

SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

196769

B
Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

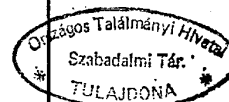
C 07 D 253/06
A 61 K 31/53

A bejelentés napja: (22) 87.05.29. (21) 2487/87

A bejelentés elsőbbsége: (33) CB:
(32) 86.05.30.
(31) (8613183)

A közzététel napja: (41)(42) 88.09.28.

Megjelent: (45) 1989.07.10.



Feltaláló(k): (72)

Sawyer David Alan, Lanley Court, Copp Frederick Charles,
Beckenham, GB

Szabadalmas: (73)

The Wellcome Foundation Ltd., London, GB

(54)

Eljárás új 1,2,4-triazinsó, és hatóanyagként e vegyületet tartalmazó
gyógyászati készítmények előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-2-hidroxi-etánszulfonát előállítására oly módon, hogy

(a) 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazint 2-hidroxi-etánszulfonsavval reagáltatnak, vagy

(b) a 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin valamely 2-hidroxi-etánszulfonsav-sójától eltérő sóját 2-hidroxi-etánszulfonát-anionnal reagáltatják.

A kapott só nagy vízoldékonysága következtében előnyösen vizes steril oldat formájában parenterális adagolásra alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására használható, epulepszia kezelésére.

A találmány tárgya eljárás egy új nagyoldékony, szűz trázinsó, és hatóanyagként e vegyületet tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Ismeretes, hogy bizonyos 3,5-diamino-6-(szubsztituált fenil)-1,2,4-triazinok központi idegrendszeri betegségek – például pszichiátriai és neurológiai betegségek – kezelésére használhatók, és görcsoldószerként is használhatók, például epilepszia kezelésére. Ezek a triazinok a gyógyászati dózis-szinten nem depresszáns hatásúak, így a depresszáns epilepszia-ellenes szerekhez – például a fenobarbitonhoz – képest előnyösek.

A fenti vegyületcsoportba tartozó, különösen előnyös vegyület a 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin, amely például a 21121. számú európai szabadalmi leírásból ismert. A fenti vegyületet parenterális alkalmazásra célszerűen injektálásra alkalmas steril vizes oldat formájában állítják elő. Azonban a fenti vegyület csak igen rosszul oldódik vízben, ezért a terápiás dózis biztosítására előnytelenül nagy oldattérfogatot kell alkalmazni. A fenti vegyület szokásos, gyógyászati fogadható sóinak – például citrátjának, tartarátjának, maleátjának, sztearátjának, szukcinátjának, fumarátjának, foszfátjának, szulfátjának, benzolszulfonátjának, 4-toluolszulfonátjának, 4-acetamido-benzoátjának, és N-acetil-glicinátjának – oldhatósága is mind 20 mg/ml-nél kisebb.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a 2-hidroxi-etánszulfonát – továbbiakban izetionát – sokkal nagyobb vízoldhatósággal rendelkezik.

A találmány szerinti eljárás tehát a 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionát előállítására vonatkozik.

Közelebbre a találmány szerinti eljárással kristályos 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionát állítható elő.

A 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin izetionát-sóját úgy állítjuk elő, hogy a

a) fenti vegyületet vagy
b) annak valamely izetionsavas sójától eltérő só-ját izetionsavval vagy annak sójával reagáltatjuk.

A találmány szerinti a) eljárás értelmében a 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot úgy állítjuk elő, hogy a 3,5-diamino-6-(1,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazint izetionsavval reagáltatjuk.

A triazin molaránya a savl.oz viszonyítva előnyösen 1:3–3:1, különösen előnyösen közelítőleg 1:1.

Az izetionsav bomlik, így a találmány szerinti eljárásban előnyösen in situ állítjuk elő. Például egy oldatban lévő alkálifém-izetionátot alakítunk izetionsavvá oly módon, hogy például az izetionát vizes oldatát H⁺-ioncserélő gyantán vezetjük át, majd a kapott savas oldatot elegyítjük triazinnal. A reakcióban oldószerként rendszerint vizet használunk, és ebben az esetben a reakciót 4 és 50 °C közötti hőmérsékleten, célszerűen szobahőmérsékleten játszhatjuk le, anélkül, hogy a pH beállítására valamely anyagot, vagy egyéb adalékanyagot használnánk.

