



**ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY**

(22) Přihlášeno 16 03 77
(21) (PV 1755-77)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 19 03 76
(668386) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 24 06 83
(45) Vydáno 15 01 86

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 129/12

(72) Autor vynálezu RASMUSSEN CHRIS ROYCE, AMBLER (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu McNEIL LABORATORIES, INCORPORATED, PORT WASHINGTON (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby heterocyklických derivátů guanidinu

1

Vynález se týká způsobu výroby 5-, 6- nebo 7členných zcela nasycených 1-azakarbocyklo-
-2-ylidenových derivátů guanidinu, které mají sekreční a hypoglykemickou účinnost.

V britském patentu č. 1 409 768 jsou popsány některé heterocyklické deriváty guanidinu, ve kterých je heterocyklický zbytek 5- nebo 6členný nasycený 1,3-diazakarboxyklo-2-yliden. Tyto deriváty jsou nesubstituované na iminovém dusíku guanidinové části.

Na rozdíl od toho se sloučeniny vyráběné způsobem tohoto vynálezu liší tím, že to jsou nasycené monoazaheterocyklické deriváty guanidinu a navíc mají objemný substituent na iminovém dusíku guanidinového zbytku. Další stav techniky, ale vzdálenější, může být představen německým zveřejňovacím spisem č. 2 321 330 a č. 2 502 397.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových heterocyklických derivátů guanidinu obecného vzorce



kde

n je celé číslo 1, 2 nebo 3,

R₁ je vodík, alkyl s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkyl s 3 až 6 uhlíkovými atomy

(výhodně cyklopentyl a cyklohexyl), alken-2-yl s 3 až 5 uhlíkovými atomy, hydroxyalkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy (výhodně hydroxyetyl), aralkyl se 7 až 14 uhlíkovými atomy (výhodně benzyl) a aryl, (výhodně fenyl), se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

R_2 je vodík, alkyl s 1 až 6 uhlíkovými atomy a aryl se 6 až 10 uhlíkovými atomy (výhodně fenyl),

R_3 je vodík, alkyl s 1 až 8 uhlíkovými atomy a aryl se 6 až 10 uhlíkovými atomy (výhodně fenyl),

R_4 je vodík, metyl a etyl,

R_5 je alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, cykloalkyl se 3 až 7 uhlíkovými atomy (výhodně cyklopentyl a cyklohexyl), aralkyl se 7 až 14 uhlíkovými atomy (výhodně benzyl) a aryl se 6 až 10 uhlíkovými atomy (výhodně fenyl a substituovaný fenyl), nebo

$$\begin{array}{c} R_4 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_5 \end{array}$$
 společně představuje 3- až 7členný nasycený heterocyklický kruh, který je případně přerušen kyslíkem nebo atomem síry nebo dalším dusíkovým atomem, kterýžto další dusíkový atom je případně substituován alkylem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylem nebo benzylem nebo

R je alkyl se 4 až 10 uhlíkovými atomy (výhodně rozvětvený) jako je například terc.-butyl, neopentyl, 1,1,3,3-tetrametylbutyl a podobně;

cykloalkyl s 5 až 8 uhlíkovými atomy (výhodně cyklopentyl a cyklohexyl),

bicykloalkyl se 7 až 10 uhlíkovými atomy, jako je např. exo- a ento-2-norbonyl, 2-bicyklo[2,2,2]-oktyl, ento-2-bicyklo[3,2,1]oktyl a podobně,

bicykloalkenyl se 7 až 10 uhlíkovými atomy, jako je např. anti-7-norbonyl a podobně,

tricykloalkyl s 9 až 10 uhlíkovými atomy, jako je např. nor-adamantyl, 1- a 2-adamantyl, 1- a 2-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-oktahydro-4,7-metanoindanyl) a podobně,

1-adamantylmetyl,

tricykloalkenyl s 9 až 10 uhlíkovými atomy jako je např. 3-(2,3,5,6a-tetrahydro-1H-1,3a-etanopentalenyl), 5-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-metanoindenyl) a podobně,

arylalkyl, v němž aryl je člen vybraný ze skupiny zahrnující fenyl a naftyl a alkyl má 1 až 4 uhlíky, jako je např. benzyl, d- nebo l-alfa-fenetyl, alfa, alfa-dimetylbenzyl, alfa, alfa-dimetyl-beta-fenetyl, d- nebo l-(alfa-naftyl)etyl a podobně,

alfa, alfa-tetrametylenfenetyl,

difenylalkyl, v němž alkyl má 1 až 2 uhlíkové atomy, jako je například difenylmetyl, 2,2-difenyletyl a podobně,

naftyl, zahrnující alfa a beta-naftyl,

kondenzovaný diarylcykloalkenyl, jako je např. 9-fluorenyl, 5-acenaftyl apod.,

kondenzovaný arylcykloalkyl, jako je např. 4-(2,3-dihydro-1H-indenyl), 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftyl), 7-(bicyklo 4,2,0 okta-1,3,5-trienyl) a podobně,

fenylcykloalkyl, v němž cykloalkyl má 5 až 7 uhlíkových atomů, jako je např. cis- nebo trans-2-fenylcykloheptyl a podobně,

cykloalkylcykloalkyl, ve kterém každý cykloalkyl má od 5 do 7 uhlíkových atomů, jako je např. cis- nebo trans-2-cyklohexylcyklopentyl, cis- nebo trans-2-cyklopentylcyklopentyl a podobně,

fenyl, metyléndioxyfenyl, fenyl substituovaný 1 až 3 substituenty každým vybraným ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alkoxy s 1 až 4 uhlíkovými atomy a fenyl substituovaný členem vybraným ze skupiny zahrnující amino, dimethylamino, metyletylamino, dietylamino, alkanoylamino s 1 až 4 uhlíkovými atomy, thioalkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, sulfinylalkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, sulfonylalkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, trifluormetyl, hydroxyl, benzyloxyl, alkanoyloxy s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkanoyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy a nitroskupinu,

3-pyridyl a 3-pyridyl substituovaný 1 až 2 substituenty, každý vybraný ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl a nižší alkoxy, jako je například 6-metoxy-3-pyridyl, 6-chlor-3-pyridyl, 2,6-dimetyl-3-pyridyl, 2,6-dichlor-3-pyridyl, 2,6-dimetoxy-3-pyridyl a pod., a

5členné heterocykly, jako například 2-furyl a 2-thienyl, jehož podstata spočívá v tom, že se nechá zreagovat sloučenina obecného vzorce III



v němž X je metoxyskupina nebo etoxyskupina a Y^- je buď skupina BF_4 nebo CH_3OSO_3 nebo OSO_2F^- a R_1 , R_2 , R_3 a n mají význam jako v obecném vzorci I, se sloučeninou obecného vzorce IV



kde R , R_4 a R_5 mají význam jako v obecném vzorci I, v bezvodém organickém rozpouštědle, přičemž reakce se provádí v rozmezí $0^\circ C$ až $100^\circ C$, výhodně při teplotě místnosti, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



v němž R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 a n mají význam jako v obecném vzorci I a Y má význam jako Y^- ve vzorci III, která se převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I např. zpracováním s alkáliemi a popřípadě se připraví farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou nebo kvartérní sůl.

Vyrobené sloučeniny mají zajímavé farmakologické vlastnosti.

Pokud je v tomto popisu předpona "nižší" označuje tu kterou odpovídající skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a výraz "halogen" představuje halogeny o atomové hmotnosti menší než

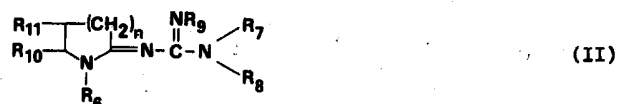
127, to je chlor, brom, fluor a jod. Výhodně, když některý z výše uvedených R_2 nebo R_3 je alkyl nebo aryl, druhý je vodík a když n je celé číslo 2 nebo 3, pak R_2 a R_3 je vodík.

Vzhledem k přítomnosti terciárního dusíku ve sloučeninách vzorce I její adiční soli s kyselinou a kvartérní soli se snadno získají a jako farmaceuticky vhodné soli jsou zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu. Zmíněné sloučeniny I se mohou přeměnit na své terapeuticky aktivní netoxické adiční soli s kyselinou zpracováním s vhodnou kyselinou, jako je např. anorganická kyselina, jako je halogenvodíková kyselina, například chlorovodíková, bromovodíková a podobně, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobně nebo organická kyselina, jako například kyselina octová, propionová, glykolová, pyrohroznová, malonová, jantarová, maleinová, fumarová, jablečná, vinná, citrónová, benzoová, skořicová, mandlová, metansulfonová, etansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, cyklohexansulfamová, salicylová, p-aminosalicylová a podobné kyseliny. Opačně vytvořená sůl může být převedena působením alkálie na formu volné báze.

Terapeuticky aktivní kvartérní amoniové soli se mohou připravit reakcí sloučeniny vzorce I s alkylačním činidlem, to je alkyl, alkenyl nebo aralkylhalogenidy, síranové nebo sulfonátové estery, jako je např. metyljodid, etylbromid, propylbromid; allylchlorid; benzylchlorid; nebo di-nižší-alkylsírany-dimetylsíran, dietylsíran; nižší-alkylarylsulfonáty-metyl-p-toluensulfonát; metylfluorsulfonát; a podobně. Kvartérní reakce se může provádět v přítomnosti nebo nepřítomnosti rozpouštědla v závislosti, zda kvartérnízační prostředek je sám schopen působit také jako rozpouštědlo při teplotě místnosti nebo za chlazení, při atmosférickém tlaku nebo v uzavřené nádobě za tlaku.

Vhodnými inertními organickými rozpouštědly pro tento účel jsou étery jako je dietyléter a tetrahydrofuran, uhlovodíky jako je benzen a heptan, ketony jako je aceton a butanon, nižší alkanoly jako je etanol, propanol, butanol; nebo amidy organických kyselin jako je formamid nebo dimetylformamid. Aniontová skupina kvartérní soli je snadno vyměnitelná známými iontoměnnými postupy.

Nejvýhodnější sloučeniny tohoto vynálezu z hlediska jejich neobyčejné účinnosti hypoglykemické účinnosti se mohou znázornit následujícím vzorcem



a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami a kvartérní soli

kde

$n = 1$ nebo 2

R_6 je člen vybraný ze skupiny zahrnující nižší alkyl, allyl, hydroxynižšíalkyl a benzyl;

R_7 je metyl nebo etyl;

R_8 je člen vybraný ze skupiny zahrnující nižšíalkyl, cyklopentyl a cyklohexyl;

$-NR_9R_8$ společně je člen vybraný ze skupiny zahrnující skupiny pyrrolidino, piperidino, morfolino a thiamorfolino;

R_9 je člen vybraný ze skupiny zahrnující fenyl, dříve popsané substituované fenyl, jiné než sulfonylmižšíalkylfenyl, 1-adamantyl a 1,1,3,3-tetrametylbutyl, cyklohexyl, difenylmetyl, naftyl a 9-fluorenyl;

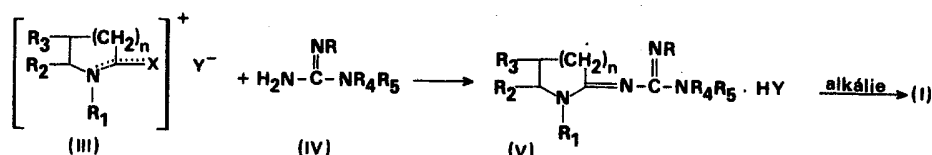
R_{10} je člen vybraný ze skupiny zahrnující vodík a alkyl s 1 až 3 uhlíky;

R_{11} je člen vybraný ze skupiny zahrnující vodík a alkyl s 1 až 3 uhlíky za předpokladu, že alespoň jeden z R_{10} a R_{11} je vodík.

Sloučeniny vzorce I se výhodně připravují reakcí laktamu soli vzorce III, kde n , R_1 , R_2 a R_3 jsou výše definovány, X je buď metoxy nebo etoxy a Y^- je buď BF_4^- nebo OSO_2F^- , s derivátem guanidinu vzorce IV, kde R , R_4 , R_5 a NR_4R_5 mají výše uvedený význam, přičemž se použijí výhodně stechiometrická množství reakčních složek.

Vhodnými nevodnými organickými rozpouštědly pro provádění reakce jsou alifatické alkoholy, jako je např. metanol, etanol, 2-propanol, terc.butanol a podobně; étery, jako je např. dietyléter, tetrahydrofuran, dioxan apod., nižšíhalogenované uhlovodíky jako je např. chloroform, metylénchlorid, 1,2-dichlorethan apod.; a aromatické uhlovodíky jako je např. benzen, toluen, xylen apod. Okolní teploty až $0^\circ C$ se mohou všeobecně použít. Produkt V ve formě odpovídající HY soli se přeměňuje na odpovídající základní formu I obvyklými prostředky, např. zpracováním s vhodnými alkáliemi, jako jsou hydroxidy alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, uhličitany a podobně.

