



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 45369

Kl. 12 o, 17/04

CIBA Société Anonyme

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania /N-R-aza-alkilenoiminoalkilo/-guanidyn

Patent trwa od dnia 27 kwietnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 15 maja 1959 r. dla zastrz. 11—13;

29 maja 1959 r. dla zastrz. 10;

26 października 1959 r. dla zastrz. 8 i 9;

4 marca 1960 r. dla zastrz. 1—7 i 14 (Stany Zjednoczone Ameryki).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych guanidyn, mianowicie (N-R-aza-alkilenoiminoalkilo)-guanidyny, o nisko cząsteczkowej grupie alkilowej, w których reszta aza-alkilenoiminowa zawiera 3—8 atomów węgla jako człony pierścienia, R oznacza niepodstawione albo podstawione, nasycone albo nienasycone węglowodorowe reszty alifatyczne, alicykliczne, alicykliczno-alifatyczne, aromatyczne albo aryloalifatyczne lub reszty heterocykliczne albo heterocykliczno-alifatyczne albo rodniki acylowe, a reszta alkilowa o 1—7 atomach węgla dzieli grupę guanidynową od iminowej, oraz ich soli, pochodnych acylowych i czwartorzędowych związków amoniowych.

W nowych związkach grupa guanidynowa korzystnie jest niepodstawiona może być jed-

nak również podstawiona np. alifatycznymi resztami węglowodorowymi, korzystnie niskocząsteczkowymi grupami alkilowymi, jak grupą metylową, etylową, n- albo i-propylową i (lub) resztą acylową.

Grupa N-R-aza-alkilenoiminowa tworzy 1—10 członowy, korzystnie 6—8 członowy pierścień z 4—6 atomami węgla w pierścieniu, w którym człony węglowe korzystnie są niepodstawione, mogą być one jednak również podstawione np. resztami węglowodorowymi, zwłaszcza niskocząsteczkowymi grupami alkilowymi, jak metylową albo etylową. Grupie N-R-aza-alkilenoiminowej odpowiada wzór I, w którym n_1 i n_2 oznaczają jedną z liczb 2, 3 lub 4, przy czym jako suma, to znaczy $n_1 + n_2$ powstają liczby 4, 5 lub 6, a R posiada wyżej

podane znaczenie. Najkorzystniejsza grupa tych rodników posiada wzór II, w którym m_1 i m_2 wynoszą 1 albo 2, korzystnie obie wynoszą 1, a R posiada wyżej podane znaczenie.

Jako grupę aza-alkilenoiminową można wymienić zwłaszcza grupę 4-R-piperazynową, 4-R-4-aza-heksylenoiminową, 4-R-4-aza-heptylenoiminową, 5-R-5-aza-heptylenoiminową albo 4-R-2-metylopiperazynową, 4-R-2,6-dwumetylopiperazynową, 4-R-2,2,6,6-czterometylopiperazynową albo 4-R-2,2,7,7-czterometylo-4-aza-heksylenoiminową, w których R posiada wyżej podane znaczenie.

Jeżeli R oznacza nasyconą albo nienasyconą resztę węglowodorową alifatyczną, alicykliczną albo alicykliczno-alifatyczną wówczas należy rozumieć, że jest to reszta, która korzystnie zawiera najwyżej 10 atomów węgla, np. niskocząsteczkowe grupy alkilowe, zwłaszcza takie z 1—7 atomami węgla, jak grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, i-propylowa, n-butylova, izobutylova drugorzędowo-butylova, trzeciorzędowa butylova, n-pentylowa, izopentylowa, neopentylowa, n-heksylowa, izohexylowa albo n-heptylova, jak również n-oktylova, 2, 2, 3, 3-czterometylobutylova, 5,5-dwumetyloheksylowa, n-nonylova albo n-decylowa albo niskocząsteczkowe reszty alkenylova, jak etenylowa, propenylowa-(2), 2-metylopropenylowa-(2), butenylowa-(2) albo niskocząsteczkowe reszty alkinylowe, jak etynylowa, propinylowa-(1) albo reszty cykloalkilowe z 3—7, zwłaszcza 5—6 atomami węgla w pierścieniu, jak cyklopropylowa, cyklopentylowa, cykloheksylowa albo cykloheptylova albo reszty cykloalkenylova z 5—7 atomami węgla w pierścieniu, jak cyklopentenylowa-(2) albo cykloheksenylowa-(3). Alicykliczno-alifatyczne reszty stanowią, zwłaszcza reszty cykloalkilo-alkilowe, które zawierają 3—7, korzystnie 5—6 atomów węgla w pierścieniu i 1—4 atomów węgla w łańcuchu, np. reszty cyklo-pentylometylowa, 1-cyklopentyletylova, 3-cyklopentylpropylowa, cykloheksylometylowa albo 2-cykloheksyloetylova albo analogiczne grupy cykloalkenyloalkilowe, jak cyklopentyl-(2)-metylova, cykloheksenyl-(3)-metylova albo 2-cykloheksenyl-(3)-etylova. Wymienione reszty alicykliczne, np. grupy cykloalkilowe i cykloalkenylova, mogą być przy tym podstawione innymi alifatycznymi resztami węglowodorowymi, zwykle niskocząsteczkowymi grupami alkilowymi, jak metylova lub etylova.

Alifatyczne reszty węglowodorowe, zwłaszcza wyżej wymienione grupy alkilowe, mogą za-

wierać jeden lub kilka jednakowych albo różnych innych podstawników. Takimi są np. grupy zawierające tlen, jak wolna lub zeteryfikowana grupa hydroksylowa, np. niskocząsteczkowa grupa alkoksylowa, jak metoksylova etoksylova, n-propoksylova, i-propoksylova, n-butoksylowa lub izobutoksylowa lub polialkilenooksylova, jak polietylenooksylova lub polipropylenooksylova, przy czym reszty polialkilenooksylova zawierają 2—20 niskocząsteczkowych grup alkilenooksylova, a końcowa grupa hydroksylowa może być także zeteryfikowana i może stanowić np. niskocząsteczkową grupę alkoksylową, jak metoksylova lub etoksylova. Dalej zeteryfikowana grupa hydroksylowa może także oznaczać grupę aryloksylową, jak fenoksylova albo aralkoksylową, jak benzyloksylową, dwufenylometoksylova albo (p-chlorofenyl)-fenylometoksylova. Grupa hydroksylowa może być również zestryfikowana i może oznaczać grupę np. alkoksykarbonyloksylową, jak metoksy- albo etoksykarbonyloksylową karbamylloksylową, N-alkilokarbamyloksylową, jak N-metylokarbamylloksylową, N,N-dwualkilokarbamyloksylową, jak N,N-dwumetylokarbamylloksylową, N-arylokarbamylloksylową, jak N-fenylkarbamylloksylową albo alkanooilooksylova, jak acetooksylova albo propionyllooksylova również także grupy acylowe, jak niskocząsteczkowe reszty alkanooilowe, np. acetylova mogą zastępować grupę hydroksylową.

Innymi podstawnikami alifatycznych reszt węglowodorowych, zwłaszcza grup alkilowych są grupy zawierające azot, jak wolne jedno-lub dwupodstawione grupy aminowe o niskocząsteczkowej reszcie alkilowej, np. alkiloaminowe, jak metylo- albo etyloaminowa, aryloaminowa, jak fenylaminowa, aralifatycznoaminowa, zwłaszcza aralkiloaminowa, jak fenyl-alkiloaminowa, np. benzyloaminowa albo β -fenyloetyloaminowa albo korzystnie dwupodstawiona aminowa, np. dwualkiloaminowa, w której niskocząsteczkowy alkil zawiera 1—4 atomów węgla, np. dwumetyloaminowa, metyloetyloaminowa, dwumetyloaminowa, dwu-n-propyloaminowa, dwu-izopropyloaminowa albo N-alkilocykloalkiloaminowa, jak N-metylocyklopentylaminowa albo N-etylocykloheksylaminowa albo N-alkiloaryloaminowa, zwłaszcza N-alkiloaralkiloaminowa, jak N-metylobenzyloaminowa albo N-metylo- β -fenyloetyloaminowa albo alkilenoiminowa, oksa-, tia- albo aza-alkilenoiminowa, które zawierają 4—6 atomów węgla w pierścieniu, jak piperolidynowa, 2-metylopiperolidynowa, piperydynowa, 2-, 3- albo

4-metylopiperydynowa, 3-hydroksypiperydynowa, 3-acetoksypiperydynowa, 3-hydroksymetylopiperydynowa, heksametylenoiminowa, morfolinowa, piperazynowa, 4-metylopiperazynowa, 4-hydroksyetylopiperazynowa, 4-acetoksyetylopiperazynowa albo 4-(β -polietylenodwuoksyetylo)-piperazynowa.

Dalej wymienić można jeszcze grupę merkpto albo grupę merkpto eteryfikowaną, jak alkilo- np. metylo- albo etylomerkpto- albo chlorowiec, jak fluor, chlor albo brom, przy czym także kilka atomów chlorowca można przyłączać do jednego albo kilku atomów węgla w reszcie węglowodorowej.

Jeżeli rodnik R stanowi rodnik aryłowy, wówczas należy pod tym rozumieć mono- albo bicykliczny rodnik aryłowy, jak fenyłowy albo 1- albo 2-naftyłowy. Takie reszty mogą być niepodstawione albo mogą zawierać jeden albo kilka jednakowych albo różnych podstawników. Takimi podstawnikami są np. niskocząsteczkowa grupa alkilowa, jak metylova, etylova, n-propylova, izopropylova, n-butylova albo trzeciorzędowa butylova, grupa hydroksylova, zetyfikowana grupa hydroksylova, jak niskocząsteczkowa alkoksylova, np. metoksylova, etoksylova, n-propoksylova, izopropoksylova albo n-butoksylova, niskocząsteczkowa grupa alkilenodwuoksylova, jak metylenodwuoksylova, zestryfikowana grupa hydroksylova, jak alkoksykarbonyloksylova, np. metoksy- albo etoksykarbonyloksylova, niskocząsteczkowa grupa alkanoloksylova, jak acetoksylova albo propionyloksylova, merkpto, zestryfikowana grupa merkpto, zwłaszcza alkilomerkpto, np. metylo- albo etylomerkpto, karboksylova, zestryfikowana grupa karboksylova, jak karboalkoksylova, np. karbometoksylova albo karboetoksylova, nitrowa, wolna grupa aminowa, jedno podstawiona aminowa, np. alkiloaminowa, jak metylo albo etyloaminowa, zwłaszcza jednak dwupodstawiona aminowa, np. dwualkiloaminowa, jak dwumetyloaminowa albo dwuetyloaminowa, chlorowiec, jak fluor, chlor albo brom albo grupa chlorowcoalkilowa, jak trójfluorometylova.

Heterocyklicznymi resztkami R są korzystnie mono- albo dwucykliczne reszty, które jako człony pierścienia zawierają jeden albo więcej atomów tlenu, azotu i (lub) siarki i korzystnie należą do szeregu penta- albo heksacyklicznego. Jako takie reszty można np. wymienić: pirydylova, jak 2-, 3- albo 4-pirydylova, chinolilowa, jak 2- albo 4-chinolilowa, pirydazy-

lowa, np. 3-pirydazylova, pirymidylowa, jak 2- albo 4-pirymidylowa, pirazylova, np. 2-pirazylova, pirylova, jak 2-pirylova, tienylowa, np. 2-tienylowa albo furylova, jak 2-furylova. Reszty heterocykliczne mogą być niepodstawione albo podstawione przez takie same grupy, jakie podano dla reszt aryłowych.

