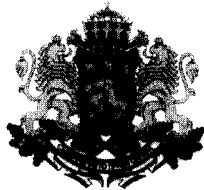


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 98896A

(51) C07D471/04 C07D487/08
A61K 31/495 A61K 31/41
C07D241/08 C07D241/04
C07D249/18 C07D249/12
C07D295/06 C07C229/16
C07D471/00 C07D249/00
C07D221/00

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 98896

(22) Заявено на 08.07.1994

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) MI92A000084 (32) 17.01.1992 (33) IT

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 3 | 31.03.1995

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

ANGELINI RICERCHE S.P.A.
SOCIETA' CONSORTILE, ., S.PALOMBA-
POMEZIA, S.PALOMBA-POMEZIA (IT);

(72) Изобретател(и):

BAIocchi, LEANDRO ., ROMA
(IT);

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124
София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:

PCT/ NO92/0 / 0195, 11.12.1992

(87) № и дата на PCT публикация:

93/126 / 33, 24.06.1993

(54) АЛКИЛОВИ ПРОИЗВОДНИ НА ТРАЗОДОНА

(57) Производните имат формула в която един от заместителите означава нисш алкил, а останалите са водород. Изобретението се отнася и до фармацевтични състави, които ги съдържат, до метод за тяхното получаване и до междинни съединения за синтезирането им.

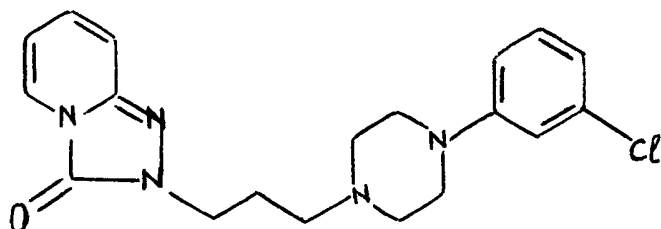
11 претенции, 0

BG 98896A

АЛКИЛОВИ ПРОИЗВОДНИ НА ТРАЗОДОНА

Изобретението се отнася до нови алкилови производни на тразодона, притежаващи фармакологична активност, до фармацевтични състави, съдържащи тези производни, до метод за получаването им, както и до междинни съединения в синтеза им.

Тразодонът с формула /T/ е лекарство, известно от двадесет години и широко използвано като антидепресант.



/T/

От друга страна, някои автори съобщават за диазепино-подобни клинични действия на това лекарство (Burger's Medicinal Chemistry, 4-th ed. /1981/).

Въпреки, че все още не е напълно изяснено, почти е сигурно, че механизмът на действие на тразодона е свързан с неговото вмешателство в системата на аминергично предаване на централната нервна система.

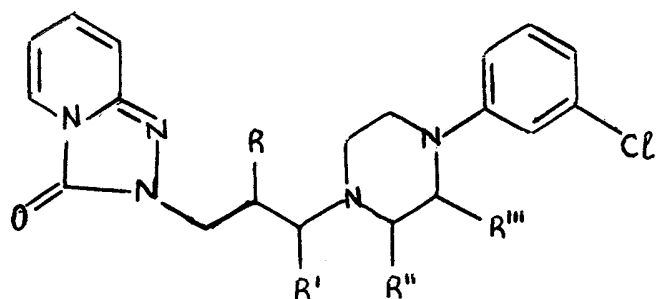
Изследванията от химическа гледна точка показват, че тразодонът в известна степен влияе върху следните рецептори:

	/% инхибиране/	
	$C = 10^{-5}M$	$C = 10^{-7}M$
алфа 1	98.2	49.0
алфа 2	75.1	под 45.0
сигма	81.7	под 45.0
серотонин 1	79.8	под 45.0
серотонин 2	102.8	78.3

хистамин 1	83.1	под 45.0
освобождаване на серотонин	96.0	под 45.0

По всяка вероятност някои случайни странични ефекти на тразодона, като хипотензия и приапизъм, се дължат на действието му върху адренергичните рецептори /алфа 1 и алфа 2/. Той /тразодонът/, обаче, няма участие, доколкото се простират знанията ни сега, във психофармакологичните действия.

Сега, неочаквано се установи, че съединенията с формула /I/



/I/

В която един от R, R', R'' и R''' означава C₁₋₃ алкилов радикал, а останалите са водород, както и техните присъединителни с физиологично приемливи органични или неорганични киселини соли, имат понижен афинитет към адренергични рецептори /виж следващата таблица/:

	алфа 1		серотонин 2	
	/% инхибиране/		/% инхибиране/	
	C = 10 ⁻⁷ M	C = 10 ⁻⁵ M	C=10 ⁻⁷ M	C=10 ⁻⁵ M
/I/ R=R'=R''=R''' =H	49	98	78	103
/I/ R=R'=R''=H; R'''=CH ₃	37	96	69	100
/I/ R=R'=R''=H; R'''=CH ₃	20	85	68	98
/I/ R'=R''=R''' =H; R=CH ₃	27	88	62	100
/I/ R=R''=R''' =H; R'=CH ₃	26	91	59	100

Освен това, съединенията с формула /I/ превъзхождат тразодона дори по отношение на показателите за ЛД₅₀.

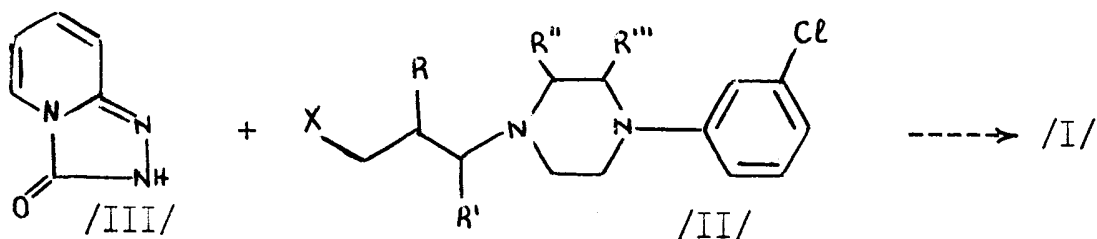
	ЛД ₅₀
/I/ R=R'=R''=R''' =H	200
/I/ R=R'=R''=H; R''' =CH ₃	300
/I/ R=R'=R''=H; R''' =CH ₃	600
/I/ R=R''=R''' =H; R' =CH ₃	300
/I/ R'=R''=R''' =H; R=CH ₃	600

Следователно, първият обект на изобретението е съединение с формула /I/, в която само един от заместителите R, R', R'' и R''' е C₁₋₃ алкилов радикал, а останалите означават водород, както и неговите присъединителни соли с физиологично приемливи органични или неорганични киселини.

Примери за подходящи физиологично приемливи неорганични и органични киселини са: хлороводородна, бромоводородна, фосфорна, сярна, млечна, янтарна, винена, лимонена, бензоена, нафталин-2-сулфонова, адипинова и пимелинова киселина.

За предпочитане, съединенията с формула /I/ се получават съгласно следната реакционна схема:

реакционна схема 1



в която R, R', R'' и R''' имат значенията, дадени по-горе и X е обичайна отцепваща се група, избрана от хлор, бром, -O-SO₂Алк и -O-SO₂Ар.

Етапът, показан на реакционна схема 1, по същество включва алкилирането на алифатна вторична аминогрупа и може да

се осъществи като се използват общоприети методи (J. March, Advanced Organic Chemistry, 3-rd Ed., J. Wiley & Sons, N.Y., p.364-365).

Съединението с формула /III/, за предпочитане, взаимодейства във вид на негова сол с алкален метал, като например, натриевата сол, която е описана в патент на САЩ № 3,381,009.

В отцепващите се групи $-O-SO_2$ Алк и $-O-SO_2$ Ар, Алк и Ар означават алкил и арил, съответно (J. March, Advanced Organic Chemistry, 3-rd Ed., J. Wiley, p. 312). За предпочитане, Алк е метил, а Ар е фенил, толил и p-бром-фенил.

Реакцията, за предпочитане, е между натриевата сол на съединението с формула /III/ и съединението с формула /II/ в присъствието на подходящ органичен разтворител или смес от органични разтворители, при температура от $40^{\circ}C$ до температурата на кипене на реакционната смес. Примери за подходящи органични разтворители са ароматни въглеводороди, алифатни алкохоли, както и смеси от тях.

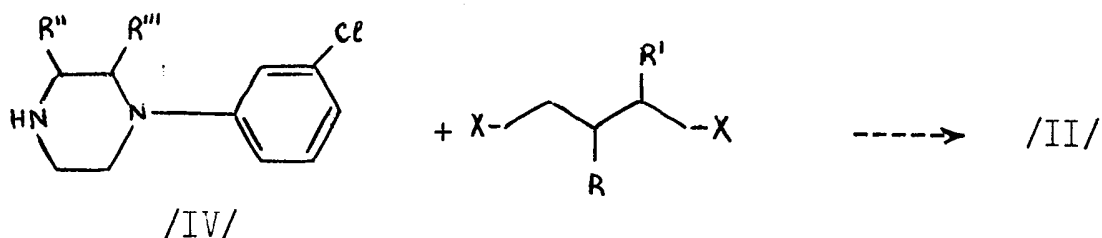
Примери за предпочитани ароматни въглеводороди са: бензен, толуен и ксилен. Примери за предпочитани алифатни алкохоли са: бутилов, трет.-бутилов, втор.-бутилов, изобутилов, пентилов, и трет.-пентилов алкохол. Предпочитан амид е диметилформамидът.

Междинното съединение с формула /II/ е ново.

Следователно, друг обект на изобретението е съединението с формула /II/, в която R, R', R'', R''' и X имат дадените по-горе значения.

Междинните съединения с формула /II/ могат да се получат съгласно следната реакционна схема:

реакционна схема 2



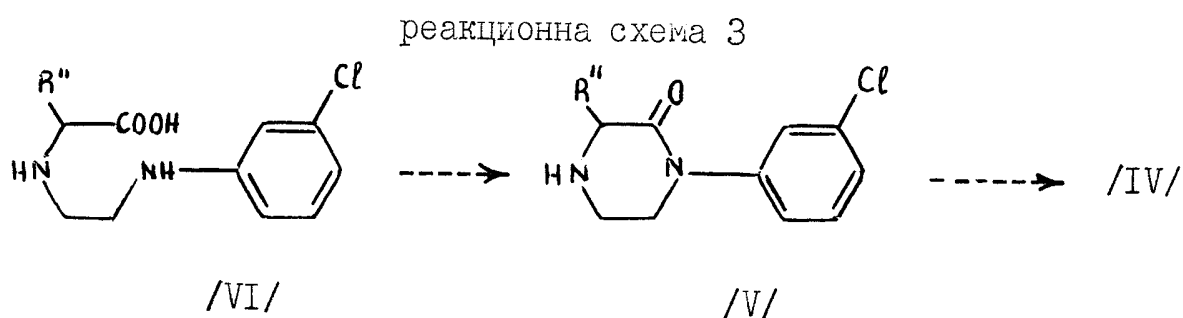
в която X, R, R', R'' и R''' имат значенията, дадени по-горе.

Етапът, показан на реакционна схема 2, за предпочитане се осъществява като се добавя пиперазиново съединение с формула /IV/ към водна смес от бифункционален алкилиращ агент с формула $X-CH_2-CHR-CHR'$ и подходящо производно на алкален метал.

Пиперазиновото съединение с формула /IV/ за предпочитане е разтворено в подходящ органичен разтворител, като например, ароматен въглеводород или кетон. Примери за подходящи ароматни въглеводороди са бензен, толуен и ксилен. Примери за подходящи кетони са ацетон и метилизобутилкетон.

