CH 664692 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 664 692 A5

(51) Int. Cl.[4]: A 61 K 31/505
C 07 D 475/08

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 1343/85

(22) Anmeldungsdatum: 27.03.1985

(30) Priorität(en): 05.04.1984 DE 3412765

(24) Patent erteilt: 31.03.1988

(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.03.1988

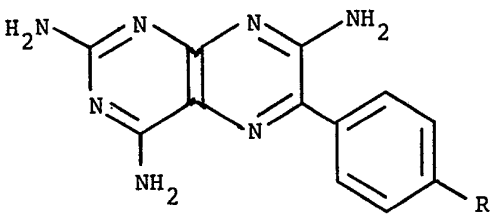
(73) Inhaber:
Röhm Pharma GmbH, Weiterstadt 1 (DE)

(72) Erfinder:
Borchard, Ulrich, Prof. Dr. med., Grevenbroich 5 (DE)
Mutschler, Ernst, Prof. Dr. Dr., Mainz-Hechtsheim (DE)
Möhrke, Werner, Dr., Seeheim-Jugenheim (DE)
Völger, Karl-Dieter, Dr., Bickenbach (DE)
Wolf, Erwin, Dr., Darmstadt (DE)

(74) Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

(54) Herzwirksame Pharmazeutika.

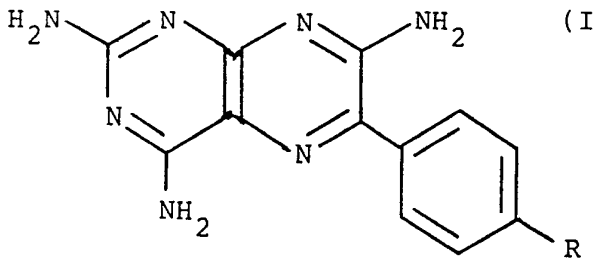
(57) Die herzwirksamen, insbesondere antiarrhythmisch wirksamen, pharmazeutischen Mittel enthalten als Wirkstoff eine Verbindung der Formel I, worin R einen lipophilen Rest bedeutet.



(I)

PATENTANSPRÜCHE

1. Herzwirksame, insbesondere antiarrhythmisch wirksame pharmazeutische Mittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Verbindung der Formel



(I)

worin R einen lipophilen Rest bedeutet, als Wirkstoff neben pharmazeutischen Träger- und Hilfsstoffen enthalten.

2. Herzwirksame, insbesondere antiarrhythmisch wirksame pharmazeutische Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R für Halogen oder für Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl mit 1–6 C-Atomen, für einen cycloaliphatischen Rest, Benzyl, Trifluormethyl oder Nitro steht.

3. Herzwirksame, insbesondere antiarrhythmisch wirksame pharmazeutische Mittel gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R in der Formel I für Fluor oder Chlor, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 3–6 C-Atomen, Benzyl, Trifluormethyl- oder eine Nitrogruppe steht.

4. Herzwirksame, insbesondere antiarrhythmische Mittel gemäss den Ansprüchen 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass sie den Wirkstoff der Formel I in Mengen von 1 bis 100 mg pro Dosierungseinheit enthalten.

5. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R einen lipophilen Rest bedeutet, zur Herstellung von Mitteln zur Therapie von Herzkrankheiten.

6. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 5, worin R für Halogen, Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl mit 1–6 C-Atomen, einem cycloaliphatischen Rest, Benzyl, Trifluormethyl oder Nitro steht.

7. Verwendung nach Anspruch 5 oder 6 zur Herstellung von Mitteln zur Therapie von Herzarrhythmien.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 5–7 zur Herstellung von Mitteln in Dosierungseinheiten entsprechend Dosierungen von 1–100 mg/kg.

9. Verbindungen der Formel I worin R für verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 4–6 C-Atomen steht.

BESCHREIBUNG

Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft herzwirksame, insbesondere antiarrhythmische pharmazeutische Zubereitungen.

