



ОПИСАНИЕ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
ПО ПАТЕНТ

ИНСТИТУТ ЗА ИЗОБРЕТЕНИЯ И РАЦИОНАЛИЗАЦИИ

(21) Регистров № 93291/90

(22) Заявено на 06.02.90

(23) Изложен приоритет

Приоритетни данни

(31) 47620

(32) 07.02.89

(33) IT

(45) Отпечатано на 30.04.93

(46) Публикувано в бюл. № 4 на 15.04.93

(56) Информационни източници:

SU 3470194; US 4352813; EP 131317;

US 4451477

(71) Заявител (и):

Aziende Chimiche Riunite Angelini

Francesco A.C.R.A.F. S.p.A.,

Roma, (IT)

(72) Изобретател (и):

Bruno Silvestrini

Leandro Baiocchi

Roma, (IT)

(61) Доп. към авт. №

(62) Разд. от рег. № 91122

(89) № на документа

в страната-заявител:

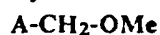
(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЕТЕРИ НА 1-БЕНЗИЛ-3-ХИДРОКСИМЕТИЛ-ИНДАЗОЛ

(57) Методът намира приложение във фармацевтичната промишленост за получаване на аналгетични средства. По метода съединение с обща формула



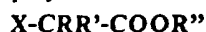
II

в която Y означава хидроксигрупа и A е 1-бензил-индазол-3-ил, взаимодейства с алкален метал или негово производно съединение, като се получава алкохолът с обща формула



III

в която Me означава атом на алкален метал, а A има посоченото значение. Полученият алкохолът взаимодейства със съединение с обща формула



IV

в която R и R' са еднакви и означават CH₃, а X означава халоген, при което се получава етер с обща формула



V

който се хидролизира до получаването на етер на 1-бензил-3-хидроксиметил-индазол с обща формула



I

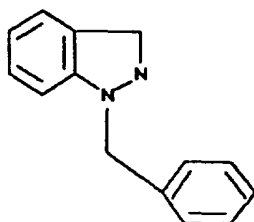
в която A, R и R' имат посочените значения, а R''' означава водород.

9 претенции

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЕТЕРИ
1-БЕНЗИЛ-3-ХИДРОКСИМЕТИЛ-ИНДАЗОЛ

Изобретението се отнася до метод за получаване на етери на 1-бензил-3-хидроксиметил-индазол, които намират приложение в медицината като аналгетични средства.

Известно е съединението с обща формула $A-O-CH_2-COON$, в която А означава 1-бензил-индазол-3-ил с формула



както и фармацевтично приемливите му соли /1/, което намира приложение за лечение на някои видове дислипемия /2/, на ринитис пигментоза /3/, на катаракт /4/ и също така могат да предотвратят развитието на непрозрачност на контактните лещи /5/.

Известното съединение не е с аналгетично действие.

Задачата на изобретението е да се създаде метод за получаване на етери на 1-бензил-3-хидроксиметил - индазол с аналгетично действие.

Задачата е решена с метод за получаване на етери на 1-бензил-3-хидроксиметил-индазол с обща формула



в която А означава 1-бензил-индазол-3-ил, R, R' са еднакви и означават CH_3 , а R'' означава водород. По метода съединение с обща формула



в която Y означава хидроксид, а А има посоченото значение, взаимодейства с алкален метал или негово производно съединение, при което се получава алкохолат с обща формула



в която Me означава атом на алкален метал, а А има посоченото значение. Полученият алкохол взаимодейства със съединение с обща формула



в която R и R' имат посоченото значение и X означава халоген, при което се получава естер с обща формула



в която А, R, R' и R'' имат посоченото значение. След това полученият естер с обща формула V се хидролизират до получаване на съединение с обща формула I. При желание се получава сол на киселината с обща формула I с фармацевтично приемлива основа или естер на киселината с обща формула I с наситен алифатен алкохол с 1 до 4 въглеродни атома.

По метода взаимодействието се осъществява в подходящ разтворител при температура в интервала от стайната температура до температурата на кипене на реакционната смес в продължение на 15 мин до 48 часа.

