

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 137726

ТІАЗОЛЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ 2,4-ТІАЗОЛІДИНОУ, ЩО
ВИЯВЛЯЮТЬ АНТИКОНВУЛЬСАНТНУ ДІЮ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи
і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні
моделі 11.11.2019.

Заступник Міністра розвитку
економіки, торгівлі та сільського
господарства України

Д.О. Романович





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **137726** (13) **U**

(51) МПК (2019.01)

C07D 277/00

A61K 31/425 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2019 03066**

(22) Дата подання заявки: **28.03.2019**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.11.2019**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.11.2019, Бюл.№ 21**

(72) Винахідник(и):

**Міщенко Марія Віталіївна (UA),
Штриголь Сергій Юрійович (UA),
Лесик Роман Богданович (UA),
Камінський Данило Володимирович (UA)**

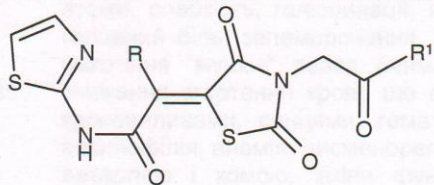
(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

(54) ТІАЗОЛЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ 2,4-ТІАЗОЛІДИНІОНУ, ЩО ВІЯВЛЯЮТЬ АНТИКОНВУЛЬСАНТНУ ДІЮ

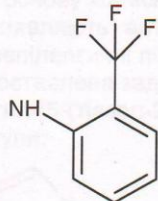
(57) Реферат:

Тіазолзаміщені похідні 2,4-тіазолідиніону загальної формули:



де

R = -, R¹ = (a);



R = -H, R¹ = (б),

що виявляють антиконвульсантну дію.

UA 137726 U

Дана корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до нових індивідуальних сполук похідних 4-тіазолідинону, що мають антиконвульсантну активність.

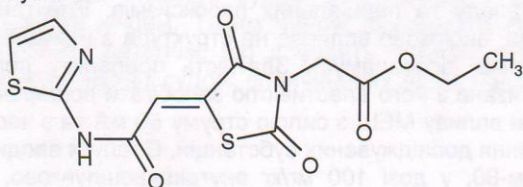
Епілепсія - це захворювання, що характеризується наявністю двох або більше неспровокованих нападів, які виявляються у вигляді короточасних спонтанних судом у будь-якій частині тіла (парціальні судоми) або по всьому тілі (генералізовані судоми) та іноді супроводжуються втратою свідомості і втратою контролю над функціями кишечника та/або сечового міхура [1, 2]. У всьому світі епілепсія є однією з найбільш поширених неврологічних захворювань - близько 50 мільйонів людей страждають на цю хворобу. У глобальних масштабах епілепсія щорічно діагностується у 2,4 мільйона людей. У країнах з високим рівнем доходу кількість нових щорічних випадків захворювання на рівні всього населення становить від 30 до 50 на 100 000 чоловік. У країнах з низьким і середнім рівнем доходу цей показник може бути вдвічі вищим [3].

Протягом останніх 20 років на фармацевтичний ринок вийшло багато нових протиепілептичних препаратів (ламотриджин, топірамат, леветирацетам, габапентин, прегабалін, езогабін), що мають помітні переваги з точки зору їх сприятливої фармакокінетики, поліпшення переносимості та відсутності взаємодії з іншими лікарськими засобами. Проте, незважаючи на терапевтичний арсенал протиепілептичних лікарських засобів, приблизно 30 % хворих є нечутливими до фармакотерапії [3]. Таким чином, існує нагальна потреба у розробці нових, більш ефективних проти епілептичних лікарських засобів для пацієнтів, що страждають на рефрактерні судомні напади.

