

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

(11) 264269

(13) B2

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

(21) PV 7464-85
(22) Přihlášeno 20 09 84
(30) Právo přednosti od 20 09 83
HU 3243/83
(40) Zveřejněno 12 11 87
(45) Vydáno 15 07 89

(72)
Autor vynálezu

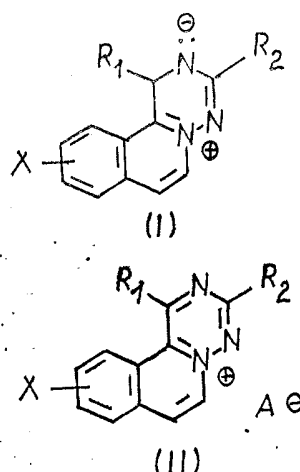
MESSMER ANDRÁS dr., BÁTORI SÁNDOR dr., HAJÓS GYÖRGY dr.,
BENKÓ PÁL dr., PALLOS LÁSZLÓ dr., PETŐCZ LUJZA dr., GRASSER
KATALIN dr., SZIRT ENIKŐ, BUDAPEŠT (HU)

(73)
Majitel patentu

EGYT GYÓGYSZERVEGYÉZETI GYÁR, BUDAPEŠT (HU)

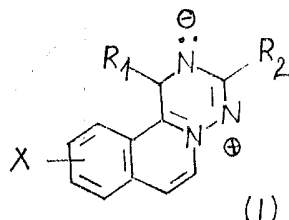
(54) Způsob přípravy nových kondenzovaných derivátů as-triazinu

(57) Způsob přípravy nových kondenzovaných derivátů as-triazinu obecného vzorce I, kde R₁ představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována jedním atomem halogenu, R₂ představuje atom vodíku nebo atom halogenu a X představuje atom vodíku nebo atom halogenu, který se provádí tak, že se redukuje sloučenina obecného vzorce II a na takto získanou dihydrosloučeninu se působí, popřípadě bez její meziizolace, báží. Sloučeniny obecného vzorce I jsou farmakologicky účinné a vykazují zejména antidepressantní a antiarrhythmické vlastnosti.



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

Konkrétně se vynález týká nových sloučenin obecného vzorce I



kde

R₁ představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována jedním atomem halogenu,

R₂ představuje atom vodíku nebo atom halogenu a

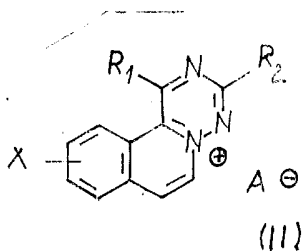
X představuje vodík nebo halogen.

Pod pojmem halogen, jak se ho používá v tomto popisu, spadají atomy fluoru, chlóru, bromu a jodu.

Ze sloučenin obecného vzorce I se dává přednost těm sloučeninám, kde X představuje vodík. Dále se dává přednost těm sloučeninám obecného vzorce I, kde R₁ představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována v poloze 4 atomem halogenu, s výhodou 4-chlorfenylskupinu.

Obzvláště výhodnou reprezentativní sloučeninou spadající do rozsahu obecného vzorce I je 3-chlor-1-(p-chlorfenyl)-1,2-dihydro-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, R₂ a X mají shora uvedený význam, redukuje a na takto získanou dihydrosloučeninu se působí, popřípadě bez její meziizolace, bází.

A⁻ představuje vhodný anorganický nebo organický anion, například halogenidový anion, jako je chloridový, bromidový nebo jodidový anion nebo chlorstanový, me-

thansulfonátový, ethansulfonátový nebo p-toluensulfonátový anion, atd.

Při způsobu podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I připravují redukcí sloučeniny obecného vzorce II, načež se na takto vzniklý produkt působí, popřípadě bez meziizolace, bází. Redukce se může s výhodou provádět katalytickou hydrogenací. Jako katalyzátoru se může používat paládía, oxidu platiny, nebo ruthenia, přičemž katalyzátor může být popřípadě nanesen na nosiči. Katalytická hydrogenace se může popřípadě provádět v systému obsahujícím pufr. K tomuto účelu se s výhodou používá směsi octanu sodného a kyseliny octové. Hydrogenace se může provádět při teplotě okolí nebo při zvýšené teplotě a za atmosférického tlaku nebo za tlaku zvýšeného. Na získaný produkt se popřípadě bez meziizolace působí bází. Jako báze se může použít například hydroxid, uhličitany, hydrogenuhlíčitanu nebo alkoxidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou známé z DOS č. 3 128 386.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovávat na farmaceutické přípravky, které jako účinnou složku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, ve spojení s vhodnými inertními, pevnými nebo kapalnými farmaceutickými nosiči. Tyto přípravky se mohou připravovat způsoby, které jsou ve farmaceutickém průmyslu běžné.

Prostředky mohou být:

pevné (například tablety, kapsle, pilule, polečené 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, uhličitany vápenatý, střední fosforečnan vápenatý, atd.).

Vodné suspenze a elixíry vhodné pro o-

trální 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 glukózy). 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 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 cm na rozře-

zaném 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 E	1 000
Amitriptylin	225
referenční sloučenina D	600

2. Antagonismus vůči tetraben-azinovému ptosi na myších a krysách

Skupinám 10 myší se orálně podá zkoušená sloučenina, načež se jim po 30 minutách intraperitoneálně podá 50 mg/kg tetraben-azinu 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 hodnot se v každé skupině vypočítá průměrná ptose a odchylka od průměrné hodnoty kontrolní skupiny se vyjádří v procentech (inhibice). Z takto získaných dat se vypočítají hodnoty ED₅₀.

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce II.

Tabulka II

Antagonismus vůči tetrabenazinovému ptosi u myší a krys

Zkoušená sloučenina	ED ₅₀ mg/kg	Myši Ther. index	Krysy ED ₅₀ mg/kg
sloučenina E	20,00	500	8,1
referenční sloučenina D	3,2	188	5,6
Amitriptylin	12,00	19	11,50

3. Antagonismus vůči reserpinovému ptosi u myší

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

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 reserpinovému ptosi u myší

Zkoušená sloučenina	ED ₅₀ mg/kg	Ther. index
sloučenina E	40,0	250,0
referenční sloučenina D	nad 120	pod 5,0
Amitriptylin	65,0	3,45

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

Každému zvířeti ze skupin po 10 krysách 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 č. 2].

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce IV.

Tabulka IV

Antagonismus vůči reserpinové ptosi u krys

Tabulka V

Potenciace toxicity yohimbinu

Zkoušená sloučenina	ED ₅₀ mg/kg	Ther. index
sloučenina E	10,0	100
Amitriptylin	12,5	18

6. Antiarrhythmický účinek u krys

Zkouška se provádí modifikovanou metodou podle Marmo a dalších. Zkušební zvířata se narkotizují ethylurethanem (1,2 g na kilogram i.p.). Ve formě injekce se zvířatům intravenózně podá akonitin v dávce 75 µg/kg. Pět minut po podání akonitinu se

Zkoušená sloučenina	ED ₅₀ mg/kg
sloučenina E	30
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 sublethální dávka yohimbinu v množství 20 mg/kg (intraperitoneálně). Po 1 a 24 hodinách se spočítají uhynulá zvířata. Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce V.

sledují 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 E	1 mg/kg	40,0
Lidokain	4 mg/kg	23,4

Na zkoušení bylo použito následujících sloučenin:

sloučenina E =

3-chlor-1-(p-chlorfenyl)-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-ium-2-(1H)-id;

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 =

alfa-diethylamino-2,6-dimethylacetanilid.

Je možno shrnout, že nové sloučeniny podle vynálezu vykazují vynikající antidepres-

santní 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 tlaku 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 převládá od spektra účinnosti sloučenin obecného vzorce I odlišuje rovněž kvalita účinku, se spektrum účinnosti sloučenin okvapujícího a nepředvídatelného zvýšení vuje 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 3-chlor-1-(p-chlorfenyl)-1,2-dihydro-ro-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-ium-2-(1H)-idu

1,5 g (0,004 molu) 3-chlor-1-(p-chlorfenyl)-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumperchlorátu se hydrogenuje ve směsi 0,34 g (0,0041 molu) octanu sodného a 30 ml kyseliny octové v přítomnosti 0,05 g paládía na uhlí jako katalyzátoru jedním ekvivalentem vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí v 5 ml acetonitrilu a přidá se 1 ml 70% kyseliny chloristé. Vysrážený produkt se odfiltruje a rozpustí v ethanolu. Hodnota pH roztoku se nastaví na 9 přidáním 10% roztoku hydroxidu sodného a pak se přidá 10 ml vody. Získá se 0,13 g požadované sloučeniny ve formě krystalů. Výtěžek je 30 %, teplota tání: 110 až 113 °C (ze směsi dichlormethanu a petroletheru).

Příklad 2

Výroba 3-chlor-1-fenyl-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-ium-2-(1H)-idu

1,56 g (0,004 molu) 3-chlor-1-fenyl-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumperchlorátu se nechá ve směsi 0,34 g (0,0041 molu) octanu sodného a 30 ml kyseliny octové reagovat v přítomnosti 0,05 g paládía na spo-di-u, jako katalyzátoru, reagovat s ekvivalentním množstvím vodíku. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí v 5 ml acetonitrilu. Přidá se 1 ml 70% kyseliny chloristé a vzniklá usazenina se odfiltruje a rozpustí v ethanolu. Hodnota pH roztoku se 10% roztokem hydroxidu sodného nastaví na 9 a pak se přidá 10 ml vody. Získá se 1,02 g titulní sloučeniny. Výtěžek je 35 %, teplota tání 113 až 115 °C.

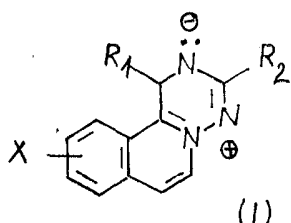
Příklad 3

Výroba 1-(4-fluorfenyl)-1,2-dihydro-10-chlor-as-triazin-[6,1-a]isochinolin-5-ium-2-(1H)-idu

Postupuje se způsobem uvedeným v předcházejícím příkladu s tím rozdílem, že se vychází z 1,64 g (0,004 molu) 1-(4-fluorfenyl)-10-chlor-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumperchlorátu. Vyloučí se 0,9 g titulní sloučeniny. Výtěžek je 30 %, teplota tání 115 až 117 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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

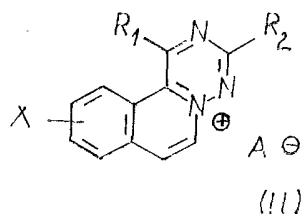


kde

R₁ představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována jedním atomem halogenu,

R₂ představuje atom vodíku nebo atom halogenu a

X představuje vodík nebo halogen. vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

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

R₁, R₂ a X mají shora uvedený význam, redukuje a na takto získanou dihydrosloučeninu se působí, popřípadě bez její meziizolace, bází.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se redukce provádí katalytickou hydrogenací.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použije paládiového katalyzátoru v tlumeném prostředí, přednostně v přítomnosti octanu sodného a kyseliny octové.