



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211323

(I1)

(B1)

(22) Přihlášeno 29 09 80
(21) (PV 6526-80)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 87/28

(40) Zveřejněno 30 06 81

(45) Vydáno 15 03 84

(75)

Autor vynálezu

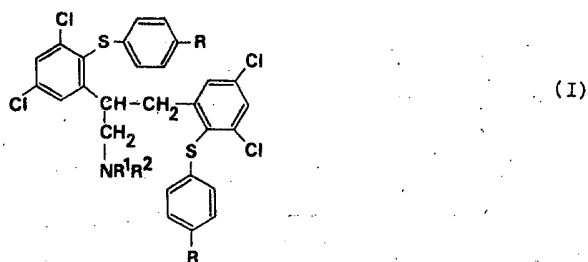
VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
TURINOVÁ JANA RNDr. PhMr., PRAHA

(54) 2,3-Diarylpropylaminy, deriváty a soli

Vynález se týká nových 2,3-diarylpropylaminů a jejich derivátů, v jejichž molekulách aryl značí 3,5-dichlor-2-(fenylthio)fenyl nebo 3,5-dichlor-2-(4-chlorfenylthio)fenyl, aminoskupina je buď primární nebo terciární (dimethylaminoskupina). Z derivátů se uplatňují pouze N-aminoacyl-deriváty specifické struktury, v nichž aminoacyl je 4-methylpiperazinoacetyl. Vynález zahrnuje též soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Látky podle vynálezu mají antimikrobiální účinnost v testech in vitro, takže přicházejí v úvahu jako chemoterapeutika. Zvláště výrazná je antituberkulózní aktivita jednoho z aminoacyl-derivátů.

Postupy přípravy, které jsou podrobně popsány v příkladech provedení, vycházejí z 2,3-diarylpropionitrilů, u nichž aryl značí totéž, co bylo uvedeno. Redukcí těchto nitrilů komplexními hydridy se získávají primární aminy podle vynálezu. Methylací primárních aminů resultují příslušné dimethylaminosloučeniny podle vynálezu a konečně acylací primárních aminů chloracetylchloridem a následující substituční reakcí s 1-methylpiperazinem se získají uvedené 4-methylpiperazinoacetyl-deriváty.

Tento vynález se týká nových 2,3-diarylpropylaminů a derivátů obecného vzorce I,

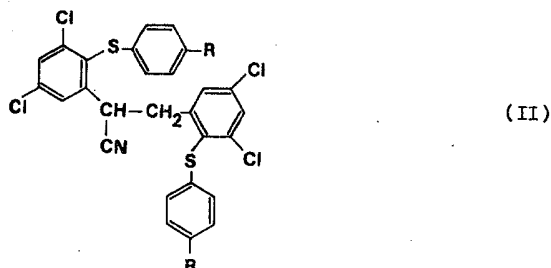


ve kterém R je atom vodíku nebo chloru, R¹ je atom vodíku nebo methylová skupina a R² je atom vodíku, methylová skupina nebo zbytek 4-methylpiperazinoacetylový, jakož i jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky podle vynálezu vykazují antimikrobiální účinnost v testech in vitro, což je činí použitelnými jako chemotherapeutika při různých infekčních chorobách. Jako příklady účinných látek jsou uvedeny 2,3-bis(3,5-dichlor-2-/fenylthio/fenyl) propylamin (I-A), N,N-dimethyl-2,3-bis(3,5-dichlor-2-/fenylthio/fenyl)propylamin (I-B) a N-(2,3-bis(3,5-dichlor-2-(4-chlorfenylthio)fenyl)propyl)-4-methylpiperazinoacetamid (I-C). Látky I-A a I-B byly testovány jako hydrochloridy, látka I-C jako bis(hydrogenmaleinát).

Dále jsou uvedeny použité mikroorganismy, čísla látek a jejich minimální inhibiční koncentrace v $\mu\text{g/ml}$: Streptococcus faecalis, I-C 100; Staphylococcus pyogenes aureus, I-C 100; Mycobacterium tuberculosis H37 Rv, I-A 25, I-C 6,25; Saccharomyces pasterianus, I-A 100, I-B 100, I-C 100; Trichophyton mentagrophytes, I-A 100, I-B 100, I-C 100; Candida albicans, I-A 100, I-B 100, I-C 100; Aspergillus niger, I-C 100. Velmi výrazná je antituberkulózní účinnost látky I-C.

