NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 138565

(51) Int. Cl.² C 07 D 403/06

(21) Patentsøknad nr. 3987/73
(22) Inngitt 15.10.73
(23) Løpedag 15.10.73

(41) Alment tilgjengelig fra 17.04.74
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 19.06.78

(30) Prioritet begjært 16.10.72, Italia, nr. 53380 A /72

(54) Oppfinnelsens benevnelse

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive piperazinyl-propyl-1,2,4-triazolinonderivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver
SIGMA-TAU S.P.A. IND. FARMACEUTICHE RIUNITE,
Viale Shakespeare n. 47,
I-00144 Roma,
Italia.

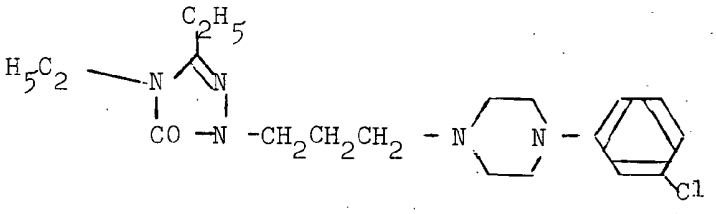
(72) Oppfinner
GIUSEPPE PALAZZO,
Roma,
Italia.

(74) Fullmektig
Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner
Ingen.

138565

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte ved fremstilling av 1-[3-(4-m-klorfenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on av strukturformel (I):



(I)

og farmasøytisk godtagbare salter av denne.

Den nye forbindelse som kan anvendes som et salt av uorganiske syrer, f.eks. saltsyre, svovelsyre, fosforsyre etc., eller med mono- eller flerbasiske alifatiske carboxylsyrer slik som maursyre, eddiksyre, melkesyre, ravsyre, malonsyre, glutarsyre, adipinsyre, vinsyre, sitronsyre, maleinsyre, fumarsyre, eller med aromatiske syrer slik som benzoesyre, salicylsyre, pamoinsyre etc., eller med mandelsyre, difenyleddiksyre, benzylsyre etc., eller med sulfonsyrer slik som methansulfonsyre, benzensulfonsyre, toluensulfonsyrer etc., eller med sulfaminsyrer slik som cyclaminsyre etc., utviser interessante farmakologiske egenskaper. For det første utviser forbindelsene en adferdspåvirkende aktivitet som er typisk for beroligende midler, med en sedativ effekt, en lav reaktivitet til eksperimentatoren, og som virker nedsettende på den motoriske aktivitet. Ennvidere utviser forbindelsene en hypotensiv og analgesisk aktivitet, den første som vist enten hos normale rotter eller hos eksperimentelt hypertensive, den annen ved fenylkinontesten eller halepirringstesten.

Forbindelsen som fremstilles ifølge foreliggende analogi-fremgangsmåte utviser følgende terapeutiske aktivitet:

1. Beroligende aktivitet:

   (a) Sedativ virkning ved følgende doser:

   6 mg/kg (os), 3 mg/kg i.p., 1,5 mg/kg i.v. hos mus;

   3 mg/kg (os), 1,5 mg/kg i.p. hos rotter;

   (b) Reduksjon av reaktivitet, eksploratorisk aktivitet og emosjonell adferd ved doser på 1-5-10 mg/kg i.p hos rotter.

   (c) Reduksjon av den spontane motoriske aktivitet ved doser på 2,5-5-10 mg/kg (os) hos mus.

2. Dekondisjoneringsaktivitet. DD50 hos rotter er 15,50 (8,50-26,80 er referansegrenser).

   DD50 = dekondisjoneringsdosen 50 = bedømt under anvendelse av sluttpunktet for antall rotter i hver forsøksgruppe som reduserer deres avvergereaksjon med 50 % i en Shuttle boks, og hvor avvergereaksjonen under hvert forsøk er 80 - 90 %.

3. Antiaggresjonsaktivitet. I isolerte mus er AD50 11,2 (7,2 - 18,4 er referansegrenser (mg/kg os.

   AD50 = antiaggresjonsdosen 50 = bedømmes som sluttpunktet for for antall mus i hver gruppe som ikke utviser aggresjon i løpet av en 5 minutters periode.

4. Analgesisk aktivitet.

   I fenylkinon-vridningssyndromet hos mus er AD50 lik 22 (13 - 36 er referansegrenser) i mg/kg os.

   AD50 = analgesisk dose 50 = bedømt ved sluttpunktet for antall mus i hver forsøksgruppe som ikke utviser spasmer i løpet av en 5 minutters periode.

