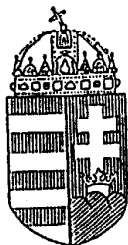


(19) HU

MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)

## 196 988 B

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) Int. Cl.<sub>4</sub>:

C 07 D 401/04;  
C 07 D 409/04;  
A 61 K 31/41

(21) (4498/86) (22) A bejelentés napja: 86. 10. 27.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) US

(32) 85. 10. 29.

(31) (792,367)

(41) (42) Közzététel napja: 87. 07. 28.

(45) A leírás megjelent: 90. 09. 26.



Feltaláló(k): (72)

Kane, John M., Cincinnati; Miller, Francis P., Loveland, Ohio, US

Szabadalmas: (73)

Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.,  
Cincinnati, Ohio, US

(54)

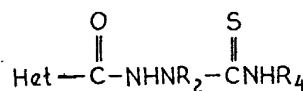
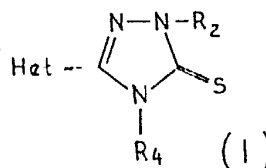
### ELJÁRÁS 3H-1,2,4-TRIAZOL-3-TIONOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű vegyületek, tautomerjeik és gyógyászatiilag alkalmazható sóik előállítására — a képletben  $R_2$  és  $R_4$  egymástól függetlenül 1—4 szénatomos alkilcsoport, és

Het pürdil- vagy tienilcsoportot képvisel.

Az eljárás során a megfelelő (VI) általános képletű tioszemikarbazid-származékot egy bázis vizes oldatával, előnyösen vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal reagáltatva ciklizálják.



(VI)

A találmány tárgya eljárás új 5 - heterociklusos - 2,4 - dialkil - 3H - 1,2,4 - triazol - 3 - tionok előállítására, melyek antidepresszív hatással rendelkeznek. Pontosabban a találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R_2$  és  $R_4$  egymástól függetlenül 1—4 szénatomos alkilcsoportot, és

Het piridil- vagy tienilcsoportot jelent.

Az (I) általános képlet magába foglalja a vegyületek összes lehetséges tautomerjeit is.

$R_2$  és  $R_4$  előnyösen metil- vagy etilcsoport.

Az (I) általános képletben szereplő „Het” jelentése 2-, 3- vagy 4-piridil-, vagy 2- vagy 3-tienilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek könnyen előállíthatók az irodalomból ismert eljárások, például az 1. reakcióvázlat szerint, ahol

$R_2$ ,  $R_4$  és Het jelentése a fentiekben megadott.

Az (A) lépésben a (II) általános képletű hidrazin-vegyületeket megfelelő oldószer jelenlétében (III) általános képletű izotiocianátokkal reagáltatjuk. Termékként (IV) általános képletű tioszemikarbazidokat kapunk. A reakció 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérséklet-tartományban igen gyorsan végbemegy. Noha a reakció gyors, az elegyet 24 órán át is tarthatjuk a reakció körülményei között anélkül, hogy a hozam csökkenne. A reakciót az elegy forralása közben is végrehajthatjuk, ez azonban nem előnyös. Oldószerként víz és szerves savak kivételével gyakorlatilag az összes általánosan alkalmazott szerves oldószert felhasználhatjuk. Különösen előnyöseknek bizonyultak a vízmentes alkoholok (köztük elsősorban az etanol és a metanol), azonban dimetil-formamidot, kloroformot, diklór-metánt, tetrahydrofuránt és dietil-étert is felhasználhatunk. A (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagok kereskedelmi forgalomban kapható vegyszerek vagy ismert módszerekkel állíthatók elő.

A (B) lépésben a (IV) általános képletű tioszemikarbazidokat (V) általános képletű aroil-kloridokkal reagáltatva a kívánt (VI) általános képletű aroil-szubsztituált tioszemikarbazidokká alakítjuk. A reakciót aprotikus oldószerben, például piridínből, kloroformból, tetrahydrofuránból vagy hasonló oldószerben végezzük. Az acilezés 0 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérséklet-tartományban 3—24 óra alatt lezajlik, de magasabb hőmérsékleteket (például forráspont körüli hőmérsékletet) is alkalmazhatunk. Az (V) általános képletű savhalogénidek a kereskedelemben beszerezhető anyagok vagy ismert módon állíthatók elő a megfelelő savakból.