Aralifatyczne albo heterocykliczno-alifatyczne reszty R zawierają, jako część alifatyczną, korzystnie resztę alkilenową z 1—4 atomami węgla, a jako arylo- ewentualnie heterocykliczne grupy rodzaju wyżej podanego. Jako przykłady można podać grupę benzylova, dwufenylo-metylova, 1-fenyloetylova, 2-fenyloetylova, 3-fenylopropylova, naftylo-(1)-metylova, naftylo-(2)-metylova, 2-fenyloetylenylova, 3-fenylopropenylova-(2) albo 1-naftylo-(2)-etylenylova albo pirydylo-(2)-metylova, pirydylo-(3)-metylova, pirydylo-(4)-metylova, 2-pirydylo-(4)-etylova, pirydazylo-(4)-metylova, pirymidylo-(2)-metylova, pirymidylo-(4)-metylova, pirazylo-(2)-metylova, tiofenylo-(2)-metylova albo furfurylova, przy czym aromatyczne ewentualnie heterocykliczne reszty mogą być podstawione jak wyżej podano.

Jako reszty acylowe R, ewentualnie jako podstawniki acylowe grupy guanidynowej należy brać pod uwagę przede wszystkim reszty niższych alifatycznych kwasów karboksylowych, np. alkoksylowe kwasy węglowe, jak kwas metoksy- lub etoksywęglowy, kwas karbaminowy, kwasy N-alkilo- albo N,N-dwualkilokarbaminowe, np. kwas N-metylo- albo N,N-dwumetylokarbaminowy, kwas N-arylokarbaminowy, jak kwasy mono-albo bicykliczne N-arylokarbaminowe, np. kwas fenylokarbaminowy albo 2-naftylokarbaminowy albo kwasy alkanokarboksylowe, jak kwas octowy, propionowy, masłowy albo piwalinowy, kwasy alkenokarboksylowe, jak kwas buteno-(3)-karboksylowy lub kwasy alkinokarboksylowe, np. kwas propiolowy. Reszty acylowe niższych alifatycznych kwasów karboksylowych mogą być również podstawione np. przez cykloalkil, chlorowiec, niskocząsteczkową grupę alkoksylowa, aminowa, jak trzeciorzędowa aminowa, zwłaszcza dwualkiloaminowa albo alkilenoiminowa. Poza tym mogą być wymienione np. reszty acylowe następujących kwasów: β -cyklopentylpropionowego, mono-, dwu- albo trójchlorooctowego, trójfluorooctowego, monobromooctowego, metoksyoctowego, dwumetyloaminooctowego, β -dwuetyloaminopropionowego albo β -piperidynopropionowego. Innymi resztami acylowymi są reszty aromatycznych kwasów karbo-

kisłowych, zwłaszcza kwasów karboksylowych mono- lub bicyklicznych, jak kwas benzoesowy, 4-metylobenzoesowy, 4-metoksybenzoesowy, 3, 4, 5-trójetoksybenzoesowy, 4-0-etoksykarbonylosyringowy, 3,4-dwuchlorobenzoesowy, 3-nitrobenzoesowy, 3-dwumetyloaminobenzoesowy albo 1- lub 2-naftoesowy. W rachubę wchodzi również reszty acylowe kwasów aryloalkanokarboksylowych o niskocząsteczkowej grupie alkanowej, np. kwasów fenyllooctowego, dwufenyllooctowego, β -fenylopropionowego albo p-metoksyfenyllooctowego albo kwasów aryloalkenokarboksylowych o niskocząsteczkowej grupie alkenowej, np. kwasów cynamonowego, 4-chlorocynamonowego, 3, 4, 5-trójetoksy cynamonowego albo reszty acylowe heterocyklicznych kwasów karboksylowych, np. kwasów nikotynowego, izonikotynowego, 2-furanokarboksylowego, 2-tiofenokarboksylowego albo kwasów heterocyklicznoalkanokarboksylowych, jak kwasu pirydylo-(2)-octowego albo kwasu tienylo-(2)-octowego.

W nowych (N-R-aza-alkilenoiminoalkilo)-guanidynach grupa aza-alkilenoiminoowa oddzielona jest od grupy guanidynowej przez 1—7 atomów węgla reszty alkilenowej. Korzystnie ta reszta alkilenowa zawiera 2—3 atomów węgla i oddziela wyżej wymienione grupy, za pomocą co najmniej dwóch atomów węgla. Takimi resztami są np. reszty 1,2-etylenowa, 1,2-propylenowa, 2,3-propylenowa, 1,3-propylenowa, również metylenowa, 1,1-etylenowa, 2,3-butylenowa, 1,3-butylenowa, 1,4-butylenowa, 1,4-pentylenowa albo 1,5-pentylenowa.

Solami nowych związków mającymi zastosowanie, zwłaszcza w terapii, są sole addycyjne z kwasami, np. z nieorganicznymi kwasami, jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy albo fosforowy lub organicznymi kwasami, np. kwas octowy, propionowy, glikolowy, mlekowy, pirogronowy, szczawiowy, małonowy, bursztynowy, maleinowy, fumarowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, cytrakonowy, hydroksymaleinowy albo dwuhydroksymaleinowy lub benzoesowy, fenyllooctowy, 4-aminobenzoesowy, 4-hydroksybenzoesowy, antranilowy, cynamonowy, migdałowy, salicylowy, 4-amino-salicylowy, 2-fenoksybenzoesowy lub 2-acetoksybenzoesowy lub metanosulfonowy, etanosulfonowy, 2-hydroksyetanosulfonowy albo p-toluenosulfonowy. Można wytwarzać mono- lub polisole.

Jako czwartorzędowe związki amoniowe wchodzi w rachubę zwłaszcza te, które powstają w reakcji ze zdolnymi do reakcji estrami

niskocząsteczkowych alkanoli albo aralkanoli. Z tych związków przyłączenia można otrzymać wodorotlenki amoniowe, które reagują do innych czwartorzędowych soli amoniowych z wyżej przytoczonymi kwasami, dopuszczalnymi do stosowania w terapii.

Związki guanidyny charakteryzują się działaniem przeciw nadciśnieniowym i dlatego mogą być stosowane, jako środki przeciw wysokiemu ciśnieniu krwi, zwłaszcza przeciw hipertonii na tle nerwowym, nerkowym lub w przypadku hipertonii zasadniczej. Dodatkowo powodują one wzrost peryferycznej cyrkulacji krwi i dlatego mogą one być stosowane przy leczeniu peryferycznych schorzeń naczyń, np. przy chorobie Reynaud'a. Farmakologiczne działanie wywołane przez nowe związki trwa dość długo, a poza tym związki te odznaczają się godną uwagi niską toksycznością.

Oprócz tego nowe pochodne guanidyny mogą służyć, jako produkty pośrednie przy wytwarzaniu innych wartościowych związków.

Korzystną pod względem terapeutycznym grupę (N-R-aza-alkilenoiminoalkilo)-guanidyn tworzą związki o wzorze (I), w którym R oznacza alkil z 1—7 atomami węgla, cykloalkil z 5—6 atomami węgla w pierścieniu, alkilocykloalkil z 5 albo 6 atomami węgla w pierścieniu i z 1—4 atomami węgla w łańcuchu albo mono- lub bicykliczny aryl, który również może być podstawiony przez grupy alkilową, alkoksylową, dwuoksyalkilenową i (lub) dwualkilaminową, w których reszty alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla i (lub) przez chlorowec o ciężarze atomowym poniżej 80 i (lub) przez grupę chlorowcoalkilową z 1—4 atomami węgla, a każdy z symboli n_1 i n_2 oznacza liczbę 3 lub 4, korzystnie jednak 2, przy czym suma $n_1 + n_2$ równa się jednej z liczb 4, 5 lub 6, A oznacza resztę alkilenową z 2—3 atomami węgla, która oddziela grupę guanidynową od reszty aza-alkilenoiminoowej za pomocą co najmniej dwóch atomów węgla, a R_1 oznacza wodór albo resztę acylową ewentualnie podstawionego kwasu alkanokarboksylowego z 2—7 atomami węgla albo monocyklicznego kwasu arylokarboksylowego, przy czym ten ostatni może być również podstawiony przez wyżej wymienione podstawniki aryłowe i dopuszczalne w terapii sole addycyjne tych związków z kwasami.

Z pośród nich należy wymienić, zwłaszcza związki o wzorze (2), w którym R oznacza resztę alkilową z 1—7, zwłaszcza z 1—4 atomami węgla, np. resztę metylową, etylową,

n-propylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową, drugorzęd. butylową, trzeciorzęd. butylową albo n-pentylową, izopentylową, neopentylową, n-heksylową lub n-heptyłową lub resztę fenylową, która również może być podstawiona przez reszty alkilową, alkoksylową, dwuoksyalkilenową i (lub) dwualkiloaminową, w których reszty alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla, jak metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa lub metoksyłowa, etoksyłowa, n-propoksyłowa, i-propoksyłowa, n-butoksyłowa lub dwuoksymetyłowa albo dwumetyloaminowa lub dwuetyloaminowa i (lub) przez fluor, chlor lub brom i (lub) przez resztę chlorowcoalkilową z 1—4 atomami węgla, jak trójfluorometyłowa, a m_1 i m_2 oznaczają liczbę 2 albo korzystnie 1, A oznacza resztę 1, 2-etylenową, 1,2-, 2,3- albo 1,3-propylenową, a R_1 oznacza wodór albo resztę acylową niskocząsteczkowego kwasu alkanokarboksylowego z 2—7 atomami węgla np. kwasu octowego, propionowego albo piwalinowego lub kwasu benzoowego, który może być podstawiony przez resztę alkilową lub alkoksylową z 1—4 atomami węgla albo przez chlorowec o ciężarze atomowym poniżej 80, jak kwas 3-metylobenzoowy, 4-etylobenzoowy, 2- lub 3-metoksybenzoowy, 4-etoksybenzoowy, 3, 4-dwumetoksybenzoowy, 3, 4, 5-trójmetoksybenzoowy, 4-fluorobenzoowy, 2, 5-dwuchlorobenzoowy lub 4-bromobenzoowy i ich dające się stosować w terapii addycyjne sole z kwasami. Jako rodniki aryłowe R można przykładowo wymienić rodniki: 4-metylofeny-

lowy, 4-metoksyfenylowy, 2,5- albo 3, 4-dwumetoksyfenylowy, 3, 4, 5-trójmetoksyfenylowy, 4-etoksyfenylowy, 3, 4-dwuoksymetylenofenylowy, 3- lub 4-dwumetyloaminofenylowy, 4-chloro- lub bromofenylowy, 3, 4-dwuchlorofenylowy, 3-fluorofenylowy lub 3-trójfluorometylofenylowy.

Wynalazek dotyczy zwłaszcza sposobu wytwarzania związków o wzorze 2, w którym R oznacza alkil z 1—4 atomami węgla albo fenyl, R_1 oznacza wodór, a pozostałe symbole posiadają wyżej podane znaczenie, a przede wszystkim 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny i jej soli addycyjnych, z kwasami, mających zastosowanie w terapii.

