

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

269 646

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 295/08,

C 07 D 295/06

(21) PV 180-89.2

(22) Přihlášeno 10 01 89

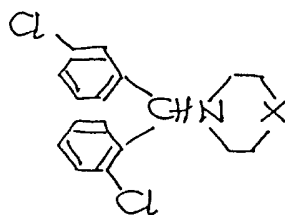
(40) Zveřejněno 12 09 89

(45) Vydáno 05 02 91

(75) Autor vynálezu PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
URBAN JIŘÍ ing. CSc., PRAHA,
WILDOT STANISLAV RNDr., PARDUBICE

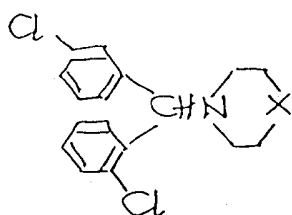
(54) Způsob přípravy nových 2,3'-dichlorbenz-
hydrlaminů a jejich solí

(57) Řešení spadá do oblasti synthesy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy nových 2,3'-dichlorbenzhydrlaminů vzorce I, kde X značí $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $>\text{NCH}_3$, $>\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $>\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ a jejich solí. Látky podle řešení jsou meziproducty přípravy farmakodynamicky účinných sloučenin a jejich soli samy o sobě mají některé použitelné farmakodynamické efekty (např. spasmolytický, hypoglykemický, analgetický, antitusický, protikřečový), takže jsou potenciálními léčivy. Způsob přípravy látek podle řešení spočívá v substitučních reakcích 2,3'-dichlorbenzhydrlchloridu a hexamethyleniminem, 1-methylpiperazinem, 2-(1-piperazinyl)ethanolem a 3-(1-piperazinyl)propanolem, nejlépe ve vroucím dioxanu. Neutralizační báseň kyselinami se získají příslušné soli.



(I),

Vynález se týká způsobu přípravy nových 2,3'-dichlorbenzhydrlaminů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém X značí $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NCH}_3$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ nebo $-\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I podle vynálezu jsou meziprodukty syntézy farmakodynamicky účinných látek a jejich soli - samy o sobě - vykazují některé použitelné farmakodynamické efekty (spasmolytický, hypoglykemický, analgetický, antitusický, protikřečový), které z nich činí potenciální léčiva. Dále jsou uvedeny některé konkrétní účinky solí látek vzorce I, které byly podávány orálně nebo intravenózně v dávkách, uvedených v mg/kg.

N-(2,3'-Dichlorbenzhydrl)hexamethylenimin byl testován ve formě hydrochloridu. Jeho akutní toxicita při i. v. podání $\text{LD}_{50} = 100 \text{ mg/kg}$. V i. v. dávce 25 mg/kg vyvolává látka krátkodobé, hluboké poklesy krevního tlaku normotensních, anestezovaných krys. V orální dávce 125 mg/kg má mírný analgetický účinek v tzv. peritoneálním testu u myši, kdy bolestivý podnět je navozen intraperitoneální injekcí zředěného roztoku kyseliny octové.

1-(2,3'-Dichlorbenzhydrl)-4-methylpiperazin byl testován ve formě bis(hydrogenmaleinátu). Akutní toxicita u myši LD_{50} je 326 mg/kg orálně a 40 mg/kg i. v. V orální dávce 40 mg/kg významně snižuje hladinu krevního cukru (hypoglykemický účinek). V orálních dávkách 25 až 40 mg/kg působí protizánětlivě v testu kaolinového zánětu krysí tlapy. Působí spasmolyticky na izolovaném krysím duodenu v koncentracích 1 až 10 mg/l , a to jak vůči acetylcholinovým kontrakcím, tak i proti kontrakcím baryumchloridovým.

1-(2,3'-Dichlorbenzhydrl)-4-(2-hydroxyethyl)piperazin byl testován jako dihydrochlorid. Akutní toxicita u myši LD_{50} je 245 mg/kg orálně a 30 mg/kg i. v. V testu maximálního elektrošoku u myši má látka mírný protektivní účinek vůči křečovým projevům (chráněno 30% myši) v dávce 50 mg/kg orálně (tato dávka plně chrání myši proti hynutí). V i. v. dávce 6 mg/kg vyvolává krátkodobé a hluboké poklesy krevního tlaku u normotensních, anestezovaných krys. Působí spasmolyticky na izolovaném krysím duodenu v koncentracích 1 až 10 mg/l , a to jak vůči acetylcholinovým, tak i baryumchloridovým spasmům. V orální dávce 30 mg/kg působí antitusticky u morčat: snižuje počet záchvatů kašle, vyvolávaného aerosolem roztoku kyseliny citronové, na 50% . Při orálním podání dávky 30 mg/kg vyvolává mírnou hypoglykémii u krys (za 2 h snížení hladiny cukru o 20%).

1-(2,3'-Dichlorbenzhydrl)-4-(3-hydroxypropyl)piperazin byl testován jako maleinát. Akutní toxicita u myši LD_{50} je 326 mg/kg orálně a 30 mg/kg i. v. V i. v. dávce 6 mg/kg vyvolává krátkodobé a hluboké poklesy krevního tlaku u normotensních, anestezovaných krys. Podobně jako předchozí látky působí spasmolyticky vůči acetylcholinu i chloridu barnatému na izolovaném krysím duodenu. V dávkách 10 až 30 mg/kg snižuje významně hladinu krevního cukru u krys. V orální dávce 30 mg/kg působí z 26% antitusicky u morčat (kašel vyvolávaný aerosolem roztoku kyseliny citronové).

Látky vzorce I podle vynálezu jsou přístupné substitučními reakcemi 2,3'-dichlorbenzhydrylchloridu s aminy obecného vzorce II



(II),

ve kterém X značí totéž jako ve vzorci I. Reakce se provedou s výhodou ve vroucím dioxanu nebo ve vroucí směsi dioxanu a chloroformu. Vychází 2,3'-dichlorbenzhydrylchlorid je látkou novou a její příprava je popsána v 1. příkladu. Aminy vzorce II, s výjimkou jediného (literatura citována v příkladu), jsou přístupné komerčně. Uvedenými reakcemi se získají olejovité báze vzorce I, které se převedou neutralizačními reakcemi s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami na příslušné krystalické soli, což je rovněž součástí vynálezu. Všechny látky v příkladech popsané jsou nové; jejich identita byla zajištěna analytickými i spektrálními metodami. Dále uvedené příklady, které uvádějí více podrobností, jsou samozřejmě jen znázorněním možností tohoto vynálezu.

Příklad 1

1-(2,3'-Dichlorbenzhydryl)hexamethylenimin

Směs 9,0 g 2,3'-dichlorbenzhydrylchloridu, 16,5 g hexamethyleniminu a 30 ml dioxanu se vaří 11 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se zředí 5% roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se etherem. Z organické vrstvy se basický produkt převede do zředěné kyseliny chlorovodíkové, vodná vrstva se zalkalizuje vodným amoniakem a žádaná báze se izoluje extrakcí etherem. Zpracováním extraktu se získá 4,4 g (40 %) žádané olejovité báze. Ta se neutralizuje chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru; získá se krystalický hydrochlorid, t. t. 188 až 191 °C (ethanol-ether).

Potřebný výchozí 2,3'-dichlorbenzhydrylchlorid se připraví z 2,3'-dichlorbenzhydrolu (Faith H. E. et al., J. Am. Chem. Soc. 77, 543 (1955) tímto způsobem:

Směs 20 g 2,3'-dichlorbenzhydrolu, 40 ml toluenu a 10 g thionylchloridu se míchá a vaří 2,5 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se směs zpracuje destilací. Jako produkt se získá 18,3 g (85 %) oleje vroucího při 104 až 106 °C/66 Pa.

Příklad 2

1-(2,3'-Dichlorbenzhydryl)-4-methylpiperazin

Podobnou reakcí 8,0 g 2,3'-dichlorbenzhydrylchloridu s 13,0 g 1-methylpiperazinu ve vroucí směsi 20 ml chloroformu a 10 ml dioxanu (24 h varu) se získá 9,4 g (95 %) olejovité žádané báze. Neutralizací chlorovodíkem v ethanolu poskytuje krystalický dihydrochlorid, t. t. 252 až 255 °C (ethanol). Bis-(hydrogenmaleinát), t. t. 108 až 110 °C (ethanol-ether).

Příklad 3

1-(2,3'-Dichlorbenzhydryl)-4-(2-hydroxyethyl)piperazin

Podobnou reakcí 9,2 g 2,3'-dichlorbenzhydrylchloridu a 18 g 2-(1-piperaziny) ethanolu ve 30 ml vroucího dioxanu (23 h) se získá 10,6 g (86 %) olejovité báze. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru poskytuje krystalický dihydrochlorid, t. t. 221,5 až 222,5 °C (ethanol-ether).

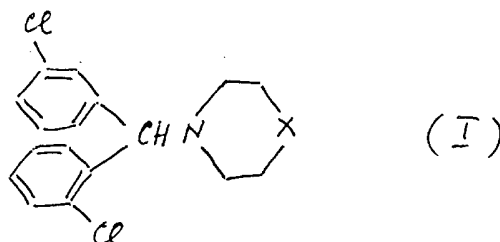
Příklad 4

1-(2,3-Dichlorbenzhydryl)-4-(3-hydroxypropyl)piperazin

Podobnou reakcí 9,0 g 2,3'-dichlorbenzhydrylchloridu s 19,2 g 3-(1-piperaziny) propanolu (Zawisza Z. et al., Acta Pol. Pharm. 22, 477 (1965)) ve 30 ml vroucího dioxanu (19 h) se získá 12,1 g (96 %) olejovité báze, která neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a etheru poskytuje krystalický hemihydrát bis(hydrogenmaleinátu), t. t. 130,5 až 132,5 °C (ethanol-ether).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy nových 2,3'-dichlorbenzhydrylaminů obecného vzorce I,



ve kterém X značí $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $>\text{NCH}_3$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ nebo $>\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, a jejich solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se 2,3'-dichlorbenzhydrylchlorid podrobí substitučním reakcím s aminy obecného vzorce II,



ve kterém X značí totéž jako ve vzorci I, s výhodou v prostředí vroucího dioxanu, načež se získané báze I převedou neutralizačními reakcemi s anorganickými nebo organickými kyselinami na příslušné soli.