СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1346041 A3

(51) 4 C 07 C 87/66

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

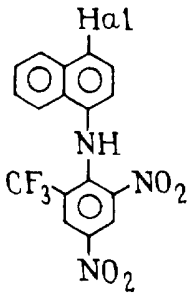
(21) 3591651/23-04
(22) 03.05.83
(31) 374801; 374802
(32) 04.05.82
(33) US
(46) 15.10.87. Бюл. № 38
(71) Эли Лилли энд Компани (US)
(72) Альберт Джеймс Клинтон и Джордж Оливер Планкетт О'Дохерти (US)
(53) 547.233.07 (088.8)
(56) Патент США № 2212825, кл. 260-583, опублик. 1978.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ НАФТИЛАМИНА

(57) Изобретение касается производных ароматических аминов, в частности 4-галоидпроизводных N-[2,4-динитро-6-(трифторметил)фенил]-нафтиламина (НА), которые обладают противококковой активностью и могут быть использованы для лечения домашней птицы. Цель - создание более активных веществ указанного класса. Получение НА ведут восстановлением смеси 4-хлор-1-натиламина и 2,4-динитро-6-(трифторметил)-1-хлорбензола гидридом натрия в среде диметилформамида при комнатной температуре. Выход 57%, т. пл. 197-198°С. Испытания НА показывают, что они более активны, чем известные негалоидированные соединения указанного амина. 4 табл.

(19) SU (11) 1346041 A3

Изобретение относится к способу получения новых производных нафтиламина формулы



где Hal - галоид,
которые обладают противококковой активностью и могут найти использование для лечения домашней птицы.

Цель изобретения - получение новых производных в ряду нафтиламина, обладающих более высокой активностью по сравнению со структурным аналогом.

Пример 1. 4-Хлор-N-[2,4-динитро-6-(трифторметил)фенил]-1-нафталинамин.

2 г гидрида натрия медленно добавляют в перемешиваемый раствор 3,5 г 4-хлор-1-нафталинамина и 5,4 г 2,4-динитро-6-(трифторметил)-1-хлорбензола в 30 мл ДМФ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре примерно 24 ч и затем вливают ее в воду. Выпавшие в осадок твердые частицы собирают фильтрованием, перекристаллизовывают из этанола и получают 4,7 г 4-хлор-N-[2,4-динитро-6-(трифторметил)фенил]-1-нафталинамина Выход 57%, т.пл. 197-198°С.

Вычислено, %: С 49,59; Н 2,20; N 10,21.

Найдено, %: С 49,31; Н 2,10; N 10,07.

$C_{17}H_9ClF_3N_3O_4$

Пример 2. 4-Бром-N-[2,4-динитро-6-(трифторметил)фенил]-1-нафталинамин.

Смесь 4,4 г 4-бром-1-нафталинамина, 40 мл ДМФ и 2,0 г гидрида натрия перемешивают при комнатной температуре 15 мин. Затем мальми порциями в реакционную смесь добавляют 5,4 г 2,4-динитро-6-(трифторметил)-1-хлорбензола. После этого смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Затем эту смесь медленно приливают к перемешиваемому раствору ледяной воды и соляной кислоты. Выпавшие в осадок твердые частицы собирают фильтрованием и высушивают. Твердые частицы рекристаллизовывают из смеси этанола с ДМФ, собирают фильтрованием и получают 2,4 г 4-бром-N-[2,4-динитро-6-(трифторметил)фенил]-1-нафталинамина. Выход 23%, т.пл. 219-221°С.

Вычислено, %: С 44,74; Н 1,97; N 9,21.

$C_{17}H_9BrF_3N_3O_4$

Найдено, %: С 45,35; Н 1,70; N 9,33.

Противококковая активность синтезированных соединений продемонтирована следующими экспериментами.

Эксперимент 1.

