



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

246096

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 213/89

(22) Přihlášeno 15 02 84

(21) [PV 10306-84]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 02 83
(83 02380) Francie

(40) Zveřejněno 13 02 86

(45) Vydáno 15 12 87

(72)

Autor vynálezu ESTEVE SOLER JOSÉ dr., BARCELONA (Španělsko)

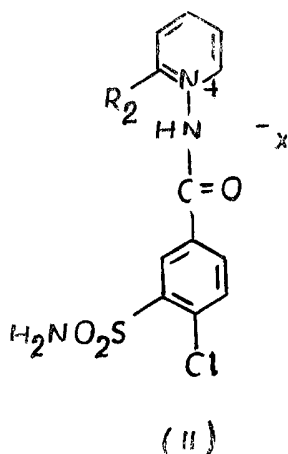
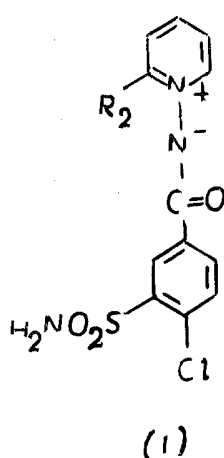
(73)

Majitel patentu PROVESAN S.A., ŽENEVA (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby betainů N-iminopyridinia

1

Vynález se týká způsobu přípravy betainů N-iminopyridinia a inertních solí hydroxidu aminopyridinia, které mají farmaceutické působení. Tyto nové deriváty odpovídají obecnému vzorci I a ve formě solí obecnému vzorci II



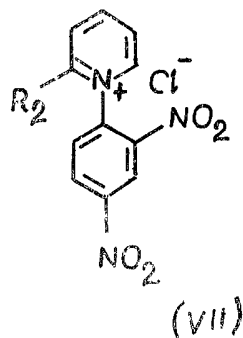
kde znamená

R₂ karbamoylovou skupinu nebo vodík a
X⁻ anion farmaceuticky vhodné kyseliny.

2

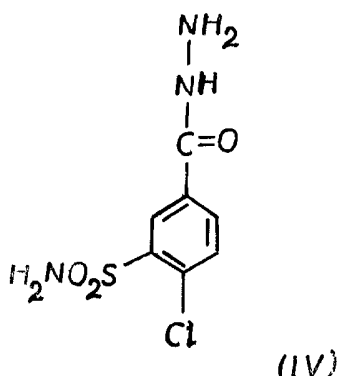
Jako reprezentativní příklady aniontů farmaceuticky vhodných kyselin se uvádějí anionty minerálních kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, dusičná, sírová a fosforečná, a anionty organických kyselin, jako je kyselina octová, citrónová, šťavelová, mléčná, vinná methansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová a cyklohexylsulfaminová.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde R₂ má shora uvedený význam, který je vyznačený tím, že se nechává reagovat N-(2,4-dinitrofenyl)-pyridiniumchlorid obecného vzorce VII



kde

R₂ má shora uvedený význam, s monosubstituovaným hydrazinem vzorce IV



v přítomnosti terciárního aminu, například triethylaminu, k vázání protonů.

N-(2,4-dinitrofenyl)pyridiniumchloridy (Zinckeho soli) obecného vzorce VII se získají například reakcí 1-chlor-2,4-dinitrobenzenu s odpovídajícím pyridinem (viz Z. Zincke, G. Henser a W. Möller, Ann. 1904, 333, 296).

Reakcí N-(2,4-dinitrofenyl)pyridiniumchloridu obecného vzorce VII s monosubstituovaným hydrazinem vzorce IV a s terciárním aminem, který váže protony, se získají příslušné betainy obecného vzorce I. Tyto betainy obecného vzorce I se pak mohou reakcí s farmaceuticky vhodnou kyselinou (H^+X^-) v prostředí vhodného rozpouštědla, jako je alkohol nebo keton, převádět na odpovídající N-aminopyridiniové soli obecného vzorce II. V uváděných obecných vzorcích mají jednotlivé symboly vždy shora uvedený význam.

Vzhledem k dobré diuretické účinnosti a velmi malé toxicitě se sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, a sloučenin obecného vzorce II používá jako léčiv, podávaných jak v terapii humánní, tak veterinární.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I a II objasňují následující příklady, které však vynález nijak neomezuje.

Příklad 1

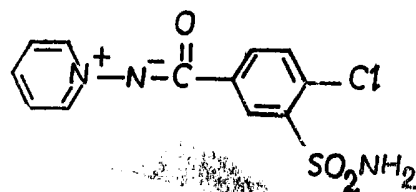
Příprava 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-amino]pyridiniumhydroxidu ve formě inertní soli

Pod zpětným chladičem se po dobu dvou hodin udržuje na teplotě varu roztok N-(2,4-dinitrofenyl)pyridiniumchloridu (8,4 g, 0,03 molu), 4-chlor-3-sulfamoylbenzoylhydrazidu (7,5 g, 0,03 molu) a triethylaminu (3,2 g, 0,032 molu) v ethanolu (250 ml).

Směs se nechá vychladnout, vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje se postupně ethanol, vodou, znovu ethanol a nako-

nec ethyletherem. Takto získaná sraženina se zahřívá ve 250 ml směsi dioxanu a vody (4:1) pod zpětným chladičem při teplotě varu po dobu 24 hodin a potom se dioxan odpaří za sníženého tlaku. Na zbytek se působí zředěnou chlorovodíkovou kyselinou a reakční směs se pak zfiltruje. Vodný roztok se neutralizuje hydroxidem sodným za stálého míchání v průběhu dvou hodin. Reakční směs se ochladí stáním a získá se sraženina, která se překrystaluje z vodného ethanolu.

Získá se 6,2 g (66 % teorie) inertní soli 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]pyridiniumhydroxidu vzorce



Teplota tání je 225 až 226 °C.

Spektroskopické údaje:

IČ (KBr):

1625, 1600, 1550, 1355, 1335, 1160 cm^{-1} ;

1H NMR, δ , [DMSO d_6]:

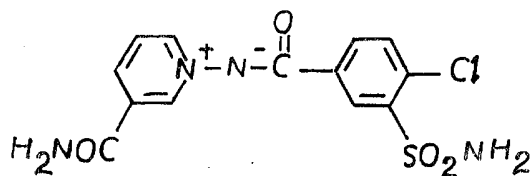
7,27 — 8,30 (n, 7H);

8,60 — 8,95 (m, 3H).

Příklad 2

Příprava 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-amino]-3-karbamoylpyridiniumhydroxidu ve formě inertní soli

Při teplotě místnosti se míchá po dobu šesti hodin roztok 3-karbamoyl-1-(2,4-dinitrofenyl)pyridiniumchloridu (6,5 g, 0,02 molu), 4-chlor-3-sulfamoylbenzoylhydrazidu (5 g, 0,02 molu) a triethylaminu (2,15 g, 0,021 molu) v methanolu (50 ml). Vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje se postupně methanolem, vodou a znovu methanolem a nakonec ethyletherem. Získaná tuhá látka se suspenduje ve směsi dioxanu a vody (4:1) (100 ml) a zahřívá se pod zpětným chladičem po dobu 15 hodin, načež se dioxan za sníženého tlaku odpaří. Zbytek se okyselí zředěnou chlorovodíkovou kyselinou a potom se odfiltruje a promyje se vodou. Získaná sraženina se míchá s ethanol, za varu a za tepla se zfiltruje. Sraženina se míchá se zředěným roztokem hydroxidu sodného po dobu jedné hodiny, zfiltruje se a promyje se vodou. Tak se získá 4,1 g (57 % teorie) inertní soli 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]-3-karbamoylpyridiniumhydroxidu vzorce:



Teplota tání je 273 až 274 °C.

Spektroskopické údaje:

IČ (KBr):

1700, 1638, 1595, 1545, 1355, 1335,
1175 cm⁻¹;

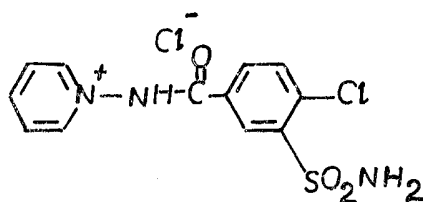
¹H NMR, δ, [DMSO /d₆/]:

7,5 — 8,75 (m, 9H);
8,9 (d, 1H);
9,18 (s, 1H).

Příklad 3

Příprava 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-amino]pyridiniumchloridu

Za současného míchání se přidá 10 ml nasyceného roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethanolu k roztoku vnitřní soli 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]pyridiniumhydroxidu (3,1 g, 0,01 molu) v ethanolu (80 ml). Po míchání po dobu jedné hodiny se vytvořená sraženina odfiltruje a promyje se ethanolem. Získá se tak 3,2 g (91 % teorie) 1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]pyridiniumchloridu vzorce:



Teplota tání je 247 až 249 °C.

Spektroskopické údaje:

IČ (KBr):

1680, 1348, 1162 cm⁻¹;

¹H NMR, δ, [DMSO /d₆/]:

7,84 (d, 1H);
8,24 — 8,48 (m, 3H);
8,69 — 8,82 (m, 2H);
9,28 (d, 2H);
11,2 (é, 3H).

Diuretická účinnost

Metoda podle R. M. Taylora, J. G. Toplisse, J. Med. Pharm. Chem. 1962, 4, 312: Používá se samců krys Sprague-Dawley (HC/CFY) o hmotnosti 150 až 200 g. Před započítím testu se zvířatům přestane 16 hodin podávat krmivo a pití; produkty se podávají v suspenzi 0,5% karboxymethylcelulózy v roztoku 0,9% chloridu sodného pomocí požerákové sondy v množství 50 ml/kg tělesné hmotnosti. Zvířata se umístí do jednotlivých metabolických klíček a sbírá se celkové množství moče vyloučené po 1, 2, 3, 4, 6 a 8 hodinách.

V moči se stanovují tyto parametry: objem (ml/kg); sodík a draslík (mekv/kg/8 hodin) (plamenový fotometr); chlorid (mekv/kg/8 h) (chloridometr); pH/8 hodin (pH metr) a osmotický tlak (mosmol/kg/8 h) (osmometr).

Kontrolní zvířata dostanou suspenzi 0,5% karboxymethylcelulózy v 0,9% roztoku chloridu sodného v množství 50 ml/kg tělesné hmotnosti.

Pomocí statistického testu „t“ podle Studenta pro nezávislé hodnoty se srovnávají hodnoty shora uvedených parametrů s nasazenými podíly v dávce 40 mg/kg a s kontrolním podílem. Uvažuje se, že produkt má diuretickou účinnost, když rozdíl mezi kontrolním podílem a nasazeným podílem je výrazný (P < 0,05) (Blin, C. I., 1970, „Statistics in Biology“ sv. II., Mc Graw-Hill, New York).

V následující tabulce I jsou uvedeny objemy vyloučené moči v různých intervalech doby po podání 40 mg/kg různých sloučenin připravených způsobem podle vynálezu.

V následující tabulce II jsou udávány různé parametry (sodík, draslík, chlor, hodnota pH, osmotický tlak) měřené v celkově vyloučené moči během 8 hodin po podání 40 mg/kg některých sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu.

Tabulka I

Produkt	Vylučování moči (ml/kg)					
	1 hodina	2 hodiny	3 hodiny	4 hodiny	6 hodin	8 hodin
Kontrola	4,4	12,3	17,2	21,3	25,0	27,6
Příklad 1	7,3 ⁺	15,2 n. v.	27,6 ⁺⁺⁺	35,4 ⁺⁺⁺	40,5 ⁺⁺⁺	44,5 ⁺⁺⁺
Příklad 2	5,8 n. v.	8,6 n. v.	19,5 n. v.	24,2 n. v.	31,1 n. v.	37,5 ⁺
Chlortalidone	8,7 ⁺⁺⁺	21,0 ⁺⁺⁺	30,9 ⁺⁺⁺	37,6 ⁺⁺⁺	45,6 ⁺⁺⁺	49,8 ⁺⁺⁺

n.v.: nevýrazný ($P > 0,05$); ⁺: výrazný ($P < 0,05$); ⁺⁺vysoce výrazný ($P < 0,01$); ⁺⁺⁺: velmi vysoce výrazný ($P < 0,001$).

Tabulka II

Produkt	Vylučování moči (8 hodin)				
	Na	K	Cl	pH	Osmotický tlak
Kontrola	5,6	1,2	6,4	6,1	20,7
Příklad 1	8,3 ⁺⁺⁺	1,5 ⁺⁺	9,2 ⁺⁺⁺	6,6 ⁺	25,5 ⁺⁺⁺
Příklad 2	6,6 n. v.	1,1 n. v.	7,0 n. v.	6,2 n. v.	20,8 n. v.
Chlortalidone	9,3 ⁺⁺⁺	1,9 ⁺⁺⁺	10,8 ⁺⁺⁺	6,6 ⁺	29,9 ⁺⁺⁺

Jako neomezující příklad jsou v tabulce III uváděny účinné dávky padesát (ED₅₀) odpovídající objemu moči a osmotickému

tlaku sloučenin připravených podle příkladu 1 ve srovnání s chlortalidonem.

Tabulka III

Výrobek	ED ₅₀ mg/kg ⁽¹⁾ objem moči ml/kg/8 hodin	osmotický tlak mosmol/kg/8 hodin
Příklad 1	4,1	1,9
Chlortalidone	6,9	7,7

⁽¹⁾Hodnota ED₅₀ byla vypočtena z křivky znázorňující pokles desetinného logaritmu dávky k procentu získaného účinku

Akutní toxicita

Albinním myším CFLP-RE o hmotnosti 20 až 25 g a krysám Sprague-Dawley CFY-RE o hmotnosti 125 až 175 g se orální cestou podá produkt v suspenzi 5% arabské klovatiny. Podaný objem je u myší 25 ml/kg vedle maximální dávky 12 800 mg/kg, která se podá v objemu 50 ml/kg, a 10 ml/kg u krys vedle maximální dávky 12 800 mg/kg, která se podá v objemu 30 ml/kg.

Nelze stanovit letální dávku, protože nenastává úhyn. V humánní terapii je předpokládána dávka sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, přibližně 20 až 60 mg/den, podávaných například ve formě pastilek.

Pastilky, jako příkladná lékárenská forma sloučenin obecného vzorce I, se připravují v následujícím složení:

Příklad složení pastilek:

Složka	gramy
1-[(4-chlor-3-sulfamoylbenzoyl)amino]-2,4,6-trimethylpyridiniumhydroxid ve formě inertní soli	0,0200
laktóza	0,1015
škrob	0,0270
mikrokrytalická celulóza	0,0180
předželatinovaný škrob	0,0054
polyvinylpyrrolidon	0,0054
stearan hořečnatý	0,0018
koloidní oxid křemičitý	0,0009
celkem	0,1800 g

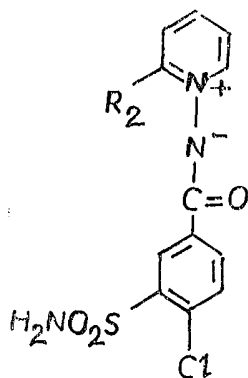
Farmaceutické směsi, obsahující jako účinnou látku sloučeninu obecného vzorce I, vyráběnou způsobem podle vynálezu, lze vzhledem k jejich salidiuretickým vlastnostem používat s dobrým výsledkem k léčení edémů srdečních, ledvinových a jaterních, k léčení srdeční nedostatečnosti a arteriální hypertenze a k zajištění blokování laktace.

Rozumí se samo sebou, že farmaceutické

směsi, obsahující sloučeniny obecného vzorce I, vyráběné způsobem podle vynálezu, mohou obsahovat jako účinnou složku jednu nebo několik sloučenin obecného vzorce I, vyráběných způsobem podle vynálezu, spolu s jinými účinnými látkami, které mají jiné nebo doplňující působení, jako například látku s betablokujícím účinkem, již se používá k léčení hypertenze.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

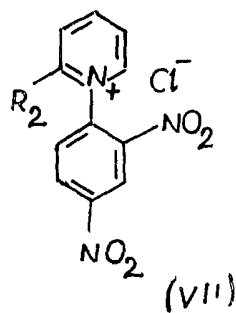
Způsob přípravy betainů N-iminopyridinia obecného vzorce I



(I)

kde

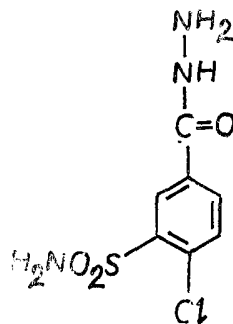
R₂ znamená karbamoylovou skupinu nebo vodík, a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se nechá reagovat N-(2,4-dinitrofenyl)pyridiniumchlorid obecného vzorce VII



(VII)

kde

R₂ má shora uvedený význam, s monosubstituovaným hydrazinem vzorce IV



(IV)

v přítomnosti terciárního aminu, například triethylaminu, k vázání protonů, načež se popřípadě získaný betain nechává reagovat s kyselinou na farmaceuticky vhodnou sůl.