



Patent dodatkowy  
do patentu

Kl. 12o,22

Zgłoszono: 19.III.1964 (P 104 070)

Pierwszeństwo: 22.III.1963 dla zastrz. 3 i 10  
19.XII.1963 dla zastrz.  
1, 2, 4—9 i 11  
Wielka  
Brytania

MKP C07c 123/00

Opublikowano: 20.VIII.1973

UKD

**Współtwórcy wynalazku:** Morton Harfenist, Richard Baltzly

**Właściciel patentu:** The Wellcome Foundation Limited, Londyn (Wielka  
Brytania)

**Sposób wytwarzania nowych N, N-dwualkilo-4-alkoksy- $\alpha$ -naftamidyn**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N,N-dwualkilo-4-alkoksy- $\alpha$ -naftamidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R i R' oznaczają jednakowe rodniki alkilowe, a R'' oznacza rodnik alkilowy, który razem z rodnikiem R lub R' zawiera co najmniej 9 atomów węgla, przy czym wszystkie rodniki R, R' i R'' razem zawierają nie więcej niż 22 atomy węgla. W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania addycyjnych soli związków o wzorze 1 z kwasami. Związki o wzorze 1 i ich sole z kwasami nadają się do stosowania jako środki do zwalczania zakażeń tasiemcem u ssaków.

Z brytyjskiego opisu patentowego nr 679 119 znane są N,N-dwualkilo-4-alkoksy- $\alpha$ -naftamidyny, w których oba rodniki alkilowe przy atomie azotu zawierają razem 4—10 atomów węgla. Związki te mają właściwości miejscowego znieczulenia.

W brytyjskim opisie patentowym nr 619 659 opisano sposób wytwarzania podstawionych amidyn o ogólnym wzorze 3, w którym R oznacza grupę o wzorze  $R^0-(CH=CH)_n$ , w którym  $R^0$  oznacza jednowartościowy rodnik izocykliczny lub heterocykliczny aromatyczny, zawierający 1—3 pierścienie i nie zawierający grup mogących reagować z odczynnikami Grignarda, albo też pochodną takiego rodnika, w której 1—3 atomy wodoru zastąpiono rodnikami alkilowymi, grupami alkoksylowymi, dwuoksymetylenowymi lub dwualkilaminoowymi, atomami chloru lub jodu, a n oznacza liczbę

2

bę 0, 1, lub 2, X we wzorze 3 oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a  $R^1$  i  $R^2$  oznaczają nie reagujące z odczynnikami Grignarda rodniki alkilowe, grupy alkoksylalkilowe, dwualkilaminoalkilowe, rodniki aryloalkilowe, aryłowe, alkiloaryłowe, grupy alkoksylaryłowe, dwualkilaminoaryłowe lub chlorowcoaryłowe albo oba razem tworzą część grupy cykloaminowej, przy czym oba symbole  $R^1$  i  $R^2$  nie mogą oznaczać grup aromatycznych i nie jest konieczne, aby którykolwiek z tych symboli oznaczał rodnik lub grupę identyczną z R. W tymże opisie patentowym wymieniono 32 związki amidynowe o różnej budowie, takie jak benzamidyny, tolamidyny, weratreamidyny, karboksamidyny i inne, a w szczególności opisano dokładnie N, N-dwu-n-butylo-4-metoksy- $\alpha$  naftamidynę. W opisie tym nie podano żadnych danych o właściwościach farmakologicznych tej klasy związków czy też któregośkolwiek jej przedstawiciela.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że należące do tej ogólnej klasy nowe wyższe N,N-dwualkilo-4-alkoksy- $\alpha$ -aftamidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie, jak również ich addycyjne sole z kwasami, są skuteczne przeciwko zakażeniom tasiemcowym u różnych zwierząt. Związki o wzorze ogólnym 1 stanowią grupę związków określonych w brytyjskim opisie patentowym nr 619 659 wzorem ogólnym 3, w którym R oznacza grupę o wzorze  $R^0-(CH=CH)_n$ , w którym  $R^0$  oznacza jednowartościowy rodnik izo-

cykliczny o 1—3 pierścieniach, w którym 1—3 atomy wodoru zastąpiono grupami alkoksylowymi, a n oznacza zero, zaś  $R^1$  i  $R^2$  oznaczają rodniki alkilowe. Należy też nadmienić, że w brytyjskim opisie patentowym nr 619 659 wymieniono tylko dwa związki z tej grupy, a mianowicie N,N-dwu-n-butylo-4-metoksy- $\alpha$ -naftamidynę i N,N-dwu-n-butylo-2-metoksy- $\alpha$ -naftamidynę i żaden z tych związków nie jest objęty podanym wyżej wzorem ogólnym 1.