   Ved varmplatetesten hos mus er AD50 lik 7 (3,4 - 14,5 referansegrense) mg/kg os.

   AD50 = analgesisk dose 50 = bedømt ved sluttpunktet for antall mus i hver forsøksgruppe som øket hovedreaksjonstiden for kontrollgruppen med 2SD (Standard Deviation).

Hypotensiv aktivitet.

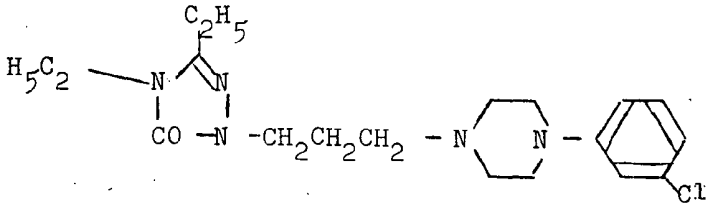
Ved målinger på katter efter en enkelt administrering på 300 - 600 - 1200 mcg/kg i.v. ble der målt et blodtrykksfall på 20 - 30 - 50 mg Hg.

Forbindelsen utviser en relativt lav toksisitet. LD50 er 518 mg/kg oralt, 140 mg/kg i.p., og 72 mg/kg i.v. hos mus, 868 mg/kg oralt, 120 mg/kg i.p., 68 mg/kg i.v. og 525 mg/kg s.c. hos rotter.

På rotter kan en daglig dosering på 15 - 50 - 150 mg/kg administreres oralt 6 måneder uten å gi noen systemisk toksisk effekt.

Hos hunder kan en daglig dose på 5 - 15 - 25 mg/kg gies oralt 6 måneder uten å frembringe noen bemerkelsesverdige toksiske virkninger.

Oppfinnelsen angår følgelig en analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktivt 1-[3-(4-m-klorfenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on med strukturformelen



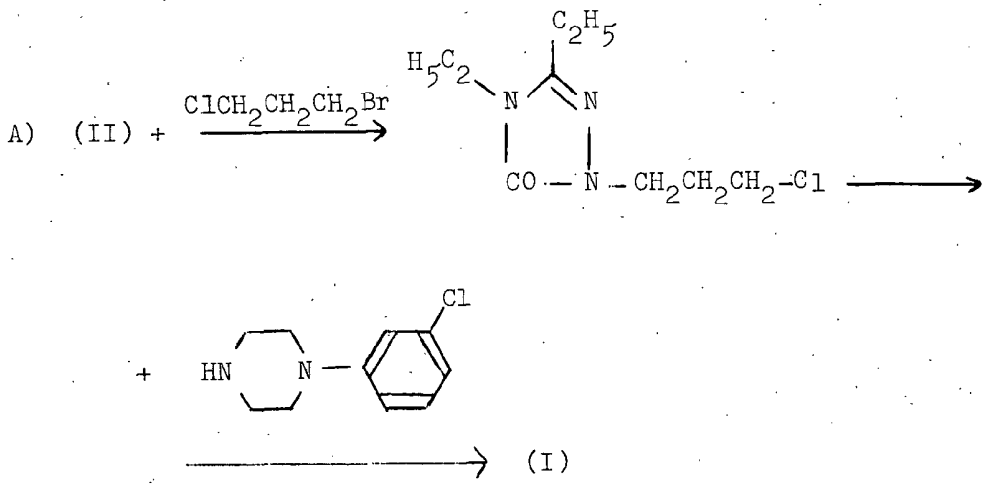
og farmasøytisk godtagbare salter av denne, hvilken fremgangsmåte er kjennetegnet ved ved at

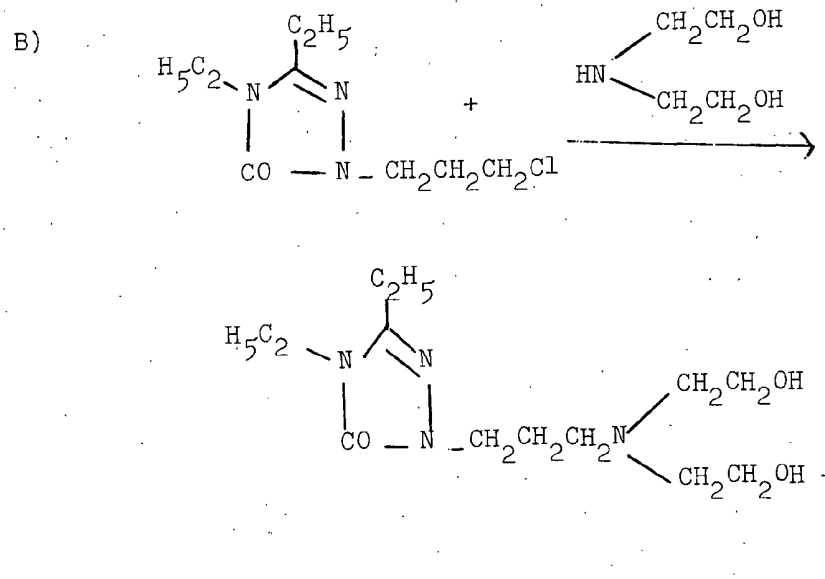
a) 3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on behandles med 1-m-klorfenyl-4-(3-halogenpropyl)-piperazin i et inert oppløsningsmiddel; eller

