

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89617

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 21.12.73 (P. 167563)

Pierwszeństwo: 22.12.72 Włochy

Zgłoszenie ogłoszono: 01.02.75

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

MKP

C07d 55/06

Int. Cl.²

C07D 249/02

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Gruppo Lepetit S.p.A., Mediolan (Włochy)



Sposób wytwarzania nowych pochodnych triazolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych triazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, R₁ oznacza rodnik pirydylowy, rodnik pirydylowy podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, rodnik tienylowy, rodnik tienylowy podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, rodnik furylowy, rodnik furylowy podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, rodnik indolilowy, rodnik pirolilowy lub rodnik pirolilowy podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, a R₂ oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli tych związków.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają inne właściwości lecznicze, a mianowicie działają uspokajająco na ośrodkowy układ nerwowy.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się na drodze katalitycznego przegrupowania hydrazonów 4-hydrazyno-1H-2,3-benzoksazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie. W wyniku tej reakcji, której schemat podano na rysunku, otrzymuje się związki o ogólnym wzorze 1 w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, a R₂ oznacza grupę wodorotlenową. W celu otrzymania związku o ogólnym wzorze 1, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, a R₂ oznacza atom wodoru, otrzymany produkt poddaje się katalitycznemu uwodornieniu.

Proces przegrupowania prowadzi się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, ogrzewa się w organicznym rozpuszczalniku, korzystnie w niższym alkoholu lub benzanie, w obecności kwaśnego katalizatora. Jako katalizator stosuje się korzystnie bezwodny chlorowódór, kwas p-toluenonilfonowy, kwas tróchlorooctowy, kwas trójfluorooctowy i tym podobne. Reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, przeważnie w ciągu 1,5–5 godzin. Otrzymany związek o wzorze 1, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, a R₂ oznacza grupę wodorotlenową, wyosobnia się łatwo przez odsączenie go lub odparowanie rozpuszczalnika. Otrzymany produkt ewentualnie poddaje się katalitycznemu uwodornianiu w znany sposób, na przykład stosując katalizatory takie, jak metale z grupy platyny, ich tlenki lub siarczki, przy czym otrzymuje się związek o ogólnym wzorze 1, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, a R₂ oznacza atom wodoru. Otrzymany produkt wyosobnia się znanymi sposobami.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku w postaci wolnych zasad ewentualnie przeprowadza się w ich sole z kwasami, działając w znany sposób odpowiednim kwasem, na przykład kwasem solnym.

Związki o wzorze 2, w którym R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, są związkami znanymi i wytwarza się je na przykład sposobem podanym w brytyjskim opisie patentowym nr 1 227 490.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku wywierają silne działanie uspokajające na ośrodkowy układ nerwowy i mają właściwości nasenne. Równocześnie jednak ich toksyczność jest nieznaczna i nie powodują one takich skutków, które występują przy stosowaniu kwasu barbiturowego. Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że związki te podawane śródtrzewnowo w ilości około 10–100 mg/kg zmniejszają samorzutną aktywność tych zwierząt. Inne próby wykazały, że związki te podawane myszom śródtrzewnowo w ilościach około 10–120 mg/kg wpływają silnie na koordynację ruchów i na odruchy powstawania, zaś dawki około 50–300 mg/kg powodują całkowity zanik tych odruchów.

Badania przeprowadzone na psach i kotach wykazały, że związki te są skuteczne przy podawaniu doustnym w dawkach 25–120 mg/kg. Toksyczność związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest bardzo mała i dla myszy przy podawaniu śródtrzewnowym wartość LD₅₀ wynosi więcej niż 500 mg/kg.

W tablicy I podano właściwości farmakologiczne niektórych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, a mianowicie tych, których sposoby wytwarzania opisano w przykładach I–XIX, w porównaniu z odpowiednimi właściwościami związku znanego pod nazwą Glutethimid to jest 3-etylo-3-fenylpiperidynodionu-2,6, będącego znanym środkiem uspokajającym i nasennym, którego działanie nie jest podobne do działania kwasu barbiturowego i który jest w praktyce często stosowany.

Tablica I

Związek z przykładu nr	Najniższa dawka nasenna dla myszy mg/kg śródtrzewnowo	LD ₅₀ dla myszy mg/kg śródtrzewnowo	Dawka powodująca porażenie i sen u kotów mg/kg śródtrzewnowo
I	200	600	50
II	80	500	40
IV	200	500	100
V	50	450	40
VI	100	500	60
VII	100	600	100
VIII	200	500	80
IX	30	450	40
X	100	600	100
XI	150	500	50
XIII	30	450	20
XV	30	800	100
XVI	50	500	50
XVII	20	400	40
XVIII	100	600	100
XIX	200	600	100
Glutethimid	300	400	100

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się korzystnie doustnie lub pozajelitowo, ale można je podawać również innymi sposobami. Doustnie związki te podaje się w postaci środków takich jak tabletki, kapsułki, eliksiry, roztwory i tym podobne. Środki te mogą zawierać znane dodatki, takie jak skrobia, guma, alkohole, cukier, kwasy tłuszczowe i tym podobne. Środki do stosowania pozajelitowego mogą zawierać takie znane dodatki jak przeciwutleniacze, substancje konserwujące i substancje buforowe, na przykład sól sodowa sulfoksylanu aldehydu mrówkowego, alkohol benzylowy, pochodne kwasu etylenodwuaminoctero-octowego, octan, roztwory i tym podobne. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się w dawkach dziennych około 0,5–20 mg na 1 kg masy ciała pacjenta, korzystnie w postaci dawek częściowych.