Jak wyżej wspomniano, w związkach o wzorze 1 symbol  $R''$  oznacza rodnik alkilowy, który razem z rodnikiem alkilowym oznaczonym symbolem  $R$  lub  $R'$  zawiera nie mniej niż 9 atomów węgla, a suma atomów węgla we wszystkich 3 rodnikach  $R$ ,  $R'$  i  $R''$  nie jest większa niż 22. Przy zachowaniu tych warunków, każdy z symboli  $R$ ,  $R'$  i  $R''$  może oznaczać dowolny rodnik alkilowy o ogólnym wzorze  $C_nH_{2n+1}$ , w którym n oznacza całkowitą liczbę dodatnią. Tak np.  $R$  i  $R'$  oznaczają rodniki takie jak rodnik propylowy, butylowy, aryłowy, heksylowy, heptyłowy lub oktyłowy, a grupa o wzorze  $R''O$  oznacza grupę metoksylową, etoksylową, propoksylową, butoksylową, amylksylową, heksyloksylową, heptyloksylową, nonyloksylową, decyloksylową, undecyloksylową, dodecyloksylową lub tridecyloksylową.

Amidyny o wzorze ogólnym 1 zgodnie z wynalazkiem wytwarza się w ten sposób, że nityryl kwasu 4-alkoksy- $\alpha$ -naftoesowego o ogólnym wzorze 2, w którym  $R''$  ma wyżej podane znaczenie, podaje się reakcji z chlorowcomagnezową pochodną aminy o ogólnym wzorze  $R.R'N.Mg.X$ , w którym  $R$  i  $R'$  mają wyżej podane znaczenie, a  $X$  oznacza atom chlorowca, po czym otrzymany produkt podaje się hydrolizie. Pochodną chlorowcomagnezową aminy wytwarza się ze związku Grignarda i odpowiedniej aminy drugorzędowej. Ponieważ zaś rodnik węglowodorowy ze związku Grignarda jest podczas reakcji usuwany, przeto reakcji z aminą drugorzędową można poddawać dowolny związek Grignarda. Jako chlorowiec w tym związku stosuje się chlor, brom lub jod, przy czym najlepsze wyniki osiąga się stosując bromek, a zwłaszcza bromek etylomagnezowy.

Reakcję chlorowcomagnezowej pochodnej dwualkiloaminy z nityrylem o wzorze 2 prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszanej reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, stosując jako rozpuszczalnik obojętny rozpuszczalnik organiczny. Czas trwania reakcji zależy od rodzaju reagentów i przeważnie wynosi 1—4 godzin, aczkolwiek w pewnych przypadkach reakcja trwa do 2 dni. Otrzymaną pochodną chlorowcomagnezową amidyny hydrolizuje się np. za pomocą ochłodzonego lodem wodnego roztworu chlorku amonowego, otrzymując żądaną amidynę. Produkt hydrolizy jest zwykle zanieczyszczony aminą drugorzędową i oczyszcza się go przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, lub w inny sposób, np. przez krystalizację. Wolne amidyny o wzorze 1 stanowią dość mocne zasady o wartości pH 11—12 i mogą być stosowane w tej postaci jako substancje czynne środków leczniczych. Ponieważ jednak sole tych amidyn z kwasami są znacznie trwalsze od wolnych zasad, prze-

to w praktyce amidynę tę przechowuje się i stosuje przeważnie w postaci soli.