Разтворителят е апротонен и се подбира от групата, състояща се от тетраhydroфуран, диметилформамид, толуол и техни смеси.

Алкохолът се получава с натрий, калий или натриев хидрид в присъствие на подходящ разтворител при температура в интервала от стайната температура до температурата на кипене на реакционната смес в продължение на 15 мин до 48 часа, като разтворителят е апротонен и се подбира от групата, състояща се от тетраhydroфуран, диметилформамид, толуол и техни смеси.

В общата формула IV X означава хлор или бром.

Хидролизирането на естера с обща формула V се осъществява в алкално-воден или алкохолно-воден разтвор при температура в интервала от стайната температура до температура-

та на кипене на реакционната смес в продължение на 1 до 48 часа.

Проявата на аналгетично действие е резултат от прибавянето на метиленова група $-\text{CH}_2-$ между 1-бензил-индазол-3-ил ядрото A/ и страничната верига $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH/}$, което променя фармакологичните свойства на известното техническо решение.

Пример за фармацевтично приемливи неорганични основи, подходящи за получаване на сол на киселината с обща формула I с фармацевтично приемлива основа, са тези на алкалните и алкалоземните метали и по-специално натрий, калий и калций. Пример за органични фармацевтично приемливи основи са първичните и вторичните амини, по избор заместени с хидроксид- и/или карбоксигрупи. Пример на органичните основи са: метиламин, изопропиламин, хексиламин, диетиламин, етаноламин, 2-хидроксиметил-2-амино-1,3-пропандиол, глутамин, глицин, аланин, валин, левцин, изолевцин, серин, треонин, аспартинова киселина, глутаминова киселина, аргинин, лизин, цистин, цистеин, метионин, фенил аланин, тирозин, триптофан и хистидин.

Пример на предпочитаните алкохоли за получаване на естери на киселината с обща формула I с наситен алифатен алкохол с 1 до 4 въглеродни атома.

За практическо приложение при лечение съединенията съгласно изобретения и техните фармацевтично приемливи соли могат да бъдат приемани самостоятелно, но се предпочитат те да бъдат под формата на фармацевтични състави.

Тези състави съдържат ефективно количество от едно или повече съединения с формула I или техни соли с фармацевтично приемливи органични или неорганични основи, заедно с течни или твърди фармацевтични пълнители, подходящи за системно приемане перорално,

ректално и парентерално или локално, например чрез аерозолни или офталмологични средства.

Фармацевтичните състави съгласно изобретенията могат да бъдат формулирани като таблетки, прахове, капсули и форми с бавно освобождаване или полутвърди, например супозитории, кремове и мехлеми, или течна форма, например разтвори, суспензии и емулсии.

В допълнение към обикновените пълнители съставите могат да съдържат добавки, подходящи за фармацевтично приложение като стабилизатори, емулгатори, соли за регулиране осмотичното налягане, буфери, ароматизатори и оцветяващи вещества.

Когато е необходимо, съставите съгласно изобретенията могат да включват съвместими активни ингредиенты, чието едновременно приемане допринася за лечението.

В практиката при терапия ефективното количество на съединенията съгласно изобретенията, което трябва да се приема, може да варира в доста широки граници. То е в зависимост от познати фактори, като необходимата специфична терапия, фармацевтичният състав, начина на приемане и ефективността на конкретното съединение. Оптималното ефективно количество лесно може да бъде определено.

Фармацевтичните състави могат да бъдат приготвени по стандартните методи от фармацевтичната химия, включващи смесване и гранулиране на съставките.

Системното приемане на дневната дозировка на съединенията с обща формула I се определя по такъв начин, че да се достигне ниво в тъканта от 10^{-5} до 10^{-3}M . Това ниво обикновено се получава с дози от 0,5 до 100 мг/кг. Обратно, при повърхностно приемане се предпочита да се използва фармацевтичен състав /козири, кремове, мехлеми и др./, съдържащ от 0,1 до 5 тегл. % от съединенията с обща фор-

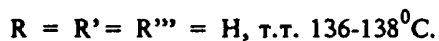
мула I или съответното количество негова фармацевтично приемлива сол.

Етерите с обща формула I, получени по метода съгласно изобретението, са с аналгетично действие. Изобретението се пояснява със следните примери.

Пример 1. а/ 1-бензил-3-хидроксиметил-индазол.

В суспензия от 2 г литиев алуминиев хидрид в 50 мл диетилов етер се поставя на капки с разбъркване разтвор от 12.5 г етилов естер на 1-бензил-3-индазол-карбонова киселина /б/ в 30 мл безводен тетраhydroфуран. Когато прибавянето завърши, реакционната смес се нагрива на обратен хладник в продължение на 90 мин. След охлаждане реакционната смес се обработва по стандартния начин и получената утайка се филтрира. След изпаряване на разтворителя се прекристализира из изопропилов алкохол. Получават се 1-бензил-3-хидроксиметил-имидазол /съединение II/ т.т. = 85-86°C.

б/ Етер на 1-бензил-3-хидроксиметил-индазол с гликолова киселина. 2.4. г натриев хидрид /60% суспензия в масло/ се прибавя към разтвор на общото количество на 1-бензил-3-хидроксиметил-индазол, получен както е описано по-горе, в 70 мл тетраhydroфуран и реакционната смес се нагрива на обратен хладник в среда от инертен газ /азот/. След това се прибавя разтвор от 3.5 г бромоецетна киселина в 40 мл тетраhydroфуран и реакционната смес се нагрива на обратен хладник в продължение на 90 мин. След охлаждане реакционната смес се обработва по стандартния начин и се подкислява. Полученият продукт се прекристализира из изопропанол. Получава се етерът на 1-бензил-3-хидроксиметил-индазол с гликолова киселина /съединение I/,



в/ Етер на 1-бензил-3-хидроксиметил-индазол с 2-хидрокси-2-пропионова киселина.

Към разтвор на цялото количество 1-бензил-3-хидроксиметил-индазол, получен, както е описано по-горе, в 70 мл тетраhydroфуран се прибавят 2,4 г натриев хидрид /60%-на маслена суспензия/ и реакционната смес се нагрива на обратен хладник под струя от инертен газ /азот/. След това се прибавя разтвор на α -бром-изобутират /10.7 г/ в 40 мл тетраhydroфуран и реакционната смес се нагрива под обратен хладник в продължение на 90 мин. Реакционната смес се охлажда и се разрежда с вода и маслената фаза, която се отделя и се екстрахира с метилацетат. Остатъкът, получен след изпаряването на разтворителя, се състои от суров етилов естер $R = R' = \text{CH}_3$; $R'' = \text{C}_2\text{H}_5$ и се разтваря в разтвор на 150 г етанол и вода 1:1, съдържащ 3 г NaOH. След двучасово кипене по-голямата част от алкохола се изпарява. Остатъкът воден разтвор се промива с етилов етер и се подкислява. Полученото твърдо вещество се прекристализира из смес от хексан и етилацетат. Получава се етерът на 1-бензил-3-хидрокси-метил-индазол с 2-хидрокси-2-пропионова киселина /съединение I/, $R = R' = \text{CH}_3$; $R'' = \text{H}$, т.т. 132-134°C.

Пример 2. Аналгетичната активност на съединенията съгласно изобретението може да бъде оценена посредством тест на гореща плоча и оценяване на движенията на тялото при мишки, третирани с фенилхинон.

А. Тест на гореща плоча. Аналгетичната активност се тества по метода, описан в лит. източници 7, 8 и 9.

1. "Гореща плоча", съоръжение кат. № 7250 на фирмата Ugo Basile/ Cornerio - Varese - Италия/.

Алуминиева плоча се нагрива с електричество посредством елемент, създаващ топлина върху цялата тествана повърхност. Регулатор на температурата следи температурата на плочата и контролира волтажното захранване,

за да се намали до минимум свръхзагряването. Потенциометър спомага да се достига предварително определената температура в границата 45° до $62^{\circ}\text{C}/\pm 0,2^{\circ}\text{C}/$.

2. Предизвикване на неудобство.