Przykłady ostatnio wymienionych szczególnie czynnych związków o wzorze 2 są podane w poniższej tabeli:

R	m_1	m_2	A	R_1
CH ₃ -	1	1	-C ₃ H ₆ -	H
CH ₃ -	1	1	Wzór 3	H
C ₂ H ₅ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
i-C ₃ H ₇ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
CH ₃ -	1	2	-C ₂ H ₄ -	H
C ₂ H ₅ -	1	2	-C ₂ H ₄ -	H
CH ₃ -	2	2	-C ₂ H ₄ -	H
C ₂ H ₅ -	2	2	-C ₂ H ₄ -	H
C ₆ H ₅ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
C ₆ H ₅ -	1	1	-C ₃ H ₆ -	H
C ₆ H ₅ -	1	1	Wzór 3	H

Dalszymi produktami końcowymi, które objaśniają przedmiot wynalazku są np. następujące:

R	m_1	m_2	A	R_1
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
3,4-CH ₃ O ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
4-Br-C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	1	1	C ₃ H ₆ -	H
C ₆ H ₅ -	1	2	-C ₃ H ₄ -	H
C ₆ H ₅ -	1	2	C ₃ H ₆ -	H
C ₆ H ₅ -	2	2	-C ₂ H ₄ -	H
CH ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	CH ₃ CO
CH ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	C ₆ H ₅ CO
C ₂ H ₅ -	1	1	C ₃ H ₆ -	C ₂ H ₅ CO
i-C ₃ H ₇ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CO
CH ₃ -	1	2	-C ₂ H ₄ -	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ CO
CH ₃ -	2	2	-C ₂ H ₄ -	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ CO
n-C ₃ H ₇ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
n-C ₄ H ₉ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
i-C ₄ H ₉ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
drugorzęd. C ₄ H ₉ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
trzeciorzęd. C ₄ H ₉ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H

R	m ₁	m ₂	A	R ₁
n-C ₆ H ₁₁ -	1	1		H
n-C ₆ H ₁₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
n-C ₇ H ₁₅ -	1	1		H
CH ₃ O-C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
CH ₃ O-(C ₂ H ₄ O) ₂ -C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
(C ₆ H ₅) ₂ -CHO-C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
(CH ₃) ₂ N-C ₂ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
Wzór 4	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
(C ₆ H ₅) ₂ CH-	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ CO-	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
naftył-(1)-CH ₂ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	H
CH ₃ -	1	1		3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂ -CO
CH ₂ -	1	1	-C ₂ H ₄ -	C ₂ H ₅ CO
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	2	-C ₂ H ₄ -	H
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	2	2	-C ₂ H ₄ -	H
C ₆ H ₅ -	2	2	-C ₃ H ₆ -	H
3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -	1	2	-C ₂ H ₄ -	H

Nowe pochodne guanidyny, ich sole, związki acylowe i (lub) czwartorzędowe związki amoniowe można stosować jako środki lecznicze w postaci środków farmaceutycznych, zawierających te związki razem z farmaceutycznymi organicznymi lub nieorganicznymi, stałymi lub ciekłymi nośnikami odpowiednimi do stosowania dojelitowego, np. doustnego lub pozajelitowego.

Do wytwarzania tych środków wchodzi w rachubę substancje, które nie reagują z wyżej omawianymi związkami, jak woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, gumy, glikole polialkilenowe, wazelina, cholesteryna i inne znane nośniki leków. Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać np. tabletek, drażetek, kapsułek albo postać ciekłą, np. roztworu, zawiesiny albo emulsji.

Preparaty farmaceutyczne, korzystnie tabletki, drażetki lub kapsułki, mogą zawierać nowe związki, np. w ilości około 0,001 do około 0,1 g, korzystnie jednak około 0,015 do 0,035 g na jednostkę do dawkowania, ewentualnie odpowiednią ilość substancji czynnej wynoszącą 0,1%—60%, korzystnie 0,4%—20%. W roztworach do stosowania pozajelitowego, np. w roztworach do iniekcji zawartość substancji czynnej wynosi korzystnie 0,4%—10%.

Te środki farmaceutyczne są ewentualnie sterylizowane i (lub) zawierają substancje pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, powierzchniowo-czynne lub emulgujące, sole do zmiany ciśnienia osmotycznego albo środki buforujące. Mogą one zawierać jeszcze inne terapeutycznie wartościowe substancje.

Nowe pochodne guanidyny można otrzymać w ten sposób, że w N-R-aza-alkilenoiminoalkiloaminach, w których reszta azaalkilenoiminowa zawiera 3—8 atomów węgla, jako człony pierścienia, alkil jest niskocząsteczkową grupą alkilową, a reszta alkilowa dzieli grupę aminową od iminowej poprzez 1—7 atomów węgla i R ma znaczenie podane poprzednio, albo w ich solach przeprowadza się grupę aminową w grupę guanidynową, a w razie życzenia otrzymane związki acyluje się w znany sposób i (lub) przeprowadza w czwartorzędowe związki amoniowe i (lub) otrzymane sole przeprowadza się w związki wolne albo otrzymane związki wolne przeprowadza się w ich sole.

Tak więc można, N-R-aza-alkilenoiminoalkiloaminy o niskocząsteczkowej grupie alkilowej poddać reakcji ze związkami tworzącymi grupę guanidynową pod działaniem grupy aminowej, np. ze związkami o wzorze (5), w którym X oznacza resztę dającą się odszczepić, jak reszta alkilowa, merkapto-, alkoksylowa lub reszta 1-pirazolowa, N-Y oznacza grupę iminową lub X i Y razem z podwójnym wiązaniem CN tworzą wiązanie potrójne CN, a Z oznacza niepodstawioną grupę aminową albo ewentualnie podstawioną przez alifatyczne reszty węglowodorowe i (lub) resztę acylową.

Związkami takimi są na przykład S- lub O-podstawione izotiomoczniki ewentualnie izomoczniki, jak S-alkilo-izotiomoczniki lub O-alkilo-izomoczniki o niskocząsteczkowej grupie alkilowej albo cyanoamidy lub 1-guanylopirazole, które ewentualnie mogą być również N-podstawione. Jako N-podstawniki wchodzi w rachubę, zwłaszcza niskocząsteczkowe grupy

nizszych alkili, np. metyl, etyl, n- lub izopropyl albo reszta acylowa kwasu alkanokarboksylowego o niskocząsteczkowej grupie alkanowej lub kwasu monocykliczno-aromatyczno-karboksylowego, np. kwasu octowego, propionowego, benzoowego lub 3,4,5-trójmetoksybenzoowego. 1-guanylopirazole są zwłaszcza także podstawione przy rdzeniu, np. przez niskocząsteczkowe grupy alkilowe. Wymienione związki mogą występować także pod postacią soli addycyjnych z kwasami.

Zwłaszcza korzystnym związkiem tej grupy jest S-metylo-izotiomocznik i jego sole addycyjne z kwasami mineralnymi, zwłaszcza siarczan S-metylo-izotiomocznika. Dalej jako korzystne związki należy wymienić jeszcze siarczan O-metylo-izomocznika, cyjanamid lub azotan 1-guanylo-3,5-dwumetylopirazolu.

W stosowanej jako produkt wyjściowy N-R-aza-alkilenoiminoalkiloaminie, o niskocząsteczkowej grupie alkilowej grupą aminową jest przede wszystkim pierwszorzędowa grupa aminowa, ale może nią być także drugorzędowa grupa aminowa, np. niskocząsteczkowa grupa alkiloaminowa, jak grupa metylo- lub etyloaminowa. Związki te najczęściej poddaje się reakcji w postaci wolnych zasad.

Produkty wyjściowe są za tym zwłaszcza związkami o wzorze ogólnym (39) lub ich solami, w którym to wzorze R oznacza alkil o 1—7 atomach węgla, cykloalkil o 5—6 atomach węgla w pierścieniu i 1—4 atomach węgla w łańcuchu lub jedno- albo dwucykliczny aryl, który może być także podstawiony przez alkil, grupę alkoksylową, alkileno-dwuoksylową i (lub) dwualkiloaminową, w których reszty alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla i (lub) przez chlorowiec o ciężarze atomowym poniżej 80 i (lub) chlorowcoalkil o 1—4 atomach węgla, każdy z symboli n_1 i n_2 oznacza liczby 2, 3 lub 4, przy czym suma $n_1 + n_2$ stanowi liczbę 4, 5 lub 6 i A oznacza resztę alkilenową o 2—3 atomach węgla, która dzieli grupę aminową od aza-alkilenoiminowej poprzez co najmniej 2 atomy węgla.

Reakcję z S-alkilo-izotiomocznikami, o niskocząsteczkowej grupie alkilowej prowadzi się najkorzystniej w obecności rozcieńczalników, które dobiera się pod kątem rozpuszczalności składników reakcyjnych. Jako rozcieńczalniki lub rozpuszczalniki wchodzi w rachubę np. woda lub organiczne rozpuszczalniki dające się mieszać z wodą, np. alkanole, jak metanol, etanol, propanol, izopropanol lub III-rzęd. butanol, etery, jak dioksan lub czterohydrofuran,

ketony, jak aceton lub metyloetyloketon, kwasy alkanokarboksylowe, o niskocząsteczkowej grupie alkanowej, jak octowy lub formamid, jak formamid lub dwumetyloformamid lub ich wodne mieszaniny. Reakcję można prowadzić w temperaturze pokojowej lub jeśli to pożądane w temperaturze podwyższonej, np. w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, przy ciśnieniu normalnym lub podwyższonym lub w obecności obojętnego gazu np. azotu.

Sposób ten nadaje się, zwłaszcza do wytwarzania soli addycyjnych z kwasami mineralnymi ze związków o wzorze (2), w którym R₁ oznacza najkorzystniej wodór, a m_1 , m_2 , R i A mają znaczenie podane wyżej. Produktami wyjściowymi dla tych związków są aminy o wzorze (6) lub ich sole, w którym R oznacza alkil o 1—7 atomach węgla lub fenyl, który może być także podstawiony przez alkil, grupę alkoksylową, alkileno-dwuoksylową i (lub) dwualkiloaminową, przy czym reszty alkilowe zawierają 1—4 atomy węgla i (lub) przez fluor, chlor lub brom i (lub) przez chlorowco-alkil o 1—4 atomach węgla, m_1 i m_2 oznaczają liczby 1 lub 2 i A oznacza 1,2-etylen, 1,3-, 2,3- lub 1,3-propylen. Specjalnie wyróżniają się odpowiednie związki piperazynowe, np. 2-/4-metylo-piperazyno-/etyloamina. Wymienioną aminę poddaje się korzystnie reakcji z solą addycyjną kwasu mineralnego S-alkilo-izotiomocznika o niskocząsteczkowej grupie alkilowej, zwłaszcza z siarczanem S-metylo-izotiomocznika, najkorzystniej w temperaturze podwyższonej. W analogiczny sposób prowadzi się również reakcję z O-alkilo-izomocznikami o niskocząsteczkowej grupie alkilowej.

Reakcję z cyjanamidami prowadzi się na przykład w ten sposób, że ogrzewa się mieszaninę N-R-aza-alkilenoimino-alkiloaminy o niskocząsteczkowej grupie alkilowej, zwłaszcza jej soli, np. soli addycyjnej kwasu mineralnego, takiego jak kwas solny, bromowodorowy lub siarkowy i cyjanamidu, a otrzymany stop rozpuszcza się w rozpuszczalniku, np. w kwasie alkanokarboksylowym o niskocząsteczkowej grupie alkanowej, jak kwas octowy, a produkt reakcji wydziela w znany sposób. Powyższą reakcję można prowadzić również w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, na przykład niskocząsteczkowego alkanolu, jak etanol lub stężonego wodnego roztworu kwasu, jak kwas solny, przy czym addycyjna sól wyjściowego produktu z kwasem może powstać także, jako produkt pośredni. Podobnie może

powstać pośrednio cyjanamid, na przykład metylocyjanamid, przy zastosowaniu 1-nitrozo-3-metyloguanidyny, przy czym można wytworzyć 1-(N-R-aza-alkilenoiminoalkilo)-3-metyloguanidynę, o niskocząsteczkowej grupie alkilowej. Reakcja może mieć przebieg egzotermiczny, w przypadku gdy to jest konieczne ogrzewa się do temperatury około 80–200°, ewentualnie w obecności gazu obojętnego, np. azotu. Reakcja N-R-aza-alkilenoiminoalkiloaminy, o niskocząsteczkowej grupie alkilowej z 1-amidynopirazolem następuje w obecności lub bez rozcieńczalnika, na przykład przez ogrzewanie mieszaniny do jej temperatury topnienia, albo w obecności rozpuszczalnika, przez ogrzewanie do jego temperatury wrzenia. Korzystnie jest wykluczyć obecność dwutlenku węgla przez zastosowanie gazu obojętnego.

Przytoczone wyżej produkty wyjściowe są znane lub jeśli są nowe, można je łatwo wytworzyć znanymi sposobami. S-alkiloizotiomoczniki albo O-alkiloizomoczniki, o niskocząsteczkowej grupie alkilowej można otrzymywać na przykład przez alkilowanie tiomoczników, zawierających co najmniej 1 atom wodoru lub moczników alkilohalogenkami, o niskocząsteczkowej grupie alkilowej, jak chlorem, bromkiem lub jodkiem metylu albo etylu lub dwualkilosiarczanami o niskocząsteczkowej grupie alkilowej, jak siarczanem metylu lub etylu.

N-R-aza-alkilenoiminoalkiloaminy o niskocząsteczkowej grupie alkilowej otrzymuje się na przykład przez reakcję N-R-aza-alkilenoiminy ze zdolnym do reakcji zestryfikowanym cyjanoalkanolem, na przykład cyjanoalkilochlorowcem o niskocząsteczkowej grupie alkilowej, w którym chlorowcem, na przykład jest chlor lub brom lub z alkenilocyjanidem o niskocząsteczkowej grupie alkenilowej, w którym wiązanie podwójne uaktywnione jest przez grupę cyjanową. W otrzymanych (N-R-aza-alkilenoiminoalkilo)-cyjanidach grupę cyjanową przeprowadza się drogą redukcji w grupę metylenoaminową, na przykład przez katalityczne uwodornienie, jak potraktowanie wodorem w obecności katalizatora, zawierającego metal 8-ej grupy układu okresowego, na przykład czerni palladowej albo niklu Raney'a albo najkorzystniej przez potraktowanie wodorkiem dwóch lekkich metali, jak wodorkiem glinowo-litowym, glinowo-sodowym lub glinowo-magnezowym albo wodorkiem glinowym lub wodorkiem boro-glinowym, jeżeli konieczne w obecności aktywatora, jak chlorek glinowy.

Dalej można N-R-aza-alkilenoiminoalkiloaminy o niskocząsteczkowej grupie alkilowej otrzymywać także w ten sposób, że na przykład związki o wzorze (7), w którym R, n_1 i n_2 posiadają znaczenie wyżej podane, a każdy z symboli X_1 i X_2 oznacza zdolną do reakcji zestryfikowaną grupę hydroksylową albo ich sól poddaje się reakcji z alkilenodwuaminą o niskocząsteczkowej grupie alkilowej, a jeżeli to jest pożądane otrzymany wolny związek przeprowadza się w sól. Wymienionymi zdolnymi do reakcji zestryfikowanymi grupami wodorotlenowymi są na przykład atomy chlorowca, jak chlor lub brom albo grupy arylooksy-sulfonylowe, jak grupa p-toluenooksysulfonylowa. Reakcję przeprowadza się w znany sposób, na przykład w obecności obojętnego rozcieńczalnika, a jeżeli to jest pożądane w obecności środka wiążącego kwasy.

Szczególnie ważnymi produktami wyjściowymi z grupy wymienionych związków są związki o wzorze (8), w którym każdy z symboli m_1 i m_2 oznacza liczbę 1 lub 2 i ich sole.

W otrzymanych (N-R-aza-alkilenoiminoalkilo)-guanidynach o niskocząsteczkowej reszcie alkilowej, grupa guanidynowa może być acylowana, na przykład przez traktowanie związku guanidyny zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną kwasu karboksylowego, na przykład halogenkiem, jak chlorek albo bezwodnikiem. Składniki reakcji można przy tym poddawać reakcji w obecności obojętnych rozcieńczalników, na przykład węglowodorów, jak pentan, heksan, benzen, toluen lub ksylen albo trzyczlorodowych organicznych zasad, na przykład ciekłych prydyn, jak prydyna lub kolidyna albo w ich nieobecności na przykład przez ogrzewanie tylko ze środkiem acylującym na przykład bezwodnikiem kwasu octowego w otwartym lub zamkniętym naczyniu pod ciśnieniem.

Nowe związki guanidyny otrzymuje się albo jako wolne związki albo w postaci soli. Sól można przeprowadzić w znany sposób w wolny związek, na przykład przez traktowanie środkiem silnie alkalicznym, na przykład wodnym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenkiem litowym, sodowym lub potasowym albo żywicami będącymi silnymi wymieniającami anionowymi, jak czwartorzędowe amoniowe żywice wymieniające aniony. Z wolnych zasad można wytwarzać sole addycyjne za pomocą odpowiednich, przykładowo już wspomnianych kwasów organicznych lub nieorganicznych, mające zastosowanie w

terapii. Reakcja z kwasami przebiega korzystnie w odpowiednich rozcieńczalnikach, na przykład niskocząsteczkowych alkanolach, jak metanol, etanol, n-propanol albo izo-propanol, w eterach, jak eter dwuetylowy lub dioksan, w estrach jak ester etylowy kwasu octowego albo w ich mieszaninach. Można przy tym otrzymywać sole zasadowe, obojętne, kwaśne albo mieszane.

Nowe związki guanidyny albo ich sole można przeprowadzać w czwartorzędowe związki amoniowe, na przykład przez reakcję ze zdolnymi do reakcji estrami niskocząsteczkowych alkanoli albo aralkanoli, na przykład halogenkami alkilowymi albo aralkilowymi, takimi jak chlorek, bromek albo jodek metylu, etylu, n- lub izo-propylu, siarczanami dwu-alkilowymi, jak siarczan dwumetylu lub dwuetylu albo estrami alkilowymi kwasów alkan- lub arylosulfonowych, takim jak ester metylowy lub etylowy kwasu metano-, etano- lub p-toluenosulfonowego.

Czwartorzędowanie prowadzi się korzystnie w obecności rozpuszczalników, na przykład niskocząsteczkowych alkanoli, na przykład metanolu, etanolu, n-propanolu, izo-propanolu albo trzeciorzęd. butanolu, niskocząsteczkowych alkanolów, jak acetonu lub metyloetyloketonu albo organicznych amidów kwasowych, np. formamidu lub dwumetyloformamidu.

Otrzymane czwartorzędowe związki amoniowe można przeprowadzać w odpowiednie wodorotlenki amoniowe, na przykład przez reakcję soli amoniowych z wymienniczym jonowym, halogenków amoniowych z wilgotnym tlenkiem srebrowym, siarczanów amoniowych z wodorotlenkiem barowym albo przez elektrodializę. Z otrzymanych czwartorzędowych wodorotlenków amoniowych można następnie otrzymywać za pomocą kwasów uprzednio wymienionych sole amoniowe o działaniu terapeutycznym.

Wynalazek obejmuje również te odmiany sposobu, w których wychodząc z produktu pośredniego otrzymanego na którymkolwiek stadium sposobu przeprowadza się pozostałe stadia sposobu albo w których produkty wyjściowe tworzą się w warunkach reakcji lub znajdują się w postaci soli lub ewentualnie czwartorzędowych pochodnych amoniowych. Zwłaszcza stosuje się takie produkty wyjściowe, które dają poprzednio omówione korzystne związki.

Wynalazek jest bliżej opisany w następujących przykładach. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Mieszaninę 3 g 2-(4-metylopiperazyno)-etyloaminy, 2,92 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i 5 cm³ wody utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Po zagęszczeniu pozostałości krystalizuje się z wodnego roztworu etanolu i otrzymuje się w ten sposób 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidynę o wzorze (9), w postaci siarczanu, który topnieje z rozkładem w temperaturze 191—200°.

W celu otrzymania innych addycyjnych soli 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny z kwasami, mających zastosowanie w terapii rozpuszcza się siarczan w małej ilości wody, przepuszcza roztwór przez kolumnę z żywicą, będącą silnym zasadowym wymienniczym jonowym z czwartorzędowymi grupami amoniowymi (jony — OH), otrzymaną wolną zasadę traktuje kwasem solnym i otrzymuje chlorowodorek 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny.

Produkt wyjściowy można otrzymać następująco:

Do roztworu 133 g 1-metylopiperazyny w 100 cm³ etanolu. wkrapla się mieszając 50,4 g nitrylu kwasu chlorooctowego, utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin, przy ciągłym mieszaniu i pozostawia na noc. Następnie zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje się chłodząc 270 cm³ 30%-owego wodnego roztworu ługu sodowego i ekstrahuje eterem etylowym. Wyciąg suszy się nad stałym wodorotlenkiem sodowym, rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość odparowuje w próżni. Otrzymuje się nitryl kwasu (4-metylopiperazyno)-octowego o Kp₁₂ 120—125° i temperaturze topnienia 53—56°.

Do zawiesiny 19 g wodoru lito-glinowego w 1000 cm³ bezwodnego eteru dodaje się mieszając i chłodząc z zewnątrz mieszaninę 50 g nitrylu kwasu (4-metylopiperazyno)-octowego i 400 cm³ bezwodnego eteru, utrzymuje mieszaninę reakcyjną w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną w stanie wrzenia i pozostawia na noc. Następnie dodaje się kolejno 17 cm³ wody, 20 cm³ 20%-owego wodnego roztworu ługu sodowego i 53 cm³ wody, sączy, zagęszcza przesącz i pozostałość destyluje w próżni. Otrzymuje się 2-(4-metylopiperazyno)-etyloaminę o Kp₁₆ 90—92°.

W analogiczny sposób można otrzymać inne 2-(4-alkilopiperazyno)-etyloguanidyny, o niskocząsteczkowej grupie alkilowej i ich sole, zwłaszcza o działaniu terapeutycznym, sole addycyjne kwasów mineralnych, jak siarczany, na

przykład 2-(4-n-propylopiperazyno)-etyloguanidyna, 2-(4-i-propylopiperazyno)-etyloguanidyna, 2-(4-n-butylo-piperazyno)-etyloguanidyna, 2-(4-drugorząd. butylopiperazyno)-etyloguanidyna, 2-(4-trzeciórząd. butylopiperazyno)-etyloguanidyna, 2-(4-n-pentylopiperazyno)-etyloguanidyna, 2-(4-n-heksylopiperazyno)-etyloguanidyna lub 2-(4-n-heptylopiperazyno)-etyloguanidyna.

