



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

210394

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 24 10 79  
(21) (PV 7201-79)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 123/00  
C 07 D 261/14//  
A 61 K 31/155

(40) Zveřejněno 29 05 81

(45) Vydáno 15 07 83

(75)  
Autor vynálezu

FIŠNEROVÁ LUDMILA ing. CSc., GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc.,  
NĚMEČEK OLDŘICH dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Deriváty formamidinu a způsoby jejich výroby

Předmětem vynálezu jsou deriváty formamidinu a způsoby jejich přípravy. Formamidiny s nesubstituovaným vodíkovým atomem na uhlíku se připravují reakcí ortomravenčanu ethylnatého s aminy, je-li tento vodíkový atom nahrazen benzylskupinou, připravují se odpovídající fenylacetamidiny reakcí aminů s ethylfenylacetimidátem a obsahuje-li molekula formamidinu místo tohoto vodíkového atomu fenylskupinu, žádané benzamidiny se získají reakcí aminů s N-fenylbenzimidoylchloridem. U látek byla testována protizánětlivá účinnost a ve srovnávacích testech s preparátem Brufenem vykazaly některé z látek v kaolinovém a adjuvantním modelu experimentálního zánětu významnou účinnost.

Vynález se týká derivátů formamidinu obecného vzorce I,



ve kterém značí

$\text{R}^1$  atom vodíku, benzylovou nebo fenylovou skupinu,

$\text{R}^2$  atom vodíku, 3-(5-methyl)isoxazolylovou nebo fenylovou skupinu, substituovanou v libovolné poloze trifluormethylovou, methoxylovou, ethoxykarbonylovou nebo 3,4-methylen-dioxyskupinou,

$\text{R}^3$  totéž co  $\text{R}^2$ , značí-li  $\text{R}^1$  atom vodíku, je-li  $\text{R}^1$  odlišný od atomu vodíku, značí  $\text{R}^3$  1,1,2,2-tetramethylpropylovou skupinu nebo fenyl, substituovaný v poloze 4 atomem chloru, methoxykupinou, ethoxykarbonylovou skupinou nebo 3,4-methylen-dioxyskupinou.

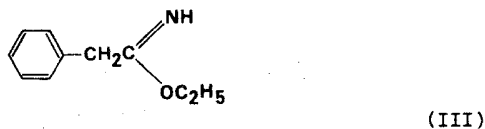
Vynález se týká také způsobů výroby těchto nových, dosud nepopsaných derivátů obecného vzorce I, které mají zajímavé farmakodynamické vlastnosti, zejména protizánětlivé, analgetické a antipyretické účinky. Typickými látkami podle vynálezu jsou N,N'-bis-3,4-methylen-dioxyfenylformamidin, N,N'-bis-3-trifluormethylfenylformamidin, N-3,4-methylen-dioxyfenylacetamidin a N-fenyl-N'-1,1,2,2-tetramethylpropylbenzamidin.

Tyto látky vykazaly ve srovnání se známým preparátem brufenem v dávce 100 mg/kg signifikantní účinnost v kaolinovém i adjuvantním modelu experimentálního zánětu. Toxicita všech hodnocených látek je velmi nízká, vyjádřena jako  $\text{LD}_{50}$  je vyšší než 1 g/kg (myš).

Podle vynálezu se nové deriváty formamidu obecného vzorce I mohou připravovat například tak, že se nechá reagovat ortomravenčan ethylnatý s aminosloučeninou obecného vzorce II,



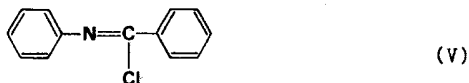
ve kterém  $\text{R}^2$  značí totéž co ve vzorci I; dále je možné nechat reagovat ethylfenylacetimidát vzorce III



s aminosloučeninou obecného vzorce IV,



ve kterém  $\text{R}^3$  značí totéž co ve vzorci I, nebo lze působit N-fenylbenzimidoylchloridem vzorce V



na aminosloučeninu obecného vzorce IV



ve kterém  $\text{R}^3$  značí totéž co ve vzorci I.

Značí-li  $\text{R}^1$  v obecném vzorci I atom vodíku, připravují se žádané sloučeniny tak, že se směs ortomravenčanu ethylnatého a aminosloučeniny obecného vzorce II zahřívá v přítomnosti

kyseliny octové po dobu 5 minut až 2 hodin k varu a po odstranění těkavých podílů se surový produkt překrystaluje.

Značí-li  $R^1$  v obecném vzorci I benzylovou skupinu, získají se žádané látky tak, že se směs ethylfenylacetimidátu vzorce III a aminosloučeniny obecného vzorce IV zahřívá 3 hodiny na 100 °C a vyloučená krystalická látka se přečistí krystalizací.

Značí-li  $R^1$  v obecném vzorci I fenylovou skupinu, připravují se látky reakcí N-fenylbenzimidoylchloridu vzorce V s aminosloučeninou obecného vzorce IV v prostředí dimethylformamidu při teplotě místnosti po dobu 48 hodin. Krystalický produkt se promyje vodným roztokem amoniaku a přečistí krystalizací.

