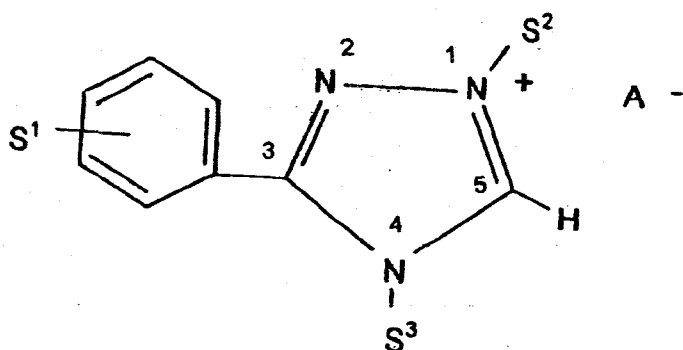


Questa invenzione riguarda nuovi sali di 3-fenil-1,4-dialchil-1,2,4-triazolio che sono risultati essere attivi come agenti farmacologici in grado di combattere gli stati depressivi in pazienti affetti da tali sindromi.

In particolare la nostra azienda, per la sua collocazione sul mercato e la sua vocazione di offrire il miglior servizio all'utente finale, è estremamente interessata alla protezione dei metodi terapeutici di trattamento e cura della depressione che impieghino i principi attivi e le formulazioni dell'invenzione.

Inoltre, data la forte spinta innovativa e di globalizzazione della nostra azienda, desideriamo ottenere la più ampia protezione possibile, naturalmente nel rispetto di tutte le normative vigenti.

Più specificamente l'invenzione riguarda dei composti di formula



in cui S¹, S² e S³ sono dei gruppi sostituenti ed A⁻ rappresenta un anione farmaceuticamente accettabile.

E' noto che i derivati del triazolo recanti un gruppo aromatico (anche indicato come gruppo "arilico") in posizione 3- o 5- hanno un'ampia varietà di azioni farmacologiche.

E' noto, per esempio, che 5-aril-2,4-dialchil-3H-1,2,4-triazolo-3-oni hanno attività contro la depressione, come rivendicato in US 4,775,688 e US 4,775,689, contro la trombocitosi, come rivendicato in US 4,847,276, contro i sintomi della sindrome di Wernicke-Korsakoff, come rivendicato in US 5,100,906, contro la Malattia di Alzheimer, come rivendicato in US 5,236,942, e nel miglioramento della memoria e cognizione, come rivendicato in US 5,331,002. L'uso di 5-fenil-1,2,4-triazol-3-tione come agente antisecretorio è descritto in US 4,230,715. 5-Aril-1,2,4-triazol-3-tione è noto avere attività contro i disturbi epilettici, come rivendicato in US 4,966,909 e US 4,946,856 e per il trattamento di neurodegenerazione dovuta ad ictus, come rivendicato in US 5,436,252. 5-Fenil-3-alchiltio, 3-alcheniltio, 3-alcossi e 3-idrossitriazololi sono descritti come agenti anticoccidiosi nella domanda di brevetto giapponese pubblicazione No. 50-63119.

Mhasalkar, et al. [J. Med. Chem. 14(3), 260-262 (1971)] riporta i dati relativi a 3-feniltiazoli per attività ipoglicemica.

Sali triazolici sono stati descritti come coloranti ad esempio in German Offenlegung 3,314,659 della VEB Filmfabrik Wolfen, ed in un articolo di Alberti [Ann. Chim. (Roma) (1975), 65(5-6), 305-14]. Fr. 1,481,761, Badische Anilin, descrive sali di triazolio utili come fitosanitari e pesticidi contro acari ed insetti. EP-A-0587044 descrive sali di 3-ariltiazolio come intermedi di sintesi.

Composti dell'invenzione preferiti sono quelli in cui S¹ rappresenta da zero a tre sostituenti scelti fra alogeno, trifluorometile ed alchile inferiore. S² ed S³, indipendentemente, rappresentano alchile inferiore.

