



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117931** (13) **C2**  
(51) МПК

A61P 21/02 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

C07D 285/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

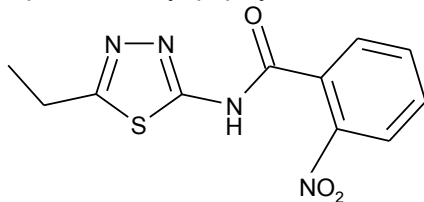
<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2016 02439</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Перехода Ліна Олексіївна (UA), Сич Ігор Володимирович (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA), Таран Андрій Вікторович (UA), Драпак Ірина Володимирівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>14.03.2016</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.10.2018</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 105227 C2; 25.04.2014, весь документ RU 2 448 961 C1, 27.04.2012, стор.3 формула 1, формула винаходу Синтез та проти судомні властивості анілідів 5-R-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл- тіоацетатної кислоти/ Перехода Л.О., Георгіянц В.А., Таран А.В. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2012. – Т. 10, вип.. 4 (40).- С.50-53, весь документ
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заяву: <b>25.09.2017, Бюл.№ 18</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.10.2018, Бюл.№ 20</b>	

**(54) N-(5-ЕТИЛ-[1,3,4]-ТІАДІАЗОЛ-2-ІЛ)-2-НІТРОБЕНЗАМІД, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ****(57) Реферат:**

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу нових біологічно активних сполук на основі 1,3,4-тіадіазолу, і може бути використаний як лікарська субстанція при створенні фармацевтичних препаратів з протисудомною активністю.

Задачею винаходу є одержання нових біологічно активних сполук на основі 1,3,4-тіадіазолу, які проявляють протисудомну активність.

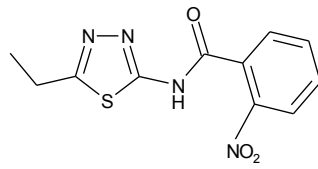
Поставлена задача вирішується шляхом синтезу N-(5-етил-[1,3,4]-тіадіазол-2-іл)-2-нітробензаміду формули:



який проявляє протисудомну активність.

UA 117931 C2

UA 117931 C2





Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу нових біологічно активних сполук на основі 1,3,4-тіадіазолу, і може бути використаний в якості лікарської субстанції при створенні фармацевтичних препаратів з протисудомною активністю.

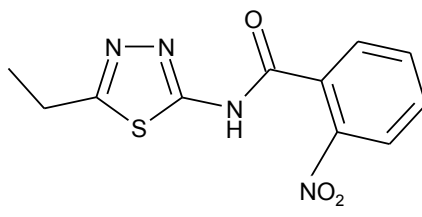
5 На теперішній час існує широкий асортимент антиконвульсантів, але, на жаль, це не вирішує проблеми фармакотерапії епілепсії. Високі дози препаратів викликають тяжкі побічні ефекти (алергічні реакції, неврологічні розлади, тремор, сонливість, головний біль, порушення функції печінки), тому залишається актуальним пошук більш ефективних препаратів нового покоління з меншою токсичністю.

10 Аналогами заявленої сполуки за фармакологічною дією є "Ацедипрол" [1], "Енкорат хроно" [2], "Депакін" [3], "Конвулекс" [4], діючою речовиною яких є кислота вальпроєва. Недоліками даних лікарських засобів є нудота, біль в епігастрії, діарея та інші диспепсичні розлади, зниження або підвищення апетиту, порушення функції печінки та підшлункової залози; затьмарення свідомості, летаргія, ізольовані ступорозні стани, оборотна деменція, ізольований оборотний паркінсонізм, зниження слуху; тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія, панцитопенія;

15 зниження рівня фібриногену або подовження часу кровотечі; токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема; ігіперамоніємія, випадіння волосся, збільшення маси тіла, аменорея, порушення регулярності менструального циклу, васкуліти; ризик виникнення вроджених вад розвитку плода. Протипоказанням до застосування є гіперчутливість до вальпроатів та інших компонентів препарату; захворювання печінки в анамнезі, порушення функції печінки і/або підшлункової залози, геморагічний синдром; вагітність; діти з масою тіла менше 17 кг.

