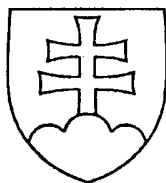


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

182-95

- (22) Dátum podania: 08.07.93
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 1003/92
(32) Dátum priority: 10.08.92
(33) Krajina priority: DK
(43) Dátum zverejnenia: 11.07.95
(86) Číslo PCT: PCT/DK93/00234, 08.07.93

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 273/00,
C 07 D 413/12,
// A 61 K 31/41

(71) Prihlasovateľ: A/S Gea Farmaceutisk Fabrik, Frederiksberg, DK;

(72) Pôvodca vynálezu: Karup Gunnar Leo, Kobenhavn, DK;
Preikschat Herbert Fritz, Birkerod, DK;
Pedersen Soren Bols, Hvidovre, DK;
Corell Tim Niss, Lyngby, DK;
Alhede Borge Ingvar Frisch, Greve, DK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: 3- a 5-substituované 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínové zlúčeniny, spôsob ich prípravy, farmaceutický prípravok obsahujúci takéto zlúčeniny a ich použitie na prípravu liečiv

(57) Anotácia:
3- a 5-substituované 1,2,3,4-oxatriazol-5-imíny všeobecného vzorca I, kde R¹ znamená nezávisle alkyl alebo alkoxy s 1 až 3 atómami uhlíka, halogén, trifluórmetyl, nitro, kyano, fenyl alebo alkylsulfonylovú skupinu, n znamená 1 až 3, pričom R¹ neznámená halogén alebo alkyl, keď n=1, X znamená -SO₂- alebo -C(O)NH-, Y znamená -(CHR₂)_m-, kde m = 1 až 4 a R² znamená -CH₂-aryl, alkyl, vodík alebo priamu väzbu a Q znamená gáfor-10-yl, -C(O)O-alkyl, aryl, -SO₂-alkyl alebo -SO₂-aryl, kde aryl znamená fenyl alebo 4-alkyl-1,3-tiazol-5-yl a arylová skupina je substituovaná 1 až 3 skupinami Z, kde Z znamená -NH-C(O)-C₁₋₆alkyl, -C(O)O-C₁₋₆alkyl alebo -O-(CHR³)_p.

3- a 5- substituované 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínové zlúčeniny, spôsob ich prípravy, farmaceutický prípravok obsahujúci takéto zlúčeniny a ich použitie na prípravu liečív

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka dosiaľ neznámych 3- a 5-substituovaných 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínových zlúčenín s biologickými účinkami, ktoré sú vhodné na liečenie kardiovaskulárnych chorôb (krvných zrazenín) a astmy, spôsobu ich prípravy a farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje tieto zlúčeniny. Vynález sa týka aj použitia uvedených zlúčenín na prípravu liečív.

Doterajší stav techniky

N.G. Finnegan a kol., J. Org. Chem. 30, str. 567-575 (1965), popisujú 3-cyklohexyl-1,2,3,4-oxatriazol-5-iminohydrochlorid. Neuvádza sa však žiadny biologický účinok uvedenej zlúčeniny.

K. Masuda a kol., Chem. Pharm. Bull. 19 (3), str. 559-563 (1971), popisujú 3-aryl-1,2,3,4-oxatriazol-5-imínové zlúčeniny a ich acylové deriváty, v ktorých acylová skupina môže byť monosubstituovaná metylom alebo halogénom. Aj keď tieto zlúčeniny boli syntetizované v nádeji, že budú nájdené nové hypotenzívne činidlá, nie sú popísané žiadne biologické účinky týchto zlúčenín.

C. Christophersen a kol., Acta Chemica Scandinavica, 25, str. 625-630 (1971), popisujú 3-substituované 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínové zlúčeniny, v ktorých 3-substituentom môže byť propyl alebo fenyl alebo cyklohexyl. Nie sú však popísané žiadne biologické účinky uvedených zlúčenín.

Hanley a kol., J.C.S. Perkin Trans I, str. 736-740 (1979), popisujú 3-aryl-1,2,3,4-oxatriazol-5-imínové zlúčeniny, v ktorých arylová skupina môže byť monosubstituovaná metylom alebo halogénom. Nie sú však popísané žiadne biologické účinky týchto zlúčenín.

JP patenty č. 20904/70 a 21102/70 popisujú 3-substituované 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínové soli a ich acylové deriváty, v ktorých 3-substituentom môže byť aryl, prípadne monosubstituovaný chlóróm alebo metylom. O týchto zlúčeninách sa uvádza, že majú aktivitu vazodepresorov.

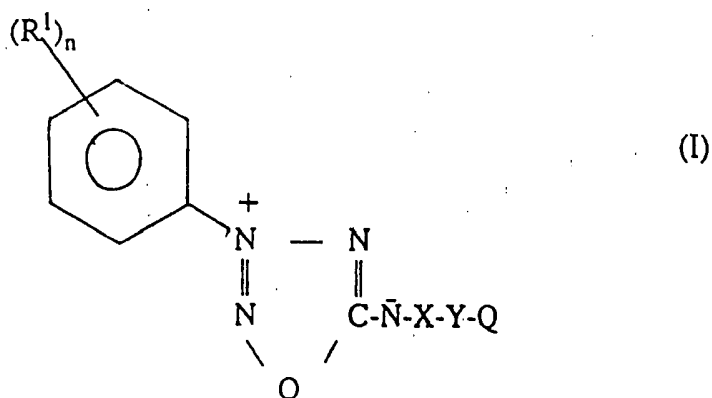
GB publikovaná prihláška č. 2 015 878 popisuje 3-fenyl-1,2,3,4-oxatriazol-5-imínové zlúčeniny, v ktorých bola potvrdená pesticídna a/alebo pestovicídna a/alebo herbicídna účinnosť.

US patent č. 4 329 355 popisuje anhydro-5 imino-1,2,3,4-oxatriazoliumhydroxidy podobnej štruktúry, akú majú zlúčeniny podľa predloženého vynálezu. O zlúčeninách známych z popisu tohto patentu sa uvádza, že sú vhodné na liečenie rakoviny.

Z J.C.S. Perkin Trans I, str. 747-751 (1979) sú známe zlúčeniny podobnej štruktúry, akú majú zlúčeniny podľa tohto vynálezu. Nie sú však uvádzané žiadne biologické účinky takýchto zlúčenín.

Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka dosiaľ neznámych 3- a 5-substituovaných 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínových zlúčenín všeobecného vzorca I



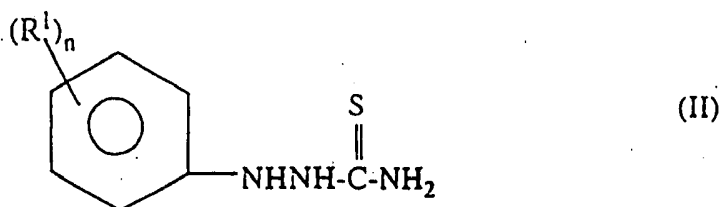
kde R^1 znamená rovnaké alebo rôzne skupiny a predstavuje alkyl alebo alkoxy s 1 až 3 atómami uhlíka, halogén, trifluórmetyl, nitro, kyano, fenyl alebo alkylsulfonylovú skupinu, n znamená 1 až 3, pričom R^1 neznemá halogén alebo alkyl vtedy, keď $n = 1$, X znamená $-SO_2$ alebo $-C(O)NH-$, Y znamená $-(CHR^2)_m-$, kde $m=1$ až 4 a R^2 znamená $-CH_2$ -aryl, alkyl, vodík alebo priamu väzbu a Q znamená 10-gafryl, $-C(O)O$ -alkyl, aryl, $-SO_2$ -alkyl alebo $-SO_2$ -aryl, v ktorom aryl znamená fenyl alebo 4-alkyl-1,3-tiazol-5-yl a arylová skupina je substituovaná 1 až 3 skupinami Z , kde Z znamená $-NH-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl alebo $O-(CHR^3)_p-OH$, kde $p=1$ až 4 a R^3 znamená vodík alebo OH , kde Z môže ďalej byť metoxy, keď arylskupina v skupine $-SO_2$ -aryl je fenylskupinou.

Tieto zlúčeniny sa odlišujú od vyššie uvedených známych zlúčenín svojou chemickou stavbou tým, že majú rôznu substitúciu v polohe 3 a/alebo v polohe 5 oxatriazolového kruhu a odlišujú sa od zlúčenín uvedených vo vyššie citovaných patentoch svojím biologickým účinkom, ktorým je inhibícia agregácie krvných doštičiek a relaxačný vplyv na tracheu.

Vynález sa ďalej týka farmaceutického prípravku, charakterizovaného obsahom účinnej zložky zlúčeniny všeobecného vzorca I spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom.

Predložený vynález sa týka tiež spôsobu prípravy uvedených

3- a 5-substituovaných 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínových zlúčenín všeobecného vzorca I, ktorý sa vyznačuje tým, že sa uzavrie kruh 1-aryltiosemikarbazidového derivátu všeobecného vzorca II



kde R^1 a n majú rovnaký význam ako vo vzorci I, spracovaním s alkylnitritom obsahujúcim 1 až 6 atómov uhlíka alebo dusitanom alkalického kovu v kyslých podmienkach pri teplote 0 až 10^0 C, pričom sa vzniknutá soľ prevedie na voľnú zlúčeninu, ktorá následne reaguje so zlúčeninou $ClSO_2-Y-Q$ alebo $O=CN-Y-Q$, kde Y a Q majú rovnaký význam, ako je uvedený vo vzorci I.

Reakcia, ktorá vedie k uzatvoreniu kruhu použitím alkylnitritu, ktorý obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, je nová a je výhodná na prípravu zlúčenín podľa vynálezu, pretože je možné takto získať kvantitatívny výtazok pred čistením.

V spôsobe podľa vynálezu je uprednostňované použitie etylnitritu ako alkylnitritu obsahujúceho 1 až 6 atómov uhlíka a dusitanu sodného ako dusitanu alkalického kovu.