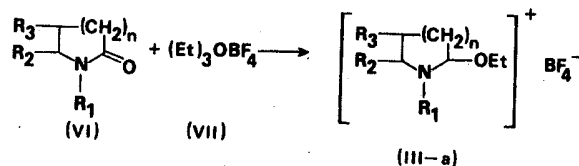
Reakce se může znázornit následovně.

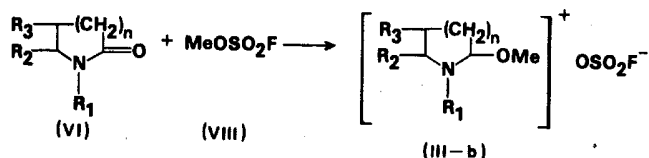


Laktamfluoboritan vzorce III, kde Y^- je BF_4^- , jsou obecně známy a mohou se získat postupy popsanými v literatuře, např. viz kanadské patenty č. 850 116 a 950 464; US patenty č. 3 876 658; Ber. 82, 2 063 (1956); a Org. Synth. 46, 113, 120 (1966).

Laktamfluorsulfonáty vzorce III, kde Y^- je OSO_2F^- se připravují podobně. Obvykle laktam vzorce VI zreaguje s příslušným trialkyloxoniumfluoboritanem (VII) nebo metylfluorsulfonátem (VIII), čímž se získá odpovídající laktamová sůl.

Reakce se výhodně provádí od $0^\circ C$ do teploty místnosti v inertní suché atmosféře (např. dusík, argon) v inertním nevodném nižším halogenuhlovodíkovém rozpouštědle jako je např. chloroform, 1,2-dichlorethan, metylén, dichlorid (nejvýhodnější) a podobně. Jiná inertní nevodná organická rozpouštědla, která se mohou použít zahrnují étery, např. dietyléter, dioxan, tetrahydrofuran (THF), 1,2-dimetoxyetan apod.; a aromatické uhlovodíky jako je např. benzen, toluen, xylen apod. Předcházející reakce se mohou znázornit následovně:





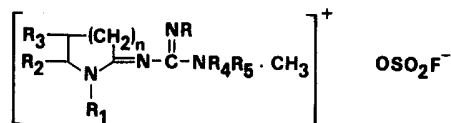
Alternativně, odpovídající 2-nižšíalkylthiolaktimetry vzorce III-c se mohou připravit reakcí laktamu vzorce VI s P_2S_5 postupem podle R. Gomppera a W. Elsera, Org. Syn., Coll., Vol. V, p 780 až 783, čímž se získá thiolaktam vzorce VIa.

Zpracování tohoto thiolaktamu s nižším alkylačním činidlem jako je metyljodid, metylfluorsulfonát, dimetylsulfát, metyltosylát, metylmesylát a podobně, dává požadované 2-nižšíalkylthiolaktimetry jako odpovídající soli.

Reakce takto získaných nižšíalkylthiolaktometerových solí s příslušným guanidinem vzorce IV dává odpovídající soli vzorce I.



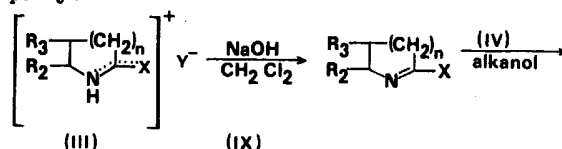
Bylo zjištěno, že za výše uvedených podmínek reakce laktamfluorsulfonátů vzorce III-b s guanidiny vzorce IV se může vyskytovat postranní reakce při níž vznikají následující vedlejší produkty:

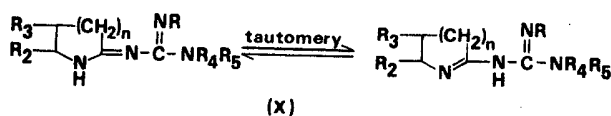


kteří se mohou izolovat obvyklými způsoby. Tyto soli jsou kvartérními deriváty sloučenin vzorce I s antisekreční a hypoglykemickou účinností.

Výhodný způsob přípravy sloučenin vzorce I, kde R_1 je vodík, je reakci volné báze vzorce III, spíše než fluoroboritanů nebo sulfonátových solí, se zde popsaným guanidinovým derivátem IV. Standardní zpracování solí vzorce III alkáliemi, výhodně v halogenovaném uhlovodíkovém rozpouštědle jako je metyléndichlorid, chloroform a podobně, snadno dává volnou bázi IX, která pak reaguje s požadovaným guanidinovým derivátem IV, výhodně v bezvodém nižším alkanolovém rozpouštědle, jako je například metanol, isopropanol, terc.butanol a podobně, čímž se získají odpovídající sloučeniny vzorce I, které mohou existovat v tautomerní formě X.

Zvýšené teploty až do zpětného toku se mohou výhodně použít během druhého stupně, stejně jako stechiometrický přebytek volné báze IX.



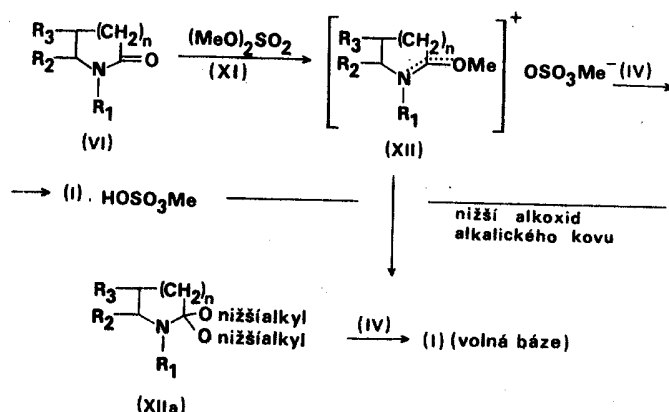


Alternativní způsob přípravy sloučenin vzorce I je reakce laktamu VI s dimetylsulfátem XI, čímž se získá odpovídající metosíranová sůl vzorce XII odpovídající reakčním podmínkám popsaným v Bredereck a kol., Chem. Ber. 96, 1 350 (1963).

Reakce se výhodně provádí v bezvodém inertním organickém rozpouštědle, jako je například aromatický uhlovodík, např. benzen, toluen, xylen a podobně, éter, např. tetrahydrofuran, dioxan apod., nebo halogenuhlovodík, např. 1,2-dichlorethan, chloroform apod. Takto získaná metosíranová sůl XII pak se nechá reagovat s požadovaným guanidinovým derivátem IV jako dříve, výhodně při 25 °C až 100 °C, čímž se získají odpovídající metylsírnanové soli vzorce I, které se mohou naopak převést na odpovídající volné báze vzorce I při zpracování alkáliemi.

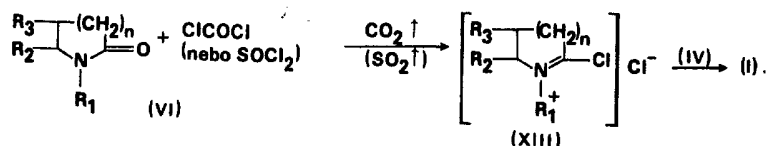
Volné báze vzorce I se také mohou získat z metosíranové soli XII její reakcí s nižším alkoxidem alkalického kovu, výhodně metoxidem sodným nebo etoxidem v odpovídajícím nižším-alkanolovém rozpouštědle v soulase s reakčními podmínkami popsanými v H. Bredereck, a spol., Chem. Ber., 97, 3 081 až 3 087 (1964), čímž se získá odpovídající laktamacetal vzorce XIIa.

Laktamacetal, na druhé straně, může reagovat s příslušným guanidinem vzorce IV, čímž se získá volná báze vzorce I. Přecházející reakční schémata mohou být znázorněna následovně.



Jiný způsob přípravy sloučenin vzorce I je vzájemnou reakcí guanidinu prekursoru IV s chloridovou solí vzorce XIII v bezvodém aprotickém rozpouštědle jako je např. éter, např. dietyléter, dioxan, THF a podobně, halogenuhlovodík, např. chloroform, metyléndichlorid, 1,2-dichlorethan a podobně, a výhodně aromatický uhlovodík, např. benzen, toluen, xylen a podobně.

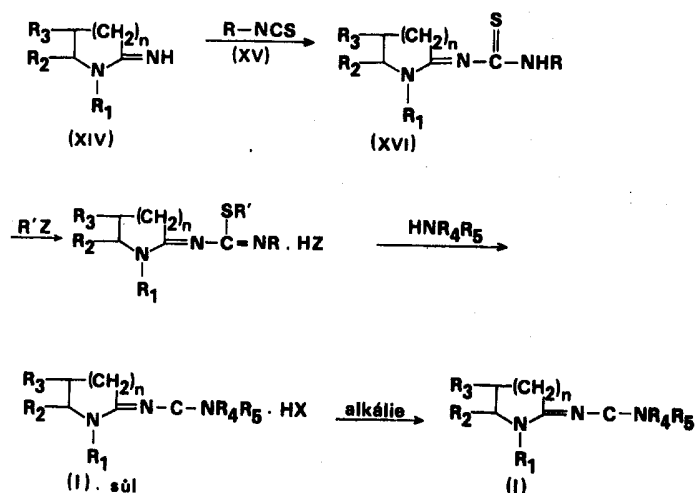
Chloridové soli XIII se snadno získají aktivací laktamu VI fosgenem (ClCOCl) nebo thionylchloridem (SOCl₂) podle pokynů W. Jentzsche a M. Seefeldra, Chem. Ber., 98, 274 (1965) s uvolněním CO₂ nebo SO₂. Předcházející reakční schéma může být znázorněno následovně.



Namísto výše uvedených laktamů VI jako výchozích materiálů se může připravit mnoho sloučenin vzorce I z 2-iminosloučenin vzorce XIV, kde n , R_1 a R_2 a R_3 mají výše uvedený význam. Uvedené 2-iminosloučeniny XIV jsou většinou zčásti popsány v literatuře. Pokud nejsou, mohou se získat podle technologie kanadského patentu č. 950 464 (např. viz příklad 14). Tyto 2-imino prekursory mohou reagovat s isothiokyanátem vzorce XV, kde R má dříve popsany význam a výhodně jiný než 9-fluorenyl, v inertním organickém rozpouštědle, např. benzenu, CH_2Cl_2 , chloroformu a podobně při teplotách v rozmezí od $^\circ\text{C}$ do teplot místnosti po dobu 2 až 24 hodin, v přibližně ekvimolárních množstvích.

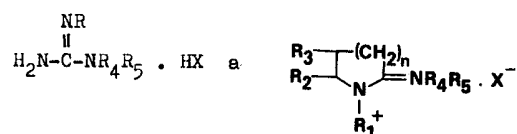
Thioskupina ($=\text{S}$) v takto získaných močovinnách XVI, z nichž některé jsou popsány v patentu US č. 3 717 648, se pak přemění na alkylthioskupinu ($-\text{SR}'$) reakcí XVI s alkylačním činidlem vzorce $\text{R}'\text{X}$, kde R' je etyl nebo výhodně metyl a X je jodid, výhodně tosylát, metosulfát, mesylát, fluorsulfonát a podobně. Typickými rozpouštědly pro tyto alkylace jsou výhodně dietyléter, tetrahydrofuran nebo dioxan, nižší ketony, např. aceton, 2-butanon a podobně; halogenuhlovodíky a nižší alkanoly, výhodně metyléndichlorid a metanol.

Metyljodid jako alkylační činidlo v metanolu je zvláště vhodný. Obvykle se použije ekvimolární množství až k stechiometrickému přebytku alkylačního činidla v závislosti na reaktivitě thiomochoviny XVI nebo její rozpustnosti v použitém rozpouštědle. Alkylační reakce se může provádět při obvyklých teplotách nebo v příslušně těsněných nádobách při vyšších teplotách. Alkylthiosloučeniny vzorce XVII, při adici soli kyseliny (HX) pak reagují při teplotách v rozmezí od teploty místnosti k bodu varu nebo ve vhodných utěsněných nádobách při vyšších teplotách. Alkylthiosloučeniny vzorce XVII při adici soli kyseliny (HX) se pak nechají zreagovat s příslušným aminem vzorce HNR_4R_5 , kde R_4 a R_5 mají výše uvedený význam s výjimkou toho, že R_5 je fenyl nebo substituovaný fenyl, výhodně v nižším alkanolovém rozpouštědle jako je isopropanol a terc.butanol a obvykle při teplotách varu, čímž se získají deriváty guanidinu vzorce I v podobné adiční kyselinové formě, přičemž se snadno získají jako odpovídající báze obvyklým zpracováním vhodnou alkálií. Předcházející reakce se může znázornit následovně.



