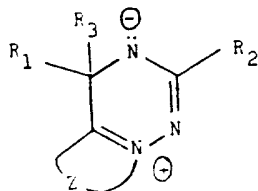


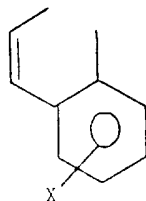
Yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä on käyttökelpoisia farmakologisia ominaisuuksia, etenkin antidepressiivinen ja antiarytmisen vaikutus.

Uppfinningen avser förfarande för framställning av nya kondenserade as-triazin-derivat och isomerer därav med den allmänna formeln I,

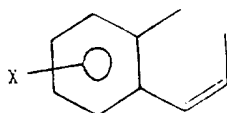
- vari
 R_1 är C_1 - 10 -alkyl, C_3 - 6 -cykloalkyl eller fenyyl, naftyl eller fenyyl- $(C_1$ - 4 -alkyl), varvid arylringen i de tre sist nämnda grupperna kan valbart uppvisa en eller flera halogen-, nitro-, trifluormetyl-, amino-, hydroxi-, C_1 - 4 -alkyl- och/eller C_1 - 4 -alkoxisubstituent;
 R_2 avser väte, halogen, hydroxi, oxo, C_1 - 4 -alkyl, C_1 - 4 -alkoxi, fenyyl eller naftyl, varvid de två senare nämnda grupperna kan valbart vara substituerade med en eller flera halogen-, nitro-, trifluormetyl-, amino-, hydroxi-, C_1 - 4 -alkyl och/eller C_1 - 4 -alkoxisubstituent;
 R_3 representerar väte, hydroxi eller en C_1 - 4 -alkyl;
 Z är buta- $1,3$ -dienyl eller en grupp med formel (a) eller (b) och
 X är väte eller halogen.
 Föreningarna med den allmänna formeln I uppvisar nyttiga farmakologiska egenskaper, i synnerhet antiarytmisk och antidepressiv verkan.



/I/



/a/

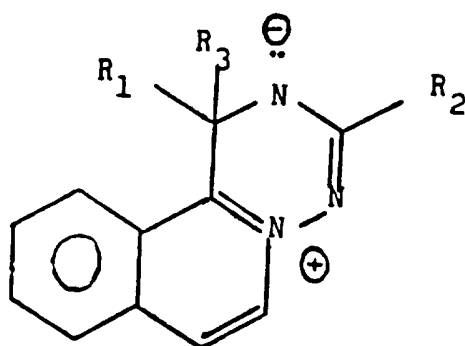


/b/

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idijohdannaisten ja niiden isomeerien valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä uusien "kahtaisioni"-tyyppisten triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idiyhdisteiden ja niiden isomeerien valmistamiseksi.

Esillä olevan keksinnön erään piirteen mukaisesti saadaan aikaan uusia terapeuttisesti käyttökelpoisia yleiskaavan I



/I/

mukaisia yhdisteitä ja niiden isomeerejä, jossa kaavassa

R₁ on fenyyliryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeeniatomilla tai trifluorimetyyliryhmällä,

R₂ merkitsee vetyä, halogeenia, hydroksia tai C₁₋₄-alkyyliä ja

R₃ merkitsee vetyä, hydroksia tai C₁₋₄-alkoksia,

Tässä julkaisussa käytetty käsite "alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haarautuneita alkyyli-ryhmiä (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, tert-butyyli jne.). Käsite "alkoksi" koskee suoraketjuisia tai haarautuneita alkoksi-ryhmiä (esim. metoksi, etoksi, isopropoksi jne.) Käsite "halogeeni" tarkoittaa fluori-, kloori-, bromi- tai jodi-atomeja.

A⁻, jota käytetään tässä julkaisussa, merkitsee sopivaa epäorgaanista tai orgaanista anionia, esim. kloridia, bromidia, jodidia, perkloraattia, metaanisulfonaattia, etaanisulfonaattia tai p-tolueenisulfonaattia jne.

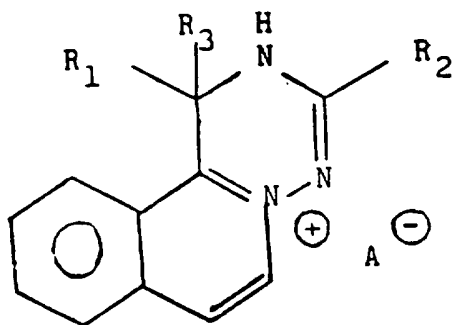
Esillä olevan keksinnön erään edullisen piirteen mukaisesti saadaan aikaan yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 merkitsee fenyyliä, joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla 4-asemassa, etenkin 4-kloorifenyyliä. R_3 on edullisesti hydroksi tai metoksi.

Erittäin edullisia yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden edustajia ovat seuraavat johdannaiset:

- 1-(4-kloori-fenyyli)-1-hydroksi-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idi;
 1-(4-kloori-fenyyli)-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(3H)-idi-3-oni;
 1-(4-kloori-fenyyli)-1-metoksi-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idi;

Esillä olevan keksinnön mukaisesti saadaan siten aikaan menetelmä yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden isomeerien valmistamiseksi, jonka menetelmän mukaan

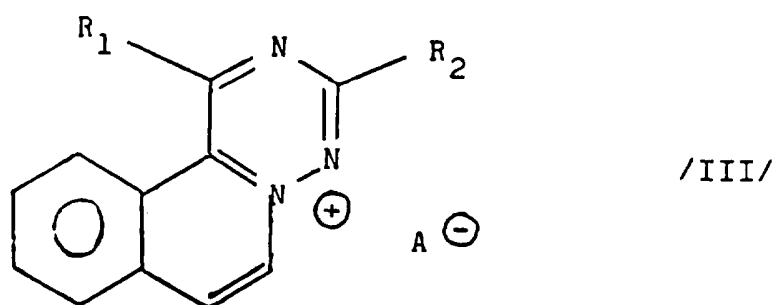
- a) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 on vety, halogeeni tai C_{1-4} -alkyyli ja R_3 on hydroksi, saatetaan yleiskaavan II



/II/

mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin yllä ja A^- merkitsee anionia, reagoimaan emäksen kanssa, tai

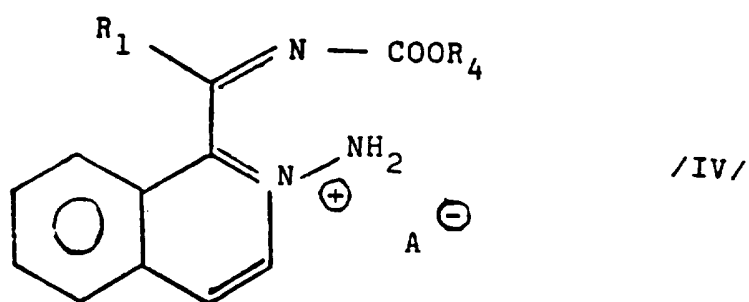
- b) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 on vety, halogeeni tai C_{1-4} -alkyyli ja R_3 on C_{1-4} -alkoksi, saatetaan yleiskaavan III



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_1 , R_2 ja A^- merkitsevät samaa kuin yllä, reagoimaan C_{1-4} -metallialkoholaatin kanssa, tai

c) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 on vety, halogeeni tai C_{1-4} -alkyyli ja R_3 on vety, yleiskaavan III mukainen yhdiste pelkistetään katalyyttisesti hydraamalla ja käsitellään näin saatua 1,2-dihydro-as-triatsino[6,1-a]isokinoliniumyhdistettä tämän jälkeen emäksellä, tai

d) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 on hydroksi ja R_3 on vety, saatetaan yleiskaavan IV



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_1 ja A^- merkitsevät samaa kuin yllä, reagoimaan alkalimetalli- tai maa-alkalimetalli-emäksen kanssa vesipitoisessa väliaineessa, tai

e) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_3 on C_{1-4} -alkoksi, alkyloidaan vastaava yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_3 on hydroksi,

ja haluttaessa erotetaan näin saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste sen isomeereiksi.

Esillä olevan keksinnön menetelmän a) mukaisesti yleiskaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan emäksen kanssa. Yleiskaavan II mukaisissa lähtöaineissa A^- voi merkitä sopivaa epäorgaanista anionia, esim. halogenidi- (kuten kloridi-, bromidi- tai jodidi-), perkloraatti-, metaanisulfonaatti-, etaanisulfonaatti- tai p-tolueenisulfonaattianionia jne. Emäksenä voidaan käyttää mitä tahansa orgaanista emästä tai alkalimetalli- tai maa-alkalimetalliemästä, mieluummin alkalimetallin tai maa-alkalimetallin karbonaattia, vetykarbonaattia, hydroksidia tai alkoholaattia. Reaktioväliaineena voidaan käyttää sellaisia liuottimia, joissa emäs ja lähtöaine ovat riittävästi liukenevia. Tällaisena liuottimena voidaan käyttää mieluummin alkanolia (esim. metanolia tai etanolia), esterä (esim. etyyliasetaattia), eettereitä (esim. dioksaania, tetrahydrofuraania tai dietyylieetteriä) tai ketonia (esim. asetonia). Reaktio suoritetaan mieluummin 20 - 100°C:n lämpötilassa, mieluummin huoneenlämpötilassa.

Esillä olevan keksinnön menetelmän b) mukaisesti yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on C_{1-4} -alkoksi, valmistetaan saattamalla yleiskaavan III mukainen yhdiste reagoimaan C_{1-4} -metallialkoholaatin kanssa. Lähtöaineena voidaan käyttää mieluummin alkali- tai maa-alkalimetallialkoholaattia (esim. natrium- tai kaliumalkoholaattia). Reaktio voidaan suorittaa liuottimessa, joka muodostaa anionin halutun alkoholaatin kanssa. Mieluummin käytetään reaktioväliaineena alkanolia, joka vastaa alkoholaattia. Voidaan siis edetä käyttämällä kiinteää alkoholaattia ja käyttämällä reaktioväliaineena vedetöntä liuotinta, joka pystyy liuottamaan mainitun alkoholaatin (esim. eetteriä, kuten tetrahydrofuraania, dioksaania tai dietyylieetteriä, tai aromaattista hiilivetyä, esim. bentseeniä tai tolueenia). Alkoholaattia voidaan käyttää ekvimolaarisena määränä tai pienenä ylimääränä. Reaktio voidaan suorittaa 0 - 100°C:ssa, mieluummin huoneenlämmössä.

Esillä olevan keksinnön menetelmän c) mukaisesti yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on vety, valmistetaan pelkistämällä yleiskaavan III mukainen yhdiste ja käsittelemällä näin saatu tuote - eristämisen jälkeen tai eristämättä - emäksellä. Pelkistys voidaan suorittaa mieluummin katalyyttisen hydrauksen avulla. Katalysaattorina voidaan käyttää esim. palladiumia, platinaoksidia tai ruteniumoksidia; katalysaattori voidaan valinnaisesti käyttää kantoaineen päällä. Katalyyttinen hydraus voidaan suorittaa mieluummin puskuroidussa järjestelmässä. Mieluummin käytetään natrium asetaatin ja etikkahapon seosta tähän tarkoitukseen. Hydraus voidaan suorittaa ympäristön lämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa ja atmosfäärin paineessa tai korkeammassa paineessa. Saatu tuote käsitellään emäksellä eristämisen jälkeen tai eristämättä. Emäksenä voidaan käyttää esim. alkali- tai maa-alkalimetallin hydroksidia, karbonaattia, vetykarbonaattia tai alkoholaattia.

Esillä olevan keksinnön menetelmän d) mukaisesti yleiskaavan IV mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan alkalimetalli- tai maa-alkalimetalliemäksen kanssa. Siten voidaan saada yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, jotka sisältävät erilaisia R_3 ryhmiä käytetyn emäksen luonteen ja laadun mukaan. R_4 on edullisesti alkoksi.

Jos käytetään vahvoja emäksiä (esim. alkalihydroksidia) saadaan yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_3 merkitsee hydroksia. Jos emäksenä käytetään alkalimetallialkoholaattia (esim. natriummetylaattia, kaliummetylaattia, kalium-tert-butylaattia), saadaan yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_3 on alkoksi. Jos käytetään heikkoja emäksiä (esim. natriumkarbonaattia, kaliumkarbonaattia, natriumvetykarbonaattia tai kaliumvetykarbonaattia) saadaan yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_3 on vety.

Esillä olevan keksinnön menetelmän e) mukaisesti yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on hydroksi, alkyloidaan vastaavan yleiskaavan I mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R_3

on alkoksi. Alkylointi voidaan suorittaa sinänsä tunnettujen menetelmien mukaisesti. Alkylointiaineena voidaan käyttää esim. alkyylihalogenidia tai dialkyylisulfaattia. Alkylointi voidaan suorittaa mieluummin emäksen läsnäollessa (esim. alkalimetallihydroksidi tai alkoholaatti). Alkylointiainetta voidaan käyttää ekvimolaarisena määränä tai pienenä ylimääränä. Reaktio voidaan suorittaa 0°C:n ja huoneenlämpötilan välillä olevassa lämpötilassa.

Näin saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste voidaan erottaa isomeereiksi haluttaessa sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Yleiskaavan II mukaiset lähtöaineet ovat uusia yhdisteitä, joita on esitetty HU-patenttihakemuksessa 3242/83.

Yleiskaavan II mukaiset lähtöaineet, joissa R_3 on hydroksi, voidaan valmistaa saattamalla yleiskaavan III mukainen yhdiste reagoimaan veden kanssa. Yleiskaavan II mukaiset lähtöaineet, joissa R_3 on C_{1-4} -alkoksi, voidaan valmistaa saattamalla yleiskaavan III mukainen yhdiste reagoimaan C_{1-4} -metallialkoholaatin kanssa.

Yleiskaavojen III ja IV mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja yhdisteitä (DOS 3,128,386).

Esillä olevan keksinnön vielä erään piirteen mukaisesti saadaan aikaan farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät aktiivisena aineosana vähintään yhden yleiskaavan I mukaisen yhdisteen tai sen isomeerin sekoitettuna sopivien inerttien kiinteiden tai nestemäisten farmaseuttisten kantoaineiden kanssa. Mainitut farmaseuttiset koostumukset voidaan valmistaa sinänsä farmaseuttisen teollisuuden tunnetuilla menetelmillä. Koostumukset voidaan viimeistellä kiinteässä (esim. tabletteina, pillereinä, päällystettyinä pillereinä, rakeina, kapsleina), puolikiinteässä (esim. voiteina) tai nestemäisessä (esim. liuoksina, suspensioina tai emulsioina) muodossa. Koostumukset voivat olla sopivia oraaliseen tai parenteraaliseen käyttömuotoon.

Esillä olevan keksinnön mukaiset koostumukset voivat sisältää kantoaineita, esim. kiinteitä kantoaineita, täyteaineita, steriilejä vesipitoisia liuoksia tai ei-toksisia orgaanisia liuottimia. Oraaliseen käyttöön sopivat tabletit voivat sisältää makeutusaineita ja/tai muita apuaineita (esim. tärkkelystä, etenkin perunatärkkelystä). Mainitut koostumukset voivat sisältää myös sideaineita (esim. polyvinyylipyrrolidonia), liukuaineita (esim. magnesiumstearaattia, natriumlauryylisulfaattia tai talkkia) tai muita lisäaineita (esim. natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia, dikalsiumfosfaattia jne.). Oraaliseen käyttöön tarkoitetut vesipitoiset suspensiot tai eliksiirit voivat sisältää myös makuaineita, väriaineita, emulgointiaineita tai laimentimia (esim. vettä, etanolia, propyleeniglykolia tai glyserolia jne.).

Parenteraaliseen käyttöön tarkoitetut farmaseuttiset koostumukset voivat sisältää farmaseuttisesti sopivia liuottimia (esim. seesamiöljyä, maapähkinäöljyä, vesipitoista propyleeniglykolia, dimetyyliformamidia jne.) tai - kun käytetään vesiliukoisia aktiivisia aineosia - vettä. Vesipitoiset liuokset voidaan säätää haluttuun pH-arvoon puskuriaineen avulla tai isotoniseen arvoon käyttämällä sopivia nestemäisiä laimentimia (esim. natriumkloridia tai glukoosia). Vesipitoiset liuokset ovat ennen kaikkea sopivia käytettäväksi intravenöosisesti, intramuskulaarisesti tai intraperitoneaalisesti. Steriilit vesipitoiset liuokset voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden päivittäinen annos voi vaihdella laajoilla aloilla ja se riippuu eri tekijöistä (esim. aktiivisen aineosan tehokkuus, antomenetelmä, potilaan tila ja kunto jne.).

Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttinen aktiivisuus on esitetty seuraavilla testeillä.

1) Akuutti toksisuus hiirissä

Testi suoritettiin koiras- ja naaraspuolisilla valkoisilla CFLP-kannan hiirillä, jotka painoivat 18 - 22 g. Testiyhdiste annettiin oraalisesti ja eläimiä tarkkailtiin 7 päivän ajan. Jokaisen annoksen ryhmässä puolet eläimistä olivat koiraspuolisia ja toinen puoli naaraspuolisia. Eläimet pidettiin muovilaatikossa (39x12x12 cm) puhdistuskuivikkeiden päällä huoneenlämpötilassa. Hiiret saivat vakioruokaa ja vesijohtovettä ad libitum. Toksisuusarvot on määritetty Litchfield-Wilcoxon-menetelmällä.

Testiyhdisteitä käytetään suspensiossa, joka on muodostettu 0,5%:sen karboksimeetyyliselluloosan kanssa.

Tulokset on esitetty taulukossa I.

Taulukko I

Toksisuus hiirissä

<u>Testiyhdiste</u>	<u>LD₅₀ mg/kg p.o.</u>
Yhdiste A	550
Yhdiste B	420
Yhdiste C	2000
Amitriptyliini	225
Vertailuyhdiste D	600

2. Tetrabenatsiini-ptoosin antagonismi hiirissä ja rotissa, p.o.

Ryhmiä, joissa oli kussakin 10 hiirtä, käsiteltiin testiyhdisteellä, minkä jälkeen 30 minuutin kuluttua annettiin 50 mg/kg tetrabenatsiiniä intraperitoneaalisesti ja eläimet, joilla esiintyi ptoosi (silmäluomen sulkeutuminen) laskettiin jokaisessa ryhmässä 30, 60, 90 ja vastaavasti 120 minuutin kuluttua.

Tulokset arvioitiin saeuraavasti: perustuen kaikkiin mitattuihin arvoihin keskimääräinen ptoosi lasketaan jokaiselle ryhmälle ja poikkeama kontrolliryhmän keskimäärästä esitettiin prosentteina (esto). ED₅₀ laskettiin näin saaduista arvoista.

Saadut tulokset on esitetty taulukossa II.

Taulukko II

Tetrabenatsiini-ptoosin antagonismi hiirissä ja rotissa

Testiyhdiste	HIIRET		ROTAT
	ED ₅₀ mg/kg	ter.indeksi	ED ₅₀ mg/kg
Yhdiste A	0,15	3667	7
Yhdiste B	0,25	1680	0,6
Yhdiste C	23,00	87	
Vertailuyhdiste D	3,2	188	5,6
Amitriptyliini	12,00	19	11,50

3. Reserpiini-ptoosin antagonismi hiirissä, p.o.

Eläinryhmät, joissa oli kussakin 10 hiirtä, käsiteltiin subkutaanisesti 6 mg/kg:lla reserpiiniä. Testiyhdiste annettiin oraalisesti 60 minuutin kuluttua. Eläimet, joilla esiintyi ptoosi, laskettiin 60 ja 120 minuutin kuluttua. Arviointi suoritettiin edellisen ptoositestin n:o 2 yhteydessä esitetyllä tavalla. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa III.

Taulukko IIIReserpiini-ptoosin antagonismi hiirissä

Testiyhdiste	ED ₅₀ mg/kg	ter. indeksi
Yhdiste A	28,0	19,6
Yhdiste B	1,5	280,0
Vertailuyhdiste D	yli 120	alle 5,0
Amitriptyliini	65,0	3,45

4. Reserpiini-ptoosin antagonismi rotissa p.o.

Eläinryhmät, joissa kussakin oli 10 rottaa, käsiteltiin subkutaanisesti 2,5 mg/kg:lla reserpiiniä, minkä jälkeen 60 minuutin kuluttua annettiin testiyhdiste oraalisesti. Eläimet, joilla esiintyi ptoosi, laskettiin, kunnes vaikutus väheni. Arviointi suoritettiin edellä esitetyn ptoositestin (testi 2) yhteydessä esitetyllä tavalla.

Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa IV.

Taulukko IVReserpiini-ptoosin antagonismi rotissa

Testiyhdiste	ED ₅₀ mg/kg
YHdiste A	28
Yhdiste B	34
Vertailuyhdiste D	60
Amitriptyliini	noin 140

5. Johimbiinitoksisuuden tehostus hiirissä

Testit suoritettiin Quintonin menetelmän mukaisesti. Eläinryhmät, joissa oli kussakin 10 hiirtä, käsiteltiin testiyhdisteellä. Tunnin kuluttua annettiin johimbiinin subletaalinen annos intraperitoneaalisesti 20 ml/kg:n nopeudella. Kuolleet eläimet laskettiin 1 ja vastaavasti 24 tunnin kuluttua. Tulokset on esitetty taulukossa V.

Taulukko VJohimbiinipitoisuuden tehostus

Testiyhdiste	ED ₅₀ mg/kg	ter. indeksi
Yhdiste A	5,0	110
Yhdiste B	1,2	350
Amitriptyliini	12,5	18

6. Antiarytmisen vaikutus rotissa

Testi suoritettiin muunnetun Marmo et al.:in menetelmän mukaisesti. Testieläimet nukutettiin etyyliuretaanilla (1,2 g/kg i.p.). Akonitiiniä annettiin intravenöosisesti pilleri-injektion muodossa 75 g/kg. ECG:n muutoksia seurattiin vakiossa II poistossa 5 minuuttia akonitiinin antamisen jälkeen. Havaitut muutokset arvioitiin 0 - 5 pisteen asteikon avulla. Testiyhdiste annettiin joko intravenöosisesti 2 minuuttia ennen akonitiinin antamista tai oraalisesti tunti ennen akonitiinin antamista.

Tulokset on esitetty taulukossa VI.

Taulukko VI

Testiyhdiste	Annos	Esto, %
Yhdiste A	1 mg/kg	39,6
Yhdiste B	1 mg/kg	44,3
Lidokaiini	4 mg/kg	23,4

7. Antitremoriinivaikutus hiirissä

20 mg/kg tremoriiniä annettiin i.p. hiirille, minkä jälkeen 45 minuutin kuluttua rekisteröitiin aikaansaatu luonteomainen vapina. Testiyhdiste annettiin oraalisesti tuntia ennen tremoriinin lisäystä. Tulokset on esitetty taulukossa VII.

Taulukko VIIAntitremoriinivaikutus hiirissä

Testiyhdiste	ED ₅₀ mg/kg	ter. indeksi
Yhdiste B	40	10,5
Vertailuyhdiste D	inaktiivinen	-

Seuraavia yhdisteitä käytettiin:

- Yhdiste A = 1-(4-kloorifenyyli)-1-hydroksi-as-triatsino-
[6,1-a]isokinolin-5-ium-2-(1H)-idi (esimerkki 2)
- Yhdiste B = 1-(4-kloorifenyyli)-1-metoksi-as-triatsino-
[6,1-a]isokinolin-5-ium-2-(1H)-idi (esim. 8)
- Yhdiste C = 1-(4-kloorifenyyli)-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-ium-2-(1H)-idi-3-oni (esim. 7)

Vertailuyhdiste D = 1-(4-kloorifenyyli)-as-triatsino[6,1-a]-
isokinolinium-bromidi (julkaisun DOS
n:o 3,128,386 esimerkki 5)

Amitriptyliini = N,N-dimetyyli-3-[dibentso[a,d]-syklo-
heptadien-5-ylideeni]-propyyliamiini

Lidokaiini = α -dietyyliamino-2,6-dimetyyliasetanidi-
lidi.

Yhteenvetona voidaan todeta, että esillä olevan keksinnön mukaisilla uusilla yhdisteillä on merkittävä antidepressiivinen ja antiarytmien vaikutus. Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden aktiivisuus voi olla suuruusluokkaa korkeampi kuin aktiivisimman julkaisussa DOS n:o 3,128,386 esitetyn yhdisteen aktiivisuus sekä mitä tulee absoluuttiseen annokseen että terapeuttiseen indeksin tetrabenatsiini-antagonismitestissä hiirissä ja rotissa.

Reserpiini-ptootestissä esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuus oli merkittävästi korkeampi (4 - 56 kertaa korkeampi) kuin vertailuyhdisteen D. Tämän yllättävän ja ennustamattoman vaikutuksen kasvun lisäksi yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden aktiivisuusspektri poikkeaa myös laadullisesti julkaisussa DOS 3,128,386 esitettyjen yhdisteiden aktiivisuusspektristä, mikä ilmenee terapeuttisesti erittäin edullisessa rauhoittavassa, analgeettisessä, paikallisanesteettisessä ja antitremoriinivaikutuksessa.

Yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden päivittäinen annos voi vaihdella laajoilla aloilla ja riippuu määrätyn tapauksen eri tekijöistä, kuten on jo yllä mainittu. Informaatioksi voidaan todeta, että yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden keskimääräinen oraalinen päivittäinen annos on noin 5 - 150 mg, jota voidaan lisätä aina 300 mg:aan vakavissa tapauksissa. Päivittäinen parenteraalinen annos voi olla noin 5 - 50 mg.

Esillä olevan keksinnön muita yksityiskohtia on esitetty seuraavissa esimerkeissä rajoittamatta suojan piiriä mainittuihin esimerkkeihin.

Esimerkki 1

1-(4-kloorifenyyli)-1-etoksi-3-kloori-as-triatsino-
[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idin valmistus

Liuokseen, jossa on 5 g (0,012 moolia) 1-(kloorifenyyli)-3-kloori-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-perkloraattia ja 50 ml etanolia, lisätään jäähdyttäen natriummetylaattiliuos, joka sisältää 0,012 moolia natriumia. 3,2 g aiottua yhdistettä saostuu keltaisten kiteiden muodossa, saanto 72 %, sp. 283 - 284°C.

Esimerkki 2

1-(4-kloorifenyyli)-1-hydroksi-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idin valmistus

Liuokseen, jossa on 4,1 g (0,01 moolia) 1-(4-kloorifenyyli)-1-hydroksi-1,2-dihydro-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-perkloraattia etanolissa, lisätään 11 ml natriumhydroksidiliuosta (1 mooli/l) ja tuote saostetaan lisäämällä vettä. Näin saadaan 2,5 g haluttua yhdistettä, saanto 81 %, sp. 143 - 145°C.

Esimerkki 3

1-fenyyli-1-hydroksi-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idin valmistus

Menetellään esimerkissä 2 esitetyllä tavalla, mutta lähtöaineena käytetään 1-fenyyli-1-hydroksi-1,2-dihydro-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-perkloraattia. Aiottu yhdiste saadaan 78 %:n saannolla, sp. 146 - 147°C.

Esimerkki 4

1-(4-fluorifenyyli)-1-hydroksi-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idin valmistus

Menetellään esimerkissä 2 esitetyllä tavalla, mutta lähtöaineena käytetään 1-(4-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1,2-dihydro-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-etaanisulfonaattia. Aiottu yhdiste saadaan 72 %:n saannolla, sp. 113 - 114°C.

Esimerkki 5

1-(3-trifluorimetyylylfenyyli)-1-hydroksi-as-triatsino[6,1-a]-isokinolin-5-iium-2-(1H)-idin valmistus

Menetellään esimerkissä 2 esitetyllä tavalla, mutta käytetään lähtöaineena 1-(3-trifluorimetyylylfenyyli)-1-hydroksi-1,2-dihydro-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-bromidia. Haluttu yhdiste saadaan 68 %:n saannolla, sp. 158 - 159°C.

Esimerkki 6

1-(4-fluorifenyyli)-1-hydroksi-10-kloori-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idin valmistus

Menetellään esimerkin 2 mukaisesti, mutta lähtöaineena käytetään 1-(4-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1,2-dihydro-10-kloori-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-kloridia. Haluttu yhdiste saadaan 65 %:n saannolla, sp. 150 - 151°C.

Esimerkki 7

1-(4-kloorifenyyli)-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(3H)-idi-3-onin valmistus

Liuokseen, jossa on 1 g (0,0022 moolia) N-amino-1-isokino-lyyli-(4-kloorifenyyli)-N'-etoksikarbonyyliketimiini-perklooraattia asetonitriilissä, lisätään 2 ml 10 %:sta natriumkarbonaattiliuosta. Tuote saostuu lyhyen ajan kuluttua. Siten saadaan 0,5 g haluttua yhdistettä, saanto 74 %, sp. 310°C (hajaantuminen).

Esimerkki 8

1-(4-kloorifenyyli)-1-metoksi-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idin valmistus

1(4-kloorifenyyli)-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-perklooraatti saatetaan reagoimaan metanolin kanssa esimerkissä 1 esitetyllä tavalla. Aiottu yhdiste saadaan 83 %:n saannolla, sp. 158 - 159°C.

Esimerkki 9

3-kloori-1-(p-kloori-fenyyli)-1,2-dihydro-as-triatsino-[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idin valmistus

1,5 g (0,004 moolia) 3-kloori-1-(p-kloorifenyyli)-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-perkloraattia hydrataan seoksessa, jossa on 0,34 g (0,0041 moolia) natriumasetaattia ja 30 ml etikkahappoa palladium-hiili-katalysaattorin (0,05 g) läsnäollessa ekvivalenttisella määrällä vetyä. Katalysaattori suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 5 ml:aan asetonitriiliä ja lisätään 1 ml 70 %:sta perkloorihappoa. Saostunut tuote suodatetaan pois ja liuotetaan etanoliin. Liuoksen pH säädetään arvoon 9 lisäämällä 10 %:sta natriumhydroksidiliuosta, minkä jälkeen lisätään 10 ml vettä. Saadaan 0,13 g kiteistä aiottua yhdistettä, saanto 30 %, sp. 110 - 113°C (dikloorimetaanin ja petroli-eetterin seoksesta).

Esimerkki 10

1-(4-kloorifenyyli)-1-metoksi-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idin valmistus

Liuokseen, jossa on 4,1 g (0,01 moolia) 1-(4-kloorifenyyli)-1-hydroksi-1,2-dihydro-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-perkloraattia ja 10 ml etanolia, lisätään 16 ml vesipitoista natriumhydroksiliuosta (1 mooli/l), minkä jälkeen lisätään 1,26 g (0,01 moolia) dimetyylisulfaattia alle 15°C:n lämpötilassa. Näin saadaan 2,9 g aiottua yhdistettä, saanto 90 %, sp. 158 - 159°C.

Esimerkki 11

1-(4-fluorifenyyli)-1-etoksi-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-2[1H]idin valmistus

3,85 g (0,01 moolia) 1-(4-fluorifenyyli)-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-etaanisulfonaattia liuotetaan 50 ml:aan etanolia ja jäähdytettäessä lisätään natriumetylaattiliuos, joka sisältää 0,012 moolia natriumia. Saadaan 3,0 g aiottua tuotetta. Saanto: 90 %, sp. 158 - 159°C.

Esimerkki 12

1-(4-kloorifenyyli)-1-metoksi-3-metyyli-as-triatsino[6,1-a]-isokinolin-5-iium-2[1H]-idin valmistus

Liuokseen, jossa on 3,4 g (0,01 moolia) 1-(4-kloorifenyyli)-3-metyyli-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-kloridia 50 ml:ssa metanolia, lisätään natriumetylaattiliuos, joka sisältää 0,012 moolia natriumia. Saadaan 3,1 g aiottua tuotetta. Saanto: 91 %, sp. 276 - 278°C.

Esimerkki 13

1-fenyyli-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2H[1H]-id-3-onin valmistus

Liuokseen, jossa on 4,2 g (0,01 moolia) N-amino-1-isokinolyyli-fenyyli-N'-etoksikarbonyyliketimiini-perkloraattia asetonitriilissä, lisätään 10 ml 10 %:sta natriumkarbonaattiliuosta. Tuote saostuu lyhyen ajan kuluttua. Saadaan 2,0 g aiottua tuotetta. Saanto: 73 %, sp. 300°C.

Esimerkki 14

1-(4-fluorifenyyli)-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2[1H]-id-3-onin valmistus

4,4 g (0,01 moolia) N-amino-1-isokinolyyli-(4-fluorifenyyli)-N'-etoksikarbonyyliketimiini-perkloraattia saatetaan reagoimaan edellisessä esimerkissä esitetyllä tavalla. Tällä tavalla saadaan 2,1 g aiottua yhdistettä. Saanto: 72 %, sp. 305°C.

Esimerkki 15

3-kloori-1-fenyyli-1,2-dihydro-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2[1H]-idin valmistus

1,56 g (0,004 moolia) 3-kloori-1-fenyyli-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-perkloraattia saatetaan reagoimaan seoksen kanssa, jossa on 0,34 g (0,0041 moolia) natriumasettaattia ja 30 ml etikkahappoa, palladiumhiilikatalyysaattorin läsnäollessa vedyn ekvivalenttisen määrän kanssa. Katalyysaattori

suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 5 ml:aan asetonitriliä. Lisätään 1 ml 70 %:sta perkloorihappoa ja sakka liuotetaan suodattamisen jälkeen etanoliin. Liuoksen pH saatetaan arvoon 9 10 %:sella natriumhydroksidiliuoksella, sitten lisätään 10 ml vettä. Saadaan 1,02 g aiottua tuotetta. Saanto: 35 %, sp. 113 - 115°C.

Esimerkki 16

1-(4-fluorifenyyli)-1,2-dihydro-10-kloori-as-triatsino[6,1a]isokinolin-5-iium-2[1H]-idin valmistus

Menetellään edellisessä esimerkissä esitetyllä tavalla sillä erotuksella, että käytetään 1,64 g (0,004 moolia) 1-(4-fluorifenyyli)-10-kloori-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-perkloraattia. Tällä tavalla saadaan 0,9 g aiottua yhdistettä. Saanto: 30 %, sp. 115 - 117°C.

Esimerkki 17

1-(4-fluorifenyyli)-1-metoksi-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-[1H]-idin valmistus

4,03 g (0,01 moolia) 1-(4-fluorifenyyli)-1-hydroksi-1,2-dihydro-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-etaanisulfonaattia käsitellään 15 ml:ssa etanolia 16 ml:lla liuosta, jossa on natriumhydroksidia, jonka konsentraatio on 1 mooli/l, siten lisätään 1,26 g (0,01 moolia) dimetyylisulfaattia alle 15°C:n lämpötilassa. Saadaan 2,7 g aiottua tuotetta. Saanto: 88 %, sp. 160 - 162°C.

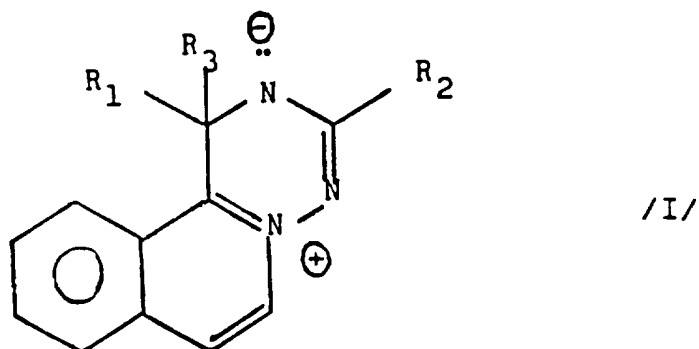
Esimerkki 18

1-fenyyli-1-metoksi-as-triatsino[6,1-a]-isokinolin-5-iium-2[1H]-idin valmistus

Reaktio suoritetaan edellisessä esimerkissä esitetyllä tavalla. Lähtöyhdisteenä käytetään 3,74 g (0,01 moolia) 1-fenyyli-1-hydroksi-1,2-dihydro-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-perkloraattia, jolloin saadaan 2,4 g aiottua tuotetta. Saanto: 84 %, sp. 152 - 154°C.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten yleiskaavan I



mukaisten triatsino[6,1-a]isokinolin-5-ium-2-(1H)-idi-johdannaisten ja niiden isomeerien valmistamiseksi, jossa kaavassa

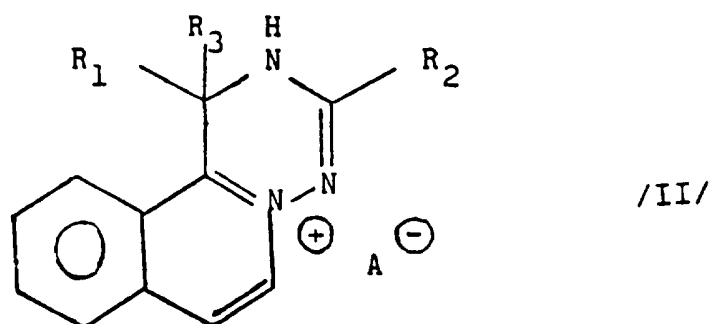
R₁ on fenyyliiryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu halogeeniatomilla tai trifluorimetyyli-ryhmällä,

R₂ merkitsee vetyä, halogeenia, hydroksia tai C₁₋₄-alkyyliä ja

R₃ merkitsee vetyä, hydroksia tai C₁₋₄-alkoksia,

t u n n e t t u siitä, että

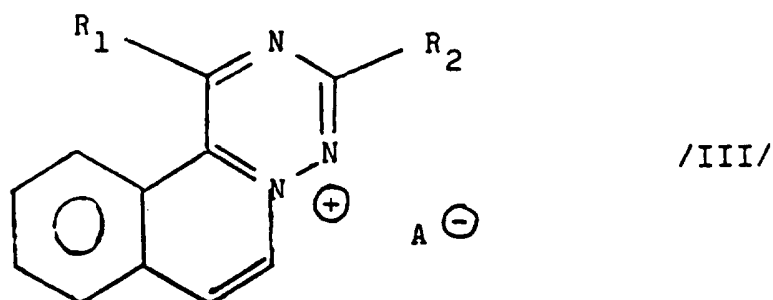
a) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R₂ on vety, halogeeni tai C₁₋₄-alkyyli ja R₃ on hydroksi, saatetaan yleiskaavan II



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R₁, R₂ ja R₃ merkitsevät

samaa kuin yllä ja A^- merkitsee anionia, reagoimaan emäksen kanssa, tai

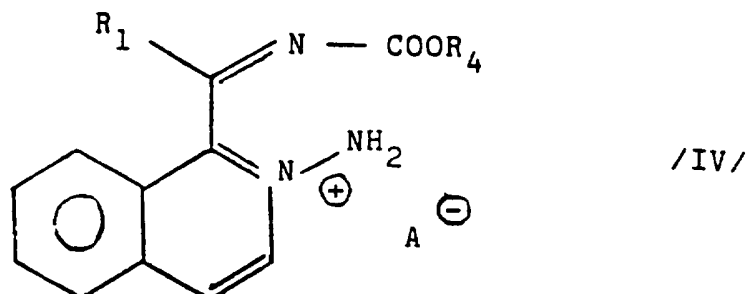
b) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 on vety, halogeeni tai C_{1-4} -alkyyli ja R_3 on C_{1-4} -alkoksi, saatetaan yleiskaavan III



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_1 , R_2 ja A^- merkitsevät samaa kuin yllä, reagoimaan C_{1-4} -metallialkoholaatin kanssa, tai

c) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 on vety, halogeeni tai C_{1-4} -alkyyli ja R_3 on vety, yleiskaavan III mukainen yhdiste pelkistetään katalyyttisesti hydraamalla ja käsitellään näin saatua 1,2-dihydro-as-triatsino[6,1-a]isokinoliniumyhdistettä tämän jälkeen emäksellä, tai

d) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_2 on hydroksi ja R_3 on vety, saatetaan yleiskaavan IV



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_1 ja A^- merkitsevät samaa kuin yllä, reagoimaan alkalimetalli- tai maa-alkalimetalli-emäksen kanssa vesipitoisessa väliaineessa, tai

e) sellaisten yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R_3 on C_{1-4} -alkoksi, alkyloidaan vastaava yleiskaavan I mukainen yhdiste, jossa kaavassa R_3 on hydroksi,

ja haluttaessa erotetaan näin saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste sen isomeereiksi.

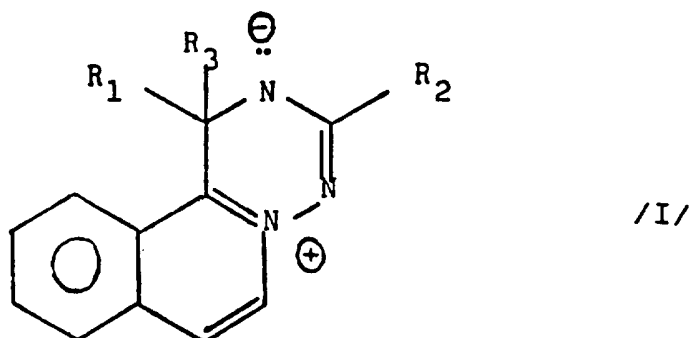
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 1-(4-kloorifenyyli)-1-hydroksi-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 1-(4-kloorifenyyli)-1-metoksi-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan 1-(4-kloorifenyyli)-as-triatsino[6,1-a]isokinolin-5-iium-2-(1H)-idi-3-oni.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara triazino[6,1-a]isokinolin-5-ium-2-(1H)-id-derivat och isomerer därav med den allmänna formeln I,



vari

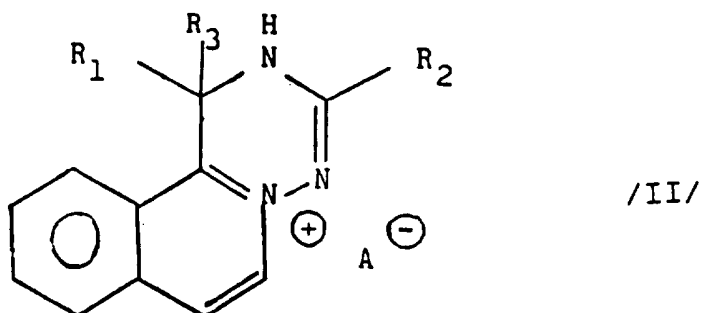
R₁ är en fenylgrupp, som valbart är substituerad med en halogenatom eller en trifluormetylgrupp,

R₂ står för väte, halogen, hydroxi eller C₁₋₄-alkyl, och

R₃ står för väte, hydroxi eller C₁₋₄-alkoxi,

k ä n n e t e c k n a t av att

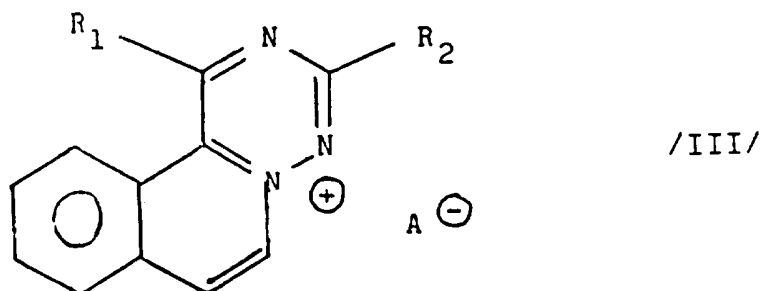
a) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, vari R₂ är väte, halogen eller C₁₋₄-alkyl och R₃ är hydroxi, omsätts en förening med den allmänna formeln II,



vari R₁, R₂ och R₃ har samma betydelse som ovan och A⁻ står för en anjon, med en bas, eller

b) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, vari R₂ är väte, halogen eller C₁₋₄-alkyl och R₃ är C₁₋₄-

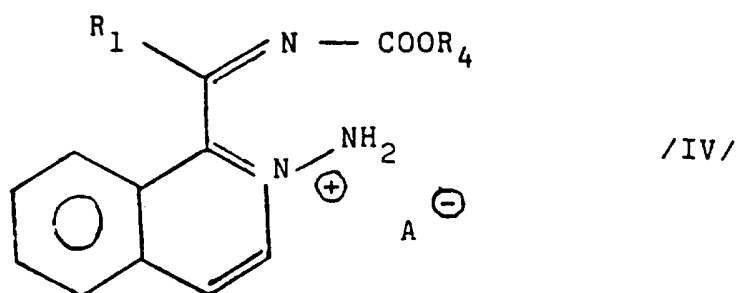
alkoxi, omsätts en förening med den allmänna formeln III,



vari R_1 , R_2 och A^- har samma betydelse som ovan, med en C_{1-4} -metallalkoholat, eller

c) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, vari R_2 är väte, halogen eller C_{1-4} -alkyl och R_3 är väte, hydreras katalytiskt en förening med den allmänna formeln III och den sålunda erhållna 1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]-isokinoliniumföreningen behandlas därefter med en bas, eller

d) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, vari R_2 är hydroxi och R_3 är väte, omsätts en förening med den allmänna formeln IV,



vari R_1 och A^- har samma betydelse som ovan, med en bas av en alkalimetall eller en alkalisk jordartsmetall i vattenhaltigt medium, eller

e) för framställning av föreningar med den allmänna formeln I, vari R_3 är C_{1-4} -alkoxi, alkyleras motsvarande förening med den allmänna formeln I, vari R_3 är hydroxi,

och, om så önskas, separeras den sålunda erhållna föreningen med den allmänna formeln I till dess isomerer.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 1-(4-klorfenyl)-1-hydroxi-as-triazino-[6,1-a]isokinolin-5-ium-2-(1H)-id.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 1-(4-klorfenyl)-1-metoxi-as-triazino-[6,1-a]isokinolin-5-ium-2-(1H)-id.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t av att man framställer 1-(4-klorfenyl)-as-triazino[6,1-a]-isokinolin-5-ium-2-(1H)-id-3-on.