Bližší podrobnosti jsou patrné z příkladů provedení.

#### P ř í k l a d 1

Směs 3,7 g ortomravenčanu ethylnatého, 6,48 g 3,4-methylenedioxyanilinu a 1,6 ml kyseliny octové se zahřívá 45 minut k varu, těkavé podíly se oddestilují za sníženého tlaku a odparek se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získají se 3 g N,N'-bis-3,4-methylenedioxyfenylformamidinu s t. t. 164 až 165 °C.

Stejným způsobem se získá:

N,N'-bis-2-methoxyfenylformamidin, t. t. 105 až 106 °C, a N,N'-bis-4-ethoxykarbonylfenylformamidin, t. t. 197 až 198 °C.

Analogicky, ale s prodloužením reakční doby na 2 hodiny se připraví N,N'-bis-3-trifluormethylfenylformamidin, t. t. 120 až 122 °C a se zkrácením na 5 minut N,N'-bis-3-(5-methyl)isoxazolylformamidin, t. t. 180 až 182 °C.

#### P ř í k l a d 2

Směs 8,25 g ethylfenylacetimidátu a 6,23 g 4-methoxyanilinu se zahřívá nejprve 3 hodiny na 100 °C a potom se ponechá 12 hodin za teploty místnosti. Vyloučená krystalická látka se odsaje a překrystaluje z toluenu. Získají se 4,3 g N-4-methoxyfenylacetamidinu, t. t. 106 až 107 °C.

Stejným způsobem se připraví z ethylfenylacetimidátu a 3,4-methylenedioxyanilinu N-3,4-methylenedioxyfenylacetamidin, t. t. 104 až 105 °C.

#### P ř í k l a d 3

Ke směsi 5,38 g N-fenylbenzimidoylchloridu v 10 ml dimethylformamidu se přidá 2,88 g 1,1,2,2-tetramethylpropyleminu a směs se ponechá 48 hodin při teplotě místnosti. Vyloučená krystalická látka se odsaje, míchá se 1 hodinu se 40 ml 15% vodného amoniaku, krystalický podíl se odsaje a překrystaluje. Získají se 3 g N-fenyl-N'-1,1,2,2-tetramethylpropylbenzamidinu, t. t. 155 až 157 °C (nitromethan).

Stejným způsobem se připraví:

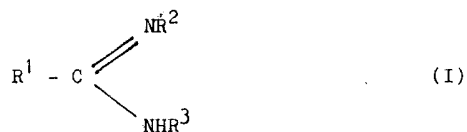
N-fenyl-N'-4-chlorfenylbenzamidin, t. t. 122 až 123 °C (cyklohexan),

N-fenyl-N'-3,4-methylenedioxyfenylbenzamidin, t. t. 126 až 127 °C (isopropylalkohol) a

N-fenyl-N'-4-ethoxykarbonylfenylbenzamidin, t. t. 141 až 142 °C (ethanol-voda, 7:3).

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Deriváty formamidinu obecného vzorce I,



ve kterém značí

$\text{R}^1$  atom vodíku, benzylovou nebo fenylovou skupinu,

$\text{R}^2$  atom vodíku, 3-(5-methyl)isoxazolylovou nebo fenylovou skupinu, substituovanou v libovolné poloze trifluormethylovou, methoxylovou, ethoxykarbonylovou nebo 3,4-methylen-dioxyskupinou

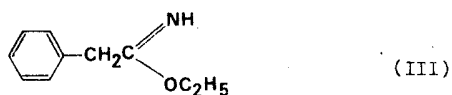
$\text{R}^3$  totéž co  $\text{R}^2$ , značí-li  $\text{R}^1$  atom vodíku, je-li  $\text{R}^1$  odlišný od atomu vodíku, značí  $\text{R}^3$  1,1,2,2-tetramethylpropylovou skupinu nebo fenyl, substituovaný v poloze 4 atomem chlóru, methoxyskupinou, ethoxykarbonylovou skupinou nebo 3,4-methylen-dioxyskupinou.

2. Způsob výroby derivátů formamidinu obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat ortomravenčan ethylnatý s aminosloučeninou obecného vzorce II,



ve kterém  $\text{R}^2$  značí totéž co ve vzorci I.

3. Způsob výroby derivátů formamidinu obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat ethylfenylacetimidát vzorce III

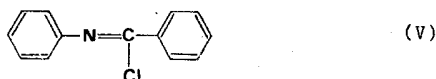


s aminosloučeninou obecného vzorce IV,



ve kterém  $\text{R}^3$  značí totéž co ve vzorci I.

4. Způsob výroby derivátů formamidinu obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se působí N-fenylbenzimidoylchloridem vzorce V



na aminosloučeninu obecného vzorce IV



ve kterém  $\text{R}^3$  značí totéž co ve vzorci I.