



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

(11) 264267

(13) B2

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

(21) PV 7461-85
(22) Přihlášeno 20 09 84
(30) Právo přednosti od 20 09 83
HU {3243/83}
(40) Zveřejněno 15 04 88
(45) Vydáno 15 07 89

(72)
Autor vynálezu

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

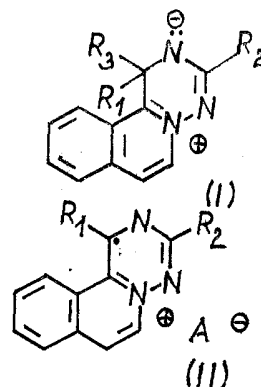
(73)
Majitel patentu

EGYT GYÓGYSZERVEGYÉZETI GYÁR, BUDAPEŠT (HU)

(54)

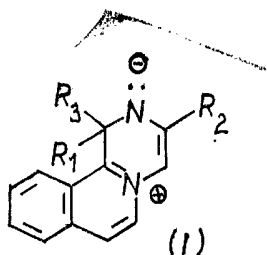
Způsob přípravy nových kondenzovaných derivátů as-triazinu

(57) Způsob přípravy nových kondenzova-
ných derivátů as-triazinu obecného vzorce
I, kde R₁ představuje fenylskupinu, která
je substituována jedním atomem halogenu,
R₂ představuje atom vodíku, atom halogenu
nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a
R₃ představuje alkoxy skupinu s 1 až 4 ato-
my uhlíku. Způsob se provádí tak, že se
sloučenina obecného vzorce II, kde A⁻ před-
stavuje anion odvozený od anorganických
nebo silné organické kyseliny a R₁ a R₂ ma-
jí shora uvedený význam, nechá reagovat
s alkoxidem kovu obsahujícím 1 až 4 atomy
uhlíku. Sloučeniny obecného vzorce I jsou
farmakologicky účinné a vykazují zejména
antidepressantní a antiarrhythmické účinky.



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

R₁ představuje fenylyskupinu, která je substituována jedním atomem halogenu,

R₂ představuje atom vodíku, atom halogenu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R₃ představuje alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

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.).

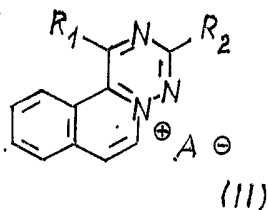
Pojmu „alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ se používá pro označení alkoxy skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem jako je například methoxy-, ethoxy-, isopropoxy skupina, atd.).

Pod pojem „halogen“ spadají atomy fluoru, chloru, bromu a jodu.

Ze sloučenin obecného vzorce I se dává přednost těm sloučeninám, ve kterých R₁ představuje 4-chlorfenylskupinu. R₃ s výhodou představuje methoxy skupinu.

Obzvláště výhodnou reprezentativní sloučeninou spadající do rozsahu obecného vzorce I, je 1-(4-chlorfenyl)-1-methoxy-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-ium-2-(1H)-id.

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

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, nechá reagovat s alkoxidem kovu obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku.

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 přípravy sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se nechávají sloučeniny obecného vzorce II reagovat s alkoxidem kovu obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku. Jako alkoxidu kovu se s výhodou používá alkoxidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, například alkoxidu sodného nebo draselného.

Reakce se může provádět v rozpouštědle tvořícím s požadovaným alkoxidem anion. Jako reakčního prostředí se přednostně používá alkanolu odpovídajícího použitému alkoxidu. Rovněž se na reakci může použít pevného alkoxidu ve spojení s bezvodým rozpouštědlem, které je schopno rozpustit tento alkoxid a které slouží jako reakční prostředí (například ether, jako tetrahydrofuran, dioxan nebo diethylether; nebo aromatický uhlovodík, jako je například benzen nebo toluen). Alkoxidu se může použít v ekvimolárním množství nebo v mírném přebytku. Reakce se může provádět při teplotě 0 až 100 °C a přednostně se pracuje při teplotě místnosti.

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 známé. 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 a/nebo 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, uhličitan 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 účinné 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 bí-

Tabulka II

Antagonismus vůči tetrabenazinové ptosi u myší a krys

Zkoušená sloučenina	Myši ED ₅₀ mg/kg	Ther. index	Krasy ED ₅₀ mg/kg
sloučenina B	0,25	1 680	0,6
referenční sloučenina D	3,2	188	5,6
Amitriptylin	12,00	19	11,50

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

Každému zvířeti ze skupiny 10 myší se subkutánně podá 6 mg/kg reserpinu a pak se mu po 60 minutách orálně podá zkouše-

ných 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 × 12 × 12 cm 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.

Tabulka I

Toxicita na myších

Zkoušená sloučenina	LD ₅₀ mg/kg p.o.
sloučenina B	420
Amitriptylin	225
referenční sloučenina D	600

2. Antagonismus vůči tetrabenazinové ptosi na myších a krysách 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.

ná 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.

Tabulka III

Antagonismus vůči reserpinové ptosi u myši

Zkoušená sloučenina	ED ₅₀ mg/kg	Ther. index
sloučenina B	1,5	280,0
referenční sloučenina	nad 120	pod 5,0
Amitriptylin	65	3,45

4. Antagonismus vůči reserpinové ptosi u krysa, p.o.

Každému zvířeti ze skupin 10 krysa 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 číslo 2).

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v následující tabulce IV.

Tabulka IV

Antagonismus vůči reserpinové ptosi u krysa

Zkoušená sloučenina	ED ₅₀ mg/kg
sloučenina B	34
referenční sloučenina D	60
Amitriptylin	asi 140

Tabulka V

Potenciace toxicity yohimbinu

Zkoušená sloučenina	ED ₅₀ mg/kg	Ther. index
sloučenina B	1,2	350
Amitriptylin	12,5	18

6. Antiarrhythmický účinek u krysa

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 intravenózně podá akonitin v dávce 75 µg/kg. Pět minut po podání akonitinu se sledují

5. Potenciace toxicity yohimbinu na myších

Zkoušky se provádějí metodou podle Quinona. Skupiny zvířat po 10 myších obdrží vždy zkoušenou sloučeninu. Po jedné hodině se zvířatům podá intraperitoneálně sublethální dávka yohimbinu v množství 20 ml na kilogram. Po 1 a 24 hodinách se spočítají uhynulá zvířata. Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce V.

změny EKG na standardním vývodu II. Pozorované změny se hodnotí stupnicí od 0 do 5. Zkoušená sloučenina se podává buď intravenózně dvě minuty před podáním akonitinu nebo orálně jednu hodinu před podáním akonitinu.

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce VI.

Tabulka VI

Zkoušená sloučenina	Dávka	Inhibice %
sloučenina B	1 mg/kg	44,3
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 charakteristic-

ký třas. Zkoušené sloučeniny se podávají orálně 1 hodinu před podáním tremorinu. Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce VII.

Tabulka VII

Antitremorinový účinek na myších

Zkoušená sloučenina	ED ₅₀ mg/kg	Ther. index
sloučenina B	40	10,5
referenční sloučenina D	inaktivní	—

Na zkoušení bylo použito následujících sloučenin:

Sloučenina B = 1-(4-chlorfenyl)-1-methoxy-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-ium-2-(1H)-idu

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

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

Lidokain = α -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 č. 3 128 386, a to jak pokud se týká absolutní dávky, tak pokud se týká 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.

Příklad 1

Příprava 1-(4-chlorfenyl)-1-ethoxy-3-chlor-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-ium-2-(1H)-idu

K roztoku 5 g (0,012 molu) 1-(4-chlorfenyl)-3-chlor-as-triazino[5,1-a]isochinoliniumperchlorátu v 50 ml ethanolu se za chlazení přidá roztok ethoxidu sodného obsahující 0,012 molu sodíku. Vysráží se 3,2 g požadované sloučeniny ve formě žlutých krystalů, výtěžek 72 %, teplota tání 283 až 284 °C.

Příklad 2

Příprava 1-(4-chlorfenyl)-1-methoxy-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-ium-2-(1H)-idu

1-(4-chlorfenyl)-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumperchlorát se nechá reagovat s methoxidem sodným analogickým způsobem, jako je to popsáno v příkladu 1. Požadovaná sloučenina se získá ve výtěžku 83 %, teplota tání: 158 až 159 °C.

Příklad 3

Příprava 1-(4-fluorfenyl)-1-ethoxy-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-ium-2-(1H)-idu

3,85 g (0,01 molu) 1-(4-fluorfenyl)-as-triazino[6,1-a]isochinoliniummethansulfonátu se rozpustí v 50 ml ethanolu a za chlazení se přidá roztok ethoxidu sodného obsahující 0,012 molu sodíku. Vyloučí se 3,0 g titulní sloučeniny. Výtěžek: 90 %, teplota tání: 158 až 159 °C.

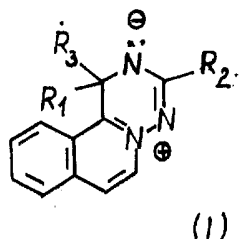
Příklad 4

Příprava 1-(4-chlorfenyl)-1-methoxy-3-methyl-as-triazino-(6,1-a)-isochinolin-5-ium-2-(1H)-idu

K roztoku 3,4 g (0,01 molu) 1-(4-chlorfenyl)-3-methyl-as-triazino-(6,1-a)-isochinoliniumchloridu v 50 ml methanolu se za chlazení přidá roztok methoxidu sodného obsahující 0,012 molu sodíku. Vyloučí se 3,1 gramu titulní sloučeniny. Výtěžek: 91 %, teplota tání: 276 až 278 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



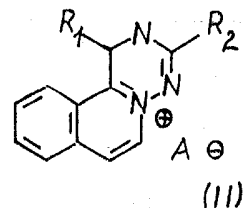
kde

R₁ představuje fenylskupinu, která je substituována jedním atomem halogenu,

R₂ představuje atom vodíku, atom halogenu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R₃ představuje alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

A⁻ představuje anion odvozený od anorganické nebo silné organické kyseliny a

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, nechá reagovat s alkoxidem kovu obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v alkanolu odpovídajícím použitým alkoxidu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí za použití pevného alkoxidu alkalického kovu v bezvodém prostředí, přednostně v etheru nebo aromatickém uhlovodíku.