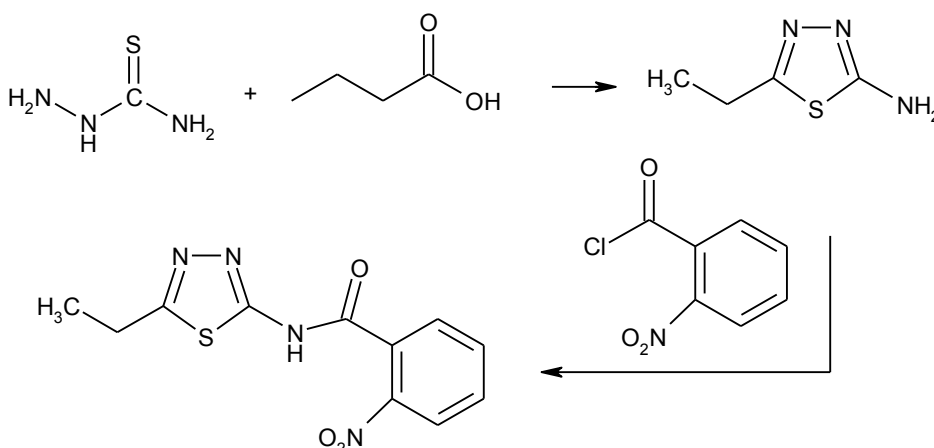
Задача корисної моделі є одержання нових біологічно активних сполук на основі 1,3,4-тіадіазолу, яка проявляє протисудомну активність.

25 Поставлена задача вирішується шляхом синтезу N-(5-етил-[1,3,4]-тіадіазол-2-іл)-2-нітробензаміду формули:



який проявляє протисудомну активність.

30 Заявлену сполуку одержують шляхом взаємодії 2-аміно-5-етил-[1,3,4]-тіадіазолу (попередньо одержаного циклізацією тіосемікарбазиду і бутанової кислоти в присутності концентрованої сульфатної кислоти) з хлорангідридом 2-нітробензойної кислоти відповідно до схеми:



35

Вихід речовини складає 70 %.

N-(5-Етил-[1,3,4]-тіадіазол-2-іл)-2-нітробензамід - це сполука, що являє собою білу кристалічну речовину з температурою плавлення 260-260 °С, яка розчинна у воді та не розчинна у метанолі.

Будова синтезованої сполуки підтверджена сучасними фізико-хімічними методами - УФ-, ІЧ- та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії, чистота підтверджена методом тонкошарової хроматографії.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Одержання N-(5-етил-[1,3,4]-тіадіазол-2-іл)-2-нітробензаміду.

5 До розчину 0,01 моль (0,91 г) тіосемікарбазиду додають 0,01 моль (0,59 г) бутанової кислоти в присутності концентрованої сульфатної кислоти. Реакційну суміш гомогенізують і нагрівають при перемішуванні 3 години, постійно підтримуючи температуру реакційної суміші близько 70 °С. Після отримання осаду його відокремлюють декантацією, розбавляють водою і нейтралізують 10 % розчином натрію гідроксиду до слабо лужної реакції. Одержаний 2-аміно-5-  
10 етил-1,3,4-тіадіазол без додаткового очищення при нагріванні розчиняють в безводному піридині, додають 0,15 моль (25,88 г) хлорангідриду 2-нітробензойної кислоти та нагрівають при температурі 85 °С впродовж 30 хвилин. Після отримання осаду, суміш виливають у воду підкислену хлористоводневою кислотою до рН=3-3,5. Осад відфільтровують, промивають водою та висушують. Кристалізують з етанолу.

15 Вихід 1,96 г (70 %),  $T_{\text{пл}}$  260-262 °С, М.м. 278,39.

Брутто-формула:  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ .

Розраховано, %: N-19,97; S-11,52.

Знайдено, %: N-19,98; S-11,54.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР, м. ч.: 1,35, (3H, т,  $\text{CH}_3$ ); 3,1, (2H, к,  $\text{CH}_2$ ); 7,8-8,2, (4H, м, Ar-H); 8,2, (1H, с, NH).

20 Приклад 2

Протисудомну активність N-(5-етил-[1,3,4]-тіадіазол-2-іл)-2-нітробензаміду вивчали за тестом взаємодії з засобами, які викликають збудження центральної нервової системи [5].