Przykład II. Mieszaninę 3,14 g 2-(4-etylopiperazyno)-etyloaminy, 2,78 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i 5 cm³ wody utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 4 godzin, mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany siarczan 2-(4-etylopiperazyno)-etyloguanidyny przekrystalizowuje z mieszaniny etanolu i eteru etylowego. Temperatura topnienia 201—203°. Wolny związek ma wzór 10.

W celu otrzymania wyjściowego produktu działa się 13,2 g nitrylu kwasu chlorooctowego na 13,2 g 1-etylopiperazyny w 150 cm³ toluenu w obecności 37,1 g węgla sodowego. 17 g otrzymanego nitrylu kwasu (4-etylopiperazyno)-octowego, o Kp.₁₃ 117—118°, redukuje się 6,33 g wodoru litowo-glinowego w eterze etylowym i otrzymuje pożądaną 2-(4-etylopiperazyno)-etyloaminę o wzorze (10) Kp.₁₃ 97—98°, analogicznie do sposobu podanego w przykładzie I.

Przykład III. Mieszaninę 3 g 3-(4-metylopiperazyno)-propyloaminy, 2,66 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i 5 cm³ wody utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany siarczan 3-(4-metylopiperazyno)-propyloguanidyny przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu. Temperatura topnienia 99—100°. Wolny związek ma wzór (11).

Produkt wyjściowy otrzymuje się przez reakcję 1-metylopiperazyny z akrylonitrylem w obecności wodorotlenku benzynotrójmetyloaminowego i następną redukcję otrzymanego nitrylu kwasu β-(4-metylopiperazyno)-propionowego za pomocą wodoru litowo-glinowego, przy czym powstaje pożądana 3-(4-metylopiperazyno)-propyloamina.

Przykład IV. Do mieszaniny 2,34 g siarczanu 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny i 10 cm³ metanolu dodaje się 3 cm³ 8 n wodnego roztworu kwasu solnego i ogrzewa mieszaninę do całkowitego rozpuszczenia. Wytrącony przy oziębianiu osad odsąca się i suszy w temperaturze 50—55° pod ciśnieniem 20 mm.

Stanowi on uwodniony siarczan dwuchlorowodoru 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny o temperaturze topnienia 198,8—200°.

Przykład V. Mieszaninę 3 g 2-(4-β-metoksyetylopiperazyno)-etyloaminy, 2,33 g S-metylo-izotiomocznika i wody utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną i otrzymuje analogicznie do sposobu podanego w przykładzie I 2-(4-β-metoksyetylopiperazyno)-etyloguanidyny o wzorze (12) pod postacią siarczanu.

Także produkt wyjściowy może być wytworzony, jak w przykładzie I.

Przykład VI. 2-(4-[2-(ω-metoksynonaetylenoksy)-etylo]-piperazyno)-etyloguanidyny o wzorze (13) ewentualnie jej siarczan można otrzymywać analogicznie do sposobu podanego w przykładzie I przez reakcję 6 g 2-(4-[2-(ω-metoksynonaetylenoksy)-etylo]-piperazyno)-etyloaminy z 1,43 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika.

Przykład VII. 4 g 2-(4-β-dwufenylo-metoksyetylo-piperazyno)-etyloaminy (otrzymanej z 1-β-dwufenylo-metoksy-etylopiperazyny i nitrylu kwasu chlorooctowego i następną redukcję wodorkiem glinowo-litowym), 1,64 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i wody dają po ogrzewaniu do wrzenia pod chłodnicą zwrotną 2-(4-β-dwufenylo-metoksy-etylopiperazyno)-etyloguanidyny o wzorze (14), jako siarczan.

Przykład VIII. Mieszaninę 2 g 2-(4-β-dwumetyloamino-etylopiperazyno)-etyloaminy, 1,4 g siarczanu S-metyloizotiomocznika i wody utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, następnie zagęszcza i otrzymuje 2-(4-β-dwumetyloaminoetylopiperazyno)-etyloguanidyny o wzorze (15), jako siarczan.

Produkt wyjściowy otrzymuje się analogicznie do sposobu podanego w przykładzie I z 1-β-dwumetyloaminoetylo-piperazyny i nitrylu kwasu chlorooctowego i następną redukcję otrzymanego nitrylu za pomocą wodoru litowo-glinowego.

Przykład IX. Mieszanina 5 g 2-(4-[2-(4-metylopiperazyno)-etylo]-piperazyno)-etyloaminy, 2,75 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i wody daje po gotowaniu pod chłodnicą zwrotną 2-(4-[2-(4-metylopiperazyno)-etylo]-piperazyno)-etyloguanidyny o wzorze (16) pod postacią siarczanu.

Produkt wyjściowy otrzymuje się analogicznie sposobem podanym w przykładzie I przez

reakcję 1-[2-(4-metylo-piperazyno)-etylo]-piperazyny z nitylem kwasu chlorooctowego i redukcję otrzymanego nitylu wodorkiem litowo-glinowym.

Przykład X. Mieszaninę 2,05 g 2-(4-fenylpiperazyno)-etyloaminy, 1,39 siarczanu S-metylo-izotiomocznika i 5 cm³ wody utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, odsącza osad wytrącony po oziębieniu i przekrystalizowuje go z wody. Otrzymuje się 2-(4-fenylpiperazyno)-etyloguanidynę o wzorze (17), jako siaraczan, który topnieje w temperaturze 256—258° z rozkładem.

Przykład XI. Mieszanina 3 g 2-(4-p-metylofenylpiperazyno)-etyloaminy, 2,1 g siarczanu S-etylo-izotiomocznika i wody daje po ogrzaniu jej do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i po zagęszczeniu mieszaniny reakcyjnej 2-(4-p-metylofenylpiperazyno)-etyloguanidynę o wzorze (18), pod postacią siarczanu.

Produkt wyjściowy można otrzymywać sposobami podanymi w przykładzie I z 1-p-metylofenylpiperazyny.

Przykład XII. Mieszanina 3 g 2-[4-(3,4-dwuchlorofenyl)-piperazyno]-etyloaminy, 1,52 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i wody daje po ogrzaniu jej do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i zagęszczeniu mieszaniny reakcyjnej 2-[4-(3,4-dwuchlorofenyl)-piperazyno]-etyloguanidynę o wzorze (19), jako siaraczan.

Produkt wyjściowy można otrzymywać według przykładu I z 1-(3,4-dwuchlorofenyl)-piperazyny i nitylu kwasu chlorooctowego i po następnej redukcji otrzymanego nitylu za pomocą wodorku litowo-glinowego.

Przykład XIII. Mieszaninę 5 g 2-(4-benzylpiperazyno)-etyloaminy, 3,17 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i 5 cm³ wody ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany siaraczan 2-(4-benzylpiperazyno)-etyloguanidyny przekrystalizowuje się z etanolu. Temperatura topnienia 185—190°. Wolny związek ma wzór (20).

Produkt wyjściowy otrzymuje się przez reakcję 50 g 1-benzylpiperazyny z 10,72 g nitylu kwasu chlorooctowego, analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie I.

20 g otrzymanego nitylu kwasu (4-benzylpiperazyno)-octowego, o temperaturze wrzenia

152—155° (0,3 mmHg) redukuje się w eterowym roztworze za pomocą 5,28 g wodorku litowo-glinowego, nadmiar wodorku usuwa się za pomocą 6 cm³ wody, 8 cm³ 20%-owego wodnego roztworu ługu sodowego i 18 cm³ wody, odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje na drodze destylacji próżniowej 2-(4-benzylpiperazyno)-etyloaminę o temperaturze wrzenia 180—187° (13 mm Hg).

Przykład XIV. Na 3 g 2-(4-dwufenylometylopiperazyno)-etyloaminy działa się 1,41 g siarczanu S-metyloizotiomocznika w obecności wody i ogrzewa mieszaninę do wrzenia. Otrzymuje się 2-(4-dwufenylometylopiperazyno)-etyloguanidynę o wzorze (21), w postaci siarczanu.

Zastosowany produkt wyjściowy można otrzymać z 1-dwufenylometylopiperazyny w sposób opisany w przykładzie I.

Przykład XV. Mieszanina 3 g 2-(4-(3,4,5-trójmetyloksybenzyl)-piperazyno)-etyloaminy, 2 g siarczanu S-metyloizotiomocznika i wody daje po ogrzewaniu do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i odparowaniu wody 2-[4-(3,4,5-trójmetoksybenzyl)-piperazyno]-etyloguanidynę, o wzorze (22), jako siaraczan.

Produkt wyjściowy otrzymuje się przez reakcję 1-(3,4,5-trójmetoksybenzyl)-piperazyny z nitylem kwasu chlorooctowego i potraktowanie otrzymanego nitylu wodorkiem litowo-glinowym.

Przykład XVI. Mieszaninę 5 g 2-(4-β-fenylometylopiperazyno)-etyloaminy, 2,97 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i 5 cm³ wody ogrzewa się do wrzenia, aż do ustania wydzielania się metylomerkaptanu. Po oziębieniu odsącza się osad i otrzymany siaraczan 2-(4-β-fenylometylopiperazyno)-etyloguanidyny przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu. Temperatura topnienia 266—271°. Wolny związek ma wzór (23).

Produkt wyjściowy otrzymuje się przez reakcję 37 g 1-β-fenylometylopiperazyny z 7,32 g nitylu kwasu chlorooctowego w warunkach podanych w przykładzie I.

12 g otrzymanego nitylu kwasu (4-β-fenylometylopiperazyno)-octowego o Kp.₁₅ 170—172° rozpuszcza się w eterze, dodaje 2,9 g wodorku litowo-glinowego i pozostawia w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie dodaje się kolejno 3 cm³ wody, 2 cm³ 20%-owego wodnego roztworu ługu sodowego i 10 cm³ wody, ekstrahuje wolną zasadę i destyluje ją w próżni. Otrzymuje

się 2-(4- β -fenyloetylo)piperazyno)-etyloaminę o Kp.₄₄ 157—159°.

Przykład XVII. Działając 1,6 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika na 3 g 2-(4- α -naftylo-metylopiperazyno)-etyloaminy w obecności wody otrzymuje się po gotowaniu pod chłodnicą zwrotną i po zagęszczeniu mieszaniny reakcyjnej 2-(4- α -naftylo-metylo-piperazyno)-etylo-guanidynę, o wzorze (24), w postaci siarczanu.

Produkt wyjściowy otrzymuje się z 1-(α -naftylo-metylo)-piperazyny sposobem opisanym w przykładzie I.

Przykład XVIII. Mieszaninę 4,17 g 2-(4-pirydylo-(2)-piperazyno)-etyloaminy, 2,81 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i 5 cm³ wody ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany siarczan 2-(4-pirydylo-(2)-piperazyno)-etylloguanidyny przekształca w wodnego etanolu; temperatura topnienia 272° (z rozkładem). Wolny związek ma wzór (25).