A képződött izetionát-sót például ipari metil-alkoholból átkristályosítva kristályos, vízben jól oldódó 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot kapunk.

A találmány b) eljárása értelmében a 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot úgy is

előállíthatjuk, hogy egy, az izetionáttól eltérő 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-sót izetionát-anionnal reagáltatunk. A só molaránya az anionhoz viszonyítva 1:50–50:1, előnyösebben az arány közel 1:10. A reakciót előnyösen úgy játszhatjuk le, hogy a só metanolos oldatát izetionátanion-cserélő gyantával töltött oszlopon folytatjuk át.

A fenti eljárásban 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-sóként előnyösen 3,5-diamino-6-(diklór-fenil)-1,2,4-triazin-mezilátot használunk.

A 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazint szabad bázisként a 21121 számú európai szabadalmi leírásban ismertetett eljárással állítjuk elő, 2-(2,3-diklór-fenil)-2-(guanidino-imino)-acetonitril-ciklizálásával.

A triazin-bázist úgy is előállíthatjuk, hogy aminoguanidint diklór-benzoil-cianidral reagáltatunk. A fenti reakciót úgy játszhatjuk le, hogy – például egy szervesen savval – megsavanyított aminoguanidin-hidrogén-karbonátot diklór-cianidral reagáltatunk, 1–4 szénatomos alkanolban, visszafolyató hűtő alatti forralás közben.

A ciklizálási reakciót rendszerint alkanolban, előnyösen 1–4 szénatomos alkanolban – például metanolban vagy etanolban – való visszafolyató hűtő alatti forralással játszhatjuk le, erős bázis, például kálium-hidroxid jelenlétében. A ciklizálási reakció kiindulási vegyületét például a 3.637.688. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással állíthatjuk elő, ami szerkezeti-leg analóg vegyületek előállítására szolgál.

Azt tapasztaltuk, hogy a ciklizálási reakciót erős sav jelenlétében is lejátszhatjuk.

A találmány további gyógyászati készítmények előállítására szolgáló eljárásra is vonatkozik oly módon, hogy a 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot gyógyászati fogadható hordozóanyagokkal és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

Noha az izetionátsót előnyösen steril vizes oldat formájában alkalmazzuk, orálisan vagy parenterálisan, kúpot is készíthetünk belőle, vagy helyileg is alkalmazhatjuk kenőcs, krém vagy por formájában.

Orális alkalmazásra a találmány szerinti eljárással előállított sőt italban, vízben vagy szirupban, kapszulában vagy tasakban száraz formában, vagy szuszpenzióként is tartalmazó szuszpenzió formájában adagolhatjuk a kezelendő betegnek. A fenti sőt egység-dózisformává is alakíthatjuk, például tablettává vagy egyéb hasonló készítménnyé formálhatjuk. A készítményben használhatunk szokásos segédanyagokat, például aromásítóanyagokat, színezőanyagokat, konzerválószereket, szuszpenzálszereket, töltőanyagokat vagy emulgeálószerkeket is.

A találmány szerinti eljárással előállíthatók a 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot tartalmazó steril, vizes gyógyászati készítmények is. A vizes készítményben a só a központi idegrendszeri rendellenességek elleni in vivo hatásos mennyiségben van jelen, és a készítmény egységdózisforma is lehet. A vizes készítmény a sőt a szabad bázisra számítva 250 mg/ml mennyiségig tartalmazhatja. Az oldatban a só koncentrációja rendszerint 10–70 mg/ml, előnyösen 10–50 mg/ml. Parenterális alkalmazásra a sőt steril vizes injekciós oldattá formálhatjuk, amely gyógyászati fogadható segédanyagokat – például

antioxidánsokat, puffereket és az oldat ozmózisnyomását szabályozó anyagokat is tartalmazhat. Az oldat előnyösen nem tartalmaz anionokat – például klorid- vagy foszfát-ionokat – mivel ezek hajlamosak csapadékok képezni az izetionátsóval.

