



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12o,17/04

Zgłoszono: 08.IV.1968 (P 126 301)

Pierwszeństwo: 08.IV.1967 Węgry

MKP C07c 123/00

Opublikowano: 5.VII.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Pál Benko, László Pallos, Lajos Vácz, Endre Komlós, Ferenc Ördögh

Właściciel patentu: Egyesült Gyógyszer-és Tápszergyár, Budapest (Węgry)

Sposób otrzymywania nowych N-podstawionych N'-guanyloformamidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych N-podstawionych N'-guanyloformamidyn o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę nitrylową lub karboetoksylową, grupę arylową lub aralkilową, które to grupy są ewentualnie każda oddzielnie podstawione jednym lub dwoma jednakowymi lub różnymi atomami chlorowca, niższymi grupami, alkoksylowymi, trójhalogenoalkilowymi lub nitrowymi, grupę naftylową lub tetrahydronaftylową, grupę pirydylową ewentualnie podstawioną atomami halogenu albo niższymi grupami alkilowymi lub nitrowymi, a B oznacza atom wodoru, grupę arylową ewentualnie podstawioną atomem halogenu, niższą grupę alkilową, trójhalogenoalkilową, hydroksylową lub nitrową.

Terminy „niższy rodnik alkilowy” lub „niższy rodnik alkoksylowy” używane w opisie oznaczają, że wspomniane grupy zawierają 1—6 atomów węgla.

Sposobem według wynalazku nowe N-podstawione N'-guanyloformamidyny o wzorze ogólnym 1, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie, można otrzymywać różnymi metodami. Według jednej z metod związki te otrzymuje się w wyniku reakcji eterów formiminowych o wzorze 2, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza niższą grupę alkilową, z guanidyną o wzorze 3, w którym B ma wyżej podane znaczenie lub z jej solą. Korzystnie reakcję tę pro-

2

wadzi się w obecności rozpuszczalnika, w temperaturze między -5°C i 150°C . Korzystnie stosuje się guanidynę w nieznacznym nadmiarze.

Etery formiminowe o wzorze 2, które stosuje się jako substancje wyjściowe są znanymi związkami i można je otrzymywać na przykład w wyniku reakcji odpowiednich amin o wzorze ogólnym $\text{A}-\text{NH}_2$, w którym A ma wyżej podane znaczenie z ortomrówczanami o wzorze ogólnym $\text{HC}(\text{OR})_3$, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

Inna metoda wytwarzania guanyloformamidyny o wzorze ogólnym 1 polega na tym, że formamidynę o wzorze ogólnym 4, w którym A ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z O-alkyloizomocznikiem lub z S-alkyloizotiomocznikiem o wzorze ogólnym 5, w którym B ma wyżej podane znaczenie, R_1 oznacza niższą grupę alkilową, korzystnie grupę metylową lub etylową, a X oznacza atom tlenu lub siarki. Korzystnie powyższą reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika, w temperaturze między -5°C i 150°C ; w niektórych przypadkach korzystniej proces prowadzi się przy niższych temperaturach.

Asymetrycznie podstawione formamidyny o wzorze 4, stosowane jako substancje wyjściowe w powyższej reakcji oraz sposób ich otrzymywania zostały już opisane w literaturze na przykład w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 073 851 i 3 153 033. Znany jest również sposób otrzymywania wspomnianych asymetrycznie

podstawionych formamidyn na drodze reakcji amoniaku z eterami formiminowymi o wzorze 2.

Według jeszcze innej metody zgodnie ze sposobem według wynalazku guanyloformamidyny o wzorze 1 otrzymuje się w wyniku reakcji N-podstawionych cyjanamidów o wzorze ogólnym 6, w którym B ma wyżej podane znaczenie, z asymetrycznie podstawioną formamidyną o wzorze 4, w którym A ma wyżej podane znaczenie. Korzystnie, powyższą reakcję prowadzi się ogrzewając mieszaninę reagentów w rozpuszczalniku, zwykle w temperaturze rosy mieszaniny reakcyjnej. Wyjściową formamidynę korzystnie stosuje się w formie soli addycyjnej z kwasem np. chłorowodorku; w takich przypadkach produkt reakcji o wzorze 1 otrzymuje się również w formie odpowiedniej soli addycyjnej z kwasem, którą można oczyścić w prosty sposób na drodze rekryształizacji lub powtórnego strącenia.

Wyjściowe izocyjaniany i izotiocyjaniany o wzorze 6 są związkami znanymi, a sposób ich otrzymywania został opisany np. w J. Am. Soc. 36, 211 (1906).

Guanyloformamidyny o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się również na drodze redukcji N-podstawionych azometylidyno-O-alkiloizomocznika lub S-alkiloizotiomocznika o wzorze 7, w którym A, R₁ i X mają wyżej podane znaczenie, z aminą pierwszorzędową o wzorze 8, w którym B ma wyżej podane znaczenie. Korzystnie powyższą reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika, na przykład etanolu, w podwyższonej temperaturze, aż do temperatury rosy mieszaniny reakcyjnej.

Wyjściowe N-podstawione azometylidyno-O-alkiloizomoczniki lub S-alkiloizotiomoczniki o wzorze 7, otrzymuje się z bardzo dobrą wydajnością, w wyniku reakcji eterów formiminoalkilowych o wzorze ogólnym 2, z O-alkiloizomocznikami lub S-alkiloizotiomocznikami.

Guanyloformamidyny o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się jeszcze w ten sposób, że nitrozoguaniloformamidynę o wzorze 9, w którym A ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z aminą o wzorze 8, w którym B ma wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się łatwo w obecności rozpuszczalnika, na przykład wodnego roztworu etanolu, w temperaturze otoczenia lub z umiarkowanym ogrzewaniem. Reakcji towarzyszy wydzielanie się azotu i z chwilą zaprzestania wydzielania gazu, reakcję uznaje się za zakończoną.

Wyjściowe nitrozoguaniloformamidyny o wzorze 9, otrzymuje się w wyniku reakcji eterów formiminoalkilowych o wzorze 2, z nitrozoguanidyną.

Ponadto guanyloformamidyny o wzorze 1 otrzymuje się w reakcji N'-podstawionej N-nitrozoguanidyny o wzorze 11, w którym B ma wyżej podane znaczenie, z aminą o wzorze 10, w którym A ma wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się w podobnych warunkach, jakie podano powyżej dla reakcji związków nitrozowych o wzorze 9 z aminami o wzorze 8. Sposób otrzymywania wyjściowych N'-podstawionych N-nitrozoguanidyn o wzorze 11 został opisany w literaturze (J. Am. Chem. Soc. 55, 2113 (1933)).

Również guanyloformamidyny o wzorze ogólnym 1, otrzymuje się sposobem według wynalazku, je-

żeli N'-podstawioną N-formyloguanidynę o wzorze 12, w którym B ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o wzorze 10, w którym A ma wyżej podane znaczenie. Reakcję tę można prowadzić według zwykłych metod tworzenia zasad Schiffa, przez ogrzewanie równomolowych ilości reagentów w niepolarnym rozpuszczalniku, np. w benzenie lub toluenie, przy jednoczesnym azeotropowym oddestylowywaniu wody tworzącej się w toku reakcji z mieszaniny reakcyjnej. Reakcję uważa się za zakończoną, jeśli teoretyczna ilość wody zbierze się w odbieralniku.

Wyjściowe N'-podstawione N-formyloguanidyny o wzorze 12, można otrzymać sposobem opisanym w Berichte, 43, 3587, (1910).

Nowe guanyloformamidyny o wzorze 1 otrzymuje się metodami opisanymi powyżej, zależnie od charakteru wyjściowych substancji i od warunków reakcji, w postaci wolnych zasad lub ich soli addycyjnych z kwasami. Wolne zasady można wyodrębnić z tych ostatnich znanymi sposobami, jak również wolne zasady można przeprowadzić znanymi sposobami w farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Nowe guanyloformamidyny otrzymywane sposobem według wynalazku, wykazują cenne właściwości farmakologiczne, takie jak wirusostatyczne i są również skuteczne w niskich stężeniach przeciwko różnym bakteriom i grzybom.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują zwłaszcza korzystne wyniki w działaniu przeciwko PRB wirusowi grypy i wirusowi „Parainfluenza I”, jak również w działaniu przeciwko Gram-dodatnim ziarenkowcom oraz różnym bakteriom nieprzetrwalnikującym i bez-tlenowo przetrwalnikującym. Inne związki o wzorze ogólnym 1 podwyższają ciśnienie krwi i można je używać jako środki nadciśnieniowe.

