

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 166278 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2759/87

(51) Int.Cl.5

C 07 D 253/075

(22) Indleveringsdag: 29 maj 1987

A 61 K 31/53

(41) Alm. tilgængelig: 01 dec 1987

(44) Fremlagt: 29 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 maj 1986 GB 8613183

(71) Ansøger: The *Wellcome Foundation Limited; 183-193 Euston Road; London NW1 2BP, GB

(72) Opfinder: David Alan *Sawyer; GB, Frederick Charles *Copp; GB

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Triazinsalt, fremgangsmåde til dets fremstilling og farmaceutisk komposition indeholdende saltet

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2759-87

Der er tilvejebragt 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-
1,2,4-triazin-isethionat.

Isethionatsaltet har høj vandopløselighed og tillader
således parenteral anvendelse i form af en steril van-
dig opløsning egnet til injektion.

DK 166278 B

Opfindelsen angår et meget opløseligt triazin-salt.

Det er kendt, at visse 3,5-diamino-6-(substitueret phenyl)-1,2,4-triaziner er aktive ved behandling af CNS-sygdomme, såsom psykiatriske og neurologiske sygdomme, og også er anvendelige som antikonvulsive midler, for eksempel ved behandling af epilepsi. Disse triaziner er også ikke-depressionsfremkaldende ved terapeutiske dosisniveauer og er derfor fordelagtige sammenlignet med depressionsfremkaldende anti-epileptica, såsom phenobarbiton.

En særligt foretrukket forbindelse af denne type er 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin (f.eks. europæisk patentskrift nr. 21121). Til parenteral anvendelse foreligger forbindelsen passende i form af en steril vandig opløsning til injektion. Forbindelsen er imidlertid kun sparsomt opløselig i vand, hvilket gør det nødvendigt at anvende et uønsket stort volumen opløsning for at opnå en terapeutisk dosis. Almindelig farmaceutisk acceptable salte af forbindelsen, f.eks. citratet, tartratet, maleatet, stearatet, succinatet, fumaratet, phosphatet, sulfatet, benzensulfonatet, 4-toluensulfonatet, 4-acetoamidobenzoatet og N-acetylglycinatet, har alle opløseligheder lavere end 20 mg/ml. Det har imidlertid nu overraskende vist sig, at 2-hydroxyethansulfonatet, i det følgende betegnet som isethionatet, har en langt højere vandopløselighed.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer således 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer navnlig krystallinsk 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat.

Isethionatsaltet af denne forbindelse kan fremstilles ved at omsætte forbindelsen eller et salt deraf med isethionsyre og dens salt.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer således også en fremgangsmåde til fremstilling af 3,5-diamino-

6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat, hvilken fremgangsmåde indebærer omsætning af 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin med isethionsyre.

Det molære forhold mellem triazin og syre ligger fortrinsvis fra 1:3 til 3:1 og er navnlig ca.1:1.

Isethionsyre dekomponerer og fremstilles derfor hensigtsmæssigt in situ ved gennemførelsen af fremgangsmåden ifølge opfindelsen. For eksempel bliver et alkalimetallisethionat i opløsning omdannet til isethionsyre, f.eks. ved at lede en vandig opløsning af isethionatet gennem en H⁺-ionbytterharpiks, og triazinen blandes derefter med den resulterende syreopløsning. Typisk er reaktionsopløsningsmidlet vand, og når dette er tilfældet, kan reaktionen gennemføres ved temperaturer på fra 4 til 50°C, hensigtsmæssigt ved rumtemperatur og uden behov for pH-instillere eller andre additiver.

Det dannede isethionatsalt kan omkrystalliseres af f.eks. med methanol denatureret sprit, hvorved dannes krystaller af 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat, der let opløses i vand.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer yderligere en fremgangsmåde til fremstilling af 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat, hvilken fremgangsmåde indebærer, at et 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazinsalt forskelligt fra isethionat omsættes med en isethionat-anion. Forholdet mellem salt og anion ligger fortrinsvis fra 1:50 til 50:1. Forholdet er navnlig ca. 1:10. Reaktionen gennemføres fortrinsvis ved at eluere en opløsning af saltet i methanol gennem en søjle af isethionatanionbytterharpiks.

I dette tilfælde er 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazinsaltet fortrinsvis 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazinmesylat.

3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin kan fremstilles som base. ved fremgangsmåden beskrevet i europæisk patentskrift nr. 21121, ved hvilken 2-(2,3-dichlorphenyl)-2-(guanidinoimino)acetonitril ringsluttet.

En alternativ fremgangsmåde til fremstilling af triazinbasen består i at omsætte aminoguanidin med benzoylcyanid. Dette kan ske ved at omsætte syret (f.eks. med en uorganisk syre) aminoguanidinbicarbonat 5 med benzoylcyanid og tilbagesvale i en (C₁-C₄)alkanol.

Ringslutningsreaktionen gennemføres normalt ved tilbagesvaling i en alkanol, fortrinsvis en (C₁-C₄)-alkanol, såsom methanol eller ethanol, i nærværelse af en stærk base, såsom kaliumhydroxid. Fremstillingen af 10 udgangsforbindelsen for ringslutningsreaktionen er analog med den i litteraturen, dvs. US patentskrift nr. 3.637.688 beskrevne fremstilling for strukturelt beslægtede forbindelser.

Det har nu vist sig, at ringslutningsreaktionen 15 kan gennemføres i nærværelse af en stærk syre.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også en farmaceutisk komposition indeholdende 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat og et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller 20 bærestof.

Selvom isethionatsaltet med fordel anvendes som en steril vandig komposition, enten oralt eller parenteralt, kan det også fremstilles som en suppositorie eller anvendes topisk som salve, creme eller 25 pulver.

Til oral anvendelse kan saltet foreligge som en drik, i vand eller i en saft, eller i kapsler eller små poser i tør tilstand eller i ikke-vandig suspension, hvori der kan inkluderes suspensionsmidler. 30 Alternativt kan saltet foreligge som en effektiv enhedsdosis, for eksempel komprimeret som en tablet eller lignende. De sædvanlige farmaceutisk acceptable additiver kan også foreligge, f.eks. smagsstoffer, farvestoffer, præserveringsmidler, suspensionsmidler, 35 fortykningsmidler eller emulgeringsmidler.

Opfindelsen tilvejebringer også sterile vandige farmaceutiske kompositioner indeholdende 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat.

Saltet vil i den omhandlede vandige komposition være til stede i en mængde, der er tilstrækkelig til at være effektiv over for CNS-sygdomme in vivo, og kompositionen kan være i enhedsdosisform. Op til ca. 5 250 mg/ml af saltet, beregnet som fri base, kan foreligge i en vandig komposition. Typiske koncentrationer af saltet i opløsning er imidlertid 10 til 70 mg/ml, fortrinsvis 10 til 50 mg/ml. Til parenteral anvendelse kan saltet foreligge i sterile vandige injektions- 10 opløsninger, der kan indeholde terapeutisk acceptable hjælpemidler, såsom antioxidant, pufferstoffer og midler til at regulere opløsningens osmolaritet. Anioner, såsom chlorid og phosphater, er fortrinsvis ikke til stede i opløsningen, da de har en tendens til 15 at udveksle med isethionatsaltet under dannelse af bundfald.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også en fremgangsmåde til fremstilling af en vandig komposition indeholdende 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat, hvilken frem- 20 gangsmåde indebærer, at isethionatet opløses i vandige medier, passende sterilt vand til injektion. Opløsningen kan før anvendelse fortyndes til den ønskede koncentration. Det er ikke i almindelighed nødvendigt at indstille opløsningens pH-værdi.

25 Hvis den vandige komposition skal anvendes parenteralt, er den fortrinsvis en simpel vandig opløsning, der på anvendelsestidspunktet fortyndes med, og infuseres i, en dextroseopløsning, f.eks. en 5% dextroseopløsning. Hvis dextrose er til stede i den 30 vandige komposition i lange tidsperioder ved forhøjet temperatur, f.eks. under langvarig lagring, er der en tendens til, at der dannes monoglucosidet af isethionatsaltet, og det foretrækkes derfor at tilsætte dextrosen på anvendelsestidspunktet.

35 Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat til anvendelse ved en fremgangsmåde til behandling af det humane eller animalske legeme ved

kirurgi eller terapi, eller til diagnose praktiseret på det humane eller animalske legeme.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også en farmaceutisk komposition indeholdende 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat og et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærestof til anvendelse ved en fremgangsmåde til behandling af det humane eller animalske legeme ved kirurgi eller terapi eller til diagnose praktiseret på det humane eller animalske legeme.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også en vandig komposition indeholdende 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat til anvendelse ved en fremgangsmåde til behandling af det humane eller animalske legeme ved kirurgi eller terapi eller til diagnose praktiseret på det humane eller animalske legeme.

Saltet og farmaceutiske og vandige kompositioner ifølge den foreliggende opfindelse kan anvendes til behandling af CNS-sygdomme, og navnlig epilepsi, hos mennesker.

Dosen ligger normalt fra 0,1 mg/kg til 30 mg/kg pr. dag af saltet, beregnet som fri base, fortrinsvis 0,3 mg/kg til 6 mg/kg pr. dag. Dosen til voksne mennesker ligger i almindelighed fra 8 mg til 2400 mg pr. dag af saltet, beregnet som fri base, og fortrinsvis 25 til 400 mg pr. dag, og denne kan gives som en enkelt dosis eller i opdelte doser. Da saltet er meget længe virkende, kan det ofte være fordelagtigt at give en indledende dosis på 70 til 2400 mg den første dag og derefter en lavere dosis på 20 til 1200 mg på efterfølgende dage.

Opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler på fremstilling af saltet ifølge opfindelsen og kompositioner indeholdende saltet.

Eksempel A

Fremstilling af 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin.

En opløsning af 2,3-dichlorphenyl-cyanid (32 g, 0,16 mol) i dimethylsulfoxid (80 ml) blev dråbevis sat til en omrørt suspension af aminoguanidinbicarbonat (81,67 g, 0,6 mol), der var behandlet med 8N vandig saltpetersyre (400 ml) ved en temperatur på ca. 25°C. Blandingen blev omrørt i tre timer, og derefter henstillet ved rumtemperatur i syv dage. Den afkølede blanding blev omrørt og gjort basisk med 0,880 vandig ammoniak (400 ml) ved 20°C, derefter omrørt med isafkøling i 30 minutter, filtreret, og det resulterende faste stof blev vasket grundigt med vand og til slut tørret i vakuum. Dette faste stof blev sat til en 10% opløsning af kaliumhydroxidpellets i methanol (400 ml), og opløsningen blev opvarmet til tilbagesvaling i 1 1/2 time. Da opløsningen var kold, blev den inddampet i vakuum, behandlet med isvand (800 ml) og derefter omrørt i 30 minutter og filtreret. Filterresten blev tørret og omkrystalliseret af isopropanol, hvorved vandtes 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin. Udbytte 6,8 g, 115,6%, smp. 216-218°C.

25

Eksempel B

Fremstilling af 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin.

Aminoguanidin-bicarbonat (48,1 g, 0,354 mol), efterfulgt af en opløsning af 2,3-dichlorphenylcyanid (40,0 g, 0,2 mol) i acetonitril (160 ml) blev sat til en omrørt opløsning af koncentreret svovlsyre (441 g) i vand (240 ml). Blandingen blev omrørt ved 20-30°C i 48 timer og derefter filtreret. Det faste stof blev sat til en afkølet opløsning af natriumhydroxid (28 g) i vand (150 ml) under 30°C. Suspensionen blev filtreret, og det resulterende faste stof blev vasket grundigt med vand og tørret ved 80°C. Dette faste stof blev sat til propan-1-ol (308 ml), og opløsningen blev opvarmet til

tilbagesvaling i 1 1/2 time. Da opløsningen var kold, blev det faste stof frafiltreret, tørret ved 100°C og derefter omkrystalliseret af propan-1-ol, hvorved vandtes 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin.
5 Udbytte 21,0 g (41%), smp. 216-218°C.

Eksempel 1

Fremstilling af 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat.

10 En opløsning af natriumisethionat (148 g, 1,0 mol) i vand (4,9 liter) blev ledt ned gennem en søjle af IR 210 (H)-ionbytterharpiks og elueret med vand. 3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin (256 g, 1,0 mol) blev opløst i den resulterende isethionsyre, og
15 opløsningen blev filtreret og inddampet i vakuum. Inddampningsresten blev omkrystalliseret af med methanol denatureret sprit, hvorved vandtes 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat.
20 Udbytte 273,3 g (72%), smp. 242°C.

Eksempel 2

Fremstilling af 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat.

25 50 mmol Amberlite (varemærke) IR-45 (OH) blev blandet med 15 mmol (10 ml) vandig isethionsyre, og det resulterende materiale blev pakket i en søjle. Søjlen blev derefter vasket med methanol. 0,7 g (2 mmol) Methanolisk opløsning af 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazinmesylat blev elueret gennem søjlen.
30 Elutanten blev omkrystalliseret af med methanol denatureret sprit og gav 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat.
Udbytte 300 mg (40%), smp. 242-243°C.

35

Eksempel 3

74,625 g (0,195 mol) 3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat blev sat til og opløst i ca. 900 ml injektionsvand BP og fortyndet til

1000 ml med yderligere injektionsvand BP, hvorved vandtes en vandig opløsning indeholdende isethionatsalt ækvivalent med 50 mg/ml af 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazinbasen. Denne opløsning var
5 acceptabel i henseende til tonicitet.

Eksempel 4

14,925 g (0,039 mol) 3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat blev sat til en
10 opløsning af 43,8 g (0,221 mol) dextrosemonohydrat i ca. 900 ml injektionsvand BP og fortyndet til 1000 ml med yderligere injektionsvand BP, hvorved vandtes en vandig opløsning indeholdende isethionatsalt ækvivalent med 10 mg/ml af 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-
15 1,2,4-triazinbasen. Denne opløsning var acceptabel i henseende til tonicitet.

P A T E N T K R A V

1. 3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat.
2. Krystallinsk 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin-isethionat.
- 5 3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 til medicinsk anvendelse.
4. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2 til anvendelse ved behandling af epilepsi.
5. Vandig farmaceutisk komposition, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder en forbindelse ifølge krav 1 eller 2.
- 10 6. Farmaceutisk komposition, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder en forbindelse ifølge krav 1 eller 2 i blanding med et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærestof.
- 15 7. Komposition ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at fortyndingsmidlet er en dextroseopløsning.
8. Komposition ifølge et hvilket som helst af 20 kravene 5-7 til medicinsk anvendelse.
9. Komposition ifølge et hvilket som helst af kravene 5-7, til anvendelse ved behandling af epilepsi.
10. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, 25 at 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin omsættes med isethionsyre.
11. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at et 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4- 30 triazinsalt forskelligt fra isethionat omsættes med en isethionat-anion.