Látky podle vynálezu lze připravit postupy, které jsou podrobně popsány v příkladech provedení. Výchozími látkami jsou přitom nitrily obecného vzorce II,



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I. Tyto nitrily jsou látky nové, v literatuře dosud nepopsané a jejich příprava je uvedena v příkladech provedení. Redukcí těchto nitrilů komplexními hydridy, s výhodou hydridem lithnohlinitým v etheru nebo tetrahydrofuranu se získávají primární aminy podle vynálezu, tj. vzorce I, R¹=R²=H. Methylování těchto primárních aminů za použití různých methylačních metod se získávají dimethylaminoderiváty podle vynálezu, tj. vzorce I, R¹=R²=CH₃. Zvláště výhodnou metodou k danému účelu je methylování formaldehydem a kyselinou mravenčí.

Reakcemi uvedených primárních aminů s chloracetylchloridem vznikají N-chloracetylderiváty, které následující substituční reakcí s 1-methylpiperazinem poskytují třetí typ látek podle vynálezu, tj. 4-methylpiperazinoacetylderiváty vzorce I,



Všechny typy látek podle vynálezu jsou bazické povahy a neutralisací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami poskytují krystalické soli, které jsou součástí předmětu tohoto vynálezu. Tyto soli jsou výhodnější než volné báze k provádění biologických testů i k přípravě lékových forem.

Identita látek podle vynálezu i nových meziproduktů byla zajištěna analyticky a pomocí spekter (UF, IČ, NMR).

Příklady provedení:

1. 2,3-Bis(3,5-dichlor-2-(fenylothio)fenyl)propylamin

Směs 2,0 g hydridu lithnohlinitého, 125 ml etheru a 11,2 g 2,3-bis(3,5-dichlor-2-(fenylothio)fenyl)propionitrilu se vaří 2,5 h pod zpětným chladičem. Za vnějšího chlazení se rozloží opatrným přikapáním 20 ml 20% hydroxidu sodného a 6 ml vody, přidá se 50 ml etheru a 3 g uhlíčitanu draselného a směs se míchá 30 min. Pevná látka se potom odfiltruje, promyje etherem a filtrát se odpaří. Zbylá olejovitá báze se rozpustí v 25 ml ethanolu a roztok se neutralisuje roztokem chlorovodíku v etheru. Přidáním 50 ml etheru se vyloučí hydrochlorid žádané látky v mikrokrytalické formě. Získá se ve výtěžku 10,6 g (88 %) a po rekrystalisaci ze směsi ethanolu a etheru taje při 225 až 229 °C.

Výchozí 2,3-bis(3,5-dichlor-2-(fenylothio)fenyl)propionitril je látkou novou, kterou lze připravit ze známých surovin dále uvedeným postupem:

Roztok 103 g kyseliny 3,5-dichloranthranilové (M. M. Endicott a spol., J. Amer. Chem. Soc. 68 1 303 1946), 35 g dusitanu sodného a 100 ml 5M-NaOH v 800 ml vody se zvolna přikápe za intenzivního vnějšího chlazení k míchanému roztoku 165 ml kyseliny solné v 650 ml vody (teplota 0 až 5 °C). Vzniklý roztok diazoniové soli se míchá za chlazení ještě 30 min a potom se během 30 min přidá k míchanému roztoku 125 g jodidu draselného a 37,5 ml kyseliny sírové ve 200 ml vody.

Směs se zvolna vyhřeje na 50 °C, míchá se 30 min při této teplotě, která se potom zvýší na 100 °C a jod se odstraní destilací s vodní parou. Po 2 h se směs ochladí, přidá se 7,0 g pyrosiřičitanu sodného a ponechá se přes noc v klidu. Vyloučený produkt se potom zfiltruje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 148 g (94 %) surové kyseliny 3,5-dichlor-2-jodbenzoové, t. t. 175 až 180 °C. Krystalisací z vodného ethanolu se získá analyticky čistá látka s t. t. 183,5 až 185 °C.

K míchanému roztoku 63,4 g předešlé jodkyseliny a 26,6 g thiofenolu ve 40 ml dimethylformamidu se zvolna přidá 31,5 g bezvodého uhlíčitanu draselného a potom 5,0 g chloridu měďného. Směs se zahřívá 4 h na 130 až 140 °C. Po ochlazení na 80 °C se směs zředí 500 ml vody a okyslí 50 ml 5M-HCl. Po ochlazení a stání přes noc se vyloučený produkt odsaje a překrystaluje z vodného ethanolu. Získá se 46,4 g (78 %) surové kyseliny 3,5-dichlor-2-(fenylothio)benzoové, t. t. 135 až 138 °C. Krystalisací z benzenu se získá analyticky čistá látka s t. t. 141 až 143 °C.