Wprowadzoną aminę otrzymuje się przez reakcję 40 g 1-pirydylo-(2)-piperazyny z 7,47 g nitylu kwasu chlorooctowego, po czym otrzymany nityl kwasu 4-pirydylo-(2)-piperazyno-octowego o temperaturze wrzenia 120—122° (0,5 mm Hg) redukuje się w roztworze eterowym za pomocą 5,42 g wodorku litowo-glinowego do 2-[4-pirydylo-(2)-piperazyno]-etyloaminy o temperaturze wrzenia 112—115° (0,05 mm Hg).

Przykład XIX. Mieszaninę 5 g 4-[4-pirydylo-(2)-piperazyno]-butyloaminy, 2,96 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i 5 cm³ wody ogrzewa się do ustania wydzielania się metylo-merkaptanu i po odparowaniu wody pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 4-[4-pirydylo-(2)-piperazyno]-butylguanidynę o wzorze (26) w postaci siarczanu, który po przekształtowaniu z wodnego etanolu topnieje w temperaturze 280—283° z rozkładem.

Produkt wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący: 12,24 g nitylu kwasu γ -bromomasłowego i 40 g 1-pirydylo-(2)-piperazyny dają w etanolowym roztworze nityl kwasu γ -4-pirydylo-(2)-piperazynomasłowego o Kp.₄₁ 141—143°.

14 g otrzymanego nitylu rozpuszcza się w 350 cm³ eteru etylowego, dodaje 3,47 g wodorku litowo-glinowego i utrzymuje mieszaninę w ciągu 6 godzin w stanie wrzenia. Na-

stępnie dodaje się 4 cm³ wody, 5 cm³ 20%-wego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, 12 cm³ wody, zagęszcza i wyosabia otrzymaną 4-[4-pirydylo-(2)-piperazyno]-butyloaminę na drodze destylacji próżniowej. Kp._{0,05} 113—115°.

Przykład XX. Mieszaninę 3 g 2-(5-metylo-5-aza-heptylenoimino)-etyloaminy, 2,44 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i 5 m³ wody utrzymuje się w ciągu 4 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-(5-metylo-5-aza-heptylenoimino)-etylloguanidynę o wzorze (27), której siarczan po przekształtowaniu z mieszaniny metanolu i eteru dwuetylowego topnieje w temperaturze 198—215°.

Produkt wyjściowy można otrzymywać w następujący sposób.

Do mieszaniny 10,01 g 1,2-trójmetylenopirazolidyny i 200 cm³ bezwodnego acetonu dodaje się oziębiając lodem 15 cm³ bromku metylu, pozostawia na kilka godzin w temperaturze pokojowej, a następnie mieszaninę reakcyjną ochładza do temperatury -12°. Wytrącony krystaliczny osad odsąca się szybko, przemycia małą ilością suchego acetonu i po wysuszeniu otrzymuje higroskopijny bromek 1-metylo-1,2-trójmetylenopirazolidyny o temperaturze topnienia 264—267°. Wymieniony czwartorzędowy związek amoniowy dodaje się do amalgamatu glinowego (otrzymanego z 4 g wiórków aluminiowych) w 80 cm³ eteru, dodaje porcjami 10 cm³ wody w trakcie oziębiania lodem i pozostawia mieszaninę reakcyjną na noc w temperaturze 0°. Następnie dodaje się nadmiaru wodorotlenku potasowego, ekstrahuje eterem i otrzymuje po odparowaniu rozpuszczalnika 5-metylo-5-aza-heptylenoiminę.

Mieszaninę 8,5 g surowej 5-metylo-5-aza-heptylenoiminy i 160 cm³ toluenu dodaje się w trakcie mieszania do mieszaniny 5,02 g nitylu kwasu octowego, 50 cm³ toluenu i 15 g węglanu sodowego, utrzymuje mieszaninę reakcyjną w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin, przesącza na gorąco i przesącz zagęszcza do małej objętości. Pozostałość daje na drodze destylacji próżniowej nityl kwasu (5-metylo-5-aza-heptylenoimino)-octowego o Kp._{0,4} 83—85°.

Mieszaninę 5,44 g otrzymanego nitylu i 30 cm³ eteru etylowego dodaje się w trakcie mieszania do zawiesiny 2 g wodorku litowo-glinowego w 100 cm³ eteru, utrzymuje się

mieszaninę reakcyjną w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin i miesza w dalszym ciągu przez noc. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się kolejno 2 cm³ wody, 2,6 cm³ 20%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 7 cm³ wody, przesącza, zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem i destyluje. Pożądana 2-(5-metylo-5-aza-heptyleneimino)-etyloamina przechodzi w temperaturze 112–117°, przy ciśnieniu 13 mm Hg.

Przykład XXI. Mieszaninę 3 g N-metylo-β-(4-metylopiperazyno)-etyloaminy, 2,64 g siarczanu S-metyloizotiomocznika i wody utrzymuje się w stanie wrzenia i po odparowaniu wody otrzymuje się 1-[2-(4-metylopiperazyno)-etylo]-1-metyloguanidynę o wzorze (28), w postaci siarczanu.

Produkt wyjściowy można otrzymywać przez potraktowanie 1-metylopiperazyny 2-bromoetanolem, następną reakcją otrzymanego 2-(4-metylopiperazyno)-etanolu z chlorkiem tionylu i reakcją powstałego chlorku 2-(4-metylopiperazyno)-etylu z metyloaminą.

Przykład XXII. Do mieszaniny 1,46 g benzoilocyjanamidu i 1,5 g 2-(4-metylopiperazyno)-etyloaminy dodaje się małą ilość stężonego wodnego roztworu kwasu solnego, mieszaninę ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 10–15 minut, ochładza i rozcieńcza etanolem. Przez dodanie eteru etylowego wytrąca się 1-[2-(4-metylopiperazyno)-etylo]-3-benzolloguanidynę o wzorze (29), w postaci chlorowodoru. Wykazuje on w chloroformie pasmo absorpcyjne w podczerwieni 1678 cm⁻¹.

Benzoilocyjanamid można zastąpić także p-metolizybenzoilocyjanamidem lub (3, 4, 5-trójmetyloksybenzoilo)-cyjanamidem, przy czym otrzymuje się według wyżej podanych sposobów chlorowodorki 1-(4-metoksybenzoilo)- lub 1-(3, 4, 5-trójmetoksybenzoilo)-3-[2-(4-metylopiperazyno)-etylo]-guanidyny.

Przykład XXIII. Mieszaninę 2,3 g chlorowodoru 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny i 1 g chlorku propionylu ogrzewa się w ciągu kilku godzin w zamkniętej rurze do 100°. Po ochłodzeniu rozpuszcza się mieszaninę reakcyjną w etanolu i przez dodanie eteru etylowego wytrąca utworzoną 1-propionyl-3-(2-(4-metylopiperazyno)-etylo)-guanidynę o wzorze (30), w postaci chlorowodoru.

Przykład XXIV. Mieszaninę 2,01 g azotanu 1-amidyno-3,5-dwumetylopirazolu i 14,3 g 2-(4-metylopiperazyno)-etyloaminy ogrzewa się w ciągu 2½ godzin w trakcie mieszania, po czym

oddestylowuje się nadmiar aminy pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza w wodzie. W celu przeprowadzenia zasady w siarczan 3-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny, otrzymany wodny roztwór przepuszcza się przez kolumnę z silnym wymienniczer anionowym z żywicy (siarczan), takim jak na przykład opisany w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej nr 2.591.573, następnie roztwór zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje z wodnego etanolu. Otrzymany siarczan 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny jest identyczny z produktem otrzymanym w przykładzie I.

Przykład XXV. Mieszaninę 12,6 g tróchlorowodoru 2-(4-metylopiperazyno)-etyloaminy, 3,15 g cyjanamidu i 100 cm³ etanolu ogrzewa się w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia, odpędza rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymany związek można w sposób podany w poprzednim przykładzie przeprowadzić z wymienniczer z żywicy w siarczan 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny.

Przykład XXVI. Do wodnej zawiesiny 10,2 g 1-metylo-3-nitrozoguanidyny dodaje się 14,3 g 2-(4-metylopiperazyno)-etyloaminy i mieszaninę reakcyjną pozostawia w ciągu kilku dni w temperaturze pokojowej, aż do ustania wywiązywania się gazu. Następnie odsącza się ciała stałe, a z zagęszczonego przesącza otrzymuje się po zakwaszeniu kwasem siarkowym i po dodaniu etanolu 1-[2-(4-metylopiperazyno)-etylo]-3-metyloguanidynę o wzorze (31), w postaci siarczanu.

Przykład XXVII. Mieszaninę dwuetylocyjanamidu, 13 g tróchlorowodoru 2-(4-metylopiperazyno)-etyloaminy i 5 cm³ 95%-owego etanolu ogrzewa się w zamkniętej rurze w ciągu 20 godzin w temperaturze 100°, następnie odstawia do ochłodzenia, odpędza rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, usuwa nadmiar dwuetylocyjanamidu przez ekstrakcję eterem i pozostałość traktuje wodnym roztworem kwasu siarkowego. Otrzymany roztwór zagęszcza się pod próżnią i przez dodanie etanolu wytrąca 1-[2-(4-metylopiperazyno)-etylo]-3-dwuetyloguanidynę o wzorze (32), pod postacią siarczanu.

Przykład XXVIII. Mieszaninę 5 g 2-(4-β-dwuetyloaminoetylopiperazyno)-etyloaminy, 3,05 g siarczanu S-metyloizotiomocznika i 5 cm³ wody ogrzewa się w ciągu 6 godzin pod chłod-

nicą zwrotną w temperaturze wrzenia, mieszaninę reakcyjną zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany siarczan 2-(4-β-dwuetyloaminoetylopiperazyno)-etyloguanidyny przekrystalizowuje z mieszaniny etanolu z eterem etylowym; temperatura topnienia 208—212°. Wolny związek ma wzór (33).

Produkt wyjściowy można otrzymać w sposób następujący:

Do mieszaniny 43 g bezwodnej piperazyny i 150 cm³ etanolu dodaje się powoli kroplami w trakcie mieszania 67,75 g chlorku etylu 2-dwuetyloaminy i po ustaniu reakcji egzotermicznej miesza jeszcze nadal w ciągu 18 godzin. Po ochłodzeniu odsąca się ciała stałe, przesącza zagęszcza mocno pod próżnią i otrzymaną 1-β-dwuetyloaminoetylopiperazynę oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Kp₁₃ 120—126°.

Do mieszaniny 8,73 g chloroacetonitrylu, 100 cm³ toluenu i 25,4 g bezwodnego węgla sodowego dodaje się w trakcie mieszania roztwór 21,4 g 1-β-dwuetyloaminoetylopiperazyny w 200 cm³ toluenu, mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 8 godzin w stanie wrzenia, przesącza zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany (4-β-dwuetyloaminoetylopiperazyno)-acetonitryl destyluje; przechodzi on w temperaturze 115—116° pod ciśnieniem 0,5 mm Hg.

Mieszaninę 15,4 g otrzymanego nitrylu i 100 cm³ eteru etylowego wkrapla się w trakcie mieszania i oziębiania do mieszaniny 3,92 g wodoru litowo-glinowego 250 cm³ eteru etylowego. Po zakończeniu dodawania utrzymuje się mieszaninę reakcyjną przez noc w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym ochładza i zadaje kolejno 5 cm³ wody, 8 cm³ 20%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 13 cm³ wody. Po przesączeniu i odparowaniu rozcieńczalnika destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymaną 2-(4-β-dwuetyloaminoetylopiperazyno)-etyloaminę: Kp_{0,3} 95—97°.