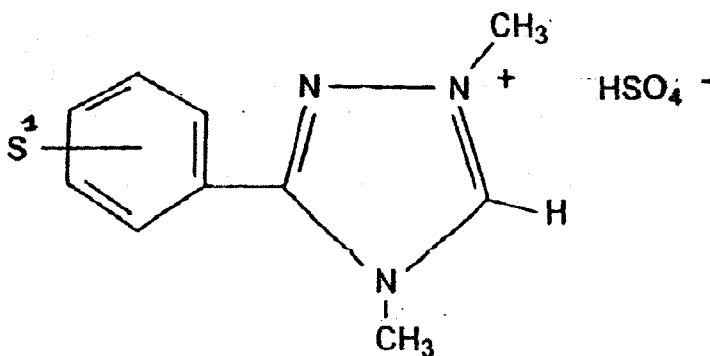
L'attività farmacologica dei sali dell'invenzione si esplica senza che vi sia la concomitante presenza di effetti collaterali indesiderati riportati per i corrispondenti derivati triazolici non salificati.

Ad esempio, il derivato 3-(3-fluorofenil)-1,4-dimetil-1,2,4-triazolio mostra attività selettiva contro la depressione senza una concomitante attività contro la neurodegenerazione o altre attività farmacologiche tipiche dei triazoli.

Un altro aspetto relativo alla nostra invenzione è stata proprio la scoperta, non ancora pubblicata, che tale derivato è un metabolita normalmente presente nelle urine dei pazienti trattati con 5-(3-fluorofenil)-2,4-dimetil-3H-1,2,4-tiazolo-3-tione.

Il termine "alchile inferiore" si intende riferito a gruppi alchilici aventi da uno a tre atomi di carbonio.

La tabella seguente riporta i risultati di un gruppo rappresentativo di composti in saggi noti per essere indicativi dell'attività farmacologica rivendicata:



S ¹	Ptosi indotta da		Ipotermia indotta	
	Reserpina		da Ro 4-1284	LD ₅₀
	ED ₅₀ , mg/kg		ED ₅₀ , mg/kg	mg/kg
4-Br-	0,23		0,81	>200<400
4-Cl-	0,09		0,51	>100<200
4-I-	2,82		>6,25	>100<200
2-F-	0,28		0,58	>100<200
3-F-	0,19		0,34	>200<400
2,6-diF-	5,34		0,58	>100<200
3-F-2-CH ₃ O-	1,31		2,0	>100<200
2-CH ₃ O-	>12,5		>3,12	>50<100

Per comodità, la Formula I viene riportata in questa descrizione con la carica positiva localizzata all'atomo di azoto nella posizione-1 dell'anello triazolico. E' ben noto, tuttavia, che in un sistema anulare come il sistema 1,4-dialchil-1,2,4-triazolio di Formula I la carica positiva non è localizzata su un particolare atomo di azoto, ma è dispersa sul sistema anulare coniugato. La Formula I non deve essere interpretata come limitata ai composti caricati all'atomo azoto-1. Piuttosto la Formula I comprende tutti i composti aventi lo scheletro ed i gruppi sostituenti definiti ed avente una carica positiva, sia che la carica sia localizzata su uno degli atomi di azoto o carbonio dello scheletro anulare sia che sia delocalizzata attorno al sistema anulare.

Le proprietà antidepressive dei composti rivendicati e la loro efficacia relativa possono essere facilmente determinate mediante le usuali metodologie di laboratorio. Lo specifico regime di dosaggio dei composti dell'invenzione può essere facilmente individuato per confronto con agenti antidepressivi noti.

Dati di confronto relativi ad agenti noti per la loro attività depressiva nei saggi sopra riportati sono:

Ptosi indotta da reserpina:

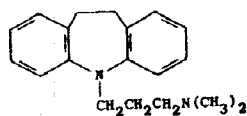
Imipramina, ED₅₀ pari a 1,8 mg/kg

Desipramina, ED₅₀ pari a 0,1 mg/kg.

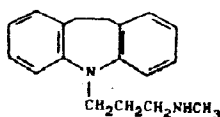
Ipotermia indotta da RO-4-1284:

Imipramina, ED₅₀ pari a 4,89 mg/kg.

