



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

255897

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 23 10 85
(21) PV 7593-85
(32) (31) (33) Právo přednosti od 27 10 84
(P 34 39 450.8) Německá spolková republika

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 249/12

(40) Zveřejněno 16 07 87

(45) Vydáno 16 01 89

(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

WEBER KARL-HEINZ dr., GAU-ALGESHEIM, HINZEN DIETER prof. dr.,
ZORNHEIM, KUHN FRANZ JOSEF dr., GAU-ALGESHEIM, LEHR ERICH dr.,
WALDALGESHEIM, FRÖLKE WILHELM dr., INGELHEIM, TRÖGER WOLFGANG dr.,
STROMBERG, ENSINGER HELMUT dr., WACKERNHEIM, WALTHER GERHARD dr.,
BINGEN, HARREUS ALBRECHT dr., INGELHEIM (NSR)

BOEHRINGER INGELHEIM KG, INGELHEIM (NSR)

(54) Způsob výroby 1,2,4-triazolokarbamátů

1

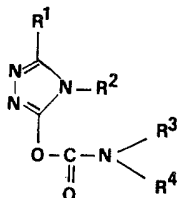
Vynález se týká způsobu výroby nových 1,2,4-triazolokarbamátů a jejich adičních solí s kyselinami.

Nové sloučeniny podle vynálezu působí proti omezení krátkodobé paměti po podání cholinergních antagonistů muskarinového typu.

Při dementia senilis Alzheimerova typu, která je spojena s úbytkem acetylcholinu v centrálním nervovém systému, je možno tyto nové sloučeniny nasazovat jako potenciální léčiva k léčbě této choroby, protože dlouhodobě, ale reversibilně inhibují centrální acetylcholinesterasu.

Znamé inhibitory acetylcholinesterasy, například alkylfosfáty, fysostigmin, neostigmin, pyridostigmin aj., vykazují značné periferní vedlejší účinky a jsou velmi toxické, částečně neprocházejí mozkem, působí buď příliš krátce nebo příliš dlouze, takže jejich terapeutické použití v humánní medicíně je velmi znesnadněno nebo úplně znemožněno.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových 1,2,4-triazolokarbamátů obecného vzorce I



(I)

ve kterém

- R^1 znamená atom vodíku, rozvětvenou nebo přímou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo šestičlenný karbocyklický kruh,
- R^2 představuje fenylový nebo pyridinylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy halogenů, methylovou skupinu, methoxyskupinu a trifluormethylovou skupinu,
- R^3 a R^4 jsou buď stejné nebo rozdílné a znamenají vždy methylovou nebo ethylovou skupinu,
- nebo
- R^3 a R^4 společně s dusíkovým atomem tvoří nasycený šestičlenný kruh, popřípadě substituovaný dvěma methylovými skupinami, který může jako další heteroatom obsahovat dusík, přičemž tento další dusík je popřípadě substituován methylovou skupinou,

a jejich fyziologicky nezávadných adičních solí s kyselinami.

Pokud není uvedeno jinak, může být halogenem fluor, chlor, brom nebo jod.

Sloučeniny obecného vzorce I je popřípadě možno známými metodami převádět na fyziologicky nezávadné adiční soli s kyselinami.

Jako kyseliny se k tomuto účelu hodí jak anorganické kyseliny, jako halogenovodíkové kyseliny, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina sulfamová, tak organické kyseliny, jako kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina mléčná, kyselina glykolová, kyselina glukonová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina citronová, kyselina askorbová, kyselina p-toluensulfonová nebo kyselina oxyethansulfonová.

