



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

(11) **264268**

(13) B2

(51) Int. Cl. 4
C 07 D 471/04

(21) PV 7463-85
(22) Přihlášeno 20 09 84
(30) Právo přednosti od 20 09 83
HU {3243/83}
(40) Zveřejněno 15 04 88
(45) Vydáno 15 07 89

(72)
Autor vynálezu

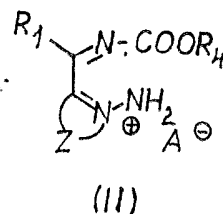
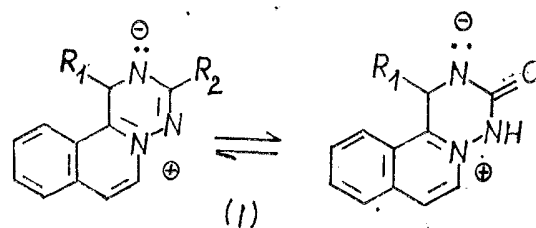
MESSMER ANDRÁS dr., BÁTORI SÁNDOR dr., HAJÓS GYÖRGY dr.,
BENKO PÁL dr., PALLOS LÁSZLÓ dr., PETŐCZ LUJZA dr., GRASSER
KATALIN dr., SZIRT ENIKŐ, BUDAPEŠT (HU)

(73)
Majitel patentu

EGYT GYÓGYSZERVEGYÉZETI GYÁR, BUDAPEŠT (HU)

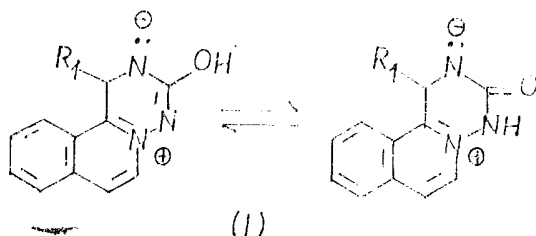
(54) Způsob přípravy nových kondenzovaných derivátů as-triazinu

(57) Způsob přípravy nových kondenzovaných derivátů as-triazinu obecného vzorce I, kde R_1 představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována jedním atomem halogenu, který se provádí tak, že se na sloučeninu obecného vzorce II, kde A^- představuje anion odvozený od anorganické nebo silné organické kyseliny, R_4 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R_1 má shora uvedený význam, působí bázi odvozenou od alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin ve vodném prostředí. Sloučeniny obecného vzorce I jsou farmakologicky účinné a mají zejména antidepresantní a antiaritmické vlastnosti.



Vynález se týká nových kondenzovaných derivátů as-triazinu typu „Zwitteriontů“, způsobu jejich přípravy a farmaceutických přípravků, které tyto sloučeniny obsahují.

Konkrétně se vynález týká nových sloučenin obecného vzorce I



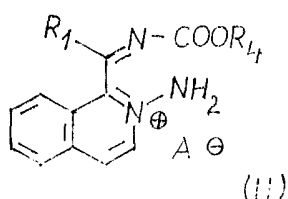
kde

R₁ představuje fenylyskupinu, která je popřípadě substituována jedním atomem halogenu.

Pod pojem halogen spadají atomy fluoru, chloru, bromu a jodu.

Ze sloučenin obecného vzorce I se dává přednost těm sloučeninám, ve kterých R₁ představuje 4-halogenfenylyskupinu, s výhodou 4-chlorfenylyskupinu nebo nesubstituovanou fenylyskupinu. Obzvláště vhodnou reprezentativní sloučeninou spadající do rozsahu obecného vzorce I je 1-(4-chlorfenyl)-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-im-(1H)-id-3-on.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

A⁻ představuje anion odvozený od anorganické nebo silné organické kyseliny,

R₁ představuje alkylskupinu s 1 až atomy uhlíku,

R₁ má shora uvedený význam, nechá reagovat s báží odvozenou od alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin ve vodném prostředí.

A⁻ představuje vhodný anorganický nebo organický anion, jako halogenidový anion, například chloridový, bromidový nebo jodidový anion, nebo chloristanový, methansulfonátový, ethansulfonátový nebo p-toluen-sulfonátový anion, atd.

Při způsobu podle vynálezu se sloučení-

na obecného vzorce II nechává reagovat s báží odvozenou od alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin. S výhodou se přitom používá slabých bází, například uhličitanu sodného, uhličitanu draselného, hydrogenuhličitanu sodného nebo hydrogenuhličitanu draselného.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou sloučeniny známé z DOS č. 3 128 386.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky, které jako účinnou složku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, ve spojení s vhodnými inertními pevnými nebo kapalnými farmaceutickými nosiči. Tyto farmaceutické prostředky se mohou připravit způsoby, které jsou ve farmaceutickém průmyslu o sobě známy. Prostředky mohou být pevné (například tablety, kapsle, pilule, povlečené pilule, dražé), polopevné (tj. masti) nebo kapalné (například roztoky, suspenze emulze). Je možno je finalizovat na formu vhodnou pro orální nebo parenterální aplikaci.

Farmaceutické prostředky mohou obsahovat nosiče. Těmito nosiči mohou být pevné nosiče, plniva, sterilní vodné roztoky nebo netoxická organická rozpouštědla. Tablety vhodné pro orální podávání mohou obsahovat sladidla a/nebo jiné pomocné látky (například škrob, přednostně bramborový škrob), pojiva (například polyvinylpyrrolidon, želatinu), lubrikanty (například stearan hořečnatý, natriumlaurylsulfát nebo mastek) nebo jiné přísady (například citran sodný, uhličitán vápenatý, střední fosforečnan vápenatý, atd.). Vodné suspenze a elixíry vhodné pro orální podávání mohou dále obsahovat příchutě, barviva, emulgátory, ředidla (například vodu, ethanol, propylenglykol nebo glycerol atd.).

Parenterální prostředky mohou obsahovat farmaceuticky vhodná rozpouštědla (například sezamový olej, podzemnicový olej, vodný propylenglykol, dimethylformamid, atd.) nebo vodu, v případě, že se používá vodorozpustných účinných přísad. Vodné roztoky mohou být tlumeny vhodným roztokem pufru nebo mohou být isotonizovány pomocí vhodného kapalného ředidla (například roztoku chloridu sodného nebo glukózy). Vodné roztoky jsou obzvláště vhodné pro intravenózní, intramuskulární nebo intraperitoneální podávání. Sterilní vodné roztoky se připravují o sobě známými způsoby.

Denní dávka účinné přísady obecného vzorce I může kolísat v širokých mezích a závisí na několika faktorech, zejména na účinnosti použité účinné přísady, způsobu podávání a stavu pacienta.

Farmaceutická účinnost sloučenin obecného vzorce I je doložena následujícími testy.

1. Akutní toxicita na myších

Test se provádí na samcích a samicích bí-

lých myší kmene CFLP o hmotnosti 18 až 22 g. Zkoušená sloučenina se podává orálně a zvířata se sledují po dobu 7 dnů. V každé skupině, na které se zkouší určitá dávka, je polovina samců a polovina samic. Zvířata se chovají v kleci z plastické hmoty o rozměrech 39 × 12 × 12 cm na rozřezaném odpadním papíru či teplotě místnosti. Myši dostávají standardní stravu a vodovodní vodu ad libitum. Data toxicity se určují Lithfield-Wilcoxonovou metodou.

Zkoušené sloučeniny se podávají ve formě vodných suspenzí připravených za použití 0,5 % karboxymethylcelulózy.

Tabulka I

Toxicita na myších

Zkoušená sloučenina	LD ₅₀ mg/kg p. o.
sloučenina C	2 000
Amitriptylin	225
referenční sloučenina D	600

Tabulka II

Antagonismus vůči tetrabenazinové ptosi u myší

Zkoušená sloučenina	Myší ED ₅₀ (mg/kg)	Ther. index
sloučenina C	23,00	87
referenční sloučenina D	3,2	188
amitriptylin	12,00	19

Na zkoušení bylo použito následujících sloučenin:

Sloučenina C = 1-(4-chlorfenyl)-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-ium-(1H)-id-3-on

Referenční sloučenina D = 1-(4-chlorfenyl)-as-triazino[6,1-a]isochinolinium-bromid (příklad 5 DOS č. 3 128 386).

Amitriptylin = N,N-diethyl-3-(dibenzo[a,d]-cykloheptadien-5-yliden)propyl-

Nové sloučeniny podle vynálezu vykazují vynikající antidepressantní a antiarrhythmické účinky. Účinnost sloučenin obecného vzorce I je řádově vyšší než účinnost nejúčinnější sloučeniny zveřejněné v DOS č. 3 128 386, a to jak pokud se týká absolutní dávky, tak pokud se týká terapeutického indexu při testu antagonismu vůči tetrabenazinu na myších.

Účinnost nových sloučenin připravených způsobem podle vynálezu je podstatně vyšší než účinnost referenční sloučeniny D. Kromě tohoto překvapujícího a nepředvídatelného zvýšení účinku, se spektrum účinnosti sloučenin obecného vzorce I odlišuje rovněž kvalitativně od spektra účinnosti sloučenin zveřejněných v DOS č. 3 128 386, což se projevuje v tom, že sloučeniny obecného

2. Antagonismus vůči tetrabenazinové ptosi na myších a krysách p. o.

Skupinám 10 myší se orálně podá zkoušená sloučenina, načež se jim po 30 minutách intraperitoneálně podá 50 mg/kg tetrabenazinu a v každé skupině se po 30, 60, 90 a 120 minutách spočítají zvířata vykazující ptosi (padání víček).

Výsledky se vyhodnocují takto: na základě všech naměřených dat se v každé skupině vypočítá průměrná ptosa a odchylka od průměrné hodnoty kontrolní skupiny se vyjádří v % (inhibice). Z takto získaných dat se vypočítají hodnoty ED₅₀.

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce II.

vzorci I mají z terapeutického hlediska vysoce příznivé trankvilizační, analgetické, lokálně anestetické a anti-tremorinové účinky.

Jak již bylo uvedeno, může denní dávka sloučenin obecného vzorce I kolísat v širokých mezích a závisí na různých faktorech daného případu. Pro ilustraci je možno uvést, že průměrná denní dávka sloučenin obecného vzorce I je asi 5 až 150 mg, přičemž tato dávka může být ve vážných případech zvýšena až na 300 mg. Denní parenterální dávka může činit asi 5 až 50 mg.

Další podrobnosti vztahující se k vynálezu jsou uvedeny v následujících příkladech provedení. Příklady mají pouze ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném směru neomezují.

Příklad 1

Příprava 1-(4-chlorfenyl)-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-ium-2-(3H)-id-3-onu

K roztoku 1 g (0,0022 molu N-amino-isochinolyl-4-(chlorfenyl)-N'-ethoxykarbonylketiminperchlorátu v acetonitrilu se přidají 2 ml 10% vodného roztoku uhličitanu sodného. Produkt se vysráží po krátké době. Získá se 0,5 g požadované sloučeniny, což

odpovídá výtěžku 74 %, teplota tání: 310 °C (za rozkladu).

Příklad 2

Výroba 1-fenyl-as-triazino-[6,1-a]-isochinolín-5-ium-2H(1H)-id-3-onu

K roztoku 4,2 g (0,01 molu N-amino-1-isochinolylfenyl-N'-ethoxykarbonylketiminperchlorátu v acetonitrilu se přidá 10 ml 10% roztoku uhličitanu sodného. Produkt se po krátké době vyloučí. Získá se 2,0 g titulní

sloučeniny. Výtěžek je 73 %, teplota tání 300 °C.

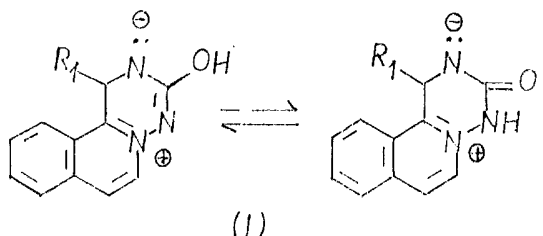
Příklad 3

Výroba 1-[4-fluorfenyl]-as-triazino-[6,1-a]-isochinolín-5-ium-2-(1H)-id-3-onu

4,4 g (0,01 molu) N-amino-1-isochinolyl-[4-fluorfenyl]-N'-ethoxykarbonylketiminperchlorátu se podrobí reakci popsané v předcházejícím příkladu. Získá se 2,1 g titulní sloučeniny. Výtěžek je 72 %, teplota tání 305 °C.

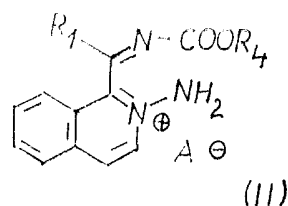
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nových kondenzovaných derivátů as-triazinu obecného vzorce I



kde

R₁ představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována jedním atomem halogenu, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

A⁻ představuje anion odvozený od anorganické nebo silné organické kyseliny,

R₄ představuje alkylskupinu s 1 až atomy uhlíku,

R₁ má shora uvedený význam, nechá reagovat s bází odvozenou od alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin ve vodném prostředí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako báze odvozené od alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin použije hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, alkoxidu sodného, alkoxidu draselného, uhličitanu sodného, uhličitanu draselného, hydrogenuhličitanu sodného nebo hydrogenuhličitanu draselného.