

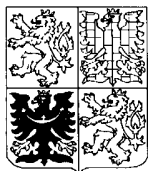
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 450

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.07.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.08.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19835918**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/05399**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/07988**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/73

C 07 D 213/74

A 61 K 31/4412

A 61 P 25/08

(71) Přihlašovatel:

ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH,
Radebeul, DE;

(72) Původce:

Lankau Hans-Joachim, Weinböhla, DE;
Unverferth Klaus, Dresden, DE;
Arnold Thomas, Radebeul, DE;
Bartsch Reni, Hermsdorf, DE;
Rostock Angelika, Dresden, DE;
Granik Vladimír, Moscow, RU;
Grizik Sofia, Moscow, RU;

(74) Zástupce:

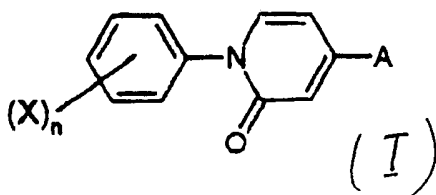
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Nové 4-amino-1-arylpyridin-2-ony, které mají
antikonvulsivní účinek a způsob jejich přípravy**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových 4-amino-1-aryl-pyridine-2-onů obecného vzorce I, kde $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ a X je atom vodíku, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo atom halogenu a A je amino, C_1 - C_4 -alkylamino, C_1 - C_4 -dialkylamino, morfolino, piperidino nebo pyrrolidino. Také se týká způsobu přípravy těchto látek a jejich použití jako léčiv, zejména pro léčení různých forem epilepsie.



04.04.01

JUDr. Otakar Švorčík
advokát
Háfkova 2, 120 00 Praha 2

2001-450

Nové 4-amino-1-arylpyridin-2-ony, které mají antikonvulsivní účinek a způsob jejich přípravy

Oblast techniky

Vynález se týká nových 4-amino-1-arylpyridin-2-onů, způsobu jejich přípravy a jejich použití jako léčiv, obzvláště léčení různých forem epilepsie.

Dosavadní stav techniky

4-Aminopyridin-2-ony nesubstituované poloze 1 se získají, způsobem podle stavu techniky, reakcí 4-hydroxy-1H-pyridin-2-onů s aminovými deriváty [Synthesis; 9 (1984); 765-766)]. Další arylace v poloze 1 pro získání sloučenin obecného vzorce 1 není možná, takže sloučeniny podle předloženého vynálezu nemohou být připraveny tímto způsobem.

Jiný způsob popisuje syntézu 1-aryl-4-amino-3-kyano-5-alkoxykarbonylpyridin-2-onů [Chem. Ber. 114(11); (1981); 3471-3484]. Jelikož dimerní estery kyseliny kyanoctové jsou použity jako výchozí materiály v tomto způsobu, substituenty musí být polohách 3 a 5 na pyridin-2-onu, takže sloučeniny podle předloženého vynálezu nemohou být získány ani tímto způsobem.

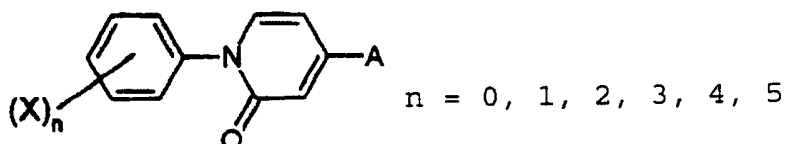
4-Amino-1-arylpyridin-2-ony obecného vzorce 1 dosud nebyly popsány.

Je známo velké množství sloučenin, které mají antikonvulsivní účinek. Avšak stále přetrvává velká potřeba nových antikonvulsantů, protože dokonce ani nyní nemůže být stále velké množství epileptických poruch uspokojivě léčeno.

Předložený vynález je založen na výrobě dostupných nových sloučenin, které mají příznivé farmakologické vlastnosti a které mohou být používány konkrétně jako léčiva, která mají antiepileptický účinek.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká nových sloučenin, kterými jsou 4-amino-1-arylpyridin-2-ony obecného vzorce 1



ve kterém

X = atom vodíku, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo atom halogenu a

A = amino, C₁-C₄-alkylamino, C₁-C₄-dialkylamino, morfolino, piperidino nebo pyrrolidino.

Příklady sloučenin obecného vzorce 1 jsou:

4-amino-1-fenylpyridin-2-on

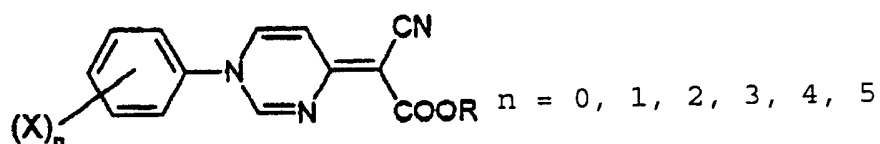
4-amino-1-(2-chlorfenyl)pyridin-2-on

4-amino-1-(4-chlorfenyl)pyridin-2-on

4-amino-1-(2-methylfenyl)pyridin-2-on

4-amino-1-(3-methylfenyl)pyridin-2-on
4-amino-1-(4-methylfenyl)pyridin-2-on
4-amino-1-(4-methoxyfenyl)pyridin-2-on
4-amino-1-(4-trifluormethoxyfenyl)pyridin-2-on
4-amino-1-(2,6-dichlorfenyl)pyridin-2-on
4-amino-1-(2-fluorfenyl)pyridin-2-on
4-amino-1-(4-fluorfenyl)pyridin-2-on
4-amino-1-(2,6-difluorfenyl)pyridin-2-on
4-amino-1-(2-chlor-4-fluorfenyl)pyridin-2-on
1-(2-chlorfenyl)-4-dimethylaminopyridin-2-on
1-(2-chlorfenyl)-4-(4-morfolino)pyridin-2-on

Podle předloženého vynálezu mohou být sloučeniny obecného vzorce 1 připraveny novým způsobem reakcí sloučenin obecného vzorce 2



ve kterém

X = atom vodíku, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo atom halogenu a

R = C₁-C₄-alkyl.

Pyrimidinové deriváty obecného vzorce 2 mohou být syntetizovány jednoduchým způsobem (Chem. Heterocycl. Compd.; 24(8); (1988); 914-919; Khim. Geterotsikl. Soedin.; 8; (1988); 1109-1114).

Sloučeniny obecného vzorce 1 se připravují ve dvou krocích. Pyrimidinové deriváty obecného vzorce 2 se zahřívají na teplotu 50°C až 150°C v alkalickém médiu, výhodně 5 až 50 % roztoku hydroxidu sodného po 0,1 až 10 hodin, výhodně po jednu hodinu. Směs se potom zahřívá na teplotu 100°C až 200°C se silnými kyselinami, výhodně 50 až 98 % kyselinou sírovou po 10 až 30 minut. Primární aminová skupina může být mono- nebo dialkylována známými způsoby. Alkylace se výhodně provádí používající dimethylsulfát, methyljodid, 1,4-dibrombutan, 1,5-dibrompentan nebo di(2-chlorethyl)ether.

Sloučeniny obecného vzorce 1 podle předloženého vynálezu jsou vhodné pro výrobu farmaceutických kompozic. Tyto farmaceutické kompozice obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce 1 podle předloženého vynálezu.

Pro výrobu farmaceutických přípravků mohou být použity obvyklé farmaceutické excipienty a činidla.

Léčiva mohou být podávána, například parenterálně (například intravenózně, intramuskulárně, subkutánně) nebo alternativně orálně.

Vhodné formy podávání se připraví způsoby, které jsou obecně známy a obvyklé ve farmaceutické praxi.

Zkoumání sloučenin podle předloženého vynálezu prokázalo, že tyto sloučeniny mají silné antikonvulsivní působení.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu byly testovány na

jejich antikonvulsivní působení in vivo po i.p. podání myším nebo (po p.o. podání) krysám podle mezinárodních obvyklých standardů (Pharmac. Weekblad. Sc. Ed. 14, 132 (1992) a Antiepileptic Drugs, Third Ed., Raven Press, New York 1989).

Například u sloučeniny 4-amino-1-fenylpyridin-2-on (Příklad 1) u krys byla ED_{50} (p.o.) určena jako 3,1 mg/kg pro maximální elektrošok a $ED_{50} = 200$ mg/kg pro rotorod. Ve srovnání s tím známá antiepileptika buď působí pouze v relativně vysokých dávkách u modelu maximálního elektrošoku nebo mají relativně silné nežádoucí (neurotoxické) vedlejší účinky.

Tabulka 1

Sloučenin a podle příkladu č.	X	A	Test ¹	Dávka ²	Působení ³
1	H	NH ₂	MES Rotorod	10 100	30 40
2	4-Cl	NH ₂	MES Rotorod	100 300	30 0
3	4-CH ₃	NH ₂	MES Rotorod	30 30	100 0
4	2-CH ₃	NH ₂	MES Rotorod	30 100	70 0
5	4-CH ₃ -O	NH ₂	MES Rotorod	30 300	30 0
6	4-CF ₃ -O	NH ₂	MES Rotorod	100 300	70 0

