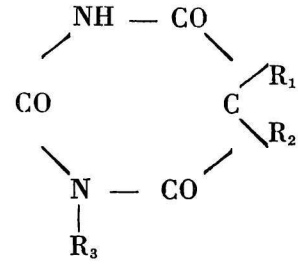
CHEMICKÉ ZVESTI č. 3–4
Ročník V Marec-Apríl 1951

Hypnoticky účinné triazény

I. JEŽO, Fr. SELECKÝ J. TAMCHYNA.

Chémia barbiturových kyselín je už neobyčajne bohatá a aj naše znalosti o farmakodynamických vlastnostiach najrozmanitejších odvodenín barbiturovej kyseliny sú veľmi podrobné. Sú popísané tie najrôznejšie možnosti substitúcie barbiturovej kyseliny a spracované závislosti medzi chemickou štruktúrou a pôsobením na živý organizmus. Tak sa došlo k látkam, ktoré podľa druhu substitúcie barbiturovej kyseliny pôsobia buď dlho — až vyše 12 hodín — alebo neobyčajne krátko — prakticky niekoľko minút po intravenóznom podaní. Tieto substitúcie možno odvodiť z obecného vzorca:

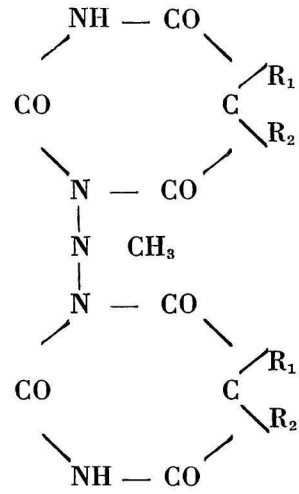


kde R_1, sú alifatické (nasýtené i nenasýtené) aromatické a hydroaromatické radikále, prípadne substituované radikále (napr. halogénované), R_3 býva obyčajne iba metyl alebo vodík, pretože vyššie substitúcie neprinášajú výhodné zmeny farmakodynamických vlastností. Aj karbamidový kyslík možno nahradiť sírou a získať tak niektoré cenné tiobarbiturové odvodeniny.

Najzákladnejšiu zmenu farmakodynamického pôsobenia prináša práve substitúcia na karbamidovom dusíku. Ak je R_3 napríklad metylová skupina, potom príslušný derivát nasadzuje hypnotické pôsobenie neobyčajne rýchle, účinok však trvá veľmi krátko v dôsledku rýchleho rozpadu celej molekuly v organizme a preto sú tieto deriváty používané ako krátkodobé narkotiká, či ako uspávacie prostriedky pri poruchách zaspania. Podobný účinok javia i tiobarbiturové deriváty.

V snahe nájsť látky, ktorých hypnotický účinok by nasadzoval rýchle (po intravenóznom podaní okamžite), ale pri ktorých by po nasa-

dení hypnotického efektu somnolencia dlhšie trvala, snažili sme sa o takú substitúciu, ktorá by bola akýmsi prechodom medzi substitúciou N-metyl a v N-polohe substituovanou barbiturovou kyselinou. Podarilo sa nám pripraviť látky nového typu, ktoré možno označiť ako deriváty triazénu tohto obecného složenia:



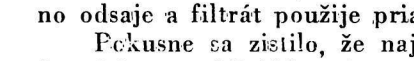
teda dvojnásobný laktam C-substituovaného bis-1,3- (N,N-karbamyl-malonyl)-2-N-metyltriazénu.

Tieto látky možno získať z ľubovoľných substituovaných barbiturových kyselín, kde teda R_1 a R_2 môžu byť nasýtené i nenasýtené alifatické, aromatické alebo hydroaromatické radikále. Sú schopné tvoriť soli či už alkalické alebo s alkylamínmi a v podobe týchto solí ich možno podávať. Vhodným dávkovaním u pokusných zvierat možno dosiahnuť také rýchle nasadenie hypnotického účinku, že už za parenterálneho podania dochádza v niekoľkých sekundách k somnolencii, až k úplnej narkóze. Veľkosťou dávky možno aj regulovať dĺžku spánku u pokusného zvieraťa a to až na čas niekoľkých hodín. Substitúcia v polohách R_1 a R_2 na malonylovom uhlíku spôsobuje značné kvalitatívne i kvantitatívne rozdiely. Zdá sa, že najpriaznivejšie farmakodynamické pôsobenie javia tie deriváty, kde aspoň jeden substituent obsahuje nenasýtenú väzbu v alifatickom reťazci.

Tieto látky sme pripravili pôsobením metyldichlóramínu na barbiturové deriváty v inertnom roztoku za zvýšenej teploty. S výhodou možno použiť také reakčné prostredie (napríklad chloroform), v ktorom za zvýšenej teploty sú východzie substituované barbiturové kyseliny dobre rozpustné a z ktorého ochladením ľahko vykryštalizujú reakciou získané nové deriváty. Je zaujímavé, že tieto látky neobyčajne ľahko kryštalizujú a možno ich tak získať v čistom stave, hoci mnohé deriváty barbiturových kyselín len ťažko kryštalizujú.