Найбільш близьким до корисної моделі є препарат Вальпроат натрію (Valproate sodium) - натрієва сіль вальпроєвої кислоти. Білий дрібнокристалічний порошок без запаху, легко розчинний у воді і спирті. Застосування: епілепсія (моно-або комбінована терапія): генералізовані напади (великі судомні, поліморфні та ін), малі форми (монотерапія), локальні та часткові напади (моторні, психомоторні та ін); судомний синдром при органічних захворюваннях ЦНС; розлади поведінки, пов'язані з епілепсією; фебрильні судоми і нервові тики у дітей. Однак препарат може викликати такі побічні дії як: нудота, блювота, болі в шлунку, діарея та ін диспепсичні розлади, зниження або підвищення апетиту, порушення функції печінки (транзиторне підвищення рівня печінкових трансаміназ і рівня білірубину в сироватці крові) і підшлункової залози, панкреатит, аж до важких поразок з летальним результатом (у перші 6 місяців лікування, частіше на 2-12-му тижні); порушення свідомості, ступор, депресія, відчуття втоми, слабкість, галюцинації, агресивність, гіперактивний стан, розлади поведінки, психози, головний біль, запаморочення, енцефалопатія, тремор, атаксія, дизартрія, диплопія, ністагм, миготіння "мушок" перед очима, енурез; алопеція, еритематозні прояви, тромбоцитопенія, зниження згортання крові, що супроводжується подовженням часу кровотечі, петехіальними крововиливами, синцями, гематомами, кровотечами та ін, гіпофібриногенемія, лейкопенія, еозинофілія, анемія, дисменорея, аменорея, збільшення маси тіла, гіперамоніємія з подальшою летаргією і комою, зміни функціональних тестів щитовидної залози, фотосенсибілізація, алергічні реакції (висип, ангіоневротичний набряк), генералізований свербіж, синдром Стівенса-Джонсона, некротичні ураження шкіри з летальними випадками (у дітей старшого віку при прийомі протягом 6 міс.).

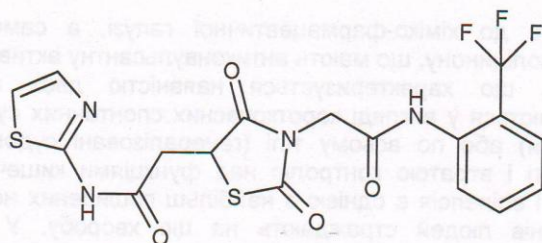
В основу корисної моделі поставлено задачу створення нових синтетичних малих молекул, що виявляють антиконвульсантні властивості та можуть використовуватись як оригінальні протиепілептичні лікарські засоби.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу похідних 2,4-тіазолідиндіону: етил-[5-(тіазол-2-ілкарбамоїлметиліден)-2,4-тіазолідиндіон-3-іл]ацетату - сполука I, формули:



[1]

та N-(2-трифлуорометилфеніл)-5-(тіазол-2-ілкарбамоїлметил)-2,4-тіазолідиндіон-3-іл]ацетаміду - сполука II, формули:



, [2]

що мають антиконвульсантні властивості.

Синтезована сполука I є жовтим кристалічним порошком, нерозчинним у воді, спирті, розчинним при нагріванні в оцтовій кислоті, диметилформаміді.

5 Синтезована сполука II є білим кристалічним порошком, що не розчиняється у воді, спирті, розчиняється при нагріванні в оцтовій кислоті, диметилформаміді.

Для доказу складу та структури синтезованих сполук використано фізико-хімічні методи, а саме - елементний аналіз, спектроскопію ядерного магнітного резонансу. Результати досліджень свідчать про відповідність отриманих структур заявлених.

10 Заявлені сполуки I та II синтезовано на основі 2,4-тіазолідиндіон-5-ацетатної кислоти шляхом використання реакцій дегідрування (сполука II) ацилювання та алкілювання.

Антиконвульсантні властивості заявлених сполук вивчали на скринінгових моделях пентилентетразолових судом та судом, спричинених максимальним електрошоком (МЕШ) відповідно до методичних рекомендацій [4, 5]. Досліди проводили на білих нелінійних мишах 15 обох статей масою 18-25 г, що утримувалися за стандартних санітарно-гігієнічних умов у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Під час виконання експерименту дотримано норми та принципи, затверджені Гельсінською декларацією щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Директивою Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, що використовуються з науковою метою (2010 р.).

20 З метою вивчення спектра антиконвульсантної дії досліджуваних субстанцій використано експериментальні моделі судом з різним механізмом розвитку [5].