Isothiokyanáty vzorce XV, z nichž většina je známa, se mohou připravit rozsáhlými postupy uvedenými v literatuře pro přípravu isothiokyanátů. Například se mohou získat podle metodiky uváděné M. Bogemannem aj. v "Methoden der Organische Chemie Houben-Weyl", Eugen Müller (Ed.), Georg Thieme Verlag (Publ.) Stuttgart, NSR sv. 9, str. 867 až 884 (1955); "Příprava aromatických isothiokyanátů" od A. Rasschaerta a kol., Ind. Chim., Belge, 32, 106 (1967); NSR patent č. 1 300 559; J. Org. Chem., 36, 1 549 (1971); US patenty číslo 2 395 455 a 3 304 167; francouzský patent č. 1 528 249; "Nová syntéza alifatických isothiokyanátů", Angew. Chem. internat. Ed., 6, 174 (1967); Bull. Chem. Soc. Japan, 48, 2 981 (1975); Tetrahedron, 29, 691 (1973); Chem. Ber., 101, 1 746 (1968); a J. Indian Chem. Soc., 52, 148 (1975).

V předcházející reakce XVII s aminem HNR_4R_5 je výhodné použít stechiometrického přebytku aminu, např. v molárních poměrech 1:1,05 a 1:2,0. Jestliže se použije pouze malý přebytek HNR_4R_5 aminu, může být výhodné přidat stechiometrický ekvivalent terciárního alkylaminu, např. Et_3N , aby se zvýšila intenzita reakce. Vedlejší produkty jako je



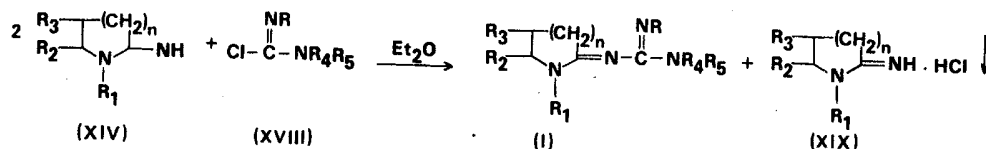
se mohou vytvořit při průběhu reakce. Standardními známými způsoby, jako je např. frakční rozpouštění, se mohou tyto vedlejší produkty oddělit od žádaného produktu vzorce I.

Jiný způsob přípravy sloučenin vzorce I z 2-iminoprekursorů vzorce XIV je reakce dvou-molárních ekvivalentů volné báze XIV se sloučeninou vzorce XVIII, kde R_5 , R_4 a R jsou jak je dříve popsáno.

Během reakce se vytvoří ekvivalent 2-iminoprekursoru ve formě soli XIX. Z tohoto důvodu se reakce výhodně provádí v aprotickém rozpouštědle, které se přednostně rozpouští produkt požadovaného vzorce I v bazické formě umožňující sražení adiční soli s kyselinou XIX.

Tyto dvě se pak mohou snadno oddělit filtrací a druhá se může znovu přeměnit na volnou bázi obvyklými zpracováními alkáliemi a může se znovu použít. Typickými přednostními rozpouštědly jsou étery, např. THF a podobně, nižší alkanony a estery, např. aceton, metyletylketon, etylacetát a podobně, aromatické uhlovodíky, např. benzen, toluen, xylen a podobně, acetonitril a podobná rozpouštědla.

Dietyléteru se dává obvykle přednost. Předcházející reakce se může znázornit následovně.

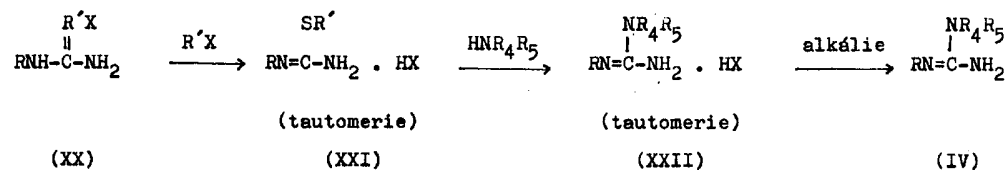


Příprava různých guanidinových derivátů je značně dokumentována v literatuře. Tak guanidinové prekursorů vzorce IV se snadno získají několika vhodnými syntézami. Např. močovina vzorce XX, kde R je, jak je dříve popsáno, připraveno podle postupů popsaných R. L.

Frankem a P. V. Smithem, Org. Syn. Coll. sv. III, str. 735 (1955); A. Rasschaertem aj., Ind. Chim. Belge, 32, 106 (1967); G. Barnikowem a J. Bodekerem, J. für prakt. Chemie, 313, 1 148 (1971); R. G. Nevillem a J. J. McGeem, Org. Syn. 45, 69 (1965); C. P. Joshuaem a K. N. Rajasekharanem Chem. a Ind. str. 750 (1974); a v J. Chem. Soc. Transactions, strana 1 702 (1924), se převádí na alkylthiosloučeninu vzorce XXI alkylací thiomochoviny dříve popsaným R'X alkylačním činidlem.

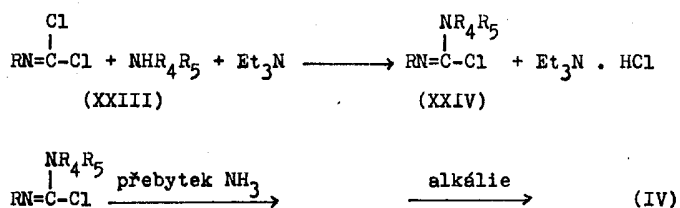
Takto získaná alkylthiosloučenina XXI pak zreaguje s příslušným aminem vzorce HNR_4R_5 s výjimkou toho, kde R_5 je fenyl nebo substituovaný fenyl, čímž se získá derivát guanidinu ve formě adiční soli s kyselinou (HX), která se pak může převést na odpovídající bazickou formu IV, konvenční úpravou s alkáliemi. Pro zvýšení intenzity reakce se může výhodně použít terciární alkylamin např. Et_3N .

Reakční podmínky pro předcházející jsou tytéž jako reakční podmínky pro převedení thiomochoviny XVI na alkylthiosloučeninu XVII na konečný produkt I. (Viz L. A. Kiseley aj., C. A., 82, 86 179t /1975/



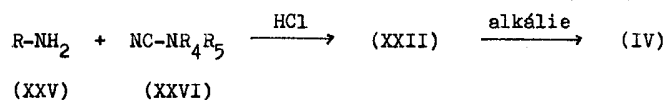
Způsob přípravy guanidinů vzorce IV, kde R je fenyl nebo substituovaný fenyl, R_4 je vodík a R_5 je fenyl nebo substituovaný fenyl, je při vyjití z příslušnou N,N'-diarylthiomochovinou vzorce $\text{ArNHC}(=\text{S})\text{NHAr}'$, kde každý z Ar a Ar' je fenyl nebo substituovaný fenyl, která se nechá reagovat s amoniakem podle způsobu popsaného v J. Org. Chem. (SSSR) 2 (12), 2 144, (1966) (anglický překlad).

Jiný způsob přípravy guanidinů vzorce IV, výhodně když R je dříve popsaný alkyl, cykloalkyl, aralkyl, difenylalkyl, fenyl a fenyl substituovaný nižšímalkylem, nižšíalkoxyskupinou, halogenem a nitroskupinou, je metodika popsaná E. Kühlem v Angew. Chem. internat. Ed., 8, 24, 26 (1969) a reference tam uvedené, které obsahují postupnou náhradu chloridu z vhodného isokyanididihalogenidu (XXIII). Tato sloučenina, jejíž příprava je popsána E. Kühlem aj. v Angew. Chem. internat. Ed., 6, 649 (1967) se nechá zreagovat s aminem HNR_4R_5 , kde R_5 je jiný než fenyl nebo substituovaný fenyl, v přítomnosti trialkylaminu, např. trietylaminu, ve vhodném inertním aprotickém nevodném rozpouštědle, jako je halogenuhlovodík, aromatický uhlovodík apod., čímž se získá monohalogenidová sloučenina XXIV. Zpracování reakční směsi za přebytku amoniaku, načež následuje zpracování zředěnými alkáliemi, např. hydroxidem nebo uhličitánem alkalického kovu, dává odpovídající derivát guanidinu IV.

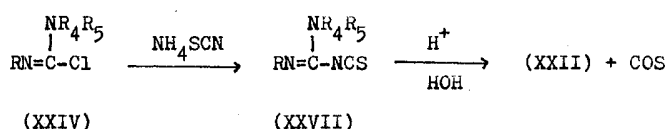


Další metodou přípravy guanidinů vzorce IV, kde R je fenyl nebo substituovaný fenyl, je reakce příslušného anilinu XXV s kyanamidem vzorce XXVI, čímž se získá sůl guanidinu XXII podle návodu popsaného N. M. Golyshirem aj. v britském patentu č. 1 341 245 a Chem. Abs. 79, 66052f (1973), 80, 95571a (1974), 82, 86179t (1975) a 68, 86760g (1968).

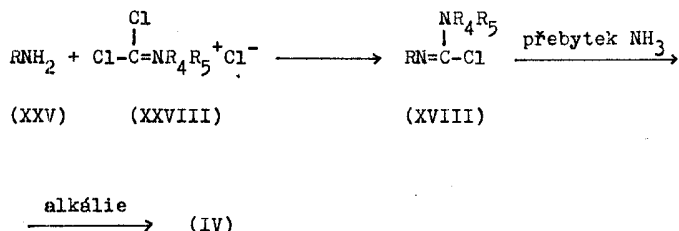
Viz také J. Diamond aj. US patent č. 3 976 643, září 24. 1976.



Dalším způsobem přípravy guanidinů vzorce IV, kde R je fenyl nebo substituovaný fenyl, je způsob W. Abrahama a G. Barnikowa, Tetrahedron, 29, 691, 699 (1973), kde se popisuje kyselá hydrolyza příslušného 2-isothiokyanatoamidinu vzorce XXVII, přičemž tento se získá ze vzájemné reakce monohalogenidové sloučeniny XXIV s thiokyanátem amonným.



Ještě dalším způsobem přípravy guanidinu vzorce IV, kde R má původně popsaný význam, je způsob H. G. Vieheho a Z. Janouska, Angew. Chem. internat. Ed., 12 (10), 806 (1973), ze vzájemné reakce příslušné dichlormetylénamoniové soli vzorce XXVIII, s výjimkou případu, kdy NR_4R_5 je thiamorfolino-1-oxid s příslušným aminem XXV, čímž se získá odpovídající monohalogenidová sloučenina vzorce XVIII, která se pak zpracuje s přebytkem amoniaku a pak alkáliemi jako dříve, čímž se získá derivát guanidinu IV.



Sloučeniny podle vynálezu vzorce I a jejich adiční soli s kyselinou a kvartérní soli mají farmakologické vlastnosti, zejména jako antisekreční a hypoglykemické prostředky.

Například sloučenina I a její soli mají antisekreční účinek při následujícím testu akutní žaludeční přístěle u krysy. Antosekreční účinek zkoušené sloučeniny se studuje na samcích Sprague-Dawley krysy po intraduodenální (i. d.) injekci sloučeniny v dávkách ležících od 2,5 - 40 mg/kg hmotnosti těla. Krysy se postí 24 hodin před zkouškou a dává se jim podle libosti voda, přičemž se udržují v individuálních klecích. V den zkoušky byly krysy zváženy a vybrány tak, aby v každé zkoušce měly hmotnost v rozmezí ± 20 g.

Základní byl proveden za mírného znecitlivění éterem. Jakmile je krysa pod vlivem anestezie, odstraní se jí zuby malými štípacími kleštěmi. Proveďte se střední řez na břiše asi 1,5 centimetrů dlouhý a obnaží se žaludek a dvanáctník. Je-li v tomto bodě žaludek naplněn po-

travou nebo fekálními látkami, krysa se vyřadí. Pomocí 4-0 sešití se sestehuje základní část žaludku, přičemž se dbá, aby se neprobodly krevní cesty v této oblasti. Malý zářez se provede do žaludku v centru sestehované části a kanyla sestávající z malé vinylové trubky s přírubou na jednom konci se vloží do žaludku a stehované místo se těsně uzavře kolem příruby. Bezprostředně potom se podá I. D. v objemu 0,5 ml na 100 g hmotnosti krysy. Obecně se používají tři krysy pro každou dávku zkoušené drogy. Kontrolní krysy dostaly testovací vehikulum, obvykle 0,5 % vodný roztok metylcelulózy.

Po podání zkoušené sloučeniny se uzavře břišní stěna a kůže současně třemi až čtyřmi 18mm sponami a sběrná trubka se umístí na kanylu. Každá krysa se pak uloží do boxu, v němž byla vytvořena štěrbinu pro volné zavěšení kanyly pro umožnění pohybu krysy bez zábran. Potom se nechá krysa stabilizovat po dobu 30 minut, sběrná trubka na kanyle se vyřadí a nahradí čistou trubicí, aby se získala žaludeční šťáva. Sběry se provedou po dobu jedné hodiny.

Na konci zkoušky se kanyla odstraní a krysa se utratí.

Shromážděný vzorek obsahu žaludku se vypustí do odstředivkové zkumavky a odstředí se, čímž se sediment stlačí dolů. Vyhodnotí se objemy a 1 ml alikvotního podílu kalové vody se vloží do kádinky obsahující 10 ml destilované vody a filtruje se na pH 7 0,01N NaOH.