Stand der Technik

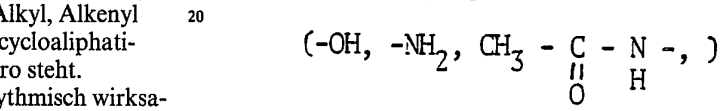
Aus der US-PS 3 081 230 sind diuretisch und antihypertensiv wirksame Triaminoarylpteridin-Verbindungen bekannt. Wirkungsmässig hervorgehoben sind das 2,4,7-Triamino-6-phenylpteridin und gewisse Derivate desselben. Die erstere Verbindung hat unter der Bezeichnung Triamteren wegen ihrer antikaliuretischen Wirkung beträchtliche therapeutische Bedeutung erlangt.

Die in dem US-Patent angegebene allgemeine Formel umfasst u.a. Alkyl- und Alkoxysubstitution mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen sowie Trifluormethyl- und Halogensubstitution in para-Stellung des Phenylrests in 6-Stellung des Moleküls.

Beispielhaft beschrieben sind aus dieser Klasse die p-Chlor-, die p-Trifluorphenyl- und die p-Fluorphenylverbindung. Zusätzliche Angaben zur pharmazeutischen Anwendbarkeit dieser Verbindung enthält die Patentschrift nicht. In einer breit angelegten wissenschaftlichen Untersuchung legen die Autoren später an über hundert Pteridin-Derivaten Struktur-Wirkungsbeziehungen fest. [J. Weinstock et al., J.Med. Chem. 11, 573–579 (1968); «Therapie mit Triamteren», Wiener Symposium 1966, Leiter: K. Fellinger, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968].

Die Autoren fassen ihre Ergebnisse über die Auswirkungen der Substitution am Phenylrest wie folgt zusammen: «In Table VIII is shown the diuretic activity of compounds in which the phenyl of triamterene has been replaced by a substituted phenyl. Here again, only small changes are permissible if even modest diuretic activity is to be retained». (Weinstock et al., loc. cit. pg. 518).

In der Tat scheinen die Daten die Auffassung zu unterstützen, dass weder hydrophile Substitution



noch lipophile Substitution (CH_3-, $F-$, C_6H_5-) in para-Stellung des Phenylrests zu pharmazeutisch verwertbaren Wirkstoffen führt. Die weitere Entwicklung hat jedoch ergeben, dass die hydrophile Substitution eine diuretische/antikaliuretische Wirksamkeit der Triamterenabkömmlinge nicht ausschliesst. So wurde für die Triamteren-Metaboliten p-Hydroxy-Triamteren (Phase-I-Metabolit) und Hydroxytriamteren-Schwefelsäureester (Phase-II-Metabolit) die erstaunliche Feststellung gemacht, dass sie in äquimolarer Konzentration praktisch die gleiche Wirkung auf den Elektrolyttransport ausüben wie natives Triamteren. [H. Knauf et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28, (II) 1417–1420 (1978), US-PS 4 118 492]. Hervorragende diuretische, antikaliuretische, antihypertensive und kardioprotektive Wirksamkeit wurde für Derivate des p-Hydroxytriamterens mit ausgesprochen hydrophiler Substitution erkannt (GB-PS 2 018 133).

Nach den Untersuchungen des Standes der Technik schien aber den nicht hydrophil substituierten Derivaten des Triamterens kein erkennbares therapeutisches Potential innezuwohnen. Andererseits war bei derartiger Derivatisierung latent die Gefahr vorhanden, dass diese Pteridinabkömmlinge die Eigenschaft von Folsäureantagonisten besitzen würden – eine Eigenschaft, die Triamteren selbst nicht in störendem Ausmasse besitzt. (Vgl. Fellinger, loc. cit.). Wie bereits ausgeführt, handelte es sich bei dem Triamteren und seinen therapeutisch empfohlenen Derivaten um eine gut untersuchte Wirkstoffklasse mit relativ geringen Nebenwirkungen, die sich auch analytisch leicht bestimmen lässt.

