



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 12.06.1971 (P. 148771)

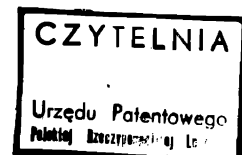
Pierwszeństwo: 13.06.1970 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 30.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1975

Kl. 12o,22

MKP C07c 123/00



Twórcy wynalazku: Hartmund Wollweber, Winfried Flucke

Uprawniony z patentu: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych aminofenylocykloamidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych aminofenylocykloamidyn, które można stosować jako środki lecznicze, zwłaszcza jako środki zwalczające pasożyty i obniżające ciśnienie.

Znane są cykliczne fenyloamidyny, takie jak 2-/3, 4-dwuchlorofenyloimino/ -N-metylopirolidyna (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3 189 698). Związki te jednak nie są skuteczne przeciwko pasożytom jelitowym. Znane są ponadto farmakodynamicznie czynne fenylocykloamidyny, takie jak 2-/2, 6-dwuchlorofenyloimino/-pirolidyna (holenderski opis patentowy nr 6 805 573). W związkach tych jednak działanie farmakologiczne takie, jak obniżanie ciśnienia krwi, podwyższanie stężenia cukru we krwi oraz działanie hamujące na centralny układ nerwowy, związane jest z podstawieniem orto w pierścieniu fenylovym.

Inne 2-fenyloiminopirroliny podstawione w położeniu meta i para, na przykład rodnikiem alkilowym, atomem chloru, chlorowca, grupą nitrową lub alkoksylową są nieczynne farmakodynamicznie.

Stwierdzono, że nadające się doskonale do zwalczania pasożytów, zwłaszcza pasożytów jelitowych w medycynie i weterynarii nowe aminofenylocykloamidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, ewentualnie podstawionym atomem chlorowca, grupą alkoksylową lub hydroksylową, R¹

2

oznacza atom wodoru, R² oznacza grupę o wzorze COR⁴, lub grupę o wzorze SO₂R⁵, w których to wzorach R⁴ oznacza atom wodoru, grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, alkoksylową, alkenyloksylową, alkinyloksylową, alkoksyaloksylową lub alkoksyalkilową, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, podstawionym ewentualnie atomem chloru, grupą hydroksylową, cyjanową lub ketonową, grupę trójfluorometylową, grupę karboalkoksyalkilową, fenyloalkoksylową, fenoksyaloksylową, fenoksylową, fenyloalkilową lub fenyłową, w których pierścień aromatyczny ewentualnie może być podstawiony przez jedną lub więcej grup alkilowych, alkenylowych, alkoksylowych i/albo nitrowych, atomami chlorowców, albo oznacza pierścień heteroaromatyczny, zawierający tlen lub azot, a R⁵ oznacza grupę alkilową lub alkenylową, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, R³, R⁷ i R⁸ mogą być jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, grupy alkilowe, alkenylowe lub alkoksylowe, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, atomy chlorowca, grupy cyjanowe lub trójfluorometylowe, R⁶ i R⁹ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub grupy alkilowe, a n oznacza liczbę całkowitą 3 — 5 oraz ich sole, wytwarza się w ten sposób, że pochodne aniliny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹, R², R³, R⁷ i R⁸ posiadają wyżej wymienione znaczenie, poddaje się reakcji z laktamami o ogólnym wzorze 3, w którym W oznacza atom tlenu lub siarki, a n, R, R⁶ i R⁹ posiadają

Wyżej wymienione znaczenie, lub z ich solami lub reaktywnymi pochodnymi, ewentualnie w obecności środków przyspieszających kondensację, a otrzymane związki wyodrębnia się pod postacią soli lub zasad i ewentualnie przeprowadza się potem w inne dowolne sole, albo aryloizocyjaniiny o ogólnym wzorze 5, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^7 i R^8 posiadają wyżej wymienione znaczenie, poddaje się reakcji z laktamami o ogólnym wzorze 6, w którym n , R , R^6 i R^9 posiadają wyżej wymienione znaczenie, albo cykliczne amidyny o ogólnym wzorze 8, w którym n , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 i R^9 posiadają wyżej wymienione znaczenie, poddaje się reakcji ze środkami alkilującymi o ogólnym wzorze 9, w którym R^2 posiada wyżej wymienione znaczenie, a B oznacza reaktywną grupę estrową, taką jak atom chlorowca, grupa arylosulfonyloksylowa, na przykład grupa benzenosulfonyloksylowa, tozyloksylowa lub grupa alkilosulfonyloksylowa, na przykład metanosulfonyloksylowa, albo aminofeniloamidyny o ogólnym wzorze 10, w którym n , R , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 i R^9 posiadają wyżej wymienione znaczenie, poddaje się reakcji ze środkami acylującymi lub sulfonującymi o ogólnym wzorze 11, w którym Z oznacza grupę o wzorze $-COR^4$ lub grupę o wzorze $-SO_2R^5$, w których to wzorach R^4 i R^5 posiadają wyżej wymienione znaczenie, a Y oznacza reaktywną grupę kwasową, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika i ewentualnie w obecności środka wiążącego kwasy i otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie w sole w znany sposób.

Jako sole laktamów o ogólnym wzorze 3 stosuje się sole z kwasami organicznymi, jak na przykład z kwasem octowym i sole z kwasami nieorganicznymi, na przykład chlorowcowodorki, siarczany.

Jako reaktywne pochodne laktamów stosuje się na przykład związki, które otrzymuje się w reakcji laktamów lub tiolaktamów o ogólnym wzorze 3 z nieorganicznymi kwasami takimi jak kwas chlorowodorowy, trójchlorek boru, kwas siarkowy albo z nieorganicznymi lub z organicznymi halogenkami kwasowymi, takimi jak tlenochlorek fosforu, pięciochlorek fosforu, fosgen, chlorek tionylu, bromek benzoilu, p-toluenosulfochlorek lub mieszanina fosgen /chlorek glinowy lub fosgen/ chlorowódór lub fosgen/ tlenochlorek fosforu albo z fluoroboranami trójalkilooksoniowymi zawierającymi 1—5 atomów węgla w grupach alkilowych albo z siarczanami dwualkilowymi zawierającymi 1—5 atomów węgla w grupach alkilowych albo z halogenkami alkilowymi zawierającymi 1—5 atomów węgla.

Jako reaktywne pochodne laktamów można do reakcji z pochodnymi aniliny o ogólnym wzorze 2 stosować acetale o ogólnym wzorze 4, w którym R , R^6 i R^9 i n posiadają wyżej wymienione znaczenie, a grupy alkilowe zawierają 1 — 4 atomów węgla.

Jako środki kondensujące w reakcji związku o wzorze 2 ze związkiem o wzorze 3 stosuje się na przykład kwasy nieorganiczne, takie jak kwas chlorowodorowy, trójchlorek boru, kwas siarkowy albo nieorganiczne lub organiczne halogenki kwa-

sowe takie jak tlenochlorek fosforu, pięciochlorek fosforu, fosgen, chlorek tionylu, bromek benzoilu, p-toluenosulfochlorek lub mieszanina fosgen/chlorek glinowy lub fosgen/chlorowódór lub fosgen/ tlenochlorek fosforu albo fluoroborany trójalkilooksoniowe, zawierające 1—5 atomów węgla w grupach alkilowych albo siarczany dwualkilowe zawierające 1—5 atomów węgla w grupach alkilowych albo halogenki alkilowe zawierające 1—5 atomów węgla. W przypadku reakcji tiolaktamów o ogólnym wzorze 3, w którym W oznacza siarkę, korzystnie stosuje się dodatkowo do tych środków kondensujących albo bez nich środki odsiarczające, jak na przykład HgO , Ag_2O lub $Hg/CN/2$. Składniki reakcji stosuje się korzystnie w ilościach stechiometrycznych. Natomiast jako rozpuszczalniki można stosować wszystkie obojętne rozpuszczalniki organiczne, jak aromatyczne ewentualnie chlorowcowane węglowodory, na przykład benzen, toluen, dwuchlorobenzen, ewentualnie chlorowane alifatyczne węglowodory, na przykład chlorek metylenu i chloroform lub czterometylenosulfon, lub także niższe alifatyczne alkohole, na przykład metanol i etanol.

Reagenty miesza się korzystnie w temperaturze pokojowej, około $20^\circ C$ i ewentualnie w celu doprowadzenia reakcji do końca ogrzewa do temperatury od około 30° do około $150^\circ C$, korzystnie $70^\circ C$ — $120^\circ C$. Kolejność dodawania reagentów jest dla wyniku reakcji bez znaczenia. Wyodrębnienie nowych związków prowadzi się w znany sposób.

W reakcji związku o wzorze 5 z laktamami o wzorze 6 składniki reakcji wprowadza się przeważnie w ilościach około równomolowych. Jeżeli reakcję prowadzi się bez dodatku rozpuszczalnika, to jeden z reagentów zastosowany w nadmiarze, może ewentualnie służyć jako rozpuszczalnik. Korzystnie składniki reakcji ogrzewa się do temperatury około 100 — $200^\circ C$, zwłaszcza 150 — $180^\circ C$. Jeżeli reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika, wówczas można stosować wszystkie wysokowrzące obojętne rozpuszczalniki organiczne, jak na przykład toluen lub ksyleny.

Wydzielanie się powstającego w reakcji CO_2 umożliwia dobrą kontrolę przebiegu reakcji.