A (C) lépés során a (VI) általános képletű vegyületeket gyűrűzárással (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk. A gyűrűzárás során a (VI) általános képletű vegyületek vízes lúggal készített oldatát melegítjük. Előnyösen 1 mólekvalens lúgot, így például nátrium-hidrogén-karbonát vagy nátrium-hidroxid vízzel készített oldatát használjuk. A reakcióban alkoholos lúgoldatokat is használhatunk, ez azonban rendszerint kevésbé előnyös. A reakciót rendszerint az elegy forralása közben, előnyösen 65—100 °C -on végezzük. A (C) lépésben kiindulási anyagokként felhasznált (VI) általá-

nos képletű tioszemikarbazidokat általában nem szükséges előzetesen tisztítani; ezeket még piridil-hidrokloriddal képezett 1:1 tömegarányú elegyeik formájában is felhasználhatjuk.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesebben ismertetjük.

### 1. példa

#### 2,4-Dimetil-tioszemikarbazid

16,0 ml ( $3,00 \times 10^{-1}$  mól) metil-hidrazin 50 ml, molekulaszitán szárított, etanollal készített oldatába állandó keverés közben 22,0 g ( $3,00 \times 10^{-1}$  mól) metil-izotiocianát 30 ml, molekulaszitán szárított etanollal készített oldatát csepegtetjük. Exoterm reakció indul be, és az izotiocianát beadagolása közben az elegy enyhén forni kezd, majd hamarosan csapadék képződik. 24 órás keverés után a reakcióelegyet jeges fürdőben lehűtjük, majd a csapadékot kiszűrjük, kevés hideg izopropanollal mossuk, és vákuumszívattal szárítjuk. 26,7 g (75%) halványsárga, porszerű terméket kapunk. Az így kapott anyagot vízből kétszer és izopropanolból kétszer átkristályosítjuk. 14,7 g (41%) 135—137 °C olvadáspontú, apró, színtelen tűkristályos anyagot kapunk.

### 2. példa

#### 2,4-Dimetil-1-(4-piridoil)-tioszemikarbazid

6,7 g ( $5,6 \times 10^{-2}$  mól) 2,4-dimetil-tioszemikarbazidot 150 ml piridínnel készített oldatába állandó keverés közben 10,0 g ( $5,62 \times 10^{-2}$  mól) 4-piridoil-kloridot csepegtetünk. 17 órai keverés után az oldószert lepároljuk, és így a kívánt 2,4 - dimetil - 1 - (4 - piridoil) - tioszemikarbazid és piridín-hidroklorid keverékét kapjuk. Ezt a keveréket általában további tisztítás nélkül felhasználhatjuk. Ha tiszta 1 - (4 - piridoil) - 2,4 - dimetil - tioszemikarbazidra van szükségünk, akkor a kapott keveréket vízzel mossuk, a nem oldódó részt leszűrjük, vákuumszívattal szárítjuk, majd a szilárd anyagot kristályosítjuk.

#### A végtermék előállítása

### 3. példa

#### 5-(4-Piridil)-2,4-dimetil-3H-1,2,4-triazol-3-tion

A 2. példa szerint kapott anyagot (a végtermék és piridín-hidroklorid 1:1 arányú keveréke) 100 ml 1 mólos vízes nátrium-hidrogén-karbonát oldathoz ( $1,00 \times 10^{-1}$  mól) adjuk, és az elegyet keverés közben forrásig melegítjük. 15 órán át történő forralás után az elegyet jeges fürdőben lehűtjük. A képződő csapadékot leszűrjük és vákuumszívattal szárítjuk. A kapott terméket etil-acetát és hexán elegyből átkristályosíthatjuk. 4,1 g (35%) 150—

152 °C-on olvadó nagy, színtelen, lemezes kristályokat kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,67 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 3,82 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 7,50 (m, 2, aromás), 8,75 (m, 2, aromás).