Výsledky se uvádějí pro objem, titrovatelnou kyselinu a celkový výtěžek kyseliny, kde objem = celkový objem žaludeční šťávy minus sediment; titrovatelná kyselina (miliekvivalenty l) = množství 0,01N NaOH potřebné pro ztitrování kyseliny na pH 7; a celkový výtěžek kyseliny = titrovatelná kyselina x objem. Výsledky jsou uvedeny v % inhibice vůči kontrole a minimálně 5 % inhibice ukazuje antisekreční účinek.

Dále sloučeniny vzorce I a jejich soli mají účinek pro snížení cukru v krvi (tj. hypoglykemické vlastnosti), jak je demonstrováno v následujícím tolerančním testu, zejména sloučenin vzorce II.

Toleranční glukózový test u krys je standardní a zvláště citlivý postup používaný při diagnóze cukrovky a hypoglykemických chorobných stavech.

Samci Sprague-Dawley krys (Charles River 184 až 250) dostanou vodu podle libosti a postí se 24 hodin před zkouškou. Odebere se série vzorků krve (0,1 ml) z ocasu bez anestézie 0, 30, 60, 90, 120, 150 a 180 minut po orálním podání 1 g glukózy/kg tělesné hmotnosti v 1 ml vody. Vzorky krve se ihned deproteinizují vodnými roztoky $\text{Ba}(\text{OH})_2$ a ZnSO_4 a určí se obsahy glukózy pomocí glukoxidasové zkoušky popsané L. P. Cawleyem aj. v "Ultramikrochemická analýza krevní glukózy glukooxidasu", Amer. J. Clin. Path., 32, 195 (1959).

Dvě až pět krys se použije pro každou zkušební a kontrolní skupinu. Zkoušené sloučeniny (1-200 mg/kg s.c. nebo i.p.) se podávají suspendovány v 0,5 nebo 1,0 ml, ale výhodně 0,5 ml, 0,5 až 1,0 % metylcelulózy.

Kontrolní skupina dostane stejné množství vehikula. Hodnoty krevní glukózy v každém časovém intervalu jsou vyjádřeny v mg % (mg glukózy/100 ml krve).

Střední hodnoty glukózy kontrolní skupiny jsou statisticky porovnány pomocí studentského t-testu vůči středním hodnotám experimentální skupiny v každém časovém bodě. Jestliže sloučenina sníží obsah glukózy významně v jakémkoli čase s 95% hranicí spolehlivosti, pak se má zato, že sloučenina má hypoglykemický účinek.

P ř í k l a d I

A. N-(1-Metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenylthiomočovina:

K 6,73 g (0,05 molu) 2-imino-1-metylpyrrolidinhydrochloridu, při míchání suspenze v benzenu, se přidá 5 ml 50% vodného roztoku NaOH. Po asi 2minutovém míchání se organická vrstva dekantuje na K_2CO_3 (bezvodý) a extrakce se opakuje dvakrát s čerstvým benzenem. Spojené extrakty se po vysušení rychle zfiltrují (křemelinová vložka) za odsávání, minimalizuje se styk se vzduchem pro zábranu tvorby uhličitánových solí a 6,76 g (0,05 molu) fenylisothiokyanátu se přidá v jedné dávce. Po míchání po dobu tří hodin se vzniklé pevné látky odeberou. Druhý podíl se získá z matečného louhu. Rekrystalizací z etylacetátu se získá čistý produkt; N-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenylthiomočovina, t. t. 142 až 143,5 °C.

B. Metyl N-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenylkarbamimidothioáthydrojodid:

Do roztoku 34,86 g (0,15 molu) N-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenylthiomočoviny v 500 ml acetonu se přidá 21,3 g (0,15 molu) metyljodidu v acetonu. Roztok se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 0,5 hodiny a nechá se stát při teplotě místnosti další hodinu. Pevný podíl krystalizuje za chlazení (ledová lázeň). Následující rekrystalizací ze směsi metanolu a isopropanolu se získá čistý metyl-N-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenylkarbamimidothioáthydrojodid, t. t. 145 až 147 °C.

C. Zpracování sloučeniny z příkladu I-A v buď nižším alkanolovém rozpouštědle, acetonu nebo v nižším halogenuhlovodíku buď metyl p-toluensulfonátem, dimetylsulfátem, metylfluorsulfonátem, trimetyloxoniumfluorboritanem nebo metylmetansulfonátem poskytuje metylthio-sloučeninu příkladu I-B jako odpovídající příslušnou sůl.

D. N-(1-Metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrojodid:

Roztok 15,02 g (0,04 molu) sloučeniny z příkladu I-B a 4,31 g (0,06 molu) 99% pyrrolidinu ve 100 ml isopropanolu se zahřívá pod zpětným chladičem 24 hodin. Za chlazení (led) vykrystalují pevné látky. Krystaly se odfiltrují a matečný luh se ponechá stranou (viz příklad XXVI).

Po rekrystalizaci krystalů z isopropanolu a metanoléteru se získá čistý N-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamid hydrojodid; t. t. 206 až 208 °C.

P ř í k l a d II

Podle kanadského patentu č. 950 464 se získají následující adiční soli s kyselinami 2-imino sloučenin vzorce (XIV):

- 2-imino-1-metyl-5-fenylpyrrolidinfluorboritan, t. t. 128 až 131 °C;
- 2-imino-1-metyl-pyrrolidinfluorboritan, t. t. 109 až 111 °C;
- 2-imino-1-etyl-pyrrolidinhydrochlorid, t. t. 181 až 185 °C;
- 2-imino-1-n-butyl-pyrrolidincyklohexansulfamát, t. t. 110 až 114,5 °C;
- 2-imino-1-benzylpyrrolidinfluorboritan, t. t. 112 až 114 °C;
- 2-imino-1,5-dimetylpyrrolidinfluorboritan, t. t. 100 až 102 °C;
- 2-imino-1-metylpiperidinhydrochlorid a

- h) hexahydro-2-imino-1-metyl-1H-azepincyklohexansulfamát, t. t. 143 až 145 °C;
- i) 1-hydroxyetyl-2-iminopyrrolidincyklohexansulfamát, t. t. 105 až 108 °C.

Každá z předchozích solí se převede na velnou bázi zpracováním s 50% NaOH, jak je uvedeno v příkladu I-A.

P ř í k l a d III

Následujícím postupem popsaným J. C. Jochimeem a A. Seeligerem, Angw. Chem. internat. Ed., 6 (2), 174 (1967) pro přípravu isothiokyanátů, byly získány následující sloučeniny:

- a) 1- a 2-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-oktahydro-4,7-metanoindanyl)isothiokyanáty;
- b) 1,1-dimetylfenetylisothiokyanát;
- c) 1-alfa-fenetylisothiokyanát;
- d) d-alfa-fenetylisothiokyanát;
- e) 1-benzylcyklopentylisothiokyanát;
- f) 7-(bicyklo[4,2,0]okta-1,3,5-trienyl)isothiokyanát;
- g) 1-adamantylmetylisothiokyanát;
- h) 2-adamantylisothiokyanát;
- i) trans-2-fenylcyklopentylisothiokyanát;
- j) cis-2-fenylcyklopentylisothiokyanát;
- k) trans-2-cyklohexylcyklopentylisothiokyanát;
- l) cis-2-cyklohexylcyklopentylisothiokyanát; a
- m) cis-2-fenylcykloheptylisothiokyanát.

P ř í k l a d IV

Opakováním postupu příkladu I-A, s výjimkou toho, že se použije ekvivalentní množství 2-iminosloučeniny získané z příkladu II jako výchozího materiálu při reakci s ekvivalentním množstvím příslušného isothiokyanátu, získají se jako příslušné produkty následující thiomochoviny vzorce (XVI):

- a) N-2-(hexahydro-1H-1-metyl-azapinylden-N'-fenylthiomochovina, t. t. 157 až 159 °C;
- b) N-1-metyl-2-pyrrolidinylden-N'-difenylmetylthiomochovina, t. t. 112 až 114 °C (polymorfní), 119 až 120 °C;
- c) N-1-metyl-2-pyrrolidinylden-N'-p-nitrofenylthiomochovina, t. t. 179 až 180,5 °C (rozklad);
- d) N-1-metyl-5-fenyl-2-pyrrolidinylden-N'-fenylthiomochovina, t. t. 135 až 140 °C;
- e) N-1-metyl-2-pyrrolidinylden-N'-p-fluorfenylthiomochovina, t. t. 152 až 154 °C;
- f) N-1-metyl-2-pyrrolidinylden-N'-benzylthiomochovina, t. t. (71) 74 až 81 °C;
- g) N-1-metyl-2-pyrrolidinylden-N'-2-naftylthiomochovina, t. t. 159 až 162 °C (rozklad);
- h) N-1-metyl-2-pyrrolidinylden-N'-cyklohexylthiomochovina, t. t. 88 až 93 °C;
- i) N-1-metyl-2-pyrrolidinylden-N'-p-metoxyfenylthiomochovina, t. t. (149) 150 až 152 °C (rozklad);
- j) N-1-metyl-2-pyrrolidinylden-N'-p-chlorfenylthiomochovina, t. t. 154 až 156,5 °C (rozklad);

- k) N-1-metyl-2-pyrrolidinyliiden-N'-2,6-dimetylfenylthiomocovina, t. t. (164) 165 až 168 °C;
- l) N-1-metyl-2-pyrrolidinyliiden-N'-1,1,3,3-tetrametylbutylthiomocovina, t. t. 115 až 116,5 °C;
- m) N-1-metyl-2-pyrrolidinyliiden-N'-1-adamantylthiomocovina, t. t. 150 až 152 °C;
- n) N-1-etyl-2-pyrrolidinyliiden-N'-fenylthiomocovina, t. t. 158 °C;
- o) N-1-etyl-2-pyrrolidinyliiden-N'-p-metoxyfenylthiomocovina, t. t. 128 až 130 °C; a
- p) N-1-metyl-2-piperidinyliiden-N'-fenylthiomocovina, t. t. 132 až 134 °C.

P ř í k l a d V

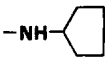
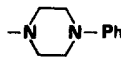
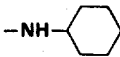
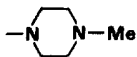
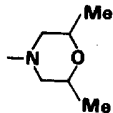
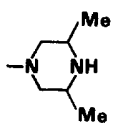
S-metylační postup příkladu I-B se provede při využití označeného rozpouštědla s prekursorem močoviny z příkladu IV jako výchozím materiálem, který se má metylovat, čímž se získají následující metylthiohydrojodidové soli vzorce (XVII):

Prekursor z příkladu IV	Rozpouštědlo	S-Me*HI (t. t.)
a	CH ₂ Cl ₂	157 až 159 °C
b	aceton	122 až 123 °C
c	MeOH	-
d	MeOH	150 až 152 °C
e	MeOH/aceton	104 až 105 °C
f	aceton	123 až 125 °C
g	CH ₂ Cl ₂	sklo
h	CH ₂ Cl ₂	(olej)
i	CH ₂ Cl ₂	124 až 125 °C
j	CH ₂ Cl ₂	165 až 168 °C
k	CH ₂ Cl ₂	189 až 192 °C (rozklad)
l	MeOH	(olej)
m	MeOH	145 až 148 °C
n	CH ₂ Cl ₂	117 až 119 °C
o	aceton	(olej)
p	aceton	164 až 165 °C

P ř í k l a d VI

Provádí se postup z příkladu I-D v přípravě guanidinových derivátů vzorce I jako volné báze nebo adiční soli s kyselinou, s výjimkou toho, že příslušný hydrojodidový prekursor získaný z příkladů I-B a V a příslušný amin vzorce HNR₄R₅ se použije jako výchozí materiály v molárních poměrech 1:1,5 až 1:3, při refluxu isopropanolu nebo výhodně terc.butanolu, čímž se získá produkt odpovídajícího vzorce I jako odpovídající hydrojodidová sůl, která se pak izoluje jako taková nebo se převede na odpovídající bázi obvyklým zpracováním

s vodným roztokem alkálií nebo se převede na jinou adiční sůl s kyselinou reakcí báze s označenou kyselinou. Navíc guanidiny vzorce IV se mohou vytvořit jako vedlejší produkty a mohou být izolovány z reakční směsi, např. selektivním rozpouštěním nebo frakční krystalizací, buď jako volná báze nebo adiční sůl s kyselinou.