Pokusná časť.

Metyldichlóramín vzniká reakciami:



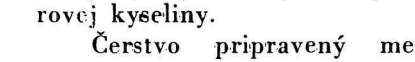
$$CH_3NH_2 \quad HCl + 2\ CaOCl_2 = CH_3NCl_2 + CaCl_2 + Ca(OH)_2 + HCl$$

alebo

$$CH_3NH_2 \quad HCl + 2\ NaClO = CH_3NCl_2 + NaCl + NaOH + H_2O$$

Pre naše preparačné práce sme prípravu metyldichlóramínu modifikovali takto:

30 g pevného metylamínhydrochloridu sa smieša s 300 g chlórového vápna, rozmiešaného s 200 g vody. Reakčná smes sa opatrne zahrieva elektrickým varičom a unikajúce plyny sa silným chladením skondenzujú. Destilát sa chytá do banky, zvonku chladenej smesou alkoholu a pevného CO_2 aspoň na —40° C, pričom však i chladič treba na túto teplotu ochladiť. Získaný produkt je čiastočne znečistený vodou a treba ho opätovne predestilovať za prídavku suchého chlórového vápna, pričom najlepší pomer destilátu k chlórovému vápnu je 1 : 5. Ak by sa táto opätovná destilácia nepreviedla, nastáva rýchly rozklad reakčného produktu podľa reakcie:



$$CH_3NCl_2 + 2H_2O = HCOOH + NH_4Cl + HCl.$$

Konečne získaný produkt je tekutina zlatožltej farby, silného lomu, spec. váha = 1,477 g/20° C, b. v. ≐ 58 —60° C, silne dráždi sliznicu a je veľmi explozívna.

Zohrievanie vodnatej kaše treba regulovať tak, aby nevzniklo veľké množstvo ťažko kondenzovateľných plynov, pretože ľahko dôjde v banke a niekedy už v chladiči k explózii. Reakciu možno konečne upraviť i tak, že pri zachovaní tých istých váhových množstiev sa namiesto vody použije chloroform a to tak, aby pomer chlórového vápna ku chloroformu bol 1 1,1.

V tomto prípade sa reakčná smes varí 30 minút pod zpätným chladičom za dočasného premiešania, potom po ochladnutí sa chlórové vápno odsaje a filtrát použije priamo do ďalšej reakcie.

Pokusne sa zistilo, že najvýhodnejšie reakčné prostredie pre kondenzáciu metyldichlóramínu s derivátmi barbiturovej kyseliny je chloroform, v ktorom je i za studena metyldichlóramín rozpustný a za zvýšenej teploty sú rozpustné pre reakciu použité mnohé deriváty barbiturovej kyseliny.

Čerstvo pripravený metylchlóramín sa rozpustí za studena v bezvodom chloroforme a potom sa pridá derivát kyseliny barbiturovej (napríklad butyletyl allylizopropyl diallybarbiturová kyselina a pod.). Reakčná smes sa pod zpätným chladičom varí 1,5 — 2 hodiny. Po skončení reakcie sa obsah destilačnej banky vyleje do kryštalizačnej misky a nechá sa pri —5 až —10° C vymraziť. Vylúčená kryštalická hmota sa odsaje (chloroform možno použiť do novej várky), potom sa rozmieša s vodou, dobre rozotrie a opätovne odsaje. Pevný zvyšok sa nechá prekryštalizovať z 96%-ného etanolu. Prekryštalizovaný produkt sa odsaje a vysuší vo vákuu nad P_2O_5 aspoň 12 hodinovým státím.

Ak sa reakčná smes nenechá vymraziť a ponechá sa len voľnej kryštalizácii, získa sa mazľavá hmota, preniknutá matečným lúhom a táto sa len veľmi ťažko spracováva pre jej lepivosť. Pri premiešaní s vodou získa sa z nej porózny, nabobtnalý produkt, ktorý je veľmi mäkký a má amorfný charakter.

Príklad 1.

42 g allylizopropylbarbiturovej kyseliny sa rozpustí v 150 — 200 ccm chloroformu, ktorý obsahuje cca 30 g metyldichlóramínu. Po 2 hodinovom vare pod zpätným chladičom sa roztok spracuje ako je vyššie uvedené.

Bod topenia produktu je 114° C.

Výťažok 44,6 g, t. j. skoro kvantitatívne.

0,2341 g látky dalo 0,4820 g CO_2 a 0,1384 g H_2O

16,3 mg látky pri 748 mm Hg, t. = 19° C dalo v = 2,275 ccm N

	C	H	O	N
Vypočítané	56,37%	6,49%	21,47%	15,66%
Najdené	56,19%	6,57%	21,49%	15,75%

Príklad 2.

42,4 g butyletylbarbiturovej kyseliny sa preleje s 200 g toluolu a pridá sa cca 30 g (cca 20 ccm) metyldichlóramínu. K reakčnému prostrediu sa pridá 25 g bikarbonátu sódneho a 0,1 g práškovitej medi. Po 2 hodinovom vare pod zpätným chladičom sa roztok rýchle za horúca prefiltruje a filtrát sa spracuje ako je vyššie uvedené.

B. t. produktu = 77° C.

Výťažok 45 g, t. j. skoro kvantitatívne.

0,2019 g látky dalo 0,4143 g CO_2 a 0,1312 g H_2O

21,1 mg látky pri 755 mm Hg, t = 17,8° C dalo v = 2,85 ccm N

	C	H	O	N
Vypočítané	55,86%	7,36%	21,27%	15,51%
Najdené	56,00%	7,22%	21,38%	15,40%

Príklad 3.

46,5 g fenyletylbarbiturovej kyseliny sa preleje s 150 ccm trichlóretylénu za prídavku 30 g metyldichlóramínu. Po 3 hodinovom vare sa roztok spracuje ako je vyššie uvedené.

B. t. produktu = 128° C.

Výťažok 49,0 g, t. j. skoro kvantitatívne.

0,2145 g látky dalo 0,4813 g CO_2 a 0,0979 g H_2O

18,7 mg látky pri 751 mm Hg, t = 18,3° C dalo v = 2,36 ccm N.

	C	H	O	N
Vypočítané	61,09%	5,13%	19,53%	14,25%
Najdené	61,23%	5,07%	19,38%	14,32%

Syntéza týchto látok ide uvedeným spôsobom hladko a ani vplyv katalyzátora nemení podstatne priebeh reakcie (viď príklad č. 2.). Ani starostlivosť o odstránenie reakciou vznikajúceho chlorovodíku prídavkom napr. bikarbonátu sódneho nezlepšuje výťažky.

Z derivátov barbiturových kyselín nami pripravených sme venovali ďalšiu pozornosť len vyššie uvedeným. Preto ani neuvádzame prípravu iných derivátov, pretože s preparatívnej stránky nevyskytujú sa tu nijaké zaujímavosti.

Cieľom biologického zistenia bolo, či látky týchto konfigurácií sú toho charakteru a tej účinnosti, ako sa o nich predpokladalo pri úvahách o ich syntetizovaní. Hlavným cieľom bolo stanovenie hypnotického účinku, narkotického efektu a to najmä so zreteľom času nasadenia týchto účinkov, ich trvania ako i sledovania vedľajších príznakov. Súčasne sme sledovali toxicitu týchto slúčenín. Slúčeninu β-brómallylizopropyl-N-metyl-barbiturovú kyselinu a to jej sódnu soľ, ďalej označovanú ako BRAI, volili sme úmyselne na porovnanie ako reprezentanta hypnotika a klinicky osvedčeného krátkodobého intravenózneho narkotika, ktorého účinok nasadzuje ihneď pri intravenóznej aplikácii s pomerne krátkym časom trvania.

Na pokus sme použili myšky, potkany, zajace a psov. Na rutinné pokusy sme zvolili potkany, ktorým sme dali prednosť pred myškami, keďže sa lepšie osvedčily najmä pri perorálnej aplikácii, pri ktorej bolo možné aplikovať väčšie množstvo sondovanej látky. Potkany boly váhy okolo 300g, brané pokiaľ možno z jedného vrhu a rozdelené do skupín po štyroch. Experimentálne výsledky sú shrnuté v diagramoch 1, 2, 3, a 4.

Pri aplikovaní látky bis- (C, C'-allyl-izopropyl)-barbituroyl-metylamín, ktorej dietylamínová soľ je ďalej označovaná ako AI/A, vidno, že pri aplikácii nižších dávok pri intravenóznom podaní zviera nezaspí ihneď, ale až po určitom čase, najneskôr však do 15 minút. Pri prvých pokusoch bolo pozorovať určitú individuálnosť v reakcii, ale po ich zopakovaní s väčšou seriou zvierat a po dodržaní prísnych kautel prípravy roztokov a ich promptného aplikovania výsledky sa ukázaly byť jednotnými.

Pri dávkach od 70 — 75 mg na 1 kg váhy zvieraťa zviera zaspí ihneď bez akýchkoľvek kŕčovitých záchvatov a upadá do hlbokého spánku. Všetky svalové reflexy ostávajú zachovalé, zvieratá reagujú na zvukové efekty záškľbmi a záchvevmi podľa intenzity podnetu. Z diagramu číslo 1 vidno, že pri dávkach od 100 mg/kg váhy zvieraťa zvieratá promptne zaspia pokojným spánkom, ale po 9 hodinách zdochýnajú po zjavení sa konvulzívnych kŕčov, ktoré sú zprvu sporadické, stávajú sa však častejšími, dych a akcia srdca sa stávajú nepravidelnými a reflexy sú vyhasnuté. Pri nižších dávkach bezprostredne po aplikácii nasadzuje kŕč predných a zadných končatín, dych je ťažký, nepravidelný, stáva sa zrýchleným. Kŕče sú vystriedané nasledujúcou relaxáciou zadných končatín. Kŕč svalstva však možno vyvolať ako mechanickými, tak i zvukovými efektami a tieto proti odporu sa stávajú zreteľnejšími. Kŕče prstov

