



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

(11) 264265

(13) B2

(21) PV6686-85
(22) Přihlášeno 20 09 84
(30) Právo přednosti od 20 09 83
HU 3242/83
(40) Zveřejněno 15 02 88
(45) Vydáno 15 07 89

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

(72)
Autor vynálezu

MESSMER ANDRÁS dr., BÁTORI SÁNDOR dr., HAJÓS GYÖRGY dr.,
BENKÓ PÁL dr., FURDYGA ÉVA, PETÖCZ LUJZA dr., GRASSER
KATALIN dr., KOSOCZKY IBOLYA dr., SZIRT ENIKŐ, BUDAPEŠT (HU)

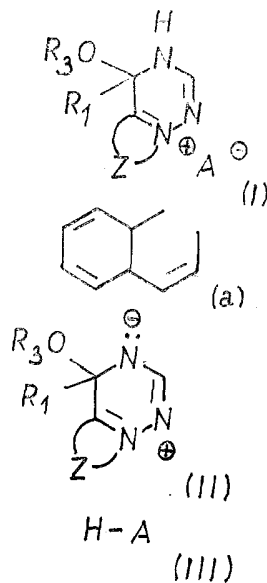
(73)
Majitel patentu

EGYT GYÓGYSZERVEGYÉZETI GYÁR, BUDAPEŠT (HU)

(54)

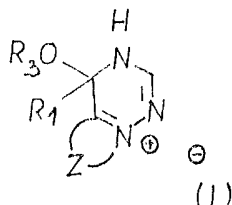
Způsob přípravy kondenzovaných derivátů as-triazinu

(57) Způsob přípravy kondenzovaných derivátů as-triazinu obecného vzorce I, kde R_1 představuje fenylyskupinu, která je popřípadě substituována jedním atomem halogenu, R_3 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, Z představuje buta-1,3-dienylskupinu nebo skupinu vzorce (a) a A^- představuje anion odvozený od farmaceuticky vhodné anorganické nebo silné organické kyseliny, reakcí sloučeniny obecného vzorce II, kde R_1 , R_3 a Z mají shora uvedený význam, s kyselinou obecného vzorce III, kde A má shora uvedený význam, a v takto získané sloučenině obecného vzorce I se popřípadě vymění anion A^- za jiný anion A^- . Sloučeniny obecného vzorce I vykazují užitečné farmakologické vlastnosti, zejména antiarrhythmický a antidepresantní účinek.



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

Konkrétně se vynález týká nových kondenzovaných derivátů as-triazinu obecného vzorce I

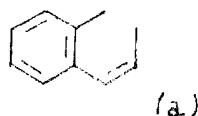


kde

R₁ představuje fenylskupinu, popřípadě substituovanou jedním atomem halogenu,

R₃ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

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



a

A⁻ představuje anion odvozený od farmaceuticky vhodné anorganické nebo silné organické kyseliny.

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.). Pod pojmem halogen se rozumějí atomy fluoru, chloru, bromu a jodu.

Přednostními sloučeninami obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, ve kterých R₃ s výhodou znamená atom vodíku.

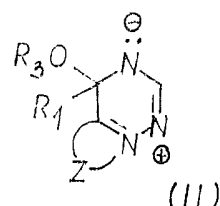
Obzvláště výhodnými reprezentativními sloučeninami obecného vzorce I jsou následující deriváty:

1-[4-chlorfenyl]-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniummethansulfonát,

1-[4-chlorfenyl]-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumchlorid.

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

R₁, R₃ a Z mají shora uvedený význam, nechá reagovat s kyselinou obecného vzorce III



kde

A má shora uvedený význam, a v takto získané sloučenině obecného vzorce I se popřípadě anion A⁻ vymění za jiný anion A⁻.

Při způsobu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce II nechává reagovat s kyselinou obecného vzorce III. S výhodou se přitom používá takové kyseliny obecného vzorce III, která obsahuje požadovaný anion A⁻. Kyseliny obecného vzorce III se používá v ekvimolárním množství nebo v mírném přebytku. Jako reakčního prostředí se přednostně používá takových inertních organických rozpouštědel, ve kterých je kyselina obecného vzorce III dostatečně rozpustná. Přednostně se pracuje v nižším alkanolu (například methanolu nebo ethanolu). Reakce probíhá již při teplotě okolí, ale může se pracovat i za mírného zahřívání.

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 látky obecného vzorce II jsou nové a jsou popsány v čs. patentu č. 264 262.

Nové sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovat 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 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 stearam hořečnatý, natriumlaurylsulfát nebo mastek)

nebo jiné přísady (například citran sodný, uhličitán 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 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 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.

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce I.

Tabulka I

Toxicita na myších

Zkoušená sloučenina	LD ₅₀ mg/kg p.o.
sloučenina A	410
sloučenina B	560
sloučenina C	590
referenční sloučenina D	600
Amitriptylin	225

2. Akutní toxicita na krysách

Zkouška popsaná v odstavci 1. se opakuje pouze s tím rozdílem, že doba pozorování je 14 dnů a zvířata se chovají v klecích o rozměrech 30 X 39 X 12 cm po pěti kusech.

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce II.

Tabulka II

Toxicita na krysách

Zkoušená sloučenina	LD ₅₀ mg/kg p.o.
sloučenina A	1 300
sloučenina B	asi 1 100
sloučenina C	asi 1 030

3. 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 III.

Tabulka III

Antagonismus vůči tetrabenazinové ptosi na myších a krysách

Zkoušená sloučenina	Myši		Krysy	
	ED ₅₀ mg/kg	Ther. index	ED ₅₀ mg/kg	Ther. index
sloučenina A	0,3	1 367	0,3	4 333
sloučenina B	0,3	1 867	1,0	1 100
sloučenina C	2,9	203	4,5	191
referenční sloučenina D	3,2	188	5,6	179
Amitriptylin	12,0	19	11,5	46

4. 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 zkouše-

ná sloučenina. Počítají se zvířata vykazující ptosi až do odeznění účinku. Vyhodnocení výsledků se provádí způsobem uvedeným v předcházející zkoušce s ptosí (zkouška 3). Výsledky jsou souhrnně uvedeny v následující tabulce IV.

Tabulka IV

Antagonismus vůči reserpinové ptosi na krysách

Zkoušená sloučenina	Krysy	
	ED ₅₀ mg/kg	Ther. index
sloučenina A	14	92,8
sloučenina B	28	39,3
sloučenina C	21	49,0
referenční sloučenina D	asi 60	16,7
Amitriptylin	asi 140	3,6

5. Antiarrhythmický účinek na krysách

Zkouška se provádí modifikovanou metodou podle Marmó 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. 5 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 intravenózně 2 minuty před podáním akonitinu, nebo orálně 1 hodinu před podáním akonitinu.

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce V.

Tabulka V

Antiarrhythmický účinek na krysách

Zkoušená sloučenina	ED ₅₀ mg/kg		Ther. index
	i.v.	p.o.	
sloučenina A	0,9	40	32,5
sloučenina B	1,6	30	27,5
Lidokain	4,0 (23,4 %)	120 (3,5 %)	Therapeutický index nelze z těchto dat vypočítat; žádná ak- tivita

6. Účinek na krevní tlak

Při intravenosním podání narkotizovaným kočkám vyvolávají zkoušené sloučeniny rovnoměrné, dlouhodobé zvýšení tlaku o 2,66 až 4 kPa.

spasmolytické, lokálně anestetické, analgetické, protizánětlivé a trankvilizačně sedativní vlastností. Některé sloučeniny obecného vzorce I vykazují rovněž tremorin-antagonistický účinek.

Protizánětlivý účinek na krysách

7. Další účinky

Kromě shora uvedených účinků byly u sloučenin obecného vzorce I pozorovány též

Do plantárního povrchu zadní tlapky krysy o hmotnosti 150 až 180 g se injikuje 1%

carrageninu. Pomocí plethysmometru se změřil objem tlapy před a 3 hodiny po podání dráždivého činidla. 1 hodinu před podáním dráždivého činidla se zvířatům podá zkoušená sloučenina nebo jen nosič (kon-

trolní pokus). Vzhledem k různé rozpustnosti se jako pomocného činidla používá povrchově aktivní látka Tween 80.

Výsledky jsou souhrnně uvedeny v tabulce VI.

Tabulka VI

Protizánětlivý účinek na kryších

Zkoušená sloučenina	Inhibiční účinek ED ₅₀ mg/kg	Ther. index
sloučenina A	24,5	53,1
referenční sloučenina D fenylbutazon	nelze určit, žádný účinek asi 90,0	— 5,3

Antitremorinový účinek na myších

Myším se podá i. p. 20 mg/kg tremorinu a po 45 minutách se zjišťuje vyvolaný cha-

rakteristický 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	Antitremorinový účinek ED ₅₀ mg/kg	Ther. index
sloučenina B	6	93,3
referenční sloučenina D	neúčinná	—

Pro zkoušení bylo použito následujících sloučenin:

sloučenina A = 1-(4-chlorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1a]isochinoliniummethansulfonát

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

sloučenina B = 1-(4-chlorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumchlorid

Lidokain = α -diethylamino-2,6-dimethyl-acetanilid

sloučenina C = 1-(4-chlorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1a]isochinoliniumbromid

Fenylbutazon = 4-butyl-1,2-difenyl-3,5-pyrazolidindion.

referenční sloučenina D = 1-(4-chlorfenyl)-as-triazino-[6,1-a]isochinoliniumbromid
[DOS č. 3 128 386]

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

Tabulka

Akutní toxicita na myších	LD ₅₀ asi 500 mg/kg p. o.	
Antagonismus proti tetrabenazínové ptosi na myších	ED ₅₀ mg/kg p. o.	1,0
Antagonismus proti tetrabenazínové ptosi na kryších	ED ₅₀ mg/kg	1,4
Antagonismus proti reserpínové ptosi na myších	ED ₅₀ mg/kg	9,0
Antagonismus proti reserpínové ptosi na kryších	ED ₅₀ mg/kg	12,0
Lokálně anestetický účinek	EC ₅₀	0,18
Antiarrhythmický účinek proti akonitové arrhythmii 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 též vhodný jako antiarrhythmické činidlo a jako lokální anaesthetikum.

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. 3 128 385, a to jak pokud se týče absolutní dávky, tak pokud se týče terapeutického indexu při testu antagonismu vůči tetrabenzinu na myších a krysách.

Při zkoušce aktivity v případě reserpinové ptose je účinnost nových sloučenin podle vynálezu 2 až 6-krát 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, spasmolytické, protizánětlivé 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 orální 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-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumchloridu

K roztoku 3,1 g (0,01 molu) 1-(4-chlorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-ium-2-(1H)idu a 15 ml methanolu se při teplotě místnosti přidá 11 ml kyseliny chlorovodíkové (1 mol). Po půlhodině se produkt vysráží přidávkou vody. Získají se tak 3 g požadované sloučeniny. Výtěžek je 87 %, teplota tání 227 až 228 °C.

Příklad 2

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

Postupuje se způsobem uvedeným v příkladu 1 pouze s tím rozdílem, že se použije 3,23 g (0,01 molu) 1-(4-chlorfenyl)-1-methoxy-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-ium-2-(1H)idu. Výtěžek je 85 %, teplota tání 158 až 160 °C.

Příklad 3

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

3,55 g (0,0081 molu) 1-(4-chlorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumbromidu se nechá reagovat s 2,22 g (0,0022 molu) ethansulfonové kyseliny v 50 ml acetonitrilu. Reakční směs se odpaří do sucha a zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Po ochlazení se získá 3,3 g požadované sloučeniny, která se vysráží ve formě prismatických krystalů. Výtěžek je 86 procent, teplota tání 187 až 188 °C.

Příklad 4

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

Na 2,6 g (0,01 molu) 1-(4-chlorfenyl)-1-hydroxypyrido[2,1-f]-as-triazin-(5)-ium-2-(1H)idu se při teplotě místnosti působí 11 ml 1M kyseliny chlorovodíkové v 15 ml ethanolu. Po krátkém míchání se směs zředí vodou a pak se přidá 6 ml 70% kyseliny chloristé. Získá se 2,1 g titulní sloučeniny. Výtěžek: 59 %, teplota tání 254 až 255 °C.

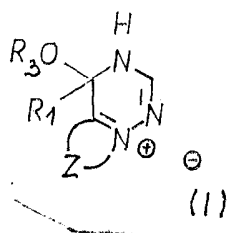
Příklad 5

1-fenyl-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumperchlorát

Na 2,74 g (0,01 molu) 1-fenyl-1-hydroxy-as-triazino[6,1-a]isochinolin-5-ium-2-(1H)idu se při teplotě místnosti působí 11 ml 1M kyseliny chlorovodíkové v 15 ml ethanolu. Reakční směs se půl hodiny míchá, pak se zředí vodou a přidá se 6 ml 70% kyseliny chloristé. Získá se 2,6 g titulní sloučeniny. Výtěžek: 70 %, teplota tání: 245 až 246 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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

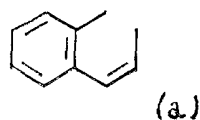


kde

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

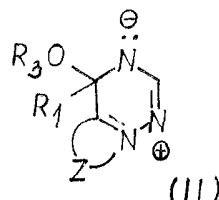
R₃ představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

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



a

A⁻ představuje anion odvozený od farmaceuticky vhodné anorganické nebo silné organické kyseliny, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde R₁, R₃ a Z mají shora uvedený význam, nechá reagovat s kyselinou obecného vzorce III



kde

A má shora uvedený význam, 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 vychází ze sloučenin definovaných v bodu 1 za vzniku 1-[4-chlorfenyl]-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazin[6,1-a]isochinoliummethansulfonátu nebo -chloridu.