

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248718

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 487/04



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 23 07 84

(21) (PV 5626-84)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 25 07 83
(83 12443) Francie

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 03 88

(72)

Autor vynálezu

BARTHELEMY GÉRARD, MURET, VALLAT JEAN-NOËL, TOULOUSE,
HALLOT ANDRÉ, SAINT-GÉLY DU SESC (Francie)

(73)

Majitel patentu

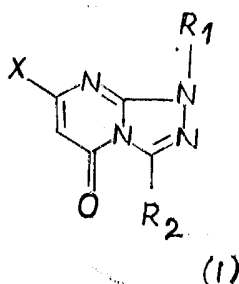
SANOFI, PARIŽ (Francie)

(54) Způsob výroby triazolo-pyrimidinových derivátů

1

Vynález se týká způsobu výroby triazolo-pyrimidinových derivátů.

Tyto látky je možno vyjádřit obecným vzorcem I



kde

X znamená 2-pyridyl, 3-pyridyl nebo 4-pyridyl, popřípadě substituovaný alespoň jednou alkylovou skupinou nebo alkoxy-skupinou vždy o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým rozvětveným řetězcem, hydroxy-skupinou nebo kyanoskupinou,

R1 znamená atom vodíku nebo alifatický zbytek o 1 až 5 atomech uhlíku, s přímým nebo rozvětveným řetězcem, nasyceným nebo nenasyceným a

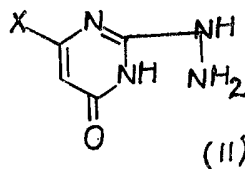
R2 znamená alkylový zbytek o 1 až 4 ato-

2

mech uhlíku, s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

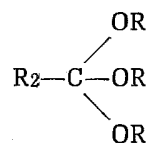
jakož i adiční soli těchto sloučenin s anorganickými nebo organickými kyselinami, přijatelnými z farmaceutického hlediska.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby svrchu uvedených sloučenin, vyznačující se tím, že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



kde

X má svrchu uvedený význam, s orthoestery obecného vzorce III



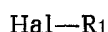
(III)

kde

R₂ má svrchu uvedený význam a R znamená methyl nebo ethyl, načež se popřípadě výsledný produkt alkyluje v případě, že má být získán výsledný produkt, v němž R₁ má význam odlišný od atomu vodíku.

Kondenzační reakce sloučenin obecných vzorců II a III se provádí v organickém rozpouštědle. Tímto rozpouštědlem může být také orthoester obecného vzorce III, v tomto případě je zapotřebí postup provádět při teplotě 95 °C. Rozpouštědlem může být také xylen, butanol nebo toluen, v tomto případě se reakce provádí při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Alkylační reakce se provádí působením alkylhalogenidu obecného vzorce



kde

Hal znamená atom chloru, bromu nebo jodu a

R₁ má svrchu uvedený význam, za přítomnosti zásady, například hydridu nebo amidu sodíku v rozpouštědle, například dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, hexamethylfosfotriamidu, acetonitrilu nebo toluenu při teplotě 25 až 70 °C.

V případě, že R₁ znamená methyl nebo ethyl, je možno užít jako alkylační činidlo dimethylsulfát nebo diethylsulfát za přítomnosti hydroxidu draselného při teplotě 25 až 50 °C, jak bylo popsáno v publikaci Allen a další, J. Org. Chem. 25, 361, 1960.

Alkylace se provádí také působením alkylhalogenidu za přítomnosti tetrabutylamoniufuoridu při teplotě místnosti.

Soli sloučenin obecného vzorce I je možno získat známými způsoby.

Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravit způsoby, které byly popsány v publikacích D. LIBERMANN a A. ROUAIX [C. R., 240, 984 až 986, 1955] a Y. MINORU a další (Yakugaku Zasshi 96/9, 1 094 až 1 02, 1976).

Vynález bude osvětlen následujícími příklady, v nichž je popsáno praktické provedení podle vynálezu, které však nemají sloužit k omezení vynálezu.