Експериментальний судомний синдром моделювали підшкірним введенням коразолу (пентилентетразолу фірми "Sigma", США) у дозі 80 мг/кг на білих мишах. Коразол вводили через  
25 30 хвилин після перорального введення синтезованих речовин у дозі 50 мг/кг. За тваринами спостерігали протягом години. Фармакологічна активність синтезованих речовин розраховувалась за параметрами протисудомної активності: тривалість латентного періоду, середня тяжкість судомної реакції та % летальності. Тварини групи порівняння отримували внутрішньошлунково класичний антиконвульсант - натрію вальпроат (сироп "Депакін", Санofi-  
30 Авентіс, Франція) в умовно ефективній дозі 300 мг/кг. Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з розрахунком таких показників: середнього значення, стандартної похибки середнього, достовірності відмінностей між групами порівняння за параметричним критерієм Стьюдента (t) - у випадках нормального розподілу, непараметричним критерієм Манна-Уїтні (U) - за його відсутності, кутовим перетворенням  
35 Фішера - при обліку результатів в альтернативній формі (виживаність), відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

Інтенсивність судомного нападу оцінювали за 5-бальною шкалою, взявши за основу такі критерії (враховуючи кількість мишей, що загинули): 0 - відсутність судомної активності; 1 - гіперкінезія; 2 - тремтіння, посмикування; 3 - клонічні судоми передніх лап з підйомом на задні лапи; 4 - клоніко-тонічні судоми, падіння тварини на бік, наявна фаза тонічної екстензії; 5 - тонічна екстензія, завершується загибеллю тварин.

Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Як свідчать дані табл., Депакін у дозі 300 мг/кг вірогідно подовжував латентний період судом, не вірогідно зменшував їх тяжкість і статистично значуще - летальність. Заявлена  
45 сполука здатна захищати тварин від загибелі у нижчій дозі (50 мг/кг).

У дозі 50 мг/кг заявлена сполука захищала тварин від судом, що проявлялося в подовженні латентного періоду судом (в 2,3 разу,  $p < 0,05$ ) і вірогідному зменшенні їх тяжкості в порівнянні з контролем в середньому в 2,3 разу ( $p < 0,05$ ), а також у зменшенні летальності (зі 100 % у контролі до 20 %,  $p < 0,05$ ). Крім того, заявлена сполука зменшувала тривалість судомного  
50 нападу в 2 рази в порівнянні з контролем і спричинила подальше збільшення часу виживання мишей (в 1,5 разу).

Вплив досліджуваної речовини та депакіну на перебіг судом, викликаних пентилентетразолом, у мишей (M±m)

Група тварин, кількість	Доза мг/кг	Латентний період, хв.	Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного нападу, хв.	Час виживання тварин, що загинули, хв.	Детальність, %
Контроль Пентилентетразол, 5	-	4,12±1,18	4,88±0,42	13,41±2,43	14,50±3,12	100,0
Сполука II + пентилентетразол, 5	50	9,42±1,46*	2,12±0,41*	6,45±2,37	21,24±3,28	20,0*
Депакін + пентилентетразол, 5	300	14,34±3,78*	3,24±0,68	10,76±2,32	26,35±5,18	20,0*

Примітка: \* - статистично значущі відмінності відносно контролю (p<0,05).

Таким чином, заявлена сполука проявляє виражену протисудомну активність у дозі, нижчій за дозу препарату порівняння.

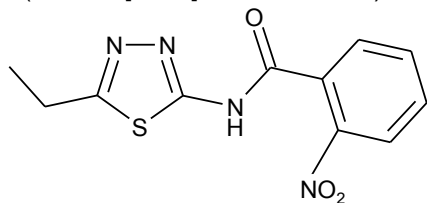
5 Заявлена сполука може бути одержана в умовах хіміко-фармацевтичного підприємства за доступною технологією без використання токсичних реагентів. Це дозволяє передбачити можливість її застосування у медичній практиці для лікування нервово-психічних захворювань, які супроводжуються судомами.

Джерела інформації:

- 10 1. Ацедипрол. [Електронний ресурс]: Інструкція для медичного застосування препарату. - Режим доступу: <http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/136/>.
2. Енкорат хроно. [Електронний ресурс]: Інструкція для медичного застосування препарату. - Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=11976>.
- 15 3. Депакін. [Електронний ресурс]: Інструкція для медичного застосування препарату. - Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=7234>.
4. Конвулекс. [Електронний ресурс]: Інструкція для медичного застосування препарату. - Режим доступу: <http://compendium.com.ua/info/171647/valeant/konvuleks/konvuleks>.
- 20 5. Воронина Т.А. Методические указания по изучению противосудорожной активности фармакологических веществ / Т.А. Воронина, Л.Н. Неробкова // Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ. - Москва: Ремедиум, 2005. - С. 140-141.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

25 N-(5-Етил-[1,3,4]-тіадіазол-2-іл)-2-нітробензамід формули:



який проявляє протисудомну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601