7	3-CH ₃	NH ₂	MES	30	100
			Rotorod	30	0
8	3-Cl	NH ₂	MES	100	50
			Rotorod	100	15
9	2-Cl, 6-Cl	NH ₂	MES	100	70
			Rotorod	300	0
10	4-F	NH ₂	MES	10	30
			Rotorod	100	0
11	2-Cl, 3-Cl	NH ₂	MES	30	30
			Rotorod	100	30
12	2-F	NH ₂	MES	30	100
			Rotorod	100	15
13	2-Cl	NH ₂	MES	10	70
			Rotorod	30	15
14	2-F, 6-F	NH ₂	MES	30	100
			Rotorod	30	0
15	2-Cl, 4-F	NH ₂	MES	10	100
			Rotorod	100	30
16	2-Cl	N(CH ₃) ₂	MES	30	30
			Rotorod	30	0
17	2-Cl	N(CH ₂ CH ₂)O	MES	30	100
			Rotorod	30	0
Srovnávací látka					
Karbamazepin			MES	100	100
			Rotorod	100	60
Valproát			MES	100	10
			Rotorod	100	0

Poznámky k Tabulce 1:

1) Myš i.p.: MES = maximální elektrošok Rotorod = neurotoxicita

2) v mg/kg

3) v % ochráněných zvířat,

resp. % zvířat, které mají viditelné neurotoxické působení

Zjištěný antikonvulsivní účinek a nízké vedlejší účinky nárokováných sloučenin umožňují přípravu nových léčiv pro léčení epilepsií různých forem.

Příklady provedení vynálezu

Příprava sloučenin podle předloženého vynálezu detailněji vysvětlena v následujících příkladech.

Příklady poskytují pouze ilustrativní výčet, který nepředstavuje omezení předloženého vynálezu.

Obecný způsob přípravy sloučenin obecného vzorce 1 podle Tabulky 1, Příklady 1-15

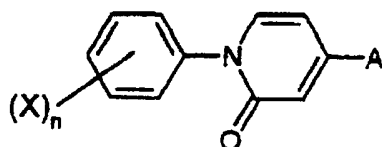
Obecný způsob syntézy

0,05 molů pyrimidinového derivátu obecného vzorce 2 se zahřívá za teploty zpětného toku po jednu hodinu v 100 ml 10 % roztoku hydroxidu sodného. Po ochlazení se reakční směs filtruje a odfiltované residuum se promývá dvakrát pokaždé 50 ml vody. Pevná látka se zpracovává 100 ml 75 % kyseliny sírové a zahřívá na teplotu 180°C v předehtřivané olejové lázni. Po několika minutách (reakční doba podle Tabulky 2) se reakční směs rychle ochladí, zředí 200 ml vody a alkalizuje používající roztok amonia. Precipitát se separuje a rekrystalizuje.

Obecný způsob přípravy sloučenin obecného vzorce 1 podle Tabulky 1, Příklady 16 a 17

4-aminopyridin-2-on (Příklady 1-15), připravený podle obecného způsobu syntéz se alkyluje používající vhodné alkylační činidlo jako je dimethylsulfát nebo di(2-chlorethyl)ether v přítomnosti methoxidu sodného. Reakční směs se vleje do vody. Precipitát se separuje a rekrystalizuje.

Tabulka 2



Příkl ad č.	X	A	Reakč ní doba (min)	Rekrystaliz ace z:	Teplo ta tání (°C)	Výtěž ek (%)
1	H	NH ₂	15	Ethanol	288	67
2	4-Cl	NH ₂	15	Methanol	312	71
3	4-CH ₃	NH ₂	15	Ethanol	283	38
4	2-CH ₃	NH ₂	30	Methanol	267	31
5	4-CH ₃ -O	NH ₂	15	Isopropanol	298	21
6	4-CF ₃ -O	NH ₂	10	Methanol	296	44
7	3-CH ₃	NH ₂	20	Isopropanol	243	40
8	3-Cl	NH ₂	15	Methanol	285	62

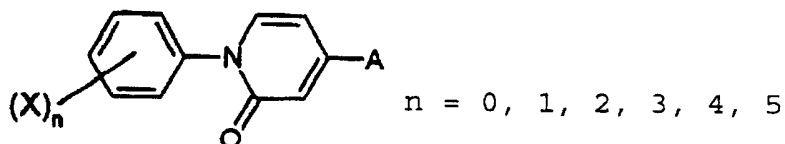
9	2-Cl, 6- Cl	NH ₂	20	Isopropanol	282	46
10	4-F	NH ₂	15	Isopropanol	283	58
11	2-Cl, 3- Cl	NH ₂	11	Isopropanol	270	32
12	2-F	NH ₂	15	Ethanol	270	55
13	2-Cl	NH ₂	15	Ethanol	259	64
14	2-F, 6-F	NH ₂	15	Isopropanol	216	51
15	2-Cl, 4- F	NH ₂	20	Isopropanol	255	66
16	2-Cl	N(CH ₃) ₂	15	Isopropanol	185	68
17	2-Cl	N(CH ₂ CH ₂)O	15	Isopropanol	183	52

Zastupuje:

dr. O. Švorčík

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nové sloučeniny obecného vzorce 1



ve kterém

X = atom vodíku, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo atom halogenu a

A = amino, C₁-C₄-alkylamino, C₁-C₄-dialkylamino, morfolino, piperidino nebo pyrrolidino.

2. Sloučeniny podle nároku 1:

4-amino-1-fenylpyridin-2-on

4-amino-1-(2-chlorfenyl)pyridin-2-on

4-amino-1-(4-chlorfenyl)pyridin-2-on

4-amino-1-(2-methylfenyl)pyridin-2-on

4-amino-1-(3-methylfenyl)pyridin-2-on

4-amino-1-(4-methylfenyl)pyridin-2-on

4-amino-1-(4-methoxyfenyl)pyridin-2-on

4-amino-1-(4-trifluormethoxyfenyl)pyridin-2-on

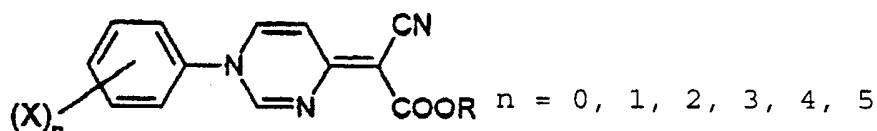
4-amino-1-(2,6-dichlorfenyl)pyridin-2-on

4-amino-1-(2-fluorfenyl)pyridin-2-on

4-amino-1-(4-fluorfenyl)pyridin-2-on

4-amino-1-(2,6-difluorfenyl)pyridin-2-on
 4-amino-1-(2-chlor-4-fluorfenyl)pyridin-2-on
 1-(2-chlorfenyl)-4-dimethylaminopyridin-2-on
 1-(2-chlorfenyl)-4-(4-morfolino)pyridin-2-on

3. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce 1, **vyznačující se tím**, že sloučenina obecného vzorce 2



ve kterém

X = atom vodíku, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo atom halogenu a

R = C₁-C₄-alkyl,

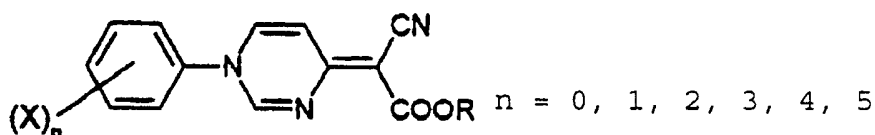
se zahřívá na teplotu 50°C až 150°C v alkalickém médiu po dobu 0,1 až 10 hodin a potom se zahřívá na teplotu 100°C až 200°C se silnou kyselinou po dobu 10 až 30 minut.

4. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce 1 podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se výhodně používá 5 až 50 % roztok hydroxidu sodného.

5. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce 1 podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že zahřívání se provádí výhodně po jednu hodinu v alkalickém médiu.

6. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce 1 podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se výhodně používá 50 až 98 % kyselina sírová.

7. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce 1, ve kterém A = C₁-C₄-alkylamino, C₁-C₄-dialkylamino, morfolino, piperidino nebo pyrrolidino, **vyznačující se tím**, že sloučenina obecného vzorce 2



ve kterém

X = atom vodíku, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, trifluormethyl, trifluormethoxy nebo atom halogenu a

R = C₁-C₄-alkyl ,

se zahřívá na teplotu 50°C až 150°C v alkalickém médiu po dobu 0,1 až 10 hodin, potom se zahřívá na teplotu 100°C až 200°C se silnou kyselinou po dobu 10 až 30 minut a potom se alkyluje v alkalickém médiu.

8. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce 1 podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že alkylace se výhodně provádění pomocí dimethylsulfátu, methyljodidu, 1,4-dibrombutanu, 1,5-dibrompentanu nebo di(2-chlorethyl)etheru.

9. Farmaceutické přípravky, **vyznačující se tím**, že jako

účinnou látku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce 1 a, je-li to vhodné, farmaceutické excipienty a činidla.

10. Farmaceutické přípravky podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že jako účinnou látku obsahují alespoň jednu sloučeninu podle nároku 2.

11. Použití sloučenin obecného vzorce 1 pro přípravu léčiv pro léčení epileptických poruch různých forem.

12. Použití sloučenin podle nároku 2 pro přípravu léčiv pro léčení epileptických poruch různých forem.

Zastupuje:

dr. O. Švorčík