



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

221495
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 401/12
//A 61 K 31/44

(22) Přihlášeno 12 03 82
(21) (PV 1732-82)

(40) Zveřejněno 15 09 82

(45) Vydáno 15 02 86

(75)

Autor vynálezu

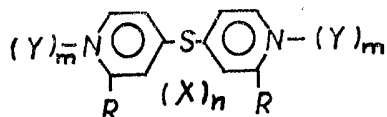
ČELADNÍK MILAN doc. PhMr. RNDr. CSc., VINŠOVÁ JARMILA RNDr.,
KLIMEŠOVÁ VĚRA RNDr., WAISSER KAREL RNDr. CSc., PALÁT KAREL
prof. PhMr. RNDr. CSc., HRADEC KRÁLOVÉ, ODLEROVÁ ŽELMÍRA
MUDr. CSc., BRATISLAVA

(54) Deriváty dipyridylsulfidu

1

2

Vynález se týká derivátů dipyridylsulfidu
obecného vzorce



ve kterém značí:

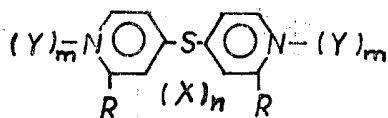
R skupiny $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CSNH}_2$,
 $-\text{CONHNH}_2$, $-\text{CONHOH}$,

X atom kyslíku, n celé číslo od 0 do 2,

Y atom kyslíku, m celé číslo od 0 do 1.

Tyto nové sloučeniny jsou účinné proti
acidorezistentním mikroorganismům, zvláště
proti *Mycobacterium tuberculosis*, takže
mají předpoklady pro využití v terapii tu-
berkulózy.

Vynález se týká derivátů dipyridylsulfidu obecného vzorce



ve kterém značí:

R skupiny —CN, —CONH₂, —CSNH₂, —CONHNH₂, —CONHOH,

X atom kyslíku, n celé číslo od 0 do 2,

Y atom kyslíku, m celé číslo od 0 do 1.

Tyto nové sloučeniny jsou účinné proti acidorezistentním mikroorganismům, zvláště proti *Mycobacterium tuberculosis*, a též proti atypickým kmenům mykobakteria.

Zájem o tuto skupinu látek byl vyvolán praktickým využíváním účinných antituberkulotik ze skupiny thioamidů, například ethionamidu nebo prothionamidu (D. Liberman se sp., *Compt. rend.* 242, 2409, 1956; britský pat. spis č. 860 250) a hydrazidů, hlavně isoniazidu (H. H. Fox, *J. Org. Chem.* 17, 542, 547, 555, 1952; J. Bernstein se sp., *Am. Rev. Tuberc.* 65, 357, 1952; W. Steenken, E. Wolinsky, *Am. Rev. Tuberc.* 65, 365, 1952; H. A. Offe se sp., *Naturwiss.* 39, 118, 1952). Značná účinnost byla prokázána též u některých funkčních derivátů kyseliny 4-halogenpikolinové (M. Čeladník se sp., *Čs. farmacie* 25, 181, 1976). Také některé sulfony připravené při výzkumu sulfonamidů vykazaly jako první syntetická chemoterapeutika aktivitu proti tuberkulóze (N. Rist, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales 130, 972, 1939) a zvláště diafenylsulfon se stále používá jako jedno z neaktivnějších antileprotik (A. M. Walter, L. Heilmayer, *Antibiotika-Fibel*, 3. vyd., G. Thieme Verlag, Stuttgart 1969, str. 648).

Nové deriváty dipyridylsulfidu podle vynálezu byly testovány in vitro na účinnost proti *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, *Mycobacterium kansasii* PKG 8, *Mycobacterium avium* č. 225 a *Mycobacterium fortuitum* na tekuté Šulově půdě zředovací metodou ve srovnání s prakticky používanými standardy isoniazidem, ethionamidem a prothionamidem. Z výsledků hodnocení vyplynulo, že zvláště 1,1'-dioxid 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbothioamidu (látky T₂₁₃) a 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbothioamid (látky T₂₁₆) se vyznačují vysokou aktivitou ve srovnání se standardy (viz tabulku). Akutní toxicita stanovená podle Wagnera u těchto látek je shodně poloviční (DTM 250 mg/kg) než u isoniazidu (DTM 125 mg/kg). Skříženou rezistenci s isoniazidem tyto látky nevykazovaly.

Hodnocení aktivity in vivo bylo provedeno na experimentální tuberkulóze myši v porovnání s isoniazidem. Myši o hmotnosti 16 až 18 g byly infikovány i. v. kmenem *Mycobacterium tuberculosis* „M“ (Pasteurův

ústav v Paříži). V abortivním typu pokusu se podávaly denně perorálně zkoušené látky ezofageální sondou v roztoku v dimethylsulfoxidu. Pokud byl hodnocen podle Fusta (B. Fust se sp., *Schweiz. Z. Tuberk.* 12, 468, 1955). Na základě histologického vyšetření změn v orgánech infikovaných myši byl nejvyšší terapeutický efekt zjištěn po aplikaci látky T₂₁₆: vymizení specifické granulomatózní zánětové léze, nepřítomnost acidorezistentních bacilů. Tento efekt byl méně výrazný po aplikaci isoniazidu a nejslabší po podání látky T₂₁₃.

Deriváty dipyridylsulfidu podle vynálezu byly připraveny z látek známých z literatury nebo známými metodami.

Výchozí 1-oxid 4-chlor-2-kyanpyridinu byl získán reakcí 1-oxidu 4-nitro-2-methylpyridinu s acetylchloridem (T. Kato, H. Havashi, *Yakugaku Zasshi* 83, 352, 1963, ref. *Chem. Abstr.* 59, 7473, 1963). Deoxygenace na 4-chlor-2-kyanpyridin byla provedena chloridem fosforitým v bezvodém benzenu. 1-Oxid 4-brom-2-kyanpyridinu byl připraven z 1-oxidu 4-nitro-2-methylpyridinu reakcí s acetylbromidem v ethylacetátu. Deoxygenace na 4-brom-2-kyanpyridin byla opět provedena chloridem fosforitým v bezvodém benzenu. 4-Brom-2-kyanpyridin byl získán také z amidu kyseliny 4-brompikolinové reakcí s bromidem fosforitým v bezvodém benzenu (M. Čeladník se sp., *Čs. farmacie* 25, 181, 1976).

V následujících příkladech provedení jsou uvedeny bližší podrobnosti přípravy derivátů dipyridylsulfidu podle vynálezu. Složení a struktura těchto nových látek byla potvrzena elementární analýzou a ¹H-NMR- a IČ-spektry.

Příklad 1

Příprava 1,1'-dioxidu 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbonitrilu (látky T₂₁₄)

3 g (0,015 mol) 4-brom-2-kyanpyridin-1-oxidu nebo 3 g (0,02 mol) 4-chlor-2-kyanpyridin-1-oxidu byly rozpuštěny za tepla ve 25 ml bezvodého ethanolu a k roztoku přidáno 1,2 g (0,015 mol) nebo 1,5 g (0,02 mol) thiomocoviny. Reakční směs byla zahřívána 1 hod. k varu. Během reakce vyloučená sraženina byla odsáta a rozpuštěna v 60 ml vody. Roztok byl zahříván 3 hod. k varu. Vzniklá sraženina 1,1'-dioxidu 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbonitrilu byla odsáta, promyta vodou a překrystalována z dimethylformamidu a vody za přidání aktivního uhlí. T. t. 285 až 287 °C. Výtěžek 2 g, tj. 98 % teorie při použití 4-bromderivátu nebo 2,4 g, tj. 92 % teorie, se 4-chlor-2-kyanpyridin-1-oxidem jako výchozí látkou.