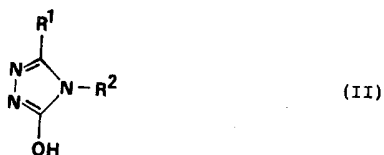
Výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- R^1 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu,
- R^2 představuje chlorsubstituovaný fenylový nebo pyridinylový zbytek,
- R^3 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu,
- R^4 představuje alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku nebo
- R^3 a R^4 společně s dusíkovým atomem tvoří N-methylsubstituovaný piperazinylový zbytek,

jako například následující látky:

- 4-(5-chlorpyridin-2-yl)-3-methyl-5-[(4-methylpiperaziny)karbonyl]oxy-1,2,4-triazol,
- 4-(4-chlorfenyl)-3-ethyl-5-[(4-methylpiperaziny)-karbonyl]oxy-1,2,4-triazol,
- 4-(5-chlorpyridin-2-yl)-3-methyl-5-[N,N-diethylaminokarbonyl]oxy-1,2,4-triazol,
- 4-(5-chlorpyridin-2-yl)-3-methyl-5-[N,N-dimethylaminokarbonyl]oxy-1,2,4-triazol,
- 4-(4-chlorfenyl)-3-methyl-5-[(4-methylpiperaziny)karbonyl]oxy-1,2,4-triazol.

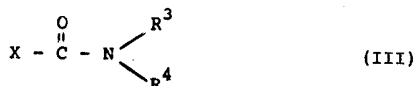
V souladu s vynálezem se sloučeniny obecného vzorce I vyrábějí tak, že se 5-hydroxy-1,2,4-triazol obecného vzorce II



ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

popřípadě za přidavku báze nechá reagovat s halogenkarbonylamidem obecného vzorce III



ve kterém

R^3 a R^4 mají shora uvedený význam a

X představuje atom halogenu, s výhodou chloru.

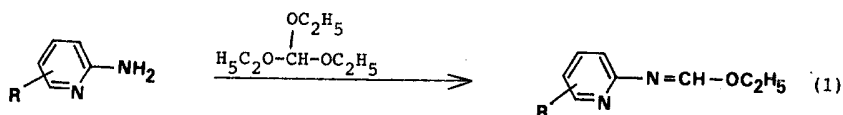
Postupuje se tak, že se sloučenina obecného vzorce II buď uvede do reakce s halogenkarbonylamidem obecného vzorce III, účelně za přidavku terciární organické báze, například triethylaminu nebo pyridinu, nebo v přítomnosti jiné báze, nebo se sloučenina obecného vzorce II působením báze převede na sůl, která se pak podrobí reakci s halogenkarbonylamidem obecného vzorce III. Soli není obvykle třeba izolovat.

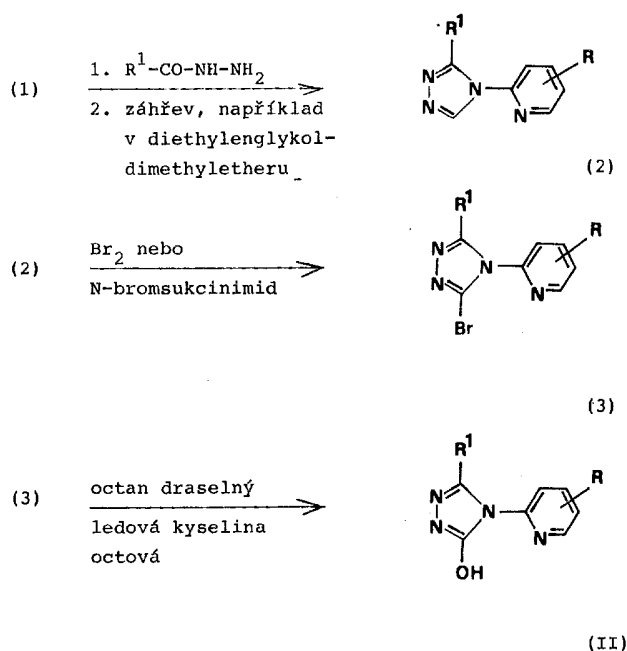
Jako báze se s výhodou používají hydridy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, například natriumhydrid nebo hydrid vápníku, alkoxidy, například methoxid sodný, ethoxid sodný, isopropoxid sodný terc.butoxid draselný nebo také isopropoxid hlinitý.

Reakce se s výhodou provádí za použití organického rozpouštědla při teplotě mezi 0 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla, za vyloučení vlhkosti. Vhodnými rozpouštědly jsou ethery, cyklické ethery, jako tetrahydrofuran nebo dioxan, vhodné halogenované uhlovodíky, jako například methylenchlorid, dále acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, toluen nebo benzen.

Výchozí látky pro shora popsany způsob jsou zčásti známe z literatury nebo je lze získat známými postupy.

Tak například 5-hydroxy-1,2,4-triazoly, v nichž R^2 představuje pyridylový zbytek, lze připravit postupem podle následujícího reakčního schématu:





Reakcí substituovaného 2-aminopyridinu s ethylesterem orthomravenčí kyseliny se získá odpovídající imidoethylester (1), který se záhřevem s hydrazidem kyseliny octové ve výševroucím rozpouštědle, jako například v diethylenglykol-dimethyletheru, cyklizuje na 1,2,4-triazolylderivát (2). Následující bromací bromem nebo N-bromsukcinimidem se získá bromderivát (3), který pak lze hydrolyzovat na 5-hydroxy-1,2,4-triazol obecného vzorce II.

Při farmakologických zkouškách na pokusných zvířatech vykazují nové sloučeniny podle vynálezu následující účinky:

- reversibilní inhibice centrální acetylcholinesterasy,
- zlepšení kortikální reakce bdělosti a probuzení v centrálním nervovém systému,
- výrazné prodloužení spánkové fáze REM při nezměněném celkovém spánkovém schématu,
- aktivace frekvence vybíjení centrálních cholinergních nervových buněk,
- zlepšení učebních a paměťových výkonů,
- zlepšení přechodu obsahu krátkodobé paměti do dlouhodobé paměti po předchozí blokádě cholinergním antagonistou muskarinového typu - skopolaminem.

Výše zmíněné farmakologické účinky popisovaných sloučenin dokládá následující test, při němž se zjišťuje schopnost testovaných látek rušit demenci vyvolanou podáním skopolaminu.

Test se provádí postupem popsáním v Psychopharmacology, sv. 78, str. 104 až 111 (1982). Jako pokusná zvířata se používají krysy naučené vyhnout se elektrickým šokům, jež dostávají do tlapek prostřednictvím drátěného dna klece, útekem na izolovanou plošinku. Za určité časové údobí se 80 % zvířat naučí, že jsou na této plošince chráněny před účinky elektrického proudu.

Podá-li se těmto zvířatům intravenósně skopolamin v dávce 0,6 mg/kg, je možno u 80 % krys pozorovat retrogradní efekt na krátkodobou paměť, tzn., že zvířata zapomenou, že jsou na izolované plošince v bezpečí.

Látka schopná působit proti cerebrální insuficienci může tuto blokádu zrušit. Postupuje se tak, že se zvířatům po aplikaci skopolaminu podá testovaná látka a zjišťuje se, kolik zvířat (v procentech) je schopno, vzdor účinkům skopolaminu, vzpomenout si na dříve naučené chování. V následující tabulce jsou uvedeny průměrné dávky sloučenin podle vynálezu a srovnávací látky, které u cca 50 % pokusných zvířat ruší demenci způsobenou skopolaminem. Testované látky se krysám podávají orálně.

T a b u l k a

Testovaná látka	mg/kg
z příkladu 1	50
z příkladu 2	30
z příkladu 3	30
z příkladu 4	5
z příkladu 6	30
z příkladu 10	50
z příkladu 11	30
z příkladu 12	r
z příkladu 14	30
z příkladu 15	50
Piracetam	100

Z uvedených údajů je jasně patrný vyšší účinek sloučenin podle vynálezu oproti známému a zavedenému preparátu Piracetam.

Ve srovnání se známými inhibitory acetylcholinesterasy vykazují sloučeniny podle vynálezu velmi nízkou toxicitu a žádné rušivé periferní vedlejší účinky.

Protože úbytek chemické přenosové látky acetylcholinu v mozku je hlavním znakem senilní degenerativní demence Alzheimerova typu, která značně ovlivňuje kognitivní a paměťové výkony, je možno nové sloučeniny podle vynálezu používat jako léčiva shora zmíněných stavů.