Do reakcji związku o wzorze 8 i o wzorze 9 wprowadza się korzystnie w ilościach molowych.

Reakcję związku o wzorze 8 ze związkiem o wzorze 9 prowadzi się w temperaturze około 0 — $120^\circ C$, korzystnie około 20 — $80^\circ C$, korzystnie również w obecności obojętne rozpuszczalnika organicznego. Jako rozpuszczalnik stosuje się na przykład etery, jak eter etylowy lub czterowodorofuran, i alkilonitryle, na przykład acetonitryl. Ewentualnie może być także celowe dodanie środka wiążącego kwasy, na przykład węglanu metalu alkalicznego, lub ziem alkalicznych, korzystnie węglanu sodowego i potasowego.

Jako związki o wzorze 11 wymienia się zwłaszcza niższe estry kwasu alkilopirowęglowego, zawierające 1 — 4 atomów węgla w rodniku alkilowym, niższe estry alkilowe kwasu chloromrówkowego, zawierającego korzystnie 1—4 atomów węgla w składniku alkilowym, niższe chlorki i

bromki kwasów alkilokarboksylowych zawierające korzystnie 1 — 4 atomów węgla w grupie alkilowej, estry alkilowe kwasu mrówkowego zawierające 1 — 4 atomów węgla w grupie estrowej, chlorek kwasu metanosulfonowego, chlorek benzoulu i bezwodnik kwasu octowego.

Reaktywne grupy kwasowe Y występujące w związku o wzorze 11 oznaczają na przykład atom chlorowca, korzystnie chloru, bromu i jodu. W przypadku gdy w związku o wzorze 11 Z oznacza grupę $-COR^4$, to Y oznacza grupę $-OCO-R^{4'}$, przy czym $R^{4'}$ może posiadać zakres znaczeń podany dla R^4 i wtedy $R^{4'}$ oraz R^4 mogą być jednakowe lub różne, lub grupę $OR^{4''}$, przy czym $R^{4''}$ może posiadać zakres znaczeń R^4 i wtedy $R^{4''}$ oraz R^4 mogą być jednakowe lub różne. Jeżeli Z oznacza grupę $-SO_2R^5$, to Y oznacza atom chlorowca.

W reakcji związku o wzorze 10 i o wzorze 11 stosuje się korzystnie w ilościach molowych.

Reakcję prowadzi się w temperaturze około 0—120°C, korzystnie około 20° — 90°C. Jako rozpuszczalniki można stosować wszystkie obojętne w warunkach tej reakcji rozpuszczalniki organiczne, na przykład niższe alifatyczne alkohole, jak metanol, etanol, aromatyczne węglowodory, jak benzen i toluen, eter naftowy, chlorowane węglowodory, jak chloroform i chlorek metylenu oraz czterometylenosulfon.

Nowe aminofenylocykloamidyny otrzymane sposobem według wynalazku posiadają charakter zasadowy. Można je stosować jako wolne zasady lub pod postacią ich soli, na przykład chlorowodorów, siarczanów, fosforanów, azotanów, octanów lub naftalenodwusulfonianów.

Grupy alkilowe R występujące w związku o wzorze 1 zawierają 1 — 5, korzystnie 1 — 4 atomów węgla, a grupy alkenylowe i alkinyłowe R zawierają 2 — 5, korzystnie 2 — 4 atomów węgla. Jako podstawniki w tych grupach mogą występować jeden lub więcej, korzystnie 1 lub 2 atomy chlorowca, na przykład fluoru, chloru i bromu, grupy alkoksylowe zawierające 1 — 4, korzystnie 1 lub 2 atomy węgla, lub grupy wodorotlenowe.

Grupy alkilowe R^6 , R^7 i R^8 oraz części alkilowe grup alkoksylowych R^6 , R^7 i R^8 zawierają 1 — 4, korzystnie 1 lub 2 atomy węgla. Grupy alkenylowe R^6 , R^7 i R^8 zawierają 2 — 4 atomów węgla. Jako atomy chlorowca R^6 , R^7 i R^8 występują atomy fluoru, chloru i bromu.

Grupy alkilowe, alkoksylowe, alkoksylalkoksylowe i alkoksylalkilowe R^4 zawierają, zależnie od części alkilowej, korzystnie 1 — 6, zwłaszcza 1 — 4 atomów węgla. Grupy alkenylowe, alkinyłowe, alkenyloksylowe i alkinyloksylowe R^4 zawierają korzystnie 2 — 6, zwłaszcza 2 — 4, atomów węgla. Części alkilowe i/lub alkoksylowe wyliczone przy R^4 dla grup fenyloalkoksylowych, fenoksylalkoksylowych i fenyloalkilowych zawierają 1 — 5, korzystnie 1 lub 2 atomy węgla. O ile rodniki te zawierają składniki aromatyczne, mogą być one podstawione między innymi jednym lub kilkoma, korzystnie 1 lub 2 rodnikami, takimi jak alkilowy, alkoksylowy, zawierającymi korzystnie 1 — 4, zwłaszcza 1 lub 2 atomy węgla, oraz alkenylowymi, zawierającymi korzystnie 2 — 4 atomów wę-

gla. Jako układy pierścieniowe heteroaromatyczne zawierające tlen lub azot można wyliczyć na przykład grupę furylową, pirydylową, izoksazolilową, pirymidynilową, imidazolilową, pirazolilową lub indolilową.

Grupy alkilowe R^5 zawierają 1 — 6, korzystnie 1 lub 2 atomy węgla, a grupy alkenylowe R^5 zawierają 2 — 6 atomów węgla.

Grupy alkilowe R^6 i R^8 zawierają 1 — 6, korzystnie 1 — 4 atomów węgla.

Korzystne właściwości mają związki otrzymane sposobem według wynalazku przedstawione ogólnym wzorem 1a, w którym R' oznacza grupę alkilową zawierającą 1 — 4 atomów węgla, albo grupę alkilenową zawierającą 2 — 4 atomów węgla o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, ewentualnie podstawionym grupą wodorotlenową, grupą metoksyową lub atomem chloru, R'' oznacza atom wodoru, a R^2 oznacza grupę o wzorze COR^4 lub grupę o wzorze SO_2R^5 , przy czym R^4 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy zawierający 1 — 3 atomów węgla, rodnik fenyłowy, rodnik furyłowy lub rodnik alkoksylowy, zawierający 1 — 4 atomów węgla, a R^5 oznacza grupę metylową, R^6 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub atom chloru, a n oznacza 3, 4 lub 5 oraz ich sole, zwłaszcza chlorowodorki.

Materiały wyjściowe stosowane w sposobie według wynalazku są znane względnie mogą być otrzymane według znanych metod.

Jako materiał wyjściowy do wytwarzania aminofenylocykloamidyn można wymienić na przykład 2-, 3-, lub 4-karboetoksyaminoanilinę, karboetoksyaminoanilinę, karboizopropoksyaminoanilinę, karbobutoksyaminoanilinę, metylosulfonyloaminoanilinę, etylosulfonyloaminoanilinę, acetaminoanilinę, propionyloaminoanilinę, butyrylaminoanilinę, izowaleroiloaminoanilinę, akryloiloaminoanilinę, metoksypropionyloaminoanilinę, karboaliloksyaminoanilinę, oraz 2-/4-nitrofenyloimino-/pirolidynę, 2-/4-nitrofenyloimino-/1-metylo-pirolidynę, 2-/nitrofenyloimino-/1-metylo-piperidynę, 2-/nitrofenyloimino-/1-metylo-1-azacykloheptan, 4-karboetoksyamino-3-chloroanilinę, 4-karboalkoksyamino-2-chloroanilinę, 4-karboetoksyamino-3-chloro-5-metyloanilinę, 4-karboetoksyamino-3, 5-dwumetyloanilinę, 4-/N-karboetoksy-N-metyloamina/-anilinę, 4-karboetoksyamino-3-bromoanilinę, 4-karboetoksyamino-trójfluorometyloanilinę.

Sposób według wynalazku wyjaśniony jest w następujących przykładach, w których wszystkie temperatury podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Związek o wzorze 12.

Do 41,8 g /0,42 mola/ N-metylopirolidonu rozpuszczonego w 200 ml benzenu wkrapla się w temperaturze 10—20° 37,5 /0,21 mola/ tlenochlorku fosforu, miesza się mechanicznie w ciągu 5 godzin w temperaturze 20°, następnie dodaje się w temperaturze 20° 37,8 g /0,21 mola/ 4-karboetoksyaminoaniliny i ogrzewa się w ciągu nocy do temperatury 60—70°. Roztwór benzenowy dekantuje się i do pozostałości dodaje się wody i ługu sodowego, oziębiając jednocześnie mieszaninę. Po ekstrakcji chloroformem odparowuje się rozpuszczalnik, krystaliczną pozostałość przekształca się z octa-

nu etylowego. Wydajność: 25,7 g 2-/karboetoksyaminofenyloimino/-1-metylopirolidyny o temperaturze topnienia 106—107°C.

Ten sam związek otrzymuje się także w wyniku 4-godzinnej ogrzewania równomolowych ilości N-metylopirolidonu, tlenochlorku fosforu lub fosgenu i 4-karboetoksyaminoaniliny w toluenie. Otrzymany związek można przerabiać w odpowiedni sposób. Przez dodanie eterowego roztworu kwasu solnego otrzymuje się chlorowoderek o temperaturze topnienia 205—207° (z rozkładem).

Przykład II. Związek o wzorze 13.

22 g 2-/4-nitrofenyloimino/-1-metylopirolidyny rozpuszczone w 200 ml etanolu wodoruje się w temperaturze 70—80° przy użyciu katalizatora niklowego Ranney'a do przyłączenia 2 moli wodoru. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 15 g 2-/4-aminofenyloimino/-1-metylopirolidyny o temperaturze wrzenia 170—175° i o temperaturze topnienia 85—86°. Ten sam związek można także wytwarzać przez wodorowanie chlorowodoru 2-/4-nitrofenyloimino/-1-metylopirolidyny w roztworze etanolem przy użyciu katalizatora niklowego Ranney'a. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się chlorowoderek 2-/4-aminofenyloimi-

no/-1-metylopirolidyny, który przeprowadza się w wolną zasadę za pomocą ługu sodowego.

Do 18,9 g /0,1 mola/ 2-/4-aminofenyloimino/-1-metylopirolidyny, rozpuszczonych w 200 ml etanolu, wkrapla się 12,5 g /0,11 mola/ estru metylowego kwasu pirowęglowego, miesza się w ciągu godziny w temperaturze 20° i następnie ogrzewa w ciągu 5 minut do temperatury 80°C. Po odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się pozostałość w octanie etylowym i ponownie wytrąca. Otrzymuje się 21,4 g 2-/4-karbometoksyaminofenyloimino/-1-metylopirolidyny o temperaturze topnienia 149—151°.

Przykład III. Związek o wzorze 14.

Do 14 g /0,074 mola/ 2-/4-aminofenyloimino/-1-metylopirolidyny, rozpuszczonych w 200 ml toluenu, wkrapla się 7,3 g /0,093 mola/ chlorku acetylu w temperaturze 10—20°, miesza się w ciągu godziny i wytrącony chlorowoderek 2-/acetaminofenyloimino/-1-metylopirolidyny sączy się, rozpuszcza się go w mieszaninie etanolu i octanu etylowego i ponownie wytrąca. Temperatura topnienia 208—209°. Wydajność 14,3 g. Temperatura topnienia wolnej zasady 197—197,5°.

Przykład IV. Według metod opisanych w przykładach I — III otrzymuje się następujące związki o ogólnym wzorze 15, zebrane w tablicy.

Tablica

Grupa o wzorze 16	R ^{III}	R ^{IV}	n	Stałe fizyczne: temperatura topnienia lub temperatura wrzenia (tor lub wyniki analizy)	Sposób wytwarzania według przykładu
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	C ₂ H ₅	3	170°/0,2	I
4-/CH ₃ / ₂ HC-OOC-HN	H	CH ₃	3	olej	II
4-C ₃ H ₇ OOC-HN	H	CH ₃	3	95 — 96°	II
4-C ₄ H ₉ OOC-HN	H	CH ₃	3	117 — 118°	II
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	C ₄ H ₉	3	63 — 64,5°	I
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	CH ₂ -CH=CH ₂	3	160 — 170°/0,001	I
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	CH ₂ -CH=CH-CH ₃	3	160 — 170°/0,001	I
4-H ₅ COOC-HN	H	H	3	186° (z rozkładem)	I
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	H	3	158°	I
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-CH ₃	CH ₃	3	125 — 127°	II
4-H ₅ C ₄ OOC-HN	3-CH ₃	CH ₃	3	olej	II
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-CH ₃	C ₄ H ₉	3	obl.: C=67,3 H=8,3 ozn.: C=67,1 H=8,5	II
4-CH ₃ -CO-HN	3-CH ₃	CH ₃	3	olej obl.: C=68,1 H=8,6 ozn.: C=67,8 H=8,4	III
4-H ₇ C ₃ -CO-HN	3-CH ₃	CH ₃	3	chlorowoderek temp. topn. 230 — 231°	III
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	2-CH ₃	H	3	chlorowoderek temp. topn. 215 — 217°	III
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-Cl	-C ₃ H ₇	3	olej obl.: C=66,29 H=7,22 ozn.: C=66,11 H=7,33	II
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-Cl	CH ₂ -CH=CHCl	3	chlorowoderek temp. topn. 213° (z rozkładem)	I
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-Cl	CH/CH ₃ / ₂	3	170°/0,001	I
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-Cl	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	3	91 — 92°	I
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	3-Cl	CH ₃	3	160 — 165°/0,001	I
4-C ₃ H ₇ -CO-HN	2-Cl	CH ₃	3	87°	I
4-CH ₃ -CO-HN	2-Cl	CH ₃	3	189 — 191°	III
4-/CH ₃ / ₂ CH-CO-HN	2-Cl	CH ₃	3	chlorowoderek temp. topn. 220 — 224°	III
4-C ₂ H ₅ OOC-HN	2-Cl	CH ₃	3	123 — 125°	III
				olej	II

Grupa o wzorze 16	R ^{III}	R ^{IV}	n	Stale fizyczne: temperatura topnienia lub temperatura wrzenia (tor lub wyniki analizy)	Sposób wytwarzania według przykładu
4-CH ₇ OOC-HN	2-Cl	CH ₃	3	165 — 168°	II
4-CH ₃ SO ₂ -HN	2-Cl	CH ₃	3	chlorowodorek temp. top. 222 — 226°	III
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	CH ₃	4	149 — 150°	I
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	CH ₃	5	127 — 128°	I
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	CH ₂ -CH ₂ OH	3	157 — 158°	I
Grupa o wzorze 17	H	CH ₃	3	180 — 185°/0,2	I
4-H ₅ C ₂ OOC-HN	H	CH=C/CH ₃ / ₂	3	122 — 125°	I

Przykład V. Roztwór 29 g N-metylotirolidonu i 50 g 4-karboetoksyaminoaniliny w 400 ml etanolu miesza się energicznie z dodatkiem 75 g tlenku rtęci w ciągu 8 godzin w temperaturze 0°, a następnie w ciągu 15 godzin w temperaturze 80°. Osad odsąca się pod próżnią, zateża pod próżnią i pozostałość miesza się z octanem etylowym. Krysztaly wytrącone w ciągu nocy odsąca się, rozpuszcza w mieszaninie octanu etylowego i eteru naftowego i wytrąca ponownie. Otrzymuje się 11,3 g 2-1/4-karboetoksyaminofenyloimino/-1-metylotirolidyny o temperaturze topnienia 106—107°.

Przykład VI. 18 g 4-karboetoksyaminoaniliny i 18,5 g 1-metylo-2,2-dwuetoksytirolidyny ogrzewa się do temperatury 110—140°, przy czym w ciągu około 30 minut oddestylowuje się wytwarzający się w czasie reakcji alkohol. Z pozostałości rozpuszczonej w mieszaninie octanu etylowego i eteru naftowego otrzymuje się po ponownym wytrąceniu 12,8 g 2-1/4-karboetoksyaminofenyloimino/-1-metylotirolidyny o temperaturze topnienia 106—107°.

Przykład VII. Do 24,7 g (0,1 mola) 2-1/4-karboetoksyaminofenyloimino/-tirolidyny, rozpuszczonych w 250 ml czterowodorofuranu, wkrapla się w temperaturze 20°C 15,8 g jodku metylowego i następnie ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy. Odparowuje się pod próżnią, pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie chloroformu i eteru, ekstrahuje wielokrotnie wodą, odparowuje fazę organiczną, rozpuszcza pozostałość w mieszaninie octanu etylowego i eteru naftowego i po ponownym wytrąceniu otrzymuje się 5,8 g 2-1/4-karboetoksyaminofenyloimino/-1-metylotirolidyny o temperaturze topnienia 106—107°.

Przykład VIII. Mieszaninę 24,3 g jodowodoru eteru 5-metylowego butyrolaktamu, 18 g 4-karboetoksyaminoaniliny, 100 ml etanolu i 5 ml wody ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Mieszaninę reakcyjną zateża się pod próżnią i alkalizuje za pomocą ługu sodowego. Otrzymuje się, po przeróbce analogicznej do opisanej w przykładzie I, 13,7 g 2-1/4-karboetoksyaminofenyloimino/-tirolidyny o temperaturze topnienia 158°.

Przykład IX. Do roztworu 36 g 4-karboetoksyaminoaniliny w 330 ml toluenu dodaje się 31,4 g chlorku kwasu 4-chloromasłowego, ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, oziębia, dodaje 48,7 g pięciochlorku fosforu i ogrzewa powoli do temperatury 100°. Po zakończeniu

wydzielania się chlorowodoru oddestylowuje się pod próżnią wytworzony tlenochlorek fosforu a pozostałość rozpuszcza się w 200 ml toluenu. Roztwór ten wkrapla się do 35 g N-metylobutyloaminy w 200 ml benzenu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem, alkalizuje ługiem sodowym i przerabia analogicznie jak w przykładzie I.

Wydajność = 17 g 2-1/4-karboetoksyaminofenyloimino/-1-metylotirolidyny o temperaturze topnienia 106—107°.

Przykład X. 50 ml N-metylotirolidonu i 20 g 4-karboetoksyaminofenyloizocyjanianu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną tak długo, aż zakończy się wydzielanie CO₂. Następnie oddestylowuje się niskowrzące składniki i po rozpuszczeniu pozostałości oraz po ponownym jej wytrąceniu otrzymuje się 9,3 g 2-1/4-karboetoksyaminofenyloimino/-1-metylotirolidyny o temperaturze topnienia 106—107°.

Przykład XI. Do 18,9 g 2-1/4-aminofenyloimino/-1-metylotirolidyny, rozpuszczonych w 150 ml etanolu, wkrapla się 14,05 g chlorku benzoilu w temperaturze 20° i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny. Po ochłodzeniu odsąca się pod próżnią wydzielony chlorowodorek 2-1/4-benzoiloaminofenyloimino/-1-metylotirolidyny, który wytrąca się w ilości 23,7 g w czystej postaci o temperaturze topnienia 252—253° (z rozkładem). Po dodaniu ługu sodowego otrzymuje się z niego wolną zasadę.

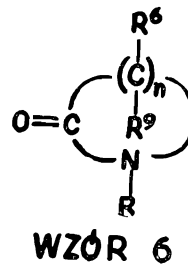
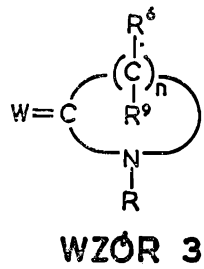
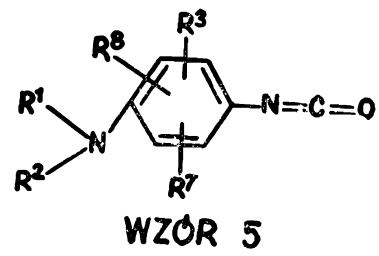
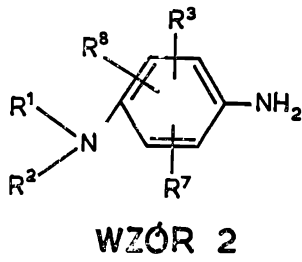
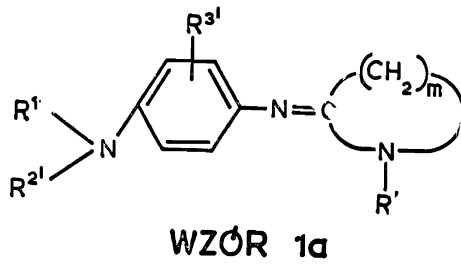
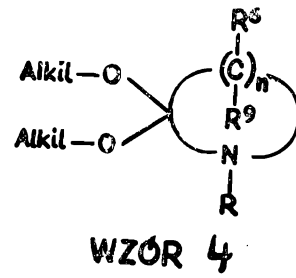
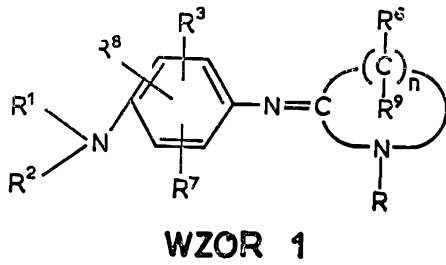
Przykład XII. Związek o wzorze 17. Według sposobu opisanego w przykładzie XI z 18,9 2-1/4-aminofenyloimino/-1-metylotirolidyny i 15,7 g chlorku kwasu furanokarboksyłowego w etanolu otrzymuje się 23,4 g chlorowodoru 2-[4-/2furylokarbonylo/-aminofenyloimino]-1-metylotirolidyny. Po dodaniu ługu sodowego otrzymuje się z niego wolną zasadę.

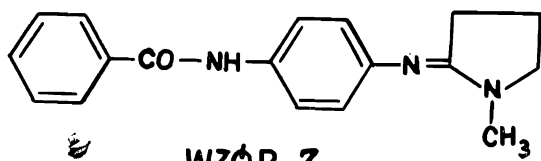
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych aminofenylocykloamidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, grupę alkilową, alkenylową lub alkinylową o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, ewentualnie podstawionym atomem chlorowca, grupą alkoksyłową lub wodorotlenową, R¹ oznacza atom wodoru, R² oznacza grupę o wzorze COR⁴ lub

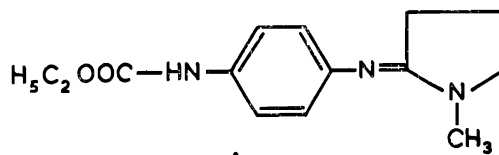
grupę o wzorze SO_2R^5 , w których to wzorach R^4 oznacza atom wodoru, grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, alkoksylową, alkenyloksylową, alkinyloksylową, alkoksylową lub alkoksylalkilową, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, podstawione ewentualnie atomem chloru, grupą wodorotlenową, cyjanową lub ketonową, fenyloalkoksylową, fenoksyalkoksylową, fenoksyłową, fenyloalkilową lub fenyłową, w których pierścień aromatyczny ewentualnie może być podstawiony przez jedną lub więcej grup alkilowych, alkenylowych, alkoksylowych i/albo grupami nitrowymi, atomami chlorowców, albo R^7 oznacza pierścień heteroaromatyczny, zawierający tlen lub azot, R^5 oznacza grupę alkilową lub alkenylową, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, R^8 , R^7 , R^8 mogą być jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, grupy alkilowe, alkenylowe lub alkoksylowe, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, lub atomy chlorowca, R^6 i R^9 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub grupy alkilowe, a n oznacza liczbę całkowitą 3 — 5, oraz ich soli, **znamienny tym**, że pochodne aniliny o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^7 i R^8 posiadają wyżej wymienione znaczenie, poddaje się reakcji z laktamami o ogólnym wzorze 3, w którym W oznacza atom tlenu lub siarki, a n ,

R , R^6 i R^9 posiadają wyżej wymienione znaczenie, lub z ich solami lub reaktywnymi pochodnymi, ewentualnie w obecności środków kondensujących, a otrzymane związki wyodrębnia się pod postacią soli lub zasad, albo aryloizocyjaniiny o ogólnym wzorze 5, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^7 i R^8 posiadają wyżej wymienione znaczenie, poddaje się reakcji z laktamami o ogólnym wzorze 6, w którym n , R , R^6 i R^9 posiadają wyżej wymienione znaczenie, albo cykliczne amidyny o ogólnym wzorze 8, w którym n , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 i R^9 posiadają wyżej wymienione znaczenie, poddaje się reakcji ze środkami alkilującymi o ogólnym wzorze 9, w którym R posiada wyżej wymienione znaczenie, a B oznacza reaktywną grupę estrową, albo aminofenyloamidyny o ogólnym wzorze 10, w którym n , R , R^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 i R^9 posiadają wyżej wymienione znaczenie, poddaje się reakcji ze środkami acylującymi lub sulfonylującymi o ogólnym wzorze 11, w którym Z oznacza grupę o wzorze $-\text{COR}^4$ lub grupę o wzorze $-\text{SO}_2\text{R}^5$, w których to wzorach R^4 i R^5 posiadają wyżej wymienione znaczenie, a Y oznacza reaktywną grupę kwasową, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika w obecności środka wiążącego kwasy i otrzymane związki przeprowadza się ewentualnie w sole.

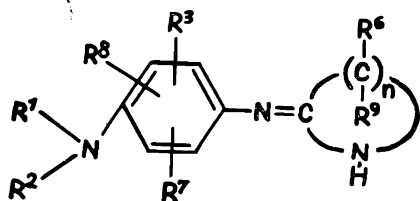




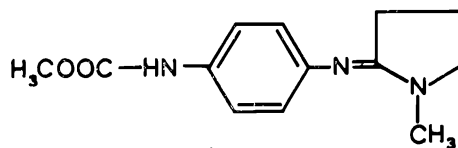
WZÓR 7



WZÓR 12

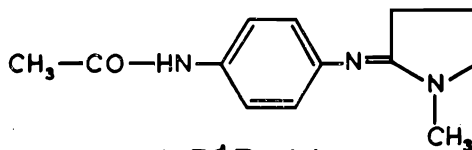


WZÓR 8

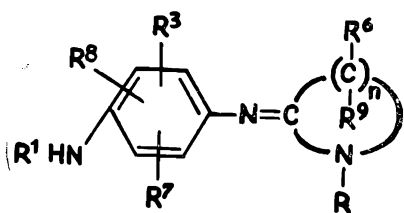


WZÓR 13

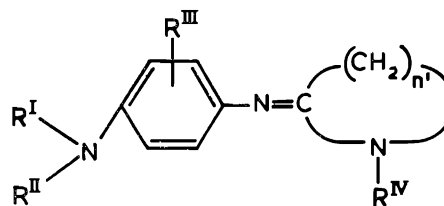
B-R
WZÓR 9



WZÓR 14

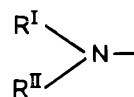


WZÓR 10

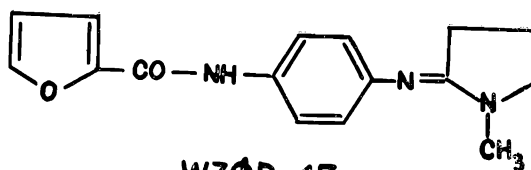


WZÓR 15

Y-Z
WZÓR 11



WZÓR 16



WZÓR 17

ERRATA

Lam 8, wiersz 19

jest: 2-/acetaminofeny-
powinno być: 2-/4 acetaminofeny-

W tablicy, pod łamem 7 i 8, w rubryce „Grupa o wzorze 16” wiersze powinny następować po sobie bez odstępów począwszy od wiersza 7:

4-H5C2OOC-HN
4-H3COOC-HN
4-H5C2OOC-HN
4-H5C2OOC-HN
4-H3C4OOC-HN,

oraz w tejże tablicy i rubryce na stronie następczej wiersz pierwszy podano błędnie
powinno być: 4-CH3OOC-HN