Je známa cyklizácia 1,4-disubstituovaných tiosemikarbazidov kyselinou dusitou (dusitan sodný a kyselina) za vzniku 3-substituovaných 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínov. Výťažky tejto reakcie sú uvádzané ako 18 až 57 %.

Pri reakcii 1 ekvivalentu 1-aryl-tiosemikarbazidového derivátu s alkylnitritom obsahujúcim 1 až 6 atómov uhlíka je výhodné použitie 2 až 2,5 ekvivalentov alkylnitritu vo vhodnom rozpúšťadle, akým je alkylalkohol s 1 až 6 atómami uhlíka, za vzniku 3-arylsubstituovanej 1,2,3,4 oxatriazol-5-imínovej soli

v podstate v kvantitatívnom výťažku. Po filtrácii vyzrážanej síry a odparení rozpúšťadla sa produkt, ak je to nutné, rekryštalizuje, napr. z alkylalkoholu s obsahom 1 až 6 atómov uhlíka, acetonitrilu alebo nitrometánu, čím výťažok čistého produktu je obyčajne od 60 do 95 %.

Výhodne sa používa metanol a etanol ako alkohol s obsahom 1 až 6 atómov uhlíka.

Nutné východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca II sa pripravujú známym spôsobom, reakciou odpovedajúceho arylhydrazínhydrochloridu s tiokyanátom alkalického kovu alebo tiokyanátom amónnym vo vhodnom rozpúšťadle, akým je alkohol alebo voda, počas 6 až 18 hodín refluxu, ako je to napr. popísané v Houben-Weyl: "Methoden der Organischen Chemie E4", str. 513.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava východiskových látok

Príprava 1-(3-chlór-2-metylfenyl)tiosemikarbazidu

19,3 g (0,1 mólu) 3-chlór-2-metylfenylhydrazínhydrochloridu sa rozpustí v 200 ml absolútneho etanolu. K roztoku sa pridá 11,64 g (0,12 mólu) tiokyanátu draselného a zmes sa zahrieva pod refluxom 16 hodín. Zmes sa potom ochladí, čím sa čiastočne vyzráža a potom sa odparí do sucha rotačnou odparkou. Produkt sa rekryštalizuje z 200 ml vody a 250 ml metanolu, oddelí sa filtráciou a dôkladne sa premyje vodou.

Výťažok : 17,8 g = 82,5 %

Teplota topenia : 192 až 193⁰ C

Elementárna analýza pre C₈H₁₀ClN₃S :

vypočítané : 44,54 % C, 4,67 % H, 19,48 % N, 14,86 % S

nájdené : 44,22 % C, 4,58 % H, 19,60 % N, 14,67 % S

500 MHz ¹H NMR (D₆-DMSO) :

δ 9,33 (š s, 1H, NH), δ 7,80 (š s, 1H, NH), δ 7,72 (š s, 1H, NH),
 δ 7,52 (š s, 1H, NH), δ 6,80 (m, 3H, ArH), δ 2,18 (s, 3H, CH₃).

Príprava 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-imínhydrochloridu

8,6 g (40 mmólov) 1-(3-chlór-2-metylfenyl)tiosemikarbazidu sa rozpustí v 100 ml metanolu a 5 ml 37 % kyseliny chlorovodíkovej miešaním pri teplote miestnosti. Zmes sa ochladí na teplotu 0 až 5⁰ C v ľadovom kúpeli a potom sa po malých častiach počas asi 5 minút pridá 6,3 g (7 ml) etylnitritu. Zmes sa zafarbí na tmavo parami nitróznymi plynmi, ale počas niekoľkých minút zbledne a súčasne sa vyvráža voľná síra. Zmes sa 10 minút mieša a potom sa pridá ďalších 0,9 g (1 ml) etylnitritu a potom sa reakčná zmes nechá asi 20 minút za miešania odstáť. Síra sa oddelí filtráciou a zmes sa odparí na rotačnej odparke pri teplote kúpeľa 30⁰ C. Ak je to nutné, zbaví sa zmes vody odparením spolu so zmesou toluén/etanol. Kryštály sa miešajú s dietyléterom, oddelia sa filtráciou a ďalej premývajú malým množstvom dietyléteru.