Amidyny o ogólnym wzorze 1, w którym  $R$ ,  $R'$  i  $R''$  oznaczają rodniki alkilowe, przy czym  $R''$  oznacza rodnik, który wraz z rodnikiem  $R$  lub  $R'$  zawiera 16—19 atomów węgla, są skuteczne przeciwko szczególnie odpornemu tasiemcowi *Oöchhoristica symmetrica* u myszy. Związki o wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami nadają się do zwalczania *Hymenolepis nana* i *H. diminuta* u ludzi, *Echinococcus granulosus* u psów, *Diphylobethrium latum* u ludzi, *D. mansoni* i *D. erinacci* u psów, kotów i świń, *Moniezia expansa* u owiec i bydła, *Davainea proglottina* u drobiu, *Raillietina tetragona*, *R. echinobothrida* u drobiu, *Taenia taeniaformis* u kotów, *T. hydatigena* i *T. pisiformis* u psów oraz *T. saginata* i *T. solium* u ludzi.

Właściwości antyrobaczyce soli addycyjnych amidyny z kwasami zależą od grupy amidynowej w cząsteczce soli, toteż kwasem może być jakikolwiek kwas, który reagując z zasadą amidynową tworzy odpowiednią do stosowania terapeutycznego kwaśną sól addycyjną, taką jak embonian, chlorowodorek, bromowodorek, mleczan, cytrynian, siarczan, bursztynian, szczawian, p-toluenosulfonian, 2-hydroksy-3-naftoesan lub p-chlorobenzenosulfonian.

Amidyny o wzorze 1 lub ich sole stosuje się w praktyce w postaci preparatów nadających się do podawania doustnego. Preparaty te oprócz amidyny lub jej soli zawierają nośnik stosowany do wyrobu środków leczniczych. Korzystnie stosuje się preparaty w postaci tabletek, kapsułek itp., zawierających określoną ilość związku o wzorze 1 lub jego soli. Można też stosować preparaty w postaci proszków, granulek, roztworów lub zawiesin i emulsji w wodzie lub innej cieczy.

Związki o wzorze 1 mogą być również stosowane jako domieszki do pożywienia żywicieli tasiemców, dodawane w postaci preparatów, które wytwarza się metodami znanymi, takimi jak tabletkowanie, granulowanie, mielenie, mieszanie, powlekanie, rozdrabnianie i bębnowanie. Odpowiednimi dodatkami do preparatów są rozcieńczalniki, rozpuszczalniki, substancje buforowe, substancje aromatyzujące, wiążące, dyspergujące, powierzchniowoczyste, zgęszczające, smarujące, powlekające oraz konserwujące, a także środki działające bakteriostatycznie.

Wynalazek jest dokładniej wyjaśniony w następujących przykładach. Podane w przykładach wartości rozdrobnienia według skali sitowej 16, 200 i 100 odpowiadają otworom sita o średnicy 1130, 965 i 100 mikronów.

Przykład I. W kolbie wyposażonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz wytwarza się roztwór Grignarda z 5 g wiórek magnezowych i 22 g (0,2 mola) bromku etylu w 200 ml bezwodnego eteru. Do otrzymanego roztworu dodaje się 32 g dwu-n-amyloaminy, z taką prędkością, aby utrzymać mieszaninę w stanie łagodnego wrzenia. Następnie roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny, po czym wkrapla się w ciągu 30 minut eterowy roztwór 38 g (0,15 mola) 4-heksy-

loksy- $\alpha$ -naftonitrylu i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 24 godzin. Otrzymaną mieszaninę chłodzi się i hydrolizuje za pomocą roztworu kwasu solnego ochłodzonego lodem, odsącza stały produkt i przesącza ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy od-  
 5 rzuca się, a fazę wodną poddaje reakcji z zasadą i ekstrahuje eterem otrzymując ekstrakt 1.

Stałą substancję uzyskaną po odsączeniu rozpuszcza się w ciepłej wodzie, roztwór alkalinizuje i ekstrahuje benzenem, otrzymując ekstrakt 2. Oba  
 10 ekstrakty 1 i 2 odparowuje się oddzielnie na łaźni parowej pod zmniejszonym ciśnieniem, w celu usunięcia resztek dwuamylominy. Oba osady rozpuszcza się w bezwodnym etanolu i zakwasza etanolowym roztworem chlorowodoru, po czym dodaje  
 15 bezwodnego eteru aż do zmętnienia roztworów, które następnie zaszczepia się kryształami chlorowodoru amidyny i pozostawia do krystalizacji. Temperatura topnienia otrzymanego chlorowodoru N,N-dwuamilo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny wynosi 217–218°C.

Przykład II. Do roztworu bromku etylomagnezowego wytworzonego z 3,7 g wiórek magnezowych i 16,3 g bromku etylu w 200 ml bezwodnego eteru dodaje się 32 g dwu-n-heptyloaminy w  
 15 150 ml bezwodnego eteru, po czym roztwór utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny i w ciągu 1/2 godziny dodaje stopniowo roztwór 14,3 g 4-butoksy- $\alpha$ -naftonitrylu w 250 ml bezwodnego eteru. Mieszaninę reakcyjną miesza się w stanie wrzenia w ciągu 18 godzin, po czym chłodzi i  
 20 poddaje hydrolizie nasyconym roztworem chlorku amonowego, ochłodzonym lodem. Warstwę eterową oddziela się, płucze wodą, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość poddaje się destylacji pod ciśnieniem 0,03–0,05 mm Hg, usuwając w ten sposób część dwu-  
 25 heptyloaminy wrzącą w temperaturze 85°–93°C, a pozostałość rozpuszcza w bezwodnym etanolu, zakwasza etanolowym chlorowodorek i przekształtówuje przez dodanie eteru. Otrzymany czysty chlorowodorek N,N-n-dwuheptylo-4-butoksy- $\alpha$ -naftamidyny topnieje w temperaturze 213°–214°C.

Przykład III. Postępując w sposób opisany w przykładzie II, 22,4 g 4-pentoksy- $\alpha$ -naftonitrylu  
 30 dodaje się do roztworu dwuheptyloamidu bromomagnezowego i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 19 godzin. Otrzymany chlorowodorek N,N-dwuheptylo-4-amylksy- $\alpha$ -naftamidyny oczyszczony jak w przykładzie II topnieje w temperaturze 207°C.

Przykład IV. Do roztworu bromku etylomagnezowego wytworzonego jak w przykładzie II dodaje się roztwór 17,6 g dwuheksyloaminy w 150  
 35 ml bezwodnego eteru. Po 45-minutowym ogrzewaniu w temperaturze wrzenia dodaje się 14,3 g roztworu 4-butoksy- $\alpha$ -naftonitrylu i mieszając utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 24 godzin. Postępując jak w przykładzie II, uzyskuje się czysty chlorowodorek N,N-dwuheksylo-4-butoksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 218°–219°C.

Przykład V. Do roztworu związku Grignarda wytworzonego z 4,85 g wiórek magnezowych i 19,7  
 40 bromku etylu w 250 ml bezwodnego eteru dodaje się roztwór 40 g dwu-n-heksyloaminy w 220

ml bezwodnego eteru i w ciągu 1/2 godziny utrzymuje w stanie wrzenia. Następnie w ciągu 10  
 45 minut dodaje się roztwór 38 g 4-heksyloksy- $\alpha$ -naftonitrylu w 100 ml ciepłego bezwodnego benzenu, miesza w ciągu 42 godzin w stanie wrzenia, po czym produkt poddaje się hydrolizie za pomocą 60 ml stężonego kwasu solnego ochłodzonego lodem. Otrzymany stały produkt zawiera jako zanieczyszczenia pewną ilość chlorowodoru dwuheksylo-  
 50 aminy, soli magnezowych i obojętnych domieszek zawartych w przesączu i płuczkach. Produkt ten wytrząsa się z roztworem wodorotlenku sodowego i eterem, eterowy roztwór suszy nad węglanem potasowym i pod silnie obniżonym ciśnieniem oddestylowuje N,N-dwuheksylo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidynę. Amidynę tę przeprowadza się w chlorowodorek, który przekształtówuje się z mieszanin  
 15 alkoholu z eterem, a następnie z nitrometanu, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 201–202°C.

Przykład VI. Postępując w sposób opisany w przykładzie V, lecz stosując 27,5 g 4-metoksy-  
 20 - $\alpha$ -naftonitrylu otrzymuje się chlorowodorek N,N-n-dwuoktylo-4-metoksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 173°C.

Przykład VII. Związek Grignarda wytwarza się z 5,35 g wiórek magnezowych i 21,8 g bromku etylu, po czym dodaje się 40,7 g dwuheksyloaminy i 44,8 g 4-amylksy- $\alpha$ -naftonitrylu i postę-  
 25 pując w sposób podany w przykładzie V, po przekształtowaniu produktu z nitrometanu, otrzymuje się chlorowodorek N,N-dwuheksylo-4-amylksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 213°C.

Przykład VIII. Postępując jak w przykładzie I wytwarza się chlorowodoru następujących ami-  
 30 dyn, których temperatury topnienia podano w nawiasach: N,N-dwu-n-butylo-4-amylksy- $\alpha$ -naftamidyny (215°C), N,N-dwuamilo-4-butoksy- $\alpha$ -naftamidyny (222°C), N,N-dwuamilo-4-amylksy- $\alpha$ -naftamidyny (220–221°C), N,N-dwuheksylo-4-heptyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (197°–198°C), N,N-dwuamilo-  
 35 -4-butoksy- $\alpha$ -naftamidyny (222°C) i N,N-dwuoktylo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (190°–191°C).

Przykład IX. Związek Grignarda wytwarza się z 22 g (0,2 mola) bromku etylu, 5,35 g (0,22 g  
 45 eteru) wiórek magnezowych i 250 ml handlowego bezwodnego eteru w atmosferze azotu, po czym do otrzymanej mieszaniny dodaje w ciągu 10 sekund 31,3 g (0,243 mola) bezwodnej dwu-n-butyloaminy wolnej od węglanu i około 50 ml bez-  
 50 wodnego eteru. Do mieszaniny dodaje się następnie roztwór 47,8 g (0,189 mola) 4-n-heksyloksy- $\alpha$ -naftonitrylu w około 250 ml gorącego bezwodnego benzenu i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia  
 55 w ciągu 19 godzin. Następnie dodaje się 120 ml 6n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem. Eterowy roztwór suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje, stosując w końcowej fazie ciśnienie zmniejszone za pomocą pompy próżniowej i ogrzewając, w celu usunięcia pozostałej dwu-n-butyloaminy. Pozostałość  
 60 rozpuszcza się w małej ilości etanolu, poddaje reakcji z małym nadmiarem roztworu stężonego kwasu solnego w etanolu, a następnie traktuje octanem etylu i dodaje eteru w ilości wystarczającej

do spowodowania zmętnienia roztworu. Po dwukrotnej krystalizacji otrzymuje się chlorowoderek N,N-dwubutylo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny w postaci produktu stałego o barwie białej i temperaturze topnienia 214—214,8°C.

Przykład X. Do związku Grignarda, otrzymanego z 4,85 g wiórów magnezowych, 19,7 g bromku etylu i 200 ml eteru, dodaje się roztwór 28,1 g dwu-n-butyloaminy w 200 ml bezwodnego eteru, po czym miesza się w ciągu 1/2 godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany roztwór traktuje się roztworem 46,6 g 4-decyloksy- $\alpha$ -naftonitrylu w 100 ml bezwodnego benzenu i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 36 godzin, a następnie chłodzi i ostrożnie traktuje nadmiarem 6n kwasu solnego. Otrzymane kryształy surowego chlorowodoru N,N-dwu-n-butylo-4-decyloksy- $\alpha$ -naftamidyny są zanieczyszczone bromo-wodorkiem amidyny, który pozostaje nawet po kilku krystalizacjach. W celu otrzymania czystego produktu, surowy produkt rozpuszcza się w metanolu i traktuje nadmiarem 30% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Otrzymany roztwór ekstrahuje się benzenem, wyciąg benzenowy suszy i oddestylowuje benzen w temperaturze, wynoszącej pod koniec destylacji 130°C i pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Pozostałość rozpuszcza się w bezwodnym eterze i traktuje bezwodnym chlorowodorem. Otrzymane kryształy przekryształizowuje się dwukrotnie z mieszaniny acetonu z eterem, w wyniku czego otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 205—207°C. Produkt ten zawiera 72,03% C, 9,34% H i 6,77% N, podczas gdy wzorowi związku odpowiada zawartość 72,1% C, 8,63% H i 6,5% N.

Przykład XI. Związek Grignarda wytwarza się z 4,85 g (0,2 mola) wiórów magnezowych i 19,7 g (0,18 mola) bromku etylu w 200 ml bezwodnego eteru. Roztwór ogrzewa się w ciągu 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną i dodaje 21,9 g (0,216 mola) dwu-izopropylloaminy wysuszonej uprzednio nad żarnistym wodorotlenkiem sodowym i rozpuszczonej w 100 ml bezwodnego eteru. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 1/2 godziny, a następnie, mieszając, dodaje roztwór 40,1 g (0,15 mola) 4-heptyloksy- $\alpha$ -naftonitrylu w 100 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę utrzymuje się, mieszając, w stanie wrzenia w ciągu 2 dni, izolując od otoczenia za pomocą rurki ze stałym wodorotlenkiem sodowym.

Do otrzymanej mieszaniny dodaje się ostrożnie najpierw 100 ml wody, a następnie 100 ml 6n kwasu solnego, przy czym mieszanina równocześnie wrze. Po zakończeniu dodawania mieszaninę chłodzi się w temperaturze 4°C w ciągu około 12 godzin i odsącza, otrzymując 75 g produktu w postaci pasty. Próbkę tego produktu wysuszona na porowatej płytce topnieje w temperaturze 183—184°C. Surowy produkt rozpuszcza się w metanolu, alkalizuje za pomocą 100 ml 30%-wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i wytrząsa dwukrotnie z benzenem, przy czym prawie cały produkt stały rozpuszcza się. Z wyciągu benzenowego po wysuszeniu odparowuje się benzen, otrzymując 43,4 g stałego produktu. Produkt ten rozpuszcza się

w bezwodnym eterze i ostrożnie traktuje bezwodnym chlorowodorem i odsącza otrzymany chlorowodorek N,N-dwuiizopropyllo-4-heptyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 203°C. Po 4 rekrytalizacjach z wody i dodaniu wodnego roztworu kwasu solnego aż do wywołania zmętnienia w temperaturze około 100°C, otrzymuje się czysty chlorowodorek o temperaturze topnienia 206°C. Produkt zawiera: 70,72% C, 8,95% H i 8,59% Cl, podczas gdy wzorowi związku odpowiada skład: 71,16% C, 9,21% H i 8,75% Cl.

Postępując w sposób opisany w przykładach X i XI otrzymuje się następujące związki, których temperaturę topnienia podano w nawiasach:

- 15 chlorowodorek N,N-dwu-n-butylo-4-oktyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (197—198°C),
- chlorowodorek N,N-dwu-n-propylo-4-heptyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (203—203,5°C),
- chlorowodorek N,N-dwu-n-butylo-4-heptyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (205°C)
- 20 półwodzian chlorowodoru N,N-dwu-n-propylo-4-oktyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (205°C),
- chlorowodorek N,N-dwuiizopropyllo-4-oktyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (210°C)
- 25 chlorowodorek N,N-dwu-n-propylo-4-nonyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (206—207°C),
- chlorowodorek N,N-dwu-n-butylo-4-nonyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (199°C),
- chlorowodorek N,N-dwu-n-propylo-4-decyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (195—196°C),
- 30 wodzian chlorowodoru N,N-dwuiizopropyllo-4-decyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (186—187°C),
- chlorowodorek N,N-dwu-n-propylo-4-undecyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (186—187°C),
- 35 chlorowodorek N,N-dwuiizopropyllo-4-undecyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (181—181,5°C),
- chlorowodorek N,N-dwu-n-propylo-4-trójdecyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (175°C) i
- 40 chlorowodorek N,N-dwuiizopropyllo-4-dodecyloksy- $\alpha$ -naftamidyny (179—180°C).

Przykład XII. 4 mole magnezu poddaje się reakcji z 3,6 mola bromku etylu w 500 ml eteru, po czym do mieszaniny dodaje się roztwór 4,32 mola dwu-n-butylo-aminy w 4400 ml eteru i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu dalszej pół godziny. Do ogrzewanej mieszaniny dodaje się roztwór 3 moli 4-heksyloksy- $\alpha$ -naftonitrylu w 2250 ml bezwodnego benzenu i utrzymuje u stanie wrzenia w ciągu 44 godzin. Następnie mieszaninę chłodzi się i powoli dodaje do niej 200 ml ochłodzonego stężonego kwasu solnego, rozcieńczanego wodą do objętości 1000 ml, powodując strącanie się produktu. Następnie dodaje się powoli 400 ml ochłodzonego stężonego kwasu solnego i odsącza. Osad przemywa się kolejno zimnym 6n roztworem kwasu solnego i eterem i rozpuszcza w około 2000 ml metanolu. Zasadę uwalnia się dodając 5000 ml benzenu i ekstrahuje 5000 ml 50% roztworu wodorotlenku sodowego, przy czym w celu ułatwienia procesu ekstrakcji dodaje się nieco eteru. Po wysuszeniu warstw organicznych nad siarczanem sodowym odparowuje się rozpuszczalniki pod obniżonym ciśnieniem, a nieprzereagowaną dwu-n-butyloaminę oddestylowuje się, ogrzewając pod obni-

żonym ciśnieniem w ciągu 1 godziny. Pozostałość rozpuszcza się w eterze naftowym o temperaturze wrzenia 60—80°C i do roztworu wprowadza, mieszając, chlorowodór. Wytrącony chlorowodorek N,N-dwu-n-butylo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny odsącza się, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 203—206°C.

**Przykład XIII.** Roztwór 20 g N,N-dwu-n-butylo-4-n-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny w eterze traktuje się eterowym roztworem 7 g kwasu benzoowego. Po przekrystalizowaniu otrzymanej soli z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C otrzymuje się benzoosan N,N-dwu-n-butylo-4-n-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 118—120°C.

**Przykład XIV.** Postępując jak w przykładzie XIII, wytwarza się następujące sole N,N-dwu-n-butylo-4-n-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny: cynamonian o temperaturze topnienia 103—105°C, sorbinian o temperaturze topnienia 94—97°C, antranilan o temperaturze topnienia 99—102°C i 3-hydroksy-2-naftoesan o temperaturze topnienia 169—170°C.

**Przykład XV.** Roztwór chlorowodoru N,N-dwu-n-butylo-4-n-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny w acetonie miesza się z zimnym wodnym roztworem embonianu sodowego, po czym ogrzewa do wrzenia, a następnie chłodzi. Po przekrystalizowaniu uzyskanej soli z wodnego acetonu otrzymuje się embonian N,N-dwu-n-butylo-4-n-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 147—148°C.

**Przykład XVI.** Postępując jak w przykładzie XIII wytwarza się p-toluenosulfonian o temperaturze topnienia 148—149°C oraz tiosalicylan N,N-dwu-n-butylo-4-n-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 150°C.

**Przykład XVII.** Roztwór chlorowodoru N,N-dwu-n-butylo-4-n-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny w wodnym roztworze acetonu traktuje się wodnym roztworem kwasu maleinowego. Po przekrystalizowaniu strąconego wodoromaleinianu N,N-dwu-n-butylo-4-n-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 123—125°C.

**Przykład XVIII.** Roztwór 20 g chlorowodoru N,N-dwu-n-butylo-4-n-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny w wodnym roztworze acetonu traktuje się roztworem 12 g kwasu salicylowego w wodnym roztworze acetonu. Powstaje emulsja, która następnie krystalizuje. Po przekrystalizowaniu produktu z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—80°C, otrzymuje się krystaliczny salicylan N,N-dwu-n-butylo-4-n-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 67—70°C.

Niżej podane przepisy zawierają dodatkowe informacje na temat zastosowania związków o wzorze 1 w środkach farmaceutycznych.

**Przepis 1.** Granulowany środek zawierający chlorowodorek N,N-dwubutylo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny wytwarza się z 90 mg chlorowodoru N,N-dwubutylo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny, 90 mg skrobi ziemniaczanej i 1 mg stearynianu magnezowego. Mieszaninę chlorowodoru i 2/3 skrobi granuluje się z dostateczną ilością 2% kleiku skro-

biowego, wytworzonego z pozostałej części skrobi. Wilgotną masę przepuszcza się przez sito nr 20 i suszy w temperaturze 50°C. Wysuszoną masę przesiewa się przez sito nr 16 i dodaje do pozostałej skrobi i stearynianu magnezowego przesianych przez sito nr 100.

**Przepis 2.** Preparat w postaci tabletek zawierających po 346 mg chlorowodoru N,N-dwubutylo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny, 50 mg skrobi ziemniaczanej, 4 mg stearynianu magnezu i 50 mg laktozy otrzymuje się w ten sposób, że chlorowodorek miesza się z laktozą i 2/3 skrobi i mieszaninę tę granuluje z odpowiednią ilością 2% kleiku skrobiowego, wytworzonego z pozostałej części skrobi. Wilgotną masę przepuszcza się przez sito nr 20 i suszy w temperaturze 50°C. Suchą masę przesiewa się przez sito nr 16 i łączy z pozostałą ilością skrobi i stearynianem magnezowym, przesianym przez sito nr 100, a następnie sprasowuje.

**Przepis 3.** Tabletki z powłoką wytwarza się w ten sposób, że 250 mg chlorowodoru N,N-dwu-butylo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny sprasowuje się w tabletki, które następnie przesiewa się przez sito nr 16 w celu usunięcia jak największej ilości pyłu i następnie w znany sposób pokrywa etanolemowym roztworem mieszaniny metylo- i etylocelulozy, tworząc powłokę. Otrzymane tabletki poleruje się w naczyniu z woskiem.

**Przepis 4.** Postępując w sposób podany w przepisach 1—3, wytwarza się granulki, tabletki i oblewane tabletki z chlorowodorów amidyn opisanych w przykładach I—XII.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych N,N-dwualkilo-4-alkoksy- $\alpha$ -naftamidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R i R' oznaczają jednakowe rodniki alkilowe, a R'' oznacza rodnik alkilowy, który razem z rodnikiem R lub R' zawiera co najmniej 9 atomów węgla, przy czym wszystkie rodniki R, R' i R'' razem zawierają nie więcej niż 22 atomy węgla, **znamienny tym**, że pochodną naftonitrylu o ogólnym wzorze 2, w którym R'' ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z chlorowcomagnezową pochodną aminy drugorzędowej o ogólnym wzorze R,R'NMgX, w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, po czym produkt reakcji poddaje się hydrolizie i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R, R' i R'' mają wyżej podane znaczenie wyodrębnia się w postaci wolnej zasady lub soli adycyjnej z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym R'' oznacza rodnik alkilowy, który wraz z rodnikiem R lub R' chlorowcomagnezowej pochodnej aminy zawiera 9—12 atomów węgla.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym R'' oznacza rodnik alkilowy który wraz z rodnikiem R lub R' chlorowcomagnezowej pochodnej aminy zawiera 16—19 atomów węgla.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się chlorowcomagnezową pochodną aminy

o wzorze  $RR'NMgX$ , w którym R i R' oznaczają rodniki butylowe, a X oznacza atom chlorowca.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się chlorowcomagnezową pochodną aminy o wzorze  $RR'NMgX$ , w którym R i R' oznaczają rodniki heksylowe, a X oznacza atom chlorowca.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się chlorowcomagnezową pochodną aminy o wzorze  $RR'NMgX$ , w którym R i R' oznaczają rodniki heptylowe, a X oznacza atom chlorowca.

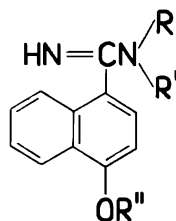
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym R'' oznacza rodnik butylowy.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym R'' oznacza rodnik amylowy.

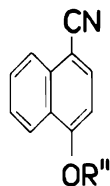
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym R'' oznacza rodnik heksylowy.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w celu otrzymania N,N-dwu-n-butylo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny, nitryl kwasu 4-heksyloksy- $\alpha$ -naftoesowego poddaje się reakcji z bromkiem N,N-dwu-n-butyloaminomagnezowym.

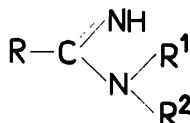
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że produkt wyodrębnia się w postaci chlorowodoru.



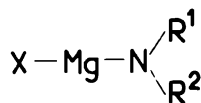
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4