Пентилентетразолова модель ґрунтується на пригнічувальному впливі конвульсанта на ГАМК-рецептори, при цьому знижується гальмівний вплив ГАМК на ЦНС. Тваринам вводили досліджувані субстанції одноразово у вигляді тонкої суспензії, стабілізованої полісорбатом-80 25 (Твін-80), у дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково та препарат порівняння вальпроат натрію (Депакін, Санофі-Авентіс, Франція) внутрішньошлунково у дозі 300 мг/кг у вигляді сиропу для перорального застосування. У групі контрольної патології тварини отримували очищену воду внутрішньошлунково у відповідному об'ємі, після чого через 30 хв вводили пентилентетразол (Коразол, Sigma, США) у вигляді водного розчину у дозі 90 мг/кг підшкірно. Після цього кожну 30 мишу вміщували в окремий циліндричний пластиковий контейнер об'ємом 5 л та безперервно спостерігали за твариною протягом 60 хв. Антиконвульсантну активність оцінювали за такими показниками: тривалість латентного періоду судом, кількість клоніко-тонічних судом на 1 тварину, % мишей у групі окремо з клонічними та тонічними судомами, тяжкість судом у балах (1 бал - поодинокі здригання, 2 бали - "манежний" біг, 3 бали - клонічні судоми, 4 бали - клоніко-тонічні судоми, 5 балів - тонічна екстензія, 6 балів - тонічна екстензія, що призвела до загибелі тварини), тривалість судомного періоду, час життя тварин до загибелі та летальність. У випадку, якщо судоми не спостерігалися протягом 1 год., вважали, що латентний період дорівнює 60 хв [4].

Тест максимального електрошоку використовується для дослідження здатності субстанцій 40 запобігати генералізації судомного нападу та парціальних пароксизмів. Електричний струм, проходячи через корнеальні електроди, вибірково впливає на структури з найменшим порогом збудливості (гіпокамп, лімбічна система, гіпоталамус). Здатність препарату попереджувати судоми під впливом електрошоку пов'язана з його властивістю запобігати поширенню імпульсу нервовою тканиною. Тварин піддавали впливу МЕШ з силою струму 50 мА та з частотою 50 Гц 45 протягом 0,2 с через 30 хв після введення досліджуваних субстанцій. Сполуки вводили у вигляді тонкої суспензії, стабілізованої твіном-80, у дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково, а препарат порівняння карбамазепін (Фінлепсин, TEVA, Ізраїль/Польща - табл. 200 мг/кг) внутрішньошлунково у дозі 40 мг/кг у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Антиконвульсантну активність оцінювали за такими показниками: відсоток тварин з клонічними 50 та тонічними судомами, тяжкість судом у балах (1 бал - поодинокі здригання, 2 бали - "манежний" біг, 3 бали - клонічні судоми, 4 бали - клоніко-тонічні судоми, 5 балів - тонічна екстензія та 6 балів - тонічна екстензія, яка призвела до загибелі тварини), час перебування

тварини у тонічній екстензії та у стані клоніко-тонічних судом, тривалість життя до загибелі тварини та летальність [5].

- 5 Тварини були рандомізовані на 4 групи: 1 група - контроль патології; 2 група - миші, що отримували референс-препарат; 3 та 4 група - тварини, яким вводили досліджувані субстанції - сполуку I та сполуку II відповідно.

- 10 Статистичну обробку даних проводили з використанням комп'ютерної програми Statistica 10.0 методами варіаційної статистики, розраховуючи середнє значення та його стандартну похибку. Достовірність відмінностей між групами оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t) у разі нормального розподілу, та за непараметричним критерієм Манна-Уїтні (U) при його відсутності. Результати у альтернативній формі оцінювали з використання кутового перетворення Фішера (φ) [6]. Результати дослідження наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив досліджуваних сполук на перебіг пентилентетразолових судом у мишей (M±m)

Показники	Контроль патології (пентилентетразол, 90 мг/кг), n=12	Вальпроат натрію (300 мг/кг), n=12	Сполука I (100 мг/кг), n=6	Сполука II (100 мг/кг), n=6
Латентний період, хв.	5,63±0,76	34,06±7,87**	6,37±2,05	16,92±8,90
Кількість клоніко-тонічних судом на 1 мишу	3,42±0,47	1,42±0,53*	2,00±0,52	2,33±0,76
% мишей з судомами				
клонічними	100	50**	100	83,33
тонічними	91,67	33,33**	83,33	50,00*
Тяжкість судом, бали	5,58±0,29	2,00±0,64**	4,50±0,50	3,67±0,88*
Тривалість судомного періоду, хв	9,68±1,96	5,10±2,24*	2,93±1,99*	7,64±2,79
Час життя тварин до загибелі, хв	15,71±2,70	20,9	11,38±4,18	9,23
Летальність, %	83,33	8,33**	33,33*	16,67**

Примітка. Статистично значущі відмінності з групою контролю: * - p<0,05; ** - p<0,01.

