



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

242894

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 19 01 84
(21) PV 424-84
(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 01 83
(83 00954) Francie

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 237/20
C 07 D 239/42

(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 03 88

(72) Autor vynálezu

BIZIERE KATHLEEN, CLAPIERS; CHAMBON JEAN-PIERRE, MONTARNAUD;
HALLOT ANDRE, SAINT GELY DU FESC (FRANCIE)

(73) Majitel patentu

SANOFI S. A., PAŘÍŽ (FRANCIE)

(54) Způsob výroby sloučenin s diazotovaným heterocyklickým jádrem

Způsob výroby sloučenin s diazotovaným
heterocyklickým jádrem vzorce I



ve kterém X_1 znamená atom dusíku nebo skupi-

nu $C-N$, X_2 znamená skupinu $C-N$,

nebo atom dusíku za podmínky, že X_1 a X_2
jsou vzájemně odlišné; R_1 a R_2 znamenají

$(CH_2)_n OH$ nebo skupina N , znamená 5-

nebo 6-členný heterocyklus, substituovaný
v poloze 3 nebo 4 například skupinou --
 $-(CH_2)_m OR_6$, kde R_6 znamená H nebo acylový
zbytek nebo zbytek amido, jehož podstata
spočívá v tom, že se jako výchozího pro-
duktu použije odpovídající sloučeniny, ve
které zbytek X_1 nebo X_2 , který ponese

skupinu $-N$, je ve formě ketonu,

který se převede na odpovídající chlorovaný
derivát, který se potom uvede v reakci

s aminem NH .

Vynález se týká způsobu výroby nových heterocyklických sloučenin, které mají farmaceuticky využitelný terapeutický účinek na centrální nervovou soustavu.

Tyto nové heterocyklické sloučeniny mají následující obecný vzorec I



ve kterém

X_1 znamená atom dusíku nebo skupinu

X_2 znamená atom dusíku nebo skupinu

za podmínky, že X_1 a X_2 jsou vzájemně odlišné,

R_1 a R_2 znamenají skupinu $-(CH_2)_nOH$, kde n je rovno 1 až 4, nebo skupina tvoří

nasycený monoazotovaný heterocyklus s 5 nebo 6 členy, nesoucí v poloze 3 nebo 4 substituent zvolený z množiny, zahrnující

-skupinu $-(CH_2)_mOR_6$, kde m je rovno 0, 1 nebo 2 a R_6 znamená atom vodíku nebo skupinu $-C-R_7$

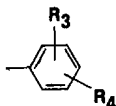
nebo skupinu , kde R_7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu případně substituovanou atomem halogenu, a R_8 a R_9 každý nezávisle znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

- skupinu oxo (=O) a

- skupinu spiro-1,3-dioxolan-2-ylovou

Ar znamená
- skupinu



kde

R_3 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, trifluormetylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, nitro-skupinu nebo kyano-skupinu, a

R_4 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

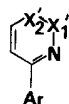
-nebo naftylovou skupinu, která je popřípadě monosubstituovaná atomem halogenu, a

R_5 znamená atom vodíku nebo atom chloru, přičemž platí, že R_5 může znamenat atom chloru pouze v případě, kdy X_2 znamená atom dusíku.

Uvedené sloučeniny poskytují s organickými nebo minerálními kyselinami soli. Tyto soli odvozené od farmaceuticky přijatelných kyselin spadají rovněž do rozsahu vynálezu.

Sloučeniny uvedeného obecného vzorce I se připraví z odpovídajícího ketonového derivátu, získaného o sobě známými metodami popsány v literatuře. Tento ketonový derivát se převede na odpovídající chlorovanou aromatickou sloučeninu, která se potom převede na odpovídající aminovou sloučeninu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby výše uvedených sloučenin a diazotovaným heterocyklickým jádrem obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

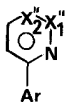
ve kterém

X_1 znamená NH nebo skupinu C=O,

X_2 znamená NH nebo skupinu C=O za podmínky, že X_1 a X_2 jsou vzájemně odlišné, a

Ar má výše uvedený význam,

uvede v reakci s přebytkem oxychloridu fosforečného při teplotě varu reakční směsi, načež se takto získaný produkt obecného vzorce III



(III)

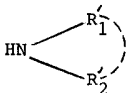
ve kterém

X_1 znamená N nebo skupinu C-Cl,

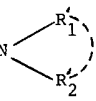
X_2 znamená N nebo skupinu C-Cl za podmínky, že X_1 a X_2 jsou vzájemně odlišné, a

Ar má výše uvedený význam,

uvede v reakci s aminem obecného vzorce IV

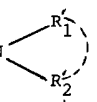


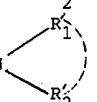
(IV)

ve kterém R_1 a R_2 každý znamená skupinu $(CH_2)_nOH$, kde rovno 1 až 4, nebo skupina $-N$ 

tvoří nasycený monoazotovaný heterocyklus s 5 nebo 6 členy, který v poloze 3 nebo 4 nese substituent zvolený ze skupiny zahrnující skupinu $-(CH_2)_mOH$, kde n je rovno 0, 1 nebo 2, nebo spiro-1,3-dioxalan-2-ylovou skupinu,

zahříváním uvedených složek v alkoholu při teplotě varu reakční směsi za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

X_1 znamená N nebo skupinu C-N , kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam,

X_2 znamená N nebo skupinu C-N , kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam, za podmínky, že X_1 a X_2 jsou vzájemně odlišné,

