

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53283

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 10/01

Zgłoszono: 02.X.1964 (P 105 872)

Pierwszeństwo: 04.X.1963 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C 07 d

49/34

Opublikowano: 11.IV.1967

UKD

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych, podstawionych fenyloamino-1, 3-dwuazacyklopentenów-(2)

1

Stwierdzono, że cenne właściwości farmaceutyczne wykazują nieznanne dotychczas podstawione fenyloamino-1,3-dwuazacyklopenteny-(2), o ogólnym wzorze 1, w którym reszty R_1 , R_2 , które mogą być takie same lub różne, oznaczają wodór lub reszty alkilowe o 1—2 atomach węgla, a Z oznacza resztę 2', 6' dwuchloro-6'-metylofenylową, 2'-metylo-4'-chlorofenylową, 2'-chloro-4'-metylofenylową, 2'-chloro-4'-etylofenyl-2'-chloro-6'-etylofenylową, 4'-III-rzęd.butylo-2'-chlorofenylową, 2',6'-dwuchloro-4-metylofenylową, 2',4'-dwumetylo-6'-chlorofenylową, 2',6'-dwumetylo-4'-chlorofenylową lub 2'-trójfluorometylofenylową.

Według wynalazku powyższe nowe związki wytwarza się w następujący sposób.

Sól izotiomocznika o ogólnym wzorze 2, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, R' oznacza niższy rodnik alkilowy a X — resztę kwasową, poddaje się reakcji z alkilenodwuaminą o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się korzystnie bez rozpuszczalnika przez ogrzewanie substratów reakcji do temperatury 100—200°C. Uzyskuje się zadowalającą wydajność końcowego produktu. Zasadniczo reakcja może przebiegać także w niższych temperaturach (60—140°C) w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika, korzystnie zawierającego grupy polarne, jak woda, niższe alkohole. Stwierdzono jednakże, że wtedy trzeba się liczyć

2

z długim czasem trwania reakcji, jeżeli chce się uzyskać dobre wydajności. Przy stosowaniu 2,6-dwupodstawionych pochodnych fenylowych, nawet długie ogrzewanie rozpuszczalnika prowadzi do niewielkiej wydajności produktu reakcji. Pro-
wadzenie reakcji pod zwiększonym ciśnieniem lub przy zastosowaniu jakiegoś obojętnego gazu nie przynosi podniesienia wydajności.

Sól izotiomocznika o wzorze 2 stosowaną jako substancję wyjściową, otrzymuje się na przykład przez ogrzanie w odpowiednio dobranym rozpuszczalniku, na przykład w niższym alkoholu, tio-
mocznika otrzymanego w znany sposób z odpowiednio podstawionej aniliny i rodanku amonu (p. Houben-Weyl tom IX, str. 887) ze związkiem metylowym, takim, jak na przykład haloidek metylowy lub siarczan dwumetylowy.

Nowe, podstawione fenyloamino-1,3-dwuazacyklopenteny-(2) można także otrzymywać według wynalazku przez reakcję pierwszorzędowej aminy o wzorze 4, w którym Z ma wyżej podane znaczenie z 2-alkilomerkapto-1,3-dwuazacyklopentem-(2) o wzorze 5, w którym R_1 , R_2 i R' mają wyżej podane znaczenie. Reakcję można prowadzić w obecności rozpuszczalnika, lub też bez niego. Ważny jest przy tym dobór zakresu dostatecznie wysokich temperatur, w celu odszcze-
pienia tworzącego się merkaptanu. Zasadniczo odpowiednie są w tym celu temperatury 100—150°C. W odosobnionych przypadkach może jednak zająć

konieczność podgrzania mieszaniny reakcyjnej do temperatury około 200°C.

Jako substancje wyjściowe stosuje się 2-alkilomerkapto-1,3-dwuazacyklopenteny, które otrzymuje się w znany sposób na drodze alkilowania odpowiednich tiomoczników etylowych (patrz „Organic Syntheses t. III str. 394).

Inny jeszcze sposób wytwarzania nowych fenyloamino-1,3-dwuazacyklopentenów-(2) polega na zamknięciu, drogą rozkładu termicznego, pierścienia podstawionego odpowiednio N-fenilo-N'-(β-aminoetylo)-(tio)-mocznika o wzorze 6, w którym R₁, R₂ i Z mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza siarkę lub tlen. Potrzebne do tego substancje wyjściowe wytwarza się, poddając reakcji podstawiony fenyloizo(tio)cyjanian z etylenodwuaminą (Journal Organic Chemistry tom 24, str. 818, 1959).

Otrzymanie pożądanego produktu końcowego jest według wynalazku możliwe również przez ogrzewanie chlorku dwu-(2-keto-1-imidazolidynylo)-fosfinowego o wzorze 7 z pierwszorzędową aminą o wzorze 4 w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w ksylenie, do temperatury około 110–180°C.

Stosowany jako substancja wyjściowa w tej reakcji chlorek dwu-(2-keto-1-imidazolidynylo)-fosfinowy, otrzymuje się (patrz Bull. Soc. Chim. France 1961, str. 2114 i nast.) na drodze reakcji odpowiedniego imidazolidyn-1-onu z pięciochlorkiem fosforu, w chloroformie, w temperaturze 20–40°C.

Związki o ogólnym wzorze 1 można przeprowadzić znanymi sposobami w odpowiednie sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi farmaceutycznie dopuszczalnymi takimi jak np. kwas solny lub kwas bromowodorowy, azotowy, octowy, szczawiowy, winowy, kumarowy, maleinowy, cytrynowy, askorbinowy lub propionowy. Wytwarzanie soli addycyjnych z kwasami jest korzystne w razie potrzeby otrzymywania związków rozpuszczalnych w wodzie, odpowiednich do celów iniekcyjnych.

Według wynalazku można otrzymać następujące produkty końcowe lub ich sole:

2-(2',6'-dwuchlorofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2), 2-(2'-chloro-4'-metylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2), 2-(2'-chloro-6'-metylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2), 2-(2'-metylo-4'-chlorofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2), 2-(2'-chloro-4'-etylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2), 2-(2'-chloro-6'-etylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2), 2-(2'-chloro-4'-III-rzęd. butylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2), 2-(2'-trójfluorometylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2), 1-metylo-2-(2'-trójfluorometylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2), 1-metylo-2-(4'-III-rzęd. butylo-2-chlorofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2), 1-metylo-2-(2'-chloro-6'-etylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2), 1-metylo-2-(2'-chloro-4'-metylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

2-(2',6'-dwuchlorofenilo)-amino-4-metylo-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

2-(2'-chloro-4'-metylofenilo)-amino-4-metylo-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

5 2-(2'-chloro-6'-etylofenilo)-amino-4-metylo-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

2-(2',6'-dwuchloro-4-metylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

10 2-(2',4'-dwuchloro-6'-metylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

2-(2',4'-dwumetylo-6'-chlorofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

2-(2',6'-dwumetylo-4'-chlorofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

15 Obniżające ciśnienie krwi działanie związków otrzymanych sposobem według wynalazku, sprawdzono klinicznie. Przeprowadzenie doświadczeń klinicznych okazało się konieczne ponieważ wyniki doświadczeń przeprowadzonych na psach i kotach nie były jednoznaczne.

20 I tak na przykład u zdrowych osób poddanych badaniom dawka 0,3 mg 2-(2',6'-dwuchlorofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopentanu-(2) wywołała skurczowe obniżenie ciśnienia krwi aż do 35 mm Hg, które nie minęło całkowicie nawet jeszcze po 24 godzinach. Mniej więcej takie samo i tyleż czasu trwające obniżenie krwi uzyskano dawką 0,6 mg 2-(2'-chloro-4'-metylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopentanu-(2) oraz dawką 0,6 mg 2-(2'-chloro-6'-metylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopentanu-(2). Należy tu zwrócić uwagę zwłaszcza na fakt, że za pomocą związków wytwarzanych według wynalazku można uzyskać obniżenie ciśnienia krwi także u zdrowych osób z normalnym ciśnieniem.

35 Fakt ten jest szczególnie ważny, ponieważ większość stosowanych terapeutycznie środków obniżających ciśnienie krwi nie wykazuje u zdrowych osób z normalnym ciśnieniem krwi w ogóle żadnego działania lub też obniżają ciśnienie tylko w wypadku krańcowego przedawkowania. Z doświadczenia wiadomo, że do użytku terapeutycznego w celu leczenia chorych na nadciśnienie stosuje się znacznie mniejsze dawki. Na przykład 45 2-(2',6'-dwuchlorofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2) zastosowany w orientacyjnych badaniach klinicznych, powoduje już w dawce 0,15 mg skurczowe obniżenie krwi o przeciętnie 45 mm Hg.

50 Dalszą zaletą nowych związków jest ich mała toksyczność. Wartość LD₅₀ dla myszy wynosi np. dla 2-(2',6'-dwuchlorofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopentanu-(2) 390 mg/kg doustnie lub 127,5 mg/kg podskórnie, dla 2-(2'-chloro-6'-metylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopentanu-(2) odpowiednio 280 lub 102 mg/kg i dla 2-(2'-chloro-4'-metylofenilo)-amino-1,3-dwuazacyklopentanu-(2) odpowiednio 320 lub 42,5 mg/kg. Z wartości tych wynika wyjątkowo korzystny, szeroki zakres terapeutyczny, pozwalający na bezpieczne indywidualne dawkowanie nowych związków.

60 Poza tym wytworzone sposobem według wynalazku substancje posiadają skuteczne działanie sedatywne, które można stwierdzić już przy wyżej podanych dawkach, powodujących obniżenie ciśnienia krwi, jednakże występujące wyraźnie

dopiero przy silniejszym dawkowaniu. I tak dawką 0,2–0,4 mg 2-(2',6'-dwuchlorofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopentenu-(2) osiąga się działanie sedatywne, utrzymujące się w ciągu 6 godzin, podczas gdy w dawkach 1–2 mg działanie to utrzymuje się w ciągu mniej więcej 30 godzin. Stosując 2-(2'-chloro-4'-metylofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2) obserwuje się przy dawkach od 0,6–1 mg 5–8 godzinne działanie sedatywne — przy 2,4 mg osoby poddane badaniom spały około 19 godzin.

Podobnie działa także na przykład 2-(2'-chloro-6'-metylofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2). Związki wytworzone sposobem według wynalazku wywołują twardy i długotrwały sen, z którego jednakże można poddane badaniom osoby każdej chwili obudzić. Nowe substancje wykazują więc istotną wyższość nad zwykle stosowanymi środkami nasennymi, przede wszystkim nad barbituranami, w których przedawkowanie, wywołujące na przykład sen trwający 20–30 godzin prowadzi zawsze w pierwszych godzinach do utraty świadomości podobnej prawie do narkozy, z której można pacjentów obudzić tylko przy pomocy silnych bodźców i na krótko, a potem są w stanie ogólnego oszołomienia.

Niektóre z związków wytwarzanych sposobem według wynalazku mają poza tym dobre działanie rozszerzające naczynia krwionośne.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 2-(2'-chloro-4'-metylofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

43 g tiomocznika (temperatura topnienia 124°C) otrzymanego w znany sposób z 2-chloro-4-metyloaniliny i rodanku amonu, ogrzewa się w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną z 20 ml jodku metylu w 200 ml metanolu. Następnie rozpuszczalnik odpędza się w próżni, a pozostały jodowodorek izotiomocznika (73,2 g) ogrzewa się z 20,4 ml etylenodwuaminy, stale mieszając w temperaturze 150–160°C w ciągu mniej więcej 1/2 godziny, przy czym merkaptan ulatnia się. Mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w gorącym rozcieńczonym kwasie octowym, a otrzymany roztwór alkalizuje za pomocą 2-n ługu sodowego. Wytrąca się przy tym wolna zasada, którą odsącza się za pomocą pompy wodnej, wymywa wodą i suszy. (Wydajność 10,2 g, temperatura topnienia 142–145°C). Azotan zasady topnieje 162–164°C i jest rozpuszczalny w wodzie i w metanolu.

