



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 06.05.74 (P. 171110)

Pierwszeństwo: 17.05.73 dla zastrz. 2, 3, 4
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 02.06.75

Opis patentowy opublikowano: 20.08.1979 r.

Int. Cl.² C07D 213/42
C07D 233/64
C07D 275/02
C07D 277/28

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Smith and Kline and French Laboratories Limited, Welwyn Garden City (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,1-dwuaminoetyleny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych etylenu, a w szczególności farmakologicznie czynnych nowych pochodnych 1,1-dwuaminoetyleny, stosowanych do sporządzania kompozycji farmakologicznych. Jakkolwiek związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą występować w postaci soli addycyjnych, to jednak dla ułatwienia, w opisie stosowana będzie nazwa związku zasadniczego.

Od dawna uważa się, że działanie wielu substancji fizjologicznie czynnych na żywe organizmy polega na łączeniu się ich z tak zwanymi receptorami. Przyjmuje się, że w ten sposób działa histamina. Histamina wykazuje działanie, które można określić jako więcej niż jednotypowe, z czego wynika, że w organizmie istnieją także inne rodzaje receptorów histaminy.

Uważa się, że działanie histaminy, zachodzące dzięki receptorowi, oznaczonemu jako receptor H-1 — blokują leki zwane powszechnie antyhistaminowymi (charakterystycznym przykładem może tu być mepyramina). Inną grupę substancji opisał Black ze współpracownikami (Natura 1972, 385), które odróżniają się tym, że oddziałują na receptory histaminy inne niż receptory H-1. Te właśnie odrębne receptory oznaczono jako receptory H-2. Znaczenie tej drugiej grupy substancji, z których niektóre otrzymuje się sposobem według wynalazku, polega na stosowaniu ich do wykluczania tych typów działania histaminy, które nie są elimino-

2

wane przez wyżej wspomniane środki antyhistaminowe. Substancje otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być również używane jako środki hamujące niektóre działania gastryny.

5 Nowe pochodne 1,1-dwuaminoetyleny, otrzymywane sposobem według wynalazku, określa wzór 1, w którym X i Y oznaczają atom wodoru, grupę nitrową lub cyjanową, z ograniczeniem, że X i Y nie mogą jednocześnie oznaczać atomu wodoru, R
10 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę o wzorze $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n$, Z oznacza atom siarki, m oznacza 0,1 lub 2, a n oznacza 2 lub 3 z ograniczeniem, że suma m i n wynosi 3 lub 4, Het oznacza pierścień imidazolowy, pirydynowy,
15 tiazolowy lub izotiazolowy ewentualnie podstawiony przy atomie węgla, niższą grupą alkilową, aminową lub atomem chlorowca.

W przypadku gdy R oznacza $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n$ to wtedy Het, m i n nie muszą być identyczne, jak
20 w pozostałej części związku o wzorze 1.

W całym opisie przez niższą grupą alkilową rozumie się grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla.

25 Związek o wzorze ogólnym 1 i o wzorze 1a jak przedstawiono na schemacie 5, jest jedynie jednym z kilkunastu odmian (np. rezonansowych) i że inne formy tautomeryczne takie jak np. przedstawione wzorem 2 i 3 oraz inne izomery geometryczne o ogólnym wzorze 4 wchodzą w zakres wynalazku.
30

We wzorach 2, 3, 4 i 1a, R^1 oznacza grupę Het- $(CH_2)_m-Z(CH_2)_n$, w której wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie.

Korzystnie, w związkach o wzorze ogólnym 1, R oznacza grupę metylową lub grupę o wzorze Het $CH_2SCH_2CH_2$, m jest równe 1, a n jest równe 2. Het oznacza imidazol, tiazol, izotiazol lub pirydynę, które są podstawione w dowolnym położeniu grupą metylową. Korzystnie, X oznacza grupę nitylową zaś Y oznacza atom wodoru.

Szczególnie pożytecznymi związkami są:

- 1-nitro-2-metyloamino-2-[2-(4-metylo-5-imidazolilo-metylotio)etyloamino]etylen,
- 1-nitro-2-metyloamino-2-[2-(3-bromo-2-pirydylo-metylotio)etyloamino]etylen,
- 1-nitro-2,2-bis[2-(4-metylo-5-imidazolilometylotio)etyloamino]etylen,
- 1-nitro-2,2-bis[2-(3-bromo-2-pirydylo-metylotio)etyloamino]etylen,
- 1-nitro-2-metyloamino-2-[2-tiazolilometylotio)etyloamino]etylen i
- 1-nitro-2,2-bis[2-(2-tiazolilometylotio)etyloamino]etylen.

Według wynalazku, związek o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie wytwarza się przez reakcję nowego związku o wzorze 12, w którym R^2 oznacza niższą grupę alkilową, Q oznacza atom siarki, a Het, m, Z, n, X i Y mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze RNH_2 , w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo przez reakcję związku o wzorze 6(b), w którym X, Y i R mają wyżej podane znaczenie, Q oznacza atom siarki, a R^2 oznacza niższą grupę alkilową, ze związkiem o wzorze Het $(CH_2)_mZ(CH_2)_nNH_2$, w którym Het, m, Z i n mają wyżej podane znaczenie, albo przez reakcję związku o wzorze 5, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, a R^2 oznacza niższą grupę alkilową, a Q oznacza atom siarki z dwoma równoważnikami aminy o wzorze Het $(CH_2)_mZ(CH_2)_nNH_2$, w którym Het, n, Z i m mają wyżej podane znaczenie.

Schemat 1 przedstawia ogólnie sposób według wynalazku. Substratem jest związek o ogólnym wzorze 5, w którym Q oznacza atom siarki, zaś R^2 oznacza grupę alkilową, korzystnie grupę metylową. Związek ten poddaje się reakcji z jednym równoważnikiem aminy o wzorze R^1NH_2 lub RNH_2 , przy czym R^1 i R mają to samo znaczenie co we wzorze 1, dając odpowiednie związki przedstawione wzorami 6a lub 6b, które z kolei, reagując odpowiednio z RNH_2 lub R^1NH_2 , dają związek o wzorze 1a. W przypadku, gdy R jest takie samo jak R^1 , reakcję można ograniczyć do jednego przejścia, w którym związek o wzorze 5 reaguje z dwoma równoważnikami aminy R^1NH_2 dając produkt przedstawiony wzorem 1b.