Výťažok : 9,2 g = 94 %

Teplota topenia : 194 až 195⁰ C (rozklad)

IČ : 1700 cm⁻¹

Elementárna analýza pre C₈H₇ClN₄O.HCl.1/4 H₂O :

vypočítané : 38,19 % C, 3,41 % H, 22,28 % N, 28,18 % Cl

nájdené : 38,07 % C, 3,19 % H, 22,30 % N, 28,58 % Cl

500 MHz ¹H NMR (D₂O) :

δ 7,52 (m, 3H, ArH), δ 2,38 (s, 3H, CH₃)

Príklad 1

3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-(N-fenylsulfoylkarbamoyl)imín

4,94 g (20 mmólov) 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-imínhydrochloridu sa rozpustí v 100 ml vody a potom sa za

miešania pridá 2,1 g (25 mmólov) hydrogénuhličitanu sodného. Po skončení vývoja oxidu uhličitého sa pridá 100 ml chloroformu a zrazená substancia sa rozpustí. Za intenzívneho miešania sa k zmesi pridá 3,85 g (21 mmólov) benzénsulfonylizokyanátu a v miešaní sa pokračuje 60 minút, pričom vznikne zrazenina, ktorá sa oddelí filtráciou. Chloroformová fáza sa premyje 3 x 50 ml 1N kyselinou chlorovodíkovou, potom vodou a zahustí sa. Vzniknutý produkt sa zmieša so zrazeninou oddelenou filtráciou a zmes sa mieša s malým množstvom éteru, potom sa zmes oddelí filtráciou a vysuší sa.

Výťažok : 6,7 g = 84,6 %

Teplota topenia : 163 až 165⁰ C

IČ : 1695 cm⁻¹, 1685 cm⁻¹, 1330 cm⁻¹, 1160 cm⁻¹ (N- -SO₂-); 1650 cm⁻¹ (N- -CO-NH).

Elementárna analýza pre C₁₅H₂₂ClN₅SO₄ "

vypočítané : 45,46 % C, 3,07 % H, 17,79 % N, 8,14 % S

nájdene : 45,46 % C, 3,14 % H, 17,31 % N, 7,92 % S

Príklad 2

3-(3-chlór-2-metylfenyl) -1,2,3,4- oxatriazol-5-(N-2-acetamido-4-metyl-5-tiazolsulfoamoyl)imín

1,95 g (7,9 mmólov) 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-imín-hydrochloridu sa rozpustí a suspenduje v 30 ml pyridínu a potom sa za miešania pridá 2,0 g (7,9 mmólov) 2-acetamido-4-metyl-5-tiazolsulfonylchloridu. Zmes sa mieša 75 minút pri teplote miestnosti a potom sa vleje za intenzívneho miešania do 350 ml vody. Vyzrážaný produkt sa oddelí filtráciou, dôkladne sa premyje vodou a dietyléterom a vysuší sa vo vákuu.

Výťažok : 1,71 g = 50,4 %

Teplota topenia : 158 až 159⁰ C

IČ : 1690 cm⁻¹(-NH-CO-); 1610 cm⁻¹, 1320 cm⁻¹, 1155 cm⁻¹(N--SO₂-)

Elementárna analýza pre C₁₄H₁₂ClN₆O₄S₂ . H₂O :

vypočítané : 37,61 % C, 3,38 % H, 18,81 % N, 14,34 % S

nájdene : 37,63 % C, 3,32 % H, 18,84 % N, 14,60 % S

Príklad 3

3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-(N-4-acetyl-amino-fenylsulfamoyl)imín

4,94 g (20 mmólov) 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-imín-hydrochloridu sa rozpustí a suspenduje v 70 ml pyridínu a potom sa za miešania pridá 4,67 g (20 mmólov) N-acetyl-sulfanylchloridu. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 75 minút a potom sa vleje za intenzívneho miešania do 900 ml vody. Vyzrážaný produkt sa oddelí filtráciou, dôkladne sa premyje vodou a dietyléterom a vysuší sa vo vákuu.

Výťažok : 6,87 g = 84,2 %

Teplota topenia : 224 až 225⁰ C

IČ : 1700 cm⁻¹ (-NH-CO-); 1630 cm⁻¹, 1320 cm⁻¹, 1155cm⁻¹(N--SO₂-)

Elementárna analýza pre C₁₆H₁₄ClN₅SO₄ :

vypočítané : 47,12 % C, 3,46 % H, 17,18 % N, 7,86 % S

nájdené : 47,10 % C, 3,28 % H, 16,83 % N, 7,98 % S

Príklad 4

3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-(N-(1S)-(+)-10-gafrylsulfamoyl)imín

4,94 g (20 mmólov) 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-imín-hydrochloridu sa rozpustí v 70 ml vody a potom sa za miešania pridá 4,2 g (50 mmólov) hydrogénuhličitanu sodného. Po skončení vývoja oxidu uhličitého sa pridá 70 ml dichlórmetánu a vyzrážaný produkt sa rozpustí. K zmesi sa za intenzívneho miešania pridá 5,02 g (20 mmólov) chloridu (1S)-(+)-gafro-10-sulfónovej kyseliny a zmes sa mieša 16 hodín. Organická fáza sa oddelí a premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a potom vodou. Po zahustení na olejovitý zvyšok sa nechá stáť v malom množstve etanolu a uvedený olejovitý zvyšok pomaly vytvára zrazeninu, ktorá sa oddelí filtráciou a potom sa suší vo vákuu.

Výťažok : 3,76 g = 43,0 %

Teplota topenia : 126 až 128⁰ C

IČ : 1740 cm⁻¹ (-CO-); 1630 cm⁻¹, 1315 cm⁻¹, 1150 cm⁻¹ (N- -SO₂-)

Elementárna analýza pre C₁₈H₂₁ClN₄SO₄ :

vypočítané : 50,58 % C, 4,98 % H, 13,19 % N, 7,55 % S

nájdené : 50,80 % C, 4,96 % H, 13,14 % N, 7,69 % S

Príklad 5

3-(3-chlór-2-metylfenyl) -1,2,3,4- oxatriazol-5-(N-4-karbetoxyfenylkarbamoyl)imín

4,9 g (20 mmólov) 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-imín-hydrochloridu sa rozpustí s 50 ml vody a za miešania sa pridá 2,0 g (24 mmólov) hydrogénuhličitanu sodného. Po ukončení vývoja oxidu uhličitého sa pridá 50 ml dichlórmetánu a vzniknutá zrazenina sa rozpustí. K uvedenej zmesi sa za intenzívneho miešania pridá 3,82 g (20 mmólov) etylesteru kyseliny 4-izokyanátobenzoovej, následkom čoho sa konečný produkt vyzráža takmer okamžite. Zmes sa mieša ďalších 30 minút, vyzrážaný produkt sa oddelí filtráciou, premyje dôkladne vodou, potom dietyléterom a suší sa vo vákuu.

Výťažok : 7,07 g = 88,0 %

Teplota topenia : 183 až 185⁰ C

IČ : 1680 cm⁻¹, 1270 cm⁻¹, 1110 cm⁻¹ (ester); 1635 cm⁻¹ (N-CO-NH)

Elementárna analýza pre C₁₈H₁₆ClN₅O₄ · 1/3 H₂O :

vypočítané : 53,01 % C, 4,12 % H, 17,18 % N

nájdené : 53,03 % C, 4,04 % H, 16,83 % N

Príklad 6

3-(3-chlór-2-metylfenyl) -1,2,3,4- oxatriazol-5-(N-4-metoxifenylsulfonylkarbamoyl)imín

4,94 g (20 mmólov) 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-imín-hydrochloridu sa rozpustí v 70 ml vody a za miešania sa pridá 2,5 g (30 mmólov) hydrogénuhličitanu sodného. Po

skončení vývoja oxidu uhličitého sa pridá 70 ml dichlórmetánu a vzniknutá zrazenina sa rozpustí. K zmesi sa za intenzívneho miešania pridá 4,5 g (21 mmólov) 4-metoxybenzénsulfonylizokyanátu a zmes sa mieša 2 hodiny, následkom čoho sa oddelí organická fáza. Organická fáza sa premyje 3 x 50 ml 1N kyselinou chlorovodíkovou, potom vodou a zmes sa zahustí. Zvyšok sa dôkladne premieša so 100 ml dietyléterom, produkt sa oddelí filtráciou a vysuší.

Výťažok : 6,34 g = 72,7 %

Teplota topenia : 135⁰ C

IČ : 1690 cm⁻¹, 1160 cm⁻¹ (N--SO₂); 1620 cm⁻¹ (N--CO-NH); 1260 cm⁻¹ (OCH₃)

Elementárna analýza pre C₁₆H₁₄ClN₅O₅S

vypočítané : 45,34 % C, 3,33 % H, 16,53 % N, 7,36 % S

nájdene : 45,05 % C, 3,34 % H, 16,38 % N, 7,23 % S

Príklad 7

3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-(N-karbetoxykarbamoyl)imín

2,47 g (10 mmólov) 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-imín-hydrochloridu sa rozpustí v 30 ml vody a za miešania sa pridá 0,9 g (10,7 mmólov) hydrogénuhličitanu sodného. Po skončení vývoja oxidu uhličitého sa pridá 30 ml dichlórmetánu a vzniknutá zrazenina sa rozpustí. K zmesi sa za intenzívneho miešania pridá 1,15 g (10 mmólov) karbetoxyetylizokyanátu a zmes sa mieša 30 minút. Organická fáza sa oddelí a premyje vodou, zmes sa zahustí a zvyšok sa premyje éterom. Produkt sa oddelí filtráciou a vysuší.

Výťažok : 2,55 g = 78,3 %

Teplota topenia : 123 až 127⁰ C

IČ : 1770 cm⁻¹, 1200 cm⁻¹ (ester); 1640 cm⁻¹ (N--CO-NH)

Elementárna analýza pre C₁₂H₁₂ClN₅O₄ :

vypočítané : 44,25 % C, 3,71 % H, 21,50 % N

nájdene : 44,18 % C, 3,72 % H, 21,08 % N

Príklad 8

3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-(N-karbetoxymetyl - karbamoyl)imín

4,9 g (20 mmólov) 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-imín-hydrochloridu sa rozpustí v 60 ml vody a za miešania sa pridá 1,8 g (21 mmólov) hydrogénuhličitanu sodného. Po skončení vývoja oxidu uhličitého sa pridá 60 ml dichlórmetánu a vzniknutá zrazenina sa rozpustí. K zmesi sa za intenzívneho miešania pridá 2,5 g (20 mmólov) etoxykarbonylmetylizokyanátu a zmes sa mieša 30 minút, pričom sa vytvorí zrazenina. Pridá sa dichlórmetán a zrazenina sa rozpustí. Organická fáza sa oddelí a premyje vodou, zmes sa zahustí a zvyšok sa mieša s malým množstvom éteru, oddelí sa filtráciou a vysuší.

Výťažok : 5,9 g = 86,8 %

Teplota topenia : 163 až 165⁰ C

IČ : 1755 cm⁻¹, 1200 cm⁻¹ (ester); 1645 cm⁻¹, 1635 cm⁻¹ (N--CO-NH)

Elementárna analýza pre C₁₃H₁₄ClN₅O₄ :

vypočítané : 45,96 % C, 4,15 % H, 20,61 % N

nájdené : 46,10 % C, 4,22 % H, 20,36 % N

Príklad 9

3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-(N-2-karbamoyl-3-fenyletylpropionát)imín

4,9 g (20 mmólov) 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-imín-hydrochloridu sa rozpustí v 60 ml vody a za miešania sa pridá 1,8 g (24 mmólov) hydrogénuhličitanu sodného. Po skončení vývoja oxidu uhličitého sa pridá 60 ml dichlórmetánu a vzniknutá zrazenina sa rozpustí. K zmesi sa za intenzívneho miešania pridá 4,38 g (20 mmólov) etylesteru 2-izokyanáto-3-fenyl-propionovej a zmes sa mieša 30 minút. Organická fáza sa oddelí, premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, potom vodou a tak sa zahustí. Zvyšok sa premyje malým množstvom dietyléteru a potom sa oddelí fil-

tráciou a suší sa vo vákuu.

Výťažok : 5,0 g = 58,2 %

Teplota topenia : 127 až 128⁰ C

IČ : 1745 cm⁻¹, 1190 cm⁻¹ (ester); 1670 cm⁻¹, 1630 cm⁻¹ (N--CO-NH)

Elementárna analýza pre C₂₀H₂₀ClN₅O₄ :

vypočítané : 55,88 % C, 4,69 % H, 16,29 % N

nájdené : 55,79 % C, 4,53 % H, 16,04 % N

Príklad 10

3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-(N-2-karbamoylmetylpropionát)imín

4,9 g (20 mmólov) 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-imín-hydrochloridu sa rozpustí v 60 ml vody a za miešania sa pridá 1,8 g (24 mmólov) hydrogénuhličitanu sodného. Po skončení vývoja oxidu uhličitého sa pridá 60 ml dichlórmetánu a vzniknutá zrazenina sa rozpustí. K zmesi sa za intenzívneho miešania pridá 2,58 g (20 mmólov) metylesteru 2-izokyanátpropiónovej kyseliny a zmes sa mieša 30 minút. Organická fáza sa oddelí, premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, potom vodou a tak sa zahustí. Zvyšok sa premyje malým množstvom dietyléteru a potom sa oddelí filtráciou a suší sa vo vákuu.

Výťažok : 3,5 g = 51,5 %

Teplota topenia : 66 až 69⁰ C

IČ : 1745 cm⁻¹, 1200 cm⁻¹ (ester); 1670 cm⁻¹, 1635 cm⁻¹ (N--CO-NH)

Elementárna analýza pre C₁₃H₁₄ClN₅O₄ :

vypočítané : 45,96 % C, 4,15 % H, 20,61 % N

nájdené : 45,54 % C, 4,14 % H, 20,11 % N

Farmakologické testy

1. Inhibícia agregácie krvných doštičiek

Zlúčeniny podľa vynálezu boli testované na ich inhibíciu tvor-

by zhlukov (agregácií) krvných doštičiek (trombocytov), ktorá je prvou fázou tvorby krvných zrazenín (trombov). Takáto inhibícia môže obmedzovať tvorbu krvných zrazenín a inhibovať vývoj nových trombov po zistení trombov.

Metódou dôkazu tohto účinku je tzv. agregometrické meranie, ktoré prvýkrát popísal Born (Nature /Lond./ 1974, 927-929, 1962). Použije sa citrátom stabilizovaná (0,38 % citrátu sodného, finálna koéncentrácia) krv zo žíl zdravých pokusných osôb, ktoré nepoužívali lieky najmenej 8 dní. Slabé odstredenie (160 x g po 10 minút) vedie k PRP (krvná plazma bohatá na doštičky), ktorá sa pipetuje. PPP (plazma chudobná na doštičky) sa získa intenzívnym odsterdením (3000 x g po 10 minút) zvyšnej krvi. Meria sa priepustnosť svetla agregometrom (Chronolog). PRP neprepúšťa takmer žiadne svetlo, zatiaľ čo PPP prepúšťa svetlo úplne. PRP sa umiestni do agregometra pri teplote 37⁰ C za miešania magnetom. Prídavok proagregačnej substancie spôsobuje postupnú agregáciu PRP a súčasné zvýšenie priepustnosti svetla. Pri úplnej agregácii sa dosiahne priepustnosť svetla odpovedajúca PPP. Ako proagregačná substancie sa použije adenosíndifosfát (ADP), táto substancie predstavuje základný biochemický mechanizmus agregácie krvných doštičiek. Testované substancie sa inkubujú v PRP umiestnenej v agregometri pri teplote 37⁰ C pri magnetickom miešaní. Potom sa pridá vopred stanovená pozitívna agregáčna dávka adenosíndifosfátu (ADP) (2 až 4 uM). Skúšajú sa aspoň tri rôzne koncentrácie testovanej substancie na dôkaz od dávky závislej inhibície agregácie. Tzv. IC₅₀ - hodnota (t.j. koncentrácia inhibujúca agregáciu na 50 % vztiahnutá na kontrolnú agregáciu) sa vypočíta pre každú testovanú substanciu lineárnou regresnou analýzou (log koncentrácie uM ako konštanta na súradnici a % inhibície ako premenená na poradnici). Boli použité nasledujúce referenčné substancie: nitroglycerín (GTN), nitroprusid sodný (NNP) a SIN-1 (aktívny metabolit molsidominu).

Výsledky desiatich zlúčenín podľa vynálezu sú uvedené spolu s tromi referenčnými substanciami v tabuľke 1.

Tabuľka 1 : Inhibícia agregácie krvných doštičiek

zlúčenina	IC ₅₀ , uM
GTN	100
NNP	2,7
SIN-1	3,9
zlúčenina pripravená podľa príkladu	
č.	
1	0,49
2	0,37
3	1,01
4	0,08
5	2,98
6	0,67
7	0,16
8	7,60
9	7,90
10	2,31

Z tabuľky 1 je zrejmé, že zlúčeniny podľa vynálezu sú obecné vynikajúce vzhľadom k najlepším referenčným substanciam. V tomto teste nebol nitroglycerín aktívny.

2. Relaxačný vplyv na tracheu

Zlúčeniny podľa vynálezu boli testované na svoju schopnosť relaxovať pre-kontraktovanú tracheu. Kontrakcia dýchacích ciest v kombinácii so zhrubnutím mukóznej membrány predstavuje vitálny faktor astmatických stavov. Relaxácia alebo dilatácia stiahnutých dýchacích ciest bude zlepšovať astmatický stav.

Spôsob relaxácie pre-kontraktovanej trachey je popísaný Emmeransom a Mac Kayom (J. Pharm. Pharmacol. 31, 798, 1979). Použí sa izolovaná trachea morčiat. Po príprave rezov z kruhového svalstva sa orgán rozdelí na dva rovnako veľké diely. Dva tracheálne rezy sa suspendujú vo svojom, resp. v telovom kúpeli a spoja sa zariadením, ktoré zaznamenáva kontrakciu a relaxáciu orgánu na rekordéri. Dva tracheálne rezy sú kontinuálne máčané v Krebsovom pufre pri teplote 37°C , konštantne prebublávané karbogénom (95 % O_2 a 5 % CO_2). Po asi 3 hodinách ekvibrácie sa orgány testujú na svoju citlivosť (kontraktilitu) ku karbamylcholínu, bolusu pridanému priamo do kúpeľa (0,3 μM). Ak je kontrakcia dostačujúca, rezy orgánov sa prenesú do Krebsovho pufra, ktorý obsahuje rovnakú koncentráciu karbamylcholínu. Rezy orgánov sa tak vystavia pôsobeniu karbamylcholínu a pomaly sa vyvíja permanentná kontrakcia (astma). Priamo do telového kúpeľa sa pridá bolus testovanej zlúčeniny. Po dosiahnutí maxima účinku (relaxácie) sa substancie odstránia premytím a tracheálny rez sa vráti do stavu svojej permanentnej kontrakcie. Testujú sa aspoň 3 rôzne koncentrácie testovaných zlúčenín pre dôkaz od dávky závislej relaxácie orgánu. Vypočíta sa EC_{50} - hodnota (t.j. koncentrácia relaxujúca orgán na 50 % vzhľadom na maximálnu relaxáciu) pre každú testovanú zlúčeninu pomocou lineárnej regresnej analýzy (log koncentrácie / μM / ako konštanty na súradnici a % relaxácie ako premenná na poradnici). Nitroprusid sodný (NNP) a STN-1 sa použijú ako referenčné zlúčeniny.

Výsledky desiatich zlúčenín podľa vynálezu a dvoch referenčných (kontrolných) zlúčenín sú uvedené v tabuľke 2.

Z tabuľky 2 je zrejmé, že zlúčeniny podľa vynálezu majú silný relaxačný účinok na pre-kontraktované tracheálne rezy a že uvedený účinok je v zhode s účinkom NNP a SIN-1. Je potrebné uviesť, že zlúčeniny podľa vynálezu majú dlhodobejší účinok v porovnaní s referenčnými zlúčeninami.

Tabuľka 2 : Relaxácia trachey

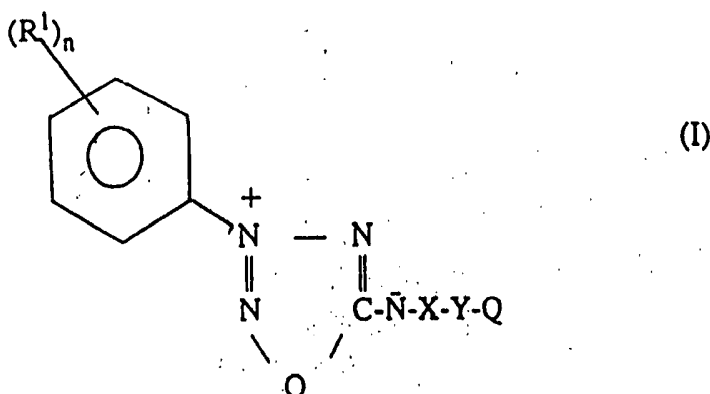
zlúčenina	IC ₅₀ , uM
NNP	2,5
SIN-1	18,3

zlúčenina pripravená podľa príkladu	
č.	
1	3,9
2	13,9
3	11,1
4	0,90
5	34
6	3,9
7	3,0
8	11
9	37
10	23

Vynález je doložený konkrétnymi príkladmi uskutočnenia. Je však možné uskutočniť mnoho modifikácií, ktoré v žiadnom prípade rozsah vynálezu neobmedzia.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 3- a 5- substituované 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínové zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde R^1 znamená rovnaké alebo rôzne skupiny a predstavuje alkyl alebo alkoxy obsahujúci 1 až 3 atómy uhlíka, halogén, trifluórmetyl, nitro, kyano, fenyl alebo alkylsulfonylovú skupinu, n znamená 1 až 3, pričom R^1 neznamená halogén alebo alkyl, ak $n=1$,

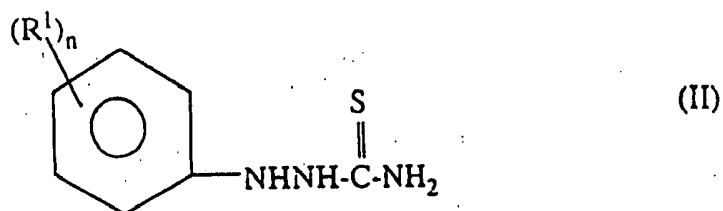
X znamená $-SO_2$ alebo $-C(O)NH-$,

Y znamená $-(CHR^2)_m$, kde $m = 1$ až 4 a R^2 znamená $-CH_2$ -aryl, alkyl, vodík alebo priamu väzbu a

Q znamená 10 - gafryl, $-C(O)O$ -alkyl, aryl, $-SO_2$ -alkyl alebo $-SO_2$ -aryl, v ktorom aryl znamená fenyl alebo 4-alkyl-1,3-tiazol-5-yl a arylová skupina je substituovaná 1 až 3 skupinami Z, v ktorých Z znamená $-NH-C(O)-C_{1-6}$ alkyl, $-C(O)O-C_{1-6}$ alkyl alebo $-O-(CHR^3)_p-OH$, kde $p = 1$ až 4 a R^3 znamená vodík alebo OH a Z môže ďalej znamenať metoxy, keď arylskupina v skupine $-SO_2$ -aryl znamená fenylovú skupinu.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-(N-(1S)-(+)-10-gafrylsulfamoyl)imín.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-(N-2-acetamido-4-metyl-5-tiazolsulfamoyl)imín.
4. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je 3-(3-chlór-2-metylfenyl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-(N-4-metoxyfenylsulfonylkarbamoyl)imín.
5. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 ako aktívnu zložku spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom.
6. Spôsob prípravy 3- a 5- substituovaných 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínov všeobecného vzorca I, podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uzavrie kruh 1-aryltiosemikarbazidového derivátu všeobecného vzorca II



kde R^1 a n majú rovnaký význam ako vo vzorci I, spracovaním s alkylnitritom obsahujúcim 1 až 6 atómov uhlíka alebo dusitanom alkalického kovu v kyslých podmienkach pri teplote 0 až 10^0 C, pričom sa vzniknutá soľ prevedie na voľnú zlúčeninu, ktorá následne reaguje so zlúčeninou $ClSO_2-Y-Q$ alebo $O=C=N-Y-Q$, kde Y a Q majú význam uvedený vo všeobecnom vzorci I.

7. Použitie 3- a 5- substituovaných 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínov všeobecného vzorca I, podľa nároku 1, pre prípravu liečív na liečenie astmy.
8. Použitie 3- a 5- substituovaných 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínov

všeobecného vzorca I, podľa nároku 1, na prípravu liečív s inhibičným účinkom na agregáciu krvných doštičiek.

9. Použitie 3- a 5- substituovaných 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínov všeobecného vzorca I, podľa nároku 1, na prípravu liečív účinných proti impotencii.
10. Použitie 3- a 5- substituovaných 1,2,3,4-oxatriazol-5-imínov všeobecného vzorca I, podľa nároku 1, na prípravu liečív účinných proti pre-eklampsií.