POLSKA RZECZPOSPOLITA LUDOWA

OPIS PATENTOWY

143 043

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

Int. Cl.[4] C07D 471/04

Zgłoszono: 84 09 20 (P. 249668)

Pierwszeństwo ———

URZĄD PATENTOWY PRL

Zgłoszenie ogłoszono: 86 06 17

Opis patentowy opublikowano: 88 06 30

Twórca wynalazku ———

Uprawniony z patentu: Egyt Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania skondensowanej as-triazyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania skondensowanej as-triazyny farmaceutycznie aktywnej.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe skondensowane as-triazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę fenylową, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca grupę fenylową, R_2 oznacza atom wodoru albo grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, R_3 oznacza atom wodoru, Z oznacza grupę o wzorze 1a lub 1b lub grupę buta-1,3-dienylową, zaś A^- oznacza anion farmaceutycznie tolerowanego organicznego lub nieorganicznego kwasu.

Używanie w opisie określenie alkilowa oznacza grupy alkilowe o łańcuchach prostych lub rozgałęzionych np. metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, III-rz. butylową i podobne. Określenie atom chlorowca oznacza atom fluoru, chloru, bromu i jodu.

Korzystną grupę związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są związki o wzorze ogólnym 1, w którym Z oznacza grupę o wzorze 1b, R_1 korzystnie oznacza grupę fenylową ewentualnie podstawioną jednym lub kilkoma atomami chlorowca, zwłaszcza grupę 4-chlorofenylową, R_2 korzystnie oznacza atom wodoru, a R_3 oznacza atom wodoru.

Szczególnie korzystnymi przedstawicielami związków o wzorze ogólnym 1 są następujące związki: etanosulfonian 1-/4-chlorofenylo/-1-hydroksy-1,2-dihydro-as-triazyno[6,1-a]izochinoliniowy oraz chlorek 1-/4-chlorofenylo/-1-hydroksy-1,2-dihydro-as-triazyno[6,1-a]izochinoliniowy.

W powyższych związkach A^- oznacza farmaceutycznie dopuszczalny anion organiczny lub nieorganiczny, np. chlorek, bromek, jodek, nadchloran, metanosulfonian, etanosulfonian i podobne.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się poddając związki o wzorze ogólnym 2, w którym R_1, R_2, Z i A^- mają wyżej podane znaczenie, reakcji z wodą i/lub ewentualnie przeprowadza się wymianę anionu A^- w inny anion A^-.

Sposobem według wynalazku reakcję można przeprowadzić w każdym odpowiednim mieszającym się z wodą rozpuszczalniku organicznym lub w wodzie lub w mieszaninie organicznego rozpuszczalnika mieszającego się z wodą i wody. Jako rozpuszczalnik organiczny mieszający się z wodą można stosować np. alkohole takie jak metanol, etanol, etery alifatyczne lub cykliczne np. eter etylowy, dioksan lub tetrahydrofuran, estry np. octan etylu lub acetonitryl. Jako środowisko

reakcji korzystnie jest stosować mieszaninę wody i acetonitrylu. Reakcję można przeprowadzić w temperaturze 5–50°C, korzystnie w temperaturze pokojowej. Tak otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie rozdzielić na jego izomery sposobami znanymi per se.

W związku o wzorze ogólnym 1 anion A^- można ewentualnie wymienić na inny anion A^- znanym sposobem. Tak więc, związek o wzorze ogólnym 1, w którym A^- oznacza chlorek można przekształcić do odpowiadającego związku o wzorze ogólnym 1, w którym A^- oznacza nadchloran przez traktowanie kwasem nadchlorowym. Związki o wzorze ogólnym 1, w którym A^- oznacza bromek można sporządzić ze związków o wzorze 1, w którym A^- oznacza inny anion np. anion nadchlorowy — przez reakcję z bromkiem tetrabutyloamoniowym.

Związek o wzorze ogólnym 1, w którym A^- oznacza etanosulfonian można sporządzić przez reakcję związku o wzorze ogólnym 1, w którym A^- oznacza inny anion, np. bromek, z kwasem etanosulfonowym.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 jest inne niż atom chlorowca, znane są z opisu patentowego RFN nr 3 128 386. Materiały wyjściowe o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 oznacza atom chlorowca sporządza się metodami analogicznymi do podanych w powyższym opisie patentowym.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się w preparatach farmaceutycznych. Preparaty farmaceutyczne jako substancję czynną zawierają co najmniej jeden związek o wzorze ogólnym 1 lub jego izomer, w mieszaninie z odpowiednim obojętnym stałym lub ciekłym nośnikiem farmaceutycznym. Preparaty takie sporządza się znanymi sposobami i mogą one jako preparaty w stanie stałym być w postaci tabletek, pigułek, pigułek powlekanych, drażetek, kapsułek; w stanie półstałym w postaci maści lub w stanie ciekłym w postaci roztworów, emulsji lub zawiesin. Preparaty można podawać drogą doustną lub pozajelitową.