Aufgabe

Bekanntlich stellen Herzerkrankungen einen hohen Prozentsatz der Todesursachen in Industrieländern dar. Darunter nehmen Herzrhythmusstörungen eine bedeutende Rolle ein. Pathologische Veränderungen der Herzfrequenz beruhen allgemein auf einer Störung der Erregungsbildung bzw. der Erregungsleitung. Je nach Art der auftretenden Störungen (Bradykardie, Tachykardie, Arrhythmie) sollen die eingesetzten Medikamente (Antiarrhythmika/Antifibrillantien) die Herzfrequenz beschleunigen, oder verringern oder Unregelmässigkeiten ausgleichen.

Häufig angewendete antifibrillatorische Substanzen sind z.B.

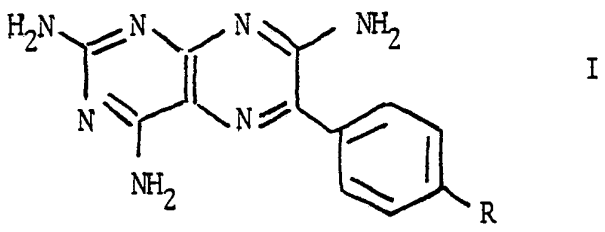
– das Chinidin (ein Diastereomer des Chinin)
– das Rauwolfiaalkaloid Ajmalin
– das Koronartherapeutikum Verapamil
– die Lokalanästhetika Procainamid und Lidocain
– das Antiepileptikum Phenytoin und
– β-Rezeptoren-Blocker,

d.h. Wirkstoffe von deutlich verschiedener chemischer Konstitution.

Im allgemeinen hängt die antifibrillatorische Wirkung mit einer Herabsetzung der Erregungsbildung und Erregungsleitung bei den Zellen des spezifischen Reizleitungssystems und des Arbeitsmyokards zusammen. Die Antifibrillantien wirken in der Regel negativ inotrop. Daher liegt im allgemeinen Kontraindikation bei Herzinsuffizienz vor. Die genannten Alkaloide und teilweise auch die übrigen Wirkstoffe werden häufig nicht gut vertragen bzw. lösen allergische Reaktionen aus. Es bestand daher ein nachhaltiger Bedarf an neuen antiarrhythmischen Wirkstoffen.

Lösung

Es wurde nun gefunden, dass die Verbindungen der Formel I

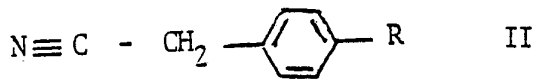


I

worin R einen lipophilen Rest bedeutet herzwirksame, insbesondere antiarrhythmisch wirksame pharmazeutische Wirkstoffe darstellen. Vorzugsweise steht R in der Formel I für Halogen, wie Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere für Fluor und Chlor, für Alkyl, Alkenyl oder Alkinyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere verzweigtes oder cyclisches Alkyl, Benzyl oder für eine Trifluormethyl- oder eine Nitrogruppe.

Gegenstand der Erfindung sind demzufolge die im Anspruchsteil definierten Gegenstände.

Die Verbindungen der Formel I sind zum Teil bekannt. Die Verbindungen lassen sich durch Umsetzung der parasubstituierten Phenylacetonitrile der Formel II



II

worin R die oben bezeichneten Bedeutungen besitzt, mit 2,4,6-Triamino-5-nitrosopyrimidin unter Basenkatalyse analog R.G.W. Spickett und G.M. Timmis [J. Chem. Soc. 2887 (1954)] herstellen. Die Verbindungen der Formel I sind in der Regel gelbliche, kristalline, hoch schmelzende Verbindungen, die im UV-Licht kräftige Fluoreszenz zeigen.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen, worin R für Fluor oder Chlor, für Trifluormethyl-, für Isopropyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Neo-Pentyl-, Cyclohexyl-, Benzyl- steht.

Die Eignung als antiarrhythmische Wirkstoffe ergibt sich z.B. aus der Anwendung einer Testmethodik, bei der mittels 50 Hz-Wechselstrom am isolierten linken Vorhof und am rechten ventrikulären Papillarmuskel des Meerschweinchens Arrythmien bzw. Asystolien induziert werden. [V. Borchard, R. Bösken und K. Greeff, Arch. Intern. Pharmacodyn. Therap. 256, (2) 253 (1982)].