- 15 Як видно з таблиці 1, сполука I у дозі 100 мг/кг виявляла антагонізм з пентилентетразолом. Спостерігається тенденція до зменшення кількості клоніко-тонічних судом на одну тварину за рахунок зниження їх тяжкості та відсотка тварин з тонічними судомами. Сполука I статистично значуще скорочувала тривалість судомного періоду, однак майже не впливала на латентний період початку судом. Достовірне зниження летальності на тлі введення сполуки I свідчить про захисний протисудомний ефект.

- 20 Сполука II у дозі 100 мг/кг тенденційно пролонгувала латентний період початку судом. На тлі прийому сполуки виявлялася тенденція до зниження відсотку мишей із клонічними судомами та достовірне зменшення тварин з тонічними судомами. Тенденційно відбувалося зменшення тривалості судомного періоду та часу життя тварин до загибелі. Статистично значуще знижувалася тяжкість судом та з високою достовірністю скорочувався відсоток мишей з летальним кінцем. Таким чином, досліджувана сполука II виявляла виражений антагонізм з пентилентетразолом, що доводить захисну антиконвульсантну дію. Результати дослідження сполук на моделі судом, спричинених МЕШ, наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив досліджуваних сполук на перебіг судом, індукованих МЕШ (M±m)

Показники	Контроль патології (МЕШ), n=17	Карбамазепін (40 мг/кг), n=14	Сполука I (100 мг/кг), n=14	Сполука II (100 мг/кг), n=14
% мишей з судомами:				
- клонічними	100	100	100	100
- тонічними	100	92,86	78,57**	85,71*
Тяжкість судом, бали	5,53±0,13	4,78±0,28*	4,71±0,34	5,00±0,33
Тривалість судомного періоду (тонічна екстензія), хв	0,24±0,03	0,10±0,03**	0,10±0,03**	0,13±0,03*
Тривалість судомного періоду (бічне положення), хв	0,80±0,16	0,41±0,14**	0,32±0,10**	0,23±0,03**
Час життя тварин до загибелі, хв	0,30±0,03	0,32±0,02	0,26±0,01	0,30±0,02
Летальність, %	52,94	35,71	42,86	57,14

Примітка. Статистично значущі відмінності з групою контролю: * -p<0,05; ** -p<0,01.

Як видно з табл. 2, досліджувана сполука I у дозі 100 мг/кг з високою достовірністю знижувала на 21,43 % кількість мишей з тонічними судомами порівняно з показником групи контролю. Спостерігалася чітка тенденція до послаблення тяжкості судом. На тлі введення сполуки I з високою достовірністю скорочувався як тривалість судомного періоду, так і період перебування тварин у тонічній екстензії. Досліджувана сполука I тенденційно зменшувала час життя до загибелі тварин та відсоток летальності. Отже, сполука I на моделі МЕШ виявила виразні антиконвульсантні властивості.

Досліджувана сполука II у дозі 100 мг/кг достовірно зменшувала кількість мишей з тонічними судомами та тенденційно послаблювала тяжкість нападів. На тлі введення сполуки II з високою достовірністю скорочувався судомний період та статистично значуще зменшувалася тривалість перебування мишей у тонічній екстензії майже у 2 рази порівняно з групою контролю патології. Однак, на виживаність та на час життя тварин до загибелі заявлена сполука II не впливала. Отже, досліджувана субстанція II на тесті МЕШ виявила захисний протисудомний ефект.

Таким чином, на основі результатів проведених скринінгових досліджень заявлені субстанції у дозі 100 мг/кг виявляють антиконвульсантні властивості за рахунок посилення процесів гальмування у ЦНС, що може бути пов'язано із впливом на ГАМК-ергічну систему та на потенціалзалежні натрієві канали.

Приклад 1. Синтез етил-[5-(тіазол-2-ілкарбамоїлметиліден)-2,4-тіазолідиндіон-3-іл]ацетату (сполука I).

2,4-Тіазолідиндіон-5-оцтова кислота (1). Суміш 15,2 г (0,2 моль) тіосечовини і 19,6 г (0,2 моль) малеїнового ангідриду в 50 мл концентрованої хлоридної кислоти кип'ятять в колбі із зворотнім холодильником протягом 5 год., після чого охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і перекристалізують з води. Вихід 75 %, $T_{\text{топл.}} = 167-169\text{ }^{\circ}\text{C}$ (літ. $168\text{ }^{\circ}\text{C}$ [7]). Спектр ^1H ЯМР (δ , м.ч.; J, Гц): 2,97 (дд, 1H, J=17,4 Гц, 7=7,5 Гц, CH_2), 3,05 (дд, 1H, 7=5,1 Гц, CH_2), 4,65 (м, 1H, CH), 11,95 (с, 1H, NH), 12,64 (с, 1H, COOH).