Примери за подходящи производни на алкални метали са натриев и калиев карбонат или хидроксид.

Пиперазиновото съединение с формула /IV/, в което $R'''=R''=H$, е известно (G.B. Pollard et al., J.O.C. 24, 764 /1959/), докато съединенията с формула /IV/, в които R''' е водород, а R'' е C_{1-3} алкил, са нови и могат да се получат съгласно следващата реакционна схема



Затварянето на пръстена на 2-R''-/3-хлорфенил/-3,6-дизазакапронова киселина с формула /VI/, при което се получава съответният пиперазинон с формула /V/, за предпочитане се осъществява чрез взаимодействие на нисш естер на капроновата киселина с формула /VI/ с подходящ кондензиращ агент в присъствието на разтворител.

Примери за подходящи кондензиращи агенти са натриев хидрид, тионилхлорид и хлороводород.

Разтворителят се избира в зависимост от кондензиращия агент съгласно добре известни критерии на специалиста в тази област. Така например, когато кондензиращият агент е натриев хидрид, подходящи разтворители са ароматни въглеводороди, като бензен, толуен и ксилен, докато при кондензиращ агент тионилхлорид предпочитани разтворители са нисши халогенирани въглеводороди, като хлороформ и метиленхлорид.

Следващата редукция на пиперазиноните с формула /V/ до съответните пиперазинови съединения с формула /IV/ се провежда с обичаен редуктор, като литиево-алуминиев хидрид.

Както пиперазоните с формула /V/, така и 2-заместените /3-хлорфенил/-3,6-дизазапронови киселини с формула /VI/, в които R" е C₁₋₃алкил, са нови съединения.

Следователно, и те са обект на изобретението.

Съединенията с формула /I/ могат да имат асиметричен въглероден атом. И оттук, още един обект на изобретението са както отделните оптично-активни изомери с формула /I/, така и техните смеси.

Съединенията с формула /I/, съгласно изобретението, ще бъдат приложими във всички терапевтични области, в които тразодонът е доказал своята ефективност, като например, депресия, без да проявяват нежеланите странични ефекти на тразодона, като хипотензия и приапизъм. По-специално, съединенията с формула /I/, съгласно изобретението, са много обещаващи за лечението на страхови състояния /подтиснатост/.

На практика, при лечение, съединенията с формула /I/ и техните физиологично приемливи присъединителни с киселина соли могат да се прилагат като чиста субстанция, така, както са, но

се предпочита прилагането им във вид на фармацевтични състави.

Тези състави са друг обект на изобретението и съдържат терапевтично ефективно количество от едно или повече съединения с формула /I/ или от техни соли с физиологично приемливи киселини заедно с течни или твърди фармацевтични пълнители, подходящи за общо или локално приложение.

Фармацевтичните състави, съгласно изобретението, могат да бъдат твърди, като таблетки, хапчета със захарно покритие, капсули, прахови и бавно освобождаващи се форми или полутвърди, като супозитори, кремове и мехлеми, или в течна форма, като разтвори, суспензии и емулсии.

Освен обичайните пълнители, съставите могат да съдържат подходящи фармацевтични добавки, като консерванти, стабилизатори, емулгатори, соли за регулиране на осмотичното налягане, буфери, ароматизиращи и оцветяващи агенти.

При по-специални случаи на лечение съставите, съгласно изобретението, могат да съдържат други съвместими активни компоненти, чието едновременно прилагане е терапевтично целесъобразно.

На практика, при лечение, ефективното количество от съединение с формула /I/, което ще се прилага, може да варира в много широки граници в зависимост от известни фактори, като необходимото конкретно лечение, фармацевтичните състави, начина на прилагане, телесното тегло и ефективността на използваното конкретно съединение, съгласно изобретението. Но, оптималното ефективно количество може лесно да се определи, като се приложат прости рутинни методи.