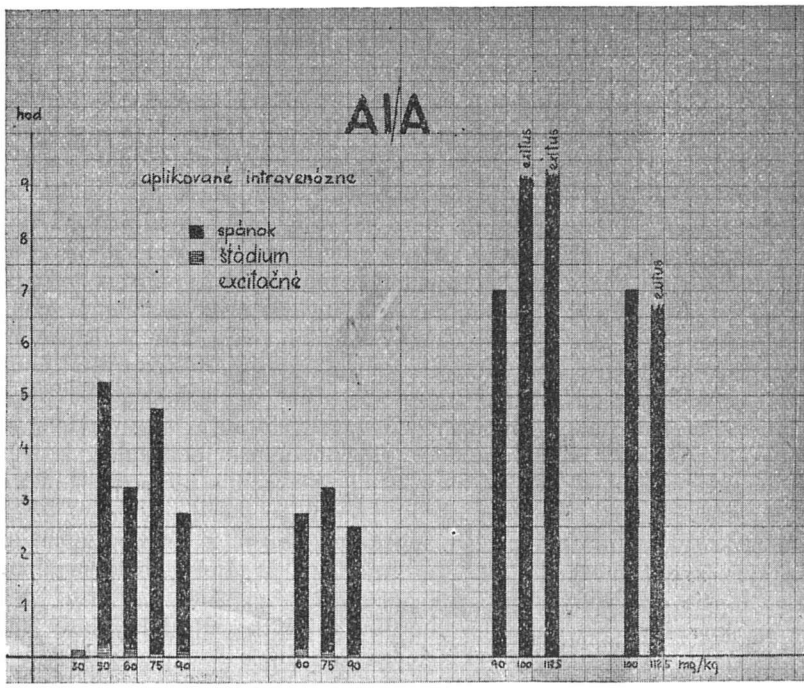


Diagram č. 1. znázorňuje pomer účinnosti dávok (os x) vzhľadom k času excitačného štádia až narkotického pôsobenia, vyjadrený časom trvania účinku. AI/A je dietylamínová soľ bis-(C,C-allylizopropyl)-barbituroyl-N-metylamínu.

predných a zadných končatín povoľujú, prechádzajú v jemné kŕče tonicko-kolonické. Paprčkový reflex a korneálny reflex je zachovalý. Tento excitačný úvod do hypno'ického stavu trvá pri nevhodných dávkach max. 20 — 30 minút a po uvoľnení kŕčov, relaxácii svalstva, zviera zdá sa byť v hlbokom spánku, dych je pravidelný, abdominálneho typu, cca 60 dychov/min. Po 40 minútach nemožno kŕče zreprodukovať ani mechanickým podráždením. Toto excitačné štádium je podstatne skrátené až k vymiznutiu po dávkach nad 60 mg/kg váhy. Zvieratá sa po svojom spánku zobúdzajú zprvu trochu omámené, ale čoskoro sa púšťajú do žrania. Nezdochly ani po pozorovanom čase 100 dní. Dávky pod 30 mg/kg nezanechávajú nijaký efekt.

Keďže sódna soľ bis-(C,C'-allyl-izopropyl)-barbituroylmetylamínu, ďalej označovaná ako AI/Na, v určitých dávkach reagovala pravidelnejšie a trochu odlišne od látky AI/A, venovala sa jej väčšia pozornosť a vyskúšali sme ju v rôznych aplikačných formách. Na rozdiel od látky AI-A, už dávka 30 mg-kg váhy zvieraťa spôsobuje pri intravenóznej aplikácii omámenie zvieraťa. Povrchový spánok možno vyrušiť mechanickým podráždením, na ktoré zviera zareaguje trasom. Upadnutie do tohto

stavu sa deje bez kŕčových symptómov a zprvu trochu zrýchlený dych prechádza v dych hlboký a pomalý. Po zobudení sa je zviera čulé.

Pri 40 mg/kg váhy zviera je silnejšie omámené a ataktické, zadné končatiny ochabnuté a do 20 minút sa nachádza bezpečne v hypnotickom spánku.

Pri 50 mg/kg váhy prodromálne štádium netrvá ani 10 minút a zviera upadá do spánku. Prvých 10 minút možno však pozorovať kŕč končatín, ktorý prechádza na celé telo, paprčkový reflex je pozitívny. Pozoruhodné je povrchové prekrvenie periférneho cievstva.