#### 4. példa

##### 2,4-Dimetil-1-(2-tienoil)-tioszemikarbazid

3,75 g (3,15×10<sup>-2</sup> mól) 2,4-dimetil-tioszemikarbazidnak 30 ml piridinnel készített oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben cseppenként hozzáadunk 3,20 ml (2,99×10<sup>-2</sup> mól) 2-tiofén-karbonilkloridot. Egy éjszakán át való keverés után a piridint csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, és a koncentrátumot vízzel kezeljük. A visszamaradó félszilárd terméket etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumot telített NaCl oldattal mossuk, majd vízmentes Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> felett szárítjuk. A szárítószert szűrővel eltávolítjuk, a szűrőletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a visszamaradó enyhén sárgás szilárd anyagot Et<sub>2</sub>O-val kezeljük, a szilárd anyagot szűrővel egyesítjük, és ily módon 4,7 g (68 t%) színtelen terméket kapunk, melynek olvadáspontja 176–178 °C.

#### 5. példa

##### 2,4-Dimetil-5-(2-tienil)-3H-1,2,4-triazol-3-tion

4,7 g (2,0×10<sup>-2</sup> mol) 2,4 - dimetil - 1 - (2 - tienoil) - tioszemikarbazid és 200 ml 1 mólos vizes NaHCO<sub>3</sub> (2,00×10<sup>-2</sup> mól) oldat elegyét keverés közben, visszafolyatási hőmérsékleten 6 órán át melegítjük. Ezután a reakcióelegyet néhány órára hűtőszekrénybe tesszük, majd a kivált csapadékot szűrővel egyesítjük és izopropanolból kristályosítjuk. Így 3,6 g színtelen, tűskristályos terméket kapunk.

Olvadáspont: 128–129 °C.

Kitermelés: 83 t%.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,80 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 7,2 (m, 1, aromás), 7,48–7,57 (m, 2, aromás).

Standard laboratóriumi módszerek használatával a farmakológiai sajátosságok és relatív hatásosság könnyen meghatározhatók. Az alkalmazandó adagok nagyságát az általánosan használt módszerekkel egyszerűen meghatározhatjuk úgy, hogy összehasonlítjuk más klinikailag jólismert antidepresszáns szerekkel.

Például egy szokásos módszer a rezerpin hatására létrejövő ptosis (szemhéjcsüngés) meggátlására történő vizsgálat egereken és patkányokon. Ezekben a vizsgálatokban az egereket és patkányokat lemérjük, majd külön-külön drótháló ketrecben helyezük el, és az állatoknak beadjuk a vizsgálandó anyagot vagy a hordozóanyagot. Meghatározott idő múlva a patkányoknak 4 mg/kg mennyiségű, 4 mg/ml koncentrációjú ecetsavas rezerpin oldatot adunk szubkután, az egereknek pedig 0,2 mg/ml koncentrációjú ecetsavas rezerpin oldatból 2 mg/

kg adagot adunk intravénásan a farokvénába. 90 perccel később mindegyik állatot plexiburán át megfigyeljük. Akkor tekintjük a szemhéjcsüngést megakadályozottnak vagy késleltetettnek, ha mindkét szem zártsága a megfigyelés 30 mp-e alatt 50%-osnál kevesebb. Az ED<sub>50</sub> az a hatóanyag-mennyiség, amely a vizsgált állatok 50%-ánál jelentősen megakadályozza a szemhéjcsüngés létrejöttét. Ezekben a vizsgálatokban az imipramin ED<sub>50</sub> értéke 2,6 mg/kg patkányok esetében. (Az alkalmazott előkezelési idő 30 perc). Egerek esetében az imipramin ED<sub>50</sub> értéke 4,1 mg/kg, 60 perces előkezelési idő esetén.