5-Карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіон (2). У двогорлу круглодонну колбу із зворотнім повітряним холодильником поміщають 0,01 моль 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти (1) та 30,0 мл оцтової кислоти. Через ділильну лійку порціями при нагріванні додають розчин 3 мл бром у оцтовій кислоті. Кип'ятять протягом 2 год. до повної відгонки НВг. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують з води. Вихід 89 %, $T_{\text{топл.}} = 252-254\text{ }^{\circ}\text{C}$ з розкл. (літ. $252-254\text{ }^{\circ}\text{C}$ з розкл. [7]). Спектр ^1H ЯМР (δ , м.ч.): 6,76 (с, 1H, =CH), 12,76 (с, 1H, NH).

Хлорангідрид 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону (3). У круглодонну колбу із зворотнім холодильником поміщують 0,05 моль 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону (2), 0,11 моль тіонілхлориду, кілька крапель безводного ДМФА і 50 мл безводного діоксану. Нагрівають протягом 1 год. Після охолодження реакційної суміші, продукт реакції осаджують гексаном або петролейним ефіром. Вихід 94 %, $T_{\text{топл.}} = 186-188\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2-(2,4-Діоксотіазолідин-5-іліден)-К-тіазол-2-іл ацетамід (4).

Розчиняють 0,01 моль 2-амінотіазолу в 10,0 мл безводного діоксану та додають 0,01 моль триетиламіну (розчин 1). Окремо готують розчин 0,01 моль хлорангідриду 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіону (3) в 10,0 мл діоксану (розчин 2). Розчин 2 додають до розчину 1 та витримують протягом 30 хв при 90 °С. Після охолодження продукт реакції осаджують водою та перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2). Вихід 60 %, $T_{\text{топл.}} = 296-298$ °С.

Калійна сіль 2-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліден)-N-тіазол-2-іл ацетаміду (4) в 30 мл метанолу додають розчин 0,011 моль КОН в 20 мл метанолу. Інтенсивно перемішують протягом 1 год. Через 24 години відфільтровують утворений осад, промивають метанолом та діетиловим етером. Висушують і без попередньої очистки використовують для подальших перетворень. Етил-[5-(тіазол-2-ілкарбамоїлметиліден)-2,4-тіазолідиндіон-3-іл]ацетат (I). У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають по 0,01 моль калійної солі 2-(2,4-діоксотіазолідин-5-іліден)-N-тіазол-2-іл ацетаміду (5) та етилхлороацетату. Додають 5 мл ДМФА та 10 мл етанолу та каталітичну кількість йодиду калію. Реакційну суміш кип'ятять протягом 2 год. Продукт реакції відфільтровують після повного охолодження реакційної суміші, промивають водою і перекристалізують з оцтової кислоти.

Приклад 2. Синтез N-[2-(трифлуорометил)феніл]-(5-(тіазол-2-ілкарбамоїлметил)-2,4-тіазолідиндіон-3-іл)-ацетамід (сполука II):

Хлорангідрид 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти (6). У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщують 0,05 моль 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти (1), 0,11 моль тіонілхлориду, 1 краплю безводного ДМФА і 30 мл безводного діоксану. Нагрівають протягом 1 год. Після охолодження реакційної суміші, продукт реакції осаджують гексаном або петролейним ефіром. Перекристалізують з толуолу. Вихід 78 %, $T_{\text{топл.}} = 119-120$ °С [8].

M-Тіазол-2-іл-(2,4-діоксотіазолідин-5-іл)-ацетамід (7). Розчиняють 0,01 моль 2-амінотіазолу в 10,0 мл безводного діоксану та додають 0,01 моль триетиламіну (розчин 1). Окремо готують розчин 0,01 моль хлорангідриду 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти (6) в 10,0 мл діоксану (розчин 2). Розчин 2 додають до розчину 1 та витримують протягом 30 хв при 90 °С. Після охолодження продукт реакції осаджують водою та перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:2). Вихід 63 %, $T_{\text{топл.}} = 242-244$ °С. Спектр ^1H ЯМР (δ , м.ч.; J, Гц): 3,05 (дд, 1H, J=17.6, Y = 10.3, CH₂), 3,30 (дд, 1H, J=17.8, J=4.4, CH₂), 4,55 (м, 1H, CH), 6,95 (д, 1H, J=6.2, тіазол), 7,32 (д, 1H, J=6.2, тіазол), 11,85 (с, 1H, NH), 12,25 (с, 1H, NH) [8].