Analogicznie do przykładu I wytwarza się następujące związki:

2-(2',6'-dwuchlorofenylo)-amino-4-metylo-1,3-dwuazacyklopenten-(2). Temperatura topnienia chlorowodoru 270–271°C.

2-(2'-metylo-4'-chlorofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

Temperatura topnienia zasady 133°C, temperatura topnienia chlorowodoru 199–201°C.

2-(2'-chloro-4'-etylofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2). Temperatura topnienia zasady 124–125°C, temperatura topnienia azotanu 126–127°C.

Przykład II. 2-(2',6'-dwuchlorofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

16 tiomocznika (temperatura topnienia 149°C) wytworzonego w znany sposób z 2,6-dwuchloroaniliny (otrzymanej w sposób opisany w Org. Synth. III 262–263) i rodanku amonu ogrzewa się w ciągu 2 1/2 godzin przed chłodnicą zwrotną z 16 g jodku metylu w 150 ml metanolu. Rozpuszczalnik odpędza się w próżni, a pozostały jodowodorek izotiomocznika (22 g) temperatura topnienia 170°C) ogrzewa się przy stałym mieszanii w ciągu 1 godziny w temperaturze 130–150°C z małym nadmiarem (120%) etylenodwuaminy, przy czym wydziela się merkaptan.

Mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się następnie w gorącym rozcieńczonym kwasie octowym, a otrzymany roztwór alkalizuje 2-n ługiem sodowym. Wytrąconą tym sposobem zasadę odsącza się na pompie, wymywa i suszy. Wydajność wynosi 4,0 g, temperatura topnienia 130°C, chlorowodorek — temperatura topnienia 305°C. W sposób analogiczny do opisanego na przykładzie II wytwarza się następujące związki:

2-(2'-chloro-6'-metylofenylo)-amino-1,3-

-dwuazacyklopenten-(2). Temperatura topnienia zasady 143–145°C, temperatura topnienia chlorowodoru 217–220°C.

2-(2'-chloro-4'-III rzęd. butylofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

Temperatura topnienia zasady 156–158°C, temperatura topnienia azotanu — 129°C.

2-(2'-chloro-6'-etylofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

Przykład III. 2-(2'-trójfluorometylofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2).

20,3 g tiomocznika o temperaturze topnienia 162–163°C otrzymanego w znany sposób z o-trójfluorometyloaminy i rodanku amonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 1/2 godzin z 10 ml jodku metylu w 40 ml absolutnego metanolu. Następnie rozpuszczalnik odpędza się w próżni i 23 g pozostałego po odpędzeniu rozpuszczalnika jodowodoru izotiomocznika ogrzewa się przy stałym mieszanii do temperatury 150–170°C z 8 ml etylenodwuaminy w ciągu 1/2 godziny; ulatnia się przy tym merkaptan. Po oziębieniu rozpuszcza się mieszaninę reakcyjną w rozcieńczonym kwasie solnym, a roztwór alkalizuje 2-n ługiem sodowym.

Wytrącającą się zasadę przeprowadza się do chloroformu, a do pozostałego roztworu chloroformowego dodaje eterowego roztworu kwasu solnego. Całkowite wytrącenie chlorowodoru osiąga się przez dodanie dalszych ilości eteru. Wydajność chlorowodoru 2-(2'-trójfluorometylofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopentenu-(2) wynosi 6 g. Temperatura topnienia 196–198°C.

Przykład IV. Azotan 1-metylo-2-(2',6'-dwuchlorofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopentenu-(2)

16 g tiomocznika o temperaturze topnienia 149°C, otrzymanego w znany sposób z 2,6-dwuchloroaniliny i 16 g jodku metylu ogrzewa się w 150 ml metanolu w ciągu 2 1/2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie rozpuszczalnik odpędza się w próżni i 22 g pozostałego po odpędzeniu rozpuszczalnika izotiomocznika o temperaturze top-

nienia 170°C ogrzewa się przy stałym mieszaniu do temperatury 180°C z 11 ml etylenodwuaminy w ciągu około 1 godziny, przy czym ulatnia się merkaptan. Mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w wodzie i małej ilości rozcieńczonego kwasu solnego, a otrzymany roztwór alkalizuje 5-n ługiem sodowym. Wytrącającą się przy tym zasadę odsąca się za pomocą pompy, wymywa wodą i suszy. Wydajność wynosi 11 g. Temperatura topnienia 83°C. Azotan zasady o temperaturze topnienia 226°C jest rozpuszczalny w wodzie i w etanolu.

Analogicznie do przykładu IV wytwarza się następujące związki:

1-metylo-2-(2'-trójlfluorometylofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2). Temperatura topnienia zasady 58–61°C, temperatura topnienia azotanu 182–183°C.

1-metylo-2-(2'-chloro-4'-metylofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2)

Przykład V. Szczawian 2-(2',4'-dwuchloro-6'-metylofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopentenu-(2)

12,5 g 2,4-dwuchloro-6-metyloaniliny (otrzymanej na drodze chlorowania-o-toluidyny w lodowatym kwasie octowym z chlorkiem żelazowym według Adamsa, Journ. Am. Soc. tom 72, str. 2454), 170 ml wody, 37 ml stężonego kwasu solnego i 36,8 rodanku amonu ogrzewa się w ciągu 7 godzin pod chłodnicą zwrotną. Wydajność pochodnej tiomocznika, przekrystalizowanej z eteru wynosi 18 g, temperatura topnienia 183–184°C. 18 g pochodnej tiomocznika ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 33 g jodku metylu w 300 ml metanolu w ciągu 3 godzin, po czym rozpuszczalnik odparza się w próżni, a do pozostałości dodaje 7 g etylenodwuaminy i powstałą mieszaninę ogrzewa, stale mieszając w ciągu 1 godziny w temperaturze 180°C.

Ulatnia się przy tym merkaptan. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w 2-n kwasie solnym, powstały roztwór wytrąca z chloroformem, przesącza przez węgiel i dodaje amoniaku do uzyskania odczynu słabo alkalicznego. Następnie zasadę ekstrahuje się chloroformem roztwór osusza się, przesącza się przez węgiel i rozpuszcza w eterze w próżni. Szczawian 2-(2',4'-dwuchloro-6'-metylofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopentenu-(2) otrzymuje się po dodaniu do zasady alkoholowego roztworu kwasu szczawiowego i wyekstrahowaniu utworzonej soli eterem. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu i eteru wydajność wynosi 0,5 g, temperatura topnienia 261–263°C. Analogicznie do przykładu V można otrzymać następujące związki:

2-(2',6'-dwuchloro-4'-metylofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopenten-(2) w b-temperaturze topnienia 180°C, ekstrahowane o skrzynka 18 g
Szczawian 2-(2',4'-dwumetylo-6'-chlorofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopentenu-(2) i o temperaturze topnienia 210°C. 12 g 2-4-6-trychloro-2-metylofenylo-aminu
Szczawian 2-(2',6'-dwumetylo-4'-chlorofenylo)-amino-1,3-dwuazacyklopentenu-(2) 18 g temperaturze topnienia 165°C.

Tabletki

Przykład VI.

2-(2',6'-dwuchlorofenylo)-amino-1,3-	
-dwuazacyklopenten-(2)	0,1 mg
laktaza	54,9 mg
skrobia kukurydziana	30,0 mg
skrobia rozpuszczalna	4,0 mg
stearynian magnezowy	1,0 mg
	90,0 mg

Tabletki

Przykład VII.

2-(2',6'-dwuchlorofenylo)-amino-1,3-	
-dwuazacyklopenten-(2)	0,4 mg
laktaza	54,6 mg
skrobia kukurydziana	30,0 mg
skrobia rozpuszczalna	4,0 mg
stearynian magnezowy	1,0 mg
	90,0 mg

Tabletki

2-(2'-chloro-4'-metylofenylo)-amino-1,3-	
-dwuazacyklopenten-(2)	0,2 mg
laktaza	54,8 mg
skrobia kukurydziana	30,0 mg
skrobia rozpuszczalna	4,0 mg
stearynian magnezowy	1,0 mg
	90,0 mg