Nové sloučeniny podle vynálezu je možno používat samostatně nebo v kombinaci s jinými účinnými látkami podle vynálezu a popřípadě i v kombinaci s dalšími farmakologicky aktivními sloučeninami, například s cerebroaktivátory. Vhodnými aplikačními formami jsou například tablety, kapsle, čípky, roztoky, sirupy, emulze nebo dispergovatelné prášky. Příslušné tablety je možno vyrobit například smísením účinné látky nebo účinných látek se známými pomocnými látkami, jako je uhličitán vápenatý, fosforečnan vápenatý nebo mléčný cukr, látkami způsobujícími rozpad tablet, jako je kukuřičný škrob nebo alginová kyselina, pojidly, jako je škrob nebo želatina, kluznými látkami, jako je stearát hořečnatý nebo mastek nebo/a čínidly k dosažení depotního efektu, jako je karboxypolymethylen, karboxymethylcelulóza, acetátftalát celulózy nebo polyvinylacetát. Tablety mohou rovněž sestávat z několika vrstev.

Dražé je možno vyrobit povlečením jader dražé, připravených analogickým postupem jako tablety, prostředky obvykle používanými k povlékání jader dražé, jako jsou například kolidon nebo šelak, arabská guma, mastek, oxid titaničitý nebo cukr. K dosažení depotního účinku nebo k zamezení projevů inkompatibility mohou jádra dražé rovněž sestávat z několika vrstev. Stejně mohou za účelem dosažení depotního účinku i povlaky dražé sestávat z několika vrstev, přičemž je možno používat pomocné látky zmíněné výše u výroby tablet.

Sirupy s obsahem účinné látky podle vynálezu nebo kombinace účinných látek mohou kromě toho obsahovat ještě sladidlo, jako sacharin, cyklamát, glycerin nebo cukr, jakož i čínidla zlepšující chuťové vlastnosti, například aromatické látky, jako vanilin nebo pomerančový extrakt. Dále mohou tyto prostředky obsahovat pomocná suspenzační čínidla nebo zahušťovadla,

jako natriumkarboxymethylcelulózu, smáčedla, například kondenzační produkty mastných alkoholů s ethylenoxidem, nebo ochranné látky, jako p-hydroxybenzoáty.

Injekční roztoky se vyrábějí obvyklým způsobem, například za přídavku konzervačních činidel, jako p-hydroxybenzoátů, nebo stabilizátorů, jako alkalických solí ethylendiamin-tetraoctové kyseliny, a plní se jimi injekční lahvičky nebo ampule.

Kapsle obsahující jednu nebo několik účinných látek nebo kombinací účinných látek je možno připravovat například tak, že se účinná složka smísí s inertními nosnými látkami, jako je mléčný cukr nebo sorbit, a směs se plní želatinové kapsle.

Vhodné čípky lze získat například tak, že se účinná složka smísí s nosnou látkou vhodnou k danému účelu, jako jsou neutrální tuky nebo polyethylenglykol, popřípadě jeho deriváty.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

4-(5-chlorpyridin-2-yl)-3-methyl-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)karbonyl]oxy-1,2,4-triazol

50 g (0,24 mol) 4-(5-chlorpyridin-2-yl)-5-hydroxy-3-methyl-1,2,4-triazolu se rozpustí, popřípadě suspenduje v 1 litru absolutního tetrahydrofuranu. K roztoku nebo suspenzi se přidá natriumhydrid získaný z 10,8 g 55% olejové disperze odstraněním oleje toluenem, směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přikape 39 g (0,24 mol) čerstvě destilovaného 1-chlorkarbonyl-4-methylpiperazinu (teplota varu 120 až 124 °C/2,27 kPa) a výsledná směs se za vyloučení vlhkosti míchá ještě dalších 5 hodin. Vzniklá suspenze se odpaří ve vakuu, zbytek se opatrně rozmíchá s vodou a neutralizuje se. Roztok obsahující karbamát se několikrát vytřepe methylenchloridem, organická fáze se promyje vodou a po vysušení se odpaří. Z odparku se po tritraci s etherem získá 55 g (68 % teorie) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě krystalů o teplotě tání 121 až 122 °C.

