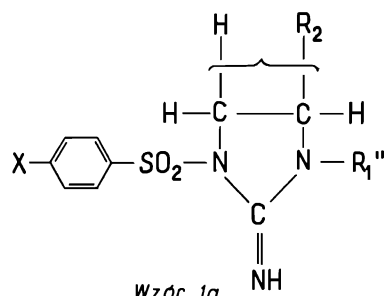
powinno być: z której 20,1 g analogicznie



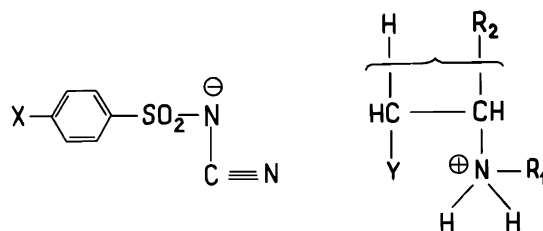
Wzór 1



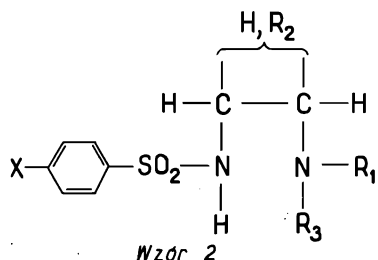
Wzór 7



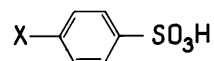
Wzór 1a



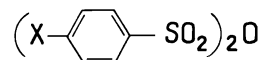
Wzór 8



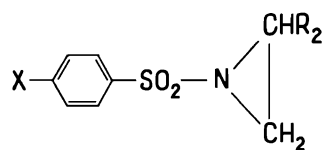
Wzór 2



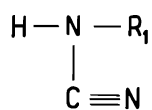
Wzór 9



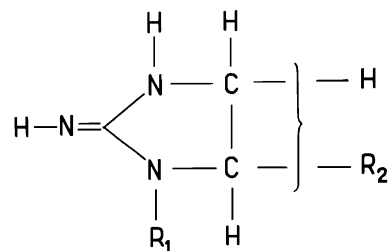
Wzór 9a



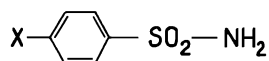
Wzór 3



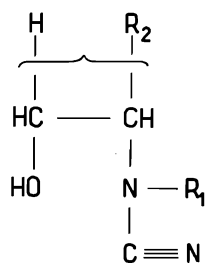
Wzór 4



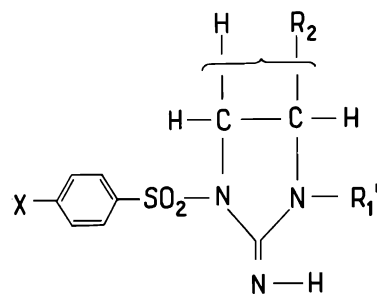
Wzór 10



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 11