Reakcję przedstawioną na schemacie 1 można przeprowadzić w odpowiednim rozpuszczalniku lub, zwłaszcza wtedy gdy R jest takie samo jak R^1 , bez rozpuszczalnika w umiarkowanie podwyższonej temperaturze np. 90–150°C.

Półprodukt o wzorze 5, w którym Q oznacza atom siarki (wzór 5a na schemacie 2), można o-

trzymać z odpowiednio podstawionej pochodnej metanu o wzorze 7 działając mocną zasadą, taką jak wodorek sodu lub wodorotlenek sodowy i następnie pod działaniem dwusiarczku węgla otrzymuje się związek o wzorze 8. Kolejna reakcja tego związku z halogenkiem alkilowym o wzorze R^2Hal daje pożądaną związek o wzorze 5a.

Alternatywną metodę otrzymywania związku o wzorze 1a pokazano na schemacie 3.

Pochodną metanu o wzorze 7 poddaje się reakcji z estrem kwasu izotiocyanowego w obecności silnych zasad takich, jak wodorek sodu lub wodorotlenek sodu, o ogólnym wzorze $RN=C=S$, w którym R oznacza niższą grupę alkilową. Otrzymany produkt o wzorze 9 poddaje się dalszej reakcji z halogenkiem alkilowym o wzorze R^2Hal , prowadzącej do powstania związku o wzorze 10, w którym R oznacza niższą grupę alkilową. Następnie działając na związek o wzorze 10 aminą o wzorze R^1NH_2 otrzymuje się pożądaną produkt o wzorze 1a.

Otrzymywanie końcowych produktów reakcji, podanych w schematach 1 i 3 można przedstawić ogólnie na schemacie 4, na którym w występujących tam wzorach B oznacza grupę RNH lub R^1NH , D oznacza aminę o wzorze R^1NH_2 lub RNH_2 , X, Y, R i R^1 mają znaczenie podane dla wzoru 1a, a Q i R^2 mają znaczenie podane dla wzoru 5 z tym zastrzeżeniem, że jeżeli B oznacza grupę RNH , to D oznacza aminę o wzorze R^1NH_2 .

Sposób otrzymywania aminy o wzorze R^1NH_2 opisano w brytyjskich opisach patentowych nr 1 305 547 i 1 338 169. Jak już wspomniano, ze względu na charakter aktywności farmakodynamicznej — związki o wzorze 1 są antagonistami pewnych działań histaminy, które nie są blokowane przez leki o działaniu antyhistaminowym takie, jak mepyramina. Stwierdzono, że wybiórczo hamują one stymulowane histaminą wydzielanie kwasu żołądkowego w przepłukiwanych żołądkach szczurów znieczulonych uretanem. Podobnie w wielu przypadkach można wykazać antagonistyczne działanie tych związków w stosunku do histaminy na innych tkankach, mających receptory H-2, zgodnie z wyżej wspomnianym artykułem Black'a i innych. Przykładami takich tkanek są perfuzyjnie izolowane serce świnki morskiej i izolowana macica szczura. Stwierdzono również, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku, powstrzymują wydzielanie kwasu żołądkowego wywołane przez pentagastrynę lub przez pokarm.

Stopień aktywności kompozycji, zawierających związki wytwarzane sposobem według wynalazku, określony wielkością dawki efektywnej dla znieczulonych szczurów, wynosi 0,5–256 mikromoli na kilogram, przy czym w takich próbach wiele z tych związków wywołuje 50% inhibicję w dawce 1–10 mikromoli na kilogram.

W lecnictwie stosuje się aktywne farmakologicznie związki wytwarzane sposobem według wynalazku przeważnie w postaci kompozycji farmakologicznych. Do sporządzania takich kompozycji używa się co najmniej jednego związku wytwarzanego sposobem według wynalazku jako głównego składnika czynnego, w postaci czystej lub w postaci soli addycyjnej z odpowiednim kwasem, do-

również stosować odpowiednio dobrany nośnik farmaceutyczny. Sole addycyjne są produktami otrzymanymi przez działanie kwasu chlorowodorowego, bromowodorowego, jodowodorowego, siarkowego i maleinowego.

Można stosować stałe lub ciekłe nośniki farmaceutyczne. Przykładami stałych nośników są laktoza, siarczan wapniowy/terra albo sacharoza, talk, żelatyna agarowa, pektyna, kora akacji, stearynian magnezowy, kwas stearynowy i tym podobne. Przykładem ciekłego nośnika są syropy, olej arachidowy, oliwa z oliwek, woda i tym podobne.

Niżej podane przykłady ilustrują wynalazek.

Przykład I. 1,1-dwucyjano-2-metyloamino-2-[2-((4-metylo-5-imidazylo(metylotio)etyloamino)etylen.

Metoda a

(i) wodorotlenek sodowy (50% dyspersja olejowa, 9,6 g (dodano porcjami do roztworu nitrilu kwasu molonowego (13,21 g) w suchym dwumetyloformamidzie (150 ml). Mieszaninę mieszano w 0° przez 10 minut i następnie wkropiono roztwór izotiocyjanianu metylu (14,62 g) w dwumetyloformamidzie utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 40°. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór mieszano przez dalsze 45 minut i następnie zadano roztworem jodku metylu (28,4 g) w dwumetyloformamidzie (25 ml).

Mieszaninę reakcyjną energicznie mieszano przez 25 minut, po czym wylano ją na pokruszony лёd (500 ml). Surowy produkt (25 g, topiący się w 115°) odsączono i rozpuszczono w gorącej mieszaninie etanolu i eteru (3:1, 600 ml). Przez sączenie i oziębianie otrzymano 1,1-dwucyjano-2-metylotio-2-metyloaminoetylen o temperaturze topnienia 119—120°. Dalsza rekryształizacja z wody dała próbkę produktu o temperaturze topnienia 120—121°. (Znaleziono: C 46,7; H 4,6; N 27,1; S 20,8%; gdy $C_6H_7N_3S$ teoretycznie zawiera C 47,0; H 4,4; N 27,4; S 20,92).

(ii) Do mieszaniny suspensji 4-metylo-5-(2-etyloamino)-metylotioimidazolu (1,71 g) w bezwodnym acetonitrylu (30 ml) dodano 1,1-dwucyjano-2-metylotio-2-metyloaminoetylen (1,53 g). Mieszaninę mieszano przez jedną godzinę w temperaturze pokojowej, po czym otrzymano 1,36 g surowego produktu. Po krystalizacji z wrzącej wody otrzymano 1,1-dwucyjano-2-metyloamino-2-[2-((4-metylo-5-imidazylo(metylotio)etyloamino)etylen o temperaturze topnienia 133—135°.