12,5 g této báze se rozpustí ve 100 ml methanolu a k horkému roztoku se přidá 4,3 g kyseliny fumarové. Po ochlazení z roztoku vykřystaluje 17 g semifumarátu o teplotě tání 173 až 175 °C. Produkt je dobře rozpustný ve vodě. Roztok má pH 3,5.

Výchozí 4-(5-chlorpyridin-2-yl)-5-hydroxy-3-methyl-1,2,4-triazol se připraví následujícím způsobem.

a) 81,6 g (0,64 mol) jemně rozemletého 2-amino-5-chlorpyridinu a 0,6 g jeho hydrochloridu se spolu s 224 g (1,5 mol) ethylesteru orthomravenčí kyseliny zahřívá na olejové lázni na teplotu 130 až 140 °C, přičemž se oddestilovává vznikající ethanol. Tato procedura trvá 5 až 6 hodin. K výslednému pevnému zbytku se přidá 96 g (1,3 mol) hydrazidu kyseliny octové a 1,8 litru ethanolu a směs se 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se z reakční směsi získá 82 g krystalického materiálu o teplotě tání 213 až 215 °C.

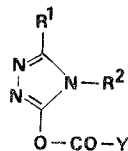
b) 81,2 g (0,38 mol) shora připravené sloučeniny se suspenduje v 1,5 litru diethylenglykol-dimethyletheru, suspenze se zahřeje na 120 °C, přidá se k ní dalších 96 ml pyridinu a výsledná směs se 20 až 25 hodin zahřívá na 140 až 145 °C. Z reakční směsi se ve vakuu oddestiluje 1,4 litru diethylenglykol-dimethyletheru a k ochlazenému zbytku se přidá 1,7 litru petroletheru, přičemž vykřystaluje triazolový derivát. Po odsátí se získá 62 g žádaného triazolu ve formě krystalické látky o teplotě tání 128 až 130 °C.

c) 61,7 g (0,32 mol) této látky se rozpustí v 720 ml methylenchloridu a k roztoku se přidá 26 ml (0,32 mol) pyridinu. Za míchání při teplotě místnosti se přidá 16,3 ml (0,32 mol) bromu a směs se míchá ještě 5 až 7 hodin. Reakční směs se promyje vodou, methylen-

chloridová fáze se vysuší a odpaří se. Zbytek poskytne po překrystalování z ethylacetátu 41 g žádaného bromderivátu ve formě krystalů o teplotě tání 150 až 153 °C.

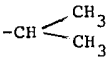
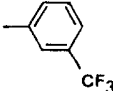
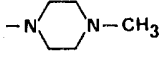
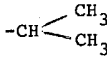
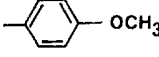
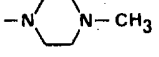
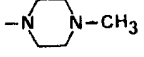
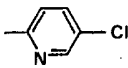
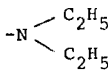
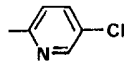
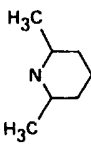
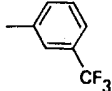
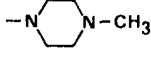
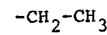
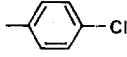
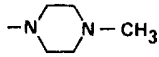
d) 21,6 g (0,08 mol) tohoto bromderivátu se ve 200 ml ledové kyseliny octové a 33,2 g octanu draselného 1 až 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, přidá se k ní 200 ml vody, vysrážené krystaly se odsají a promyjí se vodou. Výtěžek produktu tajícího při 214 až 216 °C činí 14 g.

Tímto nebo analogickým způsobem se získají rovněž následující karbamáty:



Příklad číslo	R ¹	R ²	Y	Teplota tání (°C)
2	H			167-168
3				177-178
4	-CH ₃			151-152
5	-CH ₃			154-156
6	-CH ₃			128-129
7				158-160 (fumarát)
8				204-205 (fumarát)

pokračování tabulky

Příklad číslo	R ¹	R ²	Y	Teplota tání (°C)
9				161-162 (fumarát)
10				174-175 (fumarát)
11				124-125 (fumarát)
12				135-136
13				101-103
14				123-124
15				192-193

V následující části jsou uvedeny příklady složení a přípravy farmaceutických prostředků.

A) Tablety

Složení:

na 1 tabletu

účinná látka	100 mg
práškový mléčný cukr	140 mg
kukuřičný škrob	240 mg
polyvinylpyrrolidon	15 mg
stearát hořečnatý	5 mg
	500 mg

Příprava:

Jemně rozemletá účinná látka, mléčný cukr a část kukuřičného škrobu se smísí, směs se prosije, zvlhčí se vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu, prohněte se, za vlhka se granuluje a granulát se vysuší. Granulát, zbytek kukuřičného škrobu a stearat hořečnatý se prosijí, smísí se a z výsledné směsi se lisují tablety vhodné formy a velikosti.

B) Tablety

Složení	na 1 tabletu
účinná látka	80 mg
kukuřičný škrob	190 mg
mléčný cukr	55 mg
mikrokrystalická celulóza	35 mg
polyvinylpyrrolidon	15 mg
natrium-karboxymethylškrob	23 mg
stearat hořečnatý	2 mg
	400 mg

Příprava:

Jemně rozemletá účinná látka, část kukuřičného škrobu, mléčný cukr, mikrokrystalická celulóza a polyvinylpyrrolidon se smísí, směs se prosije a za použití zbytku kukuřičného škrobu a vody se zpracuje na granulát. Tento granulát se vysuší, prosije se, přidá se k němu natrium-karboxymethylškrob a stearat hořečnatý, směs se promísí a pak se z ní lisují tablety vhodné velikosti.

C) Ampule

Složení

4-(5-chlorpyridin-2-yl)-3-methyl-	
-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)karbo-	
nyl]oxy-1,2,4-triazol-fumarát	50,0 mg
chlorid sodný	10,0 mg
redestilovaná voda	do 1,0 ml

Příprava:

Účinná látka a chlorid sodný se rozpustí v redestilované vodě a roztokem se za sterilních podmínek plní ampule.

D) Kapky

Složení:

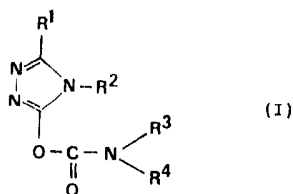
4-(5-chlorpyridin-2-yl)-3-methyl-	
-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)karbo-	
nyl]oxy-1,2,4-triazol-fumarát	5,0 g
methylester p-hydroxybenzoové	
kyseliny	0,1 g
propylester p-hydroxybenzoové	
kyseliny	1,0 ml

Příprava:

Účinná látka a konzervační činidlo se rozpustí v demineralizované vodě, roztok se zfiltruje a plní se jím lahvičky o objemu 100 ml.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 1,2,4-triazolokarbanátů obecného vzorce I



ve kterém

- R^1 znamená atom vodíku, rozvětvenou nebo přímou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo šestičlenný karbocyklický kruh,
- R^2 představuje fenylový nebo pyridinylový zbytek, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy halogenů, methylovou skupinu, methoxyskupinu a trifluormethylovou skupinu,
- R^3 a R^4 jsou buď stejné nebo rozdílné a znamenají vždy methylovou nebo ethylovou skupinu, nebo
- R^3 a R^4 společně s dusíkovým atomem tvoří nasycený šestičlenný kruh, popřípadě substituovaný dvěma methylovými skupinami, který může jako další heteroatom obsahovat dusík, přičemž tento další dusík je popřípadě substituován methylovou skupinou,

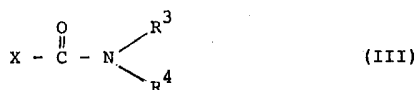
a jejich fyziologicky nezávadných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

nechá, popřípadě za přídavku báze, reagovat s halogenkarbonylamidem obecného vzorce III



ve kterém

R^3 a R^4 mají shora uvedený význam a

X představuje atom halogenu, s výhodou chloru,

a takto získaný produkt obecného vzorce I se popřípadě převede na svoji fyziologicky nezávadnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II převede působením báze na svoji sůl, která se pak podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce III.