Przykład XXIX. Mieszaninę 2,45 g 2-(4-p-chlorofenylopiperazyno)-etyloaminy, 1,42 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i wodnego etanolu ogrzewa się w ciągu 4 godzin do wrzenia, następnie odstawia do ochłodzenia, odsąca osad i otrzymaną 2-(4-p-chlorofenylopiperazyno)-etyloguanidynę o wzorze (34), w postaci siarczanu przekrystalizowuje z wodnego etanolu. Temperatura topnienia 250—265° (z rozkładem).

Produkt wyjściowy można otrzymywać następująco:

Do mieszaniny 10,6 g chloroacetonitrylu, 300 cm³ toluenu i 30 g bezwodnego węgla sodowego dodaje się w trakcie mieszania roztwór 27,5 g 1-p-chlorofenylopiperazyny w 400 cm³ toluenu, mieszaninę reakcyjną utrzymuje w ciągu nocy w stanie wrzenia, przesącza, zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany (4-p-chlorofenylopiperazyno)-acetonitryl przekrystalizowuje z n-heptanu; temperatura topnienia 120—125°.

10 g otrzymanego nitrylu rozpuszczonego w 1000 cm³ eteru etylowego dodaje się powoli w trakcie mieszania i oziębiania do mieszaniny 2,25 g wodoru litowo-glinowego i 500 cm³ eteru etylowego, mieszaninę reakcyjną utrzymuje w ciągu nocy w stanie wrzenia i odstawia następnie na 2½ dni. Po tym dodaje się do niej kolejno 2,25 cm³ wody, 3 cm³ 20%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 18 cm³ wody, przesącza, zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem i destyluje. Powstała 2-(4-p-chlorofenylopiperazyno)-etyloamina destyluje w temperaturze 152—158° pod ciśnieniem 0,3 mm Hg; po pewnym czasie krzepnie.

Przykład XXX. Mieszaninę 4,8 g 2-(5-benzylo-5-aza-heptylenoimino)-etyloaminy 2,7 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i 5 cm³ wody ogrzewa się w ciągu 4 godzin do wrzenia i mieszaninę reakcyjną zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-(5-benzylo-5-aza-heptylenoimino)-etyloguanidynę o wzorze (35) pod postacią siarczanu, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 188—191°.

Produkt wyjściowy można otrzymywać w sposób następujący:

Do 36,2 g 1,5-dwuaza-cyklooktanu dodaje się po kropli w trakcie mieszania i oziębiania 40,2 g chlorku benzylu, następnie miesza nadal w ciągu 24 godzin, odsąca ciała stałe i przesącza zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały żółty olej łączy się z odsączonymi ciałami stałymi, zadaje 40%-owym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, ekstrahuje trzykrotnie eterem etylowym, wyciąg suszy nad siarczanem sodowym i po odpędzeniu ekstrahentu destyluje w próżni otrzymany 1-benzylo-1,5-dwuaza-cyklooktan; Kp_{0,13} 97—100°.

20,4 g otrzymanego związku rozpuszczone w 200 cm³ toluenu dodaje się kroplami do energicznie mieszanej mieszaniny 7,55 g chloroace-

tonitrylu, 22 g bezwodnego węglanu sodowego i 100 cm³ toluenu, ogrzewa w ciągu 8 godzin do wrzenia i miesza jeszcze w ciągu nocy. Pozostałość stałą odsącza się, przemywa gorącym toluenem, zagęszcza połączone przesącze i pozostały brązowy olej destyluje w próżni. Otrzymuje się lekko żółty (5-benzyl-5-aza-heptylenoimino)-acetonitryl o temperaturze wrzenia 147—149° pod ciśnieniem 0,25 mm Hg.

11 g nitrylu otrzymanego tym sposobem, rozpuszczonych w 100 cm³ eteru etylowego dodaje się kroplami w trakcie mieszania do mieszaniny wodoroku litowo-glinowego i eteru etylowego oziębianej kąpielą lodową, utrzymuje mieszaninę w ciągu nocy w stanie wrzenia i nadmiar wodoroku litowoglinowego usuwa przez dodanie 3 cm³ wody, 5 cm³ 20%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 10 cm³ wody. Substancję stałą odsącza się, przemywa eterem etylowym, przesącz suszy nad siarczanem sodowym, zagęszcza i pożądaną 2-(5-benzyl-5-aza-heptylenoimino)-etyloaminę destyluje w próżni; Kp_{0,5} 134—137°.

W analogiczny sposób można także otrzymać 2-(5-fenyl-5-azaheptylenoimino)-etyloguanidynę, 2-(5-p-metoksyfenyl-5-aza-heptylenoimino)-etyloguanidynę, 2-(5-p-metylofenyl-5-aza-heptylenoimino)-etyloguanidynę lub 3-(5-fenyl-5-aza-heptylenoimino)-(propyl-guanidynę, zwłaszcza ich siarczany.

Przykład XXXI. Mieszaninę 5 g 2-(4-benzyl-4-aza-heksylenoimino)-etyloaminy, 2,97 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i 5 cm³ wody utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 4 godzin i odstawia następnie na noc. Skrzepnięty produkt reakcji przekształtówuje się z mieszaniny etanolu i eteru etylowego, suszy w temperaturze 70° w wysokiej próżni i otrzymuje 2-(4-benzyl-4-aza-heksylenoimino)-etyloguanidynę o wzorze (36), w postaci siarczanu o temperaturze topnienia 205—207°.

Produkt wyjściowy można otrzymać analogicznie sposobem opisanym poprzednio. 1-benzyl-1,4-dwuaza-cykloheptan wrze w temperaturze 91—101° pod ciśnieniem 0,3 mm Hg, a otrzymany z niego przez reakcję z chloroacetonitrylem (4-benzyl-4-aza-heksylenoimino)-acetonitryl wrze w temperaturze 156—158° (1,2 mm Hg), a powstała z niego po redukcji 2-(4-benzyl-4-aza-heksylenoimino)-etyloamina ma temperaturę wrzenia 125—126° pod ciśnieniem 0,3 mm Hg.

Odpowiednio do tego można otrzymać także siarczan 2-(4-fenyl-4-aza-heksylenoimino)-etyloguanidyny lub siarczan 2-[4-(3,4-dwumeto-

ksy-fenyl)-4-aza-heksylenoimino]-etyloguanidyny.

Przykład XXXII. Mieszaninę 4 g 2-(4-metylo-2,6-dis-dwumetylopiperazyno)-etyloaminy, 3,25 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i 5 cm³ wody ogrzewa się w ciągu 4 godzin do wrzenia i mieszaninę reakcyjną zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2'-(4-metylo-2,6-dis-dwumetylo-piperazyno)-etyloguanidynę o wzorze (37), w postaci siarczanu, który po przekształtowaniu z mieszaniny etanolu i eteru topnieje z rozkładem w temperaturze 225—231°.

Produkt wyjściowy przygotowuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 85,5 g 2,6-cis-dwumetylopiperazyny i 40 g mrówczanu metylu ogrzewa się w ciągu 5 godzin do temperatury 85°, mieszaninę reakcyjną zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymaną 1-formyl-3,5-cis-dwumetylopiperazynę destyluje; Kp_{0,5} 112—115°.

Do mieszaniny 5,7 g wodoroku litowo-glinowego i 400 cm³ eteru etylowego dodaje się 14 g 1-formylpiperazyny rozpuszczonej w 50 cm³ eteru etylowego przy jednoczesnym mieszaniu i oziębianiu lodem, po czym miesza się nadal w ciągu 2 godzin, a nadmiar środka redukującego usuwa przez dodanie 10 cm³ wody. 5 cm³ 20%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 15 cm³ wody. Oddzielone organiczne warstwy zagęszcza się i utworzoną 1-metylo-3,5-cis-dwumetylopiperazynę destyluje w próżni; Kp_{0,5} 114—116°. Następnie przeprowadza się ją, sposobem podanym w poprzednich przykładach, w (4-metylo-2,6-cis-dwumetylopiperazyno)-acetonitryl o temperaturze 125—126° (13 mm Hg), który drogą redukcji można przeprowadzić w pożądaną 2-(4-metylo-2,6-cis-dwumetylopiperazyno)-etyloaminę o Kp_{0,5} 102—103°.

Przykład XXXIII. Mieszaninę 5 g 2-(4-metylo-4-aza-heksylenoimino)-etyloaminy, 4,42 g siarczanu S-metylo-izotiomocznika i 5 cm³ wody utrzymuje się w ciągu 4 godzin w stanie wrzenia i odpędza wodę pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-(4-metylo-4-aza-heksylenoimino)-etyloguanidynę o wzorze (38), w postaci siarczanu, który po przekształtowaniu z wodnego etanolu topnieje w temperaturze 137—140°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się, działając 18 g 1-metylo-1,4-dwuazacykloheptanu na 11,91 g chloroacetonitrylu w obecności 33 g bez-

wodnego węglanu sodowego i przez następną redukcję otrzymanych 8,6 g nitryku o temperaturze wrzenia 68—72° (0,2 mm Hg) za pomocą 3,2 g wodorku litowo-glinowego. Pożądana 2-(4-metylo- 4-aza-heksylenoimino)- etyloamina wrze w temperaturze 104° pod ciśnieniem 13 mm Hg.

Przykład XXXIV. Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować w postaci farmaceutycznych preparatów. A więc można wytwarzać tabletki, zawierające siarczan dwuchlorowodorku 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny, otrzymany według przykładu IV, w ilości około 0,001—0,05 g, najkorzystniej około 0,015—0,035 g na 1 tabletkę.

Tabletki o zawartości 0,025 g siarczanu dwuchlorowodorku 2-(4-metylopiperazyno)- etylo-guanidyny można na przykład otrzymać w następujący sposób:

Zawartość substancji dla 10.000 tabletek:

siarczan dwuchlorowodorku 2-(4-metylo-piperazyno)-etyloguanidyny	250,00 g
laktosa (suszona metodą rozpylania	2.062,50 g
tragakanta	50,00 g
skrobia pszeniczna	125,00 g
stearynian magnezowy	12,50 g

Siarczan dwuchlorowodorku 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny rozciera się ze skrobią pszeniczną, mieszaninę przesiewa przez sito nr 40 i miesza ją ze składnikami przesianymi przez sito nr 20. Z otrzymanej mieszaniny prasuje się standartowym wkłętym stemplem 11/32" tabletki o wadze 0,25 g.

Przykład XXXV. Roztwory do wstrzykiwań, na przykład z siarczanem dwuchlorowodorku 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny, jako substancją czynną, zawierającą go około 0,001—0,025 g w cm³ roztworu. Roztwór o 0,01 g/cm³ siarczanu dwuchlorowodorku 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny można otrzymać w sposób następujący:

Składniki dla 2.500 cm³ roztworu:

siarczan dwuchlorowodorku 2-(4-metylo-piperazyno)-etyloguanidyny	25,00 g
bezwodny kwas cytrynowy	2,50 g
cytrynian sodowy	10,00 g
chlorek sodowy	15,00 g
woda do zastrzyków q. s.	2.500,00 cm ³

Kwas cytrynowy, cytrynian sodowy i chlorek sodowy rozpuszcza się w 2.000 cm³ wody do iniekcji, dodaje siarczanu dwuchlorowodorku 2-(4-metylopiperazyno)-etyloguanidyny i roz-

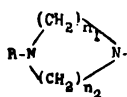
twór ten dopełnia pozostałą wodę do 2.500 cm³. Otrzymany roztwór przesącza się następnie przez filtr ze szkła spiekanego i napełnia ampułki 2,2 cm³ tego roztworu. Zamknięte ampułki sterylizuje się w ciągu 30 minut w temperaturze 115°.

Zastrzeżenia patentowe

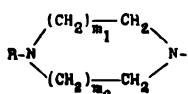
1. Sposób wytwarzania (N-R-aza-alkilenoiminoalkilo)-guanidyn, o wzorze ogólnym 1, w którym alkil jest niskocząsteczkową grupą alkilową, R oznacza niepodstawione lub podstawione, nasycone lub nienasycone węglowodorowe reszty alifatyczne, alicykliczno-alifatyczne, aromatyczne lub aralifatyczne albo reszty heterocykliczne lub heterocykliczno-alifatyczne lub rodniki acylowe, ich soli, pochodnych acylowych oraz czwartorzędowych związków amoniowych, znamieny tym, że w N-R-aza-alkilenoimino-alkiloaminach, w których alkil jest niskocząsteczkową grupą alkilową i w których reszta aza-alkilenoiminowa zawiera, jako człony pierścienia 3—8 atomów węgla, a reszta alkilowa dzieli grupę aminową od iminowej poprzez 1—7 atomów węgla i R ma znaczenie podane wyżej lub w ich solach przeprowadza się grupę aminową w grupę guanidynową przez reakcję ze związkami tworzącymi z grupą aminową — grupę guanidynową lub ich solami i jeśli to pożądane na otrzymane związki działa się środkiem acylującym i (lub) czwartorzędującym i (lub) otrzymane sole przeprowadza się w wolne zasady za pomocą środków alkalicznych lub otrzymane wolne związki przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako związki tworzące w wyniku reakcji z grupą aminową grupę guanidynową stosuje się związki o wzorze 5 lub ich sole, w którym to wzorze X oznacza resztę dającą się odszczepić, N-Y oznacza grupę iminową X i Y razem z podwójnym wiązaniem CN tworzą potrójne wiązanie CN, a Z oznacza niepodstawioną lub ewentualnie podstawioną przez alifatyczne reszty węglowodorowe i (lub) resztę acylową — grupę aminową.
2. Sposób według zastrz. 2, znamieny tym, że jako związki o wzorze (5) stosuje się S-alkilo-izotiomoczniki, w których alkil

- stanowi niskocząsteczkową grupę lub ich sole addycyjne z kwasami.
4. Sposób według zastrz. 2, znamieny tym, że jako związki o wzorze (5) stosuje się 0-alkilo-izomoczniki, w których alkil stanowi niskocząsteczkową grupę lub ich sole addycyjne z kwasami.
 5. Sposób według zastrz. 2, znamieny tym, że jako związki o wzorze (5) stosuje się cyjanamidy lub ich sole addycyjne z kwasami.
 6. Sposób według zastrz. 2, znamieny tym, że jako związki o wzorze (5) stosuje się 1-guanylopirazole lub ich sole addycyjne z kwasami.
 7. Sposób według zastrz. 2, znamieny tym, że jako związek o wzorze (5) stosuje się siarczany S-metylo-izotiomocznika.
 8. Sposób według zastrz. 1—7, znamieny tym, że jako produkty wyjściowe stosuje się (N-R-aza-alkilenoimino)-alkiloaminy, w których reszta aza-alkilenoiminowa zawiera 4—6 atomów węgla w pierścieniu, reszta alkilowa zawiera 1—7 atomów węgla, a R ma znaczenie podane w zastrz. 1 lub ich sole.
 9. Sposób według zastrz. 1—8, znamieny tym, że jako produkty wyjściowe stosuje się (N-R-aza-alkilenoimino)-alkiloaminy, w których reszta aza-alkilenoiminowa zawiera 4—6 atomów węgla w pierścieniu, a reszta alkilowa 2—3 atomy węgla, przy czym ta ostatnia dzieli grupę aminową od iminowej poprzez co najmniej 2 atomy węgla i R ma znaczenie podane w zastrz. 1 lub ich sole.
 10. Sposób według zastrz. 1—9, znamieny tym, że jako produkty wyjściowe stosuje się związki o wzorze (39) lub ich sole, w którym to wzorze R oznacza alkil o 1—7 atomach węgla, cykloalkil o 5 lub 6 atomach węgla w pierścieniu, cykloalkiloalkil o 5—6 atomach węgla w pierścieniu i 1—4 atomach węgla w łańcuchu lub jedno- albo dwucykliczny aryl, który może być także podstawiony przez alkil, grupę alkoksylową, alkilenodwuoksylową i (lub) dwualkiloaminową, w których reszty alkilowe zawierają 1—4 atomów węgla i (lub) przez chlorowec o ciężarze atomowym poniżej 80 i (lub) chlorowcoalkil o 1—4 atomach węgla, każdy z symboli n_1 i n_2 oznacza liczby 2, 3 lub 4, przy czym suma $n_1 + n_2$ stanowi liczbę 4, 5 lub 6 i A oznacza resztę alkilenową o 2—3 atomach węgla, która dzieli grupę aminową od aza-alkilenoiminowej poprzez co najmniej 2 atomy węgla.
 11. Sposób według zastrz. 1—10, znamieny tym, że jako produkty wyjściowe stosuje się związki o wzorze (6) lub ich sole, w którym to wzorze R oznacza alkil o 1—7 atomach węgla lub fenyl, który może być także podstawiony przez alkil, grupę alkoksylową, alkilenodwuoksylową i (lub) dwualkiloaminową, przy czym reszty alkilowe zawierają 1—4 atomy węgla i (lub) przez fluor, chlor lub brom i (lub) przez chlorowcoalkil o 1—4 atomach węgla, m_1 i m_2 oznaczają liczby 1 lub 2 i A oznacza 1,2-etylen, 1,2-, 2,3- lub 1,3-propylen.
 12. Sposób według zastrz. 11, znamieny tym, że jako produkty wyjściowe stosuje się odpowiednie związki piperazynowe lub ich sole.
 13. Sposób według zastrz. 1—12, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się 2-(4-metylopiperazyno)-etyloaminę.
 14. Sposób według zastrz. 1—13, znamieny tym, że wychodzi się z produktu pośredniego otrzymanego w jakimkolwiek stadium sposobu i przeprowadza się pozostałe stadia sposobu lub produkty wyjściowe wytwarza się w warunkach reakcji lub stosuje się je w postaci ich czwartorzędowych pochodnych amoniowych lub soli.

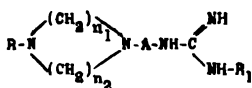
CIBA Société Anonyme
Zastępcy: inż. Józef Felkner
& mgr Wanda Modlibowska
rzecznicy patentowi



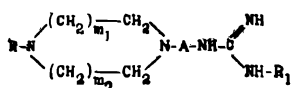
WZÓR 1



WZÓR 2



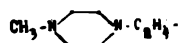
WZÓR 3



WZÓR 4



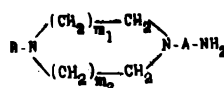
WZÓR 5



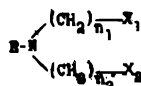
WZÓR 6



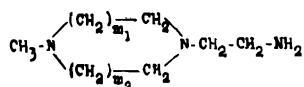
WZÓR 7



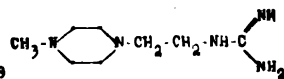
WZÓR 8



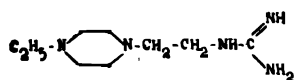
WZÓR 9



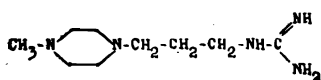
WZÓR 10



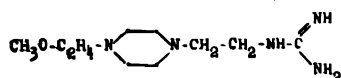
WZÓR 11



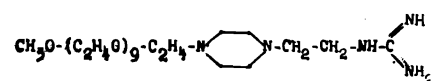
WZOR 10



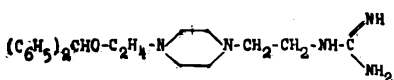
WZOR 11



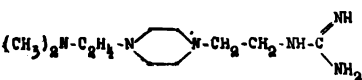
WZOR 12



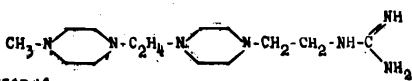
WZOR 13



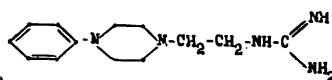
WZOR 14



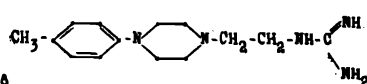
WZOR 15



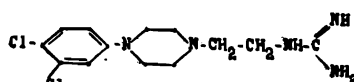
WZOR 16



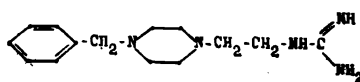
WZOR 17



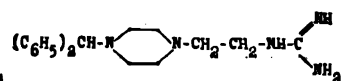
WZOR 18



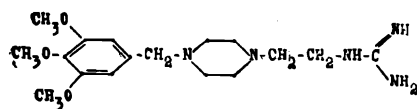
WZOR 19



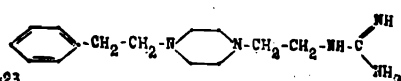
WZOR 20



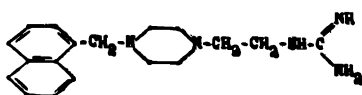
WZOR 21



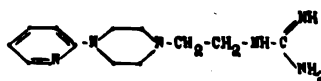
WZOR 22



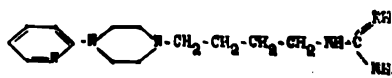
WZOR 23



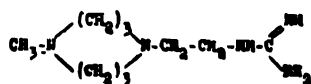
WZÓR 24



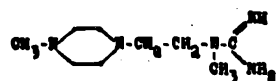
WZÓR 25



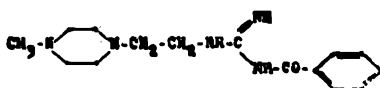
WZÓR 26



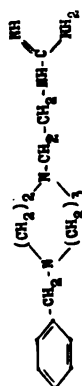
WZÓR 27



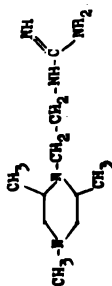
WZÓR 28



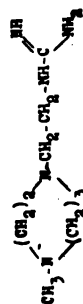
WZÓR 29



WZÓR 36



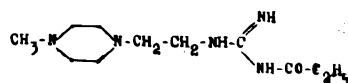
WZÓR 37



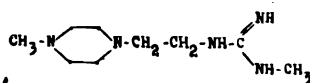
WZÓR 38



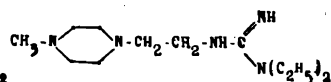
WZÓR 39



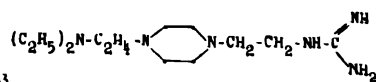
WZÓR 30



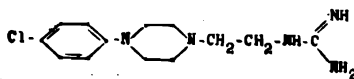
WZÓR 31



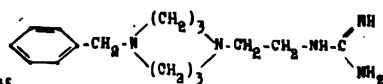
WZÓR 32



WZÓR 33



WZÓR 34



WZÓR 35