



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

210395

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 24 10 79
(21) (PV 7202-79)

(40) Zveřejněno 29 05 81

(45) Vydáno 15 07 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 123/00
C 07 D 231/32//
A 61 K 31/155

(75)

Autor vynálezu

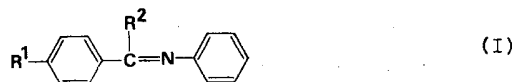
FIŠNEROVÁ LUDMILA ing. CSc., GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc.
a NĚMEČEK OLDŘICH dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Benzimidoylové deriváty a způsoby jejich výroby

Předmětem vynálezu jsou nové benzimidoylové deriváty a způsoby jejich přípravy. Skupinu popsaných látek tvoří 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidiny, substituované v poloze 4 benzimidoylovou skupinou, a aromatické imidáty.

Oba typy látek se připravují reakcí N-fenylbenzimidoylchloridu se sodnou solí dioxypyrazolidinů nebo fenolů. U látek byla testována protizánětlivá účinnost a ve srovnávacích testech s preparátem Brufenem vykazaly některé z látek v adjuvantním modelu experimentálního zánětu významnou účinnost.

Vynález se týká nových benzimidoylových derivátů obecného vzorce I,



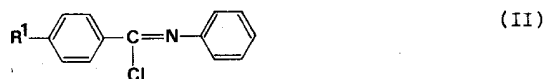
ve kterém značí

R¹ atom vodíku nebo atom chloru,

R² 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinový nebo 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinový zbytek, 4-bromfenoxý- nebo 2-bifenilyloxyskupinu.

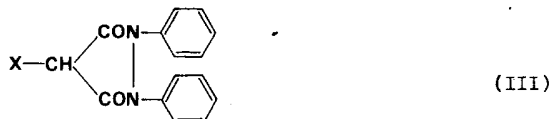
Vynález se týká také způsobu výroby těchto derivátů, které mají zajímavé farmakodynamické vlastnosti, zejména protizánětlivé, analgetické a antipyretické účinky. Typickými látkami podle vynálezu jsou 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-4-N-fenylbenzimidoylpyrazolidin, 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-4-N-fenyl-p-chlorbenzimidoylpyrazolidin a 4-bromfenyl-N-fenylbenzimidát. Tyto látky vykazaly ve srovnání se známým preparátem Brufenem v dávce 100 mg/kg signifikantní účinnost v adjuvantním modelu experimentálního zánětu. Toxicita všech hodnocených látek je velmi nízká, vyjádřena jako LD₅₀ je vyšší než 1 g/kg.

Podle vynálezu se nové benzimidoylové deriváty obecného vzorce I připravují tak, že se působí N-fenylbenzimidoylchloridem obecného vzorce II,



ve kterém

R¹ značí totéž co ve vzorci I, na sodnou sůl sloučeniny, jejíž zbytek představuje ve vzorci I substituent R² a kterou může být buď 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidin obecného vzorce III,



ve kterém X značí atom vodíku nebo n-butylovou skupinu, nebo jí může být aromatický hydroxyderivát obecného vzorce IV,



ve kterém Y značí v poloze 4 atom bromu nebo v poloze 2 fenylovou skupinu.

Značí-li R¹ atom vodíku nebo chloru a R² 1,2-difenyl-3,5-dioxypyrazolidinový zbytek, event. substituovaný v poloze 4 n-butylovou skupinou, připravují se žádané látky tak, že se nechá reagovat N-fenylbenzimidoylchlorid se sodnou solí derivátu 3,5-dioxypyrazolidinu, v prostředí dimethylformamidu několik minut při 80 °C a 16 hodin při teplotě místnosti. Surový produkt, získaný po odfiltrování chloridu sodného a zahuštění roztoku k suchu, se přečistí krystalizací.

Značí-li R¹ atom vodíku a R² 4-bromfenoxyskupinu nebo 2-bisfenilyloxyskupinu, připravují se látky reakcí N-fenylbenzimidoylchloridu se sodnou solí hydroxysloučeniny ve směsi ethanolu a etheru za teploty místnosti a reakce trvá 16 hodin. Po oddestilování rozpouštědel a promytí odparku vodou se získaný surový produkt překrystaluje.

Bližší podrobnosti jsou patrné z příkladů provedení.

P ř í k l a d 1

K roztoku methylátu sodného v methanolu, připraveného z 0,46 g sodíku a 10 ml methanolu, se přidá roztok 6,16 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinu v 80 ml methanolu a methanol se oddestiluje za sníženího tlaku k suchu. Takto připravená sodná sůl dioxopyrazolidinu se rozpustí ve 40 ml dimethylformamidu, k roztoku se přidá 4,3 g N-fenylbenzimidoylchloridu a směs se zahřeje 30 minut na 80 °C a ponechá 16 hodin za teploty místnosti.

Vyloučený chlorid sodný se odfiltruje, matečné louhy se zahustí za sníženího tlaku k suchu a takto získaný surový produkt se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 2,5 g 1,2-difenyl-3,5-dioxo 4-n-butyl-4-N-fenylbenzimidoylpyrazolidinu, t. t. 134 až 135 °C.

Stejným způsobem se připraví z 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinu a 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinu reakcí s N-fenyl-p-chlorbenzimidoylchloridem 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-N-fenyl-p-chlorbenzimidoylpyrazolidin, t. t. 195 až 197 °C (isopropylalkohol), a 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-4-N-fenyl-p-chlorbenzimidoylpyrazolidin, t. t. 102 až 103 °C (ethanol:voda, 7:3).

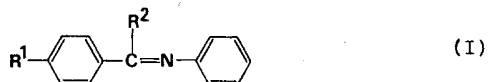
P ř í k l a d 2

K roztoku 3,46 g 4-bromfenolu ve 12 ml ethanolu se přidá roztok ethylátu sodného v ethanolu (0,46 g sodíku ve 25 ml ethanolu) a k takto připravenému roztoku sodné soli fenolátu se přidá roztok 4,3 g N-fenylbenzimidoylchloridu v 8 ml etheru. Směs se ponechá 16 hodin za teploty místnosti, rozpouštědla se oddestilují za sníženího tlaku k suchu, zbytek se rozmíchá s vodou a krystalický produkt se překrystaluje z isopropylalkoholu. Získá se 3,5 g 4-bromfenyl-N-fenylbenzimidátu, t. t. 83 až 84 °C.

Stejným způsobem se připraví z 2-hydroxybifenylu 2-bifenylyl-N-fenylbenzimidát, t. t. 120 až 121 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Benzimidoylové deriváty obecného vzorce I,

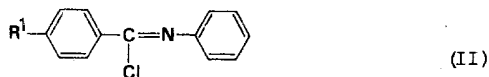


ve kterém značí

R¹ atom vodíku nebo atom chloru,

R² 1,2-difenyl-3,5-dioxopyrazolidinový nebo 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinový zbytek, 4-bromfenoxy- nebo 2-bifenylyloxyskupinu.

2. Způsob výroby benzimidoylových derivátů obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat N-fenylbenzimidoylchlorid obecného vzorce II,



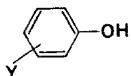
ve kterém

R¹ značí totéž, co ve vzorci I, se sodnou solí sloučeniny, jejíž zbytek představuje ve vzorci I substituent R² a kterou je derivát 1,2-difenyl 3,5-dioxopyrazolidinu obecného vzorce III,



ve kterém X značí atom vodíku nebo n-butylovou skupinu při teplotě 20 až 80 °C v dimethylformamidu.

3. Způsob výroby benzimidoylových derivátů obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat N-fenylbenzimidoylchlorid výše uvedeného vzorce II, ve kterém R¹ značí atom vodíku, se sodnou solí sloučeniny, jejíž zbytek představuje ve vzorci I substituent R² a kterou je aromatický hydroxyderivát obecného vzorce IV,



(IV)

ve kterém Y v poloze 4 značí atom bromu nebo v poloze 2 fenylovou skupinu v prostředí ethanolu a etheru za teploty místnosti.