



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

255874

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 25 04 85
(21) PV 3928-86.X
(32) (31) (33) Právo přednosti od 25 04 84
(1581/84) Maďarská lidová republika

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 277/18
A 61 K 31/425

(40) Zveřejněno 16 07 87

(45) Vydáno 16 01 89

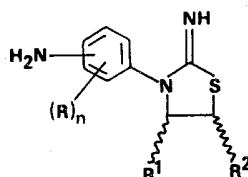
(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

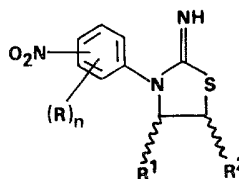
LEMPERT KÁROLY dr., HORNYÁK GYULA dr., BARTHA FERENC, DOLESCHALL GÁBOR dr.,
FETTER JÓZSEF dr., NYITRAI JÓZSEF dr., SIMIG GYULA dr., BUDAPEŠT,
ZAUER KÁROLY dr., SZENTENDRE, HUSZTHY PÉTER dr., FELLER ANTAL, PETOCZ LUJZA,
SZIRT ENIKŐ, GRASSER KATALIN dr., BERENYI EDIT dr., ORR ZSUZSANNA,
BUDAPEŠT, PJEČZKA ETELKA dr., ALBERTIRSA (MLR)
EGIS GYÓGYSZERGYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby derivátů substituovaného 3-fenyliminothiazolidinu

Sloučeniny obecného vzorce Ib, kde
znamená R^1 a R^2 nezávisle na sobě vodík
nebo C_{1-4} alkyl, R halogen, C_{1-4} alkyl, halogen-
metyl, nitro-, amino-, hydroxy-, C_{1-4} alkoxy-,
karboxyskupinu nebo C_{1-4} alkoxykarbonyl a
n 0, 1 nebo 2, se vyrábějí redukcí sloučeniny
obecného vzorce Ia, kde R^1 , R^2 , R a n mají
shora uvedený význam. Redukce se s výhodou
provádí katalytickou hydrogenací za použití
palladia jako katalyzátoru. Produkt se
popřípadě převádí na farmaceuticky vhodné
adiční soli s kyselinou, které mají anti-
depressivní, antiparkinsonické, antiepileptické
a spasmolytické působení.



Ib,

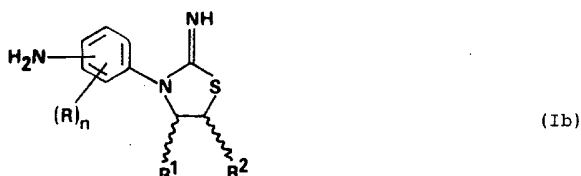


Ia,

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů substituovaného 3-fenyliminothiazolidinu, které mají farmaceutickou účinnost.

V maďarském patentovém spise číslo 164 034 jsou popsány 2-imino-1-(o-nitrofenyl)-imidazolidiny. Maďarský patentový spis číslo 164 035 se týká způsobu přípravy derivátů 2-imino-1-(o-aminofenyl)imidazolidinu. 2-Imino-3-(nesubstituovaný fenyl)thiazolidin a jeho ochranné působení proti světlu popsali T. Huno a kol. (Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 14 (11), str. 1 201 až 1 209 (1966)).

Předmětem vynálezu je způsob výroby derivátů substituovaného 3-fenyliminothiazolidinu obecného vzorce Ib

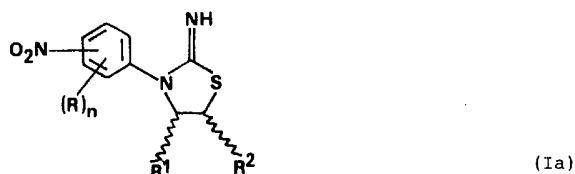


kde znamená

R^1 a R^2 nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenmetylovou skupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo aminoskupinu a

n 0, 1 nebo 2,

a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, který spočívá v tom, že se redukuje sloučenina obecného vzorce Ia



kde R^1 , R^2 , R a n mají shora uvedený význam, a získaná sloučenina obecného vzorce Ib se popřípadě převádí na svou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

Výhodnými příklady aminosloučeniny obecného vzorce Ib jsou sloučeniny, kde je aminoskupina v poloze 2 se zřetelem na fenylový atom uhlíku vázaný na thiazolidinové jádro.