S-Me ⁺ HI prekursor	-NR ₄ R ₅	Forma produktu vzorce I	Teplota tání (°C)
příklad I-E		HI	198 až 200
příklad I-E		HI	186 až 188,5
příklad I-E		báze	131 až 133
příklad I-E		HI	(163 až 164) 171 až 173
příklad I-E		báze	82 až 84
příklad I-E	-N(Me)CH ₂ Ph	HI	180 až 182
příklad I-E		HI	161 až 161,5
příklad I-E		HI	(193) 197 až 199 rozklad
příklad I-b		2 HI	269 až 270 rozklad
příklad V-a		HI	192 až 193
příklad V-b		HI	218 až 220

pokračování tabulky

S-me*HI prekursor	-NR ₄ R ₅	Forma produktu vzorce I	Teplota tání (°C)
příklad V-d		HI	201 až 203
příklad V-e		HI	190 až 192
příklad V-f		HI	(165) 167 až 171
příklad V-g		HI	187 až 189
příklad V-h		HI	203 až 204
příklad V-i		HI	142 až 144
příklad V-j		HI	183 až 185
příklad V-l		HClO ₄	154 až 155
příklad V-m		HI	171 až 173
příklad V-n		HI	142 až 143
příklad V-o		HI	164 až 166
příklad V-p		HI	151 až 153

Příklad VII

A. Tento příklad objasňuje přípravu N-benzoylthiomocovin podle způsobů R. L. Franka a P. V. Smitha, Org. Synth. Coll. Vol. III, str. 735 (1955) (viz také G. Barnikow a J. B. Bodeker, J. prakt. Chemie, 313, 1 148 /1971/).

Podle toho byly připraveny následující benzoylthiomocoviny:

- a) N-benzoyl-N'-3,4-dimetoxyfenylthiomocovina, t. t. 133 až 134 °C;
- b) N-benzoyl-N'-p-benzyloxyfenylthiomocovina, t. t. (120) 132 až 138 °C;
- c) N-benzoyl-N'-(4-metylthiofenyl)thiomocovina, t. t. 160 až 161 °C.

B. Substitucí karbetoxyisothiokyanátu za benzoylisothiokyanát se získá N-karbetoxy-N'-(3,4-metyléndioxyfenyl)thiomocovina, t. t. (137) 146 až 148 °C.

Příklad VIII

Tento příklad uvádí hydrolýzu příslušných benzoylthiomocovin a karbetoxythiomocovin na mocoviny vzorce (XX) podle metodiky popsané R. L. Frankem a P. V. Smithem, Org. Syn. Coll. Vol. III, str. 735 (1955).

A. 3,4-Dimetoxyfenylthiomocovina

Do jedolitrové kádinky obsahující 95,85 g (0,302 mol) N-benzoyl-N'-3,4-dimetoxyfenylthiomocoviny se přidá 230 ml 10 až 12% roztoku NaOH a 60 ml H₂O. Směs se zahřívá na teplotu asi 60 až 80 °C po dobu 5 až 10 minut, dokud se nedokončí hydrolýza. Odfiltrují se horké pevné podíly, načež se promyjí vodou, dokud filtrát nezůstane neutrální, pak se promyje MeOH a po vysušení se získá 3,4-dimetoxyfenylthiomocovina, t. t. 234 až 242 °C (rozklad).

B. p-Benzyloxyfenylthiomocovina

Opakuje se postup z příkladu VIII-A s výjimkou toho, že se použije ekvivalentní množství N-benzoyl-N'-p-benzyloxyfenylthiomocoviny jako hydrolyzovaného materiálu, čímž se získá p-benzyloxyfenylthiomocovina jako produkt, t. t. 193 až 195 °C.

C. 4-Metylthiofenylthiomocovina, t. t. (187) 190 až 191 °C, se získá podobně.

D. 3,4-Metyléndioxyfenylthiomocovina, m.p. 207 až 209 °C.

Alkalická hydrolýza N-karbetoxy-N'-(3,4-metyléndioxyfenyl)thiomocoviny za podmínek výše popsaných, následovaná neutralizací minerální kyselinou (výstraha: prudké CO₂ vývoj) poskytuje 3,4-metyléndioxyfenylthiomocovinu, t. t. 207 až 209 °C.

Příklad IX

Tento příklad uvádí přípravu thiomocovin vzorce XX podle způsobu C. P. Joshua a K. N. Rajasekharana, Chem. a Ind., str. 750 (1974).

A. 4-n-Butylfenylthiomočovina:

Do 100 ml horké HCl (18 %) se přidá 90,2 g (0,605 molu) NH_4SCN . Výsledná směs se zahřeje pod zpětným chladičem po dobu asi jedné hodiny a pak se nalije na rozdrcený led, čímž se získají krystaly, které se rekrystalizují z etylacetátu, čímž se získá čistý produkt 4-n-butylfenylthiomočoviny, t. t. 123 až 125 °C.

B. 3,4-Metyléndioxyfenylthiomočovina, t. t. 208 až 210 °C, rozklad

C. 4-Metoxyfenylthiomočovina, t. t. 207 až 210 °C.

P ř í k l a d X

Tento příklad, který uvádí jiný způsob přípravy thiomočoviny vzorce XX zahrnuje reakci přebytku amoniaku s příslušným isothiokyanátem, obvykle v rozpouštědle éterického typu.

A. 1-(exo-2-Norbornyl)močovina: exo-2-Norbornylisothiokyanát (připravený způsobem podle Diveleye, J. Org. Chem. 34, 616 (1969) (27,17 g, 0,178 molu) v 200 ml suchého monoglymu se zpracuje plynným amoniakem po dobu 5 hodin. Směs se nechá stát přes noc. Produkt se odfiltruje a promyje éterem, čímž se získá pevná látka 1-(exo-2-norbornyl)močovina, t. t. 181 až 183 °C.

B. N-(9-Fluorenyl)thiomočovina:

K 16,52 g (0,074 molu) 9-fluorenylisothiokyanátu v éteru se přidá přebytek bezvodého NH_3 za chlazení. Reakční směs se uzavře a nechá stát přes noc při 0 °C. Filtrací se získá produkt, N-(9-fluorenyl)thiomočovina, t. t. (158 °C) 182 až 189 °C.

C. Jako v předchozích postupech tohoto příkladu, s výjimkou toho, že ekvivalentní množství příslušného isothiokyanátu zreaguje s přebytkem amoniaku, přičemž se získají následující produkty:

- 2-(bicyklo[2.2.2.]oktyl)thiomočovina;
- endo-2-(bicyklo[3.2.1.]oktyl)močovina;
- anti-7-norborneylthiomočovina;
- 1- a 2-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-oktahydro-4,7-metanoindanyl)thiomočoviny;
- 3-(2,3,6,6a-tetrahydro-1H-1,3a-etanopentalenyl)močovina;
- 5-(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-metanoindenyl)močovina;
- 1,1-dimetylfenetylthiomočovina;
- d-alfa-fenetylthiomočovina;
- l-alfa-fenetylthiomočovina;
- 1-benzylcyklopentylthiomočovina;
- 1-bicyklo[4.2.0.]okta-1,3,5-trienylthiomočovina;
- 1-adamantylmetylthiomočovina;
- 2-adamantylthiomočovina;
- cis-2-fenylcyklopentylthiomočovina;

cis-2-fenylcykloheptylthiomočovina a

cis-2-cyklohexylcyklopentylthiomočovina.

P ř í k l a d XI

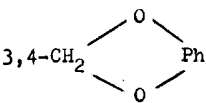
A. Metyl-N-(9-fluorenyl)karbamimidothioáthydrojodid:

K 7,85 g (0,033 molu) N-(9-fluorenyl)thiomočoviny v 200 ml acetonu se přidá 4,68 g (0,033 molu) metyljodidu. Směs se nechá stát při teplotě místnosti po dobu asi 4 hodin. Přidá se éter (400 ml) a směs se nechá stát přes noc, čímž se získá krystalický produkt metyl-N-(9-fluorenyl)karbamimidothioáthydrojodid, který se odfiltruje, t. t. (208) 212 až 214 °C.

B. Opakuje se předcházející S-metylační postup příkladu XI-A s výjimkou toho, že se nechá zreagovat ekvivalentní množství příslušné močoviny s metyljodidem v uvedených molárních poměrech a použije se uvedené reakční médium, čímž se získá následující produkt vzorce XXI jako hydrojodidová sůl:

C. Opakováním předcházejícího S-metylačního postupu z příkladu XI-A ale za použití ekvivalentního množství každé thiomočoviny získané z příkladu X-C v metanolu jako reakčním rozpouštědlem a s mírným přebytkem metyljodidu se získají odpovídající karbamimidothioáthydrojodidy vzorce XXI



R	Rozpouštědlo	Poměr reakčních složek	Teplota tání (°C)
exo-2-norbornyl	aceton	1:1,1	(olej)
p-n-Bu-Ph	aceton	1:1	77 až 79
9-fluorenyl	aceton	1:1	(201) 212 až 214
1-naftyl	CH ₂ Cl ₂ -MeOH	(4:1) 1:1	191 až 192
m-CF ₃ -Ph	aceton	1:1	120 až 122
m-MePh	aceton	1:1,5	145 až 150
3,4-diOMe-Ph	MeOH	1:4	186 až 193
p-PhCH ₂ O-Ph	aceton	1:2,2	(195) 198 až 202
3,4-CH ₂  Ph	MeOH	1:1	138 až 138,5
3-OMePh	aceton	1:1,5	119 až 123
3-Cl-Ph	MeOH	1:1,1	(120) 125 až 129
4-NO ₂ -Ph	MeOH	1:2	190 až 197 rozklad
4-OMePh	aceton	1:1,1	161 až 164
4-SMePh	aceton	1:1	158 až 160

pokračování tabulky

R	Rozpouštědlo	Poměr reakčních složek	Teplota tání (°C)
4-NMe ₂ -Ph	MeOH	1:1	166 až 168
3-pyridyl	aceton	1:1	98 až 100 (volná báze)
4-MePh	MeOH	1:1	129 až 130,5

P ř í k l a d XII

A. N-(4-Tolyl)-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrojodid:

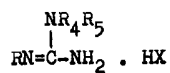
4-Tolylthiomočovina (33,2 g, 0,2 molu) v 200 ml acetonu se zahřeje pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin metyljodidem (31,4 g, 0,221 molu). Rozpouštědlo se odstraní za vakua a vzniklý hydrojodid 2-metyl-1-(4-tolyl)-2-thiopseudomočoviny se rozpustí ve 200 ml terc.-butanolu. Pyrrolidin (28,4 g, 0,4 molu) se přidá a směs se zahřeje pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Reakční směs se ochladí, zředí éterem a vzniklé pevné látky se oddělí. Rekrystalizace ze směsi aceton-éter poskytne N-(4-tolyl)-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrojodid, t. t. 166 až 168 °C. Obvyklá úprava v CH₂Cl₂ vodným roztokem (10 až 20%) NaOH poskytne odpovídající volnou bázi.

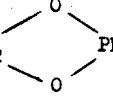
B. N-2,6-Dichlorfenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrochlorid:

Směs 14,52 g (0,04 molu) metyl-N-2,6-dichlorfenylkarbamimidothioáthydrojodidu a 5,69 g (0,08 molu) suchého pyrrolidinu v 30 ml tBuOH se zahřívá pod zpětným chladičem 3 dny. Rozpouštědlo se odstraní za vakua a vzniklá nekystalická hydrojodidová sůl se převede na volnou bázi v CH₂Cl₂ studeným 20% NaOH, načež se vysuší (K₂CO₃), odstraní rozpouštědlo, báze se převede na sůl s HCl v isopropanolu pomocí bezvodé HCl.

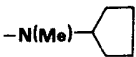
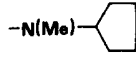
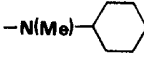
Rekrystalizace z isopropanolu za použití dostatečného množství MeOH pro vytvoření roztoku, dává čistý produkt N-2,6-dichlorfenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrochlorid, teplota tání 292 až 295 °C.

C. Provádějí se předcházející postupy příkladů XII-A a B s výjimkou toho, že ekvivalentní množství metylthiohydrojodidu vzorce (XXI) se nechá zreagovat s příslušným aminem (HNR₄R₅) v uvedeném molárním poměru, buď s nebo bez dalšího ekvivalentu Et₃N, jak je uvedeno při refluxu terc.butanolu, čímž se získají následující guanidiny izolované buď jako volná báze nebo jako uvedená adiční sůl s kyselinou.

