

BIBLIOTEKA  
2  
Urzedu Patentow  
Polskiej Rzeczpospolitej Ludowej

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

57662

Patent dodatkowy do patentu \_\_\_\_\_  
Zgłoszono: 18.III.1966 (P 113 573)  
Pierwszeństwo: 19.III.1965 Wielka Brytania  
Opublikowano: 30.VII.1969

Kl. 12 q, 6/02  
MKP C 07 c, 123/00  
UKD

Współtwórcy wynalazku: Richard Baltzly, Norton Harfenist

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

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

1  
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N,N-dwualkilo-4-alkoksy- $\alpha$ -naftamidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R i R' oznaczają jednakowe lub różne grupy alkilowe, a R'' oznacza grupę alkilową, która razem z grupą R lub R' zawiera co najmniej 9 atomów węgla, na przykład 9—20 lub 10—14 atomów węgla. Jeżeli każda z grup R i R' zawiera 7 lub 8 atomów węgla, wówczas grupa R'' zawiera korzystnie 1—3 atomów węgla, a gdy każda z grup R i R' zawiera 5—8 atomów węgla, wówczas grupa R'' zawiera 4 atomy węgla, zaś gdy każda z grup R i R' zawiera 2—8 atomów węgla, wówczas R'' zawiera 6—18 atomów węgla. Szczególnie przydatne są te związki o wzorze 1, w których R'' zawiera 6—12 atomów węgla, a każda z grup R i R' zawiera 2—6 atomów węgla, a zwłaszcza te związki, w których grupa R'' zawiera 5 lub 6 atomów węgla, a każda z grup R i R' zawiera 4—6 atomów węgla. W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania addycyjnych soli związków o wzorze 1 z kwasami.

Związki o wzorze 1 i ich sole mają szczególne znaczenie w medycynie weterynaryjnej przy leczeniu schorzeń wywołanych przez Echinococcus granulosus u psów, Diphyllbothrium mansonii i Diphyllbothrium erinacei u psów, kotów i świń, Moniezia expansa i Moniezia benedeni u owiec i bydła, Davainea proglottina u drobiu, Raillietina tetragona i R. echinobotrida u drobiu, Hydatigena

2  
(Taenia) taeniaeformis u kotów oraz Taenia hydatigena, Taenia pisiformis i Dipylidium caninum u psów. Róbakobójcze działanie soli amidyn wykazuje amidynowa część cząsteczki, natomiast zastosowanym w celu wytworzenia soli kwasem może być każdy kwas, który z zasadą amidynową tworzy addycyjne sole dopuszczalne pod względem terapeutycznym. Takimi kwasami są na przykład kwasy takie jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, bursztynowy, szczawiowy, p-toluenosulfonowy, 2-hydrokso-3-naftoesowy lub p-chlorobenzenosulfonowy.

Sposobem według wynalazku N,N-dwualkilo-4-alkoksy- $\alpha$ -amidyny o wzorze 1, w którym R, R' i R'' mają znaczenie wyżej podane, otrzymuje się przez kondensację 4-alkoksy- $\alpha$ -naftonitrylu o ogólnym wzorze 2, w którym R'' ma wyżej podane znaczenie, z N,N-dwualkiloaminą o wzorze R—NH—R', w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie, prowadzoną w obecności kwasu Lewisa i hydrolizę otrzymanego produktu w celu wytworzenia zasady amidynowej lub jej soli. Otrzymaną zasadę przeprowadza się ewentualnie w sól kwasową lub otrzymaną w wyniku hydrolizy sól kwasową przeprowadza w sól innego kwasu.

Stosowany w sposobie według wynalazku kwas Lewisa oznacza związek o niedoborze elektronów, taki jak chlorek glinu, trójfluorek boru, czterochlorek tytanu, chlorek cynowy, chlorek żelazowy, związki trójalkilowe boru i podobne substancje,

zawierające atomy, które w swych sferach walencyjnych mają o dwa elektrony mniej w porównaniu ze stanem elektronów, odpowiadającym całkowitemu zapelnieniu tych sfer. Uzupełnienie tego niedoboru elektronami z innego związku jest formalnie biorąc podobne do zobojętniania protonu, toteż związki te są uznawane za kwasy. W nieobecności wody i alkoholi są one mocnymi kwasami, a trwale są zazwyczaj tylko w nieobecności związków, nie zawierających grupy wodorotlenowe.

Różne kwasy Lewisa działają jednakowo katalitycznie w reakcji wytwarzania amidyn i jak wiadomo są ogólnie stosowane w reakcjach Friedel-Craftsa. Zazwyczaj w celu wytwarzania amidyn o wzorze 1 stosuje się ogólnie dostępny chlorek glinowy, ale wynalazek nie ogranicza się do stosowania tylko tego związku, gdyż przewiduje prowadzenie reakcji również w obecności innych, wyżej wymienionych kwasów Lewisa.

