



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

259541
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 471/04

- (22) Přihlášeno 20 09 84
(21) (PV 6878-86.X)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 09 83
(3242/83) Maďarská lidová republika
(40) Zveřejněno 15 02 88
(45) Vydáno 15 05 89

(72)
Autor vynálezu

MESSMER ANDRÁS dr., BÁTORI SÁNDOR dr., HAJÓS GYÖRGY dr.,
BENKŐ PÁL dr., FURDYGA ÉVA, PETŐCZ LUJZA dr.,
GRASSER KATALIN dr., KOSOCZKY IBOLYA dr.,
SZIRT NÉE KISZELLY ENIKŐ, BUDAPEŠT (MLR)

(73)
Majitel patentu

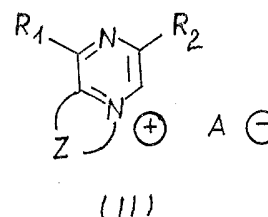
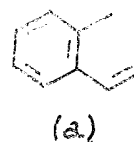
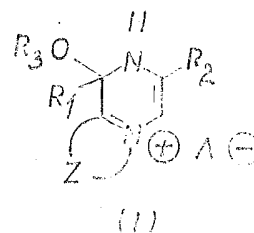
EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob přípravy kondenzovaných derivátů as-triazinu

1

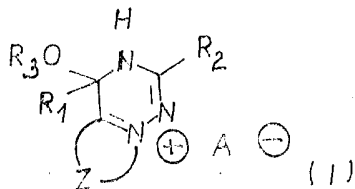
Způsob přípravy kondenzovaných derivátů as-triazinu obecného vzorce I, kde R_1 představuje 4-chlorfenyl- nebo 4-fluorfenylskupinu, R_2 představuje vodík nebo monohalogenfenylskupinu, R_3 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, Z představuje buta-1,3-dienylskupinu nebo skupinu vzorce (a) a A^- představuje anion odvozený od anorganické nebo silné organické kyseliny. Tento způsob se provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce II, kde R_1 , R_2 , Z a A^- mají shora uvedený význam, nechá reagovat s alkoxidem alkalického kovu obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku a v takto získané sloučenině obecného vzorce I se popřípadě anion A^- vymění za jiný anion A^- . Sloučeniny obecného vzorce I vykazují užitečné farmakologické vlastnosti zejména antiarytmický a antidepressantní účinek.

2



Vynález se týká farmaceuticky účinných nových kondenzovaných derivátů as-triazinu, způsobu jejich přípravy a farmaceutických preparátů, které je obsahují.

Vynález se konkrétně týká nových kondenzovaných derivátů as-triazinu obecného vzorce I



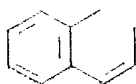
kde

R_1 představuje 4-chlorfenyl- nebo 4-fluorfenylskupinu,

R_2 představuje vodík nebo monohalogenfenylskupinu,

R_3 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

Z představuje buta-1,3-dienylskupinu nebo skupinu vzorce a)



(a.)

a

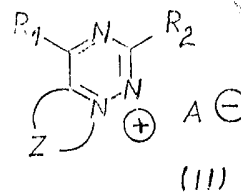
A^- představuje anion odvozený od anorganické nebo silné organické kyseliny.

Pod pojmem „alkylskupina“, jak se ho používá v tomto popisu, se rozumí alkylskupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem (například methyl-, ethyl-, n-propyl-, isopropyl-, terc.butylskupina, atd.). Pod pojem „halogen“ spadají atomy fluoru, chloru, bromu a jódu.

Přednostními sloučeninami obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, ve kterých R_1 představuje 4-chlorfenylskupinu a R_2 představuje vodík.

A^- může znamenat jakýkoliv farmaceuticky vhodný anorganický nebo organický anion (jako je například chloridový, bromidový, jodidový, chloristanový, methansulfonátový, ethansulfonátový anion, atd.).

Předmětem vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R_1 , R_2 , Z a A mají shora uvedený význam, nechá reagovat s alkoxidem alkalického kovu obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, a v takto získané sloučenině obecného vzorce I se popřípadě anion A^- vymění za jiný anion A^- .

Sloučeniny obecného vzorce I se tedy podle vynálezu připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce II s alkoxidem alkalického kovu obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku. Přednostně se používá alkoxidu sodného nebo draselného.

Jako reakčního prostředí se může používat jakéhokoli inertního organického rozpouštědla, ve kterém je alkoxid alkalického kovu rozpustný. Přednostně se reakce provádí v alkanolu odpovídajícím použitému alkoxidu alkalického kovu. Když se tedy používá methoxidu sodného, může se jako reakčního prostředí používat methanolu. Alkoxidu alkalického kovu se může používat v ekvimolárním množství nebo v přebytku 10 až 100 %. Reakce se může přednostně provádět při teplotě 10 až 100 °C.

Je-li to žádoucí, může se rovněž v získaných sloučeninách obecného vzorce I vyměnit anion A^- za jiný anion A^- . Přitom se pracuje o sobě známými postupy. Tak se například sloučenina obecného vzorce I obsahující jako anion A^- chloridový anion může převést na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I obsahující jako A^- chloristanový anion reakcí s kyselinou chloristou. Sloučeniny obecného vzorce I, obsahující jako A^- bromidový anion se mohou připravit ze sloučenin obecného vzorce I, obsahujících jiný anion, například chloristanový anion, reakcí s tetrabutylamoniumbromidem.

Sloučenina obecného vzorce I, kde A^- představuje ethansulfonát se může připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde A^- představuje jiný anion (například bromidový anion) s kyselinou ethansulfonovou.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II jsou známy (DOS 3 128 386).

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovat na farmaceutické prostředky, které jako účinnou složku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, nebo její isomer, ve spojení s vhodnými inertními pevnými nebo kapalnými farmaceutickými nosiči. Tyto farmaceutické prostředky se mohou připravovat 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 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 intravenosní, 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 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 × 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 roztoků.

2) Antagonismus vůči tetrabezinové 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 tetrabenzinu 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 vypočítává průměrná ptose a odchylka od průměrné hodnoty kontrolní skupiny se vyjádří v % (inhibice). Z takto získaných dat se vypočítají hodnoty ED₅₀.

3) Antagonismus vůči reserpinové ptosi na krysách, p. o.

Každému zvířeti ze skupiny 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.

4) Antiarytmický účinek na krysách

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 2 minuty před podáním akonitinu nebo orálně 1 hodinu před podáním akonitinu.

V následující tabulce jsou uvedena data vztahující se k účinnosti 1-(4-chlorfenyl)-1-methoxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumchloridu. Zkoušení bylo prováděno způsoby uvedenými shora.

Tabulka

Akutní toxicita na myších	LD ₅₀ asi 500 mg/kg p. o.
Antagonismus proti tetrabenazinové ptosi na myších	ED ₅₀ mg/kg p. o. 1,0
Antagonismus proti tetrabenazinové ptosi na kryších	ED ₅₀ mg/kg p. o. 1,4
Antagonismus proti reserpinové ptosi na myších	ED ₅₀ mg/kg p. o. 9,0
Antagonismus proti reserpinové ptosi na kryších	ED ₅₀ mg/kg p. o. 12,0
Lokálně anestetický účinek	EC ₅₀ 0,18
Antiarytmický účinek proti akonitové arytmii na kryších	pod 0,5 mg/kg

Shora uvedené výsledky ukazují, že shora uvedený methoxyderivát má vynikající účinnost na centrální nervový systém (jako antidepresant), a je vhodný i jako antiarytmické činidlo a jako lokální anestetikum.

Analogické účinky vykazují i ostatní sloučeniny obecného vzorce I.

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 orální dávka sloučenin obecného vzorce I je asi 5 až 150 miligramů, která může být ve vážných případech zvýšena až na 300 mg. Denní parentální 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 neomezují.

Příklad 1

Příprava 1-(4-chlorfenyl)-1-methoxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumperchlorátu

K 3,91 g (0,01 molu) 1-(4-chlorfenyl)-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumperchlorátu

se přidá methanol obsahující 0,02 molu methoxidu sodného. Požadovaná sloučenina se vysráží přidávkem 8 ml 7% vodné kyseliny chloristé. Výtěžek je 83 %, teplota tání: 158 až 159 °C.

Příklad 2

1-(4-fluorfenyl)-1-methoxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniummethansulfonát

385 g (0,01 molu) 1-(4-fluorfenyl)-as-triazino[6,1-a]isochinoliniummethansulfonátu se přidá methanol obsahující 0,02 molu methoxidu sodného a pak se produkt přidávkem 2,2 g (0,022 molu) ethansulfonové kyseliny vysráží. Výtěžek: 78 %, teplota tání: 144 až 146 °C.

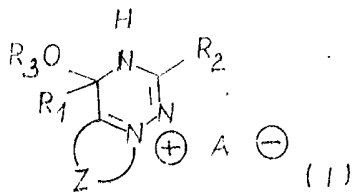
Příklad 3

4-(4-chlorfenyl)-4-methoxy-3,4-dihydropyrido-[2,1-f]-as-triaziniumperchlorát

K 5,5 g (0,013 molu) 4-(4-chlorfenyl)pyrido-[2,1-f]-as-triaziniumperchlorátu se přidá methanol obsahující 0,03 molu methoxidu sodného a pak se produkt vysráží přidávkem 12 ml 7% vodné kyseliny chloristé. Výtěžek: 81 %, teplota tání: 162 až 164 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



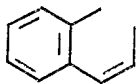
kde

R_1 představuje 4-chlorfenyl- nebo 4-fluor-fenylskupinu,

R_2 představuje vodík, nebo monohalogen-fenylskupinu,

R_3 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

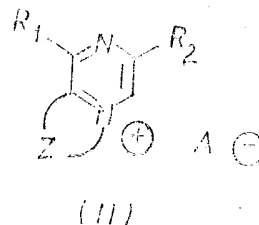
Z představuje buta-1,3-dienylskupinu nebo skupinu vzorce a)



(a.)

a

A^- představuje anion odvozený od anorganické nebo silné organické kyseliny, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R_1 , R_2 , T a A^- mají shora uvedený význam, nechá reagovat s alkoxidem alkalického kovu obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, a v takto získané sloučenině obecného vzorce I se popřípadě anion A^- vymění za jiný anion A^- .

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako reakčního prostředí používá alkanolu, který odpovídá použitému alkoxidu alkalického kovu.