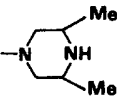
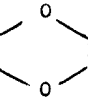


R	-NR ₄ R ₅	HX	Mol. poměr	Přidaná zásada	Teplota tání (°C)
Ph		HBr	1:1,1	Et ₃ N	203 až 205
3,4-CH ₂ 		HI	1:2	-	171 až 172,5
p-n-C ₄ H ₉ -Ph	-NEt ₂	fumarát	1:2	-	96 až 98
p-OH-Ph		HI	1:2	-	216 až 218
m-Me-Ph	-N(Me) 	cyklamát	1:1,06	Et ₃ N	170 až 172
p-Me-Ph		HI	1:2	-	166 až 168
m-Cl-Ph		báze	1:2	-	143,5 až 145,5
2,6-diCl-Ph		HCl	1:2	-	292 až 295
Ph		HI	1:2	-	175 až 177
Ph		HNO ₃	1:2	-	139 až 141
p-NO ₂ -Ph		HI	1:2	-	240 až 142 rozklad
(Ph) ₂ CH		báze	1:2	-	122 až 242

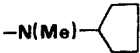
pokračování tabulky

R	-NR ₄ R ₅	HX	Mol. poměr	Přidaná zásada	Teplota tání (°C)
Ph		HI	1:1,3	Et ₃ N	149 až 152
p-Me-Ph		HI	1:2	-	166 až 168
(Ph) ₂ CH		HI	1:2	-	205 až 206
exo-2-norbornyl		HI	1:2	-	160 až 163
exo-2-norbornyl		HI	1:2	-	198 až 199,5
Ph		HCl	1:2	-	181 až 184
3,4-diMeO-Ph		HI	1:2	-	221 až 222
m-CF ₃ -Ph		fumarát	1:1,3	Et ₃ N	150 až 153
1-naftyl		báze	1:2	-	132 až 133
1-naftyl	-NEt ₂	fumarát	1:4	-	208 až 210 rozklad
9-fluorenyl		HI	1:2	-	247 až 249 rozklad
1-naftyl		HI	1:2	-	209 až 211
2,6-diMe-Ph		HI	1:2	-	191 až 192

pokračování tabulky

R	-NR ₄ R ₅	HX	Mol. poměr	Přidaná zásada	Teplota tání (°C)
4-PhC ₂ O-Ph		tosylát	1:2,1	-	187 až 190
3-OMe-Ph		fumarát	1:2	-	187 až 189
4-OMe-Ph	N(Me)- 	báze	1:2	-	120 až 122
4-OMe-Ph	N(H)-CH ₂ - 	báze	1:2	-	134 až 135
4-SMe-Ph		HI	1:1,1	Et ₃ N(1)	174 až 175,5
4-NMe ₂ -Ph		báze	1:2	-	(111) 117 až 119
4-NMe ₂ -Ph		HCl	-	-	206 až 207 rozklad
Ph		2HI	1:2,4	-	266 rozklad
3-pyridyl		báze	1:2,1	-	188 až 190
3,4-CH ₂ - 	Ph-N(Me)- 	báze	1:2	-	121,5 až 123
4-Me-Ph		HI	1:2	-	197 až 204
4-Me-Ph		báze	1:1,2	Et ₃ N(1)	119 až 120

pokračování tabulky

R	-NR ₄ R ₅	HX	Mol. poměr	Přidaná zásada	Teplota tání (°C)
4-Me-Ph		HOAc	-	-	119 až 123 polymorfní (133) 134 až 137
3-Me-Ph		báze	1:1	Et ₃ N(1)	105
3-OMe-Ph		báze	1:2,6	Et ₃ N(2,6)	93 až 95
3-Me-Ph		HI	1:2	-	(160) 168 až 191
3-OMe-Ph		HI	1:1,2	Et ₃ N(1)	(188) 189 až 192

D. Každá z předcházejících adičních solí s kyselinami získanými v příkladu XII-C se převede na odpovídající volnou bázi obvyklým zpracováním alkáliemi.

P ř í k l a d XIII

N-Fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrochlorid:

K 1,74 g (0,01 molu) fenylisokyanididichloridu se přidá 0,71 g (0,01 molu) pyrrolidinu a 1,01 g (0,01 molu) triethylaminu pod N₂ v suchém éteru za míchání a chlazení. Výsledná směs se nechá míchat po dobu 1/2 hodiny a výsledný Et₃N.HCl se odfiltruje. Filtrát se přidá do nasyceného roztoku bezvodého NH₃ v isopropanolu. Vzniklý NH₄Cl se odfiltruje, filtrát se koncentruje za vakua, čímž se odstraní přebytek amoniaku, načež se přidá suchá HCl, čímž vznikne krystalický produkt N-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrochlorid, t. t. 181 až 184 °C po krystalizaci z metanolisopropanolu.

P ř í k l a d XIV

N-(1-Metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamid L-(+)-vinan:

K 1,84 g (0,013 molu) trifluoridéterátu v Et₂O (bezvodém) pod N₂ se přidá 1,02 g (0,011 molu) epichlorhydrinu za rychlého míchání po dobu 3 hodin. Výsledný krystalický trietyloxoniumfluoroboritan se promyje čerstvým bezvodým éterem dekantací pod N₂. Krystaly se rozpustí v suchém CH₂Cl₂. K roztoku se přidá 1,09 g (0,011 molu) 1-metyl-2-pyrrolidinonu a směs se míchá po dobu 2 hodin. K vzniklému roztoku se přidá 0,01 molu N-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidu za chlazení lázní s ledovou vodou.

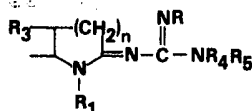
Reakční směs se nechá míchat přes noc (asi 16 hodin). Směs se vysuší za vakua a pak se rozředí éterem, čímž vzniknou krystaly HBF_4 soli N-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidu.

Krystaly se rekrystalizují z acetonu, čímž se získá čistá fluoroboritanová sůl 164 až 166 °C. Fluoroboritanová sůl se převede na volnou bázi v CH_2Cl_2 NaOH (20 %) na ledu. Organická vrstva se vysuší bezvodým K_2CO_3 , pak odfiltruje a vysuší za vakua, čímž se dostane volná báze. K vodné bázi v MeOH se přidá ekvimolární množství L-(+) kyseliny vinné.

Výsledný roztok se koncentruje přidáním isopropanolu dokud se v podstatě všechny MeOH neodpaří, čímž se za chlazení dostane vinanová sůl. Překrystalováním z isopropanolu s malým množstvím MeOH se získá čistý produkt, N-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidin-karboximidamid L-(+)tartrát, t. t. 153,5 až 156 °C.

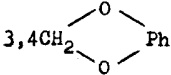
Příklad XV

Při postupu jako v příkladu XIV s výjimkou toho, že se nechá reagovat příslušný laktanfluoroboritan vzorce IIIa s příslušným guanidinem vzorce IIIa s příslušným guanidinem vzorce IV v uvedeném molárním poměru, přičemž se získají následující sloučeniny vzorce I a izolují se buď jako volné báze nebo uvedené adiční soli s kyselinami.



Sloučenina číslo	n	R	R ₁	R ₂	R ₃
1	1	-CHPh ₂	Me	H	H
2	1	Ph	Me	H	H
3	1	Ph	Me	Me	H
4	1	Ph	Me	H	Ph
5	1	1-naftyl	Me	H	H
6	1	Ph	Ph	H	H
7	1	Ph	Me	H	H
8	1	Ph		H	H
9	1	Ph	-CH ₂ Ph	H	H
10	1	Ph	-CH ₂ CH ₂ OH	H	H
11	1	p-ClPh	Me	Ph	H
12	1	Ph	Me	Ph	H
13	1	1-naftyl	Me	H	H
14	1	9-fluorenyl	Me	H	H
15	1	Ph	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H
16	1	Ph	Me	H	n-C ₈ H ₁₇

pokračování tabulky

Sloučenina číslo	n	R	R ₁	R ₂	R ₃
17	1	Ph	Me	n-C ₄ H ₉	H
18	1	p-nC ₄ H ₉ Ph	Me	H	H
19	1	m-CF ₃ Ph	Me	H	H
20	2	-CHPh ₂	Me	H	H
21	1	Ph	Me	H	H
22	1	p-MePh	Me	H	H
23	1		Me	H	H
24	1	m-ClPh	Me	H	H
25	1	m-MePh	Me	H	H
26	1	3,4-(OMe) ₂ Ph	Me	H	H
27	1	4-PhCH ₂ O-Ph	Me	H	H
28	1	3-OMePh	Me	H	H
29	1	4-OMePh	Me	H	H
30	1	4-OMePh	Me	H	H
31	1	4-SMePh	Me	H	H
32	1	4-NMe ₂ Ph	Me	H	H
33	1	Ph	Me	H	H
34	1	3-pyridyl (inverse Addn)	Me	H	H
35	1	Ph	n-C ₈ H ₁₇	H	H
36	1	3-C(O)CH ₃ Ph	Me	H	H

Sloučenina číslo	NR ₄ R ₅	Mol. poměr (III):(IV)	Forma produktu	Teplota tání (°C)
1		1,1:1	HI	218 až 220
2	NHPh	1,2:1	báze	180 až 183
3		1:1	HI	158 až 160
4		1:1	HI	215 až 217

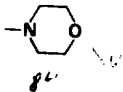
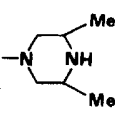
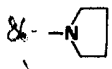
pokračování tabulky

Sloučenina číslo	NR_4R_5	Mol. poměr (III):(IV)	Forma produktu	Teplota tání (°C)
5		1,2:1	HI	185 až 187
6		1,1:1	HI	193,5 až 194,5
7	$-\text{NEt}_2$	1,2:1	HI	155 až 157
8		1,1:1	sacharinát	165 až 166,6
9		1,2:1	fumarát	208 až 210
10		1,2:1	báze	128 až 130
11	$-\text{NHPH}$	1,1:1	HCl	204 až 207
12		1,08:1	fumarát	(220) 224 až 226
13	$-\text{NEt}_2$	1,05:1	fumarát	187 až 189
14		1,1:1	HI	230 až 232 rozklad
15		1,2:1	HClO_4	105,5 až 107
16		1:1	tosylát	(130) 133 až 135
17		1:1	HI	130 až 131

pokračování tabulky

Sloučenina číslo	NR_4R_5	Mol. poměr (III):(IV)	Forma produktu	Teplota tání (°C)
18	$-NEt_2$	1,08:1	fumarát	163 až 165
19	$-N(Me)-$ 	1,08:1	fumarát	(135 až 137) 139 až 141
20	$-N$ 	1:1	L-(+)-tartrát	146 až 148,5
21	$-N(Me)-$ 	1,08:1	HI	(120) 128,5 až 130
22	$-N$ 	1,2:1	fumarát	176 až 178
23	$-N$ 	1,17:1	HI	144 až 146
24	$-N$ 	2:1	fumarát	177,5 až 179,5
25	$-N(Me)-$ 	1,2:1	fumarát	133 až 136
26	$-N$ 	1,1:1	fosfát	201 až 204 rozklad
27	$-N$ 	2,5:1	$HClO_4$	(151) 152 až 154
28	$-N$ 	1,1:1	HNO_3	104 až 109
29	$-N(Me)-$ 	2:1	fumarát	179 až 180,5
30	$-N(H)CH_2-$ 	2:1	0,5 fumarát	208 až 209 rozklad

pokračování tabulky

Sloučenina číslo	NR ₄ R ₅	Mol. poměr (III):(IV)	Forma produktu	Teplota tání (°C)
31		1,08:1	HI	142 až 144
32		1,08:1	HI	171 až 172
33		1:1	2HI	269 až 270 rozklad
34		1:1,1	1,5 fumarát	138 až 139,5
35		1:1,1	tartrát	olej
36		1:1,1	pamoát	158 až 164 rozklad

P ř í k l a d XVI

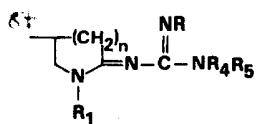
N-(2,6-Dimethylfenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamidfumarát:

Do roztoku 3,47 g (0,036 molu) suchého 1-metyl-2-pyrrolidinonu v suchém CH₂Cl₂ pod suchým N₂ se přidá 3,99 g (0,035 molu) metylfluorsulfonátu. Po 2 hodinách se přidá roztok 6,52 g (0,03 molu) N-(2,6-dimethylfenyl)-1-pyrrolidinkarboximidamidu, volné báze v suchém CH₂Cl₂ při teplotě místnosti za míchání najednou. Po míchání přes noc při teplotě místnosti se reakční směs alkalizuje přebytkem chladného NaOH (20 %). Organická vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje 2 x 50 ml čerstvého CH₂Cl₂.

Spojené organické extrakty se po vysušení bezvodým K₂CO₃ filtrují a rozpouštědlo se odstraní za vakua. Zbylý olej se rozpustí v éteru a roztok se zfiltruje přes křemelinu. Zpracováním filtrátu horkým roztokem kyseliny fumarové v isopropanolu do neutrality dává produkt jako fumarovou sůl. Rekrystalizací z isopropanolu (filtrace za horka) se získá čistý produkt, N-(2,6-dimethylfenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamidfumarát, t. t. 182 až 184 °C (mírný rozklad).

P ř í k l a d XVII

Postup z příkladu XVI se opakuje s výjimkou toho, že příslušný guanidin vzorce IV se substituuje za N-(2,6-dimethylfenyl)-1-pyrrolidinkarboximidamid použitý pro reakci s příslušnou sloučeninou vzorce IIIb v uvedeném molárním poměru, čímž se získá příslušný produkt vzorce I, který se získá a izoluje buď jako volná báze nebo uvedená adiční sůl s kyselinou.