(Znaleziono: C 52,4; H 5,8; N 30,5; S 11,6%; $C_{12}H_{16}N_6S$ zawiera teoretycznie C 52,2; H 5,8; N 30,4; S 11,6%.)

Metoda (b)

Mieszaninę, złożoną z 1,1-dwucyjano-2-etoksy-2-metyloaminoetylen (2,27 g) i z 4-metylo-5-(2-etyloamino)metylotioimidazolu (2,57 g) w acetonitrylu (25 ml) mieszano w temperaturze pokojowej przez 23 godziny.

Następnie mieszaninę odparowano do sucha. Pozostały olej przerabiano dalej na drodze chromatografii preparatywnej na silikażelu, stosując aceton jako eluent. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano 1,1-dwucyjano-2-metyloamino-2-[2-((4-metylo-5-imidazylo(metylotio)etyloamino)etylen, o punkcie topnienia 131—133°.

Przykład II. 1-nitro-2-metyloamino-2-[2-(4-metylo-5-imidazylo(metylotio)etyloamino)etylen.

(i) Roztwór 4-metylo-5-[(2-aminoetylo)metylotio]imidazolu (1,71 g) w trzeciorzędowym butanolu (30 ml) dodawano powoli do roztworu 1-nitro-2,2-bis-metylotioetylen (1,66 g) w acetonitrylu (20 ml) w temperaturze pokojowej. Roztwór ogrzewano (do wrzenia) pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny i odparowano do sucha. Pozostałość rozdzielano chromatograficznie na kolumnie wypełnionej silikażelem, stosując eluowanie bezwodnym eterem (250 ml) a następnie acetonem (500 ml). Po zatężeniu eluatu acetonowego otrzymano 1-nitro-2-metylotio-2-[2-(4-metylo-5-imidazylo(metylotio)etyloamino)etylen (1,58 g) o temperaturze topnienia 151—153°. Próbka przekrystalizowana z acetonitrylu miała punkt topnienia 152—153°.

(Znaleziono: C 41,4; H 5,3; N 19,4; S 21,8%; $C_{10}H_{16}N_4O_2S_2$ zawiera C 41,7; H 5,6; N 19,4; S 22,2%.)

(ii) W zatopionej rurze ogrzewa się w temperaturze 70—80° w ciągu 1 godziny 1-nitro-2-metylotio-2-[2-(4-metylo-5-imidazylo(metylotio)etyloamino)etylen (0,67 g) i 33% etanolowy roztwór metyloaminy (4 ml). Po zatężeniu, oczyszczeniu chromatograficznym — na kolumnie wypełnionej silikażelem przy użyciu acetonu jako środka eluującego — i po przekrystalizowaniu z acetonitrylu otrzymano 1-nitro-2-metyloamino-2-[2-((4-metylo-5-imidazylo(metylotio)etyloamino)etylen (0,39 g) o temp. top. 141—3°. Dalsza krystalizacja w izopropanolu dała próbkę, topniejącą w 148—151°.

(Znaleziono: C 44,5; H 6,6; N 25,9; S 11,4%; $C_{10}H_{17}N_5O_2S$ zawiera C 44,3; H 6,3; N 25,8; S 11,8%.)

Przykład III. 1-nitro-2-metyloamino-2-[2-(2-pirydylo(metylotio)etyloamino)etylen

(i) Pod chłodnicą zwrotną gotuje się przez trzy godziny etanolowy roztwór 2-[(2-aminoetylo)tiometylo]pirydyny (5,0 g) i 1-nitro-2,2-bis-metylotioetylen (5,28 g). Po zatężeniu i chromatograficznym oczyszczeniu produktu na kolumnie wypełnionej silikażelem, stosując do eluowania mieszaninę alkoholu izopropylowego i octanu etylu (1:5) otrzymano 1-nitro-2-[metylotio-2-[2-(2-pirydylo(metylotio)etyloamino)etylen (2,49 g) o punkcie topnienia 95,5—96,5°.

(ii) Rozpuszczono ten metyloaminozwiązek (2,4 g) w etanolowym roztworze metyloaminy (33% w wagowych/ objętość, 25 ml) i pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej. Wytrącone kryształy odsączono i przekrystalizowano z mieszaniny etanolowo-olejowej. Otrzymano 1-nitro-2-metyloamino-2-[2-(2-pirydylo(metylotio)etyloamino)etylen (1,7 g) topniejący w temperaturze 112—113°.

(Znaleziono: C 49,5; H 6,0; N 20,9; S 11,8%; $C_{11}H_{16}N_4O_2S$ zawiera teoretycznie C 49,4; H 5,7; N 21,0; S 12,0%.)

Przykład IV. 1-nitro-2-metyloamino-2-[2-(3-bromo-2-pirydylo(metylotio)etyloamino)etylen.

(i) Roztwór 2-[(2-aminoetylo)metylotio]-2-bromo-pirydyny (z jej dwubromowodorku 3,0 g) i 1-nitro-2,2-bis-metylotioetylen (1,21 g) w acetonitrylu (30 ml) pozostawiono przez trzy dni w temperaturze pokojowej. Po oczyszczeniu chromatograficznym na kolumnie wypełnionej silikażelem, eluowanej oc-

tanem etylu, otrzymano 1-nitro-2-metylotio-2-[2-(3-bromo-2-(pirydylometylotio)etyloamino)etylen] (1,2 g) o punkcie topnienia 79—80° (krystalizowany z mieszaniny etanolowo eterowej).

Znaleziono: C 36,3; H 3,9; N 11,5%; $C_{11}N_{14}BrN_3O_2S_3$ zawiera C 36,3; H 3,9; N 11,5%.

(ii) Otrzymano w ten sposób metylo-2-związek (1,3 g) rozpuszczono w etanolu, zawierającym metyloaminę (33% wagowych/objętość, 20 ml) i pozostawiono przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie przez 15 minut utrzymywano we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu i rozcieńczeniu eterem otrzymano produkt wymieniony w tytule niniejszego przykładu (1,3 g), który po krystalizacji z etanolu topił się w temp. 153—154°C. (Znaleziono: C 38,6; H 4,5; N 16,8; S 9,7%; $C_{11}N_{15}BrN_4O_2S$ zawiera C 38,1; H 4,4; N 16,1; S 9,2%.)