Ar má výše uvedený význam a

R_5 znamená vodík,

načež se

- takto získaný hydroxylovaný heterocyklický derivát případně esterifikuje reakcí s chlo-ridem kyseliny,
- uvedený hydroxylovaný derivát případně převede na N-monosubstituovaný karbamát působením alkyloisokyanátu při zahřívání reakční směsi v aprotickém rozpouštědle,
- uvedený hydroxylovaný derivát převede na N,N-disubstituovaný karbamát působením karbamoylchloridu v rozpouštědle zahříváním na teplotu varu reakční směsi a v přítomnosti akceptoru kyseliny chlorovodíkové, nebo
- se heterocyklus substituovaný spiro-1,3-dioxolanylovou skupinou převede na odpovídající oxo-derivát hydrolýzou v kyselém prostředí,

načež se takto získaný produkt obecného vzorce I

ve kterém

X_1 znamená skupinu $-C-N \begin{smallmatrix} R_1 \\ R_2 \end{smallmatrix}$, kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam,

X_2 znamená N,

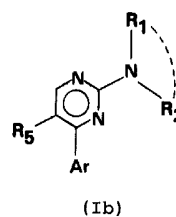
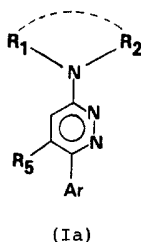
Ar má výše uvedený význam a

R_5 znamená H,

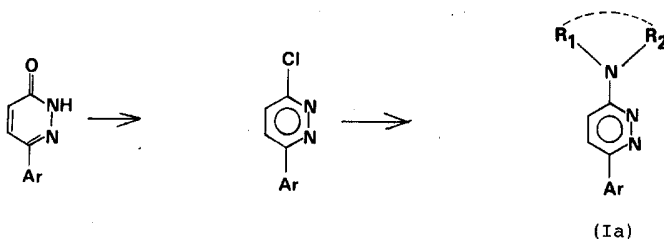
uveďte případně v reakci s N-chlorsukciimidem za vzniku produktu obecného vzorce I, ve kterém R_5 znamená chlor, přičemž takto získané sloučeniny mohou být případně převedeny na odpovídající sůl reakcí s organickými nebo minerálními kyselinami.

Přerušovaná čára ve výše uvedených vzorcích znamená případné spojení odpovídajících obecných substituentů.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno zahrnout pod jeden ze dvou následujících podrobněji rozkreslených vzorců Ia a Ib



Příprava produktů obecného vzorce Ia



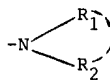
3-pyridazinony se připravují metodami popsanými v:

- Journal of the American Chemical Society, 1953, str. 1 117 až 1 119;
- Journal of Organic Chemistry, 1973, 38, str. 4 044 až 4 048.

6-aryl-3-chlorpyridaziny jsou známými sloučeninami, které mohou být zejména připraveny metodou popsanou v Journal of Heterocyclic Chemistry, 1978, 15, 881 až 892.

Když jeden z obecných substituentů R_3 nebo R_4 znamená hydroxylovou skupinu, potom musí být tato hydroxylová skupina blokována, například chloromravenčanem etylnatým, během přípravy 6-aryl-3-chlorpyridazinu.

Substituce pyridazinu hydroxylovanou amírovou skupinou



se provádí zahřátím 6-aryl-3-chlorpyridazinu a aminu obecného vzorce NHR_1R_2 v alkanolu při teplotě varu.

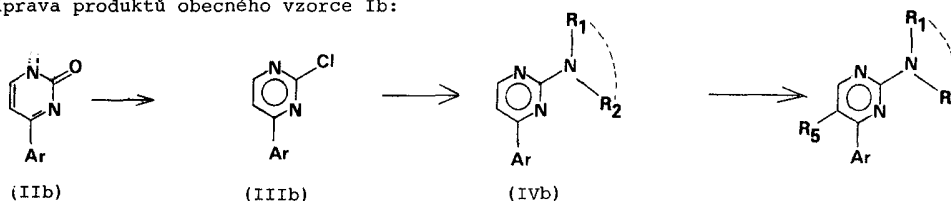
Potom je případně možné esterifikovat získaný produkt působením chloridu kyseliny v přítomnosti terciárního aminu zahříváním reakční směsi v aprotickém rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu.

Rovněž je případně možné připravit N-monosubstituovaný karbamát přidáním isokyanatanu k hydroxylovanému aminu a zahřátím vzniklé směsi v aprotickém rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu.

Stejně tak se získají N,N-disubstituované karbamáty působením karbamoylchloridu v prostředí rozpouštědla, jakým je dioxan, zahřátím reakční směsi k varu pod zpětným chladičem v přítomnosti akceptoru kyseliny, jakým je například triethylamin.

Konečně jestliže je cyklický amin substituován skupinou oxo, potom se sloučenina obecného vzorce I získá odpovídající kyselou hydrolýzou příslušného cyklického acetátu.

Příprava produktů obecného vzorce Ib:



6-aryl-2-pyrimidinony obecného vzorce IIb se připraví metodou popsanou v: Journal of Organic Chemistry, 1953, 18, str. 588 až 593.

Sloučeniny obecného vzorce IIIb a IVb se připraví použitím stejných metod, kterých se používá k získání obdobných sloučenin pyridazinového typu.

V případě, že R_5 znamená chlor, potom se chlorace pyrimidinového jádra za účelem získání sloučeniny Ib provádí působením N-chlorsukcinimidu, přičemž tato metoda je popsána v Tetrahedron, 1966, 22, 2 401.

Za účelem bližšího objasnění způsobu podle vynálezu je v následující části popisu uvedeno několik příkladů provedení. Příklady 1 až 7 se týkají přípravy sloučenin vzorce Ia, zatímco příklady 8 a 9 se týkají přípravy sloučenin vzorce Ib.

P ř í k l a d 1

3-(4-hydroxypiperidino)-6-(2-nitrofenyl)pyridazin
SR 41673

Za použití metod popsaných v literatuře se připraví 3-chlor-6-(2-nitrofenyl)pyridazin (teplota tání: 138 až 140 °C). 3 g tohoto produktu se smísí s 3,86 g 4-hydroxypiperidinu v 60 ml normálního butanolu, načež se takto získaná směs zahřívá za míchání při teplotě 100 °C po dobu 5 hodin.

Reakční směs se odpaří za vakua k suchu, načež se zbytek vyjme vodou a extrahuje octanem etylnatým. Organická fáze se promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a znovu odpaří k suchu. Reziduální olej se potom chromatografuje na silikagelu za použití směsi chloroform/metanol v objemovém poměru 90/10 jakožto eluční soustavy. Po odpaření rozpouštědel zbytkový olej vykryštalizuje. Tento produkt se rekryštalizuje z acetonitrilu k získání 2,6 g požadovaného produktu.

Teplota tání produktu je 138 až 139 °C.

P ř í k l a d 2

3-(4-hydroxypiperidino)-6-(2-chlorfenyl)pyridazin
CM 40907

Postupuje se v souladu s metodami popsanými pro přípravu 3-chlor-6-(2-chlorfenyl)pyridazinu (teplota tání: 146 až 147 °C). 5 g tohoto produktu se rozpustí ve 120 ml butanolu, k tomuto roztoku se přidá 6,74 g 4-hydroxypiperidinu, načež se získaná směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Potom se postupuje stejně, jako je to popsáno v předcházejícím příkladu, přičemž se po rekrystalizaci z absolutního etanolu získá 5 g produktu CM 40907.

Teplota tání produktu je 154 až 155 °C.

P ř í k l a d 3

3-(4-butyryloxypiperidino)-6-(2-chlorfenyl)pyridazin
SR 41172

2,9 g produktu CM 40907 se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu, k získanému roztoku se přidá 3,5 ml triethylaminu a 2,6 butyrylchloridu, načež se takto získaná směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 dnů. K reakční směsi se potom přidá 0,7 ml triethylaminu a 0,52 ml butyrylchloridu a směs se opět zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Reakční směs se potom zahustí k suchu a zbytek se vyjme normální kyselinou chlorovodíkovou a promyje éterem.

Po přidání uhličitanu sodného se směs extrahuje octanem etylnatým. Organická fáze se potom vysuší nad síranem sodným a zahustí k suchu. Residuální olej se potom chromatografuje na silikagelu za použití octanu etylnatého jako chromatografické soustavy. Po zahuštění eluátu a rekrystalizaci z isopropyléteru se získá 2,7 g produktů SR 41172. Teplota tání získaného produktu je 89 až 90 °C.

P ř í k l a d 4

3-(4-metylkarbamoyloxypiperidino)-6-(2-chlorfenyl)pyridazin
SR 41820

Připraví se roztok 2,7 g produktu CM 40907 v 50 ml tetrahydrofuranu. Tento roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 48 hodin v přítomnosti 1,65 ml isokyanatanu metylnatého, načež se přidá opět 1,65 ml isokyanatanu metylnatého a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem dalších 48 hodin.

Reakční směs se potom zahustí za vakua a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití octanu etylnatého jakožto elučního činidla. Po zahuštění eluátu se produkt rekrystalizuje z octanu etylnatého, přičemž se získá 1 g produktu SR 41820.

Teplota tání získaného produktu je 134 až 136 °C.

P ř í k l a d 5

4-(dimetylkarbamoyl-4-oxypiperidino)-6-(2,4-dichlorfenyl)pyridazin
SR 42432

a) 3-(4-hydroxypiperidino)-6-(2,4-dichlorfenyl)pyridazin
SR 41378

Postupuje se stejně, jako je to uvedeno v příkladě 1, přičemž se však vychází ze 3-chlor-6-(2,4-dichlorfenyl)pyridazinu a 4-hydroxypiperidinu.

Stejným způsobem se získá požadovaný produkt.

Teplota tání získaného produktu je 151 až 153 °C (etanol).

b) SR 42432

Rozpustí se 4,7 g výše uvedeným způsobem získaného produktu v 60 ml dioxanu, načež se k takto získanému roztoku přidá 6,3 ml triethylaminu a 4,1 ml dimetylkarbamoylchloridu. Reakční směs se potom zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 7 dní, načež se rozpouštědlo odpaří k suchu za vakua. Zbytek se vyjme 10% vodným roztokem uhličitanu sodného a extrahuje octanem etylnatým. Organická vrstva se oddělí, vysuší nad síranem sodným, načež se rozpouštědlo odpaří k suchu za vakua. Zbytek se chromatografuje na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije octanu etylnatého. Získá se produkt, který krystalizuje. Po rekrystalizaci v octanu etylnatém se získá produkt, jehož teplota tání činí 196 až 198 °C. Hmotnost získaného produktu je 2,8 g.

P ř í k l a d 6

3-[1,4-dioxa-8-aza-spiro-8-dec(4,5)yl]-6-(2-chlorfenyl)-pyridazin
SR 42487

Směs 4,5 g 3-chlor-6-(2-chlorfenyl)pyridazinu a 8,2 g 1,4-dioxy-8-azaspiro[4,5]dekanu a 100 ml butanolu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin.

Butanol se odpaří k suchu za vakua a zbytek se vyjme vodou a potom extrahuje octanem etylnatým. Organický roztok se vysuší nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří k suchu za vakua a zbytek se rekrystalizuje z octanu etylnatého, přičemž se získá 5,2 g požadovaného produktu majícího teplotu tání 156 až 158 °C.

P ř í k l a d 7

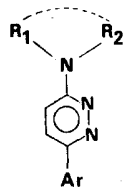
3-(4-oxopiperidino)-6-(2-chlorfenyl)pyridazin
SR 42488

4 g produktu z příkladu 6 ve směsi 40 ml kyseliny mravenčí a 60 ml vody se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Takto získaná reakční směs se potom nalije do roztoku uhličitanu sodného, ve kterém je přebytek ledu. Potom se provede extrakce metylenchloridem, načež se oddělí organická vrstva, která se vysuší nad síranem sodným.

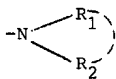
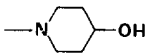
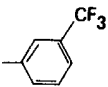
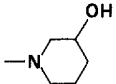
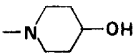
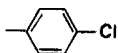
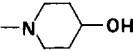
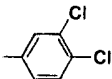
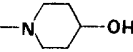
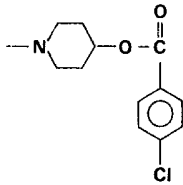
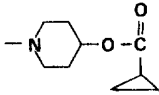
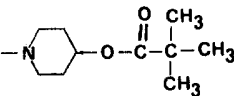
Rozpouštědlo se odpaří k suchu za vakua a zbytek se rekrystalizuje z absolutního etanolu, přičemž se získá 3,2 g požadovaného produktu majícího teplotu tání 158 až 160 °C.

Za použití analogických metod lze připravit sloučeniny podle vynálezu popsané v následující tabulce I.

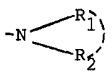
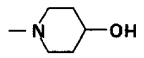
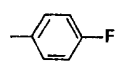
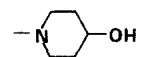
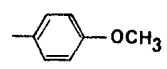
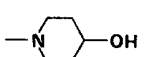
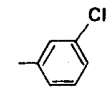
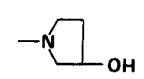
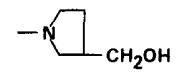
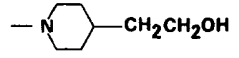
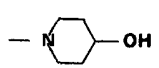
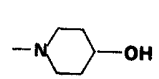
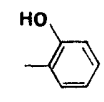
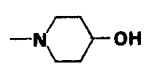
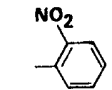
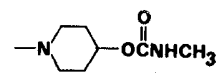
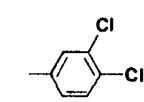
T a b u l k a I



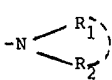
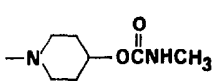
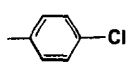
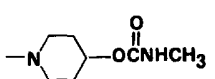
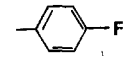
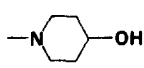
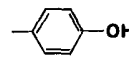
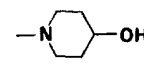
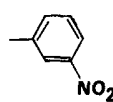
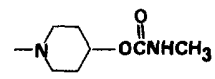
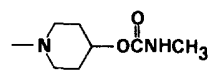
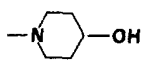
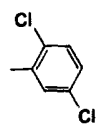
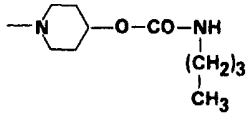
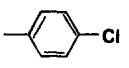
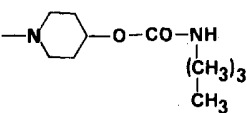
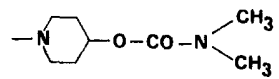
Tabulka 1 (pokračování)

Číslo produktu		Ar	Teplota tání (°C) (krystalizační rozpouštědlo)
CM 40857			130 (octan etylnatý)
CM 40857			134 (octan etylnatý)
CM 41127			174-176- (absolutní etanol)
SR 41155			150-152 (octan etylnatý)
SR 41171			150 (aceto- nitril)
SR 41173			142-144 (acetonitril)
SR 41174			88-90 (metylen- chloridisopropyl- éter)
SR 41175			145 (aceto- nitril)

Tabulka 1 (pokračování)

Číslo produktu		Ar	Teplota tání (°C) (krystalizační rozpouštědlo)
SR 41184			162-164 (etyl- alkohol)
SR 41185			182-184 (etyl- alkohol)
SE 41188			152-154 (octan- etylnatý)
SR 41254			170-172 (etyl- alkohol)
SR 41259			136-138 (etyl- alkohol-iso- propyléter)
SR 41261			88-90 (isopro- pylalkohol-iso- propyléter)
SR 41558			132-134 (etanol- isopropyl- éter)
SR 41559			141-143 (aceto- nitril)
SR 41673			138-139 (aceto- nitril)
SR 41900			168-170 (acetonitril)

Tabulka 1 (pokračování)

Číslo produktu		Ar	Teplota tání (°C) (krystalizační rozpuštědlo)
SR 41915			216-218 (acetonitril)
SR 41917			170-172 (acetonitril)
SR 41930			230 (etanol)
SR 41931			165 (acetonitril)
SR 41935			164-166 (etylacetát)
SR 41965			166-167 (etylacetát)
SR 41932			172-173 (etanol)
SR 42087			156-158 (etylacetát)
SR 42093			154-155 (etylacetát- isopropylester)
SR 42095			131 (etylacetát- isopropyl- éter)

Tabulka 1 (pokračování)

Číslo produktu		Ar	Teplota tání (°C) (krystalizační rozpouštědlo)
SR 42159			136-138 (etylacetát- -isopropyl- éter)
SR 42356			187-188 (metanol)
SR 42368			176-178 (etylacetát)
SR 42399			148-150 (etylacetát)

P ř í k l a d 8

2-(4-hydroxypiperidino)-4-(2-chlorfenyl)pyrimidin
CM 40724

a) 4-(2-chlorfenyl)-2-pyrimidinon

2-chlorbenzoylacetaldehyd se připraví metodou popsanou v: Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 1901, 34, 3889-3897.

53,6 g tohoto produktu se rozpustí ve 2,5 l absolutního alkoholu, ke kterému se přidá 17,63 g močoviny a 29,35 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po zahřívání k varu pod zpětným chladičem přes noc se reakční směs zahustí. Zbytek se vyjme zředěným roztokem uhličitanu sodného a extrahuje etylacetátem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a zahustí k suchu.

Zbytek se nechá vykrystalizovat, načež se chromatografuje. 10,1 g získaného produktu se rozpustí v 500 ml etanolu. K takto získanému roztoku se přidá 4,54 g uhličitanu draselného rozpuštěného v 50 ml vody, načež se získaná směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Po zahuštění reakční směsi za vakua se zbytek neutralizuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou.

Organická fáze se extrahuje metylenchloridem, promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a potom zahustí. Krystalický zbytek se promyje 50 ml etylacetátu k získání 6 g bílého produktu.

Teplota tání získaného produktu je 210 až 212 °C.

b) 2-chlor-4-(2-chlorfenyl)pyrimidin

Tento produkt se získá působením oxychloridu fosforečného za tepla metodou, která již byla popsána pro přípravu produktu obecného vzorce Ia.

Teplota tání získaného produktu je 100 °C (hexan)

c) CM 40724

Použije se postupu, který byl popsán v příkladě 1 pro přidání 4-hydroxypiperidinu. Teplota tání získaného produktu je 102 až 104 °C (isopropyléter).

P ř í k l a d 9

Bromhydrát 5-chlor-6-(2-chlorfenyl)-2-(4-hydroxypiperidino)pyrimidinu
SR 40853

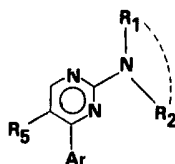
2,7 g produktu CM 40724 se rozpustí v 50 ml chloroformu. K takto získanému roztoku se přidá 1,37 g N-chlorsukcinimidu a reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem přes noc, načež se zahustí za vakua. Zbytek se vyjme 50 ml vroucí vody a mírně ochlazená směs se extrahuje etylacetátem. Organická fáze se dekantuje, vysuší nad síranem sodným a potom zahustí. Reziduální olej se chromatografuje na silikagelu za použití chromatografické soustavy tvořené směsí cyklohexanu a etylacetátu v objemovém poměru 50/50. Po odstranění nečistot v hlavě kolony se popsany produkt eluuje. Zahuštění frakcí poskytne 1,9 g oleje, který se vyjme 100 ml éteru.

Po probublání plynným bromovodíkem k dosažení kyselé hodnoty pH se nechá vzniklý bromhydrát vykristalizovat. Produkt se potom rekrystalizuje z acetonitrilu.

Teplota tání získaného produktu je 192 až 194 °C.

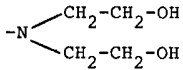
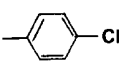
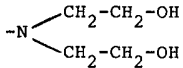
Použitím uvedených preparačních metod lze získat sloučeniny podle vynálezu popsané v následující tabulce II.

T a b u l k a II



Číslo produktu		R ₅	Ar	Teplota tání (°C) (krystalizační rozpouštědlo)
SR 41554		H		140-142 (isopropyléter)
SR 41556		Cl		144 (isopropyléter)

Tabulka II (pokračování)

Číslo produktu		R ₅	Ar	Teplota tání (°C) (krystalizační rozpouštědlo)
SR 41590		H		114 (isopropyl-éter)
SR 41591		H		106-108 (iso-propyléter)

V následující části popisu budou sloučeniny podle vynálezu vyhodnoceny se zřetelem na jejich hypnogenní, sedativní a antikonvulsivní účinnost.

I) Stanovení hypnogenní a sedativní účinnosti sloučenin podle vynálezu

a) Účinek sloučenin podle vynálezu na spontánní pohyblivost

Sedativní účinek se obecně projevuje snížením spontánní pohyblivosti testovaných zvířat. Tato snížená spontánní pohyblivost zvířat se měří aktimetrickým testem, vyvinutým Boissierem a Simonem v roce 1965. Vybavení pro tento test je tvořeno klecí o rozměrech 26 x 21,5 x 10 cm), přičemž napříč touto klecí svítí dva světelné paprsky, které dopadají na fotobuňku. Pokusné skupiny zvířat byly tvořeny 12 myšimi samičkami druhu Charles River CDI o tělesné hmotnosti mezi 20 a 24 g. Tato zvířata byla individuálně umístěna do uvedených klecí 45 minut po perorální aplikaci testovaného produktu podle vynálezu v dávce 250 mg/kg nebo v dávce 100 mg/kg. Každé protnutí světelného paprsku myším tělem se zaznamenává na individuálním počítači. Počty světelných paprsků odpovídající přemísťování zvířat v kleci se zaznamenávají během 10 minut a tyto počty se srovnávají s počty protnutí světelných paprsků získané za stejnou dobu pro skupinu referenčních zvířat, kterým bylo aplikováno pouze vehikulum (0,1 N Hcl).

Komentář:

Po podání perorální dávky 100 mg/kg nebo 250 mg/kg vykazují produkty podle vynálezu silný sedativní účinek charakterizovaný významnou redukcí pohyblivosti zvířat.

Kromě toho dávka 100 mg/kg produktu CM 41378 vyvolává u 60 % testovaných zvířat spánek.

T a b u l k a III

Číslo produktu	Perorální dávka (mg/kg)	Pohybová aktivita (v procentech, vztaheno na skupinu referenčních zvířat)
CM 40857	100	-87 %
CM 40907	100	-66 %
CM 41127	100	-68 %
SR 41155	100	-82 %
SR 41171	100	-34 %
SR 41172	100	-32 %
SR 41184	100	-91 %
SR 41188	100	-77 %
SR 41254	100	-34 %
SR 41259	100	-19 %
SR 41261	100	-27 %

Tabulka III (pokračování)

Číslo produktu	Perorální dávka (mg/kg)	Pohybová aktivita (v procentech, vztaženo na skupinu referenčních zvířat)
CM 40858	250	-20 %
SR 41185	250	-78 %
SR 41554	250	-26 %
SR 41556	250	-29 %
SR 41558	250	-93 %
SR 41559	250	-66 %
SR 41654	250	-57 %
SR 41673	250	-61 %
SR 41174	100	-15 %
SR 41932	150	-59 %
SR 42095	10	-28 %
SR 42487	100	-42 %

b) Potencializace narkózy pentobarbitalem

Za účelem stanovení hypnogenního účinku produktů podle vynálezu byla studována schopnost těchto produktů potencializovat účinky subnarkotické dávky pentobarbitalu u myší. Skupiny testovaných zvířat byly tvořeny skupinami vždy 10 myší druhu Charles River CDI s tělesnou hmotností mezi 20 a 24 g. Pentobarbital byl podáván (intraperitoneálně 20 mg/kg) 60 minut po aplikaci produktů podle vynálezu. Kritériem trvalého usnutí je zde ztráta zvrátového reflexu. Zvířata, která tento reflex postrádají se sečtou.

Číslo produktu	Potencializace pentobarbitalu DE ₅₀ (mg/kg, p.o.)
CM 40907	96
SR 41155	20
SR 41378	21
SR 41554	66
SR 42095	7,4
SR 42488	67

Z tohoto testu je zřejmé, že produkty vyrobené způsobem podle vynálezu jsou schopné potencializovat narkózu pentobarbitalem; tato vlastnost předurčuje hypnogenní účinek.

II) Stanovení antikonvulsivní účinnosti produktů podle vynálezu

Antikonvulsivní účinek produktů podle vynálezu u myší byl stanoven na modelu křeče vyvolané elektrickým šokem a na modelu křeče vyvolané chemickým činidlem (bikukullin).

a) Antagonismus křečí vyvolaných elektrickým šokem

Při tomto testu bylo použito mírně modifikované metody popsané Swinyardem et al. (1952) a Asamim et. al. (1974). Přitom bylo použito generátoru šoků typu Racia, vybaveného dvěma elektrodami poskytujícími proud o napětí 12,5 V po dobu 0,3 sekundy. Bylo použito skupin tvořených vždy po 10 myších druhu Charles River CDI s tělesnou hmotností mezi 20 a 24 g. Produkty podle vynálezu byly podávány perorálně 60 minut před elektrickým šokem. U zvířat, u kterých nedošlo k tonické extenzi zadních končetin bylo konstatováno, že jsou chráněna proti křečím.

b) Antagonismus křečí vyvolaných bikukullinem

Bylo použito skupin 10 myší druhu Charles River CDI s tělesnou hmotností mezi 20 a 22 g. Produkty podle vynálezu byly podávány perorálně 60 minut před aplikací bikukullinu (0,8 mg/kg, intravenózně). Potom bylo sledováno objevení tonických křečí po dobu 60 minut po injekci bikukullinu.

Komentář:

Po perorální aplikaci produktů podle vynálezu myším vykazují tyto produkty antikonvulzivní účinnost při elektrickém šoku a při kontaktu s bikukullinem.

T a b u l k a IV

Číslo produktu	Střední účinná dávka (DE ₅₀) (mg/kg, p. o.)	
	Antagonismus křeče vyvolané elektrickým šokem	Antagonismus křeče vyvolané bikukullinem
CM 40857	63	
CM 40858	49	
CM 40907	16	38
CM 41127	28	98
SR 41171	86	83
SR 41172	28	39
SR 41184	48	
SR 41188	45	
SR 41378	30	5,7
SR 41554	145	147
SR 41558	115	30
SR 41673	27	81
SR 41820	10	13
SR 41174	92	
SR 41932	30	131
SR 42095	2	1,6
SR 42399	38	
SR 42487	57	
SR 42488	40	35

III) Stanovení letální dávky u myší po aplikaci produktů podle vynálezu

Produkty podle vynálezu byly podávány perorálně skupinám 5 myších samic druhu Charles River CDI s tělesnou hmotností mezi 20 a 24 g. Tyto produkty byly rozpuštěny v 0,1 N kyselině chlorovodíkové.

Toxicita se sleduje po dobu 72 hodin po podání produktů podle vynálezu. Letální dávka byla vypočtena pro dva produkty.

T a b u l k a V

Číslo produktu	Toxicita v procentech nebo DL ₅₀		
	250 mg/kg, p. o.	500 mg/kg, p. o.	1 000 mg/kg, p. o.
CM 40858	0	0	0
CM		DL ₅₀ = 807	
CM 41127	0	0	
SR 41155	0	100	100
SR 41171	0	0	100
SR 41172	0	0	100
SR 41184	0	60	100
SR 41185	0	0	0
SR 41188	0	0	60
SR 41254	0	0	20
SR 41378		DL ₅₀ = 423	
SR 41554	0	0	0
SR 41556	0	0	0
SR 41558	0	0	80
SR 41559	0	0	0
SR 41590	0	0	40
SR 41591	0	0	0
SR 41654	0	0	60
SR 41673	0	0	20
SR 41932	0	0	100
SR 42094	0	0	0
SR 42399	0	0	
SR 42487	0	0	0
SR 42488	0	0	0

Výsledky jsou vyjádřeny v procentickém podílu zvířat, která zemřou během 71 hodin po perorální aplikaci produktů, které jsou uvedeny v předcházející tabulce.

Výše uvedené testy tedy prokázaly, že produkty podle vynálezu mají využitelné farmakologické vlastnosti a slabou toxicitu. Mohou být tedy použity v humánním lékařství, zejména při léčení psychických, neurologických nebo neuromuskulárních onemocnění.

Produkty podle vynálezu mohou být zejména použity při léčení chorobné nervozity a podrážděnosti, stejně jako při léčení úzkostných stavů, nespavosti a epilepsie.

Tyto produkty mohou být podávány buď perorálně nebo injekcemi. Odpovídající farmaceutické kompozice mohou mít pevnou nebo kapalnou formu a mohou být formulovány například jako tablety, želatinové tobolky, granule, čípky nebo injekční roztoky.

Dávkování těchto produktů se může měnit v širokých mezích v závislosti na typu a závažnosti onemocnění a na způsobu podávání. Nejčastěji činí u dospělého pacienta denní perorální dávka 1 až 500 mg, přičemž tato denní dávka může být rozdělena do několika parciálních dávek.

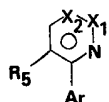
Jakožto příklad je možno uvést následující galenickou formu:

Želatinové tobolky

Produkt CM 40907	100	mg
Aerosil	0,5	mg
Stearát hořečnatý	1,5	mg
Škrob STA RX 1500	48	mg
Celkem	150	mg

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby sloučenin s diazotovaným heterocyklickým jádrem obecného vzorce I



(I)

ve kterém

X_1 znamená atom dusíku nebo skupinu $C \rightarrow N \begin{cases} R_1 \\ R_2 \end{cases}$

X_2 znamená atom dusíku nebo skupinu $C \rightarrow N \begin{cases} R_1 \\ R_2 \end{cases}$

za podmínky, že X_1 a X_2 jsou vzájemně odlišné,

R_1 a R_2 znamenají skupinu $-(CH_2)_nOH$, kde n je rovno 1 až 4

nebo skupina $-N \begin{cases} R_1 \\ R_2 \end{cases}$ tvoří nasycený monoazotovaný heterocyklus s 5 nebo 6 členy,

nesoucí v poloze 3 nebo 4 substituent zvolený z množiny zahrnující

- skupinu $-(CH_2)_mOR_6$, kde m je rovno 0,1 nebo 2 a R_6 znamená atom vodíku nebo skupinu $-C(=O)-R_7$

nebo skupinu $O \parallel -C-N \begin{cases} R_8 \\ R_9 \end{cases}$, kde R_7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy

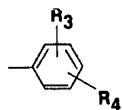
uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu případně substituovanou atomem halogenu, a R_8 a R_9 každý nezávisle znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

- skupinu oxo ($=O$) a- skupinu spiro-1,3-dioxolan-2-ylou $/ \begin{matrix} O \\ \diagup \diagdown \\ O \end{matrix} /$,

Ar

znamená

- skupinu



kde

 R_3

znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, trifluormetylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu nebo kyanoskupinu, a

 R_4

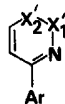
znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

- nebo naftylovou skupinu, která je popřípadě monosubstituována atomem halogenu, a

 R_5

znamená atom vodíku nebo atom chloru, přičemž platí, že R_5 může znamenat atom chloru pouze v případě, kdy X_2 znamená atom dusíku,

jakož i soli uvedených sloučenin s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

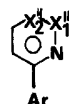
ve kterém

X_1^- znamená NH nebo skupinu C=O,

X_2^- znamená NH nebo skupinu C=O za podmínky, že X_1^- a X_2^- jsou vzájemně odlišné, a

Ar má výše uvedený význam,

uvede v reakci s přebytkem oxychloridu fosforečného při teplotě varu reakční směsi, načež se takto získaný produkt obecného vzorce III



(III)

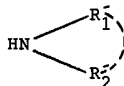
ve kterém

$X_1^{\#}$ znamená N nebo skupinu C-Cl,

$X_2^{\#}$ znamená N nebo skupinu C-Cl za podmínky, že $X_1^{\#}$ a $X_2^{\#}$ jsou vzájemně odlišné, a

Ar má výše uvedený význam,

uvede v reakci s aminem obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

R_1^- a R_2^- každý znamená skupinu $-(CH_2)_n OH$, kde n je rovno 1 až 4, nebo skupina $-N$ tvoří nasycený monoazotovaný heterocyklus s 5 nebo 6 členy, který v poloze 3 nebo 4 nese substituent zvolený ze skupiny zahrnující skupinu $-(CH_2)_m OH$, kde m je rovno 0, 1 nebo 2, nebo spiro-1,3-dioxolan-2-ylovou skupinu,

zahříváním uvedených reakčních složek v alkoholu při teplotě varu reakční směsi za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