Една мишка се поставя върху плочата, загрята до $55 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$. За да се принуди животното да остане върху нагриваната площ, се използва прозрачен цилиндър от плексиглас с диаметър 19 см и височина 18 см. Животното проявява неудобството си по един от следните начини, описани в лит. източник 8: ритайки със задните си крачета /S/; танцувайки около ограничаващия цилиндър /D/; извърщайки и ближейки задните си лапички /L/; повдигайки една от задните си лапички и държейки я близо до тялото си /A/, като тази реакция обикновено се проявява, когато аналгетичният ефект на лекарството намалява; скачайки и опитвайки се да излезе от ограничителния цилиндър /J /.

3. Измерване времето на реакцията. Времето на реакцията се измерва с включен електронен хронометър, който отчита времето с интервал 0,1 сек и който работи посредством педален ключ. Хронометърът се включва в момента, когато мишката се постави върху плочата, и се спира, когато животното покаже една от описаните реакции. Веднага след ответната реакция животното се маха от плочата и времето в секунди се записва, за отчитане на времето със символите

/S, D, L, A, J/, съответстващи на конкретния тип наблюдавана реакция /виж т. 2/.

4. Време за отчитане. Основни отчитания: две отчитания се правят на 20 и 10 минути, съответно, преди третирането. Средното от тези две отчитания е нормалното време на реакция, както е наречено в лит. източник 9. Отчитания след третирането: извършват се след 10-20-30-40-50-60-90-120 минути.

Продължителност на времето на отчита-

не: максималната продължителност на времето за наблюдаване не трябва да бъде повече от 30 секунди, за да се избегнат всякакви увреждания на лапичките на животното. След това време, при отсъствие на реакция, животното се маха от плочата и времето на отчитане се записва като " 30"; числото 30 се използва при изчисляването, както е описано в лит. източник 10.

5. Положителни реакции. Този параметър представлява крайна точка за изчисляване на ЕД₅₀ и се определя, както е описано в лит. източник 9 по следния начин: реакцията се смята положителна, когато времето на реакцията е поне веднъж 30 или когато поне при три отчитания времето на реакцията е 3 пъти или повече по-голямо от нормалното време за реакция.

6. Експериментални групи и третираня. Образуват се групи от по две животни за всеки продукт и всяка доза, максимум до 14 мишки. Третиранията се осъществяват главно интраперитонеално или подкожно.

Б. Оценка за движенията на тялото с фенилхинон. Тестът се осъществява с мишки, по метода от лит. източник 11. Алгогенен агент: 0,08% /20 мг/25 мл/ фенилхинон /2-фенил-1,4-бензохинон/, суспендиран в царевично масло съгласно лит. източник 12.

Експериментални групи и приемане на фенилхинон. Образуват се експериментални групи от 4 мишки /20-30 г/, в които всяко животно е маркирано с пикринова киселина /наситен разтвор в алкохол/. Всички животни във всяка група се третират i.p. с фенилхинон /10 мл/ кг на всяко животно с телесно тегло, по-голямо от 25 г и 0,25 мл на всяко животно с телесно тегло, по-малко от 26 г /, поставени в прозрачна пластмасова клетка /23,6x13,7x13,1 см/ и се наблюдават от експериментатора в продължение на 20 мин след приемане на фенилхинона.

Преброяване и оценяване на движенията на тялото. Наблюдателите записват броя на движенията за всяко животно посредством брояч, работещ с натискане.

Движенията се класифицират, както следва. Цялостно свиване на корема, периодично извиване на тялото и протягане на задните крака; половин свиване на стомаха и известно извиване на тялото.

Всеки две промени в движението наблюдателят записва като едно цяло.

Третирания: продуктите се приемат перорално /перос/ или подкожно /Sc/ на 30 или 20 мин от фенил хинона. Три животни от всяка група се третират с различни продукти, а четвъртото животно се третира с носителя.

Резултатите от теста със съединение (I) и съответните лекарства върху реакциите на мишката към фенилхинона и тестовите с гореща плоча са показани на следващата таблица 1.