Příklad 2

Příprava 1,1'-dioxidu 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbothioamidu (látky T₂₁₃)

Metoda A

10 g (0,065 mol) 4-chlor-2-kyanpyridin-1-oxidu bylo rozpuštěno v 50 ml bezvodého pyridinu a do vzniklého roztoku byl za mírného zahřívání zaváděn intenzívně plynný sirovodík 1 hod. Reakční směs byla zředěna vodou, krystalický produkt byl odsát a vysušen nad kysličníkem fosforečným. 1,1-Dioxid 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbothioamid byl krystalován z dimethylsulfoxidu a vody za přidání aktivního uhlí, nebo z ethylenglykolu. T. t. 205,0 až 207,5 °C.

Metoda B

2,7 g (0,01 mol) 1,1'-dioxidu 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbonitrilu bylo rozpuštěno za tepla v roztoku 15 ml dimethylformamidu a 2 ml pyridinu a přidáno 0,5-triethylaminu. Za mírného zahřívání byl do roztoku intenzívně zaváděn plynný sirovodík po dobu 30 minut. Reakční směs pak byla zředěna vodou, krystalický produkt odsát, vysušen nad kysličníkem fosforečným a krystalován z dimethylsulfoxidu a vody za přidání aktivního uhlí. T. t. 205,0 až 207,5 °C.

Příklad 3

Příprava 1,1'-dioxidu 4,4'-sulfinyldipyridyl-2,2'-dikarboxamidu (látky T₂₁₁)

0,45 g (0,0017 mol) 1,1'-dioxidu 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbonitrilu (látky T₂₁₄) bylo za stálého míchání suspendováno v roztoku 15 ml vody a 1,5 ml 30% peroxidu vodíku, upraveného na pH 9 roztokem hydroxidu sodného. Reakční směs pak byla zahřívána na vodní lázni při 50 až 55 °C 2,5 hod. za stálého udržování pH 9. Vzniklá sraženina byla odsáta, promyta vodou, vysušena a překrystalována z dimethylsulfoxidu a vody, nebo z ethylenglykolu. T. t. 273 až 276 °C.

Příklad 4

Příprava 1,1'-dioxidu 4,4'-sulfonyldipyridyl-2,2'-dikarboxamidu (látky T₂₁₀)

0,2 g (0,0006 mol) 1,1'-dioxidu 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbothioamidu (látky T₂₁₃) bylo rozpuštěno za studena v roztoku 4 ml kyseliny octové a 8 ml 30% peroxidu vodíku. Reakční směs byla za občasného protřepání ponechána 12 hod. v klidu. Po odfiltrování nepatrného nerozpuštěného podílu byl filtrát zneutralizován roztokem uhlíčitanu sodného. Vzniklá sraženina byla odsáta, na filtru promyta několikrát vodou a vysušena nad kysličníkem fosforečným. Krystalizace byla provedena z dimethylsulfoxidu a vody, nebo z ethylenglykolu. T. t. 294,5 až 296,0 °C. Výtěžek 0,1 g, tj. 50 % teorie.

Příklad 5

Příprava 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbonitrilu (látky T₂₁₅)

Metoda A

5 g (0,036 mol) 4-chlor-2-kyanpyridinu bylo rozpuštěno za tepla v 50 ml bezvodého ethanolu. Poté bylo přidáno 2,8 g (0,036 mol) thiomocoviny a reakční směs zahřívána 4 hod. k varu. Po skončení reakce byla krystalická sraženina odfiltrována a podrobena hydrolýze zahříváním 3,5 hod. v 50 ml vody. Vyloučená žlutozelená sraženina byla odsáta, na filtru promyta vodou, vysušena a krystalována z ethanolu za přidání aktivního uhlí. T. t. 179 až 181 °C.