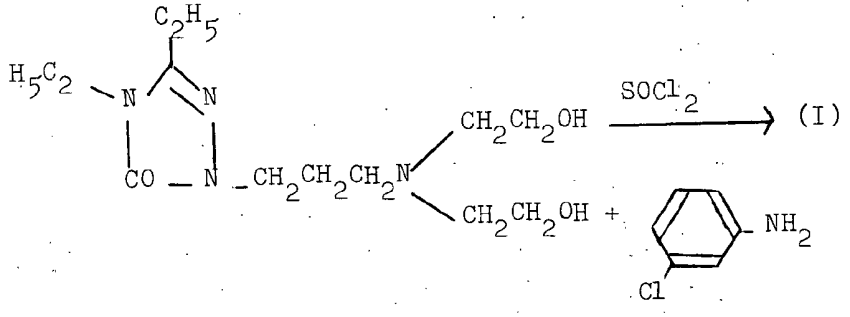
b) 3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on behandles med 1-brom-3-klorpropan, hvorefter det erholdte produkt behandles med N-m-klorfenyl-piperazin i et inert oppløsningsmiddel; eller

c) 1-(3-klorpropyl)-3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on oppvarmes med diethanolaminoverskudd, hvorefter det erholdte produkt først behandles med thionylklorid, og derefter med m-kloranilin, hvorefter saltene, om ønsket, fremstilles på i og for seg kjent måte.

Ved denne omsetning omdannes først 3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on til salt med alkali alkoholat eller natriumamid eller natriumhydrid, og oppvarmes derefter i dioxan, benzen, alkohol, tetralin, dimethylsulfoxyd, dimethylformamid i flere timer. De efterfølgende fremgangsmåter kan altså betraktes som alternative, og som deler av et enkelt generelt reaksjonsskjema, da forbindelse (III) ikke anvendes som sådan, men spaltes:







I reaksjonsskjema A) erholdes N-m-klorfenyl-N'-halogenpropyl-piperazinet fra N-m-klorfenylpiperazin ved tilsetning av 1-brom-3-klorpropan, derefter behandles et alkalisalt av 3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on med 1-brom-3-klorpropan i et egnet oppløsningsmiddel slik som en alkohol. 1-(3-klorpropyl)-3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on oppvarmes suksessivt flere timer med N-m-klorfenylpiperazin i et inert oppløsningsmiddel og i nærvær av en HCl-akseptor.

I reaksjonsskjema B) konstrueres n-m-klorfenyl-piperazinpropylkjeden på 3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on i tre trinn. I det første trinn fremstilles i likhet med skjema A 1-(3-klorpropyl)-3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on. Derefter oppvarmes dette produkt med et overskudd diethanolamin, og 1-(3-bis-hydroxyethylaminopropyl)-3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on oppsamles. Endelig konstrueres på denne forbindelse m-klorfenyl-piperazinringen først med thionylklorid, og derefter, altså uten isolering av reaksjonsproduktet, med m-kloranilin.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen:

Eksempel 1

62 g 3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on ble oppløst i ca. 500 ml vannfri dioxan. 21 g NaH i 50 % oljesuspensjon ble tilsatt, og blandingen ble kokt under tilbakeløp 30 minutter, hvorefter 119 g N-m-klorfenyl-N'-(3-klorfenyl)-piperazin ble tilsatt under omrøring. Blandingen ble kokt under tilbakeløp 20 timer. Oppløsningsmidlet ble fordampet under vakuum, og residuet ble oppsamlet med 2N HCl-oppløsning.

Oppløsningen ble vasket med ethylether for å fjerne hydrid oljesuspensjonen og gjort alkalisk med 50 % K_2CO_3-oppløsning. Produktet ble ekstrahert med ethylether.

Etheroppløsningen ble tørket, fordampet til tørrhet og produktet destillert under vakuum.

Der ble erholdt 115 g produkt med kokepunkt 230°C (0,5 mm Hg); hydrokloridet fra isopropylalkohol hadde et smeltepunkt på 197 - 198°C, Sulfatet et smeltepunkt på 178 - 180°C, fosfatet et smeltepunkt på 164 - 166°C, maleatet et smeltepunkt på 122 - 123°C, benzylatet et smeltepunkt på 132 - 133°C, og p-toluensulfonatet et smeltepunkt på 127 - 129°C.

Eksempel 2

a) 6 g 3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on og 6,6 g 3-brom-klorpropan ble tilsatt til 0,98 g Na i 20 ml methylalkoholoppløsning.

Blandingen ble kokt under tilbakeløp til nøytral pH, og derefter oppløst i vann, ekstrahert med ethylether, hvorefter oppløsningsmidlet ble fordampet, og det oljeaktige residuum ble destillert. Kokepunktet til 1-(3-klorpropyl)-3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on var 121°C ved 0,05 mm Hg.

b) 1 g 1-(3-klorpropyl)-3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on, 0,9 g m-klorfenyl-piperazin og 0,46 g triethylamin i 25 ml toluen ble kokt under tilbakeløp 12 timer.

Oppløsningen ble behandlet med 5 N NaOH-oppløsning og ekstrahert med ethylether og destillert i dampstrøm. Residuet fra destillasjonen ble ekstrahert med ethylether, etheroppløsningen ble behandlet med saltsyre-etheroppløsning. Det erholdte hydrokloridbunnfall krystllisert fra isopropylalkohol var eksakt det samme som ble syntetisert i eksempel 1.

Eksempel 3

1,5 g 1-(3-klorpropyl)-3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on og 1,5 g diethanolamin ble oppvarmet til 100°C i 15 timer.

10 ml $CHCl_3$ ble tilsatt, og den organiske oppløsning behandlet med 0,5 Al_2O_3 (II/III). Blandingen ble filtrert, oppløsningsmidlet fordampet, og det oljeaktige residuum destillert. Der ble erholdt 1,4 g 1-(3-bis hydroxy-ethylamino-propyl)-3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on med kokepunkt 205 - 210°C ved 0,1 mm Hg.

1,3 g 1-(3-bis hydroxy-ethylamino-propyl)-3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on ble behandlet med 1,3 ml thionylklorid 30 minutter ved 75°C.

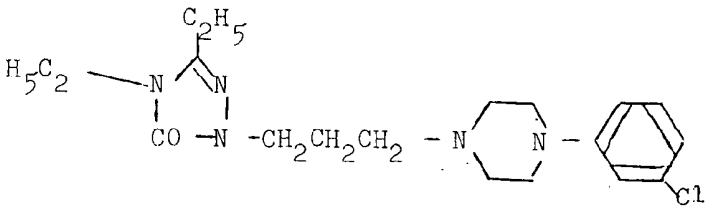
Overskudd thionylklorid ble fjernet under vakuum, og residuet ble oppløst i 30 ml amylalkohol.

0,57 g m-kloranilin ble tilsatt, og blandingen ble kokt under en nitrogenstrøm ved 150°C i 8 timer.

Den basiske del ble ekstrahert og destillert i en dampstrøm. Residuet fra destillasjonen ble ekstrahert med ethylether og behandlet med saltsyre-etheroppløsning. Det erholdte hydroklorid (sm.p. 197 - 198°C fra isopropylalkohol) var eksakt lik det som ble syntetisert i eksempel 1.

Patentkrav

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktivt 1-[3-[4-m-klorfenyl-1-piperazinyl)-propyl]-3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on med strukturformelen



og farmasøytisk godtagbare salter av denne,

k a r a k t e r i s e r t ved at

a) 3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on behandles med 1-m klorfenyl-4-(3-halogenpropyl)-piperazin i et inert oppløsningsmiddel, eller

b) 3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on behandles med 1-brom-3-klorpropan, hvorefter det erholdte produkt behandles med N-m-klorfenyl-piperazin i et inert oppløsningsmiddel, eller

c) 1-(3-klorpropyl)-3,4-diethyl-Δ_2-1,2,4-triazolin-5-on oppvarmes med diethanolaminoverskudd, hvorefter det erholdte produkt først behandles med thionylklorid, og derefter med m-kloranilin, hvorefter saltene, om ønsket, fremstilles på i og for seg kjent måte.