Таблица 1

Продукт	Доза мг/кг	Фенилхинон		Гореща плоча	
		№ на мишката	% инхибиране на гърчовете	№ на мишката	% увеличение в латентно време
Съединение /I/ $R = R' = CH_3$; $R'' = H$ 100 oS	25 oS	14	22	-	-
	50 oS	24	23/1/	-	-
	100 oS	24	38/2/	-	-
	400 oS	-	-	8	0
Ацетил салицилова киселина	30 oS	11	0	-	-
	60 oS	13	25/1/	-	-
	120 oS	11	43/2/	-	-
	240 oS	13	56/2/	8	0
Морфин	0,5 Sc	9	52/2/	8	42/1/
	1 Sc	10	89/2/	8	94/2/
Бендазак	100 oS	11	5	-	-
	200 oS	-	-	8	0

Статистическа значимост в сравнение с контрола /тест на Стюdent и метод на дробния парцел/: /1/ p. 0,05; /2/ p 0,01

Забележка: -- означава, че животно не е тествано.

Патентни претенции

1. Метод за получаване на етери на 1-бензил-3-хидроксиметил-индазол с обща формула:



в която А означава 1-бензил-индазол-3-ил, R и R' са еднакви и означават CH₃ а R'' означава водород, характеризиращ се с това, че съединение с обща формула :



в която Y означава хидрокси и А има посоченото значение, взаимодейства с алкален метал или негово производно съединение, като се получава алкохолат с обща формула:



в която Me означава атом на алкален метал и А има посоченото значение, след което полученият алкохолат взаимодейства със съединение с обща формула:



в която R и R' имат посоченото значение, а X означава халоген, при което се получава етер с обща формула:



в която А, R, R' и R'' имат посоченото значение, след това полученият етер с обща формула V се хидролизира до получаване на съединение с обща формула I и при желание се получава сол на киселината с обща формула I с фармацевтично приемлива основа или естер на киселината с обща формула I с наситен алифатен алкохол с 1 до 4 въглеродни атома.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че взаимодействието се осъществява в разтворител при температура в интервала от стайната температура до температурата на кипене на реакционната смес в продължение на 15 минути до 48 часа.

3. Метод съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че разтворителят е апротонен.

4. Метод съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че разтворителят се подбира измежду тетраhydroфуран, диметилформамид, толуол и техни смеси.

5. Метод съгласно всяка от претенциите от 1 до 4, характеризиращ се с това, че алкохолатът се получава с натрий, калий или натриев хидрид в присъствие на разтворител при температура в интервала от тайната температура до температурата на кипене на реакционната смес в продължение на 15 минути до 48 часа.

6. Метод съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че разтворителят е апротонен.

7. Метод съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че разтворителят се подбира измежду тетраhydroфуран, диметилформамид, толуол и техни смеси.

8. Метод съгласно всяка от претенциите от 1 до 7, характеризиращ се с това, че X означава хлор или бром.

9. Метод съгласно всяка от претенциите от 1 до 8, характеризиращ се с това, че хидролизирването на етера с обща формула V се осъществява в алкално-воден или алкохолно-воден разтвор при температура в интервала от стайната температура до температурата на кипене на реакционната смес в продължение на 1 до 48 часа.

Литература

1. US 3 470 194.
2. US 4 352 813.
3. EP-B-131 317.
4. US 4 451 477.
5. EP-A-255 967.
6. Von Auwers Schaich Chem. Ber., 54, 1756, /1921/.

7. Woolfe and Macdonald, J. Pharmacol. Exp. Ther. 80, 300, 1944.
8. Eddy et al.; J. Pharmacol. Exp. Ther. 98, 121, 1950.
9. Janssen and Jagenean; J. Pharm. Pharmacol., 9,381,1957. 5
10. Eddy and Leimbach; J. Pharm. Exp. Ther., 107, 385, 1953.
11. Henderson and Forsaith; J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237, 1959.
12. Loux, Smith and Salem; Arzneimittel, Forsch. 28, 1644,1978.

Издание на Института за изобретения и рационализации
София - 1156, бул. "Г. М. Димитров" № 52-Б

Експерт: Б.Божков

Редактор: В. Алтаванова

Пор. № 35920

Тираж: 40

СК