Roztok 61,5 g předešlé kyseliny ve 400 ml etheru se zvolna přidá k míchané suspenzi 16 g hydridu lithnohlinitého ve 100 ml etheru a směs se vaří 2,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozloží pomalým přikapáním 16 ml 20% roztoku hydroxidu sodného a 50 ml vody. Přidá se 16 g uhlíčitanu draselného a po 1 h stání se směs zfiltruje. Pevná látka se promyje etherem a filtrát se odpaří. Zbytek krystaluje stáním. Získá se 49,6 g (87 %) surového 3,5-dichlor-2-(fenylothio)benzylalkoholu, t. t. 53 až 57 °C. Krystalisací ze směsi cyklohexanu a petroletheru se získá analyticky čistá substance s t. t. 58 až 60 °C.

K míchanému roztoku 44,4 g předešlého alkoholu v 80 ml benzenu se během 20 min přikápe roztok 37 g thionylchloridu ve 25 ml benzenu při 25 až 30 °C. Směs se míchá 1 h při 30

až 60 °C a vaří se 1,5 h pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo a přebytek thionylchloridu se odpaří za sníženého tlaku a produkt krystaluje stáním. Získá se 45,1 g (96 %) surového 3,5-dichlor-2-(fenylthio)benzylchloridu s t. t. 66 až 70 °C. Krystalisací ze směsi cyklohexanu a petroletheru se získá analyticky čistá substance s t. t. 66 až 68 °C.

Směs 10,0 g předešlého chloridu, 16 ml acetonu, 2,5 g kyanidu sodného a 0,5 g jodidu draselného se míchá a vaří 5 h pod zpětným chladičem. Pevná látka se odfiltruje, promyje se acetonem a benzenem a spojené filtráty se odpaří za sníženého tlaku do sucha. Získá se 7,8 g (85 %) surového 2,3-bis(3,5-dichlor-2-(fenylthio)fenyl)propionitrilu tajícího při 142 až 151 °C. Krystalisace ze směsi ethanolu a cyklohexanu poskytuje analyticky čistou substanci s t. t. 152 až 154 °C.

2. 2,3-Bis(3,5-dichlor-2-(4-chlorfenylthio)fenyl)propylamin

2,3-Bis(3,5-dichlor-2-(4-chlorfenylthio)fenyl)propionitril (30,8 g) se redukuje pomocí 5,0 g hydridu lithnohlinitého v 375 ml etheru podobně, jak je to pro analogický případ uvedeno v 1. příkladu. Získá se 29,0 g (94 %) krystalické báze tající při 45 až 52 °C. Krystalisace ze směsi cyklohexanu a petroletheru vede k analyticky čisté látce s t. t. 94 až 97 °C. Jako v předešlém příkladu se připraví krystalický hydrochlorid, t. t. 252 až 253 °C (ethanol-ether).

Výchozí 2,3-bis(3,5-dichlor-2-(4-chlorfenylthio)fenyl)propionitril je látkou novou, kterou lze připravit ze známých surovin postupem dále uvedeným, který je analogický postupu, popisovanému v 1. příkladu:

Směs 94,8 g kyseliny 3,5-dichlor-2-jodbenzoové (popsána v 1. příkladu), 52,5 g 4-chlorthiofenolu, 70 ml dimethylformamidu, 52 g uhlíčitánu draselného a 8,25 g chloridu měďnatého se zpracuje podobně jako v 1. příkladu. Získá se 83,2 g (83 %) surové kyseliny 3,5-dichlor-2-(4-chlorfenylthio)benzoové, t. t. 157 až 161 °C. Krystalisací z vodného ethanolu se získá analyticky čistá substance tající při 158 až 161 °C.

Získaná kyselina (33,3 g) se redukuje pomocí 7,6 g hydridu lithnohlinitého ve 270 ml etheru podobně, jak je to popsáno v 1. příkladu provedení. Získá se 29,5 g (92 %) surového 3,5-dichlor-2-(4-chlorfenylthio)benzylalkoholu tajícího při 98 až 105 °C. Krystalisací z cyklohexanu se získá analyticky čistá substance, t. t. 110 až 112 °C.

Reakcí 28,7 g předešlého alkoholu s 25 g thionylchloridu v 65 ml benzenu, provedenou podobně jako v 1. příkladu, se získá 24,0 g (80 %) surového 3,5-dichlor-2-(4-chlorfenylthio)benzylchloridu tajícího při 50 až 55 °C. Krystalisací z petroletheru se získá analyticky čistá látka s t. t. 57 až 60 °C.

Směs 20,4 g předešlého chloridu, 6,0 g kyanidu sodného, 40 ml dimethylformamidu a 16 ml vody se míchá 1 h při 60 °C a 4 h při 35 až 40 °C. Potom se zředí 100 ml vody, vyloučená pevná látka se odsaje a vyvábí 500 ml ethanolu. Po ochlazení na 30 °C se nerozpustěná pevná látka zfiltruje, promyje trochou studeného ethanolu a vysuší ve vakuu. Získá se 7,3 g (39 %) prakticky čistého 2,3-bis(3,5-dichlor-2-(4-chlorfenylthio)fenyl)propionitrilu tajícího při 152 až 153 °C. Rekrystalisace ze směsi cyklohexanu a ethanolu vede k látce se stejnou t. t.

3. N,N-Dimethyl-2,3-bis(3,5-dichlor-2-(fenylthio)fenyl)propylamin

Směs 11,2 g 2,3-bis(3,5-dichlor-2-(fenylthio)fenyl)propylaminu (jeho příprava popsána v 1. příkladu), 12,5 g 36% formaldehydu, 10,2 g 100% kyseliny mravenčí a 12,5 ml vody se míchá 12,5 h při 100 °C. Po ochlazení se přidá 45 ml 20% hydroxidu sodného a extrahuje se chloroformem. Zpracováním extraktu se získá 11,7 g surové báze, která se neutralisací etherickým roztokem chlorovodíku ve směsi ethanolu a etheru převede na krystalický hydrochlorid.

Získá se ve výtěžku 9,5 g (75 %) a taje při 214 až 218 °C. Krystalisací ze směsi acetonu, ethanolu a etheru se získá analyticky čistá substance s t. t. 228 až 230 °C.

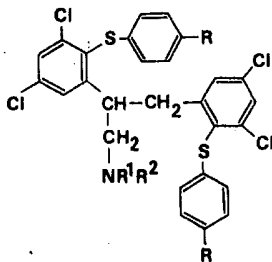
4. N-(2,3-Bis/3,5-dichlor-2-(4-chlorfenylthio)fenyl/propyl)-4-methylpiperazinoacetamid

K míchané směsi 25,3 g 2,3-bis(3,5-dichlor-2-(4-chlorfenylthio)fenyl)propylaminu (jeho příprava popsána v 2. příkladu), 90 ml benzenu a 3,0 g uhličitanu sodného se během 45 min přikape roztok 6,0 g chloracetylchloridu v 25 ml benzenu. Směs se míchá ještě 1 h při teplotě místnosti a 30 min při 45 °C. Potom se přidá 100 ml vody a vyextrahuje se benzenem. Extrakt se zfiltruje, vysuší se síranem sodným a odpaří. Získá se 18,6 g (66 %) surového N-(2,3-bis/3,5-dichlor-2-(4-chlorfenylthio)fenyl/propyl)chloracetamidu, který se použije bez dalšího čištění a bez charakterisace.

Směs 16,8 g této látky, 7,5 g 1-methylpiperazinu a 35 ml toluenu se vaří 3 h pod zpětným chladičem a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve 100 ml chloroformu, roztok se promyje vodou a báze odtud extrahuje do 1M-H₂SO₄. Získaný vodný roztok sulfátu se alkalizuje 20% hydroxidem sodným a uvolněná báze se extrahuje chloroformem. Zpracováním extraktu se získá 17,6 g (98 %) surové olejovité báze, která neutralisací kyselinou maleinovou v ethanolu a přidavkem etheru poskytuje krystalický bis(hydrogenmaleinát); 15,9 g, t. t. 124 až 127 °C (ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

2,3-Diarylpropylaminy a deriváty obecného vzorce,



ve kterém R je atom vodíku nebo chloru, R¹ je atom vodíku nebo methylová skupina a R² je atom vodíku, methylová skupina nebo zbytek 4-methylpiperazinoacetylový, jakož i jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.