Най-общо, дневната доза от съединенията с формула /I/ е за предпочитане в границите от 10 до 600 мг; като, поради липсата на странични ефекти, тази доза може да се завиши до 1200 мг.

Фармацевтичните състави, съгласно изобретението, могат

да се приготвят като се следват обичайните методи на фармацевтичната химия, включващи смесване, гранулиране и пресоване, ако е необходима, или различни начини на смесване и разтваряне на ingredientите, приемливи за получаване на желаня краен продукт.

Следващите примери илюстрират по-добре изобретението:

Пример 1

1-/3-хлорфенил/-3-метил пиперазин-2-он

/формула /V/, R" = CH₃/

Разтвор на 76 г N-/3-хлорфенил/-етилдиамин /J. Med. Chem. 9, стр. 858-60 /1966//, 60 мл етил 2-бромпропионат и 63 мл триетиламин в 400 мл толуен, се кипи под обратен хладник в продължение на 15 часа.

След охлаждане, разтворът се промива с вода, суши се чрез ацеотропна дестилация и постепенно се прибавят 9 г натриев хидрид /маслена суспензия, 60%/. След прибавяне на натриевия хидрид се наблюдава спонтанно загряване на сместа.

Реакционната смес се разбърква при температура 60°C /външно загряване/ в продължение на 1.5 часа, след което се охлажда. Прибавя се вода и органичната фаза се отделя, суши се и се изпарява при понижено налягане. Остатъкът /48 г/ се дестилира, като се получават 35 г 1-/3-хлорфенил/-3-метил пиперазин-2-он /т.к. 160°C при 0.5 ммHg/.

Хидрохлоридната сол на това съединение се топи при 170.5-171°C.

Пример 2

1-/3-хлорфенил/-3-етил пиперазин-2-он

/формула /V/, R" = C₂H₅/

Разтвор на 102 г N-/3-хлорфенил/-етилдиамин, 117 г етил 2-бромбутират и 84 мл триетиламин в 500 мл толуен се кипи под обратен хладник в продължение на 6 часа. Разтворът се охлажда

да, промива се с вода и разтворителят се отделя при понижено налягане.

Масленият остатък /175 г/ се суспендира в 650 мл разтвор на 2М натриева основа и сместа се нагрява при 70°C при енергично разбъркване до пълно разтваряне на маслото /след около 2 часа/. Полученият разтвор се подкислява и твърдата утайка се събира чрез филтруване. Така се получава /3-хлорфенил/-2-етил-3,6-диазакапронова киселина /формула /VI/, R" = етил/ с т.т. 207-208°C. Елементният анализ съответства на формулата C₁₂H₁₇ClN₂O₂.

76.1 г тионилхлорид се прибавят на капки към разтвор на гореспоменатата киселина в 1.8 л хлороформ. Получената смес ее кипи 3 часа, разтворителят се отделя чрез изпаряване и остатъкът се суспендира в разтвор на 70 мл триетиламин в 1.8 л толуен. След 2 часа разбъркване при температура 70°C, разтворът се охлажда, филтрува се, за да се отстрани хидрохлоридът на триетиламина и се изпарява при понижено налягане. Остатъкът се дестилира и се събират фракциите, кипящи между 195 и 200°C при 0.3 ммHg.

Хидрохлоридната сол на съединението от заглавието се топи при 149-152°C.

Пример 3

1-/3-хлорфенил/-3-етил пиперазин

/формула /IV/, R" = C₂H₅/

Разтвор на 66 г от пиперазинона, получен в пример 2, в 350 мл етилов етер, се прибавя при интензивно разбъркване, на капки към суспензия от 31.5 г литиево-алуминиев хидрид в 650 мл етилов етер. Прибавянето се извършва така, че разтворителят слабо да кипи.

След като приключи прибавянето, получената смес се кипи под обратен хладник в продължение на 2 часа и излишъкът от хидри-

да се разлага с вода, като получената органична фаза се отделя с помощта на общоприетите методи за това.

Хидрохлоридната сол на съединението от заглавието се прекристализира от изопропилов алкохол и има т.т. 179-181°C.

Пример 4

1-/3-хлорфенил/-3-метил-пиперазин

/формула /IV/, R" = CH₃/

Като се следва процедурата, описана в пример 3, но се и използва пиперазинонът, получен в пример 1, се получава 1-/3-хлорфенил/-3-метил пиперазин. Неговата хидрохлоридна сол се топи при 178-178.5°C /от етилацетат/.

Пример 5

1-/3-хлорфенил/-4-/3-хлор-2-метилпропил/-пиперазин

/формула /II/, R = CH₃, R' = R" = R''' = H/

40 г 3-хлорфенил пиперазин, разтворени в 50 мл толуен, се прибавят на капки, при интензивно разбъркване, към смес от 150 мл 1-бром-3-хлор-2-метилпропан, 55 г калиев карбонат и 4 мл вода, загрята до 60°C. След като приключи прибавянето, реакционната смес се разбърква в продължение на 48 часа. Твърдото вещество се отфилтрува, летливата част се отделя чрез изпаряване и остатъкът се хроматографира върху колона от силикагел, елуиране със смес от хексан:етилацетат = 1:1.

25 г от така получения продукт се използват в следващата реакция.

Хидрохлоридната сол на съединението от заглавието се топи при 178-179°C /от изопропилов алкохол/.

Пример 6

Като се следва процедурата, описана в пример 3 и подходящи съединения с формула /IV/ взаимодействат с подходящи ди-

халогеналкани, се получават следните съединения с формула /II/:

1-/3-хлорфенил/-4-/3-хлор-1-метилпропил/ пиперазин

/R' = CH₃, R = R'' = R''' = H/

Дихидрохлоридната сол има т.т. 160-162°C /с разлагане/;

1-/3-хлорфенил/-4-/3-хлорпропил/-3-метил-пиперазин

/R'' = CH₃, R = R' = R''' = H/

Дихидрохлоридната сол има т.т. 174-176°C /с разлагане/.

Пример 7

2-I3-I4-/3-хлорфенил/-1-пиперазинI-2-метилпропилI-1,2,4-

триазолI4,3-aI-пиридин-3-/2H/-он

/формула /I/, R = CH₃, R' = R'' = R''' = H/

Смес от 43 г от продукта, получен в пример 5, 23.6 г натриева сол на 1,2,4-триазолI4,3-aI-пиридин-3-/2H/-он /италийска патентна заявка № 27806/65/, 300 мл ксилен и 30 мл изобутилов алкохол се нагрива под обратен хладник в продължение на 8 часа. Реакционната смес се разрежда с равен обем вода и полученият остатък чрез отделяне на разтворителите от органичната фаза се превръща в съответната хидрохлоридна сол с помощта на разтвор на 2M солна киселина. След прекристализация от вода се получават 35 г от продукт, който се топи при температура 196-198°C.

Елементният анализ и спектрофотометричните данни потвърждават структурата на съединението от заглавието.

Пример 8

Като се следва процедурата, описана в пример 7, се получават следните съединения с формула /I/:

2-I3-I4-/3-хлорфенил/-1-пиперазинилI-3-метилпропилI-1,2,4-

триазол-I4,3-aI-пиридин-3-/2H/-он /R' = CH₃, R = R'' = R''' =

H/ /от 1,2,4-триазол-I4,3-aI-пиридин-3-/2H/-он и съединението

с формула /II/, в което R = R'' = R''' = H, R' = CH₃/

Дихидрохлорид хидратът има т.т. 184-194°C;

2-І3-І4-/3-хлорфенил/-1-/2-етил/-пиперазинилІ-пропилІ-1,2,4-триазолІ4,3-аІ-пиридин-3/2Н/-он /R" = етил, R = R' = R''' = Н/ /от 1,2,4-триазол-І4,3-аІ-пиридин-3-/2Н/-он и съединението с формула /II/, в което R" е етил, а R = R' = R''' = Н/

Хидрохлоридната сол има т.т. 180-182°C;

2-І3-І4-/3-хлорфенил/-1-/2-метил/-пиперазинилІ-пропилІ-1,2,4-триазол-І4,3-аІ-пиридин-3/2Н/-он /R" = CH₃, R = R' = R''' = Н/ /от 1,2,4-триазол-І4,3-аІ-пиридин-3-/2Н/-он и съединението с формула /II/, в което R" = CH₃, R = R' = R''' = Н/

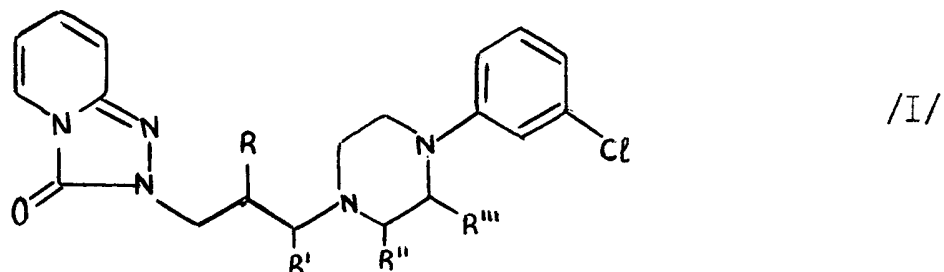
Хидрохлоридната сол има т.т. 189-190°C;

2-І3-І4-/3-хлорфенил/-1-/3-метил/-пиперазинилІ-пропилІ-1,2,4-триазол-І4,3-аІ-пиридин-3/2Н/-он /R''' = CH₃, R = R' = R" = Н/ /от 1,2,4-триазол-І4,3-аІ-пиридин-3-/2Н/-он и съединението с формула /II/, в което R''' = CH₃, R = R' = R" = Н/

Хидрохлоридната сол има т.т. 178-180°C.

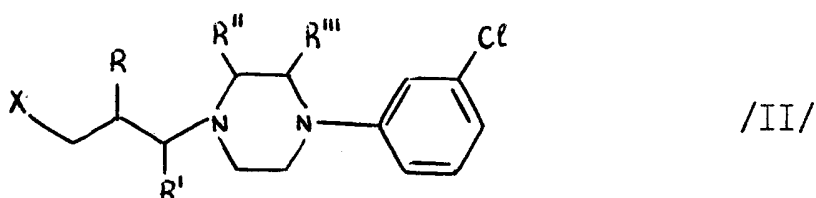
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула /I/



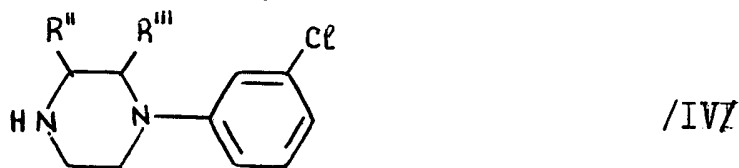
в която един от заместителите R, R', R'' и R''' е C₁₋₃алкил, а останалите означават водород, техните присъединителни с физиологично приемливи органични или неорганични киселини соли.

2. Съединение с формула /II/



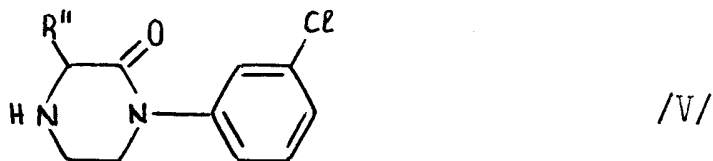
в която само един от заместителите R, R', R'' и R''' е C₁₋₃алкил, а останалите означават водород и X е обичайна отцепваща се група, избрана от хлор, бром, -SO₂Алк и -SO₂Ар, където Алк означава алкил, а Ар означава арил.

3. Съединение с формула /IV/



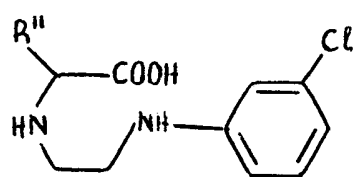
в която R''' е водород и R'' е C₁₋₃алкил.

4. Съединение с формула /V/



в която R'' е C₁₋₃алкил.

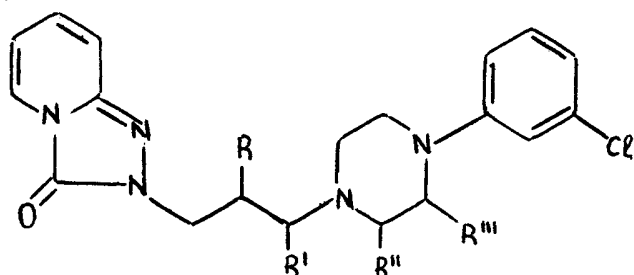
5. Съединение с формула /VI/



/VI/

в която R'' е C_{1-3} алкил.

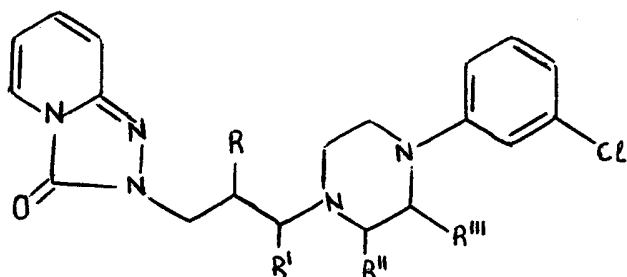
6. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа терапевтично ефективно количество от съединение с формула /I/



/I/

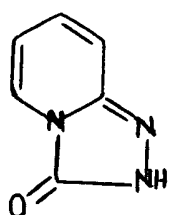
в която само един от заместителите R , R' , R'' и R''' е C_{1-3} алкил, а останалите означават водород или от негова присъединителна с физиологично приемлива органична или неорганична киселина сол, заедно с фармацевтично приемлив носител, поне.

7. Метод за получаване на съединение с формула /I/



/I/

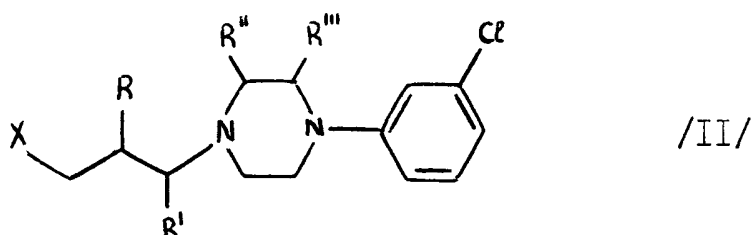
в която само един от заместителите R , R' , R'' и R''' е C_{1-3} алкил, а останалите означават водород и на неговите присъединителни с физиологично приемливи органични или неорганични киселини соли, характеризиращ се с това, че съединение с формула /III/



/III/

или негова сол с алкален метал взаимодейства с пиперазин с фор-

мула /II/



в която R, R', R'' и R''' имат дадените по-горе значения и X е обичайна отцепваща се група, избрана от хлор, бром, $-SO_2\text{Алк}$ и $-SO_2\text{Ар}$, където Алк означава алкил, а Ар е арил, в присъствието на подходящ органичен разтворител и при температура от 40°C до температурата на кипене на реакционната смес.

8. Метод, съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че органичният разтворител е ароматен въглеводород, алифатен алкохол, амид или смес от тях.

9. Метод, съгласно претенция 8, характеризиращ се с това, че ароматният въглеводород е бензен, толуен или ксилен.

10. Метод, съгласно претенция 8, характеризиращ се с това, че алифатният алкохол е бутилов, трет.-бутилов, втор.-бутилов, изобутилов, пентилов или трет.-пентилов.

11. Метод, съгласно претенция 8, характеризиращ се с това, че амидът е диметилформамид.