Pri 60 mg/kg váhy zvieratá upadajú ihneď po skončení intravenóznej injekcie do spánku na rozdiel od látky AI/A, pri ktorej za tej'o dávky nasadzuje najprv štádium omámenia. Spánok je zprvu prerušovaný kŕčom, ktorý možno vyvolať aj mechanickým podráždením. Po vyšších dávkach zvieratá bezpečne upadajú ihneď za intravenózneho aplikovania do hypnotického spánku, ktorý u jedných je sprevádzaný buď o niečo zrýchleným alebo spomaleným dýchaním a iba v ojedinelom prípade zdá sa byť dýchanie nepravidelné. Porovnávajúc diagramy číslo 2 (rôzne aplikačné formy), treba si všimnúť, že pri perorálnej aplikácii v porovnaní k ostatným látkam štádium omámenia trvá podstatne dlhšie

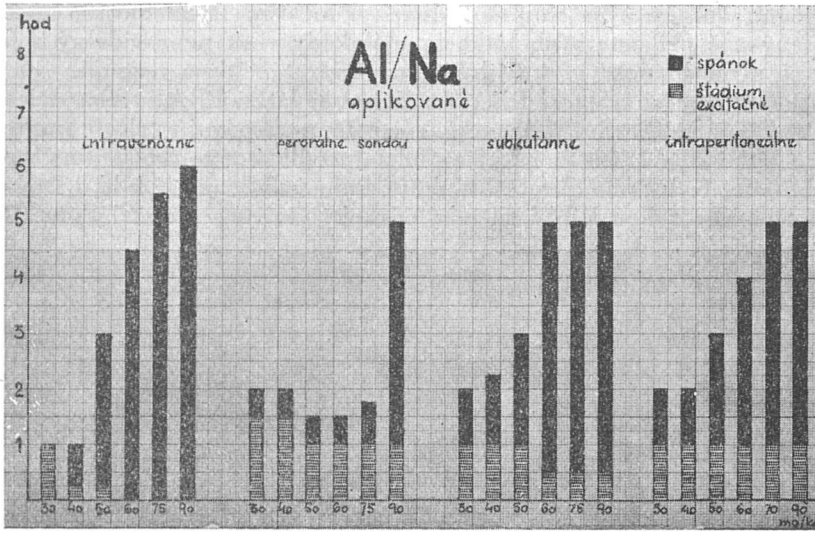


Diagram č. 2. znázorňuje pomer účinnosti dávok vzhľadom k času excitačného štádia až narkotického pôsobenia, vyjadrený časom trvania účinku. AI/Na je sódna soľ bis-(C,C-allylizopropyl)-barbituroyl-N-metylamínu.

než pri aplikácii vnútornožilnej, a o niečo dlhšie než pri podaní podkožnom alebo intraperitoneálnom. Taktiež si treba všimnúť, že dávky 30 a 40 mg/kg váhy ako pri aplikáciách perorálnych, tak subkutánnych i intraperitoneálnych sú schopné vyvolať štádium omámenia dlhšie trvajúce a dokonca i pri týchto dávkach zvieratá upadnú do spánku na roz-

diel v prípade aplikovania 30 mg/kg váhy intra venam látky AI/A. Je prirodzené, že so zvyšovaním dávok skracuje sa čas nasadenia úplného hypnotického štádia. Hodno si povšimnúť i skutočnosť, že čas nasadenia hypnotického účinku je pri intraperitoneálnej aplikácii pomerne stály, azda ako následok kontinuálnejšej resorpcie. Taktiež možno poukázať ešte aj na skutočnosť, že účinok dávky 90 mg/kg váhy ako pri aplikácii perorálnej, tak subkutánnej i intraperitoneálnej zotrváva po práve tak isto dlhý čas, a že pri aplikáciách subkutánnych a intraperitoneálnych niet podstatného rozdielu čo do času trvania hypnózy a hĺbky narkózy pri dávkach 60 — 75 — 90 mg/kg váhy.

Celkove v porovnaní k látke AI/A treba podotknúť, že látka AI/Na nevyvoláva toľko vedľajších príznakov, ako sa popísalo pri látke AI/A. Po zobudení zvieratá boly čulé, normálne siahaly za potravou a ani po stodennom kontrolnom čase nezdochly.

Dietylamínová soľ, bis-(C,C-butyletyl)-barbituroyl-metylamín, ďalej označovaná ako BE/A, už pri dávke 40 mg/kg váhy vyvoláva spánok u zvierat po krátkom čase omámenia. Zvyšovaním dávky excitačné štádium sa skracuje na niekoľko sekúnd, až prakticky úplne vymizne. V tomto štádiu pozorovať paralýzu zadných končatín, ktorá prechádza so zvyšovaním dávok v ataxiu a diskoordinácia pohybov nebýva sprevádzaná kŕčom, iba jemným trasom zadných končatín. Dych býva o niečo zrýchlený než pri ostatných látkach, málokedy však nepravidelný a na zvukové a mechanické efekty dráždenia zvieratá citlivo reagujú.

Ako hlavný charakteristický rozdiel voči látke BRAI treba uviesť, že i keď pri aplikovaní 30 mg/kg zvieratá nezaspávajú tak promptne ako po látke BRAI, čas spánku je podstatne dlhší, a to 3,5 hodiny voči 45 minútam. Keby sme chceli dosiahnuť čas somnolencie a hĺbku narkotického efektu látkou BRAI na taký čas, aký možno vyvolať látkou BE/

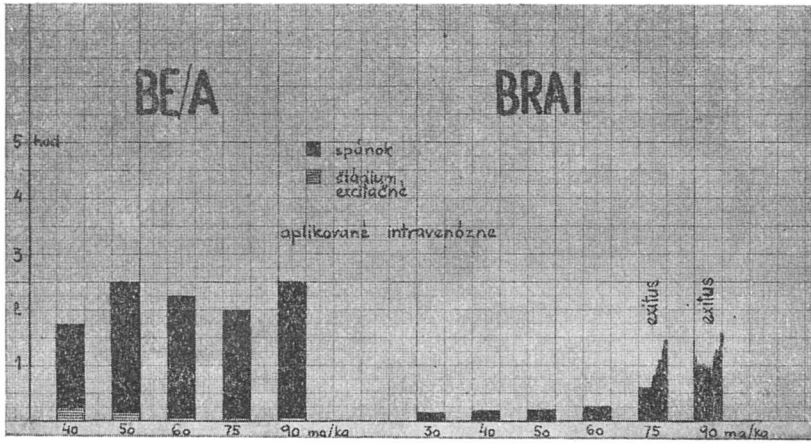


Diagram č. 3. znázorňuje pomer účinnosti dávok vzhľadom k času excitačného štádia až narkotického pôsobenia, vyjadrený časom trvania účinku.
BE/A je dietylamínová soľ bis-/C, C-butyletyl/-barbituroyl-N-metylamínu; BRAI je sódna soľ β-brómallylizopropyl-N-metylbarbiturovej kyseliny.

A. museli by sme aplikovať také vysoké dávky látky BRAI, že by zvieratá pri týchto dávkach zdochýnaly. Už dávka 75 mg/kg látky BRAI leží v hraniciach toxicity a nižšie dávky spôsobujú narkózu najviac 20 minútovú. Dávka 90 mg/kg je už dávkou bezpečne smrteľnou, zatiaľ čo zvieratá po tejto dávke látky BE/A, ako i ostatných uvedených látok, po pretrvaní hypnotického spánku sa zobúdzajú, stávajú sa čulými a prežívajú kontrolný čas 100 dní.

Po injekcii sódnej soli β-bróm-allyl-izopropyl-N-metyl barbiturovej kyseliny (označovanej ako BRAI) zvieratá po silnom zášklbe celého tela, ktorý prechádza v jemný tras, promptne zaspia. Pri nízkych dávkach sú precitlivelé na mechanické podráždenie a silne reagujú aj na zvukové efekty. Tieto reakcie sa oslabujú, ale nevymiznú úplne. Dýchanie zdá sa byť vždy zrýchlené, pulzácia je silne vyznačená, zvieratá sa zobúdzajú omámené. Pri dávke od 75 mg/kg po zastavení dychu zvieratá zdochýnajú promptne po injikovaní.

Pri látke AI/A sme si overili experimentálne skúsenosti, získané na menších i väčších zvieratách, a to na zajacoch a psoch.

Zajacom sme dali dávky 50 mg/kg a 100 mg/kg váhy intravenózne do marginálnej ušnej vény. Tieto vysoké dávky boly dobre tolerované. Zvieratá po týchto dávkach zaspaly promptne po injekcii. Spontánna poloha prechádzala ihneď v úplnú bočnú polohu, korektúra ktorej už nebola možná. Zo statických reflexov boly prítomné labyrintový reflex hlavy, telový reflex hlavy, kŕčový predného a zadného tela. Z reflexov pohybových ako reakcia výťahová, tak i pohotovosť pri skoku boly negatívne. Reflexy korneálny, ohybačový, patellárny prítomné. Bolestivosť je snížená, úplne však nevymizla. Pri dávke 50 mg/kg hlboký spánok trval 1,5 hodín, po 3,5 hodinách zvieratá normálne žerú. Pri dávke 100 mg/kg zviera sa prebúdza až po 6 hodinách, ale neovláda ešte zadné končatiny.

Psi o váhe okolo 20 kg pri intravenóznej dávke 50 mg/kg zívli zaspali pri injekcii. Spánok je sprevádzaný jemným tremorom, ktorý sa vlnovite šíri po celom tele, je prerývaný kŕčovitými spazmami predných a zadných končatín s tonicko-klonickým nádychom. Čeľuste sú kŕčovito zaťaté. Prebúdzajú sa až po 9 hodinách. Po 15 hodinách sú už pri vedomí, neovládajú však ani zadné ani predné končatiny, padajú. Ataxiu a nekoordinovanosť pohybov badať ešte aj po 18 hodinách. Zvieratá spadávajú ešte na zadné končatiny, ktoré občas vlečú za sebou. Po 20-tich hodinách na volanie ešte nereagujú, sú lenivé, pomalý beh ešte nejisto ovládajú, ale už nespadávajú. Po 24 hodinách zvieratá sa zdajú byť normálnymi.

Podotýkame, že pri sledovaných pokusoch sme úmyselne nepoužívali v zahraničí zavádzanú a používanú terminologiu v anestézologii. Tejto terminologii by sme sa boli pridržiavali, keby sme sa boli odhodlali na podrobnejšie pokusy. Od nich sme odstúpili, keďže nestabilita týchto látok znemožňuje zatiaľ ich praktické použitie.

V priebehu pokusných prác na laboratórnych zvieratách sa zjavily niektoré nepravidelnosti, ktoré boly vysvetliteľné iba malou stabilitou látok, prechovávaných na vzduchu. Preto sme tejto otázke venovali znač-

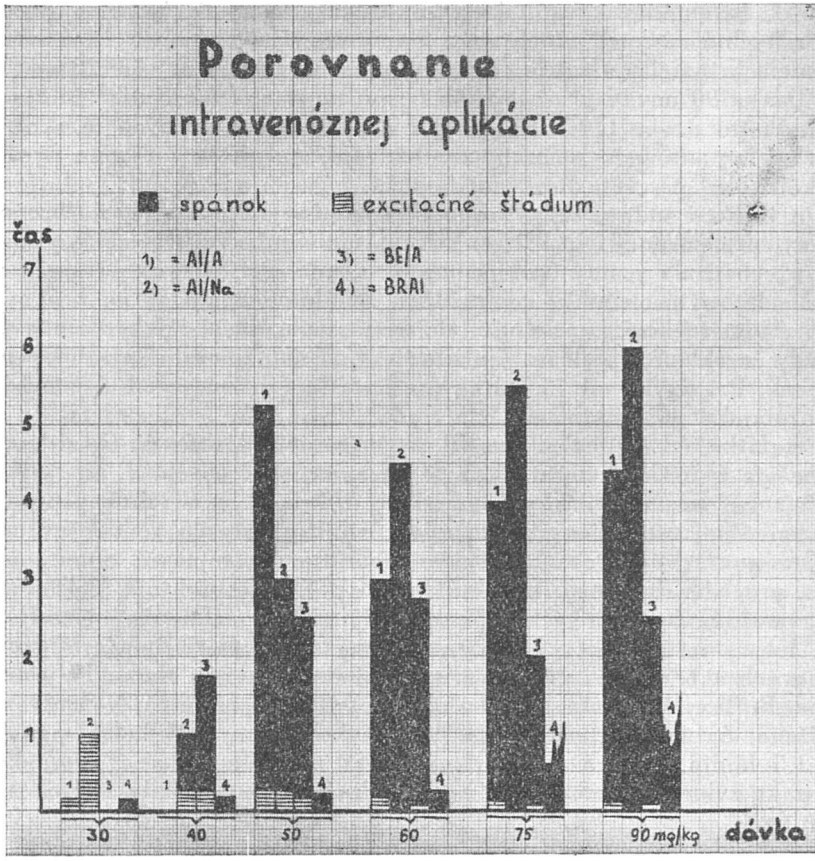
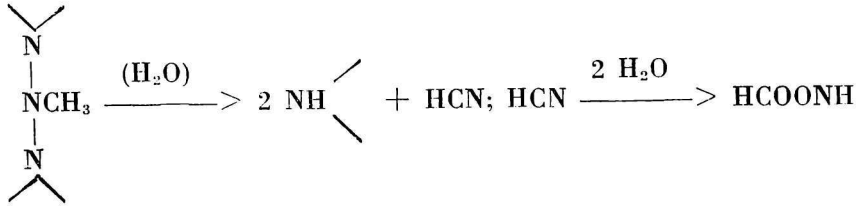


Diagram č. 4. porovnáva účinnosť podobne ako diagram č. 2 a 3, pričom označenie látok je totožné ako pri predchádzajúcich diagramoch.

nú pozornosť a ukázalo sa, že popisované deriváty barbiturových kyselín sú látky nestabilné. Uchovávané na vzduchu rozložia sa samovoľne všetky deriváty asi za 30 dní úplne. Reakčný mechanizmus rozpadu možno charakterizovať takto:



Bez prítomnosti vzdušnej vlhkosti prebieha rozklad omnoho pomalšie, ako vidno z tabuľky:

Derivát	spôsob sušenia bez P_2O_5	nad P_2O_5	prechovávané v	rozklad
Butyl-etyl	0	0	zábrusovej fľaši	po 30 dňoch úplne
	+	0	v ampulkách	14 dní bez rozkladu, za ďalších 18 dní polovičný rozklad
	0	+	v ampulkách	42 dní bez rozkladu, za 105 dní uplný rozklad
Allyl-izopropyl	0	0	v zábrusovej fľaši	po 30 dňoch úplne
	+	0	v ampulkách	za 7 dní polovičný rozklad
	0	+	v ampulkách	20 dní bez rozkladu, za 105 dní úplný rozklad
Fenyl-etyl	0	0	v zábrusovej fľaši	po 30 dňoch úplne
	+	0	v ampulkách	za 10 dní polovičný rozklad
	0	+	v ampulkách	27 dní bez rozkladu, za 105 dní úplný rozklad

Ani prechovávanie látok pod atmosférou CO_2 alebo vo vákuu v zatavených ampulkách nezabráni samovoľnému rozpadu, čo zatiaľ znemožňuje praktické upotrebenie týchto látok.