V obecném vzorci Ib znamenají s výhodou R^1 a R^2 vždy atom vodíku, nebo metylovou skupinu, n nulu nebo číslo 1 a R atom chloru, trifluormetylovou skupinu, methoxyskupinu nebo metylovou skupinu.

Obzvláště výhodnými deriváty iminothiazolidinu obecného vzorce Ib, připravenými způsobem podle vynálezu, jsou:

3-(2-amino-4-chlorfenyl)-2-iminothiazolidin,

3-(2-amino-4-chlorfenyl)-2-imino-5-metylthiazolidin, a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

Farmaceuticky vhodnými adičními solemi derivátů obecného vzorce Ib s kyselinou mohou být adiční soli s anorganickou nebo organickou kyselinou, jako například hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, nitrát, acetát, laktát, fumarát, maleát, tartrát, methansulfonát, etansulfonát atp.

Redukce sloučeniny Ia se s výhodou provádí katalytickou hydrogenací. Hydrogenuje se ve vhodném rozpouštědle, například v nižším alkanolu, jako metanolu nebo etanolu, v přítomnosti ušlechtilého kovu jako katalyzátoru, s výhodou v přítomnosti palladia. Může se používat katalyzátoru na nosiči. Hydrogenační reakce se provádí s výhodou za tlaku 0,1 až 0,5 MPa při zvýšené teplotě nebo při teplotě místnosti, je výhodné hydrogenovat sloučeninu obecného vzorce Ia při teplotě místnosti a za tlaku okolí. Produkt se oddělí o sobě známým způsobem. Vhodně se katalyzátor odstraňuje filtrací, filtrát se odpaří nebo se přidá nadbytek kyseliny k získání produktu ve formě adiční soli s kyselinou při nízké teplotě, například při teplotě přibližně 0 °C. Produkt se tedy izoluje buď ve formě volné báze nebo ve formě krystalické adiční soli s kyselinou.

Získaná sloučenina obecného vzorce Ib se, jak uvedeno, může nechávat reagovat s anorganickými nebo organickými kyselinami pro získání odpovídajících adičních solí s kyselinou. Podobně se z adičních solí s kyselinou mohou uvolňovat volné báze reakcí adičních solí s kyselinou se zásadami. Tyto reakce se mohou provádět o sobě známými způsoby. Například se sloučenina obecného vzorce Ib nechává reagovat ve vhodném inertním rozpouštědle se stechiometrickým množstvím nebo s mírným nadbytkem kyseliny za získání adiční sloučeniny obecného vzorce Ib s kyselinou.

Vynález se týká také způsobu přípravy všech enantiomerů, diastereomerů a racematů sloučenin obecného vzorce Ib.

Nové sloučeniny obecného vzorce Ib, připravené způsobem podle vynálezu, mají hodnotné antidepresivní, antiparkinsonické, antiepileptické a spasmolytické vlastnosti, spojené s mírným analgetickým působením. Účinnost sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu, se ověřuje následujícími testy.

1) Akutní toxicita u myší

Akutní toxicita se stanovuje za použití myší obojího pohlaví (plemeno CFLP, tělesná hmotnost 18 až 22 g). Pro odzkoušení každé dávky se použije 6 myší. Zkoušená sloučenina se podává orálně v objemu 20 ml/kg tělesné hmotnosti. Po podání se myši pozorují sedm dní. V průběhu této doby se myši živí standardní myší potravou, přičemž vody dostávají podle libosti. Hodnoty toxicity se stanoví Lichtefield-Wilcoxonovou metodou.

2) Antagonismus tetrabenazinové ptosy u myší

Antagonismus tetrabenazinové ptosy se zkouší na skupinách po deseti myších. Myši se ošetřují orálně různými dávkami zkoušených sloučenin, přičemž se kontrolní skupině myší podává odpovídající nosič bez účinné látky. Za 30 minut po zavedení účinné látky nebo pouhého nosiče se podá intraperitoneálně 50 mg/kg tetrabenazinu, což je 3-isobutyl-9,10-dimetyl-1,2,3,4,6,7-hexahydrobenzo /a/ chinolizin-2-on, a spočítají se myši s ptosou 30, 60, 90 a 120 minut po podání tetrabenazinu. Střední hodnota ptosy se pak vypočte pro každou skupinu a odchylka od střední hodnoty, zjištěné pro kontrolní skupinu (inhibice), se uvádí v procentech. Ze získaných hodnot se vypočtou ED₅₀.

3) Antagonismus reserpinové ptosy u myší

Každá skupina po 10 myších se ošetří podkožně 6 mg/kg reserpinu. Po 60 minutách se myším podá zkoušená sloučenina, přičemž se myši kontrolní skupiny ošetří pouhým nosičem bez účinné látky. Spočítají se myši s ptosou 60 až 120 minut po podání zkoušené sloučeniny. Vyhodnocení zkoušek se provádí stejně, jak je uvedeno u testu 2).

4) Toxicita yohimbinu u myší

Zkouška se provádí Quintonovou metodou. Každá skupina, sestávající z 10 myší, se ošetří zkoušenou sloučeninou a nosičem bez účinné látky.

Po jedné hodině se podá zkoušené skupině intraperitoneálně subletální dávka yohimbinu v množství 20 ml/kg tělesné hmotnosti. Počet uhynulých myší se stanovuje 1 hodinu a 24 hodin po podání yohimbinu.

5) Inhibice křeče způsobené nikotinem

Zkouška se provádí na myších Stonovou metodou. Jednu hodinu po orálním ošetření se vstříkne intravenózně dávka 1,4 mg/kg nikotinu a jak u zkušební, tak u kontrolní skupiny se zaznamená vzniklá křeč nebo úmrtí.

6) Inhibice křeče vyvolané pentatetrazolem

Zkouška se provádí na myších modifikovanou metodou podle Banzigera a Hana. Každá skupina, sestávající ze šesti myší, se ošetří orálně zkoušenou sloučeninou a nosičem bez účinné látky. Jednu hodinu po ošetření se každému zvířeti podá intraperitoneálně 125 mg/kg pentatetrazolu a zaznamenává se křeč extenzoru spodního očního víčka.

7) Maximální inhibice elektrošoku

Zkouška se provádí na myších o hmotnosti 20 až 25 g metodou podle Swinyarada. Korneálními elektrodami se aplikují elektrošoky o těchto parametrech: 50 Hz, 45 mA a 0,4 sekundy. Za kritérium antikonvulzního (protiškubavého) působení se považuje dokonalá inhibice tonického spasmu extenzoru spodního očního víčka. Jednu hodinu před elektrošokem se zvířata ošetří orálně zkoušenými sloučeninami a nosičem bez účinné látky.

8) Antiperistaltické působení na myši

Antiperistaltické působení sloučenin se zkouší na myších o hmotnosti 20 až 25 g metodou podle Stickneye a spolupracovníků. Každá dávka zkoušené sloučeniny se podává orálně 60 minut před podáním 10% suspenze aktivního uhlí. Zároveň se podobným způsobem ošetří myši kontrolní skupiny za použití fyziologického roztoku nebo jiného nosiče. Za 20 minut po podání suspenze aktivního uhlí se myši usmrtí a stanoví se celková délka tenkého střeva a délka tenkého střeva naplněného aktivním uhlím. V procentech se vypočte inhibice se zřetelem na kontrolní skupinu. Antiperistaltický účinek se považuje za pozitivní, jestliže podíl tenkého střeva naplněného suspenzí aktivního uhlí nepřekračuje 50 % délky celkové tenkého střeva. Z takto transformovaných hodnot se vypočtou hodnoty ED_{50} .

