



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU 268 676

K PATENTU

(21) PV 7462-85.Q
(22) Přihlášeno 20 09 84
(30) Právo přednosti od 20 09 83
HU (3243/83)

(40) Zveřejněno 14 08 89
(45) Vydáno 18 12 90

(11)
(13) B2
(51) Int. Cl.4
C 07 D 471/04

(72) Autor vynálezu

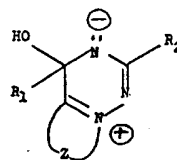
(73) Majitel patentu

MESSMER ANDRÁS dr., BÁTORI SÁNDOR dr.,
HAJÓS GYÖRGY dr., BENKŐ PÁL dr.,
PALLOS LÁSZLO dr., PETŐCZ LUJZA dr.,
GRASSER KATALIN dr., SZIRT ENIKŐ,
BUDAPEŠT (HU)
EGYT GYÓGYSZERVEGYÉZETI GYÁR,
BUDAPEŠT (HU)

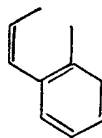
(54)

Způsob přípravy nových kondenzovaných
derivátů as-triazinu

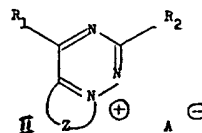
(57) Způsob přípravy nových kondenzova-
ných derivátů as-triazinu obecného vzor-
ce I, kde R_1 představuje fenylskupinu,
která je popřípadě substituována jedním
atomem halogenu, R_2 představuje atom vo-
díku, fenylskupinu nebo alkylskupinu ob-
sahující 1 až 4 atomy uhlíku a Z před-
stavuje buta-1,3-dienylskupinu nebo sku-
pinu vzorce (a), vyznačující se tím, že
se sloučenina obecného vzorce II, kde
A představuje anion odvozený od anor-
ganické nebo silné organické kyseliny
a R_1 , R_2 a Z mají shora uvedený význam,
nechá reagovat s vodným roztokem anor-
ganické báze. Sloučeniny obecného vzor-
ce I jsou farmakologicky účinné a vyka-
zují zejména antidepressantní a antiarr-
hytmický účinek.



(I)



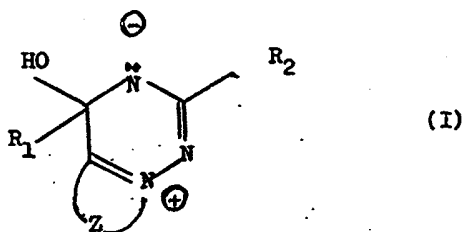
(a)



II A⁻

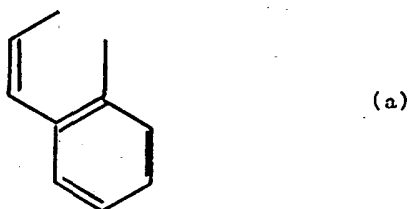
Vynález se týká nových kondenzovaných derivátů as-triazinu typu "Zwitteriontů", způsobu jejich přípravy a farmaceutických přípravků, které tyto sloučeniny obsahují.

Konkrétně se vynález týká nových sloučenin obecného vzorce I



Kde

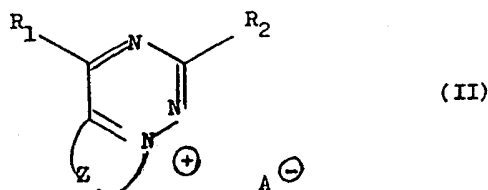
- R_1 představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována jedním atomem halogenu,
 R_2 představuje atom vodíku, fenylskupinu nebo alkylskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a
 Z představuje buta-1,3-dienylskupinu nebo skupinu vzorce (a)



Pod pojmem "alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku", jak se ho používá v tomto popisu, se rozumí alkylskupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem (například methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, terc.butylskupina, atd.). Po pojmem "halogen" spadají atomy fluoru, chloru, bromu a jodu.

Ze sloučenin obecného vzorce I se dává přednost těm sloučeninám, ve kterých R_1 představuje 4-halogen, s výhodou 4-chlorfenylskupinu nebo nesubstituovanou fenylskupinu.

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 a
 R_1 , R_2 a Z mají shora uvedený význam,

nechá reagovat s vodným roztokem báze.

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

Při způsobu podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce II s vodným roztokem báze, s výhodou anorganické báze. K tomuto účelu se může použít uhlíčitany nebo hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin. Reakce se může provádět ve vodném prostředí nebo v organickém rozpouštědle částečně mísitelném s vodou (například v alkanolu, aromatickém uhlovodíku, etheru nebo esteru). Reakce se může přednostně provádět při teplotě okolí.

Sloučenina obecného vzorce I se může popřípadě o sobě známými postupy dělit na své isomery.

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 známe. 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 anebo 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, uhlíčitan 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 glukosy). 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 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 bílých 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 x 12 x 12 na rozřezaném odpadním papíru při teplotě místnosti. Myši dostávají standardní stravu a vodovodní vodu ad libitum. Data toxicity se určují Litchfield-Wilcoxonovou metodou.

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

T a b u l k a I

Toxicita na myších

zkoušená sloučenina	LD ₅₀ mg/kg p.o.
Sloučenina A	50
Amitriptylin	225
referenční sloučenina D	600

2) Antagonismus vůči tetrabenazinové ptosi na myších a kryších 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 ptose 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.

T a b u l k a I I

Antagonismus vůči tetrabenazinové ptosi u myší a krys

zkoušená sloučenina	Myši ED ₅₀ mg/kg Ther. index	Krysy ED ₅₀ mg/kg
sloučenina A	1,0	10,6
referenční sloučenina D	3,2	5,6
Amitriptylin	12,0	11,50

3) Antagonismus vůči reserpinové ptosi u myší, p.o.

Každému vzířeti ze skupiny 10 myší se subkutánně podá 6 mg/kg reserpinu a pak se mu po 60 minutách orálně podá zkoušená sloučenina. Zvířata vykazující ptosi se spočítají po 60 a 120 minutách. Vyhodnocení výsledků se provádí způsobem uvedeným v předcházející zkoušce s ptosí (zkouška č. 2). Výsledky jsou souhrnně uvedeny v následující tabulce III.

T a b u l k a III

Antagonismus vůči reserpinové ptosi u myší

zkoušená sloučenina	ED ₅₀ mg/kg	Ther. index
sloučenina A	50	20
referenční sloučenina D	nad 120	pod 5,0
Amitriptylin	65	3,45

4) Antagonismus vůči reserpinové ptosi u krys, p.o.

Každému zvířeti ze skupin 10 krys se subkutánně podá 2,5 mg/kg reserpinu a pak se mu po 60 minutách orálně podá zkoušená sloučenina. Počítají se zvířata vykazující ptosi až do odeznění účinku. Vyhodnocení výsledků se provádí způsobem uvedeným v předcházející zkoušce s ptosí (zkouška 2).

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v následující tabulce IV.

T a b u l k a IV

Antagonismus vůči reserpinové ptosi u krys

zkoušená sloučenina	ED ₅₀ mg/kg
sloučenina A	40
referenční sloučenina D	60
Amitriptylin	asi 140

5) Potenciace toxicity yohimbinu na myších

Zkoušky se provádějí metodou podle Quintona. Skupiny zvířat po 10 myších obdrží vždy zkoušenou sloučeninu. Po jedné hodině se zvířatům podá intraperitoneálně subletální dávka yohimbinu v množství 20 ml/kg. Po jedné a 24 hodinách se spočítají uhynulá zvířata. Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce V.

T a b u l k a V

Potenciace toxicity yohimbinu

zkoušená sloučenina	ED ₅₀ mg/kg	Ther. index
sloučenina A	15,0	66,7
Amitriptylin	12,5	18

6) Antiarrhythmický účinek u krysy

Zkouška se provádí modifikovanou metodou podle Marmo a další. Zkušební zvířata se narkotizují ethylurethanem (1,2 g/kg, i.p.). Ve formě injekce se zvířatům intravenosně podá akonitin v dávce 75 µg/kg. Pět minut po podání akonitinu se sledují změny EKG na standardním vývodu II. Pozorované změny se hodnotí stupnicí od 0 do 5. Zkoušená sloučenina se podává buď intravenosně dvě minuty před podáním akonitinu nebo orálně jednu hodinu před podáním akonitinu.

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce VI.

T a b u l k a VI

zkoušená sloučenina	Dávka	Inhibice %
sloučenina A	1 mg/kg	35,0
Lidokain	4 mg/kg	23,4

7) Antitremorinový účinek u myši

Myším se i.p. podá 20 mg/kg tremorinu a po 45 minutách se registruje charakteristický třas. Zkoušené sloučeniny se podávají orálně jednu hodinu před podáním tremorinu. Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce VII.

T a b u l k a VII

Antitremorinový účinek na myších

zkoušená sloučenina	ED ₅₀ mg/kg	Ther. index
sloučenina A	50	20
referenční sloučenina D	inaktivní	-

Na zkoušení bylo použito následujících sloučenin:

Sloučenina A = 4-fenyl-4hydroxy-as-triazino[1,6-a]-chinolin-11-ium-3-(4H)-id

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

Amitriptylin = N,N-dimethyl-3-[dibenzo[a,d]-cykloheptadien-5-yliden]propylamin

Lidokain = -diethylamino-2,6-dimethylacetanilid.

Je možno shrnout, že nové sloučeniny podle vynálezu vykazují vynikající antidepresantní a antiarrhythmické účinky. Účinnost sloučenin obecného vzorce I je řádově vyšší než účinnost nejúčinnější sloučeniny zveřejněné v DOS 3 128 386 a to jak pokud se týče absolutní dávky, tak pokud se týče terapeutického indexu při testu antagonismu vůči tetrabenazinu na myších a krysách.

Při zkoušce aktivity v případě reserpinové ptose je účinnost nových sloučenin podle vynálezu 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 vzorce I mají z terapeutického hlediska vysoce příznivé trankvilizační, analgetické, lokálně anestetické a antitremorinové 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, která 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 neomezuje.

P ř í k l a d 1

Příprava 4-fenyl-4-hydroxy-as-triazino[1,6-a]-chinolin-11-ium-3-(4H)-idu

K roztoku 3,6 g (0,01 molu) 4-fenyl-as-triazino[1,6-a]chinoliniumperchloridu v ethanolu se přidá 11 ml 4% vodného roztoku hydroxidu sodného. Vysráží se 2,5 g požadované sloučeniny, což odpovídá výtěžku 91 %, teplota tání 137 až 138 °C.

P ř í k l a d 2

Příprava 1,3-difenyl-1-hydroxypyrido[2,1-f]-as-triazin-5-ium-2-(1H)-idu

Postupuje se podle příkladu 1 pouze s tím rozdílem, že se jako výchozí látky použije 1,3-difenylypyrido[2,1-f]-as-triaziniumperchlorátu a reakce se provádí v reakčním prostředí tvořeném acetonitrilem místo ethanolem. Požadovaná sloučenina se získá ve výtěžku 93 %, teplota tání: 168 až 169 °C.

P ř í k l a d 3

1-fenyl-1-hydroxy-3-methylpyrido-/2,1-f/-as-triazin-5-ium-2/1H/-id

K roztoku 3,0 g (0,01 molu) 1-fenyl-3-methylpyrido-/2,1-f/-as-triaziniumperchlorátu v acetonitrilu se přidá 11 ml 4% vodného roztoku hydroxidu sodného. Vyloučí se 2,1 g titulní sloučeniny. Výtěžek je 87 %, teplota tání 166 až 168 °C.

P ř í k l a d 4

1-fenyl-1-dydroxy-3-t-butylpyrido-/2,1-f/-as-triazin-5-ium-2/1H/-id

K roztoku 3,6 ml (0,01 molu) 1-fenyl-3-t-butylpyrido-/2,1-f/-as-triaziniumperchlorátu v acetonitrilu se přidá 11 ml 4% vodného roztoku hydroxidu sodného. Získá se 2,6 g titulní sloučeniny. Výtěžek: 92 %, teplota tání 170 až 172 °C.

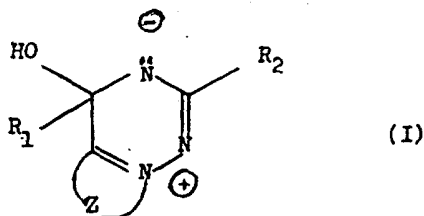
P ř í k l a d 5

4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxy-as-triazino-/1,6-a/-chinolin-11-ium-3/4H/-id

K roztoku 3,75 g (0,01 molu) 4-(4-fluorfenyl)-as-triazino-/1,6-a/-chinoliniumperchlorátu v ethanolu se přidá 11 ml 4% vodného roztoku hydroxidu sodného. Vyloučí se 2,5 g titulní sloučeniny. Výtěžek: 88 %, teplota tání 142 až 144 °C.

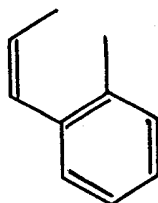
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

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



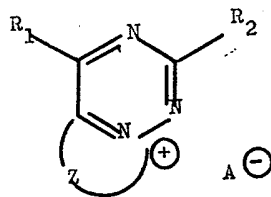
kde

- R_1 představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována jedním atomem halogenu,
 R_2 představuje atom vodíku, fenylskupinu nebo alkylskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a
 Z představuje buta-1,3-dienylskupinu nebo skupinu vzorce (a)



(a)

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde

- A představuje anion odvozený od anorganické nebo silné organické kyseliny a
 R_1 , R_2 a Z mají shora uvedený význam,
 nechá reagovat s vodným roztokem anorganické báze.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako anorganická báze použije hydroxidu alkalického kovu.