Przykład V. 1-nitro-2,2-bis[2-(4-metylo-5-imidazolometylotio)etyloamino]etylen.

Mieszaninę 4-metylo-5-[(2-aminoetylo)tiometylo]imidazolu (6,82 g) i 1-nitro-2,2-bismetylotioetylen (3,30 g) ogrzewano w 140° przez 2 godziny. Produkt rozdzielano chromatograficznie na kolumnie wypełnionej silikazalem. Przez eluowanie mieszaniną etanolu i octanu etylu (1:4) otrzymano 1-nitro-2-metylotio-2-[2-(4-metylo-5-imidazolometylotio)etyloamino]etylen (0,56 g; po krystalizacji z etanolu i eteru topił się w 150—151°C). Dalsze eluowanie mieszaniną etanolu i octanu etylu (3:2) dało związek wymieniony w tytule tego przykładu (6,5 g), który po krystalizacji z mieszaniny etanolu i eteru topił się w 152—153°C.

(Znaleziono: C 46,5; H 6,1; N 23,6; S 15,5%; $C_{16}H_{25}N_7O_2S_2$ zawiera: C 46,7; H 6,1; N 23,8; S 15,5%.)

Przykład VI. 1-nitro-2,2-bis[2-(2-pirydylo-metylotio)etyloamino]etylen

Mieszaninę 2-[(2-aminoetylo)metylotio]pirydyny 5,0 g i 1-nitro-2,2-bismetylotioetylen (2,64 g) ogrzewano w 100° przez 2 godziny. Produkty reakcji rozdzielono chromatograficznie na kolumnie wypełnionej silikazalem. Przez eluowanie mieszaniną alkoholu izopropylowego i octanu etylu (1:10) wyodrębniono 1-nitro-2-metylotio-2-[2-(2-pirydylo-metylotio)etyloamino]etylen (0,3 g).

Z dalszego eluowania mieszaniną alkoholu izopropylowego i octanu etylu (3:5) otrzymuje się produkt wymieniony w tytule przykładu (5,1 g) topniejący w 86—87°, po krystalizacji z mieszaniny etanolu i eteru.

(Znaleziono: C 53,6; H 5,6; N 17,3; S 15,6%; $C_{18}H_{23}N_5O_2S_2$ zawiera C 53,3; H 5,7; N 17,3; S 15,8%.)

Przykład VII. 1-nitro-2,2-bis[2(3-bromo-2-pirydylo-metylotio)etyloamino]etylen

Mieszaninę 2-[(2-aminoetylo)metylotio]3-bromopirydyny (3,0 g) i 1-nitro-2,2-bismetylotioetylen (1,0 g) ogrzewano w 100° przez jedną godzinę. Po dwukrotnej krystalizacji z etanolu otrzymano związek o nazwie wymienionej w tytule tego przykładu (2,1 g) topniejący w 122—123°C.

(Znaleziono: C 38,2; H 3,8; N 12,4; S 11,2%; $C_{18}N_{21}Br_2N_5O_2S_2$ zawiera: C 38,4; H 3,8; N 12,4; S 11,4%.)

Przykład VIII. Chlorowodorek 1-benzenosulfonylo-2-amino-[2-(4-metylo-5-imidazylo)metylotio]etyloamino]etylen.

Fenylosulfonyloacetonitryl (14,5 g) roztworzono w bezwodnym eterze (100 ml) z domieszką absolutnego etanolu (3,0 g). Przez energicznie mieszaną mieszaninę przepuszczono chlorowodor, dopóki masa mieszaniny reakcyjnej nie wzrosła o 6 g. Wtedy przez dalsze 24 godziny kontynuowano mieszanie na zimno i następnie odstawiło mieszaninę reakcyjną w chłodne miejsce na trzy dni.

Odsączono krystaliczny chlorowodorek iminoeteru (13,4 g) topniejący w temperaturze 148—149°. Następnie chlorowodorek (6,82 g) rozpuszczono w wodnym roztworze węglanu potasu, po czym całość wytrząsano z eterem. Po zateżeniu wysuszonego ekstraktu eterowego otrzymano iminoeter w postaci wolnej zasady. Wtedy iminoeter rozpuszczono w acetonitrylu (50 ml) zawierającym 4-metylo-5-[(2-aminoetylo)tiometylo]imidazol (5,1 g). Tak sporządzony roztwór pozostawiono najpierw przez 24 godziny w temperaturze pokojowej, po czym ogrzewano przez pięć godzin w 50° i w końcu przez godzinę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Produkt oczyszczono chromatograficznie na kolumnie wypełnionej obojętnym tlenkiem glinowym, stosując eluowanie mieszaniną etanolu i octanu etylu (3:2).

Z eluatu wytrącono pikrynian związku wymienionego w tytule tego przykładu, który po dalszej krystalizacji z nitrometanu miał punkt topnienia 175—177°.

(Znaleziono: C 39,8; H 3,2; N 17,5; S 7,9%; $C_{15}H_{20}N_4O_2S_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$. Zawiera C 40,0; H 3,2; N 17,3; S 7,9%.)

Pikrynian (0,5 g) rozpuszczono w mieszaninie wody i metanolu (1:1, 50 ml) i przeprowadzono w chlorek na kolumnie jonitowej wypełnionej chlorową formą amonitu (IRA 401). Wyciek z kolumny liofilizowano i następnie sporządzono wodny roztwór chlorowodoru 1-benzenosulfonylo-2-amino-[2-(4-metylo-5-imidazylo)-metylotio]etyloamino]etylen.

(Znaleziono Cl 16,4%, podczas gdy $C_{15}H_{20}N_4O_2S_2 \cdot 2HCl$ zawiera teoretycznie Cl 16,7%.)

Przykład IX. 2-amino-1,1-dwucyjano-2-[2-(4-metylo-5-imidazolilo)metylotio]etyloamino]etylen.

Roztwór 4-metylo-5-[(2-aminoetylo)metylotio]imidazolu (4,1 g) i 2-amino-1,1-dwucyjano-2-metylotioetylen (2,3 g) w etanolu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 2,5 godziny. Kolejne zateżenie roztworu i oczyszczanie chromatograficzne na kolumnie wypełnionej silikazalem przy użyciu octanu etylu jako eluenta dało związek wymieniony w tytule przykładu (1,32 g) o temperaturze topnienia 187—188°.