A találmány szerinti eljárás értelmében a 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot tartalmazó vizes készítményeket úgy állítjuk elő, hogy az izetionátsót vizes közegben, célszerűen injekciókészítésre alkalmas steril vízben oldjuk. Az oldatot használat előtt kívánt koncentrációra hígíthatjuk. Az oldat pH-jának beállítása általában nem szükséges.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmény a humán- és állatgyógyászat területén alkalmazható központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére, oly módon, hogy a kezelendő embernek vagy állatnak hatásos mennyiségű 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot tartalmazó készítményt adunk.

A központi idegrendszeri rendellenességek kezelésére a kezelendő embernek vagy állatnak hatásos mennyiségű 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot tartalmazó steril vizes készítményt is adagolhatunk. A kezelést előnyösen parenterális adagolással végezzük.

Ha a találmány szerinti eljárással előállított vizes készítményt parenterálisan adagoljuk, akkor a készítmény előnyösen egy egyszerű vizes oldat, amelyet a beadáskor dextrózoldattal, például 5%-os dextrózoldattal hígítunk és az infúziót az így kapott oldattal végezzük. Ha a dextróz magasabb hőmérsékleten hosszabb időn keresztül van jelen a vizes készítményben, például hosszabb ideig raktározzuk azt, az izetionátsó monoglukoizidja képződhet, és ezért előnyös, ha a dextrózt csak a készítmény beadáskor adjuk az oldathoz.

A találmány szerinti eljárással előállított 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionát, illetve az azt tartalmazó gyógyászati készítmények az az ember- és állatgyógyászat területén a sebészeten vagy diagnosztikai célokra is használhatók.

A vizes készítmények előnyösen használhatók fel az ember- és állatgyógyászatban a sebészet, gyógykezelés vagy diagnosztika területén.

A találmány szerinti eljárással előállított triazin-só, és az azt tartalmazó gyógyászati és vizes készítmények központi idegrendszeri rendellenességek, különösen epilepszia kezelésére alkalmazhatók a humán gyógyászat területén.

A dózis rendszerint 0,1 mg/kg és 30 mg/kg között lehet naponta, szabad bázis formára számítva, előnyösen 0,3 mg/kg–6 mg/kg/nap. A felnőtt emberek dózisa általában 8 mg és 2400 mg naponta, szabad bázis formára számítva, előnyösen 25–400 mg/nap, amelyet egyetlen adagban, vagy több adagra osztva adhatunk a betegnek. Mivel a só hatása rendkívül hosszantartó, gyakran előnyös, ha az első napon egy 70–2400 mg-os kezdeti dózist adunk, majd a következő napokon alacsonyabb, 20–1200 mg dózisokkal folytatjuk a kezelést.

A találmányt közelebbről az alábbi példák segítségével kívánjuk ismertetni.

1. példa

5 3,5-Diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin előállítás

32 g (0,16 mól) 2,3-diklór-benzoil-cianid 80 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatát cseppenként hozzáadjuk 81,67 g (0,6 mól) amino-guanidin-hidrogén-karbonát 400 ml 8 n vizes salétromsavoldattal kezelt, kevert szuszpenziójához, közelítőleg 25 °C-on. Az elegyet 3 órán keresztül keverjük, majd szobahőmérsékleten 7 napon keresztül állni hagyjuk. A lehűtött elegyet keverés közben 400 ml 0,880 g/cm³ sűrűségű vizes ammóniaoldattal meglúgosítjuk, majd jeges hűtés közben 30 percen keresztül keverjük, szűrjük és a kapott szilárd anyagot vízzel alaposan átmoszuk, végül vákuumban szárítjuk. A fenti szilárd anyagot 400 ml metanolból és kálium-hidroxid-pasztillából készített 10%-os kálium-hidroxid-oldathoz adjuk és az oldatot 1,5 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldatot lehűtjük, majd vákuumban bepároljuk, 800 ml jeges vízzel kezeljük, majd 30 percen keresztül keverjük és szűrjük. A maradékot szárítjuk és izopropanolból kristályosítjuk. 6,8 g (15,6%) 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazint kapunk, olvadáspontja 216–218 °C.

2. példa

30 3,5-Diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin előállítás

441 g tömény kénsavoldat 240 ml vízzel készült oldatához keverés közben 48,1 g 90,34 mól) amino-guanidin-hidrogén-karbonátot, majd 40,0 g (0,2 mól) 2,3-diklór-benzoil-cianid 160 ml acetonnitrillel készült oldatát adjuk. Az elegyet 20–30 °C-on 48 órán keresztül keverjük, majd szűrjük. A szilárd anyagot 28 g nátrium-hidroxid 150 ml vízzel készült oldatához adjuk, 30 °C alatti hőmérsékleten. A szuszpenziót szűrjük és a kapott szilárd anyagot vízzel alaposan átmoszuk, majd 80 °C-on szárítjuk. Az így kapott szilárd anyagot 308 ml propán-1-olhoz adjuk és az oldatot 1,5 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldatot lehűtjük, majd a szilárd anyagot leszűrjük, 100 °C-on szárítjuk, és propán-1-olból átkristályosítjuk. 21,0 g (41%) 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazint kapunk, olvadáspontja 216–218 °C.

3. példa

50 3,5-Diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionát előállítás

148 g (1,08 mól) nátrium-izetionát 4,9 l vízzel készült oldatát IR 120 (H) ioncserélő gyantával töltött oszlopon átfolyatjuk, és vízzel eluáljuk. A kapott izetionsavoldatban 256 g (1,0 mól) 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazint oldunk, és az oldatot szűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot ipari, metilalkoholból átkristályosítjuk. 273 g (72%) 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot kapunk, olvadáspontja 242 °C.

4. példa

3,5-Diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-
-izetionát előállítása

50 mmól Amberlite (védjegyzett név) IR-45 (OH) gyantát 15 mmól (10 ml) vizes izetionsavval keverünk, és a kapott anyagot oszlopba töltjük. Az oszlopot ezután metanollal mossuk, majd 0,7 g (2 mmól) 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-mezilát metanolos oldatával eluáljuk az oszlopot. Az eluátumot ipari metilalkoholból átkristályosítjuk. 300 mg (40%) 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot kapunk, olvadáspontja 242–243 °C.

5. példa

74,65 g (0,195 mól) 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot közelítőleg 900 ml injekciőkészítésre alkalmas vízben oldunk, és a kapott oldatot injekciőkészítésre alkalmas vízzel 1000 ml-re hígítjuk. 500 mg/ml 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin bázissal ekvivalens mennyiségű izetionát-sót tartalmazó vizes oldatot kapunk. A kapott oldat tonicitása gyógyászatilag elfogadható.

6. példa

14,925 g (0,039 mól) 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-izetionátot 43,8 g (0,221 mól) dextróz-monohidrát közel 900 ml injekciőkészítésre alkalmas vízzel készült oldatához adjuk, és a kapott oldatot injekciőkészítésre alkalmas vízzel 1000 ml-re hígítjuk. 10 mg/ml 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-bázissal ekvivalens izetionátsót tartal-

mazó vizes oldatot kapunk. A kapott oldat tonicitás szempontjából gyógyászatilag elfogadható.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

10

1. Eljárás 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-2-hidroxi-etánszulfonát előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y

15

(a) 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin 2-hidroxi-etánszulfonsavval reagáltatunk, vagy (b) a 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin valamely 2-hidroxi-etánszulfonsav-sójától eltérő sóját 2-hidroxi-etánszulfonát-anionnal reagáltatjuk, majd a kapott sőt kívánt esetben átkristályosítjuk.

20

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás kristályos 3,5-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-1,2,4-triazin-2-hidroxi-etánszulfonát előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y a z a) vagy b) eljárással kapott terméket átkristályosítjuk.

25

3. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y a z 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárással előállított vegyületet gyógyászatilag elfogadható hordozó- és/vagy hígítóanyaggal összekeverjük, és gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

30

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y a z 1. vagy 2. igénypont szerinti a) vagy b) eljárással előállított vegyületet vízben oldjuk, és gyógyászati készítménnyé szereljük ki.

35

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y hígítóanyagként dextrózoldatot használunk.

ábra nélkül

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX
