

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67994

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12q,1/01

Zgłoszono: 27.XII.1968 (P 130 855)

Pierwszeństwo: 28.XII.1967 Węgry

MKP C07c 87/28

Opublikowano: 20.XII.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: József Schwartz, Maria Hornyák, György Körmöczy,
Tamás Szuts, Ernő Tamies

Właściciel patentu: CHINOIN Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára RT,
Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzamidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benzamidyny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza atom wodoru albo chlorowca lub niższą grupę alkilową, B oznacza grupę alkoksylową, dwualkiloaminoalkoksylową, alkilosulfonyloksylową, arylosulfonyloksylową albo nitrową, D oznacza atom wodoru lub chlorowca albo niższą grupę alkilową, R i R¹ oznaczają niezależnie od siebie grupy alkilowe albo łącznie grupę alkilenową, tak, że podstawniki R i R¹ razem z atomem azotu, z którym są związane, tworzą pierścień heterocykliczny, który może zawierać atom tlenu albo ewentualnie podstawiony atom azotu jako drugi atom heterogenny i który może być ewentualnie podstawiony.

Wiadomo, że chlorowoderek 4-heksyloksy-N,N-dwubutylonaftamidyny jest stosowany do zwalczania *Hymenolepis nana*, *Oocharistica symmetria*, *Dipylidium caninum*, *Taenia pisiformis* i *Echinococcus granulosus*. Związek ten jest więc cennym środkiem przeciwczerwiowym. (Nature 206, 408, 1965). Wiadomo również, że inne 4-alkoksy-N,N-dwualkilonaftamidyny wykazują własności czerwibójcze.

W cytowanym artykule opisano sposób otrzymywania tych związków. Jako substancje wyjściowe stosowano 4-alkoksynaftonitryle i N,N-dwupodstawione chlorowce aminomagnezowe. Sposób ten polega na reakcji bromku etylomagnezowego z drugorzędową aminą w roztworze eterowym, w wyniku której otrzymuje się N,N-dwupodstawiony związek chlorowcoaminomagnezowy i następ-

2

nie reakcji otrzymanego związku z 4-alkoksynaftonitrylem (patrz belgijski opis patentowy nr 645 534).

Innym ogólnym sposobem otrzymywania amidyn jest reakcja nitrylu z pierwszo- lub drugorzędową aminą w obecności bezwodnego chlorku glinowego (Houben-Weyl: Die Methoden der Org. Chem. XI. T. 2, str. 46, Thieme, Stuttgart, 1958).

Sposób otrzymywania amidyn opisany w węgierskim opisie patentowym nr WE-348 oparty jest właśnie o te ogólne zasady postępowania (Szab. Közl. 72, 49, Luty 1967). Nowe pochodne benzamidyny o wzorze ogólnym 1, wytwarzane sposobem według wynalazku oraz ich sole wykazują własności czerwibójcze.

Niektóre związki tego typu stosowane doustnie leczą spowodowaną przez *Dictiocaulus* robaczycę płuc u owiec i bydła rogatego w 60 do 70%. Niektóre nowe związki leczą prawie w 100% tasiemczycę u szczurów, kaczek, psów i owiec. We wzorze ogólnym 1 R i R¹ mogą oznaczać pierścień heterocykliczny, na przykład grupę piperidynową, morfolinową lub piperazynową albo ich pochodne alkilowe, aryłowe lub alkoksylowe.

R i R¹ mogą oznaczać pojedyncze grupy alkilowe, takie same lub różne, na przykład grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, izobutylową.

Podstawniki A i D oznaczają atom wodoru, chlorowca, najkorzystniej atom chloru lub bromu, albo niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, taką jak grupa metylowa, etylowa albo butylowa. A i D mogą także podstawione grupy alkilowe, na przykład grupę trójfluorometylową.

B oznacza najkorzystniej niższą grupę alkoksylową zawierającą 1—4 atomów węgla, taką jak: grupa metoksylowa, etoksylowa, propyloksylowa, III-rz. izobutoksylowa, grupę arylosulfonyloksylową na przykład fenilosulfonyloksylową ewentualnie podstawioną taką jak grupa p-toluenosulfonyloksylową, grupę dwualkiloaminoalkoksylową na przykład grupę dwumetyloaminometoksylową albo grupę nitrową.

Szczególnie korzystne własności wykazują następujące związki o wzorze ogólnym 1: 4-n-alkoksy-N,N-dwu-n-alkilobenzamidyny takie jak 4-n-butoksy-N,N-dwu-n-butylobenzamidyna i 4-n-heksyloksy-N,N-dwu-n-butylobenzamidyna, 4-n-alkoksy-N-morfolinobenzamidyny, takie jak 4-n-butoksy-N-morfolinobenzamidyna; 4-n-alkoksy-N-pięciometylobenzamidyny, takie jak 4-n-butoksy-N-pięciometylobenzamidyna; 4-nitro-N,N-dwu-n-alkilobenzamidyny, na przykład 4-nitro-N,N-dwu-n-butylobenzamidyna, 4-metylosulfonyloksy-N,N-dwu-n-alkilobenzamidyny, takie jak 4-metylosulfonyloksy-N,N-dwu-n-butylobenzamidyna, 4-fenilosulfonyloksy-N,N-dwu-n-alkilobenzamidyny, na przykład 4-fenilosulfonyloksy-N,N-dwu-n-butylobenzamidyna; 3-chlorowco-4-metylosulfonyloksy-5-alkoksy-N,N-dwu-n-alkilobenzamidyny, takie jak 3-bromo-4-metylosulfonyloksy-5-metoksy-N,N-dwu-n-butylobenzamidyna. Termin „chlorowiec” oznacza wszystkie cztery pierwiastki z tej grupy, to znaczy chlor, brom, jod i fluor.

Amidyny o wzorze ogólnym 1 mają charakter zasadowy i tworzą sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi, takimi jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy lub fosforowy, albo z kwasami organicznymi, takimi jak kwas winowy, salicylowy, mrówkowy, octowy, propionowy, embonowy, oleinowy, maleinowy, fumarowy albo kwasy sulfonowe, jak kwas naftalenosulfonowy.

Nowe benzamidyny o wzorze ogólnym 1 i ich sole otrzymuje się według wynalazku w reakcji benzonitryli o wzorze ogólnym 2, w którym A, B i D mają znaczenie, jak we wzorze ogólnym 1 z drugorzędowymi aminami o wzorze ogólnym 3, w którym R i R¹ mają takie same znaczenie jak we wzorze ogólnym 1.

W sposobie według wynalazku najkorzystniej stosuje się aminy o wzorze ogólnym 3 w postaci związków Grignarda. Sposób według wynalazku nadaje się szczególnie do otrzymywania N,N-dwualkilopochodnych. Stwierdzono, że związek otrzymany z trójetylloaminy i bromku etylomagnezowego, poddany reakcji z drugorzędową aminą na przykład dwualkiloaminą, ulega z korzystnymi wskaźnikami przemianie w odpowiedni bromek dwualkiloaminowy, który z kolei w reakcji z nitrylem przechodzi w odpowiednią amidynę.

Sposób ten może być stosowany także w przypadku cyklicznych, drugorzędowych zasad. Jako rozpuszczalniki najkorzystniej stosuje się węglowodory, szczególnie benzen albo toluen.

Po zakończeniu reakcji syntezy amidyny rozdziela się otrzymaną mieszaninę reakcyjną za pomocą lodu i chlorku amonowego. Z otrzymanego roztworu amidyny usuwa się zanieczyszczenia przez przemywanie rozcieńczonymi kwasami i ewentualnie wodą. W ten sposób otrzymuje się na przykład czysty chlorowoderek 4-butoksy-N,N-butylobenzamidyny (z 75—80% wydajnością) nadający się do bezpośredniego zastosowania jako lek.

Opisany sposób otrzymywania produktu końcowego szerzej omówiony w przykładach, jest o wiele mniej zło-

żony od znanego sposobu wydzielania N,N-dwualkilamidyny otrzymanej za pomocą związków Grignarda w roztworze eterowym (J. Am. Chem. Soc. 71, 3992, 1949). Zgodnie ze znanym sposobem oddziela się N,N-dwupodstawioną amidynę od aminy za pomocą destylacji pod obniżonym ciśnieniem albo wydziela się ją z mieszaniny reakcyjnej za pomocą destylacji z parą wodną, po czym ekstrahuje z destylatu rozpuszczalnikiem organicznym, na przykład eterem. Sole nowych związków otrzymuje się dopiero po wydzieleniu amidyny z mieszaniny reakcyjnej.

W sposób według wynalazku można także poddawać reakcji aminy o wzorze ogólnym 3 z nitrylami o wzorze ogólnym 2 w obecności kwasu Lewisa. Jako kwas Lewisa stosuje się korzystnie chlorek glinowy, najlepiej w stanie bezwodnym. Mogą być także stosowane inne kwasy Lewisa, takie jak tróchlorok borowy, pięciochlorek borowy i chlorek cynkowy. Jako rozpuszczalniki stosuje się najkorzystniej i w tym przypadku węglowodory takie jak benzen albo toluen.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami. Z soli tych można otrzymać wolne zasady albo inne sole. W celu otrzymania soli stosuje się kwasy nieorganiczne, takie jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy, fosforowy, albo kwasy organiczne, takie jak kwas winowy, salicylowy, mrówkowy, octowy, propionowy, embonowy, oleinowy, maleinowy, fumarowy albo kwasy sulfonowe, takie jak kwas naftalenosulfonowy. Sole addycyjne nowych związków otrzymuje się w znany sposób przez dodanie do roztworu zasady amidynowej w rozpuszczalniku organicznym równomolowej ilości odpowiedniego kwasu.

Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymane sposobem według wynalazku i ich sole mogą być stosowane w praktyce lekarskiej i weterynaryjnej w postaci preparatów zawierających substancję biologicznie czynną i obojętne, organiczne albo nieorganiczne nośniki. Jako nośniki stosuje się na przykład takie substancje, jak skrobia, żelatyna, talk, stearynian magnezowy, węglan magnezowy, poliglikole alkilenowe, oleje roślinne, woda.

Preparaty farmaceutyczne otrzymuje się w postaci dostosowanej do podawania doodbytniczego, doustnego albo pozajelitowego. Mogą to być tabletki, drażetki, kapsułki, czopki, roztwory, zawiesiny, emulsje. Preparaty mogą także zawierać inne środki pomocnicze, takie jak środki nadające poślizg, wypełniacze, środki zwilżające, stabilizujące, emulgujące i inne związki pełnowartościowe farmakologicznie.

Przytoczone przykłady objaśniają wynalazek, nie ograniczając jednak jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie chlorowodorku 4-n-butoksy-N,N-dwu-n-butylobenzamidyny. 7,3 g wiórków magnezowych, 100 ml bezwodnego benzenu i 30,3 g trójetylloaminy umieszcza się w aparacie zaopatrzonym w mieszadło i, przy stałym mieszananiu, utrzymuje się w temperaturze 40—45°C. Do mieszaniny reakcyjnej wlewa się 15 ml roztworu (32,7 g bromku etylu rozpuszczonego w 100 ml bezwodnego benzenu). Zmętnienie mieszaniny reakcyjnej świadczy o rozpoczęciu się reakcji. Resztę benzenowego roztworu bromku etylowego dodaje się po kropli w ciągu 3 godzin, po czym całość miesza się w ciągu dalszej godziny utrzymując ją w niezmienniej temperaturze. Następnie w ciągu 30 minut

wkrapla się 38,8 g dwu-n-butyloaminy w temperaturze 40–45°C; wydziela się przy tym etan.

Mieszanie reakcyjną miesza się w ciągu dalszych 20 minut, utrzymując podaną temperaturę, po czym dodaje się bezwodny roztwór 35,04 g 4-n-butoksybenzonitrylu w benzenie i utrzymuje mieszanie w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch godzin. Po ochłodzeniu do temperatury otoczenia wlewa się mieszaninę 18 g chlorku amonowego i 400 g lodu. Po oddzieleniu warstwy wodnej wytrząsa się ją z 200 ml benzeno-

Połączone roztwory benzenowe przemywa się dwukrotnie 100 ml wody, a następnie dodaje 90 ml stężonego roztworu chlorowodoru w benzenie. Warstwę benzenową po oddzieleniu warstwy wodnej, przemywa się dwukrotnie 100 ml wody potem zateża ją do uzyskania pozostałości o wadze 200 g, dodaje się 200 ml acetonu i po upływie pół godziny odsąca się wytrącone kryształy, przemywa je acetonem i suszy. Otrzymuje się 47,6 g produktu o temperaturze topnienia 219–221°C.

Przykład II. Wytwarzanie chlorowodoru 4-n-butoksy-N,N-dwu-n-butylo-benzamidyny. Do 30 ml bezwodnej zawiesiny 8 g bezwodnego chlorku glinowego w toluenie dodaje się 15,5 g dwu-n-butyloaminy. Po półgodzinnym mieszaniu w temperaturze 110°C dodaje się 5,3 g 4-n-butoksybenzonitrylu i miesza w ciągu dalszej godziny w temperaturze wrzenia. Ciemnobrązowy roztwór oziębia się do 60°C, dodaje 100 ml benzeno- i wlewa do mieszanki 20 ml 1 n kwasu solnego i 20 ml lodu. Warstwę wodną oddziela się od warstwy benzeno-toluenowej i ekstrahuje ją 50 ml benzeno-

Roztwór benzenowo-toluenowy przemywa się trzykrotnie stosując za każdym razem 50 ml wody z lodem zadaje węglem, sączy i zateża do uzyskania pozostałości o wadze 26 g. Następnie do gęstej pozostałości dodaje się 25 ml acetonu i po jednogodzinnym oziębianiu lodem odsąca się wytrącony chlorowodorek 4-n-butoksy-N,N-dwu-n-butylo-benzamidyny i przemywa go trzykrotnie 10 ml porcjami acetonu. Po wysuszeniu otrzymuje się 8,45 g produktu o temperaturze topnienia 215°C. Po przekrystalizowaniu z 50 ml gorącej wody otrzymuje się 8 g produktu o temperaturze topnienia 214–220°C.

Postępując według sposobu opisanego w przykładzie I z odpowiednich produktów wyjściowych otrzymuje się następujące amidyny.

Przykład III. Otrzymuje się chlorowodorek 4-n-heksyloksy-N,N-dwu-n-butylobenzamidyny o temperaturze topnienia 178–180°C.

Przykład IV. Otrzymuje się salicylan 4-n-butoksy-N-morfolinobenzamidyny o temperaturze topnienia 146–147°C.

Przykład V. Otrzymuje się salicylan 4-n-butoksy-N-pięciometylenobenzamidyny o temperaturze topnienia 132–134°C.

Przykład VI. Otrzymuje się chlorowodorek 4-n-butoksy-N-pięciometylenobenzamidyny o temperaturze topnienia 188°C.

Przykład VII. Otrzymuje się winian 4-n-butoksy-N-pięciometylenobenzamidyny o temperaturze topnienia 157–158°C.

Przykład VIII. Otrzymuje się chlorowodorek 4-ni-

tro-N,N-dwu-n-butylobenzamidyny o temperaturze topnienia 147–148°C.

Przykład IX. Otrzymuje się sól 2,2'-hydroksy-3,3'-karboksydwunaftylometanu i 4-(3'-dwumetyloaminopoksy)-N,N-dwubutylobenzamidyny o temperaturze topnienia 221°C.

Przykład X. Wytwarzanie chlorowodoru 4-metylosulfonyloksy-N,N-dwu-n-butylobenzamidyny. Mieszanie 8 g sublimowanego chlorku glinowego, 20 ml dwu-n-butyloaminy i 6 g 4-metylosulfonyloksybenzonitrylu, o temperaturze topnienia 96°C, ogrzewa się w ciągu 2 godzin. Gęsty brązowy stop zadaje się mieszaniną około 70 ml lodu i 30 ml kwasu solnego. Otrzymaną mieszaninę oczyszcza się za pomocą węgla aktywnego i sączy. Po trzech godzinach oziębiania przesącza lodem odsąca się wytrącone kryształy i zalewa je acetonem. Po wysuszeniu otrzymuje się 7 g produktu o temperaturze topnienia 211–212°C.

Przykład XI. Postępując zgodnie ze sposobem opisanym w przykładzie X z 4-fenylosulfonyloksybenzonitrylu o temperaturze topnienia 62–64°C otrzymuje się chlorowodorek 4-fenylosulfonyloksy-N,N-dwu-n-butylobenzamidyny o temperaturze topnienia 162°C.

Przykład XII. Postępując zgodnie ze sposobem opisanym w przykładzie X z 3-bromo-4-metylosulfonyloksy-5-metoksybenzonitrylu o temperaturze topnienia 162°C otrzymuje się chlorowodorek 3-bromo-4-metylosulfonyloksy-5-metoksy-N,N-dwu-n-butylobenzamidyny o temperaturze topnienia 155°C.

Przykład XIII. Postępując zgodnie ze sposobem opisanym w przykładzie X, z 3-etylo-4-metoksynitrylu o temperaturze topnienia 124°C (0,2 mm Hg) otrzymuje się chlorowodorek 3-etylo-4-metoksy-N,N-dwubutylobenzamidyny o temperaturze topnienia 178–179°C.

Przykład XIV. 4-n-butoksy-N,N-dwu-n-butylobenzamidynę rozpuszczoną w acetonie poddaje się reakcji z kwasem 2,2'-dihydroksy-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowym, otrzymując embonian o temperaturze topnienia 162°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzamidyny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza atom wodoru lub chlorowca albo niższą grupę alkilową, B oznacza grupę alkoksylową, dwualkilaminoalkoksylową, alkilosulfonyloksylową, arylosulfonyloksylową albo nitrową, D oznacza atom wodoru, chlorowca albo niższą grupę alkilową, R i R¹ oznaczają grupy alkilowe albo łącznie grupę alkilenową, tak, że razem z atomem azotu, z którym są związane, tworzą pierścień heterocykliczny, który ewentualnie może być podstawiony i może ewentualnie zawierać atom tlenu jako drugi heteroatom i/albo atom azotu ewentualnie podstawiony, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym A, B i D mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z drugorzędową aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R i R¹ mają wyżej podane znaczenie i otrzymaną pochodną benzamidynową ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem albo z soli uwalnia się zasadę lub sól przeprowadza w inną sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że aminę o wzorze ogólnym 3 stosuje się w postaci związku Grignarda.

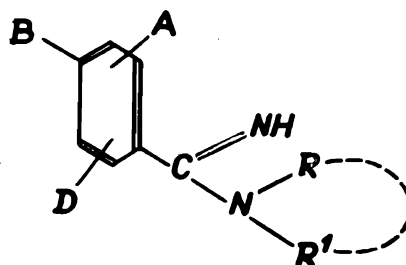
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności kwasu Lewisa.

4. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że jako kwas Lewisa stosuje się bezwodny chlorek glinowy.

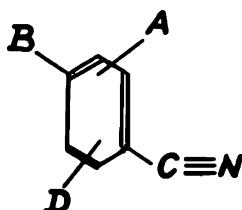
5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w węglowodorze spełniającym rolę rozpuszczalnika organicznego.

6. Sposób według zastrz. 1—5, **znamienny tym**, że

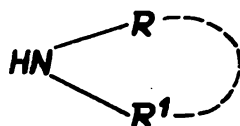
otrzymane zasady amidynowe o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się w ich sole, działając na nie kwasami organicznymi lub nieorganicznymi, najkorzystniej takie jak sole kwasów chlorowcowodorowych, siarczany, fosforany, winiany, salicylany, mrówczany, octany, propioniany, emboniany, oleiniany, maleiniany, fumarany albo sulfoniany, jak sól kwasu naftalenosulfonowego albo uwalnia się z soli wolne zasady lub przeprowadza się sól w inną sól.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3