Eigenschaften und Wirkungen der lipophilen Triamterenderivate der Formel I seien am Beispiel des 2,4,7-Triamino-6-(p-Fluorphenyl)-pteridins («p-Fluor-Triamteren») näher erläutert. Diese Verbindung erfüllt z.B. die Anforderungen an einen antiarrhythmischen bzw. herzwirksamen Wirkstoff in besonderem Masse.

Nach vorliegenden Ergebnissen bewirkt p-Fluortriamteren in einer Konzentration bis 3 µMol/l am linken Vorhof und bis 100 µMol/l am Papillarmuskel einen Anstieg der Arrhythmieschwelle. Die Asystolieschwelle ist am Papillarmuskel in Konzentrationen $\geqq 10$ µMol/l erhöht, dagegen am Vorhof ab 1 µMol gesenkt. Weiter eignet sich die Messung der Aktionspotentiale an isolierten, mit einer Stimulationsfrequenz von 1 Hz gereizten linken Vorhöfen und Papillarmuskeln zur Beurteilung der antiarrhythmischen/asystolischen Wirksamkeit. [Vgl. V. Borchard, K. Greeff, D. Hafner; Arzneim.-Forsch., Drug Res. 31 (II) 10, 1688–1693 (1981)]. Die vorliegenden Ergebnisse deuten daraufhin, dass die antiarrhythmische Wirkung des p-Fluortriamterens eher auf eine Erhöhung der Erregungsschwelle und eine Zunahme der effektiven Refraktärzeit (Verlängerung des Aktionspotentials) zurückzuführen ist als auf die Abnahme der $Na^{\oplus}$-Leitfähigkeit der Zellmembran, wie sie für den grossen Bereich der «Na^{+}-inhibitorischen Antiarrhythmika der Klasse 1 (nach Vaughan Williams) typisch ist.

Nach den üblichen Kriterien ist die Lipophilie des p-Fluortriamterens noch erhöht gegenüber der des Triamterens. Das p-Fluor-triamteren besitzt nur ca. $^1/_5$ der Löslichkeit des Triamterens in frisch demineralisiertem Wasser (nicht abgekocht). Ca. 0,15 %ige Lösungen kann man in 75%igem Polyethylenglykol (PEG 400) erhalten. Zur Herstellung einer milchsauren Lösung werden 25 mg p-Fluortriamterens mit 100 mg Milchsäure (90% reinst, Merck Nr. 366) angerieben und mit Wasser auf 25 ml aufgefüllt. Nach dem Erwärmen auf 335 °K erhält man eine klare Lösung (pH 2,9), aus der sich jedoch beim Stehenlassen bei 293 °K nach einigen Stunden Kristalle absetzen. Nach Abtrennen der festen Anteile durch Zentrifugieren bestimmt man den Gehalt der Lösung an p-Fluortriamteren zu 330 mg/l.

Im System Octanol/Phosphatpuffer (Merck Titrisol Nr. 9879) pH 7,2 und 294 °K wird der Verteilungskoeffizient zu 11,0 bestimmt. (Zum Vergleich: Triamteren im System Octanol/Trispuffer pH 7,4, Verteilungskoeffizient 12,9). Die Verabreichung der Wirkstoffe der Formel I kann parenteral oder oral erfolgen. Die Dosierungen der Wirkstoffe der Formel I liegen im Bereich von 1 bis 100 mg/kg.

Die den Wirkstoff der Formel I enthaltenden pharmazeutischen Präparate können auf die übliche Weise hergestellt werden, und sie können die üblichen Träger- und Hilfsstoffe enthalten. Eine Ausführungsform der Erfindung stellen feste, zur oralen Verabreichung geeignete Zubereitungen dar, wie z.B. Tabletten, Kapseln, Dragees usw. Für die orale Applikation können als Trägermaterialien pharmazeutisch indifferente Feststoffe, wie beispielsweise Mannit, Milchzucker, organische oder anorganische Kalziumsalze etc., verwendet werden. Als Bindemittel eignen sich u.a. Polyvinylpyrrolidon, Gelatine oder Cellulosederivate. Als weitere Zusätze können Tablettensprengmittel, wie beispielsweise Stärke oder Alginsäure, Gleitmittel, wie z.B. Stearinsäure oder deren Salze und anorganische Fliessmittel, wie z.B. Talk oder kolloidale Kieselsäure, sowie Geschmackskorrigentien etc. verwendet werden.

Die Wirkstoffe können mit den Hilfsstoffen in üblicher Weise gemischt und nass oder trocken granuliert werden. Je nach Art der verwendeten Zusatzstoffe kann gegebenenfalls auch durch einfaches Mischen ein direkt tablettierbares Pulver erhalten werden. Das Granulat oder Pulver kann direkt in Kapseln abgefüllt oder in üblicher Weise zu Tablettenkernen verpresst werden.

Bei parenteraler Verabreichung können die therapeutischen Mittel ebenfalls in der üblichen Weise zubereitet und verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I und der Herstellung der pharmazeutischen Präparate.

Herstellungsbeispiel:

1. 2,4,7-Triamino-6-(4-benzylphenyl-)pteridin (Benzyltriamteren)

Ansatz:

231,1 g =	1,11 mol	p-Benzylbenzylcyanid
153,3 g =	1,00 mol	2,4,6-Triamino-5-nitrosopyrimidin (TNP)
23,5 g =	1,02 mol	Natrium
6,2 l =		1 Methoxy-2-propanol

Durchführung:

In einem 10 l 5-Halsrundkolben mit Kühler, $CaCl_2$-Trokkenrohr und mechanischer Rührung wurden 5 l 1-Methoxy-2-propanol vorgelegt und 23,5 g Natrium darin gelöst. Dann wurden 153,3 g TNP und 231,1 g p-Benzylbenzylcyanid quantitativ mit 1,2 l 1-Methoxy-2-propanol in die Alkoholatlösung überspült und der Ansatz 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Während der Reaktionszeit fiel ein gelber Niederschlag aus. Nach Abkühlen des Gemisches auf RT wurde der Niederschlag abgesaugt (D-4-Fritte), mit 500 ml eiskaltem 1-Methoxy-2-propanol, anschliessend mit 2,0 l Diethylether nachgewaschen und schliesslich 18 Stunden bei 60 Grad C im Vakuumtrockenschrank (Ölpumpenvakuum) getrocknet.

Ausbeute: 178,0 g = 46,7% d.Th.

Reinigung von p-Benzyltriamterenen

Durchführung:

102 g Benzyltriamterenrohprodukt wurde in 20,4 l 30%iger Essigsäure in der Siedehitze gelöst, mit 33,9 g Aktivkohle geklärt und diese über Falten- und Membranfilter (0,2 u, Glasfaservorfilter) abgetrennt. Das Filtrat wurde in einem 20 l Rundkolben vereinigt und durch Erwärmen wieder in Lösung gebracht. Nach dem Abkühlen auf RT (ca. 24 Stunden) wurde die Suspension zur besseren Kristallisation bei 2–0 Grad C 72 Stunden stehen gelassen. Das ausgefallene TBzl-Acetat wurde über eine D-4-Fritte abgetrennt und mit wenig Wasser gewaschen, dann 16 Stunden bei 60 Grad C im Vakuumtrockenschrank (Ölpumpe) getrocknet.

Ausbeute: 114,1 g = 85,1% d.Th (ber. als Monoacetat)

Freisetzung von p-Benzyltriamteren aus dem Acetat

Durchführung:

Die 410,2 g TBzl-Acetat wurden in 4,1 l Wasser suspendiert und durch Zugabe von 1 N Ammoniaklösung (ca. 4,5 l) auf pH 10 gebracht. Die Suspension wurde über Nacht gerührt. Nach Kontrolle des pH-Werts (10,2) wurde der Niederschlag abgesaugt (D-4-Fritte), mit 2 l Wasser nachgewaschen und 24 Stunden bei 60 Grad C im Vakuumtrockenschrank (Ölpumpe) getrocknet. Anschliessend wurde die Substanz zerrieben und erneut bei 105 Grad C 5 Stunden im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 302,3 g = 86,6% d.Th.