Tabletki

2-(2'-chloro-4'-metylofenylo)-amino-1,3-	
-dwuazacyklopenten-(2)	0,8 mg
laktaza	54,2 mg
skrobia kukurydziana	30,0 mg
skrobia rozpuszczalna	4,0 mg
stearynian magnezowy	1,0 mg
	90,0 mg

Tabletki

2-(2'-chloro-6'-metylofenylo)-amino-1,3-	
-dwuazacyklopenten-(2)	0,2 mg
laktaza	54,8 mg
skrobia kukurydziana	30,0 mg
skrobia rozpuszczalna	4,0 mg
stearynian magnezowy	1,0 mg
	90,0 mg

Tabletki

2-(2'-chloro-6'-metylofenylo)-amino-1,3-	
-dwuazacyklopenten-(2)	0,8 mg
laktaza	54,2 mg
skrobia kukurydziana	30,0 mg
skrobia rozpuszczalna	4,0 mg
stearynian magnezowy	1,0 mg
	90,0 mg

Wymienione w przykładach VI i VII składniki miesza się, stosując jako lepiszcze stearynian magnezowy, po czym tabletkuje je w znany sposób za pomocą tabletkarki.

Krople: (0,1 mg w 1 ml = 20 kropli)

2-(2',6'-dwuchlorofenylo)-amino-1,3-	
-dwucyklopenten-(2)	0,01 g
ester metylowy kwasu p-benzoesowego	0,07 g
ester propylu kwasu p-benzoesowego	0,03 g
woda oczyszczona z minerałów	ad 100 ml

Krople: (0,1 mg w 1 ml = 20 kropli)

2-(2'-chloro-4'-metylofenylo)-amino-1,3-	
-dwuazacyklopenten-(2)	0,02 g
ester metylowy kwasu p-benzoesowego	0,07 g
ester propylu kwasu p-benzoesowego	0,03 g
woda oczyszczona z minerałów	ad 100 ml

Wymienione w przykładzie składniki miesza się, po czym krople rozlewa do naczyń stosowanych w obrocie handlowym w aptekach lub w lecznictwie.

Ampułki

2-(2',6'-dwuchlorofenylo)-amino-1,3-	
-dwuazacyklopenten-(2)	0,025 mg
chlorek sodowy	18,0 mg
woda destylowana	ad 2 ml

Ampułki

2-(2'-chloro-6'-metylofenylo)-amino-1,3-	
-dwuazacyklopenten-(2)	0,05 mg
chlorek sodowy	18,0 mg
woda destylowana	ad 2 ml

Wymienione w przykładzie składniki miesza się i rozlewa do ampulek w postaci gotowych preparatów do iniekcji.

Czopki

2-(2'-6'-dwuchlorofenylo)-amino-1,3-	
-dwuazacyklopenten-(2)	0,4 mg
laktoza	244,6 mg
masa czopka	ad 1,7 g

Czopki

2-(2'-chloro-4'-metylofenylo)-amino-1,3-	
-dwuazacyklopenten-(2)	0,8 mg

laktoza	244,2 mg
masa czopka	ad 1,7 g

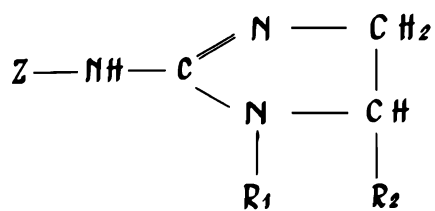
Czopki

2-(2'-chloro-6'-metylofenylo)-amino-1,3-	
-dwuazacyklopenten-(2)	0,8 mg
laktoza	244,2 mg
masa czopka	ad 1,7 g

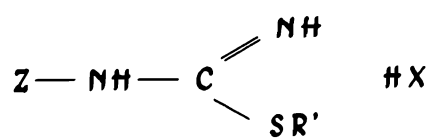
Wymienione w przykładzie składniki miesza się, po czym w znany sposób wytwarza się czopki.