Preparaty mogą zawierać nośniki np. nośniki stałe, wypełniacze, sterylne roztwory wodne lub nietoksyczne rozpuszczalniki organiczne. Tabletki do podawania doustnego mogą zawierać środki słodzące i/lub substancje pomocnicze np. skrobię, zwłaszcza skrobię ziemniaczaną. Preparaty te mogą zawierać również środki spajające np. poliwinylopirolidon, środki poślizgowe np. stearynian magnezu, sulfonian laurylosodowy lub talk i inne dodatki, np. cytrynian sodu, węglan wapnia, fosforan dwuwapniowy itd. Zawiesiny wodne lub eliksiry do podawania doustnego mogą również zawierać aromaty, barwniki, emulgatory lub rozcieńczalniki, np. wodę, etanol, glikol propylenowy lub glicerynę itd.

Preparaty farmaceutyczne do podawania pozajelitowego mogą zawierać rozpuszczalniki farmaceutycznie dopuszczalne, np. olej sezamowy, olej arachidowy, wodny roztwór glikolu propylenowego, dwumetyloformamid itd., lub wodę, w przypadku gdy stosuje się rozpuszczalne w wodzie składniki aktywne. Wodne roztwory można doprowadzić do pożądanej wartości pH za pomocą roztworu buforowego lub izotonicznego stosując odpowiednie ciekłe rozcieńczalniki np. chlorek sodu lub glukozę. Roztwory wodne przede wszystkim stosuje się do podawania dożylnego, domięśniowego lub dootrzewnowego. Sterylne roztwory wodne sporządza się sposobami znanymi per se.

Dawki dzienne związków o wzorze ogólnym 1 mogą zmieniać się w szerokim zakresie i zależą od różnych czynników, takich jak skuteczność składnika aktywnego, sposobu podawania, stanu i kondycji chorego itd.

Aktywność farmakologiczną związków o wzorze ogólnym 1 wykazano w następujących próbach:

1) Ostra toksyczność u myszy. Test ten prowadzono na samicach i samcach białych myszy należących do szczepu CFLP, o wadze 18–22 g. Badane związki podawano doustnie i zwierzęta obserwowano przez okres 7 dni. W grupach zwierząt dla każdej dawki połowę stanowiły samce, a połowę samice. Zwierzęta trzymano w pudełkach plastikowych o wymiarach $39 \times 12 \times 12$ cm na skrawkach ściółki, w temperaturze pokojowej. Myszy otrzymywały pożywienie standardowe i wodę z kranu ad libitum. Toksyczność ostrą oznaczono metodą Litchfield-Wilcoxon'a.

Badane związki podawano w roztworze wodnym. Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1

Toksyczność na myszach

Badany związek	LD_{50} mg/kg p. o.
Związek A	410
Związek B	560
Związek C	590
Związek odniesienia D	600
Amitryptylina	225

2) Ostra toksyczność u szczurów. Przeprowadzono próbę opisaną w paragrafie 1) z tym, że obserwacje prowadzono przez 14 dni, a zwierzęta trzymano w pudełkach o wymiarach 30 × 39 × 12 cm, po 5 zwierząt w pudełku. Wyniki zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2

Toksyczność na szczurach

Badany związek	LD_{50} mg/kg p. o.
Związek A	1300
Związek B	około 1100
Związek C	około 1030

3) Antagonizm wobec ptozy wywołanej tetrabenazyną u myszy i szczurów, p. o. Grupom po 10 myszy podano doustnie badany związek, a następnie po 30 minutach 50 mg/kg tetrabenazyny podano dootrzewnowo i liczono zwierzęta wykazujące ptozę (opadnięcie powieki) w każdej grupie po 30, 60, 90 i 120 minutach odpowiednio.

Wyniki oceniano następująco: Przeciętną ptozę obliczono na podstawie wszystkich zmierzonych wyników dla danej grupy, a odchylenie od przeciętnej z grupy kontrolnej wyrażono w % (zahamowanie). Z tak otrzymanych danych obliczono ED_{50}. Wyniki zsumowano w tabeli 3.

Tabela 3

Antagonizm wobec ptozy wywołanej tetrabenazyną u myszy i szczurów

Badany związek	Myszy		Szczury	
	ED_{50} mg/kg	Indeks terapeutyczny	ED_{50} mg/kg	Indeks terapeutyczny
Związek A	0,3	1367	0,3	4333
Związek B	0,3	1867	1,0	1100
Związek C	2,9	203	5,4	191
Związek odniesienia D	3,2	188	5,6	179
Amitryptylina	12,0	19	11,5	46

4) Antagonizm wobec ptozy wywołanej rezerpiną u szczurów p. o. Grupom zwierząt po 10 szczurów w każdej, podano podskórnie po 2,5 mg/kg rezerpiny, a następnie po 60 minutach podano doustnie badany związek. Zwierzęta wykazujące ptozę liczono do czasu, aż działanie zmniejszyło się. Ocenę przeprowadzano tak, jak opisano w związku z poprzednią próbą ptozy (próba 3). Wyniki zsumowano w tabeli 4.

Tabela 4

Antagonizm wobec ptozy wywołanej rezerpiną na szczurach

Badany związek	Szczury	
	ED_{50} mg/kg	Indeks terapeutyczny
Związek A	14	92,8
Związek B	28	39,3
Związek C	21	49,0
Związek odniesienia D	około 60	16,7
Amitryptylina	około 140	3,6

5) Działanie antyarytmiczne u szczurów. Badanie przeprowadzono według zmodyfikowanej metody Marmo i in. Badane zwierzęta uśpiono etylouretanem w dawce 1,2 k/kg i. p. Uśpionym zwierzętom dożylnie podano akonitynę pod postacią iniekcyjną wstrzykniętą w dawce całkowitej 75 μg/kg. Zmiany badano za pomocą ECG 5 minut po podaniu akonityny. Zmiany obserwowano za pomocą skali od 0 do 5 punktów. Badany związek podawano bądź dożylnie na 2 minuty przed podaniem akonityny, bądź doustnie na 1 godzinę przed podaniem akonityny. Wyniki zebrano w tabeli 5.

Tabela 5

Działanie antyarytmiczne u szczurów

Badany związek	ED_{50} mg/kg		Indeks terapeutyczny
	i. v.	p. o	
Związek A	0,9	40	32,5
Związek B	1,6	30	27,5
Lidokaina	4,0/23,4%	120 (3,5%)	Na podstawie tych danych nie można obliczyć indeksu terapeutycznego, nieaktywna

6) Działanie na ciśnienie krwi. Przy podaniu dożylnym uśpionym kotom badane związki wywołują jednolity, długotrwały wzrost ciśnienia krwi o $2{,}66 \cdot 10^3$—$3{,}99 \cdot 10^3$ Pa.

7) Inne działania. Poza wyżej wymienionymi działaniami zaobserwowano działanie znieczulające, przeciwbólowe, przeciwzapalne i uspokajające. Niektóre związki o wzorze ogólnym 1 wykazują działanie antagonistyczne wobec tremoryny.

Działanie przeciwzapalne u szczurów. W podeszwy tylnych łap szczurów o wadze 150–180 g wstrzykiwano 0,1 ml 1% karageniny. Za pomocą pletyzmometru oznaczano objętości łap przed i 3 godziny po podaniu środka drażniącego. Zwierzętom podawano 1 godzinę wcześniej badany związek i nośnik (próba kontrolna) odpowiednio. Z uwagi na różną rozpuszczalność stosowano środek pomocniczy Tween 80. Wyniki zsumowano w tabeli 6.

Tabela 6

Działanie przeciwzapalne u szczurów

Badany związek	Działanie wstrzymujące obrzęk ED_{50} mg/kg	Indeks terapeutyczny
Związek A	24,5	53,1
Związek odniesienia D	nie można oznaczyć, nie wykazuje działania	—
Fenylobutazon	około 90	5,3

Działanie antytremorynowe u myszy. Myszom podawano i. p. po 20 mg/kg tremoryny. W 45 minut po podaniu zaobserwowano wystąpienie charakterystycznego działania. Badane związki podano doustnie 1 godzinę przed podaniem tremoryny. Wyniki zestawiono w tabeli 7.

Tabela 7

Działanie antytremorynowe u myszy

Badany związek	Działanie antytremorynowe ED_{50} mg/kg	Indeks terapeutyczny
Związek B	6	93,3
Związek odniesienia D	nieaktywny	—

W próbach stosowano następujące związki:

Związek A = etanosulfonian 1-/ -chlorofenylo/ 1-hydroksy -1,2-dihydro-as-triazyno[6,1-a] izochinoliniowy (Przykład II)

Związek B = chlorek 1-/4-chlorofenylo/-1-hydroksy- 1,2-dihydro-as- triazyno[6,1-a]izochinoliniowy (przykład III)

Związek C = bromek 1-/4-chlorofenylo/-1-hydroksy-1,2-dihydro-as-triazyno[6,1-a]izochinoliniowy (przykład I)

Związek odniesienia D = bromek 1-/4-chlorofenylo/ -as-triazyno[6,1-a] izochinoliniowy (przykład 5 w opisie patentowym RFN nr 3 128 386)

Amitryptylina = N,N-dimetylo-3-(dibenzo[a,d]cykloheptadieno-5-ylideno)propyloamina,

Lidokaina = α -dietyloamina- 2,6-dimetyloacetanilid,

Fenylobutazon = 4-butylo- 1,2-difenylo- 3,5-pirazolidynodion.

Reasumując należy stwierdzić, że nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku posiadają wyróżniające działanie przeciwdepresyjne i przeciwarytmiczne. Aktywność związków o wzorze ogólnym 1 jest o szereg wielkości wyższa od najbardziej aktywnego związku opisanego w opisie patentowym RFN nr 3 128 386, zarówno w odniesieniu do absolutnej wielkości dawki, jak i terapeutycznego przy próbie antagonizmu tetrabenazyny u myszy i szczurów.

W próbie ptozy rezerpinowej aktywność nowych związków otrzymanych sposobem według wynalazku okazała się 2–6 razy wyższa od aktywności związku odniesienia D. Poza tym nieoczekiwanym i trudnym do przewidzenia silniejszym działaniem, spektrum aktywności związków otrzymanych sposobem według wynalazku różni się jakościowo od spektrum związków opisanych w opisie patentowym RFN nr 3 128 386, co przejawia się w szczególnie cennym terapeutycznie działaniu uspokajającym, przeciwbólowym, rozkurczowym, przeciwzapalnym i antytremorynowym.

Dawki dzienne związków o wzorze ogólnym 1 mogą zmieniać się w szerokim zakresie i zależą od różnych czynników danego przypadku, co już podano powyżej. Dla informacji należy podać, że przeciętna dawka dzienna związku o wzorze ogólnym 1 wynosi około 5–150 mg, co może być zwiększone aż do 300 mg w poważnych przypadkach. Dzienna dawka przy podawaniu pozajelitowym wynosi około 5–50 mg.

Dalsze szczegóły sposobu według wynalazku zostaną przedstawione w następujących przykładach.

Przykład I. Wytwarzanie bromku 1-/4-chlorofenylo/-1-hydroksy-1,2-dihydro-as-triazyno-[6,1-a]izochinoliniowego.

Mieszaninę 2,0 g (0,0054 mola) bromku 1-/4-chlorofenylo/-as-triazyno[6,1-a]izochinoliniowego, 10 ml acetonitrylu i 5 ml wody mieszano w temperaturze pokojowej. Materiał wyjściowy okresowo rozpuścił się, ale później wytrąciły się bezbarwane kryształy. W ten sposób otrzymano 1,5 g pożądanego związku. Wydajność 71%, temperatura topnienia 270–271°C.

Przykład II. Wytwarzanie etanosulfonianu 1-/4-chlorofenylo/-1-hydroksy-1,2-dihydro-as-triazyno[6,1-a]izochinoliniowego.

3,55 g (0,0091 mola) bromku 1-/4-chlorofenylo/-1-hydroksy-1,2-dihydro-as-triazyno[6,1-a] izochinoliniowego poddano reakcji z 2,22 g (0,0022 mola) kwasu etanosulfonowego w 50 ml acetonitrylu. Mieszaninę reakcyjną odparowano do sucha, a pozostałość rozpuszczono w octanie

etylu. W trakcie chłodzenia wytrąciło się 3,3 g pożądanego związku w postaci pryzmatycznych kryształów. Wydajność 86%, temperatura topnienia 187–188°C.

Przykład III. Wytwarzanie bromku 1-/4-chlorofenylo/ -1-hydoksy-1,2- dihydropirydo-[2,1-f]-as-triazyniowego.

Postępowano tak jak w przykładzie I z tym, że jako materiał wyjściowy stosowano bromek 1-/4-chlorofenylo/-pirydo[2,1-f]-as-triazyniowego. Wydajność 87%, temperatura topnienia

Analogicznie jak wyżej otrzymano chlorek 1-/4-chlorofenylo/-1- hydroksy-1,2-dihydro-as-triazyno[6,1-a] izochinoliniowy o tt 227–228°C.

Przykład IV. Wytwarzanie etanosulfonianu 1-/4-fluorofenylo/-hydroksy-1,2-dihydro-as-triazyno[6,1-a]izochinoliniowego.

3,85 (0,01 mola) etanosulfonianu 1-/4-fluorofenylo/ -as-triazyno[6,1-a] izochinoliniowego miesza się w temperaturze pokojowej, w mieszaninie 20 ml acetonitrylu i 10 ml wody. Po przejściowym rozpuszczeniu otrzymuje się 2,6 g związku tytułowego. Wydajność 64%, temperatura topnienia 196–98°C.

Przykład V. Wytwarzanie bromku 4-fenylo-4-hydroksy-2-metylo-3,4-dihydropirydo[2,1-f]-as-triazyniowego.

2,8 g (0,01 mola) bromku 4-fenylo-2-metylopirydo[2,1-f]-as-triazyniowego miesza się w mieszaninie 15 ml acetonitrylu i 10 ml wody, w temperaturze pokojowej. Po przejściowym rozpuszczeniu otrzymuje się 2,0 g związku tytułowego. Wydajność 66%, temperatura topnienia 246–248°C.

Przykład VI. Wytwarzanie etanosulfonianu 1-/4-chlorofenylo/-1-hydroksy-3-metylo-1,2-dihydro-as-triazyno [6,1-a]izochinoliniowego.

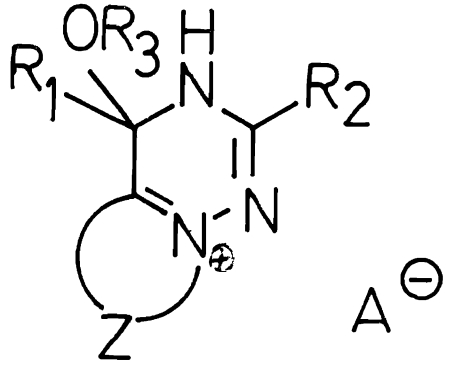
4,1 g (0,01 mola) 1-/4-chlorofenylo/-3-metylo-as-triazyno[6,1-a]- izochinoliniowego miesza się w mieszaninie 20 ml acetonitrylu i 10 ml wody. Po przejściowym rozpuszczeniu otrzymuje się 3,1 g związku tytułowego. Wydajność 72%, temperatura topnienia 188–190°C.

Zastrzeżenia patentowe

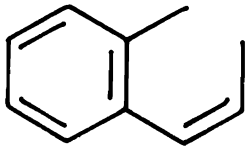
1. Sposób wytwarzania skondensowanej as-triazyny i jej izomerów, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę fenylową, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca grupę fenylową, R_2 oznacza atom wodoru albo grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, R_3 oznacza atom wodoru, Z oznacza grupę o wzorze 1a lub 1b lub grupę buta-1,3-dienylową, zaś A^- oznacza anion farmaceutycznie tolerowanego organicznego albo nieorganicznego kwasu, a zwłaszcza etanosulfonianu-1/4-chlorofenylo/-1-hydroksy-1,2- dihydro-as-triazyno-[6,1-a] izochinoliniowego i chlorku 1-/4-chlorofenylo/-1-hydroksy-1,2-dihydro-as-triazyno [6,1-a] izochinoliniowego, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1, R_2, Z i A^- mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z wodą i ewentualnie w tak otrzymanym związku o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się wymianę anionu A^- na inny anion A^-.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym,** że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku mieszającym się z wodą, w wodzie lub w ich mieszaninach.

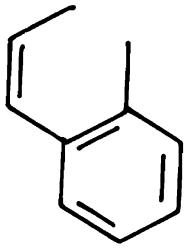
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym,** że reakcję prowadzi się w mieszaninie wody i acetonitrylu w temperaturze 5–50°C.



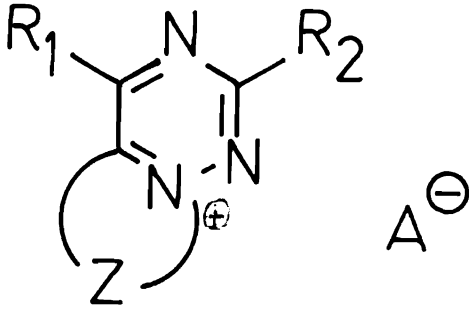
WZÓR 1



WZÓR 1a



WZÓR 1b



WZÓR 2