Egy másik módszer az antidepresszáns aktivitás értékelésére az RO-4-1284<sup>+</sup> által indukált hipotermiánál az antagonistá hatás vizsgálata. (+Niemegeers, Carlos, J. E. „Antagonism of Reserpine — Like Activity” (szerk.: S. Fielding and Lal, kiadó: Futura 73–98. oldal). Ebben a vizsgálati módszerben hím egereket használunk, melyeket lemérünk és egyenként drótháló ketrecekben helyezünk el. Feljegyezzük minden egyes egér végbélhőmérsékletét mielőtt a vizsgálati vegyülettel vagy a hordozóanyaggal kezeljük őket. Meghatározott idő múlva az egereket 20 mg/kg i.p. dózissal kezeljük az RO-4-1284 2 mg/ml hatóanyag-tartalmú desztillált vizes oldatából. Ezután 30 percre az egereket egy hideg szobában helyezük el (2,2 °C), majd visszaviszük őket 30 percre szobahőmérsékletre. Ekkor (60 perccel az RO-4-1284-gyel való kezelés után) ismét feljegyezzük minden egyes egér végbélhőmérsékletét. Ilyen körülmények között az RO-4-1284 10–12 °C végbélhőmérséklet-csökkenést okoz. A kontroll csoportokból tíz RO-4-1284-gyel kezelt egérnek a végső hőmérsékletét számos kísér-

letből összesítjük, és így képezzük 100 egér „történeti kontrollját”. Ezt a kontrollértéket periodikusan felfrissítjük a legrégibbi adatok helyettesítésével. Minden hatóanyagot, amelynek hatására a kezelt állat végső hőmérséklete RO-4-1284-gyel végzett kezelés után +2 SD-vel (standard eltérés) nagyobb mértékben tér el az RO-4-1284 történeti kontrolljában kapott átlagtól, úgy tekintjük, hogy szignifikánsan gátolja az RO-4-1284 hipotermiás hatását.

Ebben az esetben az ED<sub>50</sub> az a hatóanyag-mennyiség, amely a kezelt állatok 50%-ában szignifikánsan gátolja az RO-4-1284 hipotermiát előidéző hatását. 60 perc előkezelési időt és a fenti értékelési módszert alkalmazva a dezipramin esetén ED<sub>50</sub>-re 0,1 mg/kg i.p.; imipramin esetén ED<sub>50</sub> 1,8 mg/kg i.p.; Catron esetén ED<sub>50</sub> 0,7 mg/kg i.p.-nek adódott.

A találmány szerinti eljárással előállítható 2,4 - dimetil - 5 - (2 - tienil) - 3H - 1,2,4 - triazol - 3 - tion hatóanyagként tartalmazó készítménnyel ugyanezeket a vizsgálatokat elvégezve, az alábbi eredményeket kaptuk:

Vizsgálat	Elő- kezelési mód	Alkal- mazási mód	ED <sub>50</sub> (kg/kg)
RO-4-1284 által indukált hipo- termia egereknél	30 perc	i.p.	0,5—1,0
RO-4-1284 által indukált hipo- termia egereknél	60 perc	i.p.	0,39
RO-4-1284 által indukált hipo- termia egereknél	60 perc	orális	1,87
Reserpin hatására létrejött ptosis egereknél	39 perc	i.p.	0,25—0,5

A fenti adatokból látható, hogy a találmány szerinti vegyületeknek jelentős antidepresszáns hatása van, és így ezek alkalmazásával a depresszióban szenvedő betegek kedélyállapota javítható, és ezért az endogén depresszióban (más szóval pszichotikus vagy involucionális depresszióban) szenvedő betegek kezelésére alkalmasak. A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek ebben az alkalmazási módban viszonylag gyorsan és hosszan tartóan hatnak.

Általában a vegyületek antidepresszánsként való alkalmazásakor napi dózisként 0,25—25 mg/kg-t alkalmaznak a testtömegtől függően, de számításba kell venni a beteg állapotának súlyosságát, a páciens korát és más egyéb tényezőket, melyeket a hatásos kúra érdekében minden egyes beteg esetében diagnosztikai úton kell megállapítani. Általában a parenterálisan alkalmazott dózisok az orálisan alkalmazott dózisoknak 1/4—1/2-ét teszik ki.

A vegyületeket orális kezelésre, szilárd vagy folyadék készítményként lehet előállítani, ilyenek a kapszulák, pirulák, tabletták, porok, oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. A szilárd készítmény egyik formája a kapszula, amely szokás szerint zselatin típusú anyagból készül, amely tartalmazhat például síkosító anyagot és inert töltőanyagot, mint például laktózt, szacharózt vagy kukoricakeményítőt.

