



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

246095

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 213/89

(22) Přihlášeno 15 02 84

(21) (PV 10305-84)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 02 83
(83 02380) Francie

(40) Zveřejněno 13 02 86

(45) Vydáno 15 12 87

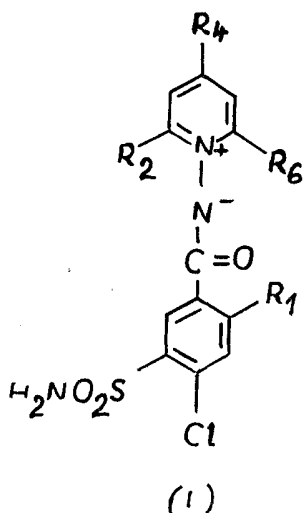
(72) Autor vynálezu ESTEVE SOLER JOSÉ dr., BARCELONA (Španělsko)

(73) Majitel patentu PROVESAN S.A., ŽENEVA (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby betainů N-iminopyridinia

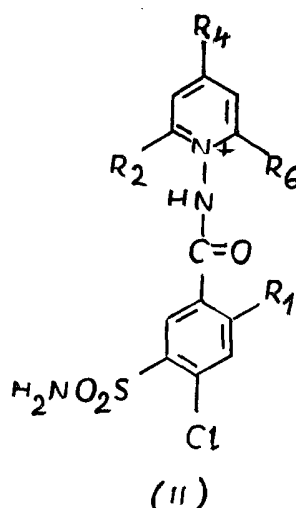
1

Vynález se týká způsobu přípravy betainů N-iminopyridinia a inertních solí hydroxidu aminopyridinia, které mají farmaceutické



2

působení. Tyto nové deriváty odpovídají obecnému vzorci I a ve formě solí obecnému vzorci II



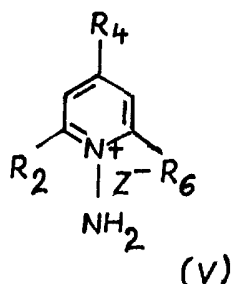
kde znamená

R₁ atom vodíku nebo 2-furylmethylamino-skupinu,

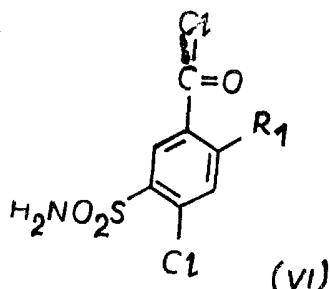
R₂, R₄ a R₆ alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo vodík a X⁻ anion farmaceuticky vhodné kyseliny jako výhodné příklady aniontů farmaceu-

tický vhodných kyselin se uvádějí anionty minerálních kyselin, jako kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, jodovodíkové, dusičné, sírové a fosforečné, a anionty organických kyselin, jako kyseliny octové, citrónové, šťavelové, mléčné, vinné, methansulfonové, benzensulfonové, p-toluensulfonové a cyklohexylsulfamové.

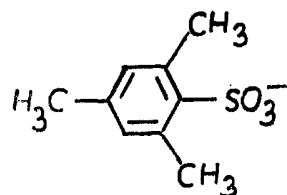
Sloučeniny obecného vzorce I se způsobem podle vynálezu připravují tak, že se nechává reagovat N-aminopyridiniová sůl obecného vzorce V



s chloridem kyseliny obecného vzorce VI



kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam a kde znamená Z⁻ chloridový a jodidový aniont a aniont vzorce



a vzniklá sůl se v zásaditém prostředí převede na odpovídající betain obecného vzorce I.

N-Aminopyridiniové soli obecného vzorce V se získají například postupem podle R. Gösl a A. Meuwesen, Org. Synt., 1963, 43, 1, za použití vodných roztoků odpovídajících pyridinů a hydroxylamino-O-sulfonové kyseliny; nebo se mohou připravit postupem podle Y. Tamura, J. Minamikawa a M. Ikeda, Synthesis, 1977, 1, reakcí příslušných pyridinů s aminačním činidlem, jímž je O-mesitylsulfonylhydroxylamin.

Reakcí N-aminopyridiniových solí obecného vzorce V s chloridem kyseliny obec-

ného vzorce VI v zásaditém prostředí se získají odpovídající betainy obecného vzorce I, které reakcí s kyselinou obecného vzorce H⁺X⁻ v prostředí vhodného rozpouštědla, jako je alkohol nebo keton, přecházejí na odpovídající N-aminopyridiniové soli obecného vzorce II.

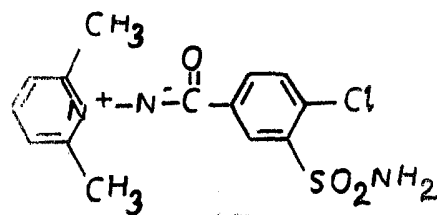
Vzhledem k dobré diuretické účinnosti a velmi malé toxicitě se používá sloučenin obecného vzorce I a II, jakožto léčiv podáváných jak v terapii humánní, tak i veterinární.

Následující příklady praktického provedení způsob podle vynálezu objasňují, nijak jej však neomezuji.

Příklad 1

Příprava 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]-2,6-dimethylpyridiniumhydroxidu ve formě inertní soli

Na 1-amino-2,6-dimethylpyridiniumjodid (2,5 g, 0,01 molu), rozpuštěný ve vodě (20 mililitrů) a acetonu (10 ml) se působí uhlíčitanem draselným (2,8 g, 0,02 molu). Během 15 minut se přidá 4-chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid (2,54 g, 0,01 molu) rozpuštěný v acetonu (10 ml). Směs se míchá tři hodiny při teplotě místnosti a potom se zkoncentruje odpařením acetonu při teplotě pod 40 °C. Reakční směs se extrahuje chloroformem, vysuší se (síranem sodným), zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Překrystalováním získaného zbytku z ethanolu se získá 2,1 g (62 % teorie) inertní soli 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]-2,6-dimethylpyridiniumhydroxidu vzorce



Teplota tání 266 až 267 °C.

Spektroskopické údaje:

IČ (KBr):

1632, 1590, 1540, 1360, 1330, 1165 cm⁻¹;

¹H NMR, δ, (DMSO /d₆/):

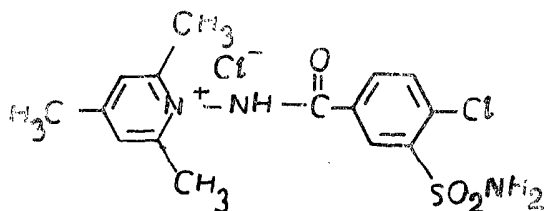
2,47 (s, 6H);

7,25 — 8,50 (m, 8H).

Příklad 2

Příprava 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]-2,4,6-trimethylpyridiniumchloridu

K roztoku inertní soli 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]-2,4,6-trimethylpyridiniumhydroxidu (3,5 g, 0,01 molu) v ethanolu (80 ml) se za míchání přidá 10 ml ethanolu nasyceného chlorovodíkem. Po hodině míchání se vzniklá sraženina odfiltruje a promyje se ethanolem. Získá se 3,6 g (92 %) 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]-2,4,6-trimethylpyridiniumchloridu vzorce



Teplota tání je 272 až 274 °C.

Spektroskopické údaje:

IČ (KBr):

1705, 1642, 1348, 1165 cm⁻¹;

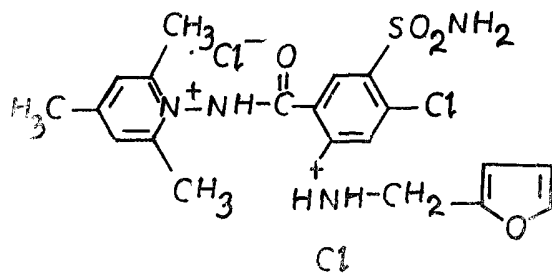
¹H NMR, δ, (DMSO /d₆/):

2,6 (s, 3H);
2,6 (s, 3H);
2,7 (š, 6H);
4,85 (e, 2H);
7,7 — 8,05 (m, 4H);
8,35 až 8,65 (m, 2H).

Příklad 3

Příprava hydrochloridu 1-[(4-chlor-2/-2-furylmethylamino/-5-sulfamoylbenzoyl)amino]-2,4,6-trimethylpyridiniumchloridu

K suspenzi inertní soli 1-[(4-chlor-2/-2-furylmethylamino/-5-sulfamoylbenzoyl)amino]-2,4,6-trimethylpyridiniumhydroxidu (4,6 gramu, 0,01 molu) v ethanolu (40 ml) se přidá za míchání 20 ml ethanolu nasyceného chlorovodíkem. Po několika sekundách se získá čirý roztok, který začne ihned vylučovat sraženinu. Sraženina se odfiltruje, promyje se ethanolem a tak se získá 4,9 g (98 % teorie) hydrochloridu 1-[(4-chlor-2/-2-furylmethylamino/-5-sulfamoylbenzoyl)amino]-2,4,6-trimethylpyridiniumchloridu vzorce



Teplota tání je 257 až 258 °C.

Spektroskopické údaje:

IČ (KBr):

1668, 1635, 1565, 1355, 1165 cm⁻¹;

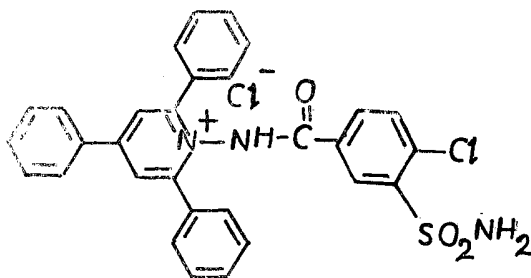
¹H NMR, δ, (DMSO /d₆/):

2,6 (s, 3H);
2,7 (s, 6H);
4,6 (s, 2H);
5 až 6 (e, 5H);
6,4 (d, 2H);
7,1 (s, 1H);
7,6 (s, 1H);
7,95 (s, 2H);
8,73 (s, 1H).

Příklad 4

Příprava 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]-2,4,6-trifenylpyridiniumchloridu

K roztoku inertní soli 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]-2,4,6-trifenylpyridiniumhydroxidu (5,4 g, 0,01 molu) v ethanolu (25 mililitrů) se přidá za míchání 10 ml ethanolu nasyceného chlorovodíkem. Po půl hodině míchání se vzniklá sraženina odfiltruje; získá se 5,2 g (90 % teorie) 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]-2,4,6-trifenylpyridiniumchloridu vzorce



Teplota tání je 290 až 292 °C.

Spektroskopické údaje:

IČ (KBr):

1700, 1628, 1340, 1170 cm⁻¹;

¹H NMR, δ, (DMSO /d₆/):

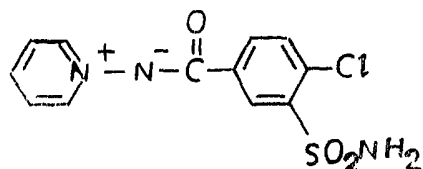
4,5 (é, 3H);
7,25 až 7,73 (m, 11H);
7,73 až 8,3 (m, 7H);
8,53 (s, 2H).

Příklad 5

Příprava vnitřní soli 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]pyridiniumhydroxidu

Na 1-aminopyridiniumjodid (2,2 g, 0,01 mo-

lu) rozpuštěný ve vodě (20 ml) a acetonu (10 ml) se působí uhlíkatým draselným (2,8 g, 0,02 molu). V průběhu 15 minut se přidá 4-chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid (2,54 g, 0,01 molu) rozpuštěný v acetonu (10 ml). Míchá se 3 hodiny při teplotě místnosti a zkoncentruje odpařením acetonu při teplotě nižší než 40 °C. Extrahuje se chloroformem, vysuší (Na_2SO_4), přefiltruje a odpaří rozpouštědlo. Překrystalováním ziskaneho zbytku v ethanolu se získá 2,3 g (74 % teorie) vnitřní soli 1-[4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl]amino]pyridiniumhydroxidu vzorce



Teplota tání je 225 až 226 °C.

Spektroskopické údaje:

IČ (KBr):

1625, 1600, 1550, 1355, 1335, 1160 cm^{-1} ;

^1H NMR, δ , (DMSO d_6):

7,25 až 8,30 (m, 7H);

8,60 až 8,95 (m, 3H).

Diuretická aktivita

Metoda podle R. M. Taylora, J. G. Toplisse: J. Med. Pharm. Chem. 1962, 4, str. 312.

Používá se samců krys Sprague-Dawley

(HC/CFY) o hmotnosti 150 až 200 g. Před započítáním testu se zvířatům přestane 16 hodin podávat krmivo a pití. Produkty se podávají v suspenzi 0,5 % karboxymethylcelulózy v roztoku 0,9 % chloridu sodného pomocí požerákové sondy v množství 50 ml/kg tělesné hmotnosti. Zvířata se umístí do jednotlivých metabolických klíček a sbírá se celkové množství moče vyloučené po 1, 2, 3, 4, 6 a 8 hodinách.

V moči se stanovují tyto parametry: objem (mg/kg); sodík, draslík (mekv/kg/8 h) (plamenový fotometr); chlorid (mekv/kg/8 h) (chloridometr); pH/8 hodin (pH metr) a osmotický tlak (mosmol/kg/8 h) (osmometr).

Kontrolní zvířata dostanou suspenzi 0,5% karboxymethylcelulózy v 0,9% roztoku chloridu sodného v množství 50 ml/kg tělesné hmotnosti.

Pomocí statického testu „t“ podle Studenta pro nezávislé hodnoty se srovnávají hodnoty dříve uvedených parametrů s nasazenými podíly v dávce 40 mg/kg a s kontrolním podílem. Uvažuje se, že produkt má diuretickou účinnost, když rozdíl mezi kontrolním podílem a nasazeným podílem je výrazný ($P < 0,05$) (Blin, C. I. 1970, „Statistics in Biology, sv. II, Mc Graw-Hill, New York“).

V následující tabulce I jsou udány objemy vyloučené moči v různých intervalech doby po podání 40 mg/kg různých sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu.

V následující tabulce II jsou uvedeny různé parametry (sodík, draslík, chlor, hodnota pH, osmotický tlak) měřené v celkově vyloučené moči během osmi hodin po podání 40 mg/kg některých sloučenin připravených způsobem podle vynálezu.

Tabulka I

Produkt	Vylučování moči (ml/kg)					
	1 hodina	2 hodiny	3 hodiny	4 hodiny	6 hodin	8 hodin
Kontrola	4,4	12,3	17,2	21,3	25,0	27,6
Příklad 1	8,4 n. v.	22,9 ⁺	31,9 ⁺⁺	36,7 ⁺⁺⁺	45,2 ⁺⁺⁺	50,7 ⁺⁺⁺
Příklad 2	6,2 n. v.	18,6 ⁺⁺	28,4 ⁺⁺⁺	36,1 ⁺⁺⁺	47,3 ⁺⁺⁺	52,4 ⁺⁺⁺
Příklad 3	0,0 n. v.	11,9 n. v.	19,6 n. v.	28,5 n. v.	34,4 ⁺	39,2 ⁺⁺
Příklad 4	5,2 n. v.	12,6 n. v.	16,8 n. v.	19,0 n. v.	21,5 n. v.	25,3 n. v.
Chlortalidone	8,7 ⁺⁺⁺	21,0 ⁺⁺⁺	30,9 ⁺⁺⁺	37,6 ⁺⁺⁺	45,6 ⁺⁺⁺	49,8 ⁺⁺⁺

n. v.: nevýrazný ($P > 0,05$); ⁺: výrazný ($P < 0,05$); ⁺⁺: vysoce výrazný ($P < 0,01$); ⁺⁺⁺: velmi vysoce výrazný ($P < 0,001$).

Tabulka II

Produkt	Vylučování moči (8 hodin)				
	Na	K	Cl	pH	Osmotický tlak
Kontrola	5,6	1,2	6,4	6,1	20,7
Příklad 1	9,5 ⁺⁺⁺	1,8 ⁺⁺⁺	11,7 ⁺⁺⁺	6,1 n. v.	34,2 ⁺⁺⁺
Příklad 2	8,9 ⁺⁺⁺	1,6 ⁺⁺	9,3 ⁺⁺⁺	6,3 n. v.	31,0 ⁺⁺⁺
Příklad 3	5,9 n. v.	1,2 n. v.	7,2 n. v.	6,7 ⁺⁺	23,4 n. v.
Příklad 4	6,0 n. v.	1,2 n. v.	7,5 ⁺	6,2 n. v.	25,1 ⁺⁺
Chlortalidone	9,3 ⁺⁺⁺	1,9 ⁺⁺⁺	10,8 ⁺⁺⁺	6,6 ⁺	29,9 ⁺⁺⁺

Jako neomezující příklad jsou v tabulce III uváděny účinné dávky (ED₅₀) odpovídající objemu moči a osmotickému tlaku slou-

čenin připravených podle příkladu 1 ve srovnání s chlortalidonem.

Tabulka III

Výrobek	ED ₅₀ (mg/kg) ⁽¹⁾ Objem moči ml/kg/8 h	Osmotický tlak mosmol/kg/8 h
Příklad 1	4,6	2,1
Chlortalidone	6,9	7,7

⁽¹⁾Hodnota ED₅₀ byla vypočtena z křivky znázorňující pokles desetinného logaritmu dávky, vzhledem k procentu získaného účinku.

Akutní toxicita

Albinním myším CFLP-RE o hmotnosti 20 až 25 g a krysám Sprague-Dawley CFY-RE o hmotnosti 125 až 175 g se orální cestou podá produkt v suspenzi 5% arabské klovatiny. Podaný objem je u myši 25 ml/kg, a 10 ml/kg u krysa vedle maximální dávky 12 800 mg/kg, která se podá v objemu 30 ml/kg.

Nelze stanovit letální dávku 50, protože nenastává úhyn. V humánní terapii je předpokládána dávka sloučenin obecného vzorce I, vyráběných způsobem podle vynálezu, přibližně 20 až 60 mg/den, podávaná například ve formě pastilek.

Pastilky, jako příkladná lékárenská forma sloučenin obecného vzorce I, se připravují následujícím způsobem:

Příklad složení pastilek:

Složka	gramy
1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]-2,4,6-trimethylpyridiniumhydroxid ve formě inertní soli	0,0200
laktóza	0,1015
škrob	0,0270
mikrokrystalická celulóza	0,0180
předželatinovaný škrob	0,0054
polyvinylpyrrolidon	0,0054
stearan hořečnatý	0,0018
koloidní oxid křemičitý	0,0009
celkem	0,1800 g

Farmaceutické směsi, obsahující jakožto účinnou látku sloučeninu obecného vzorce I, vyráběnou způsobem podle vynálezu, lze vzhledem k jejich salidiuretickým vlastnostem používat s dobrým výsledkem k léčení otoků srdečních, ledvinových a jaterních, k léčení srdeční nedostatečnosti a arteriální hypertenze a k zajištění blokování laktace.

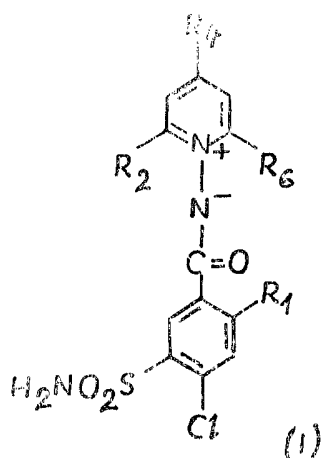
Rozumí se samo sebou, že farmaceutické směsi, obsahující sloučeniny obecného vzorce I, vyráběné způsobem podle vynálezu, mohou obsahovat jako účinnou složku jednu nebo několik sloučenin obecného vzorce I, vyráběných způsobem podle vynálezu, spolu s jinými účinnými látkami, které mají jiné nebo doplňující působení, jako například látku s betablokujícím účinkem, již se používá v léčení hypertenze.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy betainů N-iminopyridinia
obecného vzorce I

kde

R₂ R₄ a R₆ mají shora uvedený význam a
kde Z⁻ znamená aniont Cl⁻ J⁻ a

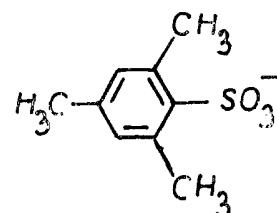
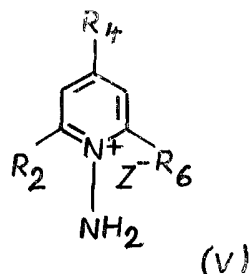


kde znamená

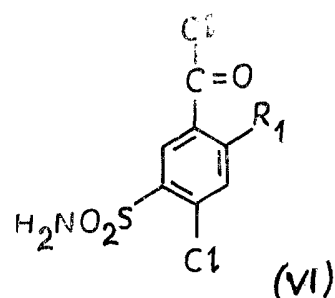
R₁ atom vodíku nebo 2-furylmethylamino-
skupinu,

R₂, R₄ a R₆ alkylovou skupinu s 1 až 4 ato-
my uhlíku, fenylovou skupinu nebo vodík,

a jejich farmaceuticky vhodných solí, vy-
značený tím, že se nechá reagovat N-amino-
pyridiniová sůl obecného vzorce V



s chloridem kyseliny obecného vzorce VI



kde

R₁ má shora uvedený význam v zásaditém
prostředí a popřípadě se reakcí s kyselinou
převádějí získané betainy na farmaceuticky
vhodné soli.