Przykład I. Mieszaninę 26,5 g 4-[1-metylo-2-/3-pirydylometyleno/-hydrazyno]-1H-2,3-benzoksazyny o temperaturze topnienia 114–115°C, 265 ml etanolu i 265 ml 5 % kwasu solnego utrzymuje się w ciągu 3 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym oddestylowuje etanol. Pozostałość zubożoną się roztworem węglanu sodowego i czterokrotnie ekstrahuje dwuchlorometanem. Wyciągi suszy się, odparowuje i pozostałość przekształca z eteru izopropylowego, otrzymując 17,5 g (67% wydajności teoretycznej) 5-/o-hydroksymetylofenylo/-1-metylo-3-/3-pirydylo/-1H-1,2,4-triazolu o temperaturze topnienia 91–92°C.

Przykład II. Mieszaninę 22,8 g 4-[1-metylo-2-/6-metylo-2-pirydylometyleno/-hydrazyno]-1H-2,3-benzoksazyny o temperaturze topnienia 127–128°C, 39,7 kg kwasu trójchlorooctowego i 400 ml benzenu utrzy-

muje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość alkalizuje się 10% roztworem wodnym wodorotlenku sodowego do wartości pH 11, mieszaninę odparowuje do małej objętości i ekstrahuje dwuchlorometanem. Wyciąg odparowuje się i pozostałość przekrystalizowuje z octanem etylu, otrzymując 15 g 5-/o-hydroksymetylofenylo/-1-metylo-3-/6-metylo-2-pirydylo/-1H-1,2,4-triazolu o temperaturze topnienia 139–140°C.

Przykład III. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, przez reakcję 4-[1-metylo-2-/4-pirydylo-metyleno/-hydrazyno]-1H-2,3-benzoksazyny o temperaturze topnienia 166–167°C z kwasem trójfluorooctowym otrzymuje się 5-/o-hydroksymetylofenylo/-1-metylo-3-/4-pirydylo/-1H-1,2,4-triazol o temperaturze topnienia 136–137°C. Wydajność procesu wynosi 73% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, lecz poddając reakcji 4-[1-metylo-2-/2-pirydylo-metyleno/-hydrazyno]-1H-2,3-benzoksazynę o temperaturze topnienia 110–114°C i stosując jako katalizator kwas p-toluenosulfonowy, otrzymuje się 5-/o-hydroksymetylofenylo/-1-metylo-3-/2-pirydylo/-1H-1,2,4-triazol o temperaturze topnienia 116–118°C. Wydajność reakcji wynosi 35% wydajności teoretycznej.

Przykłady V–XI. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, lecz stosując produkty wyjściowe o wzorze 2 podane w tablicy II, otrzymuje się związki o wzorze 1 podane również w tablicy II. W tablicy tej podano także temperatury topnienia związków wyjściowych i otrzymanych produktów.

Tablica II

Numer przykładu	Produkt wyjściowy		Produkt otrzymany	
	Nazwa	Temperatura topnienia°C	Nazwa	Temperatura topnienia°C
V	4-/1-metylo-2-furfurylideno/-hydrazyno/-1H-2,3-benzoksazyna	93–95	5-/o-hydroksymetylofenylo/-1-metylo-3-/2-fenilo/-1H-1,2,4-triazol	115–117
VI	4-[1-metylo-2-/2-pirolilometyleno/-hydrazyno]-1H-2,3-benzoksazyna	149–151	5-/o-hydroksymetylofenylo/-1-metylo-3-/2-pirolilo/-1H-1,2,4-triazol	148–150
VII	4-[1-metylo-2-/1-metylo-2-pirolilometyleno/-hydrazyno]-1H-2,3-benzoksazyna	114–115	5-/o-hydroksymetylofenylo/-1-metylo-3-/1-metylo-2-pirolilo/-1H-1,2,4-triazol	149–150
VIII	4-[1-metylo-2-/3-indolilometyleno/-hydrazyno]-1H-2,3-benzoksazyna	222–229 (rozkład)	5-/o-hydroksymetylofenylo/-1-metylo-3-/3-indolo/-1H-1,2,4-triazol	214–215
IX	4-[1-metylo-2-/5-metylofurfurylideno/-hydrazyno]-1H-2,3-benzoksazyna	106–108	5-/o-hydroksymetylofenylo/-1-metylo-3-/5-metylo-2-furylo/-1H-1,2,4-triazol	124–126
X	4-[1-metylo-2-/tienylideno/-hydrazyno]-1H-2,3-benzoksazyna	124–126	5-/o-hydroksymetylofenylo/-1-metylo-3-/2-tienylo/-1H-1,2,4-triazol	111–112
XI	4-[1-metylo-2-/5-metylo-2-tienylideno/-hydrazyno]-1H-2,3-benzoksazyna	137–138	5-/o-hydroksymetylofenylo/-1-metylo-3-/5-metylo-2-tienylo/-1H-1,2,4-triazol	90–92

Przykład XII. W 180 ml kwasu octowego rozpuszcza się 8 g 5-/o-hydroksymetylofenylo/-1-metylo-3-/3-pirydylo/-1H-1,2,4-triazolu i do roztworu dodaje 9,75 ml 60% kwasu nadchlorowego i 1,5 g 10% palladu na węglu drzewnym, po czym mieszaninę utrzymuje się w atmosferze wodoru w ciągu 8 godzin. Zaabsorbowaniu ulega około 900 ml wodoru. Następnie odsącza się katalizator, przesącz odparowuje do sucha, pozostałość rozpuszcza w 100 ml wody i za pomocą 125 ml nasyconego roztworu węgla sodowego alkalizuje do wartości pH 9. Wydzielony oleisty produkt ekstrahuje się kilkakrotnie eterem etylowym, wyciąg przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z heksanu, otrzymując 5,9 g (79% wydajności teoretycznej) 1-metylo-3-/3-pirydylo/-5-/o-tolilo/-1H-1,2,4-triazolu o temperaturze topnienia 89–90°C.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XII, lecz stosując odpowiednie produkty wyjściowe, wytwarza się związki podane w przykładach XIII–XX.

Przykład XIII. 1-metylo-3-/6-metylo-2-pirydylo/-5-/o-tolilo/-1H-1,2,4-triazol o temperaturze topnienia 119–120°C. Wydajność wynosi 78% wydajności teoretycznej.

Przykład XIV. 1-metylo-3-/4-pirydylo/-5-/o-tolilo/-1H-1,2,4-triazol o temperaturze topnienia 108–110°C. Wydajność wynosi 73% wydajności teoretycznej.

Przykład XV. 1-metylo-3-/5-metylo-2-fenilo/-5-/o-tolilo/-1H-1,2,4-triazol o temperaturze topnienia 132–133°C. Wydajność wynosi 80% wydajności teoretycznej.

Przykład XVI. 1-metylo-3-/1-metylo-2-pirolilo/-5-/o-tolilo/-1H-1,2,4-triazol o temperaturze topnienia 78–80°C. Wydajność wynosi 82% wydajności teoretycznej.

Przykład XVII. 1-metylo-3-/2-fenilo/-5-/o-tolilo/-1H-1,2,4-triazol o temperaturze wrzenia 160°C/0,01 mm Hg. Wydajność wynosi 83% wydajności teoretycznej.

Przykład XVIII. 1-metylo-3-/2-tienilo/-5-/o-tolilo/-1H-1,2,4-triazol o temperaturze topnienia 71–72°C. Wydajność wynosi 46% wydajności teoretycznej.

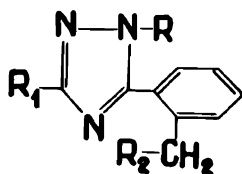
Przykład XIX. 1-metylo-3-/5-metylo-2-tienilo/-5-/o-tolilo/-1H-1,2,4-triazol o temperaturze topnienia 74–75°C. Wydajność wynosi 59% wydajności teoretycznej.

Przykład XX. Chlorowodorek 1-metylo-3-/3-indolilo/-5-/o-tolilo/-1H-1,2,4-triazolu o temperaturze topnienia 220–225°C. Wydajność wynosi 70% wydajności teoretycznej.

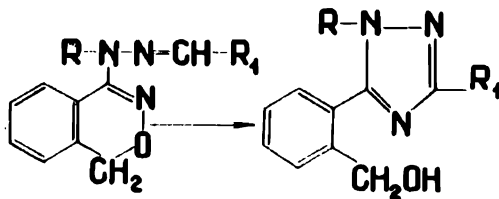
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych triazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, R_1 oznacza rodnik pirydylowy, rodnik pirydylowy podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, rodnik tienylowy, rodnik tienylowy podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, rodnik pirylowy, rodnik pirylowy podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, rodnik indolilowy, rodnik pirolilowy lub rodnik pirolilowy podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się przegrupowaniu w obecności kwaśnego katalizatora, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym R, R_1 i R_2 mają podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych triazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, R_1 oznacza rodnik pirydylowy, rodnik pirydylowy podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, rodnik tienylowy, rodnik tienylowy podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, rodnik pirylowy, rodnik pirylowy podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, rodnik indolilowy, rodnik pirolilowy lub rodnik pirolilowy podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, a R_2 oznacza atom wodoru, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się przegrupowaniu w obecności kwaśnego katalizatora, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową, poddaje się w znany sposób procesowi uwodornienia i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza atom wodoru, ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w sól addycyjną z kwasem.



Wzór 1



Wzór 2

Schemat