Příklad 1

Způsob výroby 3-methyl-5-oxo-7-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu-[1H]

(sloučenina č. 1, v níž X = 3-pyridyl, R₁ znamená atom vodíku a R₂ znamená methyl)

V Erlenmeyerově baňce se smísí 23 g (0,113 molu) 2-hydrazin-4-oxo-6-(3-pyridyl)pyrimidinu (sloučenina obecného vzorce II) a 73,6 g ethylorthoacetátu s 50 ml n-butanolu. Směs se 4 hodiny zahřívá na

teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se zfiltruje a sraženina se promyje etherem.

Ve výtěžku 93 % se tímto způsobem získá 24 g krystalů.

Chromatografie na tenké vrstvě se provádí při použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 90:10. Teplota tání je vyšší než 260 °C.

Příklad 2

Způsob výroby 3-methyl-5-oxo-7-(2-pyridyl)triazolo-[4,3-a][1H]pyrimidinu

(sloučenina č. 2, v níž X = 2-pyridyl, R₁ znamená atom vodíku a R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 1, čímž se při použití 2-hydrazin-4-oxo-6-(2-pyridyl)pyrimidinu a ethylorthoacetátu získá svrchu uvedená výsledná látka zahříváním po dobu 4 hodin na teplotu 95 °C. Ve výtěžku 91 % se získají bílé krystaly.

Teplota tání je vyšší než 260 °C.

Příklad 3

Způsob výroby 3-methyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu

(sloučenina č. 3, v níž X = 4-pyridyl, R₁ je atom vodíku a R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem podle příkladu 1, čímž se při použití 2-hydrazin-4-oxo-6-(4-pyridyl)pyrimidinu a ethylorthoacetátu jako výchozích látek zahříváním 3 hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem získá ve výtěžku 83 % svrchu uvedený výsledný produkt ve formě jasně žlutých krystalů.

Teplota tání je vyšší než 260 °C.

Příklad 4

Způsob výroby 3-ethyl-5-oxo-7-(2-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu

(sloučenina č. 4, v níž X = 2-pyridyl, R₁ je atom vodíku a R₂ je ethyl)

Postupuje se způsobem podle příkladu 1, čímž se při použití 2-hydrazin-4-oxo-6-(2-pyridyl)pyrimidinu s teplotou tání 250 °C a orthoethylpropionátu jako výchozích látek zahříváním 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem získá ve výtěžku 85 % výsledný produkt ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je vyšší než 260 °C.

Příklad 5

Způsob výroby 3-ethyl-5-oxo-7-

-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a]-
[1H]pyrimidinu

(sloučenina č. 5, v níž X = 3-pyridyl, R₁ je atom vodíku a R₂ je ethyl)

Postupuje se způsobem podle příkladu 1, čímž se při použití 2-hydrazino-4-oxo-6-(3-pyridyl)pyrimidinu a orthoethylpropionátů zahříváním 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem ve výtěžku 63 % získá svrchu uvedený výsledný produkt ve formě jasně žlutých krystalů.

Teplota tání je vyšší než 260 °C.

Příklad 6

Způsob výroby 3-ethyl-5-oxo-7-
-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a]-
[1H]pyrimidinu

(sloučenina č. 6, v níž X = 4-pyridyl, R₁ je atom vodíku a R₂ je ethyl)

Postupuje se způsobem podle příkladu 1, čímž při použití 2-hydrazino-4-oxo-6-(4-pyridyl)pyrimidinu a orthoethylpropionátu zahříváním 2 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem získá ve výtěžku 42 % svrchu uvedený výsledný produkt ve formě běžových krystalů.

Teplota tání je vyšší než 260 °C.

Příklad 7

Způsob výroby 1-ethyl-3-methyl-5-oxo-7-
-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 7, v níž X = 3-pyridyl, R₁ je ethyl a R₂ je methyl)

Do baňky, která obsahuje 1,36 g (0,028 molu) hydridu sodíku ve formě 50% suspenze v 50 ml dimethylformamidu se v dusíkové atmosféře po kapkách přidá roztok 6,4 g (0,028 molu) 3-methyl-5-oxo-7-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu sloučenina č. 1) v 400 ml dimethylformamidu. (DMF.)

Jakmile se přestane vyvíjet vodík, zahřeje se směs na teplotu 70 °C a pomalu se přidá 2,2 ml (0,028 molu) ethylbromidu a pak se reakční směs udržuje na této teplotě ještě 2 hodiny. Dimethylformamid se odstraní, směs se smísí s vodou a pak se extrahuje ethylacetátem. Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým, zahustí a výsledný produkt se nechá krystalizovat z heptanu.

Tímto způsobem se ve výtěžku 69 % získá výsledný produkt ve formě špinavě bílých krystalů.

Teplota tání je 144 °C.

Chromatografie na tenké vrstvě byla provedena při použití ethylacetátu.

V případě, že má být získán methansulfonát, smísí se 5 g (0,0196 molu) získané

sloučeniny, 20 ml vody a 1,88 g (0,0196) molu) kyseliny methansulfonové. Lyofilizací získaného roztoku se získá prášek, který se promyje etherem a usuší ve vakuu.

Tímto způsobem se ve výtěžku 98,5 % získá 6,9 g bílého prášku. Získaná sůl se nechá překrystalovat s polovinou molekuly vody a její teplota tání je pak 208 °C.

Příklad 8

Způsob výroby 1-ethyl-3-methyl-5-oxo-7-
-(2-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 8, v níž X = 2-pyridyl, R₁ je ethyl a R₂ je methyl).

Postupuje se způsobem podle příkladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(2-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a ethylbromidu jako výchozích látek získá ve výtěžku 72 % svrchu uvedený výsledný produkt ve formě oranžových krystalů.

Teplota tání je 156 °C.

Příklad 9

Způsob výroby 1-ethyl-3-methyl-5-oxo-7-
-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 9, v níž X = 4-pyridyl, R₁ je ethyl a R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a z ethylbromidu jako výchozích látek získá ve výtěžku 53 % svrchu uvedený výsledný produkt ve formě bělavých krystalů.

Teplota tání je 160 až 162 °C.

Příklad 10

Způsob výroby 1-methyl-3-methyl-5-oxo-7-
-(2-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 10, v níž X = pyridyl, R₁ je methyl, R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(2-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a methyljodidu jako výchozích látek získá ve výtěžku 81 % svrchu uvedený výsledný produkt ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 211 °C.

Příklad 11

Způsob výroby 1-methyl-3-methyl-5-oxo-7-
-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 11, v níž X = 4-pyridyl, R₁ je methyl, R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v pří-

kladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a methyljodidu jako výchozích látek ve výtěžku 50 % získá svrchu uvedený výsledný produkt ve formě běžových krystalů.

Teplota tání je 200 až 202 °C.

Příklad 12

Způsob výroby 1-propyl-3-methyl-5-oxo-7-(2-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 12, v níž X = 2-pyridyl, R₁ je propyl a R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(2-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a propyljodidu jako výchozích látek ve výtěžku 80 % získá svrchu uvedený výsledný produkt ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 124 °C.

Příklad 13

Způsob výroby 1-methyl-3-ethyl-5-oxo-7-(2-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 13, v níž X je 2-pyridyl, R₁ je methyl, R₂ je ethyl)

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-ethyl-5-oxo-7-(2-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a methyljodidu jako výchozích látek ve výtěžku 70 % získá svrchu uvedený výsledný produkt ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 172 °C.

Příklad 14

Způsob výroby 1-propyl-3-ethyl-5-oxo-7-(2-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 14, v níž X = 2-pyridyl, R₁ je propyl a R₂ je ethyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-ethyl-5-oxo-7-(2-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a propyljodidu ve výtěžku 85 % získá svrchu uvedený výsledný produkt ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 153 °C.

Příklad 15

Způsob výroby 1-ethyl-3-methyl-5-oxo-7-(5-butyl-2-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 15, v níž X = 5-butyl-2-pyridyl, R₁ je ethyl a R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(5-butyl-2-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidi-

dinu a ethylbromidu ve výtěžku 82 % získá svrchu uvedený výsledný produkt ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 106 °C.

Příklad 16

Způsob výroby 1-methyl-3-methyl-5-oxo-7-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidin-methansulfonátu

(sloučenina č. 16, v níž X = 3-pyridyl, R₁ je methyl a R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a methyljodidu jako výchozích látek získá svrchu uvedený výsledný produkt. Pak se připraví uvedená sůl působením kyseliny methansulfonové. Výsledná látka se získá ve výtěžku 62 % ve formě bělavých krystalů.

Teplota tání volné látky je 208 °C.

Příklad 17

Způsob výroby 1-propyl-3-methyl-5-oxo-7-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidin-methansulfonátu

(sloučenina č. 17, v níž X = 3-pyridyl, R₁ je propyl a R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a propylbromidu jako výchozích látek získá svrchu uvedený výsledný produkt. Pak se připraví sůl působením kyseliny methansulfonové. Výsledná látka se získá ve výtěžku 73 % ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 108 °C.

Příklad 18

Způsob výroby 1-pentyl-3-methyl-5-oxo-7-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 18, v níž X = 3-pyridyl, R₁ je pentyl a R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(3-pyridyl)triazolo[3,2-a][1H]pyrimidinu a pentylbromidu jako výchozích látek získá ve výtěžku 83 % svrchu uvedený výsledný produkt ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 97 °C.

Příklad 19

Způsob výroby 1-ethyl-3-butyl-5-oxo-7-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 19, v níž X = 3-pyridyl, R₁ je ethyl a R₂ je butyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-butyl-5-oxo-7-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a ethylbromidu jako výchozích látek ve výtěžku 35 % získá svrchu uvedený výsledný produkt ve formě krémově zbarvených krystalů.

Teplota tání je 119 °C.

Příklad 20

Způsob výroby 3-butyl-5-oxo-7-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu

(sloučenina č. 20, v níž X = 3-pyridyl, R₁ je atom vodíku a R₂ je butyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 1, čímž se z 2-hydrazino-4-oxo-7-(3-pyridyl)pyrimidinu a orthomethylvalerátu jako z výchozích látek ve výtěžku 76 % získá svrchu uvedený výsledný produkt ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je vyšší než 250 °C.

Příklad 21

Způsob výroby 1-methyl-3-butyl-5-oxo-7-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 21, v níž je X = 3-pyridyl, R₁ je methyl a R₂ je butyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-butyl-5-oxo-7-(3-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a methyljodidu jako z výchozích látek ve výtěžku 74 % získá svrchu uvedený výsledný produkt ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 124 °C.

Příklad 22

Způsob výroby 1-propyl-3-methyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 22, v níž X = 4-pyridyl, R₁ je propyl a R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a z propylbromidu jako výchozích látek získá svrchu uvedená výsledná látka ve výtěžku 58 procent ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 144 °C.

Příklad 23

Způsob výroby 1-(2-propyl)-3-methyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 23, v níž X = 4-pyridyl, R₁ je isopropyl a R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v pří-

kladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a isopropylchloridu jako výchozích látek získá ve výtěžku 32 % svrchu uvedená výsledná látka ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 170 °C.

Příklad 24

Způsob výroby 1-butyl-3-methyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 24, v níž X = 4-pyridyl, R₁ je butyl a R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a butylbromidu jako výchozích látek získá svrchu uvedený výsledný produkt ve výtěžku 85 % ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 106 °C.

Příklad 25

Způsob výroby 1-(2-propinyl)-3-methyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 25, v níž X = 4-pyridyl, R₁ je 2-propinyl a R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a propargylbromidu jako výchozích látek získá svrchu uvedená výsledná látka ve výtěžku 28 % ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 178 °C.

Příklad 26

Způsob výroby 1-allyl-3-methyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 26, v níž X = 4-pyridyl, R₁ je allyl a R₂ je methyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-methyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a allylbromidu jako výchozích látek získá svrchu uvedená výsledná sloučenina ve výtěžku 47 % ve formě bělavých krystalů.

Teplota tání je 146 °C.

Příklad 27

Způsob výroby 1-methyl-3-ethyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinmethansulfonátu

(sloučenina č. 27, v níž X = 4-pyridyl, R₁ je methyl a R₂ je ethyl)

Postupuje se způsobem podle příkladu 7, čímž se z 3-ethyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo-

lo[4,3-a][1H]pyrimidinu a methyljodidu získá volná výsledná látka. Sůl je možno získat působením kyseliny methansulfonové. Tímto způsobem se ve výtěžku 65 % získá výsledný produkt ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 190 °C.

Příklad 28

Způsob výroby 1,3-diethyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinu

(sloučenina č. 28, v níž X = 4-pyridyl, R₁ je ethyl a R₂ je ethyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-ethyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a ethylbromidu jako výchozích látek získá ve výtěžku 81 % svrchu uvedená výsledná látka ve formě bílých krystalů.

Teplota tání je 162 °C.

Příklad 29

Způsob výroby 1-propyl-3-ethyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a]pyrimidinmethansulfonátu

(sloučenina č. 29, v níž X = 4-pyridyl, R₁ je propyl a R₂ je ethyl)

Postupuje se způsobem, popsaným v příkladu 7, čímž se z 3-ethyl-5-oxo-7-(4-pyridyl)triazolo[4,3-a][1H]pyrimidinu a propylbromidu jako výchozích látek získá svrchu uvedený výsledný produkt ve výtěžku 59 % ve formě béžových krystalů.

Teplota tání je 110 °C.

Z výsledků toxikologických a farmakologických zkoušek, které budou dále uvedeny, jsou zřejmé zajímavé vlastnosti sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, zejména jejich slabá toxicita, jejich výborná snášenlivost a jejich kardiotonická účinnost.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, je možno zpracovat na farmaceutické prostředky s kardiotonickým účinkem, které obsahují jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I.

Toxikologické zkoušky

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, se dobře snášejí a mají nízkou toxicitu.

Pokusy na akutní, chronickou, subchronickou a zpožděnou toxicitu byly prováděny na různých druzích pokusných zvířat, a to myších, krysách a králíci. Ve všech případech byly sloučeniny dobře snášeny, nebylo možno prokázat žádné biochemické změny ani mikroskopické změny na orgánech zvířat v průběhu pokusu.

Farmakologické zkoušky

Kardiotonická účinnost byla prokázána pokusem na pozitivní inotropní účinek sloučenin podle vynálezu. Pokusy byly prováděny způsobem, popsaným v publikaci J. V. LEVY (Methods in Pharmacology, sv. 1, SCHWARTZ).

Při použití bílých morčat kmene Dunkin-Hartley obojího pohlaví o hmotnosti 600 g až 800 g bylo postupováno tak, že po přerušení krční páteře, otevření hrudního a perikardu byla vyjmuta pravá předsíň, která byla rychle uložena do lázně se živným roztokem.

Pokusná látka byla přidávána do orgánové lázně o objemu 50 ml v objemu 0,5 mililitru po rozpuštění v kyselině chlorovodíkové o koncentraci 1 N. Konečné pH živného roztoku bylo znovu upravováno na konci každého pokusu.

Polygrafem byly zaznamenávány následující parametry:

— napětí při použití isometrického myografu,

— rychlost stahů a rychlost relaxace vypočítání derivace napětí v čase, z takto získané křivky pak bylo možno mimo jiné vypočítat i frekvenci stahů.

Účinek zkoumaných látek byl zkoušen v dávkách 10^{-7} až 10^{-3} molu/litr.

Výsledky budou shrnuty v následujících tabulkách, kde jsou uvedeny výsledky pro neúčinnější sloučeniny.

Z výsledků je možno uzavřít, že:

— napětí se postupně zvyšuje od koncentrace 10^{-6} molu/litr při maximálním účinku v koncentraci 10^{-3} molu/litr pro sloučeninu č. 7 (+ 197 %), 10^{-3} molu/litr pro sloučeninu č. 9 (+ 129 %), pro sloučeninu č. 12 bylo možno prokázat + 145 %, pro sloučeninu č. 16 + 130 %, pro sloučeninu č. 17 + 110 % a pro sloučeninu č. 27 + 114 procent při téže koncentraci,

— frekvence stahů se u různých zkoumaných dávek v podstatě nemění,

— rychlost stahů a relaxace sleduje vývoj dosaženého napětí.

Celková doba trvání získaného účinku je obvykle 30 minut.

Toxikologické a farmakologické pokusy prokazují slabou toxicitu sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, jejich velmi dobrou snášenlivost a jejich zajímavé kardiotonické účinky, pro které je možno tyto látky použít v lidském i veterinárním lékařství.

Jednotlivá dávka farmaceutického prostředku s obsahem těchto látek obsahuje s výhodou 0,050 až 1,00 g účinné složky, dávky, podávané denně se mohou měnit v rozmezí 0,050 až 3,00 g v závislosti na věku nemocného a na závažnosti onemocnění, které je zapotřebí léčit.

Dále budou pouze jako příklad uvedeny některé farmaceutické prostředky s obsahem sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu jako účinných látek.

1. Potahované tablety

Potahované tablety je možno získat z následujících složek:

derivát č. 5 0,200 g
pomocné látky: škrob, bílý cukr, uhličitan vápenatý, mastek, stearan hořečnatý, arabská guma, karnaubový vosk.

2. Tablety

Tablety je možno vyrobit z následujících složek:

derivát č. 2 0,250 g
pomocné látky: erythrosin, adragantová pryž, žitný škrob, mastek, laktóza, cukr jako povlak.

Farmaceutické prostředky s obsahem sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, je možno podávat perorálně ve formě tablet, dražé, kapslí, kapek, granul nebo sirupů. Tyto prostředky mohou být způsobeny také pro rektální podání jako čípky a pro parenterální podání ve formě injekčních roztoků.

Sloučenina č. 7

Dávka mol/litr	Vzniklé napětí	Frekvence stahů	Stahy d napětí	Uvolnění d napětí
			d čas	d čas
10^{-7}	0 %	0 %	0 %	0 %
10^{-6}	5 %	0 %	4 %	16 %
4×10^{-6}	7 %	0 %	3 %	11 %
4×10^{-5}	25 %	1 %	31 %	24 %
4×10^{-4}	76 %	5 %	80 %	69 %
2×10^{-3}	197 %	3 %	220 %	154 %

Sloučenina č. 9

Dávka mol/litr	Vzniklé napětí	Frekvence stahů	Stahy d napětí	Uvolnění d napětí
			d čas	d čas
10^{-6}	9 %	0 %	13 %	10 %
10^{-5}	24 %	1 %	20 %	28 %
5×10^{-5}	26 %	3 %	29 %	36 %
10^{-4}	59 %	4 %	51 %	64 %
5×10^{-4}	86 %	4 %	67 %	53 %
10^{-3}	129 %	4 %	107 %	128 %

Sloučenina č. 12

dávka mol/litr	vzniklé napětí	frekvence stahů	stahy d napětí	uvolnění d napětí
			d čas	d čas
10^{-6}	4 %	0 %	2 %	4 %
10^{-5}	27 %	19 %	33 %	34 %
10^{-4}	48 %	6 %	55 %	43 %
5×10^{-4}	73 %	17 %	70 %	48 %
10^{-3}	145 %	19 %	153 %	140 %

Sloučenina č. 16

dávka mol/litr	vzniklé napětí	frekvence stahů	stahy d napětí	uvolnění d napětí
			d čas	d čas
10^{-6}	-2 %	0 %	-10 %	0 %
10^{-5}	0 %	0 %	0 %	7 %
10^{-4}	39 %	5 %	28 %	31 %
5×10^{-4}	43 %	13 %	43 %	52 %
10^{-3}	130 %	4 %	136 %	119 %

Sloučenina č. 17

dávka mol/litr	vzniklé napětí	frekvence stahů	stahy d napětí	uvolnění d napětí
			d čas	d čas
10^{-6}	9 %	2 %	16 %	13 %
10^{-5}	27 %	6 %	26 %	27 %
10^{-4}	45 %	10 %	35 %	46 %
5×10^{-4}	67 %	14 %	63 %	45 %
10^{-3}	110 %	6 %	108 %	114 %

Sloučenina č. 27

dávka mol/litr	vzniklé napětí	frekvence stahů	stahy d napětí	uvolnění d napětí
			d čas	d čas
10^{-6}	-3 %	4 %	0 %	0 %
10^{-5}	10 %	8 %	18 %	10 %
10^{-4}	32 %	17 %	31 %	48 %
10^{-3}	114 %	27 %	103 %	104 %

3. Želatinové kapsle

Želatinové kapsle je možno získat z následujících složek:

derivát č. 11 0,500 g

pomocné látky: mastek, kyselina stearová, stearan hořečnatý.

4. Čípky

Čípky je možno získat z následujících složek:

sloučenina č. 12 0,200 g

pomocné látky: poloxyntetické triglyceridy v množství, které je dostatečné k výrobě jednoho čípku

5. Roztoky pro injekční podání

Roztoky pro injekční podání je možno získat z následujících složek:

sloučenina č. 8 0,250 g

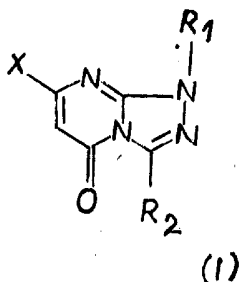
pomocná látka: isotonické rozpouštědlo, dostačující k doplnění na objem 2 ml.

Vzhledem k pozitivnímu inotropnímu účinku mají farmaceutické prostředky s obsahem sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, dobré kardiotonické vlastnosti.

Tyto prostředky je možno užít s dobrým výsledkem u lidí, a to i u dětí s akutní srdeční nedostatečností nebo s náhlými záchvaty srdeční nedostatečnosti, jakož i při některých poruchách rytmu s hrozcím srdečním selháním, v případě srdečních vad a při městnavé srdeční nedostatečnosti.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby triazolopyrimidinových derivátů obecného vzorce I



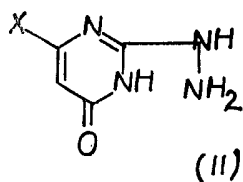
kde

X znamená 2-pyridyl, 3-pyridyl nebo 4-

pyridyl, popřípadě substituovaný alespoň jednou alkylovou skupinou nebo alkokyskupinou vždy o 1 až 4 atomech uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, hydroxyskupinou nebo kyanoskupinou,

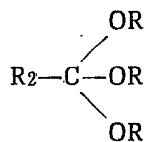
R₁ znamená atom vodíku nebo alifatický zbytek o 1 až 5 atomech uhlíku, s přímým nebo rozvětveným řetězcem, nasyceným nebo nenasyceným a

R₂ znamená alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, s přímým nebo rozvětveným řetězcem, jakož i adiční soli těchto sloučenin s anorganickými nebo organickými kyselinami, přijatelnými z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce II



kde

X má svrchu uvedený význam, s ortho-estery obecného vzorce III



kde

R₂ má svrchu uvedený význam a

R znamená methyl nebo ethyl, načež se popřípadě výsledný produkt alkyluje v případě, že má být získán výsledný produkt, v němž R₁ má význam, odlišný od atomu vodíku.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se kondenzační reakce provádí v organickém rozpouštědle, kterým je samotný orthoester nebo xylen, butanol nebo toluen.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se alkylační reakce provádí za přítomnosti báze v organickém rozpouštědle, a to dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, hexamethylfosfotriamidu, acetonitrilu nebo toluenu.