Nowe guanyloformamidyny o wzorze 1 można podawać doustnie lub pozajelitowo w formie zwykłych, farmaceutycznych preparatów zawierających przynajmniej jedną wolną zasadę o wzorze 1 lub jej farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem, w połączeniu ze zwykłymi, stałymi lub płynnymi nośnikami i ewentualnie innymi znanymi dodatkami. Sposób według wynalazku wyjaśniono bliżej w przytoczonych przykładach, nie ograniczających jednakże jego zakresu.

Przykład I. Z 9,55 g (0,1 mola) chlorowodorku guanidyny wydziela się wolną zasadę za pomocą etanolu sodowego w 50 ml etanolu i do roztworu dodaje toluen, po czym etanol oddestylowuje się azeotropowo z częścią toluenu tak, aby rozpuszczalnik zastąpić całkowicie toluenem. Następnie do roztworu dodaje się 18,36 g (0,1 mola) eteru N-(p-chlorofenylo) formiminoetylowego i utrzymuje mieszaninę w temperaturze 35°C w ciągu 3 godzin. Utworzony osad oddziela się przez odsączenie. Otrzymuje się N-(p-chlorowenylo)-N'-guanyloformamidynę o temperaturze topnienia (z rozkładem) 265—267°C.

Otrzymaną powyżej wolną zasadę przeprowadza się w monochlorowodorek traktując ją eterowym roztworem kwasu solnego. Wytrąca się monochlorowodorek o temperaturze topnienia 260°C.

Przykład II. 18,46 g (0,1 mola) eteru N-(5-chloro-2-pirydylo)-formiminoetylowego rozpuszcza się w 50 ml etanolu i roztwór ten dodaje kroplami do roztworu 18,56 g (0,1 mola) chlorowodoru o-toliloguanidyny w 60 ml etanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 2,5 godziny w temperaturze 40–45°C, a następnie oziębia do 10°C. Wykrystalizowuje N-(5-chloro-2-pirydylo)-N'-(o-tolilo)-guanyloformamidyna, którą oddziela się przez odsączenie. Temperatura topnienia otrzymanego produktu wynosi 116–117°C.

Przykład III. Mieszaninę 18,52 g (0,1 mola) eteru N-(α -naftylo)-formiminometylowego i 6,49 g (0,11 mola) guanidyny w 70 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 3,5 godziny w temperaturze 50°C, a następnie oziębia do 5°C. Wykrystalizowaną N-(α -naftylo)-N'-guanyloformamidynę o temperaturze topnienia 179–180°C oddziela się przez przesączenie.

Przykład IV. 136,15 g (1 mol) eteru N-(4-pirydylo)-formiminometylowego poddaje się reakcji z 59,07 g (1 mol) guanidyny, jak podano w przykładzie I. Otrzymuje się N-(4-pirydylo)-N'-guanyloformamidynę o temperaturze topnienia 174–175°C.

Przykład V. 145,16 g (1 mol) eteru N-karboetoksyformiminoetylowego wprowadza się w reakcję z 185,6 g (1 mol) o-toliloguanidyny w sposób podany w przykładzie II. Otrzymuje się chlorowodorek N-karboetoksy-(o-toliloguanilo)-azometylidyny o temperaturze topnienia 98–100°C.

Przykład VI. 179,22 g (1 mol) eteru N-(p-metoksyfenilo)-formiminoetylowego poddaje się reakcji z 82,62 g (1,05 mola) guanidyny, według sposobu podanego w przykładzie III. Otrzymuje się N-(p-metoksyfenilo)-N'-guanyloformamidynę o temperaturze topnienia 236°C.