Z pokusov na zvieratách je aj jasne vidieť, aký rozdiel vo farmakodynamickom pôsobení je zapríčinený iba chemickým rozdielom použitej zásady pre prípravu vodných roztokov. Rozdiel v účinnosti derivátov AI/A a AI/Na môže teda slúžiť aj ako príklad ovplyvnenia farmakodynamickej pôsobnosti zmenou povahy utvorenej soli. Niet pochyby o tom, že dietylamínová soľ allylizopropylbarbiturového derivátu je menej stabilná než sódna soľ tejto látky, pravda, rozdiely v snášanlivosti nie sú zapríčinené rozdielom v nestálosti soli. Pri deriváte butyletylbarbiturovej kyseliny tieto rozdiely už miznú a tak i táto malá, štruktúrne chemická zmena je už jasne zreteľná vo farmakologickom pôsobení.

Súhrn.

Boly pripravené nové deriváty substituovaných barbiturových kyselín, ktoré možno označiť ako deriváty triazénu a to ako dvojnásobné laktamy C-substituovaných bis-1,3(N,N-karbamyl-malonyl)-2,N-metyltriazénov. K príprave týchto látok nás viedla snaha získať N-substituované deriváty barbiturových kyselín, pri ktorých N-substitúcia by vytvárala akýsi prechod medzi N-metyl substituovanými a N-nesubstituovanými barbiturovými kyselinami. Tieto látky sa podarilo pripraviť reakciou medzi metyldichlóramínom s príslušnými C-substituovanými barbiturovými kyselinami v prostredí inertného rozpustidla. Tieto látky ľahko

kryštalizujú, vo vode sú málo rozpustné, sú však schopné tvoriť vo vode rozpustné soli s alkáliami a alkylamínmi.

Triazénové deriváty, odvodené od allylizopropyl- a od butyletylbarbiturovej kyseliny, boly vo forme svojich solí sódnych a s dietylamínom podrobené biologickému shodnoteniu.

Experimentálne na myšiach, potkanoch, zajacoch a psoch bolo vzájomne porovnané ich hypnotické a narkotické pôsobenie v porovnaní obdobným pôsobením sódnej soli β-bromallylizopropyl-N-metyl-barbiturovej kyseliny. Ukázalo sa, že tieto nové látky vyvolávajú po intravenóznom podaní takmer shodne rýchle ako β-bromallylizopropyl-N-metylbarbiturová kyselina úmerne podľa výšky dávky somnolenciu, až úplnú narkózu. Hypnotický účinok týchto nových látok trvá však nepomerne dlhšie, a to 5 — 6 hodín po stredných dávkach pri intravenóznom podaní, hoci iné N-metyl substituované deriváty barbiturových kyselín pôsobia nepomerne kratší čas. Aj po perorálnom, subkutánnom a intraperitoneálnom podaní po krátkej somnolencii nastáva narkóza, trvajúca niekoľko hodín. Rozdielna C-substitúcia k syntéze použitej barbiturovej kyseliny javí kvalitatívne i kvantitatívne rozdiely v hypnotickom a narkotickom pôsobení látok. Toxicita týchto slúčenín je podstatne nižšia než toxicita β-bromallylizopropyl-N-metylbarbiturovej kyseliny. Popísané deriváty triazénu sa pozvoľna rozkladajú a do cca 100 dní sú už takmer úplne rozložené bez ohľadu na to, či sú prechovávané pod inertnou atmosférou. Pôsobenie vody tento rozklad veľmi urýchli.

Literatúra

Traité de pharmacie chimique, 1946.
Beilstein: Handbuch der organischen Chemie.
Karrer: Traité de chimie organique.
Inorganic Syntheses, 1939.
Nathan B. Eddy: J. Pharm. exp. Therap. *33*, 1928, 43.
Mme Buchel et J. Lévy: Bull Soc Chim. Biol. 1947. T. XX. 1668.
Mme Buchel et J. Lévy: Bull. Soc. Chim. Biol. 1947, 29.
Mme Buchel et J. Lévy: Bull. Soc. Chim. Biol. 1946, *28*, 333.
Mme Buchel, Kohler, J. Lévy: C. R. oc. Sc. 1947, 224, 229.
Mme Buchel, J. Lévy: Thérapie. 1947.
Bovet D. Anesthésie et Analgésie 1935, *1*, 2.
Wiki B: Arch. int. de Pharm. et de Therap. 1922. XXVII. 117.
Jackson D. E.: Journ. Lab. Chim. Med. 1922, VIII, 23.
Swanson E. E. and Page I. H.: Journ. Pharmacol. and Exp. Therap. 1927. XXXI, 1.
Magnus R: Jour. Pharmacol. and Exp. Therap. 1926, XXIX, 35
Pugl (C. E. M.) et Anastel (J. H.): Biochem. Jour. 1937. *31*, 282.
Anastel (I. H.): Trans. Farady Soc. 1943. *39*, 348.
Sivadjan (I.): Anesthésie et Analg. 1937, *3*, 315.

Z Výskumného ústavu farmaceutického, Chemických závodov na Slovensku. V Bratislave dňa 22. marca 1951.

Na experimentálnych prácach sa zúčastnili: V Selecká, K. Babor a V. Paulík.