

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

88663

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 57/34

Zgłoszono: 22.03.74 (P. 169752)

Pierwszeństwo: 23.03.73
Republika Federalna
Niemiec

Int. Cl.²
C07D 251/00

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 15.02.1977

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych imidazo/1,2-a/sym-triazyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych imidazo/1,2-a/sym-triazyn, o wartościowych właściwościach terapeutycznych.

Nowym związkom odpowiada wzór ogólny 1, w którym R_1 oznacza niepodstawioną lub podstawioną jedno-, dwu- lub trzykrotnie, tak samo lub różnie, atomem chlorowca, zwłaszcza atomem fluorku, chloru, bromu, grupą metylową, metoksyłową lub trójfluorometyłową, grupę fenyłową, a R_2 oznacza atom wodoru lub niepodstawioną lub podstawioną jedno- lub kilkakrotnie atomem chlorowca, zwłaszcza atomem chloru, grupę fenyłową.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez kondensację fenyloaminoimidazoliny o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, z dwufunkcyjnym związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, a X i Y mogą być takie same lub różne i oznaczają atom chlorowca, zwłaszcza chloru lub bromu.

Kondensację prowadzi się zwykle w niepolarnym rozpuszczalniku lub bez stosowania rozpuszczalnika, przez ogrzewanie obu składników do temperatury 60–180°C, zwłaszcza do 80–140°C. Korzystnie stosuje się środek wiążący kwas, taki jak węgiel sodowy, wodorowęglan sodowy, trójetyloamina. Występujące w kondensacji produkty pośrednie o wzorze 4 zwykle nie wyosobniają się,

2

ponieważ cyklizują one bardzo łatwo do związków o wzorze ogólnym 1.

Związki wyjściowe o wzorze 2 są opisane, np. w belgijskich opisach patentowych nr 623 305, 687 656, 687 657 i 705 944. Związki o wzorze 3 można wytwarzać według danych R. Neidlein'a i W. Haussmann'a, Tetrahedron Letters 28, 2432 (1965) lub S. Yanagida i inn., Bull. Chem. Soc. Japan 44, 2182 (1971).

10 Nowe związki wykazują wartościowe właściwości terapeutyczne. Posiadają one działanie antydepresyjne, któremu może towarzyszyć działanie przeciwwrzodowe, przeciw opuchliznie, działanie diuretyczne lub obniżające ciśnienie krwi lub analgetyczne. Związki o wzorze ogólnym 1 można stosować dojelitowo lub pozajelitowo. Dawka wynosi 0,1–10 mg.

Związki o wzorze 1 można stosować również z innymi substancjami czynnymi. Odpowiednimi galenowymi postaciami stosowania są np. tabletki, kapsułki, czopki, roztwory lub proszki. Do wytwarzania ich stosuje się zwykle używane galenowe środki pomocnicze, nośniki, środki rozkruszające i nadające poślizg lub substancje powodujące osiągnięcie przedłużonego działania. Ponadto mogą zawierać środki zawieszające lub zagęszczające, jak sól sodowa karboksymetylocelulozy, środki zwilżające jak np. produkty kondensacji alkoholi tłuszczowych z tlenkiem etylenu lub środki konserwujące, jak p-hydroksybenzoesan.

Roztwory iniekcyjne otrzymuje się w znany sposób, np. z dodatkiem środka konserwującego, jak p-hydroksybenzoesan lub stabilizatorów, jak kompleksy i napełnia nimi butelki iniekcyjne lub ampułki. Roztwory mogą również zawierać środki stabilizujące i/lub bufony.

Czopki wytwarza się, np. przez zmieszanie substancji czynnej lub kombinacji substancji czynnych ze zwykłe stosowanymi nośnikami, jak tłuszcze obojętne, glikol polietylenowy lub z ich pochodnymi. Można również sporządzać kapsułki żelatynowe do stosowania doodbytniczo, które zawierają substancję czynną w mieszaninie z olejem roślinnym lub parafinowym.

Przykład I. 8-/2,6-dwuchlorofenilo-/7-/4-chlorofenilo-/5-keto-2,3-dwuwodoro-imidazo/1,2-a/sym-triazyna

2,3 g (0,01 mola) 2-/2,6-dwuchlorofeniloamino-/2-imidazoliny rozpuszcza się w 50 ml absolutnego benzenu i roztwór, po dodaniu 5 ml trójetyloaminy, wkrapla się w temperaturze wrzenia do 2,4 g (0,01 mola) chlorku N-/α-chloro-4-chlorobenzylideno-/karbamylowego rozpuszczonego w 25 ml absolutnego benzenu, w ciągu około 15 minut, po czym ogrzewa dalej przez 15 minut. Następnie, mieszaninę reakcyjną zateża się w próżni do sucha, pozostałość traktuje rozcieńczonym kwasem solnym, usuwając w ten sposób zanieczyszczenia, które rozpuszczają się, po czym odsącza. Po przemyciu wodą, etanolem i eterem, utworzoną imidazo/1,2-a/sym-triazynę odciska się na glinie i przekrystalizowuje z chloroformu. Wydajność: 2,25 g, co odpowiada 52,0% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia: 320—322°C.

Związek ten jest nierozpuszczalny w wodzie, rozcieńczonym kwasie solnym, etanolu i eterze. Rozpuszcza się jednak w sulfotlenku dwumetylu.

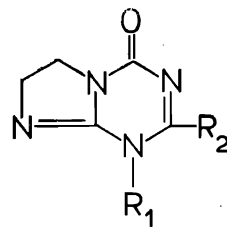
Dalsze przykłady związków wytwarzanych analogicznie jak w wyżej opisanym przykładzie przedstawia następująca tabela:

Przykład	R ₁	R ₂	Temperatura topnienia °C	Wydajność (% wydajności teoretycznej)
II	wzór 5	wzór 6	327 —329	38,6
III	wzór 7	wzór 6	285 —288	26,9
IV	wzór 8	wzór 6	317 —319	26,9
V	wzór 9	wzór 10	239,5—242,5	39,0
VI	wzór 9	wzór 11	248 —251	43,2
VII	wzór 5	wzór 11	229 —230	32,2
VIII	wzór 12	wzór 11	220 —222	51,0
IX	wzór 13	wzór 11	245 —247	38,2
X	wzór 10	wzór 11	213 —216	6,2
XI	wzór 14	wzór 11	248 —249	28,2

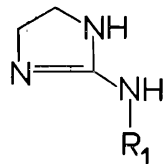
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych imidazo/1,2-a/sym-triazyn o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza niepodstawioną lub podstawioną jedno-, dwu- lub trzykrotnie, tak samo lub różnie, atomem chlorowca, zwłaszcza atomem fluoru, chloru, bromu, grupą metylową, metoksyłową lub trójfluorometylową, grupę fenyłową, a R₂ oznacza atom wodoru lub niepodstawioną lub podstawioną jedno- lub kilkakrotnie atomem chlorowca, zwłaszcza atomem chloru, grupę fenyłową, **znamienny tym**, że fenylo-imidazolinę o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji z dwufunkcyjnym związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, a X i Y, które mogą być takie same lub różne, oznaczają atomy chlorowca, zwłaszcza atomy chloru lub bromu, korzystnie w obecności środka wiążącego kwas.

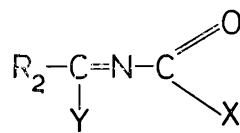
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację prowadzi się w niepolarnym rozpuszczalniku lub bez rozpuszczalnika, przez ogrzewanie obu składników do temperatury 60-180°C.



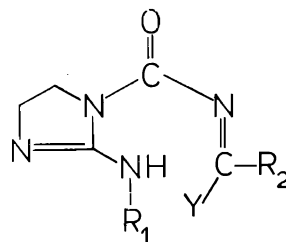
Wzór 1



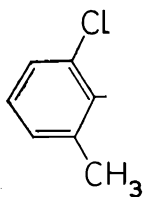
Wzór 2



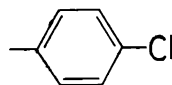
Wzór 3



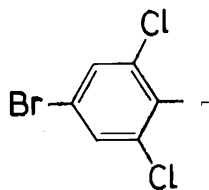
Wzór 4



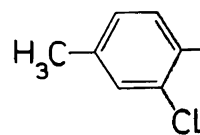
Wzór 5



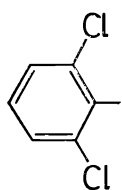
Wzór 6



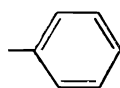
Wzór 7



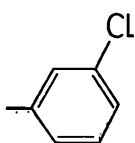
Wzór 8



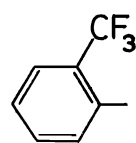
Wzór 9



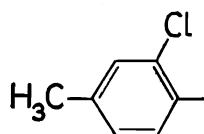
Wzór 10



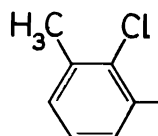
Wzór 11



Wzór 12



Wzór 13



Wzór 14