(Znaleziono C 50,2; H 5,4; N 31,6; S 11,7%; $C_{11}H_{14}N_4S_6$ zawiera C 50,4; H 5,4; N 32,0; S 11,2%.)

Przykład X. 1-nitro-2-etyloamino-2-[2-(4-metylo-5-imidazylo)metylotio]etyloamino]etylen.

W reakcji 1-nitro-2-metylotio-2-[(4-metylo-5-imidazylo)metylotio]etyloamino-etylen z etyloamią, w procesie opisanym w przykładzie 2 (ii), otrzymuje się związek wymieniony w tytule niniejszego przykładu, o temperaturze topnienia 171—172°.

(Znaleziono: C 46,2; H 6,7; N 24,3; S 11,0%; $C_{11}H_{19}N_5O_2S$ zawiera C 46,3; H 6,7; N 24,5; S 11,2%).

Przykład XI. 1-nitro-2-metyloamino-2-[(1-tiazolilometylotio)etyloamino]etylen

(i) Analogicznie do procesu opisanego w przykładzie IV (i) może reagować 2-[(2-aminoetylo)metylotio]-tiazol (z dwubromowodorku, 4,0 g) z 1-nitro-2,2-bis-metylotioetylenem (2,0 g) dając 1-nitro-2-metylotio-2-[(2-tiazolilometylotio)etyloamino]etylen o temperaturze topnienia 63–64°.

(ii) 1-nitro-2-metylotio-2-[(2-tiazolilometylotio)etyloamino]etylen reaguje z metyloaminą w analogicznym procesie do opisanego w przykładzie III (ii) dając związek wymieniony w tytule tego przykładu o temperaturze topnienia 103–104° (po krystalizacji z etanolu-eteru). (Znaleziono C 39,4; H 5,2; N 20,2%; $C_9H_{14}N_4O_2S_2$, zawiera C 39,4; H 5,1; N 20,2%).

Przykład XII. 1-nitro-2,2-bis-[2-(2-tiazolilometylotio)etyloamino]etylen. Reakcja 2-[(2-etyloamino)metylotio]tiazolu (dwubromowodorku 4,0 g) z 1-nitro-2,2-bis-metylotioetylenem (0,99 g) zgodnie z przepisem podanym w przykładzie VI, dała związek wymieniony w tytule niniejszego przykładu, który miał temperaturę topnienia 50–51° (po krystalizacji z etanolem — eteru).

(Znaleziono C 39,6; H 4,6; N 16,4%; $C_{14}H_{19}N_5O_2S_4$ zawiera C 40,2; H 4,6; N 16,8%).

Przykład XIII. 1-cyjano-2-metyloamino-2-[2-(4-metylo-5-imidazolilometylotio)etyloamino]etylen 4-metylo-5-[(2-aminoetylo)tiometylo]imidazol (3,5 g) zmieszano z 1-cyjano-2-etoksy-2-metyloaminoetylenem (3,1 g) i utworzony roztwór mieszano przez 5 godzin w 100°. Po chromatograficznym oczyszczeniu na kolumnie wypełnionej obojętnym tlenkiem glinowym i eluowaniu mieszaniną chloroformu i octanu etylu (1:1) otrzymano w formie szklistej związek podany w tytule niniejszego przykładu.

Widmo NMR w $CDCl_3$, zarejestrowane przy częstotliwości 60 MHz charakteryzują następujące sygnały

Imidazol — 2 — H; singlet przy δ 7,46 całkowanie daje wynik 1,2 protona; obliczenie 1 proton

Imidazol — CH_2 ; singlet przy δ 3,71 całkowanie daje wynik 2,0 protony; obliczenie 2,0 protony.

S — CH_2 — CH_2 — N; multiplet przy 187–215 Hz wynik całkowania 2,4 protona;

winylowy — H; singlet przy δ 2,85 wynik całkowania 6,07 protona; obliczenie 6,0 protonów.

S — CH_2 — CH_2 — N; multiplet przy 145–183 Hz — $NHCH_3$; singlet przy δ 2,77,

CH_3 — imidazol; singlet przy δ 2,2.

przy całkowaniu jako standard wewnętrzny stosowano sygnał równoważny 3,0 protonom.

Przykład XIV. 1-nitro-2-metyloamino-2-[4-(2-tiazolilo)butyloamino]etylen.

2-(4-aminobutylo)tiazol poddaje się reakcji z 1-nitro-2,2-bis-metylotioetylenem w warunkach opisanych w przykładzie IV (i). Na powstały 1-nitro-2-metylotio-2-[4-(2-tiazolilo)butyloamino]etylen działa się metyloaminą w sposób opisany w przykładzie III (ii) i po krystalizacji z mieszaniny metanol-eter otrzymuje się tytułowy związek o temperaturze topnienia 143–144°C.

Analiza $C_{10}H_{16}N_4O_2S$

znaleziono: C-46,8; H-6,3; N-21,4%

żądano: C-46,9; H-6,3; N-21,9%

Przykład XV. 1-nitro-2-metyloamino[4-(2-pirydylo)butyloamino]etylen.

W sposób opisany w przykładzie IV (i) 2-(4-aminobutylo)pirydynę poddaje się reakcji z 1-nitro-2,2-bis-metylotioetylenem otrzymując 1-nitro-2-metylotio-2-[4-(2-pirydylo)butyloamino]etylen, który — pod działaniem metyloaminy, tak jak to opisano w przykładzie III (ii) — daje produkt o nazwie podanej w tytule o temperaturze topnienia 90–91°C.

Analiza: $C_{12}H_{18}N_4O_2$

znaleziono: C-57,8; H-7,2; N-22,6%

żądano: C-57,6; H-7,2; N-22,4%

Przykład XVI. 1-nitro-2-etyloamino-2-[2-(2-tiazolilometylotio)etyloamino]etylen.

Reakcja 1-nitro-2-metylotio-2-[2-(2-tiazolilometylotio)etyloamino]etyleny (patrz przykład XI) z etyloaminą zgodnie z procedurą opisaną w przykładzie III (ii), daje po krystalizacji z wody produkt, którego nazwa jest wymieniona w tytule o temperaturze topnienia 115–116°C.

Analiza $C_{10}H_{16}N_4O_2S_2$

znaleziono: C-41,4; H-5,6; N-19,2; S-22,0%

żądano: C-41,7; H-5,6; N-19,4; S-22,0%

Przykład XVII. 1-nitro-2-[2-(4-metylo-5-imidazolilo)metylotio]etyloamino]2-nitroetylen.

Reakcja 1-nitro-2-metylotio-2-[2-(5-metylo-4-imidazolilo)metylotio]etyloamino]etyleny (patrz przykład XI (i)) z metyloaminą w sposób opisany w przykładzie III (ii), daje po krystalizacji z acetonitrylu tytułowy związek o temperaturze topnienia 119–120°C.

Analiza $C_{15}H_{22}N_6O_2S_3$

znaleziono: C-43,3; H-5,4; N-20,1; S-23%

żądano: C-43,5; H-5,4; N-20,3; S-23,2%

Przykład XVIII. 1-amino-1-[2-(5-metylo-4-imidazolilo)metylotio]etyloamino]-2-nitroetylen.

Reakcja 1-nitro-2-metylotio-2-[2-(5-metylo-4-imidazolilo)metylotio]etyloamino]etyleny (patrz przykład II (i)) z amoniakiem, zgodnie z przykładem III (ii) daje, po krystalizacji z metanolu, związek tytułowy o temperaturze topnienia 193–195°C. Analiza $C_{19}H_{15}N_5O_2S$

znaleziono: C-41,9; H-5,9; N-27,1; S-12,6%

żądano: C-42,0; H-5,9; N-27,2; S-12,5%

Przykład XIX. 1-nitro-2-metyloamino-2-[2-(3-chloro-2-pirydylo)metylotio]-etyloamino]etylen.

(i) Roztwór azotynu sodowego (2,38 g) w wodzie (10 ml) dodaje się kroplami do mieszaniny mieszaniny 3-amino-2-hydroksymetylopirydyny (4,8 g) w wodnym roztworze kwasu chlorowodorowego (48%, 10 ml) i wody (5 ml) w temperaturze 0–5° C. Ten

roztwór soli dwuazoniowej dodaje się do gorącego roztworu chlorku miedziowego (2,5 g) w stężonym kwasie chlorowodorowym, a następnie, po zaprzestaniu wydzielania się azotu, mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej przez 0,5 godziny przemyciając wodą i nasycia siarkowodorem.

Filtracja, zateżanie do małej masy i ekstrakcja chloroformem daje 3-chloro-2-hydroksymetylopirydynę (3,7 g) o temperaturze topnienia 42–44°C (z n-pentanu). Związek ten rozpuszcza się w wodnym roztworze kwasu chlorowodorowego (48%, 50 ml) i dodaje się chlorowodoru cystaminy i otrzymany roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godz. Zateżanie, a następnie rekryształizacja z wodnego roztworu etanolu, daje dwubromowodorek 2-[(2-aminoetylo)tiometylo]-3-chloropirydyny (6,0 g) o temperaturze topnienia 250°C.

(ii) Reakcja wolnej zasady pochodnej dwubromowodoru z 1-nitro-2,2-bis-metylotio-etylenem zgodnie ze sposobem z przykładu II (i) daje 1-nitro-2-metylotio-2-[2-((3-chloro-2-pirydylo)metylotio)-etyloamino]etylen o temperaturze topnienia 80–82,5° (z metanolu).

(iii) Roztwór związku metylo- (12,9 g) w etanolu (100 ml) miesza się z 33% etanolometyloaminą (100 ml), miesza się w temperaturze pokojowej przez 1,5 godziny i ogrzewa w temperaturze 40°C przez 0,5 godz. Nadmiar metyloaminy usuwa się przepuszczając azot przez roztwór. Produkt (11,6 g) zbiera się i rekryształizuje z etanolu otrzymując tytułowy związek o temperaturze topnienia 166°C.

Analiza $C_{11}H_{15}ClN_4O_2S$

znaleziono: C-43,6; H-5,0; N-18,4; Cl-11,6; S-10,7%

żądano: C-43,63; H-5,0; N-18,5; Cl-11,7; S-10,6%

Przykład XX. 1-nitro-2-metyloamino-2-[2-(3-izotiazolilometylotio)-etyloamino]etylen.

(i) Roztwór sporządza się przez stopniowe dodawanie chlorowodoru cystaminy (2,03 g) do sodu (0,83 g) rozpuszczonego w etanolu (50 ml) mieszając w temperaturze 0°C w atmosferze azotu. Po mieszanii przez 2 godziny w temperaturze 0°C, dodaje się kroplami 3-bromometyloizotiazol (3,2 g) przez 15 minut w temperaturze 0°C; mieszaninę reakcyjną pozostawia się na kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej, a następnie zakwasza się kwasem chlorowodorowym do pH = 3,5, zateża i ponownie odparowuje z etanolem, pozostałość rozpuszcza się w etanolu, filtruje i zateża uzyskując chlorowodorek 3-[(2-aminoetylo)tiometylo]izotiazolu (3,5 g), który przeprowadza się w wolną zasadę przez traktowanie wodnym roztworem węgla sodu i ekstrahuje eterem. Ekstrakt suszy się nad siarczanem magnezu, suszy i zateża otrzymując zasadę aminy jako olej (1,56 g).

(ii) Zgodnie ze sposobem z przykładu VIII (i) zasadę aminy poddaje się reakcji z 1-nitro-2,2-bis-metylotioetylenem otrzymując 1-nitro-2-metylotio-2-[2-(3-izotiazolilometylotio)etyloamino]etylen o temperaturze topnienia 64,5–65,5°C.

Reakcja tego związku z metyloaminą zgodnie ze sposobem podanym w przykładzie VIII (ii) daje tytułowy związek o temperaturze topnienia 118,5–119,5°C (z mieszaniny etanolu i toluenu).

Przykład XXI. 1-nitro-2,2-bis[4-(2-tiazolilo)butyloamino]etylen.

Mieszaninę 2-(4-aminobutylo)tiazolu (z dwubromowodoru) (10,0 g) i 1-nitro-2,2-bis-metylotioetylen (3,0 g) w etanolu (20 ml) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin; zateżanie i obrabianie pozostałości eterem daje tytułowy związek o temperaturze topnienia 109–110°C (etanol-eter).

Przykład XXII. 1-nitro-2,2-bis-[4-(4-bromo-5-imidazolilo)butyloamino]etylen.

Mieszaninę 4-bromo-5-(4-aminobutylo)imidazolu (2,2 g) i 1-nitro-2,2-bis-metylotioetylen (0,8 g) ogrzewa się w temperaturze 100°C przez 1 godzinę. Produkt rekryształizuje się z etanolu, uzyskując tytułowy związek o temperaturze topnienia 198–199,5°C.