9) Analgetické působení na myši (zkouška svíjení)

Zkouška se provádí na myších modifikovanou metodou Nebouldovou. Myším se podá intraperitoneálně 0,75% kyselina octová v množství 20 ml/kg a po dobu 5 minut se počítají charakteristické "reakce svíjení", přičemž se s počítáním začne od páté minuty od vyvolání reakce. Pozoruje se počet svíjení u ošetřených i u kontrolních zvířat. Inhibice se vyhodnotí v procentech se zřetelem na kontrolní skupinu.

Testy byly provedeny s těmito sloučeninami obecného vzorce Ib:

- 1 = 3-(2-amino-4-chlorfenyl)-2-iminothiazolidinhydrochlorid
- 2 = 3-(2-amino-5-chlorfenyl)-2-iminothiazolidinhydrochlorid
- 3 = 3-(2-amino-4-chlorfenyl)-2-imino-4-methylthiazolidindihydrochlorid
- 4 = 3-(2-amino-4-trifluormethylfenyl)-2-iminothiazolidinhydrochlorid
- 7 = 3-(2-amino-4-methoxyfenyl)-2-iminothiazolidindihydrochlorid
- 8 = 3-(2-amino-4-chlorfenyl)-2-iminothiazolidindi(ethansulfonát)
- 12 = 3-(2-amino-4-chlorfenyl)-2-imino-5-methylthiazolidinethansulfonát
- 13 = 3-(2-amino-4-methylfenyl)-2-iminothiazolidin
- 14 = 3-(4-aminofenyl)-2-imino-1,3-triazolidin

Výsledky testů jsou shrnuty v následujících tabulkách.

T a b u l k a I

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Antagonismus tetrabenazinové ptosy	
		ED ₅₀ , mg/kg	Terapeutický index
1	700	18,0	39,0
2	800	25,0	32,0
3	200	3,0	67,0
4	1 300	40,0	32,5
7	1 200	16,0	75,0
8	1 000	1,5	667,0
12	600	7,2	83,0
amitriptylin	225	12,0	18,7

T a b u l k a II

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Antagonismus reserpinové ptosy	
		ED ₅₀ , mg/kg	Terapeutický index
1	700	50	14,0
3	200	3	67,0
4	1 300	34	38,0
8	1 000	20	50,0
13	1 300	70	18,5
amitriptylin	225	65	3,5

T a b u l k a III

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Potenciace yohimbinové toxicity	
		ED ₅₀ , mg/kg	Terapeutický index
2	800	50,0	16,0
8	1 000	22,0	45,5
12	60	45,0	13,3
13	1 300	52,0	25,0
14	400	20,0	20,0
amitriptylin	225	12,5	18,0

T a b u l k a IV

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Inhibice letality nikotinem	
		ED ₅₀ , mg/kg	Terapeutický index
1	700	25,0	5,6
3	200	6,4	31,3
8	1 000	12,0	83,3
12	600	6,0	100,0
13	1 300	10,0	130,0
trihexylfenidyl	365	40,0	9,1

T a b u l k a V

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Inhibice pentatetrazolového spasmu	
		ED ₅₀ , mg/kg	Terapeutický index
1	700	22,0	31,8
2	800	78,0	10,2
3	200	7,8	25,6
4	1 300	160,0	8,1
8	1 000	14,0	71,4
12	600	15,0	40,0
trimethadion	2 050	490,0	4,3

T a b u l k a VI

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Inhibice maximálního elektrošoku	
		ED ₅₀ , mg/kg	Tetrapeutický index
1	700	70	10,0
3	200	14	14,2
8	1 000	80	12,5
12	600	12	30,0
trimethadion	2 050	400	5,3

T a b u l k a VII

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Inhibice intestinální peristaltiky	
		ED ₅₀ , mg/kg	Tetrapeutický index
4	1 300	66	19,70
4			
(diethansulfonát)	1 300	25	52,00
7 (diethansulfonát)	2 000	200	10,00
8	1 000	95	10,50
14	400	50	4,40
papaverin	380	185	2,01

T a b u l k a VIII

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Analgetické působení (zkouška škrbnutí)	
		ED ₅₀ , mg/kg	Terapeutický index
2	800	43	18,6
4	130		
(diethansulfonát)	1 300	160	8,1
8	1 000	170	5,9
12	600	34	17,7
13	1 300	160	8,1
paracetamol	510	180	2,9

T a b u l k a IX

Sloučenina číslo	LD ₅₀ mg/kg	Potenciace narkosy	
		ED ₅₀ , mg/kg	Terapeutický index
12	600	41,0	14,0
meprobamat	1 100	260,0	4,2

Farmaceutické prostředky, obsahující jako účinnou látku sloučeninu obecného vzorce Ib nebo její farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, se mohou připravit o sobě známými způsoby pro přípravu farmaceutických prostředků.

Tyto farmaceutické prostředky jsou s výhodou ve formě orálně podávatelných prostředků, jako jsou tablety, kapsle, povlečené tablety, roztoky, suspenze a podobné formy, nebo parenterálně podávatelných prostředků, jako jsou sterilní roztoky nebo suspenze.

Orálně podávatelné farmaceutické prostředky obsahují běžné nosiče, jako jsou například želatina, sorbitol, laktóza, cukr, škrob, fosforečnan vápenatý, polyvinylpyrrolidon, stearat hořečnatý, mastek, polyetylglykol, oxid křemičitý, natriumlaurylsulfát a podobné látky.

Prostředky pro parenterální podávání obsahují běžné nosiče pro takový typ prostředků, jako jsou například sorbitol, roztoky cukru, glycerinu, propylenglykol, etanol a podobně.

Denní dávka sloučeniny obecného vzorce Ib je obecně 0,1 až 1 000 mg/kg a s výhodou 1 až 100 mg/kg.

Způsob podle vynálezu blíže objasňují následující příklady praktického provedení, které však vynález nijak neomezuje.

P ř í k l a d 1

Příprava 2-imino-3-(4'-aminofenyl)thiazolidinu

Hydrogenuje se 1,1 g (0,005 mol) 2-imino-3-(4'-nitrofenyl)thiazolidinu ve 30 ml bezvodého dioxanu v přítomnosti 0,8 g 10% palladia na uhlí jako katalyzátoru. Katalyzátor se pak odstraní filtrací, filtrát se odpaří ve vakuu, krystalický zbytek se zpracuje etherem, zfiltruje se a usuší.

Získá se tak 0,68 g (70 % teorie) 2-imino-3-(4'-aminofenyl)thiazolidinu ve formě bezbarvých krystalů. Teplota tání je 148 °C (isopropano - petrolether).

Analýza pro $C_9H_{11}N_3S$ (molekulová hmotnost 193,3)

vypočteno: C 55,93 % H 5,74 % N 21,74 %

nalezeno: C 56,13 % H 5,83 % N 21,62 %

Chromatografie v tenké vrstvě (etanol - dioxan - koncentrovaný vodný amoniak 3:6:1)

$R_f = 0,6$.

P ř í k l a d 2

Příprava 2-imino-3-(2'-amino-4'-chlorfenyl)thiazolidindihydrochloridu

Směs 2,6 g (0,01 mol) 2-imino-3-(4'-chlor-2'-nitrofenyl)thiazolidinu a 11,3 g (0,05 molu) dihydrátu chloridu cínatého v etanolu se zahřívá pod inertním plynem na teplotu 70 °C. Reakce proběhne přibližně za 30 minut, což se projeví změnou barvy roztoku. Směs se vlije přibližně do 200 ml vody, etanol se odstraní za sníženého tlaku a pH zbytku se upraví na hodnotu 9 použitím 10% vodného roztoku hydroxidu sodného. Roztok se extrahuje třikrát vždy 50 ml chloroformu. Spojené organické fáze se promyjí vodou, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozpustí v metanolu, nasatí se chlorovodíkem a vytváření krystalů se navodí přidáním vody.

Získá se tak 1,2 g (40 % teorie) 2-imino-3-(2'-amino-4'-chlorfenyl)thiazolidindihydrochloridu ve formě bezbarvého krystalického prášku. Teplota tání je 185 °C (za rozkladu) (metanol - ether).

P ř í k l a d 3

Příprava 2-imino-3-(2'-amino-6'-chlorfenyl)thiazolidinethansulfonátu

Hydrogenuje se 2,96 g (0,011 7 mol) 2-chlor-6-nitro-N(2-thiokyanátoetyl)anilinu ve směsi 50 ml metanolu a 50 ml dichlormetanu v přítomnosti 0,3 g palladia na uhlí jako katalyzátoru. Ze směsi, ochlazené na teplotu 0 °C, se filtrací odstraní katalyzátor a do filtrátu se přidá 3,3 g (2,5 ml, 0,03 molu) ethansulfonové kyseliny. Získaná směs se míchá při shora uvedené teplotě po dobu dvou hodin a pak se za sníženého tlaku odpaří. Zbytek se zpracuje acetonem, zfiltruje se, promyje se acetonem a vysuší se.

Získá se tak 2,5 g (63 % teorie) 2-imino-3-(2'-amino-6'-chlorfenyl)thiozolidinethansulfonátu ve formě bezbarvých krystalů. Teplota tání je 168 až 170 °C (metanol - ether).

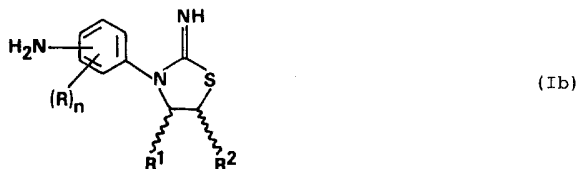
Analýza pro $C_{11}H_{18}ClN_3O_3S_2$

vypočteno: Cl 10,47 % N 12,39 % S 18,88 %

nalezeno: Cl 10,12 % N 12,40 % S 19,11 %

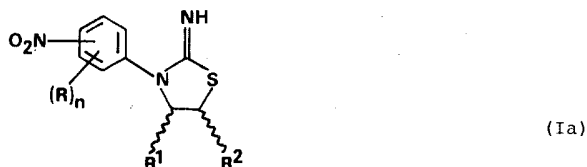
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů substituovaného 3-fenyliminothiazolidinu obecného vzorce Ib



kde znamená

R^1 a R^2 nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenmetylovou skupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo aminoskupinu a n 0,1 nebo 2, jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce Ia



kde R^1 , R^2 , R a n mají shora uvedený význam, a popřípadě se získaná sloučenina obecného vzorce Ib převádí na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukce provádí katalytickou hydrogenací.
3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se jako katalyzátoru používá palladia.
4. Způsob podle bodů 1 až 3 pro výrobu derivátu obecného vzorce Ib, kde znamenají R^1 a R^2 atomy vodíku, R atom chloru v poloze 4 se zřetelem na fenylový atom uhlíku vázaný na thiazolidinové jádro, n je 1 a kde aminoskupina je v poloze 2 se zřetelem na fenylový atom uhlíku vázaný na thiazolidinové jádro, a jeho farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce Ia, kde R^1 , R^2 , R a n mají

shora uvedený význam a kde nitroskupina je v poloze 2 fenylového kruhu, a popřípadě se získaná sloučenina převádí na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.

5. Způsob podle bodů 1 až 3 pro výrobu derivátů obecného vzorce Ib, kde znamenají R^1 atom vodíku, R^2 atom vodíku nebo metylovou skupinu, R atom chloru nebo metylovou skupinu v poloze 4 se zřetelem na fenylový atom uhlíku vázaný na thiazolidinové jádro, n je 1 a kde amono-skupina je v poloze 2 se zřetelem na fenylový atom uhlíku vázaný na thiazolidinové jádro, a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se redukuje sloučenina obecného vzorce Ia, kde R^1 , R^2 a n mají shora uvedený význam a kde nitroskupina je v poloze 2 fenylového kruhu, a popřípadě se získaná sloučenina převádí na farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou.