



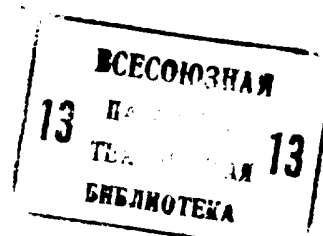
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1409131** **A3**

(51)4 C 07 D 471/04 // A 61 K 31/53

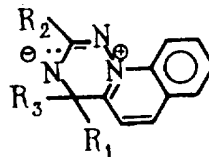
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 3964105/23-04
(62) 3793145/23-04
(22) 16.10.85
(23) 20.09.84
(31) 3243/83
(32) 20.09.83
(33) HU
(46) 07.07.88. Бюл. № 25
(71) Эдьт Дьедьсерведьесети Дьяр (HU)
(72) Андраш Мешмер, Шандор Батори, Дьердь Хайош, Пал Бенко, Ласло Паллош, Луиза Петец, Каталин Грашпер и Енине Сирт (HU)
(53) 547.872.07 (088.8)
(56) Заявка ФРГ № 3128386, кл. C 07 D 253/06, опублик. 1982.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЦВИТТЕРИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

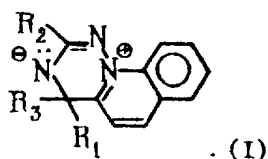
(57) Изобретение относится к способу получения цвиттерионных соединений формулы



где R_1 - галоидфенил; R_2 - H или галоид; R_3 - C_1 - C_4 -алкоксигруппа, обладающих антидепрессивной, антиаритмической, транквилизаторной, анальгетической, местной анестезирующей и антитреморной активностью. Получение целевых соединений ведут из соответствующих солей органических или неорганических кислот и C_1 - C_4 -алкоголята щелочного металла в среде низшего спирта. 7 табл.

(19) **SU** (11) **1409131** **A3**

Изобретение относится к способу получения новых цвиттерионных соединений общей формулы



где R_1 - галоидфенил;
 R_2 - водород или галоид;
 R_3 - C_1-C_4 алкоксигруппа, обладающих антидепрессивной, антиаритмической, транквилизаторной, анальгетической, местной анестезирующей и антитреморной активностью.

Цель изобретения - получение новых производных аз-триазины, обладающих более широким спектром биологической активности, чем известный структурный аналог - 1-(4-хлорфенил-аз-триазино)6,1-а)изохинолиний-бромид.

Пример 1. Получение 1-(4-хлорфенил)-1-этокси-3-хлор-аз-триазино(6,1-а)изохинолин-5-иум-2-(1H)-ида.

К раствору 5 г (0,012 моль) перхлората 1-(4-хлор-фенил)-3-хлор-аз-триазино(6,1-а)изохинолиния в 50 мл этанола добавляют раствор этилата натрия, содержащего 0,012 моль натрия. В результате получают 3,2 г целевого соединения в виде желтых кристаллов. Выход 72%. Т. пл. 283-284°C.

Пример 2. Получение 1-(4-хлорфенил)-1-метокси-аз-триазино(6,1-а)изохинолин-5-иум-2-(1H)-ида.

Действуют по примеру 1, с той разницей, что в качестве исходных соединений используют перхлорат 1-(4-хлорфенил)-аз-триазино(6,1-а)изохинолиния и метанол. В результате получают целевое соединение с выходом 83%. Т. пл. 158-159°C.

Пример 3. Получение 1-(4-фторфенил)-1-этокси-аз-триазино(6,1-а)-изохинолин-5-иум-2-(1H)-ида.

3,85 г (0,01 моль) этансульфоната 1-(4-фторфенил)-аз-триазино(6,1-а)-изохинолиния растворяют в 50 мл этанола и прибавляют при охлаждении раствор этилата натрия, содержащего 0,012 моль натрия. Выделяют 3,0 г целевого соединения. Выход 90%. Т. пл. 158-159°C.

Определение острой токсичности в опытах на мышах. Опыты проводили на самцах и самках белых мышей весом 18-22 г вида CFLP. После орального введения активного вещества животных наблюдали в течение 7 дн. Каждая группа состояла наполовину из самцов и наполовину из самок. Животных держали в пластиковых коробках (39×12×12 см) на древесных опилках при комнатной температуре. Животные получали стандартный корм и водопроводную воду в достаточном количестве. Токсичность рассчитывали по методу Lechtfield-Wilcoxon.

Испытуемые соединения вводили в виде суспензий, приготовленных на 0,5%-ном растворе карбоксиметилцеллюлозы.

Полученные результаты приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Испытуемое соединение	ED ₅₀ , мг/кг
A	1000
B	420
Амитриптилин	225
D (сравнительное)	600

Тетрабеназинптозисный антагонизм, определяемый в опытах на мышах и крысах при оральном введении. Испытуемое соединение вводили животным орально. Каждая группа подопытных животных состояла из 10 мышей. Через 30 мин животным вводили внутривенно 50 мг/кг тетрабеназина и определяли в каждой группе количество животных с птозом (с закрытыми веками).

Оценку полученных результатов проводили следующим образом. Рассчитывали на основании всех измерений среднюю величину птоза и выражали отклонение от среднего значения, полученного в контрольном опыте (торможение), в процентах.

Полученные результаты приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Испытуемое соединение	ED ₅₀ , мг/кг	Мыши Терапевти- ческий ин- декс	Крысы, ED ₅₀ , мг/кг
A	0,50	2000	5,5
B	0,25	1680	0,6
Амитриптилин	12,0	19	11,50
D (сравнитель- ное)	3,2	188	5,6

Антагонистическое действие при птозе, вызываемом резерпином, определяемое на мышах при оральном введении.

Подопытным животным (по 10 мышей в каждой группе) подкожно вводили 6 мг/кг резерпина. Через 60 мин после этого животным орально вводили испытуемое соединение. Через 60 и 120 мин определяли количество животных с птозом. Оценку проводили аналогичным образом.

Полученные результаты представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Испытуемое соединение	ED ₅₀ , мг/кг	Терапевти- ческий ин- декс
A	5,0	200
B	1,5	280
D (сравни- тельное)	Более 120	Менее 5,0
Амитриптилин	65,0	3,45

Антагонистическое действие при птозе, вызываемом резерпином (на крысах).

Крысам (по 10 животных в каждой группе) вводили подкожно резерпин в количестве 2,5 мг/кг. Через 60 мин им вводили испытуемое соединение и через каждый час, вплоть до прекращения действия, определяли количество животных с птозом. Оценку проводили аналогичным образом.

Полученные данные сведены в табл. 4.

Т а б л и ц а 4

Испытуемое соединение	ED ₅₀ , мг/кг
A	35 р.о.
B	34.
D (сравнительное)	60
Амитриптилин	Около 140

Потенцирование иохимбиновой токсичности (на мышах). Животным (по 10 мышей в каждой группе) вводили испытуемое соединение. Через 1 ч животным каждой группы вводили внутривенно близкую к смертельной дозу иохимбина в количестве 20 мл/кг. Через 1 ч и 24 ч определяли количество погибших животных.

Полученные результаты приведены в табл. 5.

5
Т а б л и ц а 5

Испытуемое соединение	ED ₅₀ , мг/кг	Терапев- тический индекс
A	4,0	250
B	1,2	350
Амитриптилин	12,5	18

Антиаритмическое действие (на крысах). Опыты проводили по модифицированному методу Магто. Животным под наркозом (этиуретан, внутривенно, 1,2 г/кг) вводили внутривенно аконитин в количестве 75 мг/кг. Изменения ЭКГ регистрировала в течение 5 мин после введения аконитина по стандартной методике и оценивали по 6-балльной (от 0 до 5) шкале. Предварительно (за 2 мин внутривенно или за 1 ч орально) животным вводили испытуемое соединение.

Полученные результаты приведены в табл. 6.

Т а б л и ц а 6

Испытуемое соединение	Доза, мг/кг	Торможение, %
A	1	40,5
B	1	44,3
Лидокаин	4	23,4

Антитреморное действие (на мышах). Подопытным животным вводили внутривенно треморин в количестве 20 мг/кг и через 45 мин определяли вызываемое им характерное дрожание. Предварительно, за 1 ч до введения треморина, животным орально вводили испытуемое соединение.

Полученные результаты представлены в табл. 7.

6
Т а б л и ц а 7

Испытуемое соединение	ED ₅₀ , мг/кг	Терапев- тический индекс
A	50	20
B	40	10,5
D (сравнительное)	Неэффективно	

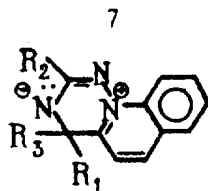
В указанных опытах использовались соединения A: 1-(4-хлорфенил)-1-этоксис-3-хлор-ас-триазино(6,1-а)изохинолин-5-иум-2(1H)-ид; соединение B: 1-(4-хлорфенил)-1-метоксис-ас-триазино(6,1-а)изохинолин-5-иум-2(1H)-ид; амитриптилин: N,N-диметил-3-{добензо[ad]-циклопентадиен-5-илиден}-пропиламин; сравнительное соединение D: 1-(4-хлорфенил)-ас-триазино(6,1-а)изохинолиний-бромид.

Из результатов опытов следует, что предлагаемые соединения обладают высокой антидепрессивной и антиаритмической активностью. По всей активности (как в отношении абсолютной дозы, так и по терапевтическому индексу; опыты по определению антагонистического действия в отношении тетрабеназина на мышах и крысах) они в несколько раз превосходят наиболее активные из известных соединений.

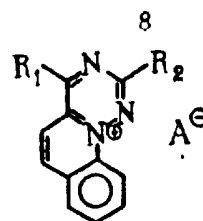
Как показали опыты по определению птоза, вызываемого резерпином, предлагаемые соединения превосходят сравнительное соединение. Кроме того, качественно отличаются от структурного аналога спектром действия. Об этом свидетельствует их благоприятная с терапевтической точки зрения транквилизаторная, анальгетическая, местная анестезическая и антитреморная активность. Дневная доза соединений общей формулы (I) зависит от различных факторов и может варьироваться в широких пределах. В среднем оральная доза находится обычно в пределах 5-150 мг. В крайних случаях она может быть увеличена до 300 мг. Парентеральная доза обычно находится в пределах 5-50 мг.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения цвиттерионных соединений общей формулы



где R_1 - галоидфенил;
 R_2 - водород или галоид;
 R_3 - C_1 - C_4 -алкоксигруппа,
 отличающийся тем, что
 соединение общей формулы



5

где R_1 , R_2 имеют указанные значения;
 A - анионорганической или
 минеральной кислоты,
 10 подвергают взаимодействию с C_1 - C_4 -
 алколятом щелочного металла в сре-
 де низшего спирта.

Редактор А. Козорез Составитель Г. Коннова
 Техред М. Ходанич Корректор В. Гирняк

Заказ 3363/58 Тираж 370 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4