X_1 znamená N nebo skupinu C-N

kde R_1^- a R_2^- mají výše uvedený význam,

X_2 znamená N nebo skupinu C-N

kde R_1^- a R_2^- mají výše uvedený význam, za podmínky, že X_1 a X_2 jsou vzájemně odlišné,

Ar má výše uvedený význam a

R_5 znamená vodík,

načež se

- takto získaný hydroxylovaný heterocyklický derivát případně esterifikuje reakcí s chlo-ridem kyseliny,
- uvedený hydroxylovaný derivát případně převede na N-monosubstituovaný karbamát alkyliso-kyanátu v aprotickém rozpouštědle,
- uvedený hydroxylovaný derivát převede na N,N-disubstituovaný karbamát působením karba-moylchloridu v rozpouštědle zahříváním na teplotu varu reakční směsi a v přítomnosti akceptoru kyseliny chlorovodíkové, nebo
- se heterocyklus substituovaný spiro-1,3-dioxolanylovou skupinou převede na odpovídající oxo-derivát hydrolýzou v kyselém prostředí,

načež se takto získaný produkt obecného vzorce I,

ve kterém

X_1 znamená skupinu $-C-N \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$,

kde R_1 a R_2 mají výše uvedený význam,

X_2 znamená N, Ar má výše uvedený význam a

R_5 znamená H,

uveďte případně v reakci s N-chlorsukcinimidem za vzniku produktu obecného vzorce I, ve kterém R_5 znamená chlor, přičemž takto získané sloučeniny mohou být případně převedeny na odpovídající soli reakcí s organickými kyselinami.

2. Způsob podle bodu 1 výroby sloučenin s diazotovaným heterocyklickým jádrem obecného vzorce I,

ve kterém

X_1 znamená atom dusíku nebo skupinu $C-N \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$

X_2 znamená atom dusíku nebo skupinu $C-N \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$

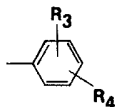
za podmínky, že X_1 a X_2 jsou vzájemně odlišné

R_1 a R_2 znamenají skupinu $-(CH_2)_nOH$, kde n je rovno 1 až 4, nebo skupina $-N \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$

tvorí nasycený monoazotovaný heterocyklus s 5 nebo 6 členy, nesoucí v poloze 3 nebo 4 skupinu $-(CH_2)_mOR_6$, kde m je rovno 0, 1 nebo 2 a R_6 znamená atom vodíku nebo skupinu $-C-R_7$

nebo skupinu $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-NH-R_8 \end{matrix}$, kde R_7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu případně substituovanou atomem halogenu a R_8 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku

Ar znamená skupinu



kde

R_3 znamená atom vodíku, atom halogenidu, trifluormetylovou skupinu, hydroxylovou skupinu a nitroskupinu a

R_4 znamená atom vodíku nebo atom halogenu a

R_5 znamená atom vodíku nebo atom chloru,

přičemž platí, že R_5 může znamenat atom chloru pouze v případě, kdy X_2 znamená atom dusíku,

jakož i soli uvedených sloučenin s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II,

ve kterém

X_1^- znamená NH nebo skupinu $C=O$,

X_2^- znamená NH nebo skupinu $C=O$ za podmínky, že X_1^- a X_2^- jsou vzájemně odlišné, a

Ar má v tomto bodu uvedený význam,

uveďte v reakci s přebytkem oxychloridu fosforečného při teplotě varu reakční směsi, načež se takto získaný produkt obecného vzorce III,

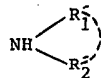
ve kterém

X_1'' znamená N nebo skupinu C-Cl,

X_2'' znamená N nebo skupinu C-Cl za podmínky, že X_1 a X_2 jsou vzájemně odlišné, a

Ar má v tomto bodu uvedený význam,

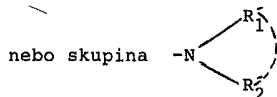
uvede v reakci s aminem obecného vzorce IV,



(IV)

ve kterém

R_1 a R_2 každý znamená skupinu $-(CH_2)_nOH$, kde n je rovno 1 až 4,



nebo skupina $-N$ tvoří nasycený monoazotovaný heterocyklus s 5 nebo 6 členy,

který v poloze 3 nebo 4 nese skupinu $-(CH_2)_mOH$, kde m je rovno 0, 1 nebo 2, zahříváním uvedených reakčních složek v alkoholu při teplotě varu reakční směsi za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

X_1 znamená N nebo skupinu C-N , kde R_1 a R_2 mají v tomto bodě uvedený

význam,

X_2 znamená N nebo skupinu C-N , kde R_1 a R_2 mají v tomto bodu uvedený význam,

za podmínky, že X_1 a X_2 jsou vzájemně odlišné,

Ar má v tomto bodu uvedený význam a

R_5 znamená vodík,

načež se

- takto získaný hydroxylovaný heterocyklický derivát případně esterifikuje reakcí s chlo-
ridem kyseliny,

- uvedený hydroxylovaný derivát případně převede na N-monosubstituovaný karbamát působením
alkylisikyanátu v aprotickém rozpouštědle,

načež se takto získaný produkt obecného vzorce I, ve kterém

X_1 znamená skupinu C-N , kde R_1 a R_2 mají v tomto bodu uvedený význam,

X_2 znamená N,

Ar má v tomto bodu uvedený význam a

R_5 znamená H,

uvede případně v reakci s N-chlorsukcinimidem za vzniku produktu obecného vzorce I,

ve kterém R_5 znamená chlor, přičemž takto získané sloučeniny mohou být případně převedeny
na odpovídající soli reakcí s organickými nebo minerálními kyselinami.