Предлагаемые соединения проявляют противококковую активность. Первоначальные испытания для определения такой активности in vivo были осуществлены следующим образом. Пять цыплят-бройлеров в возрасте одной недели помещают в одну клетку. Животных кормят медикаментозным или контрольным кормом в течение одного дня до инфицирования их ооцистами, вызывающими кокковую инфекцию микроорганизма Eimeria tenella. Цыплят содержали на соответствующем рационе в течение определенного периода времени после заражения, обычно в течение семи дней. Затем определяют противококковую активность по повреждениям слепой кишки. При определении повреждений слепой кишки птиц умертвляли и серьезность повреждений оценивали по 0-4 шкале, причем птицы, у которых не было повреждений, получали оценку 0, очень серьезные повреждения оценивались 4 и средние степени повреждения оценивались как 1,2 или 3. Оценки повреждений всех птиц, которые получали данное лечение, были усреднены.

В табл.1 представлены результаты испытаний предлагаемых соединений, а также указаны случаи, в которых концентрация испытываемых соединений, введенных птицам, была токсичной.

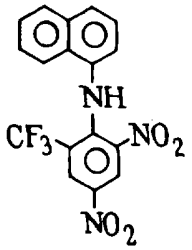
Все испытания проводили при концентрации соединений 40 ч на миллион по весу в медикаментозной пище.

Эксперимент 2.

Предлагаемые соединения испытывали также против других вызывающих кокковые инфекции организмов и при более низких концентрациях их. Этот эксперимент осуществляли по способу,

аналогичному способу осуществления эксперимента 1, за исключением того, что птиц кормили медикаментозным или контрольным кормом в течение двух дней до заражения. Действие соединений испытывали против микроорганизмов Eimeria acervulina u Eimeria maxima, которые действуют в кишечном тракте птиц. Оценки проводились так же, как и раньше, за исключением того, что повреждения оценивали в трех отделах кишки, так что теоретические повреждения для оценки кишечного тракта равны 12. Животных заражали штаммами Eimeria acervulim (штамм 59) и Eimeria maxima (штамм F 177). В табл. 2 и 3 представлены результаты этих испытаний.

Результаты сравнительных испытаний со структурным анологом, представляющим собой соединение формулы

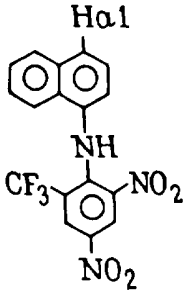


представлены в табл.4.

Таким образом, предлагаемые соединения более активны, чем известные соединения.

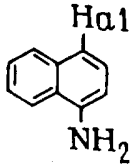
Формула изобретения

1. Способ получения производных нафтиламина формулы I

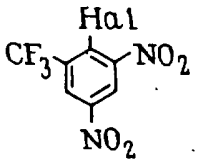


где Hal - галоид,

отличающийся тем, что производное нафтиламина формулы II



подвергают взаимодействию с фенильным производным формулы III



где Hal - галоид,

в присутствии основания.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что Hal в соединении формулы II означает хлор.

Таблица 1

Пример, в котором получили испытываемое соединение	Концентрация, м.д.	Оценка поврежденний слепой кишки
1	200	0,0 (токсичная)
2	200	0,0 (токсичная)
	190	Токсичная
	47	4,0

Таблица 2

Обработка	Доза, м.д.	Оценки поражений кишечного тракта	
		Повторения	Значение
Контрольная		2	5,10
Пример 1	50	3	0,00
	25	3	0,07
	10	3	3,93
	5	3	6,47

Таблица 3

Обработка	Доза, м.д.	Оценки поражений кишечного тракта	
		Повторения	Значение
Контрольная		3	4,93
Пример 2	100	3	0,00
	50	3	0,00
	30	3	0,40
	20	3	0,20
	10	3	5,73

Таблица 4

Соединение R^2	Оценка повреждения	
	E. maxima	E. acervulina
H (известное)	3,9	2,4
Cl(пример 1)	0,3	0,1
Br(пример 2)	1,3	0,0

ВНИИПИ Заказ 4935/57 Тираж 371 Подписное

Произв-полигр. пр-тие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4