Zastrzeżenie patentowe

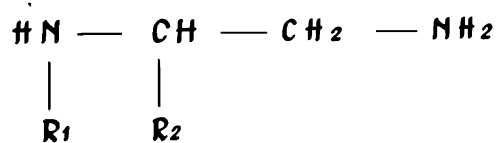
Sposób wytwarzania nowych, podstawionych feniloamino-1,3-dwuazacyklopentenów-(2) o ogólnym wzorze 1, w którym reszty R_1 , R_2 które mogą być takie same lub różne i oznaczają wodór lub rodnik alkilowy 1—2 atomach węgla, a Z oznacza rodnik 2',6'-dwuchlorofenylowy, 2'-chloro-6'-metylofenylowy, 2'-metylo-4'-chlorofenylowy, 2'-chloro-4'-metylofenylowy, 2'-chloro-4'-etylofenylowy, 2'-chloro-6'-etylofenylowy, 4'-III-rzęd. butylo-2'-chlorofenylowy, 2',6'-dwuchloro-4-metylofenylo-
wy, 2',4'-dwuchloro-6-metylofenylowy, 2',4'-dwu-
metylo-6'-chlorofenylowy, 2',6'-dwumetylo-4'-chlo-
rofenylowy, lub trójfluorometylofenylowy, zna-
mienny tym, że sól izotiomocznika o wzorze 2,
w którym Z ma wyżej podane znaczenie, R' ozna-
cza niższy rodnik alkilowy, a X — resztę kwaso-
wą, poddaje się reakcji z alkilenodwuaminą o wzo-
rze 3, w którym R_1 , R_2 mają wyżej podane zna-
czenie ewentualnie w obecności rozpuszczalnika
korzystnie zawierającego grupy polarne, lub
pierwszorzędową aminę o wzorze 4, w którym
Z ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji,
z 1,3-dwuazacyklopentenem-(2) o wzorze 5, w któ-
rym R_1 , R_2 mają wyżej podane znaczenie ewen-
tualnie w obecności rozpuszczalnika lub związek
o wzorze 6, w którym R_1 , R_2 i Z mają wyżej po-
dane znaczenie, a Y oznacza siarkę lub tlen, pod-
daje się pirolizie, albo też związek o wzorze 7,
w którym R_1 , R_2 mają wyżej podane znaczenie,
poddaje się reakcji z pierwszorzędową aminą o
wzorze 4 w obecności rozpuszczalnika takiego jak
ksylen i otrzymane związki o wzorze 1 przepro-
wadza ewentualnie w farmaceutycznie dopuszczal-
ne sole addycyjne z kwasami.



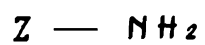
W Z Ó R 1.



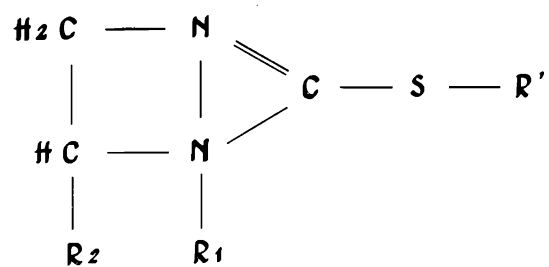
W Z Ó R 2.



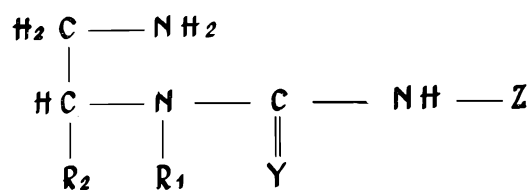
W Z Ó R 3.



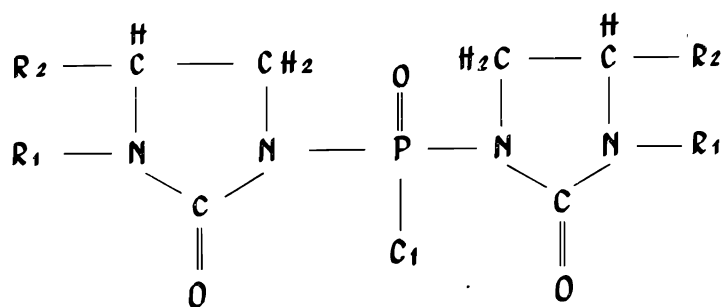
W Z Ó R 4.



W Z Ó R 5.



W Z Ó R 6.



W Z Ó R 7.