Analysenwerte: NMR (C 2480): gewünschte Substanz; im ^{13}C-NMR-Spektrum sind keine Signale der Essigsäure zu sehen.

DC: 99,7% TNP: 14 ppm

Elementaranalyse:	C	H	N	Asche
ber.:	66,46%	4,99%	28,55%	–
gef.:	66,3 %	5,1 %	28,1 %	–
	66,5 %	5,0 %	18,1 %	0,04%

2. p-Benzylbenzylcyanid

Ansatz:

216,0 g =	1,0 mol	p-Chlormethyldiphenylmethan
63,0 g =	1,3 mol	Natriumcyanid
62,0 ml =		Wasser
220,0 ml =		Ethanol

Durchführung:

63,0 g Natriumcyanid wurden mit 62 ml Wasser versetzt und auf ca. 70 Grad C erhitzt. 216,0 g p-Chlormethyldiphenylmethan wurden in 220 ml Ethanol gelöst und der Natriumcanidlösung innerhalb 30 Minuten zugetropft. Das Gemisch wurde 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Während dieser Zeit färbte sich der Ansatz dunkelbraun, und es fiel ein Niederschlag aus (Natriumchlorid). Nach der Reaktionszeit wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der Niederschlag über eine D-4-Fritte abgesaugt. Es wurde mit 300 ml Ethanol nachgewaschen und die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mit 1 l Diethylether versetzt und 3 × mit je 500 ml Wasser gewaschen. Die Etherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und der Ether am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde destilliert ($K_{p0.05.05}$: 125–130 Grad C)

Ausbeute: 116,3 g = 56,1% d.Th.

3. p-Chlormethyldiphenylmethan

Ansatz:

504 g =	3,0 mol	Diphenylmethan
360 ml =	3,7 mol	Salzsäure, konz.
120 g =	1,33 mol	1,3,5-Trioxan
317 ml =		o-Phosphorsäure
28,0 g =		Phosphorpentoxid
360 ml =		Essigsäure, 10%ig

Durchführung:

In einem 2 l Fünfhalsrundkolben mit Kühler und mechanischer Rührung wurden 504 g Diphenylmethan, 120 g 1,3,5-Trioxan, 317 ml o-Phosphorsäure, 28,0 g Phosphorpentoxid, 360 ml Eisessig und 360 ml 32%ige Salzsäure 15 Stunden bei starker Rührung am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch auf Eis gegeben und anschliessend 3 × mit je 1,5 l Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralgewaschen, danach über Natriumsulfat ca. 2 Stunden getrocknet. Nach Abfiltrieren des Trockenmittels wurde der Ether am Rotationsverdampfer abgezogen und das ölige Rohprodukt im Vakuum destilliert. Es wurden 2 Fraktionen erhalten: 1. Fraktion (Diphenylmethan) $K_{p0.025}$: 53 Grad C, 2. Fraktion $K_{p0.025}$: 96 Grad C.

Ausbeute an p-Chlormethyldiphenylmethan: 191,0 g = 29,4% d.Th.

Analytik: NMR (C 2316):

Isomerengemisch p 80 Mol%
o 20 Mol%

daneben weitere kleinere Verunreinigungen.

Beispiel

Herstellung eines pharmazeutischen Präparates; Tabletten werden wie folgt hergestellt:

Eine Mischung aus

Wirkstoff der Formel I	16,67 kg
Lactose	54,32 kg
Cellulosepulver	15,00 kg
Talkum	5,08 kg
Maisstärke	2,91 kg
Calciumcarbonat	2,50 kg
Calciumcarboxymethylcellulose	1,81 kg
Magnesiumstearat	0,74 kg
Polyvinylpyrrolidon (25000)	0,52 kg
hochdisperses Siliciumdioxid	0,45 kg

wird zu Tablettenkernen verpresst.