Sloučenina číslo	R	NR ₄ R ₅	n	R ₁
1	Ph		1	Me
2	Ph	NHCH ₂ Ph	1	Me
3	1-naftyl	N(Me)	1	Me
4	p-NO ₂ -Ph		1	Me
5	2,6-diCl-Ph		1	Me
6	Ph		1	Me
7	exo-2-norbornyl		1	Me
8		N(Me)	2	Me
9	4-MePh		1	Me
10	4-MePh		1	Me
11	3-MePh		1	-CH ₂ CH=CH ₂
12	3-OMePh		1	-CH ₂ CH=CH ₂

pokračování tabulky

Sloučenina číslo	R	NR ₄ R ₅	n	R ₁
13	3-MePh		2	Me
14	3-OMePh		1	Me
15	3-MePh		1	Me

Sloučenina číslo	Molární poměr (IIIb) : (IV)	Forma produktu	Teplota tání (°C)
1	1,09:1	HI	188 až 190
2	1,2:1	fumarát	130 až 132
3	1,2:1	HI	225 až 226
4	1:1	báze	113 až 114,5
5	1,14:1	báze	139 až 141,5
6	1:1	L-(+)-vinan	153 až 155
7	1:1	fumarát	180 až 182
8	1,2:1	fumarát	(161 až 164) 174 rozklad
9	1,2:1	HI	190 až 191 rozklad
10	1,2:1	HI	166 až 168 rozklad
11	1,17:1	HI	158 až 160 rozklad
12	1,17:1	fumarát.1/8 H ₂ O	120 až 122
13	1,2:1	fumarát	(142 až 144) 148 až 151
14	1,2:1	HI	185 až 186
15	1,2:1	fumarát	161 až 164 rozklad

P ř í k l a d XVIII

Tento příklad uvádí způsoby přípravy kvartárních solí sloučenin vzorce I.

A. N-(2,6-Dichlorfenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamidin-metofluorsulfonát:

K 6,83 g (0,02 molu) N-(2,6-dichlorfenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamidu v suchém CH_2Cl_2 se přidá 2,70 g (0,023 molu) metylfluorsulfonátu za míchání pod N_2 .

Směs se míchá přes noc a pak se vysuší za vakua a olejovitý zbytek se překryje éterem, čímž se získají krystaly. Rekrystalizací z acetonu a pak z etylacetátu se získá čistý produkt, N-(2,6-dichlorfenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamidin-metofluorsulfonát, t. t. 148 až 150 °C.

B. N-(1-Metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidinmetjodid:

Roztok (0,05 molu) N-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidu (příklad ID) volné báze ve 30 ml acetonu se zpracuje s 0,05 molem metyljodidu. Po dvou dnech se krystaly odeberou a rekrystalizují z acetonu, čímž se získá čistý N-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidinmetjodid, t. t. (156) 162 až 164 °C.

Analýza: počítáno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_4$

I: 49,52 % C; 6,11 % H; 13,59 % N,
nalezeno: 49,58 % C; 6,11 % H; 13,59 % N.

C. Podobně zpracování produktu z příkladu ID jako volné báze (0,05 molu) v éteru (suchém) s metylfluorsulfonátem (0,05 molu) rychle dává olejovitou sraženinu, která krystalizuje. Rekrystalizací z t-BuOH se získá produkt příkladu XVIII B jako odpovídající metofluorsulfonátová sůl, t. t. 135,5 až 137 °C.

P ř í k l a d XIX

N-Fenyl-N'-(2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrojodid:

Roztok 0,07 molu trietyloxoniumfluoroboritanu v suchém CH_2Cl_2 se připraví obvyklým způsobem. K tomuto roztoku se přidá 6,08 g (0,070 molu) 2-pyrrolidinonu. Po míchání po dobu 2,5 hodiny se směs alkalizuje NaOH (50 %) za chlazení (lázeň s ledovou vodou).

Organická vrstva se oddělí a vysuší K_2CO_3 pak se zfiltruje a zpracuje s 12,28 g (0,065 molu) N-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidu. CH_2Cl_2 rozpouštědlo se odpaří, načež se nahradí terc.butanolem a výsledný roztok se zahřívá pod zpětným chladičem 22 hodin. Reakční směs se ponechá vychladnout na teplotu místnosti a pak se neutralizuje HI (47 %), čímž vzniknou krystaly surové HI soli. Rekrystalizace z terc.butanolu dává čistou sůl N-fenyl-N'-(2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrojodid, t. t. 223 až 225 °C. za rozkladu.

P ř í k l a d XX

N-(1-Metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamid L-(+)-vinan:

K 1,74 g (0,01 molu) fenyliisokyaniddichloridu v suchém Et₂O za chlazení pod N₂ se přidá 0,71 g (0,01 molu) pyrrolidinu, pak 1,01 g (0,01 molu) Et₃N za míchání. Směs se ponechá míchat 1,5 hodiny a pak se zfiltruje pro odstranění sraženého Et₃N · HCl.

K filtrátu se přidá 1,96 g (0,02 molu) 1-metyl-2-iminopyrrolidinu v lázni ledové vody. Výsledná směs se nechá míchat přes noc pod N₂ a pak se zfiltruje, čímž se získá N-metyl-2-iminopyrrolidinhydrochlorid, t. t. 182 až 188 °C. Filtrát se odpaří do sucha ve vakuu, čímž se získá olej, který se rozpustí v MeOH (10 ml) a zpracuje se ekvimolárním množstvím L-(+)-kyseliny vinné. Výsledný roztok se zkoncentruje za přidání isopropylalkoholu, čímž se získají krystaly. Rekrytalizace z isopropanolacetonitrilu dává čistý L-(+)-vinan, N-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidu, t. t. 153 až 156 °C.

P ř í k l a d XXI

N-(1-Metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamid L-(+)-vinan:

K 0,99 g (0,01 molu) 1-metyl-2-pyrrolidonu v suchém benzenu se přidá pomalu za míchání při teplotě refluxu 1,26 g (0,01 molu) dimetylsulfátu.

Reakční směs se míchá po dobu 5 hodin. Ke směsi se pomalu přidá 1,89 g (0,01 molu) N-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidu. Výsledná směs se nechá míchat přes noc při teplotě místnosti. Směs se vysuší ve vakuu a pak rozpustí v CH₂Cl₂, načež se převede na volnou bázi NaOH (50 %) na ledu. Organická vrstva se vysuší (K₂CO₃), zfiltruje a odpaří do sucha ve vakuu, čímž se získají 2,7 g oleje.

Olej se rozpustí v MeOH, načež se přidá 1,5 g (0,01 molu) L-(+)-kyseliny vinné. Rekrytalizací ze směsi metanol-isopropanol se získá produkt N-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamid L-(+)-vinan, t. t. 153 až 156 °C.

P ř í k l a d XXII

N-(1-Metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamid L-(+)-vinan:

Do chladného roztoku 1,98 g (0,02 molu) 1-metyl-2-pyrrolidonu v suchém toluenu se přidá 3,95 g (0,04 molu) fosgenu. Výsledná směs se nechá míchat pod N₂ při teplotě místnosti po 45 minut, čímž se získají holé krystaly. Přebytek COCl₂ a rozpouštědla se odstraní pomocí filtrační tyčinky (pod N₂).

Čerstvý toluen se přidá, pak se odstraní za vakua, aby se odstranil zbylý fosgen. Krystaly se promyjí tímto způsobem čerstvým toluenem dvakrát a pak se rozpustí v suchém CH₂Cl₂, načež se přidá 1,89 g (0,01 molu) N-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidu a 1,01 g (0,01 molu) triethylaminu.

Výsledná směs se míchá přes noc pod dusíkem. Směs se vysuší ve vakuu, zbytek se rozpustí v CH₂Cl₂ a tento roztok se zpracuje NaOH (50 %) na ledu.

Organická vrstva, která obsahuje volnou bázi produktu, se oddělí, vysuší bezvodým K₂CO₃, zfiltruje a vysuší ve vakuu, čímž se získá olejovitý zbytek. Olej se rozpustí v isopropanolu, načež se přidá L-(+)-vinná kyselina přibližně do pH 6 až 7. Vzniklé krystaly se překrystalizují z isopropanolu, čímž se získá čistý produkt N-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamid-L-(+)-vinan, t. t. 155 až 156 °C.

P ř í k l a d XXIII

N-(1-Metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrojodid:

K 2,57 g (0,01 molu) 1-metyl-2-metylthio-1-pyrrolidiniumjodid v t.BuOH se přidá 1,89 g (0,01 molu) N-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidu.

Výsledná směs se nechá zahřívát pod zpětným chladičem přes noc. Uvolňující MeSH se jímá v koncentrovaném NaOH roztoku. Zchladnutím a vyškrábáním se získá 3,65 g surového produktu, který při rekrystalizaci z t.BuOH dává čistý N-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrojodid, t. t. 206 až 207 °C, stejný ve všech ohledech s produktem příkladu ID.

P ř í k l a d XXIV

N-(1-Metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamid-L(+)-vinan:

K 1,29 g (0,0075 molu) 2,2-diethoxy-1-metylpyrrolidinu v suchém benzenu se přidá 1,42 g (0,0075 molu) N-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidu. Směs po refluxování přes noc se vysuší ve vakuu. Zbytek se zpracuje zředěnou chlorovodíkovou kyselinou (10 %), pak se alkalizuje chladným NaOH (20 %) a volný produkt se extrahuje éterem. Vysušené (K_2CO_3) extrakty se vysuší ve vakuu a zbytkový olej se odebere isopropylalkoholem a upraví se jednomolárním ekvivalentem L(+)-kyseliny vinné.

Po rekrystalizaci z MeOH-isoPrOH se získá čistý N-1-metyl-2-pyrrolidinylden-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamid-L(+)-vinan, t. t. 153 až 156 °C.

P ř í k l a d XXV

N-(1-Metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamid se převede na následující organické a anorganické farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami obvyklým zpracováním s příslušnou uvedenou kyselinou:

fumarát, t. t. 156 až 157 °C;
fosforečnan, t. t. 200 až 201 °C (rozklad);
hydrobromid, t. t. (206) 207 až 209 °C;
šťavelan, t. t. 129 až 131 °C;
pamoát, t. t. 253 až 256 °C (rozklad);
dusičnan, t. t. 170 až 171 °C (nepatrný rozklad);
maleát, t. t. 115 až 117 °C a
p-hydroxybenzoát, t. t. 179 až 180 °C.

P ř í k l a d XXVI

- A. N-Fenyl-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrochlorid a
- B. 1-(1-Metyl-2-pyrrolidinylden)pyrrolidiniumjodidhydrát

Matečný louh nechaný stranou v příkladu I-D se vysuší za vakua a zbytek se vyjme metylénchloridem a alkalizuje chladným zředěným NaOH. Extrakce CH_2Cl_2 (200 ml) se opakuje třikrát. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým K_2CO_3 zfiltrují a vysuší za vakua, čímž se získá hnědý, těžký sirup. Extrakce sirupu překrytím hexanem (2 x 200 ml) a éterem (3 x 200 ml) nechá tmavý zbytek (ponechán stranou). Organické vrstvy se spojí a upraví aktivním uhlím, zfiltrují a vysuší za vakua, čímž se získá hnědý sirup, který se převede

na HCl sůl a rekrystalizuje ze směsi isopropanol-éter, čímž se získá N-fenyl-1-pyrrolidin-karboximidamidhydrochlorid, t. t. 181 až 184 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{11}H_{15}N_3 \cdot HCl$: 58,53 % C; 7,15 % H

nalezeno: 58,59 % C; 7,08 % H.

B. Tmavý zbytek ponechaný stranou se vyjme isopropanolem a upraví velkým množstvím aktivního uhlí. Filtrací a odstraněním rozpouštědla za vakua se získá tmavohnědá sklovitá látka, která při překrytí acetonem s průvodním čištěním aktivním uhlím dává bílé krystaly 1-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)pyrrolidiniumjodidu, který tvoří hydrát s asi 1/4 molu H_2O ; t. t. (98) 108 až 110 °C.

Ve vlhkém dni krystaly budou přibírat přebytek vody a roztávat ale opět se zpevní, když poklesne vlhkost.

Analýza:

vypočteno pro $C_{19}H_{17}N_2^+ \cdot I^- \cdot 1/4 H_2O$: 37,98 % C; 6,02 % H; 44,58 % I; 1,58 % H_2O

nalezeno: 38,15 % C; 6,11 % H; 45,25 % I; 1,13 % H_2O .

P ř í k l a d XXVII

N-(4-Aminofenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrobromid:

N-(1-Metyl-2-pyrrolidinylden)-N'-(4-nitrofenyl)-1-pyrrolidinkarboximidamid (produkt z příkladu XVII), 2,46 g (0,0078 molu) v 50 ml absolutního etanolu se hydrogenuje (cca 3 atmosféry) v Parrově třepačce přes Raneyův nikl jako katalyzátor. Hydrogenace je úplná po asi 0,5 hodiny. Katalyzátor se oddělí filtrací a promyje etanolem. Spojené filtráty se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v etanolu a neutralizuje jedním ekvivalentem vodného roztoku HBr (48 %).

Výsledná pevná látka rekrystalizuje ze směsi etanol-éter, čímž se získá čistý N-(4-aminofenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamid hydrobromid, t. t. 241 až 241,5 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{16}H_{23}N_5 \cdot HBr$: 52,46 % C; 6,60 % H; 19,12 % N

nalezeno: 52,44 % C; 6,60 % H; 19,09 % N.

P ř í k l a d XXVIII

N-(4-Acetylaminofenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrobromid:

N-(4-Aminofenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamid (produkt z příkladu XXVII) jako její volná báze, 3,4 g (0,0119 molu) se zahřeje na parní lázni s 25 ml anhydridu po dobu asi 1 hodinu. Po této době se reakční směs zředí etanolem a zahřívá další hodinu. Těkavé složky se odstraní za vakua a zbytek se upraví zředěným vodným NaOH a extrahuje se do metylénchloridu.

Po vysušení K_2CO_3 , filtrací a odstranění rozpouštědla se získá zbytkový olej, který se převede na odpovídající HBr adiční sůl s kyselinou ve směsi éter-etanol. Rekrystalizace

ze směsi etanol-éter dává čistý produkt N-(4-acetylaminofenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinyli-
den)-1-pyrrolidinkarboximidamid, t. t. 246 až 247 °C.

P ř í k l a d XXIX

N-(1-Metyl-2-pyrrolidinyli-
den)-N'-(4-metylsulfonyl-
fenyl)-4-morfolinkarboximidamid:

K 1,98 g (0,0006 molu) N-(4-metylthiofenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinyli-
den)-4-morfolinkarboximidamid (sloučenina 31 z příkladu XV) jako volná báze se vysuší metylénchloridem,
ochladí na 0 °C, za míchání se přidá 3,6 g (0,018 molu) m-chlorperoxybenzoové kyseliny tak,
že teplota nestoupne nad 5 °C.

Směs se nechá míchat při těchto teplotách po dobu 0,5 hodiny, pak se příslušně promyje
nasycenými roztoky NaHCO₃ (3 x 40 ml) a NaCl (3 x 35 ml). Organická vrstva se vysuší (K₂CO₃)
pak se zfiltruje (filtrační prostředek), načež se odpaří za vakua téměř do sucha. Zředění
MeOH poskytne nerozpustný materiál, který se odfiltruje a vyřadí. Filtrát se odpaří téměř
k suchu na parní lázni. Zředění éterem poskytne krystaly t. t. 160 až 166 °C.

Rekrystalizací z éteru se získá čistý N-(1-metyl-2-pyrrolidinyli-
den)-N'-(4-metylsulfo-
nyl-
fenyl)-4-morfolinkarboximidamid, t. t. (165) 167 až 170 °C.

Analýza:

vypočteno pro C₁₇H₂₄N₄O₃S: 56,03 % C; 6,64 % H

nalezeno: 56,05 % C; 6,69 % H.

P ř í k l a d XXX

N-(1-Metyl-2-pyrrolidinyli-
den)-N'-(4-metylsulfinyl-
fenyl)-4-morfolinkarboximidamid:

Do míchaného roztoku 1,98 g (0,006 molu) N-(4-metylthiofenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidin-
yli-
den)-4-morfolinkarboximidamidu (sloučenina 31 z příkladu XV) jako volná báze v CH₂Cl₂
při 5° se přidá 1,22 g (0,006 molu) m-chlorperoxybenzoové kyseliny tak, že se teplota udr-
žuje na 5 °C. Reakční směs se pak nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 2 ho-
din.

Organická vrstva se promyje příslušně nasyceným roztokem NaHCO₃ (3 x 30 ml) a nasyce-
ným roztokem NaCl (2 x 30 ml), pak se vysuší nad K₂CO₃ (bezvodý).

Filtrací, odstraněním rozpouštědla ve vakuu a zpracováním zbytku se směsí éteru a he-
xanu se získá surový produkt, který ze směsi rekrystalizuje éter-hexan, čímž se získá N-(1-
metyl-2-pyrrolidinyli-
den)-N'-(4-metylsulfinyl-
fenyl)-4-morfolinkarboximidamid, t. t. (115)
117 až 120 °C.

Analýza:

vypočteno pro C₁₇H₂₄N₄O₂S: 58,60 % C; 6,94 % H

nalezeno: 58,58 % C; 6,91 % H.

Příklad XXXI

N-(4-Hydroxyfenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamidu (produkt 27 z příkladu XV) jako jeho odpovídající volná báse v 50 ml kyseliny octové se uloží v Parrově třepačce a hydrogenuje se při asi 3 atmosférách na 10% Pd/C po dobu asi 2 hodin nebo dokud není hydrogenace úplná, při teplotě místnosti. Reakční směs se zfiltruje a rozpouštědlo se odstraní za vakua, čímž vznikne viskózní olej, který se vyjme v acetonu a upraví se jedním ekvivalentem HI (koncentrovaný vodný). Surové krystaly se rekrystalizují z metanol-aceton-éter směsí, čímž se získá čistý N-(4-hydroxyfenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrojodid, t. t. 174 až 178 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{16}H_{22}N_4O$. HI: 46,39 % C; 5,60 % H; 13,52 % N

nalezeno: 46,62 % C; 5,59 % H; 13,63 % N.

Příklad XXXII

N-(4-Acetoxyfenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidhydrojodid:

12 g (0,20 molu) ledové kyseliny octové se pomalu přidá do roztoku 5,15 g (0,0124 molu) N-(4-hydroxyfenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrojodid (sloučenina z příkladu XXXI) a 41,2 g (0,20 molu N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu ve 400 ml acetonu). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti pod dusíkem 3 dny.

N,N'-Dicyklohexylmočovina se odstraní filtrací a filtrát se zkoncentruje do sucha za vakua, čímž se získá olej jantarové barvy. Několikrátým překrytím éterem se získá žlutá pevná látka. Rekrystalizací ze směsi aceton-éter se získá bílá pevná látka, t. t. (188) 195 až 197 °C. Další rekrystalizací ze směsi metanol-aceton-éter poskytne čistý N-(4-acetoxyfenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylden)-1-pyrrolidinkarboximidamidhydrojodid jako bílá pevná látka, t. t. 196 až 199 °C.

Analýza:

vypočteno pro $C_{18}H_{24}N_4O_2$. HI: 47,38 % C; 5,52 % H; 12,28 % N

nalezeno: 47,31 % C; 5,57 % H; 12,26 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby heterocyklických derivátů guanidinu obecného vzorce I



a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou a kvartérní soli, v němž

n je celé číslo 1, 2 nebo 3,

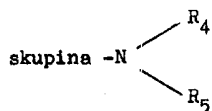
R_1 je vodík, alkyl s 1 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkyl se 3 až 6 uhlíkovými atomy, alken-2-yl se 3 až 5 uhlíkovými atomy, hydroxyalkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, aralkyl se 7 až 14 uhlíkovými atomy a aryl se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

R_2 je vodík, alkyl s 1 až 6 uhlíkovými atomy a aryl se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

R_3 je vodík, alkyl s 1 až 8 uhlíkovými atomy a aryl se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

R_4 je vodík, metyl a etyl,

R_5 je alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, cykloalkyl se 3 až 7 uhlíkovými atomy, aralkyl se 7 až 14 uhlíkovými atomy a aryl se 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo



představuje 3- až 7členný nasycený heterocyklický kruh, který je případně přerušen atomem kyslíku nebo síry nebo dalším dusíkovým atomem, který je případně substituován alkylem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, fenylem nebo benzylem,

R je alkyl se 4 až 10 uhlíkovými atomy, cykloalkyl s 5 až 8 uhlíkovými atomy, bicykloalkyl se 7 až 10 uhlíkovými atomy, bicykloalkenyl se 7 až 10 uhlíkovými atomy, tricykloalkyl s 9 až 10 uhlíkovými atomy, 1-adamantylmetyl, tricykloalkenyl s 9 až 10 uhlíkovými atomy, arylalkyl, ve kterém je aryllová skupina ze skupiny zahrnující fenyl a naftyl a alkylová skupina má 1 až 4 uhlíkové atomy,

alfa,alfa-tetrametyléfenetyl,

difenylalkyl, v němž alkylová skupina má 1 až 2 uhlíkové atomy,

naftyl, kondenzovaný diarylcykloalkenyl vybraný ze skupiny zahrnující fluorenyl a 5-acenaftyl, kondenzovaný arylcykloalkyl vybraný ze skupiny zahrnující 4-(2,3-dihydro-1H-indenyl), 1-(1,2,3,4-tetrahydronaftyl), 7-(bicyklo[4.2.0.1]okta-1,3,5-trienyl),

fenylcykloalkyl, ve kterém cykloalkylová skupina má 5 až 7 uhlíkových atomů,

cykloalkylcykloalkyl, ve kterém každá cykloalkylová skupina má 5 až 7 uhlíkových atomů,

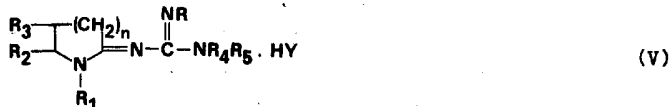
fenyl, metyléndioxyfenyl, fenyl substituovaný 1 až 3 substituenty, každý vybraný ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkoxy skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a fenyl substituovaný členem vybraným ze skupiny zahrnující aminoskupinu, dimethylaminoskupinu, metyletylaminoskupinu, dietylaminoskupinu, alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, thioalkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, sulfinylalkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, sulfonylalkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, trifluormetyl, hydroxyl, benzyloxyl, alkanoyloxyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy, alkanoyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy a nitroskupinu a šestičlenné heteroaryly, kde heteroatomy jsou 1 až 3 dusíkové atomy a uvedené heteroaryly substituované na kruhových uhlících 1 až 2 členy vybranými ze skupiny zahrnující halogen, alkyl s 1 až 4 uhlíkovými atomy a alkoxy s 1 až 4 uhlíkovými atomy a metylmercaptoskupinu, vyznačený tím, že se nechá zreagovat sloučenina obecného vzorce III



v němž X je metoxyskupina nebo etoxyskupina a Y^- je buď skupina BF_4^- nebo $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$ nebo OSO_2F^- a R_1 , R_2 , R_3 a n mají význam jako v obecném vzorci I, se sloučeninou obecného vzorce IV



kde R, R₄ a R₅ mají význam jako v obecném vzorci I, v bezvodém organickém rozpouštědle, přičemž se reakce provádí v rozmezí 0 až 100 °C, výhodně při teplotě místnosti, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



v němž R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ a n mají význam jako v obecném vzorci I a Y má význam jako Y' ve vzorci III, která se převede na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I zpracováním s alkáliemi a popřípadě se připraví farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou nebo kvartérní sůl.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě N-(1-metyl-2-pyrrolidinylyden)-N'-fenyl-1-pyrrolidin-karboximidamidu a jeho farmaceuticky vhodné soli s kyselinou a kvartérní soli, vyznačený tím, že se nechá zreagovat metyl-N-(1-metyl-2-pyrrolidinylyden)-N'-fenylkarbamimidothioát-hydrojodid s pyrrolidinem a popřípadě se produkt převede na volnou bázi.

3. Způsob podle bodu 1 k výrobě N-(1-metyl-2-pyrrolidinylyden)-N'-fenyl-4-morfolin-karboximidamidu a farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou a kvartérní soli, vyznačený tím, že se nechá reagovat N-(1-metyl-2-pyrrolidinylyden)-N'-fenylkarbamimidothioát-hydrojodid s morfolinem a popřípadě se produkt převede na volnou bázi.

4. Způsob podle bodu 1 k výrobě N-(1-metyl-2-pyrrolidinylyden)-N'-fenyl-4-thiamorfolin-karboximidamidu a farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou a kvartérní soli, vyznačený tím, že se nechá reagovat 1-metyl-2-pyrrolidinon s metylfluorsulfonátem a pak se nechá zreagovat produkt s N-fenyl-4-triamorfolinkarboximidamidem a popřípadě se produkt převede na volnou bázi.

5. Způsob podle bodu 1 k výrobě N-(4-fluorfenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylyden)-1-pyrrolidinkarboximidamidu a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou a kvartérní soli, vyznačený tím, že se nechá reagovat N-1-metyl-2-pyrrolidinylyden-N'-p-fluorfenyl-thiomočovina s pyrrolidinem a popřípadě se převede produkt na volnou bázi.

6. Způsob podle bodu 1 k výrobě N-(4-metylfenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylyden)-1-pyrrolidinkarboximidamidu a jeho farmaceuticky vhodné soli s kyselinou a kvartérní soli, vyznačený tím, že se nechá zreagovat trietyloxoniumfluoboritan s 1-metyl-2-pyrrolidinonem a produkt se nechá zreagovat s N-(4-metylfenyl)-1-pyrrolidinkarboximidamidem a popřípadě se převede produkt na volnou bázi.

7. Způsob podle bodu 1 k výrobě N-(3-chlorfenyl)-N'-(1-metyl-2-pyrrolidinylyden)-4-morfolinkarboximidamidu a jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou a kvartérní soli, vyznačený tím, že se nechá zreagovat trietyloxoniumfluoboritan s 1-metyl-2-pyrrolidinonem a produkt se nechá zreagovat s N-(3-chlorfenyl)-4-morfolinkarboximidamidem a popřípadě se převede produkt na volnou bázi.