L'imipramina è un composto di formula:



mentre la desipramina è un composto di formula:



Come gli altri composti che mostrano una qualche attività nei saggi sopra riportati, i composti di questa invenzione hanno gli effetti farmacologici generalmente attribuiti agli agenti antidepressivi e pertanto eleveranno il tono umorale di pazienti che soffrono di depressione e avranno quindi una applicazione finale nel trattamento di pazienti che soffrono di depressione endogena, un termine usato interscambiabilmente con depressione psicotica o involutiva. Per questa applicazione si prevede che i composti di Formula (I), nell'uomo mostrino un inizio di attività relativamente veloce con durata prolungata. In generale ci si aspetta che i composti esercitino la loro attività antidepressiva a livelli di dosaggio di circa 0,25-25 mg/kg di peso corporeo al giorno, sebbene, bisogna tener anche conto di fattori quali il grado di severità della malattia, l'età del paziente ed altri fattori normalmente determinati dal medico curante, che è anche colui che effettua la scelta finale relativamente al regime di dosaggio adatto per il singolo paziente. In generale, le dosi somministrate per via parenterale sono da circa 1/4 a 1/2 della dose somministrata per via orale.

Per la somministrazione orale i composti possono essere formulati in preparazioni solide o liquide come capsule, pillole, compresse, polveri, soluzioni, sospensioni o emulsioni. Le forme unitarie di dosaggio solide possono essere una capsula che può essere del solito tipo di gelatina contenente, per esempio, lubrificanti ed un riempitivo inerte quale lattosio, saccarosio o amido di mais. In un'altra realizzazione i composti della Formula generale I possono essere formulati in compresse con basi convenzionali per compresse come lattosio, saccarosio e amido di mais, in combinazione con leganti come gomma arabica, amido di mais o gelatina, agenti disintegranti come amido di patata o acido alginico e un lubrificante come acido stearico o stearato di magnesio.

Per la somministrazione parenterale i composti possono essere somministrati come preparazioni iniettabili di una soluzione o sospensione del composto in un diluente fisiologicamente accettabile con un veicolo farmaceutico che può essere un liquido sterile, come acqua, alcoli, oli, e altri solventi organici accettabili, con o senza l'aggiunta di un tensioattivo e altri coadiuvanti farmaceuticamente accettabili. Esempi

illustrativi di oli che possono essere usati in queste preparazioni sono petrolato, oli di origine animale, vegetale o sintetica, per esempio, olio di arachidi, olio di soia e simili. In generale veicoli liquidi preferiti, particolarmente per soluzioni iniettabili, sono acqua, soluzione fisiologica, soluzioni acquose di destrosio, etanolo e glicoli, come propilenglicole o polietilenglicole, o 2-pirrolidone.

I composti possono essere somministrati anche sotto forma di preparazioni da impianto che possono essere formulate in modo tale da permettere una cessione protratta dell'ingrediente attivo. L'ingrediente attivo può essere compresso in pellets o piccoli cilindri e impiantato sottocute o intramuscolo. Gli impianti possono usare materiale inerte come polimeri biodegradabili o siliconi sintetici, per esempio Silastic®, una gomma siliconica commercialmente disponibile.

Come è vero in molte classi di composti generalmente adatti per qualsiasi particolare attività farmacologica avente una applicazione terapeutica finale, alcuni sottogruppi ed alcuni specifici membri della classe sono preferiti a causa del loro complessivo indice terapeutico e del loro profilo biochimico e farmacologico. In questo caso i composti preferiti sono quelli nei quali entrambi i gruppi S^2 e S^3 sono metile, e quelli nei quali il sostituente S^1 è fluoro o cloro. I composti in cui l'anione A^- è l'anione bisolfato sono tra quelli preferiti. Composti specificamente preferiti sono 3-(3-fluorofenil)-1,4-dimetil-1,2,4-triazolio bisolfato e 3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1,2,4-triazolio bisolfato.

I composti di Formula I possono essere facilmente preparati usando procedimenti noti per analogia nell'arte, usando materiali di partenza disponibili in commercio o facilmente ottenibili mediante procedure note.