Przykład VII. 16,32 g (0,1 mola) eteru N-(p-tolilo)-formiminoetylowego poddaje się reakcji z 5,9 g (0,1 mola) guanidyny, według sposobu podanego w przykładzie III. Otrzymuje się N-(p-tolilo)-N'-guanyloformamidynę o temperaturze topnienia 40–43°C.

Przykład VIII. 21,8 g (0,1 mola) eteru N-(3,6-dwuchlorofenilo)-formiminoetylowego poddaje się reakcji z 5,9 g (0,1 mola) guanidyny według sposobu podanego w przykładzie III. Otrzymaną N-(3,6-dwuchlorofenilo)-N'-guanyloformamidynę przeprowadza się w zwykły sposób w chlorowodorek o temperaturze topnienia 232°C (z rozkładem).

Przykład IX. 40,64 g (0,2 mola) eteru N-(1, 2, 3, 4-tetrahydro- α -naftylo)-formiminoetylowego poddaje się reakcji z 11,8 g (0,2 mola) guanidyny, według sposobu podanego w przykładzie III. Otrzymaną N-(1, 2, 3, 4-tetrahydro- α -naftylo)-N'-guanyloformamidynę przeprowadza się w zwykły sposób w chlorowodorek o temperaturze topnienia 210–212°C.

Przykład X. 98,11 g (1 mol) eteru N-cyjanoformiminoetylowego poddaje się reakcji z 185,22 g (1 mol) β -naftyloguanidyny, według sposobu podanego w przykładzie III. Otrzymuje się N-cyjano-N'-(β -naftylo)-guanyloformamidynę o temperaturze topnienia 126–127°C.

Przykład XI. 237,3 g (1 mol) eteru N-(3,4-dwumetoksyfeniloetylo)-formiminoetylowego poddaje się reakcji z 151,17 g (0,1 mola) p-hydroksyfenyloguanidyny, według sposobu podanego w przykładzie III. Otrzymaną N-(3,4-dwumetoksyfeniloetylo)-N'-(p-hydroksyfenyloguanilo)-formamidynę przeprowadza się w zwykły sposób w chlorowodorek o temperaturze topnienia 188°C (z rozkładem).

Przykład XII. Mieszaninę 121,14 g (1 mol) N-(2-pirydylo)-formamidyny i 218,07 g (1 mol) chlorowodoru S-metylo-izotiomocznika w 1000 ml etanolu oziębia się do temperatury 10–15°C w ciągu 3,5 godziny. Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się otrzymując N-(2-pirydylo)-N'-guanyloformamidynę o temperaturze topnienia 230–232°C.

Otrzymaną zasadę przeprowadza się w chlorowodorek sposobem podanym w przykładzie I. Otrzymuje się dwuchlorowodorek N-(2-pirydylo)-N'-guanyloformamidyny o temperaturze topnienia 138–140°C.

Przykład XIII. Mieszaninę 15,46 g (0,1 mola) N-(m-chlorofenilo)-formamidyny i 7,49 g (0,1 mola) S-metyloizotiomocznika w 100 ml etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku godzin. Następnie do mieszaniny reakcyjnej oziębianej do 5°C dodaje się równocząsteczkową ilość kwasu solnego. Otrzymany dwuchlorowodorek N-(m-chlorofenilo)-N'-guanyloformamidyny topnieje w temperaturze 250–252°C.

Przykład XIV. Mieszaninę 22,55 g (0,1 mola) chlorowodoru N-(2,3-dwuchlorofenilo)-formamidyny i 16,81 g (0,4 mola) cyjanamidu w 350 ml etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Strącony produkt oddziela się przez odsączenie; otrzymuje się chlorowodorek N-(2,3-dwuchlorofenilo)-N'-guanyloformamidyny o temperaturze topnienia 170–172°C.

Z soli tej wydziela się zasadę przez potraktowanie etanolem roztworem wodorotlenku sodowego, w obecności octanu sodowego. Otrzymuje się N-(2,3-dwuchlorofenilo)-N'-guanyloformamidynę o temperaturze topnienia 176–178°C.

Przykład XV. 206,68 g (1 mol) chlorowodoru N-(β -naftylo)-formamidyny poddaje się reakcji z 132,17 g (1 mol) N-benzylcyjanamidu w sposób podany w przykładzie XIV. Otrzymuje się chlorowodorek N-(β -naftylo)-N'-(benzyloguanilo)-formamidyny o temperaturze topnienia 290°C (z rozkładem).

Przykład XVI. 20,83 g (0,1 mola) N-(3-metylo-2-pirydylo)-azometylidyno-S-metyloizotiomocznika rozpuszcza się w etanolu, po czym przez mieszaniny roztwór w temperaturze 30–35°C przeprowadza się za pomocą bełkotki suchy gazowy amoniak w ciągu 2–4 godzin. Następnie wytrącony produkt oddziela się przez odsączenie otrzymując N-(3-metylo-2-pirydylo)-N'-guanyloformamidynę o temperaturze topnienia 158–160°C.

Przykład XVII. Mieszaninę 25,66 g (0,1 mola) N-(2-chloro-4-nitrofenilo)-azometylidyno-O-metyloizotiomocznika i 16,11 g (0,1 mola) m-aminobenzotrójfluorku w 300 ml etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godziny, po czym strącony produkt oddziela się przez odsączenie.

Otrzymuje się N-(2-chloro-4-nitrofenylo)-N'-(m-trójs-fluorometylofenyloguanylo)-formamidynę o temperaturze topnienia 224—225°C.

Przykład XVIII. Z 24,12 g (0,1 mola) N-(α -naftylo)-N'-nitrozoguaniloformamidyny tworzy się zawieszinę w 70-procentowym roztworze wodnym etanolu i dodaje do niej 9,31 g (0,1 mola) aniliny w temperaturze 20—25°C. Po zakończeniu wydzielania się gazu, mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha, po czym otrzymaną jako pozostałość N-(α -naftylo)-N'-(N''-fenyloaminoguanilo)-formamidynę wielokrotnie przekrystalizowuje się z wodnego (roztworu) etanolu. Produkt po oczyszczeniu ma temperaturę topnienia 202—205°C.

Powyższą zasadę przeprowadza się w chlorowoderek o temperaturze topnienia 237—238°C sposobem podanym w przykładzie I.

Przykład XIX. 1,92 g (0,01 mola) N-(2-pirydylo)-N'-nitrozoguaniloformamidyny poddaje się reakcji z 1,07 g (0,01 mola) o-toluidyny według sposobu podanego w przykładzie XVIII, po czym produkt reakcji przeprowadza w chlorowoderek. Otrzymany chlorowoderek N-(2-pirydylo)-N'-(N''-o-toliloguanilo)-formamidyny topnieje w temperaturze 103—106°C.

Przykład XX. 120,16 g (1 mol) N-fenyloformamidyny poddaje się reakcji z 88,07 g (1 mol) nitrozoguanidyny, według sposobu podanego w przykładzie XVIII, po czym produkt reakcji przeprowadza w chlorowoderek. Otrzymuje się dwu-chlorowoderek N-fenylo-N'-guanyloformamidyny o temperaturze topnienia 313°C.

Przykład XXI. 116,13 g (1 mol) N-karboetoksyformamidyny poddaje się reakcji z 213,23 g (1 mol) N-nitrozo-N'-(β -naftylo) guanidyny sposobem podanym w przykładzie XVIII, a otrzymany produkt przeprowadza w chlorowoderek. Otrzymuje się chlorowoderek N-karboetoksy-N'-(β -naftyloguanilo)-formamidyny o temperaturze topnienia 154—156°C.

Przykład XXII. Mieszaninę 8,7 g (0,1 mola) N-formyloguanidyny i 8,9 g (0,1 mola) karbaminianu w 150 ml toluenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z jednoczesnym, azeotropowym oddestylowaniem, utworzonej w toku reakcji wody, z jednoczesnym mieszanym mieszaniny reakcyjnej. Reakcję uznaje się za zakończoną po zebraniu w odbieralniku, teoretycznej ilości wody. Następnie z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość przekrystalizowuje wielokrotnie z toluenu. Otrzymuje się czystą N-guanylo-N'-karboetoksyformamidynę o temperaturze topnienia 312—313°C.

