

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

92111

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.03.74 (P. 183800)

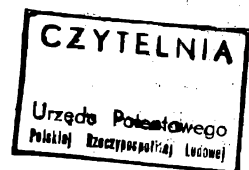
Pierwszeństwo: 23.03.73 Republika
Federalna Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono 01.05.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 57/34

Int. Cl.²
C07D 403/04



Twórca wynalazku: _____

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

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

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych imidazo (1,2-a) sym-tiazyn, o wartościowych właściwościach terapeutycznych.

Nowym związkom odpowiada wzór ogólny 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 trójfluorometyłową, grupę fenylową, a R₂ oznacza atom wodoru lub niepodstawioną lub podstawioną jedno- lub kilkakrotnie atomem chlorowca, zwłaszcza atomem chloru, grupę fenylową.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, z ortoestrem o wzorze 3, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla. Kondensację tę prowadzi się zwłaszcza termicznie stosując lub bez stosowania rozpuszczalnika, w temperaturze 80—180°C.

Związki o wzorze 2 wytwarza się przez reakcję związków o wzorze 4 z estrami kwasu karbamino-owego. Związki wyjściowe o wzorze 4 są opisane np. w belgijskich opisach patentowych nr 623 305, 687 656, 687 657 i 705 944.

Nowe związki wykazują wartościowe właściwości terapeutyczne. Posiadają one działanie antydepresyjne, któremu może towarzyszyć działanie przeciwwrzodowe, przeciw opuchliznie, działanie diuretyczne lub obniżające ciśnienie krwi lub analge-

2

tyczne. 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 podawania 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 przedłużone działanie.

Tabletki wytwarza się, np. przez zmieszanie substancji czynnej ze znanymi środkami pomocniczymi, np. z obojętnym rozcieńczalnikiem, takim jak fosforan wapnia lub cukier mlekowy, ze środkiem rozkruszającym, takim jak skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, ze środkiem wiążącym jak skrobia lub żelatyna, ze środkiem nadającym poślizg, jak stearynian magnezowy lub talk i/lub ze środkiem powodującym przedłużone działanie, takim jak karboksypolimetylen, karbometyloceluloza, ftalan acetylo celulozy lub octan poliwinylu.

Tabletki mogą się składać z kilku warstw. Drazetki wytwarza się przez powlekanie otrzymanych analogicznie jak tabletki rdzeni, powłokami, utworzonymi ze zwykle stosowanych środków, np. polifenylpolidonu lub szelaku, gummy arabskiej, talku, dwutlenku tytanu lub cukru. Dla osiągnięcia efektu przedłużonego działania lub dla uniknięcia niezgodności, rdzeń może również składać

się z kilku warstw. Podobnie, powłoka drażetek może się również składać z kilku warstw celem osiągnięcia efektu przedłużonego działania, przy czym znajdują zastosowanie, wspomniane wyżej przy tabletkach, środki pomocnicze.

Dla wytworzenia miękkich kapsulek żelatynowych lub podobnych zamkniętych kapsulek, można substancję czynną mieszać z olejem roślinnym. Twarde kapsułki żelatynowe mogą zawierać granulaty aktywnej substancji w połączeniu ze stałymi sproszkowanymi nośnikami, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia, np. skrobia kartoflana, kukurydziana lub amylopektyna, pochodne celulozy lub żelatyna.

Soki zawierające substancję czynną, otrzymaną sposobem według wynalazku lub kombinację substancji czynnych mogą zawierać dodatkowo środek słodzący, taki jak sacharyna, cyklaminian, gliceryna lub cukier, oraz środki polepszające smak, na przykład substancje aromatyzujące, jak wanilina lub ekstrakt pomarańczowy. Ponadto mogą zawierać środki zawieszające lub zagęszczające, jak sól sodowa karboksymetylocelulozy, środki zwiłzające 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 bufor.

Czopki wytwarza się, np. przez zmieszanie substancji czynnej lub kombinacji substancji czynnych z zwykle 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. 8-/2,6-dwuchlorofenilo/-2,3-dwuwodor-5-keto-imidazo/1,2-a/sym-triazyna.

2,73 g (0,01 mola) 1-karbamilo-2-/2,6-dwuchlorofeniloamino/-2-imidazoliny, o temperaturze topnienia: 257—259°C ogrzewa się razem z 5 ml estru etylowego kwasu orto-mrówkowego w 15 ml trójmidu kwasu sześciometylofosforowego (HMPT) do temperatury orosienia, przez 2 godziny. Mieszaninę reakcyjną, którą zawiera trzy nowe substancje

(stwierdzone za pomocą chromatogramu cienkowarstwowego) rozcieńcza się 200 ml benzenu i roztwór w HMPT i benzenie przemywa kilkakrotnie wodą. Fazę organiczną zateża się w próżni i pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym. Przez frakcjonowaną ekstrakcję przy różnych wartościach pH, otrzymuje się 0,15 g imidazo/1,2-a/sym-triazyny (sprawdzenie za pomocą chromatogramu cienkowarstwowego), o temperaturze topnienia: 155—157°C.

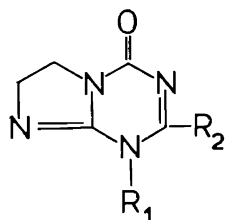
Dalsze przykłady związków wytwarzanych analogicznie jak w przykładzie I przedstawia następująca tablica:

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

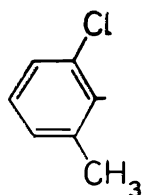
Zastrzeżenia patentowe

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 trójfluorometyłową, grupę fenylową, a R₂ oznacza atom wodoru lub niepodstawioną lub podstawioną jedno- lub kilkakrotnie atomem chlorowca, zwłaszcza atomem chloru, grupę fenylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ ma znaczenie podane wyżej wprowadza się w reakcję z orto-estrem o wzorze 3, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie, a R oznacza niższą grupę alkilową o 1—3 atomach węgla.

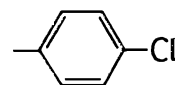
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 0—180°C.



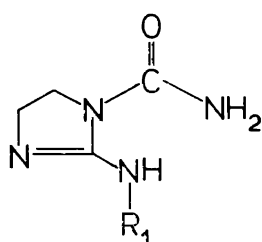
Wzór 1



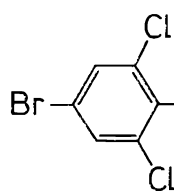
Wzór 5



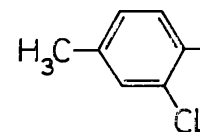
Wzór 6



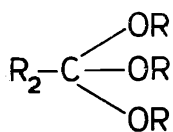
Wzór 2



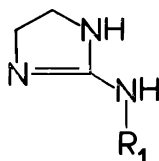
Wzór 7



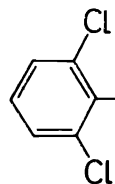
Wzór 8



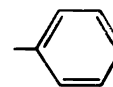
Wzór 3



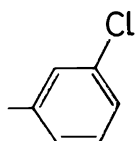
Wzór 4



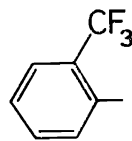
Wzór 9



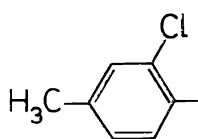
Wzór 10



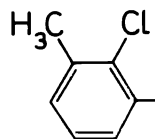
Wzór 11



Wzór 12



Wzór 13



Wzór 14

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej