



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202053

(11) (B2)

/22/ Přihlášeno 07 09 76
/21/ /PV 5802-76/

(51) Int. Cl.³
C 07 D 285/06
C 07 D 231/06

(40) Zveřejněno 17 09 79

(45) Vydáno 15 03 83

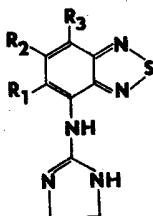
(72) Autor vynálezu NEUMANN PETER, BERN /ŠVÝCARSKO/

(73) Majitel patentu WANDER AG, BERN /ŠVÝCARSKO/

(54) Způsob přípravy nových 4-[2-imidazolin-2-yl-amino]-2,1,3-benzothia-
diazolových derivátů

1

Vynález se týká způsobu přípravy nových 4-(2-imidazolin-2-yl-amino)-2,1,3-benzothia-
diazolových derivátů obecného vzorce I,

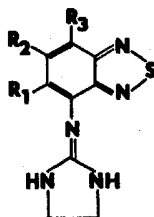


(I)

kde představuje R_1 , R_2 a R_3 navzájem nezávisle atom vodíku, atom halogenu a alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nitroskupinu, vždy však alespoň jeden představuje atom vodíku.

Ve sloučenině obecného vzorce I představuje atom halogenu vždy s výhodou atom bromu nebo chloru.

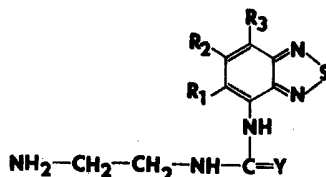
Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také ve své tautomerní formě, která má obecný vzorec Ia,



(Ia)

kde mají R_1 , R_2 a R_3 již uvedený význam. Jakkoliv se vynález rovněž týká sloučenin obecného vzorce Ia, popřípadě způsobu jejich přípravy, z praktických důvodů se sloučeniny obecného vzorce I a Ia zahrnují v obecném vzorci I.

Sloučeniny obecného vzorce I se způsobem podle vynálezu připraví tak, že se sloučeniny obecného vzorce II,



(II)

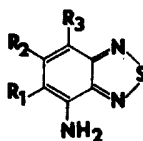
kde mají R_1 , R_2 a R_3 již uvedený význam a Y představuje atom kyslíku nebo síry, podrobí uzavření kruhu.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou převádět na své soli a naopak se soli mohou převádět na sloučeniny obecného vzorce I.

Uzavření kruhu sloučeniny obecného vzorce II se provádí účelně v inertním rozpouštědle, s výhodou v alkoholu s 1 až 5 atomy uhlíku, jako je methanol nebo ethanol, ve vodě nebo v dimethylformamidu atd. při teplotě 20 až 150 °C, s výhodou při teplotě 60 až 110 °C, účelně v přítomnosti zásad, například hydroxidů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je hydroxid draselný nebo sodný, nebo v přítomnosti sloučenin těžkých kovů, jako je například kysličník rtuti nebo octan olovnatý.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I se mohou z reakční směsi izolovat o sobě známým způsobem, například extrakcí, vysrážením, vytvořením soli atd., a mohou se čistit o sobě známým způsobem, například překrystalováním.

Sloučeniny obecného vzorce II, používané jako výchozí látky, se mohou připravit tak, že se nechají reagovat 4-amino-2,1,3-benzothiadiazoly obecného vzorce III,



(III)

kde R_1 , R_2 a R_3 mají již uvedený význam, s fosgenem nebo thiofosgenem, s výhodou v 4N chlorovodíkové kyselině, při teplotě místnosti a tak získané 4-isokyanátothiadiazoly, popřípadě 4-isothiokyanátothiadiazoly se nechají reagovat s ethylendianinem v inertním rozpouštědle, jako je chloroform, při teplotě místnosti.

Zásadité sloučeniny obecného vzorce I, které lze v případě potřeby o sobě známým způsobem uvolnit ze získaných adičních solí s kyselinami, jsou při teplotě místnosti pevné, popřípadě krystalické nebo olejovité sloučeniny, které se mohou převádět reakcí s vhodnými

anorganickými nebo organickými kyselinami na své adiční soli s kyselinami. K tomuto účelu se jakožto anorganické kyseliny hodí například halogenovodíkové kyseliny a jakožto organické kyseliny například kyselina octová, kyselina maleinová atd.

Sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu obecného vzorce I se vyznačují farmakodynamickými vlastnostmi. Zvláště vykazaly sloučeniny obecného vzorce I při zkouškách na zvířatech působení proti třesavce a proti strachu. Působení proti třesavce se u myši a krys projevuje po podání i.p. nebo p.o. sloučeniny obecného vzorce I v dávce 1 až 50 mg/kg.

Ke zjištění protitřesavkového působení sloučenin obecného vzorce I se používá této zkoušky:

V předvečer zkoušky se odejme myším určeným pro zkoušku (50 % sameček a 50 % samic) potrava. Pro zkoušku se volí skupiny vždy deseti zvířat, deset dalších zvířat představuje kontrolní skupinu.

Zkoušená látka se podává skupinám zvířat ve zvyšující se dávce 10 až 100 mg/kg i.p. nebo p.o. Zvířatům kontrolní skupiny se dává fyziologický roztok soli. Třicet minut po podání zkoušené látky dostanou všechna zvířata 100 mg/kg p.o. látky vyvolávající třesení (2,6-dichlorfenylacetimidoylureidu).

5, 10, 15 až 20 minut po podání látky vyvolávající třesavku se zvířata posuzují následujícím způsobem.

2	=	silná třesavka
1	=	slabá třesavka
0	=	žádná třesavka

Vyhodnocení:

Pro první tři měření (5, 10 a 15 minut) se stanoví chování každé jednotlivé myši a průměrné hodnoty pro skupinu se hodnotí následovně:

skupina se silnou třesavkou	=	průměry	1,5 - 2,0,
skupina se slabou třesavkou	=	průměry	0,5 - 1,5,
skupina bez nálezu	=	průměry	0 - 0,5.

Působení proti strachu sloučenin obecného vzorce I se projevuje u krys v dávce 0,001 až 0,1 mg/kg po i.v. podání.

Ke zjištění působení proti strachu sloučenin obecného vzorce I se používá této zkoušky:

Krysám se i.p. vstříkne vždy 7,5 mg/kg Thalamonalu, načež se u těchto zvířat vyvine strach, který se může měřit elektromyografem. Zjišťovaná dávka účinné látky, která musí být i.v. vstříknuta, aby se zabránilo strachu u krys.

Již uvedená dávka 0,001 až 0,1 mg/kg při i.v. podání odpovídá dávce 0,02 až 2 mg/kg při orálním podání.

Na základě uvedeného pozorování se sloučeniny obecného vzorce I jeví jako vhodné pro ošetřování strachu a třesavky.

Pro uvedené použití závisí podávaná dávka na použité sloučenině a na způsobu podání, jakož také na způsobu ošetření. Obecně se získají uspokojivé výsledky, jak uvedeno, při p.o. nebo parenterálním podání sloučenin obecného vzorce I v dávce 0,01 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti. U větších savců je denní podávané množství 10 až 400 mg. Toto denní podávané množství se může podávat také v menších dávkách 1 až 5krát denně nebo ve formě se zpožděným účinkem. Jednotková dávka, například pro orální použití vhodná tableta, může obsahovat

10 až 60 mg účinné látky spolu s vhodnými farmaceuticky netečnými pomocnými látkami, jako je laktóza, kukuřičný škrob, mastek, stearat hořečnatý atd.

Sloučenin obecného vzorce I lze dále používat jako myotonolytik a prostředků k uvolňování svalového napětí, jak se zjistilo například za použití zkoušky popsané Teschendorffem a kol. /Arch. Exp. Pharmacol. 226 (1970) str. 467 - 468/. Pro použití podávaná dávka závisí na použité sloučenině, na způsobu podání a na druhu ošetření.

Pozoruhodného uvolnění svalového napětí se dosáhne při podání sloučeniny obecného vzorce I králíkům i.v. při denní dávce 0,01 až 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti zvířete. Obecně se dosáhne u zvířat dobrých výsledků při denních dávkách 0,001 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti zvířete.

U větších savců má být denní dávka sloučeniny obecného vzorce I 1 až 10 mg, například 1 až 6 mg, a s výhodou 1,5 až 3 mg. Jednotková dávka, například pro orální podání vhodná tableta, může obsahovat 0,25 až 5 mg účinné látky spolu s vhodnými farmaceuticky netečnými látkami.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou podávat také ve formě svých adičních solí s kyselinami, které mají stejný stupeň aktivity jako volné zásady.

Podání sloučenin obecného vzorce I, popřípadě jejich solí je možné buď ve formě tablet, granulí, kapslí nebo dražé, nebo parenterálně ve formě injekčních roztoků.

Tableta může mít například následující složení:

40 mg 4-(2-imidazolin-2-yl-amino)-5-chlor-2,1,3-benzothiadiazolu, 70 mg laktosy, 5 mg kukuřičného škrobu, 5 mg mastku a 0,1 mg stearátu hořečnatého. O sobě známým způsobem vyrobená tableta je opatřena dvojitou ryskou.

V následujících příkladech se teploty udávají ve °C, teplotou místnosti se rozumí teplota 20 až 30 °C, v případě, že není uvedeno jinak. Chloroformové roztoky se suší buď síranem sodným (bezvodým), nebo Sikkonem.

P ř í k l a d 1

7-Chlor-4-(2-imidazolin-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazol

9 g N-/beta-aminoethyl(-N')-7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl/thiomocoviny se vnese do roztoku 1,8 g hydroxidu draselného v 300 ml methanolu. Směs se smíchá s 12 g octanu olovnatého, míchá se a po dobu jedné hodiny se udržuje na teplotě varu. Pak se roztok k odstranění sraženiny sirníku olovnatého filtruje a odpaří. Zbytek se vyjme do jednoho litru 1N kyseliny chlorovodíkové za horka, roztok se filtruje malým množstvím aktivního uhlí a alkalizuje se koncentrovaným sodným louhem. Tímto způsobem získaná červená sraženina se oddělí a promyje se vodou. Po překrystalování z methanolu poskytuje 7-chlor-4-(2-imidazolin-2-yl-amino)-2,1,3-benzothiadiazol o teplotě tání 212 až 214 °C ve výtěžku 7,5 g (95 % teorie).

V tomto příkladu použitá výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

9 g 4-amino-7-chlor-2,1,3-benzothiadiazolu se suspendují v 450 ml 4N kyseliny chlorovodíkové a smíchají se s 12 g thiofosgenu. Směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti a pak se filtruje. Zbytek se promyje vodou, vysuší se a za horka se vyjme do 1,5 litru cyklohexanu. Roztok se pak filtruje s 5 g aktivního uhlí a odpaří se. Tímto způsobem získaný 7-chlor-4-isothiokyan-2,1,3-benzothiadiazol o teplotě tání 134 až 136 °C se rozpustí v 500 ml etheru a za intenzivního míchání při teplotě místnosti se v průběhu pěti hodin smíchá s po kapkách přidávanými 7 ml ethylendiaminu v 300 ml etheru. Jemně krystalická sraženina se odsaje a promyje etherem. Po překrystalování z ethylacetátu se získá N-/beta-

-aminoethyl(-N'-)7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl/thiomočovina o teplotě tání 148 až 151 °C.

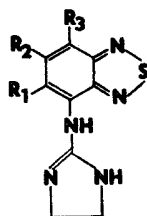
Za použití postupu popsaného v uvedeném příkladu a odpovídajících výchozích látek se získají tyto sloučeniny obecného vzorce I:

Příklad	R ₁	R ₂	R ₃	Teplota tání (°C)
2	H	H	CH ₃	214 až 217
3	C ₂ H ₅	H	H	175 až 179
4	CH ₃	H	Cl	275 až 278
5	CH ₃	H	CH ₃	270 až 273
6	Cl	H	CH ₃	248 až 268 (hydrochloridhydrát)
7	Cl	H	Cl	285 až 290
8	CH ₃	CH ₃	H	210 až 215
9	H	H	OH	
10	Cl	Cl	H	230 až 233
11	H	Cl	Cl	232 až 235
12	H	H	OCH ₃	239 až 233
13	Br	H	H	246 až 248
14	Br	H	Cl	266 až 269
15	H	H	H	192 až 193
16	CH ₃	H	H	225 až 228
17	Cl	H	H	221 až 223
18	OCH ₃	H	H	231 až 234
19	Cl	H	Br	284 až 285
20	H	H	NO ₂	195 až 198

Stejný produkt se získá, jestliže se jakožto výchozí látky použije N-/beta-aminoethyl(-N'-)7-chlor-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl/močoviny.

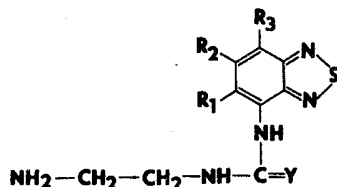
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy nových 4-/2-imidazolin-2-yl-amino(-2,1,3-benzothiadiazolových derivátů obecného vzorce I,



(I)

kde představuje R₁, R₂ a R₃ navzájem nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nitroskupinu, vždy však alespoň jeden představuje atom vodíku, vyznačený tím, že se sloučeniny obecného vzorce II,



(II)

kde má R_1 , R_2 a R_3 již uvedený význam a Y představuje atom kyslíku nebo síry, podrobí uzavření okruhu, účelně v inertním rozpouštědle a s výhodou v alkoholu s 1 až 5 atomy uhlíku.