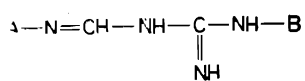
Przykład XXIII. 20,81 g (0,1 mola) N-(m-nitrofenylo)-N'-formyloguanidyny poddaje się reakcji z 12,76 g (0,1 mola) m-chloroaniliny sposobem podanym w przykładzie XXII. Otrzymaną N-(m-chlorofenylo) - N'-(N''-m-nitrofenyloguanilo)-formamidynę

przeprowadza się następnie w chlorowoderek o temperaturze topnienia 282—283°C.

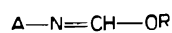
Przykład XXIV. 21,8 g (0,1 mola) eteru N-(2,6-dwuchlorofenylo)-formiminoetylowego poddaje się reakcji z 14,3 g (0,1 mola) benzyloguanidyny według sposobu podanego w przykładzie I. Otrzymuje się N-(2,6-dwuchlorofenylo)-N'-benzyloguaniloformamidynę o temperaturze topnienia 149—150°C.

Zastrzeżenie patentowe

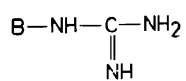
Sposób otrzymywania nowych N-podstawionych N'-guanyloformamidyn o wzorze 1, w którym A oznacza grupę nitrylową lub karboetoksylową, grupę arylową lub aralkilową, które to grupy są ewentualnie każda oddzielnie podstawione jednym lub dwoma jednakowymi lub różnymi atomami halogenu, niższymi grupami alkilowymi, alkoksylowymi, trójhalegenoalkilowymi lub nitrowymi, albo A oznacza grupę naftylową lub tetrahydronaftylową, grupę pirydylową ewentualnie podstawioną atomami halogenu, niższymi grupami alkilowymi lub nitrowymi, a B oznacza atom wodoru, grupę arylową ewentualnie podstawioną atomem halogenu, niższą grupą alkilową, trójhalegenoalkilową, hydroksylową, lub nitrową, **znamienny tym**, że eter formiminowy o wzorze 2, w którym A ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza niższą grupę alkilową, poddaje się reakcji z guanidyną o wzorze 3, w którym B ma wyżej podane znaczenie lub z jej solą, albo formamidynę o wzorze 4, w którym A ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z O-alkiloizomocznikiem lub z S-alkiloizotiomocznikiem o wzorze 5, w którym B ma wyżej podane znaczenie, R₁ oznacza niższą grupę alkilową, a X oznacza atom tlenu lub siarki, albo N-podstawiony cyjanamid o wzorze 6, w którym B ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z niesymetrycznie podstawioną formamidyną o wzorze 4, w którym A ma wyżej podane znaczenie lub N-podstawiony azometylidyno-O-alkiloizomocznik lub -S-alkiloizotiomocznik o wzorze 7, w którym A, R₁ i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pierwszorzędową aminą o wzorze 8, w którym B ma wyżej podane znaczenie lub nitrozoguaniloformamidynę o wzorze 9, w którym A ma powyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o wzorze 8, w którym B ma wyżej podane znaczenie, albo N'-podstawioną N-nitrozoguanidynę o wzorze 11, w którym B ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o wzorze 10, w którym A ma wyżej podane znaczenie lub też N'-podstawioną N-formyloguanidynę o wzorze 12, w którym B ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z aminą o wzorze 10, w którym A ma wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.



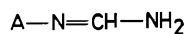
Wzór 1



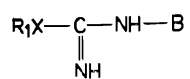
Wzór 2



Wzór 3



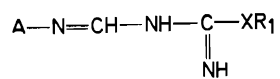
Wzór 4



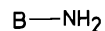
Wzór 5



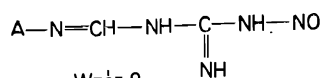
Wzór 6



Wzór 7



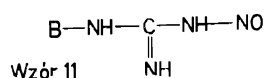
Wzór 8



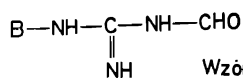
Wzór 9



Wzór 10



Wzór 11



Wzór 12