Metoda B

2,8 g (0,02 mol) 4-chlor-2-kyanpyridinu bylo rozpuštěno za tepla v 50 ml ethanolu a přidán nasycený vodný roztok 3 g (0,015 mol) nonahydrátu siřníku sodného. Reakční směs byla zahřívána 3 hod. k varu. Vyloučená sraženina byla odsáta, promyta vodou, vysušena a krystalována z ethanolu. T. t. 179 až 180 °C. Výtěžek 0,6 g, tj. 25 % teorie.

Příklad 6

Příprava 4,4'-thiopyridyl-2,2'-dikarbothioamidu (látky T₂₁₆)

1,2 g (0,005 mol) 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbonitrilu (látky T₂₁₅) bylo rozpuštěno za tepla ve 40 ml bezvodého pyridinu, přidáno 10 kapek triethylaminu a za mírného zahřívání byl do reakční směsi zaváděn intenzívně 30 min. sirovodík. Reakční směs byla zfiltrována za přidání aktivního uhlí a filtrát postupně za stálého chlazení zředěn 100 ml destilované vody. Vyloučená žlutá sraženina byla odsáta a krystalována z ethanolu. T. t. 210 až 212 °C. Výtěžek 1,4 g, tj. 91 % teorie.

Příklad 7

Kyselou hydrolýzou 1,1'-dioxidu 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbonitrilu (látky T₂₁₄) a 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbonitrilu (látky T₂₁₅) byly získány jednak 1,1'-dioxid 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarboxylové kyseliny, jednak 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarboxylová kyselina, které byly převedeny nejprve reakcí s chloridem thionylu a ethanolu na diestery, a ty pak na odpovídající diaminy (látky T₂₁₁ a T₂₂₁), dihydrazidy (látky T₂₉₃ a T₂₉₂) a dihydroxamové kyseliny (látky T₂₉₅ a T₂₉₄).

Příprava 1,1'-dioxidu kyseliny 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarboxylové

7,7 g (0,028 mol) 1,1'-dioxidu 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbonitrilu (látky T₂₁₄) bylo přelito 75 ml 60% kyseliny sírové a reakční směs zahřívána 3 hod. k varu. Po ochlazení byla reakční směs vylita do vody s ledem, vyloučená sraženina odsáta, vysušena a překrystalována z dimethylsulfoxidu a vody. T. t. 180,0 až 180,5 °C. Výtěžek 6,9 g, tj. 79 % teorie.

Příprava kyseliny 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarboxylové

2,2 g (0,009 mol) 4,4'-thiodipyridyl-2,2'-dikarbonitrilu (látky T₂₁₅) bylo přelito 30 mililitrů 60% kyseliny sírové. Reakční směs byla zahřívána k varu 3 hod. Po ochlazení byla přebytková kyselina sírová neutralizována nasyceným roztokem uhličitanu sodného do kyselé reakce, kdy se vyloučila sraženina, která byla odsáta a překrystalována z vody. T. t. 237 až 238 °C. Výtěžek 2 g, tj. 78 % teorie.

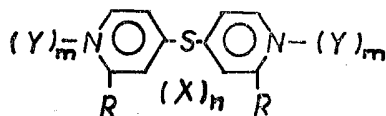
TABULKA 1

Minimální inhibiční koncentrace $\mu\text{g/ml}$ v Šulově půdě

	Mycobacterium tuberculosis H ₃₇ Rv	Mycobacterium kansasi PKG 8	Mycobacterium avium	Mycobacterium fortuitum
T ₂₁₃	3,12	6,25	25,0	200,0
T ₂₁₆	0,78	12,5	50,0	200,0
izoniazid	0,39	25,0	25,0	50,0
ethionamid	1,56	12,5	12,5	200,0
prothionamid	1,78	6,25	6,25	200,0

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Deriváty dipyridylsulfidu obecného vzorce



ve kterém značí:

R skupiny $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CSNH}_2$,
 $-\text{CONHNH}_2$, $-\text{CONHOH}$,
 X atom kyslíku, n celé číslo od 0 do 2,
 Y atom kyslíku, m celé číslo od 0 do 1.