W praktyce, w celu wytworzenia kompleksu amidyn z kwasem Lewisa ogrzewa się mieszaninę aminy, nityrylu i kwasu Lewisa. Otrzymany kompleks rozkłada się następnie za pomocą środka hydrolizującego na przykład wody. W tego rodzaju procesie chemicznym można przewidywać możliwość odszczepienia alkilu od 4-alkoksy- $\alpha$ -nityrylu, toteż aczkolwiek warunki, w jakich prowadzi się proces, nie mają decydującego znaczenia, to jednak w celu uzyskania optymalnej wydajności należy przedsięwziąć pewne środki ostrożności, aby dealkilację i inne uboczne reakcje ograniczyć do minimum. Reakcję należy prowadzić oczywiście w środowisku bezwodnym i przy zastosowaniu środków ostrożności umożliwiających wyeliminowanie z mieszaniny reakcyjnej wody, jak i innych substancji, które mogłyby reagować z kwasem Lewisa.

Reakcję tę prowadzi się korzystnie w temperaturze około 100°C, gdyż w wyższej temperaturze wzrasta niebezpieczeństwo dealkilacji. Jeżeli jednak nityryl dodaje się do mieszaniny reakcyjnej na końcu, wówczas proces dealkilacji można zmniejszyć lub nawet całkowicie wyeliminować. Stosowane proporcje aminy, nityrylu i kwasu Lewisa wpływają na wydajność procesu, ale nie oddziałują na sam proces. Optymalny dobór proporcji, zależy od rodzaju użytych reagentów. Stwierdzono jednak, że dobrą wydajność uzyskuje się wprowadzając 1 równoważnik 4-alkoksy- $\alpha$ -naftonityrylu do mieszaniny złożonej z 1 równoważnika kwasu Lewisa i 2 równoważników drugorzędowej dwualkilaminy. Wymienione składniki można stosować w nadmiarze, na przykład 3 równoważniki aminy i 1,5 równoważnika chlorku glinu na 1 równoważnik nityrylu. Przy zastosowaniu tych proporcji poprawia się przebieg reakcji, jednak przy pewnym zwiększonym ryzyku dealkilacji. Na wydajność produktu ma wpływ budowa wytwarzanej amidyny, a więc i rodzaj stosowanych reagentów.

Mieszaninę nityrylu, aminy i kwasu Lewisa ogrzewa się przez okres wystarczający dla zakończenia reakcji, a następnie ewentualnie chłodzi się i rozkłada otrzymany kompleks amidyna—katali-

zator za pomocą środka hydrolizującego. Korzystnie jest wydzielać amidynę w postaci soli z kwasem, który nie tworzy z użytym do reakcji kwasem Lewisa nierozpuszczalnych związków. Jako środek hydrolizujący można stosować kwas solny, a wytworzony chlorowodorek amidyny przekształcić następnie znanym sposobem w sól innego kwasu. Można również wydzielać amidynę w postaci wolnej zasady, stosując alkaliczny środek hydrolizujący, jednak wówczas kłopotliwe jest usuwanie dwualkilaminy, zanieczyszczającej produkt. Otrzymaną zasadę można następnie przekształcić w żadaną sól.

Addycyjne sole związków o wzorze 1 z chlorowodorem rozpuszczają się dość trudno w wodzie w obecności nadmiaru jonów chlorkowych, toteż po zakończeniu reakcji można wydzielać z mieszaniny reakcyjnej chlorowodorek amidyny o wzorze 1, jeżeli kompleks amidyna—katalizator potraktuje się kwasem solnym 2—6 normalnym. Jeżeli jako kwas Lewisa stosuje się chlorek glinowy, chlorek żelazowy lub chlorek cynowy, wówczas sole nieorganiczne przechodzą do roztworu wodnego. W przypadku użycia związku boru jako kwas Lewisa trzeba stosować odpowiednie urządzenia wentylacyjne, w celu odprowadzenia powstających lotnych związków boru.