Az (I) általános képletű vegyületek tablettá formában is előállíthatók hagyományos tablettahordozó anyagokkal, mint például laktózzal, szacharózzal vagy kukoricakeményítővel; kötőanyagokkal is lehet kombinálni, ilyenek a gumiarábikum, kukoricakeményítő vagy zselatin; szétesést elősegítő szerrel, mint például a burgonyakeményítő vagy alginsav; és síkosítóval, mint például sztearinsav vagy magnézium-sztearát.

A találmány szerinti vegyületeket parenterális kezeléskor injekálható formában lehet alkalmazni.

5

A készítmények a hatóanyagok (fiziológiai szempontból megfelelő) hígítószerrel készített oldataival vagy szuszpenzióval lehetnek. A felhasznált farmakológiai vívőanyagok steril folyadékok, mint például víz, alkoholok, olajok és más elfogadható oldószerrel lehetnek, melyek adott esetben felületaktív anyagokat és más farmakológiai megfelelő segédanyagokat is tartalmazhatnak.

10

A készítmények előállításához alkalmazható olajok például ásványi, állati, növényi vagy szintetikus eredetűek lehetnek; mint például földimogyoróolaj, szójaolaj és ásványolaj. Injekálható készítmények oldataikhoz általában vizet, sóoldatot, vizes dextróz- vagy más cukoroldatot, etanolt és glikolokat, például propilén-glikol vagy polietilén-glikol vagy a 2-pirrolidont használnak.

15

20

A hatóanyagokból nyújtott hatású injekciós készítményeket vagy készletetett hatóanyag-felszabadulási implantációs készítményeket is kialakíthatunk. A hatóanyagokat pasztillák vagy apró hengerekre préseljük, és ezeket a bőr alá ültetjük be, vagy intramuszkuláris injekció formájában juttatjuk a szervezetbe. Az implantációs készítmények gyógyászatiilag közömbös segédanyagokat, például biológiailag lebontható polimereket vagy szintetikus szilikonokat is tartalmazhatnak; az utóbbiak közül a Dow—Corning Corporation cég által előállított Silastic kereskedelmi nevű szilikongumit említjük meg.

25

30

35

40

Az adott farmakológiai hatással rendelkező vegyületszámok leggyakrabban belül megkülönböztethetőek olyan alcsoportok, amelyek a végső gyógyászati felhasználás szempontjából — általános terápiás indexük, biokémiai és farmakológiai jellegük következtében — különösen előnyösek. Az (I) általános képletű vegyületek előnyös alcsoportjait képezik azok a származékok, amelyekben R<sub>2</sub> és R<sub>4</sub> egyaránt metil- vagy etilcsoportot jelent, vagy a heterociklusos molekuláris 4-, 3- vagy 2-piridilcsoportot jelent.

#### Szabadalmi igénypontok

45

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és tautomerjeik előállítására — a képletben R<sub>2</sub> és R<sub>4</sub> egymástól függetlenül 1—4 szénatomos alkilcsoport, és

50

Het piridil- vagy tienilcsoportot képvisel —, *azzal jellemezve*, hogy egy megfelelő (VI) általános képletű tioszemikarbazid-származékot — a képletben R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> és Het jelentése a tárgyi kör szerinti — egy bázis vizes oldatával, előnyösen vizes nátriumhidrogén-karbonát oldattal reagáltatva ciklizáljuk.

55

60

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Het jelentése 2-, 3- vagy 4-piridil-csoport R<sub>2</sub> és R<sub>4</sub> jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

65

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol Het jelentése 2- vagy 3-tienil-csoport, R<sub>2</sub> és R<sub>4</sub> jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*,

hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R_2$  és  $R_4$  jelentése metil- vagy etilcsoport, Het jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol  $R_2$  és  $R_4$  jelentése metilcsoport, Het jelentése az 1. igény-

pontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

5 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5 - (4 - piridil) - 2,4 - dimetil - 3H - 1,2,4 - tiazol - 3 - tion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületet alkalmazzuk.

10 7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5 - (2 - tienil) - 2,4 - dimetil - 3H - 1,2,4 - tiazol - 3 - tion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületet alkalmazzuk.

---

1 db rajz

---