Analiza $C_{16}H_{23}N_7Br_2O_3$

znaleziono: C-37,7; H-4,5; N-19,1%

żądano: C-38,0; H-4,6; N-19,4%

Przykład XXIII. 1-nitro-2-metyloamino-2-[4-(4-bromo-5-imidazolilo)butyloamino]etylen.

Sposobem opisanym w przykładzie IV (i), 4-bromo-5-(4-aminobutylo)imidazol (2,2 g) poddaje się reakcji z równoważną ilością 1-nitro-2,2-bis-metylotioetylen (1,7 g) otrzymując 1-nitro-2-metylotio-2-[4-(4-bromo-5-imidazolilo)butyloamino]etylen, który poddaje się reakcji z metyloaminą zgodnie ze sposobem z przykładu III (ii), otrzymując (jako dwuchlorowodorek) tytułowy związek o temperaturze topnienia 157–158°C (z etanolu).

Analiza $C_{10}H_{16}N_5BrO_2 \cdot 2HCl$

znaleziono: C-31,0; H-4,7; N-17,6; Cl-17,9%

żądano: C-30,7; H-4,6; N-17,9; Cl 18,1%

Przykład XXIV. 1-nitro-2-metyloamino-2-[2-(3-amino-2-pirydylo)metylotio]etyloamino]etylen.

Sposobem podanym w przykładzie IV (i), 3-amino-2-(2-aminoetylotiometylo)pirydynę (1,3 g) i 1-nitro-2,2-bis-metylo-tioetylen (1,15 g) poddaje się reakcji otrzymując 1-nitro-2-metylotio-2-[2-(3-amino-2-pirydylo)metylotio]etyloamino]etylen, który po reakcji z metyloaminą, zgodnie ze sposobem podanym w przykładzie III (ii) daje tytułowy związek o temperaturze topnienia 130,5–132°C (z etanolu).

Analiza $C_{11}H_{17}N_5O_2S$

znaleziono: C-46,0; H-6,0; N-24,9; S-11,5%

C-46,0; H-6,0; N-24,7; S-11,3%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,1-dwuaminoetyleny o ogólnym wzorze 1, w którym X i Y oznaczają atom wodoru, grupę nitrową, cyjanową z ograniczeniem, że X i Y nie mogą jednocześnie oznaczać atomu wodoru, R oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę o wzorze $Het(CH_2)_mZ(CH_2)_n$, w której Z oznacza atom siarki, m oznacza 0,1 lub 2, a n oznacza 2 lub 3 z ograniczeniem, że suma m i n wynosi 3 lub 4, Het oznacza pierścień imidazolowy, pirydynowy, tiazolowy lub izotiazolowy ewentualnie podstawiony przy azomie węgla, niższą grupę alkilową, aminową lub atomem chlorowca, **znamienny tym**, że nowy związek o wzorze 12, w którym R² oznacza niższą grupę alkilową, Q oznacza atom siarki, a Het, m, Z, n, X i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze RNH_2 , w którym R ma wyżej podane znaczenie.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-nitro-2-metylotio-2-[2-(4-metylo-5-imidazolilometylo-tylotio)-etyloamino]etylen poddaje się reakcji z metyloaminą.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-nitro-2-metylotio-2-[2-(3-bromo-2-pirydylometylotio)-etyloamino]etylen poddaje się reakcji z metyloaminą.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 1-nitro-2-metylotio-2-[(tiazolilo-metylotio)etyloamino]etylen poddaje się reakcji z metyloaminą.

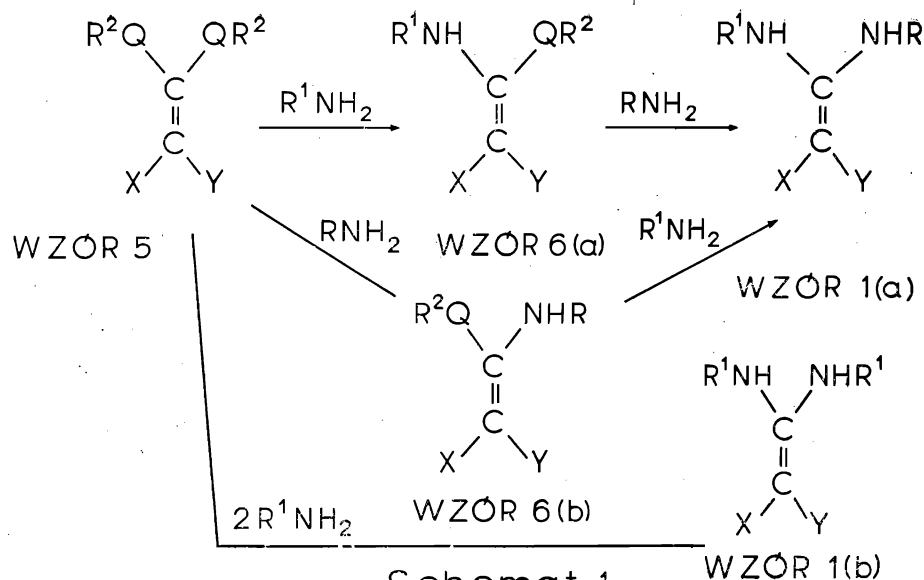
5. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,1-dwuaminoetyleny o ogólnym wzorze 1, w którym X i Y oznaczają atom wodoru, grupę nitrową lub cyjanową z ograniczeniem, że X i Y nie mogą jednocześnie oznaczać atomu wodoru, R oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę o wzorze $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n$, w której Z oznacza atom siarki, m oznacza 0, 1 lub 2, n oznacza 2 lub 3 z ograniczeniem, że suma m i n wynosi 3 lub 4, Het oznacza pierścień imidazolowy, pirydynowy, tiazolowy lub izotiazolowy ewentualnie podstawiony przy atomie węgla niższą grupą alkilową, aminową lub atomem chlorowca, **znamienny tym**, że związek o wzorze 6(b), w którym X, Y i R mają wyżej podane znaczenie, Q oznacza atom siarki, a R² oznacza niższą grupę alkilową poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, w

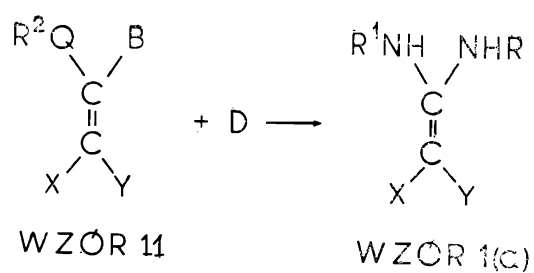
którym Het, m, Z, n mają wyżej podane znaczenie.

6. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,1-dwuaminoetyleny o ogólnym wzorze 1, w którym X i Y oznaczają atom wodoru, grupę nitrową lub cyjanową z ograniczeniem, że X i Y nie mogą jednocześnie oznaczać atomu wodoru, R oznacza grupę o wzorze $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n$, Z oznacza atom siarki, m oznacza 0, 1 lub 2, n oznacza 2 lub 3 z ograniczeniem, że suma m i n wynosi 3 lub 4, Het oznacza pierścień imidazolowy, pirydynowy, tiazolowy lub izotiazolowy ewentualnie podstawiony przy atomie węgla niższą grupą alkilową, atomem chlorowca lub grupą aminową, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, R² oznacza niższą grupę alkilową, Q oznacza atom siarki poddaje się reakcji z dwoma równoważnikami aminy o wzorze $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{Z}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, w którym Het, m, Z i n mają wyżej podane znaczenie.

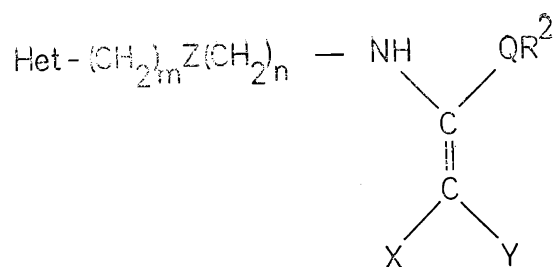
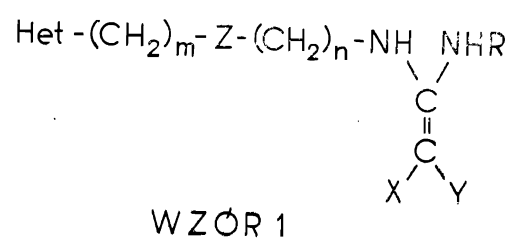
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że 1-nitro-2,2-dwu[metylotio]etylen poddaje się reakcji z dwoma równoważnikami 4-metylo-5-[(2-aminoetylo)tiometylo]imidazolu.

8. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że 1-nitro-2,2-dwu(metylotio)etylen poddaje się reakcji z dwoma równoważnikami [(2-aminoetylo)tiometylo] 3-bromopirydyny.

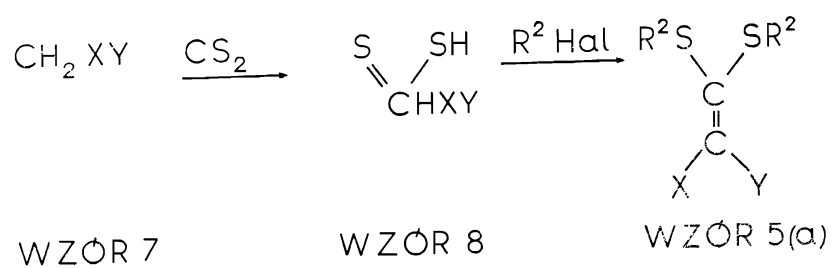




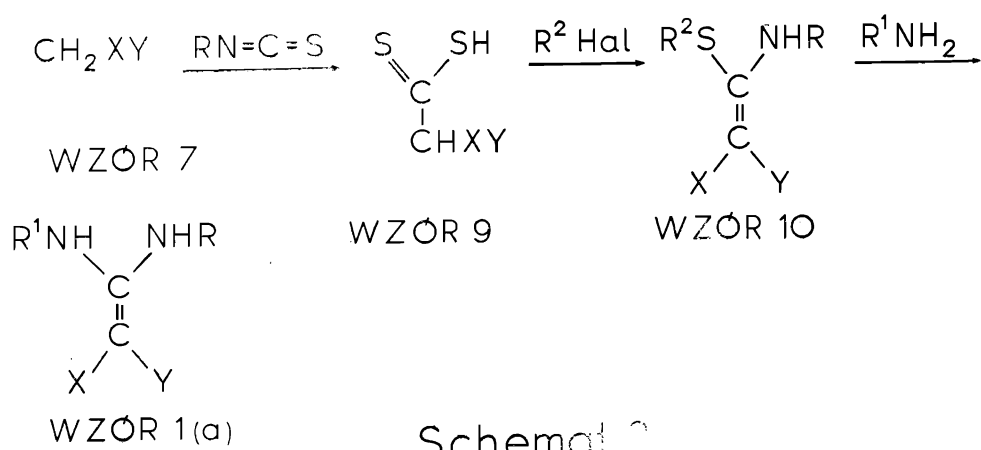
Schemat 4



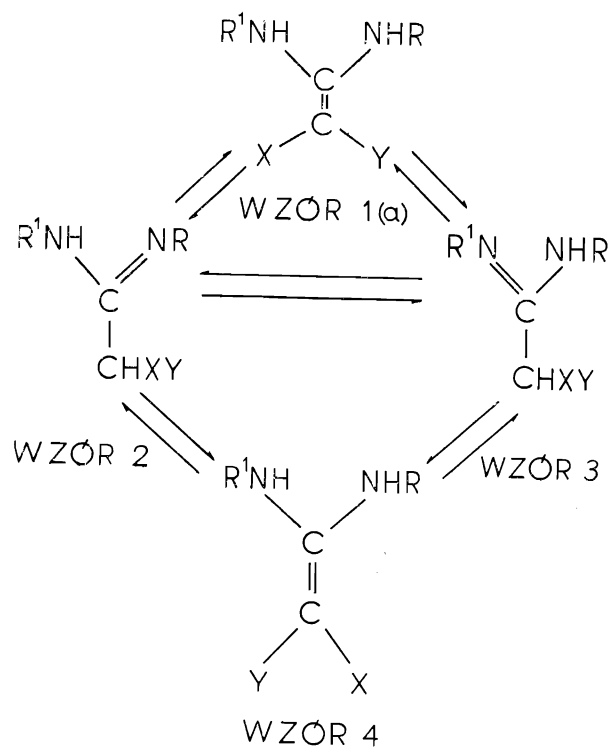
WZÖR 12



Schemat 2



Schemat 3



Schemat 5