Sposób według wynalazku wyjaśniono bliżej w następujących przykładach:

Przykład I. 13 g (17 ml) dwu-n-butyloaminy i 7 g bezwodnego chlorku glinowego miesza się w kolbie kulistej o pojemności 100 ml. Wydziela się znaczna ilość ciepła, a roztwór staje się brązową cieczą. Do cieczy tej dodaje się 4-n-hekso- $\alpha$ -naftonityrylu, zabezpiecza kolbę przed przenikaniem do niej wilgoci i ogrzewa w ciągu 4 godzin na łaźni wodnej. Następnie kolbę chłodzi się, mieszaninę poreakcyjną traktuje się 20 ml 6n kwasu solnego i miesza. Po wymieszaniu dodaje się 50 ml zimnej wody, odstawia kolbę na przeciąg 2 godzin, po czym przesącza się otrzymaną mieszaninę. Przesącz odrzuca się, a osad ekstrahuje eterem i rozcieńczonym kwasem solnym. Warstwę wodną (A) oddziela się, a warstwę eterową dodaje się do takiej samej objętości heksanu i ekstrahuje kilkakrotnie porcjami po 50 ml metanolu rozcieńczonego wodą w stosunku objętościowym 1:1, otrzymując wyciąg wodno-metanolowy (B). Następnie łączy się ekstrakty (A) i (B), zakwasza stężonym kwasem solnym i pozostawia na noc. Wydzielony osad odsącza się i przekształca z acetonu, otrzymując kryształy o temperaturze topnienia 216—216,5°C. Wydajność reakcji wynosi 36% wydajności teoretycznej. Otrzymany produkt nie powoduje obniżenia temperatury topnienia i chlorowodoru N,N-dwu-n-butylo-4-n-hekso- $\alpha$ -naftoamidyny.

Postępując w sposób opisany w powyższym przykładzie i stosując odpowiednie związki wyjściowe, otrzymuje się chlorowodorki następujących związków:

N,N-dwuamilo-4-hekso- $\alpha$ -naftoamidyny o temperaturze topnienia 218—219°C,

N,N-dwuhekso-4-butoksy- $\alpha$ -naftoamidyny o temperaturze topnienia 218—219°C,

N,N-dwuheksylo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 201—202°,  
 N,N-dwuheksylo-4-amyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 213°C,  
 N,N-dwu-n-butylo-4-amyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 215°C,  
 N,N-dwuamilo-4-butoksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 222°C i

N,N-dwu-n-amylo-4-amyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 220—221°C.

Przykład II. 2080 g dwu-n-butyloaminy i 1120 g sproszkowanego chlorku glinowego miesza się w kolbie 10 litrowej, chłodzi do temperatury około 70°C i dodaje 1016 g 4-n-heksyloksy- $\alpha$ -naftonitrylu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 90°C i następnie wlewa, przy stałym mieszanin, do 8 litrów mieszaniny 2,5n kwasu solnego z lodem. Powstały osad odsącza się, przemywa 10 litrami 10% kwasu solnego i następnie 6 litrami wody i przemyty produkt rozpuszcza się w 10 litrach gorącej wody. Po ostygnięciu odsącza się wydzielony krystaliczny produkt i przekształca go z gorącej wody. Otrzymuje się chlorowoderek N,N-dwu-n-butylo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 205—207°C. Wydajność wynosi 75% wydajności teoretycznej.

Postępując w sposób opisany w przytoczonym przykładzie i stosując odpowiednie związki wyjściowe, otrzymuje się chlorowodorki następujących związków:

N,N-dwuheptylo-4-amyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 207°,  
 N,N-dwuoktylo-4-metoksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 173°C,  
 N,N-dwuheksylo-4-heptyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 197—198°C,  
 N,N-dwuoktylo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 190—191°C i  
 N,N-dwu-n-heptylo-4-butoksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 213—214°C.

Przykład III. 387 g (3 mole) dwu-n-butyloaminy i 201 g (1,5 mola) chlorku glinowego miesza się w kolbie o pojemności 3 litry. Gdy prędkość zachodzącej reakcji egzotermicznej zmaleje, dodaje się 281 g stałego 4-oktyloksy- $\alpha$ -naftonitrylu, który rozpuszcza się łatwo w cieplej mieszaninie reakcyjnej. Następnie zamyka się kolbę rurką z wylotem kapilarnym i ogrzewa na łaźni wodnej w ciągu 3 godzin, po czym przy ciągłym mieszanin wlewa się mieszaninę reakcyjną do 2 litrów 3n kwasu solnego z lodem. Odsącza się powstały osad, przemywa go zimnym 3n kwasem solnym i po przekształceniu z gorącej wody otrzymuje chlorowoderek N,N-dwubutylo-4-oktyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 197—198°C.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w powyższym przykładzie, lecz stosując odpowiednie materiały wyjściowe, otrzymuje się chlorowodorki następujących związków:

N,N-dwu-n-butylo-4-decyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 205—207°C,  
 N,N-dwuizopropilo-4-heptyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 206°C,

N,N-dwu-n-propylo-4-heptyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 203—203,5°C,

N,N-dwu-n-butylo-4-heptyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 205°C,

N,N-dwu-n-propylo-4-oktyloksy- $\alpha$ -naftamidyny, która jako półwodzian topnieje w temperaturze 205°C,

N,N-dwuizopropilo-4-oktyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 210°C,

N,N-dwu-n-propylo-4-nonyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 206—207°C,

N,N-dwu-n-butylo-4-nonyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 199°C,

N,N-dwu-n-propylo-4-decyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 195—196°C,

N,N-dwuizopropilo-4-decyloksy- $\alpha$ -naftamidyny, który jako wodzian topnieje w temperaturze 186—187°C,

N,N-dwu-n-propylo-4-undecyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 186—187°C,

N,N-dwuizopropilo-4-undecyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 180—181°C,

N,N-dwu-n-propylo-4-dodecyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 181—181,5°C,

N,N-dwu-n-propylo-4-tridecyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 175°C i

N,N-dwuizopropilo-4-dodecyloksy- $\alpha$ -naftamidyny o temperaturze topnienia 179—180°C.

#### Zastrzeżenia patentowe

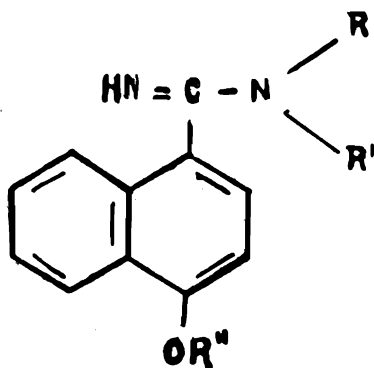
1. Sposób wytwarzania N,N-dwualkilo-4-alkoksy- $\alpha$ -naftamidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R i R' oznaczają jednakowe lub różne grupy alkilowe, a R" oznacza grupę alkilową, która razem z grupą R lub R' zawiera co najmniej 9 atomów węgla, **znamienny tym**, że 4-alkoksy- $\alpha$ -naftonitryl o ogólnym wzorze 2, w którym R" ma wyżej podane znaczenie, poddaje się w obecności kwasu Lewisa kondensacji z aminą o wzorze ogólnym RR'NH, w którym R i R' mają wyżej podane znaczenie, po czym produkt reakcji hydrolizuje się w celu wytworzenia wolnej amidyny o wzorze 1, którą ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że procesowi kondensacji z aminą o wzorze RR'NH, w którym R i R' mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się 4-alkoksy- $\alpha$ -naftonitryl o wzorze 2, w którym R" oznacza grupę alkilową zawierającą łącznie z grupą R lub R' 9—20, a korzystnie 10—14 atomów węgla.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że procesowi kondensacji z aminą o wzorze RR'NH, w którym R i R' mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się 4-alkoksy- $\alpha$ -naftonitryl o wzorze 2, w którym R" oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, gdy każdy z podstawników R i R' we wzorze RR'NH oznacza grupę alkilową o 7 lub 8 atomach węgla, albo w którym R" oznacza grupę alkilową o 4 atomach węgla, gdy każdy z podstawników R i R' oznacza grupę alkilową o 5—8 atomach węgla, lub też w którym R"

oznacza grupę alkilową o 6—18 atomach węgla, gdy każdy z podstawników R i R' oznacza grupę alkilową o 2—8 atomach węgla.

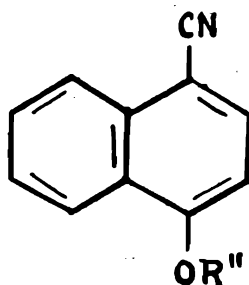
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że gdy do procesu kondensacji stosuje się aminę o wzorze  $RR'NH$ , w którym każdy z podstawników R i R' oznacza grupę alkilową o 2—6 atomach węgla, wówczas kondensacji z tą aminą poddaje się 4-alkoksy- $\alpha$ -naftonitryl o wzorze 2, w którym R'' oznacza grupę alkilową o 6—12 atomach węgla.
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że gdy do procesu kondensacji stosuje się aminę o wzorze  $RR'NH$ — w którym każdy z podstaw-

ników R i R' oznacza grupę alkilową o 4—6 atomach węgla, wówczas kondensacji z tą aminą poddaje się 4-alkoksy- $\alpha$ -naftonitryl o wzorze 2, w którym R'' oznacza grupę alkilową o 5 lub 6 atomach węgla.

6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że N,N-dwubutyloaminę poddaje się w obecności kwasu Lewisa kondensacji z 4-heksyloksy- $\alpha$ -naftonitrylem otrzymując N,N-dwubutylo-4-heksyloksy- $\alpha$ -naftamidynę.
7. Sposób według zastrz. 1—6, **znamienny tym**, że jako kwas Lewisa stosuje się chlorek glinowy.



WZÓR 1



WZÓR 2