Калійна сіль N-тіазол-2-іл (2,4-діоксотіазолідин-5-іл)-ацетаміду (8). До суспензії 0,01 моль N-тіазол-2-іл (2,4-діоксотіазолідин-5-іл)-ацетаміду (7) в 10 мл етанолу додають розчин 0,011 моль КОН в 5 мл метанолу. Інтенсивно перемішують протягом 1 год. Через 24 години відфільтровують утворений осад, промивають етанолом та діетиловим етером. Висушують і без попередньої очистки використовують для подальших перетворень.

"N-(2-Трифлуорометилфеніл)-(5-(тіазол-2-ілкарбамоїлметил)-2,4-тіазолідиндіон-3-іл)-ацетамід (II). У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають по 0,01 моль N-тіазол-2-іл (2,4-діоксотіазолідин-5-іл)-ацетаміду (8) та 2-хлоро-N-(2-трифлуорометилфеніл)ацетаміду. Додають 5 мл ДМФА та 10 мл етанолу та каталітичну кількість йодиду калію. Реакційну суміш кип'ятять протягом 4 год. Після осадження водою, продукт реакції відфільтровують, промивають водою, перекристалізують з суміші ДМФА:етанол. Вихід 64 %, $T_{\text{топл.}} = >250$ °С. Спектр ^1H ЯМР (δ , м.ч.; J, Гц): 3,10 (м, 1H, CHCH₂), 3,46 (дд, 1H, J=16.8, J=5.1, CHCH₂), 4,36 (с, 2H, CH₂), 4,92 (дд, 1H, J=9.6, Y = 5.0, CHCH₂), 7,22 (м 2H, аром.), 7,47 (м, 2H, аром.), 7,72 (м, 2H, аром.), 10,00 (с, 1H, NH), 12,39 (с, 1H, NH).

Джерела інформації:

1. Epilepsy: New Insights for the Healthcare Professional 2013 Edition / Q. Ashton Acton // Scholarly Editions. - Atlanta, Georgia. - 2013. - 598 p.

2. Treatment outcome and associated factors among patients with epilepsy / Niriayo, Y. L., Mato, A., Kassa, T. D., et al. // Scientific reports. - 2018. - Vol. 8 (1). - P. 17354.

3. Epilepsy: World Health Organization 8 February 2018 URL: <http://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/epilepsy> (Date of access: 15.01.2019).

4. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: методичні рекомендації / Під ред. акад. М.Я. Головенко, проф. Л.О. Громова. - К.: ДЦ МОЗ України, 2003. - 46 с.

5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева и др. - М.: Гриф и К., 2012. - 944 с.

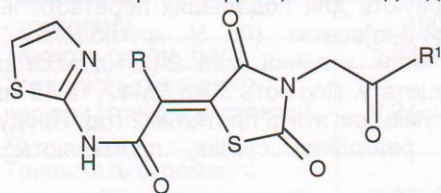
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. - М.: Практика, 1998. - 459 с.

7. Deghenghi, R., & Daneault, G. Orotic acid and its analogues: part II. On the alkaline rearrangement of 5-carboxymethylidenehydantoin. Canadian Journal of Chemistry. - 1960. - 38(8). - P. 1255-1260.

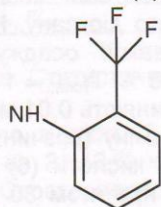
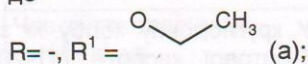
8. Zimenkovskii, B. S., Kutsyk, R. V., Lesyk, R. B., Matyichuk, V. S., Obushak, N. D., & Klyufinska, T. I. Synthesis and antimicrobial activity of 2, 4-dioxothiazolidine-5-acetic acid amides. Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2006. - 40(6). - P. 303-306.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10 Тіазолзаміщені похідні 2,4-тіазолідіону загальної формули:



де



15 що виявляють антиконвульсантну дію.

Комп'ютерна верстка В. Юкін

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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