



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 72733

(13) U

(51) МПК

C07D 271/10 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61P 21/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 02138

(22) Дата подання заявки: 24.02.2012

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: 27.08.2012(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 27.08.2012, Бюл.№ 16

(72) Винахідник(и):

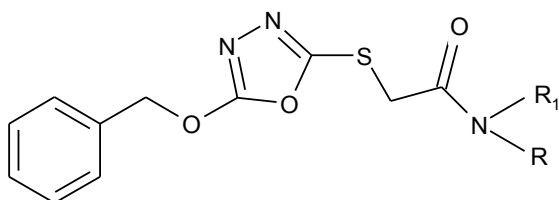
Георгіянц Вікторія Акіпівна (UA),
Перехода Ліна Олексіївна (UA),
Рибальченко Тетяна Леонідівна (UA),
Штриголь Сергій Юрійович (UA)

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)(54) АМІДИ 5-ФЕНОКСИМЕТИЛ-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛ-ТІОАЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ, ЯКІ ВІЯВЛЯЮТЬ
ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

Аміди 5-феноксиметил-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти загальної формули:

де R = C₆H₅; R₁=H або R = C₆H₅; R₁= C₆H₅,
які виявляють протисудомну активність.

UA 72733 U

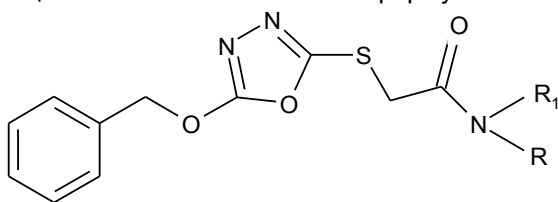
Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до біологічно активних сполук, а саме амідів 5-феноксиметил-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти, що виявляють протисудомну активність.

Пошук нових синтетичних протисудомних засобів є актуальною проблемою сучасної фармації. За даними ВООЗ, відмічається зростання питомої ваги епілепсії в загальній структурі захворювань нервової системи від 0,5% до 0,8-1,2%. Для лікування хворих використовуються препарати, які, незважаючи на високу ефективність, характеризуються низкою недоліків, перш за все побічними ефектами. Це значно знижує їх цінність і ставить перед науковцями задачу цілеспрямованого пошуку нових ефективних ліків.

Аналогами заявлених сполук за фармакологічною дією є вальпроєва кислота, яка входить до складу багатьох протиепілептичних препаратів («АЦЕДИПРОЛ», «ЕНКОРАТ ХРОНО», «ДЕПАКИН», «КОНВУЛЕКС» та інші.) [1]. До недоліків препаратів вальпроєвої кислоти можна віднести ряд побічних ефектів (тератогенна, гепатотоксична дії, гематологічні порушення), які знижують їх терапевтичну цінність.

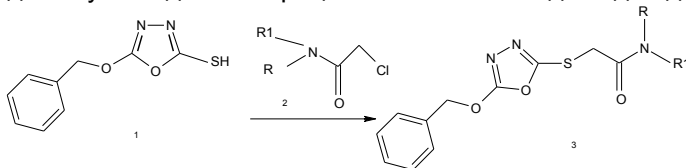
В основу корисної моделі поставлена задача створення нових хімічних сполук - амідів 5-феноксиметил-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти - з вираженою протисудомною дією.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу амідів 5-феноксиметил-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти загальної формули:



де $R = C_6H_5$; $R_1 = H$ або $R = C_6H_5$; $R_1 = C_6H_5$, які виявляють протисудомну активність.

Заявлені сполуки одержують реакцією взаємодії 5-феноксиметил-2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу з амідами хлорацетатної кислоти відповідно до схеми:



До розчину 5-феноксиметил-2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу в метанолі при перемішуванні додають калію гідроксид. Після цього додають розчин аміду хлорацетатної кислоти у метанолі. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом години. Після закінчення реакції реакційну суміш упарюють досуха. Осад відфільтровують, висушують. Перекристалізують з етанолу. Отримані цільові продукти є білими кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Одержання заявленої сполуки - аніліду 5-феноксиметил-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти при $R = C_6H_5$; $R_1 = H$ (Сполука I)

До розчину 0,01 моль (2,08г) 5-феноксиметил-2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу в 50 мл метанолу при перемішуванні додають 0,015 моль (0,84г) калію гідроксиду. Після цього додають розчин 0,01 моль (1,70г) аніліду хлорацетатної кислоти в 30 мл метанолу. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом години. Після закінчення реакції реакційну суміш упарюють досуха. Сухий залишок розтирають у 150 мл води, осад відфільтровують, висушують. Перекристалізують з етанолу.

Вихід 2,22г (65%) Тпл. 75-76 ° C

Бруто-формула: $C_{17}H_{15}N_3O_3S$

Розраховано: N, % 12,31; S, % 9,39

Знайдено: N, % 12,52; S, % 9,41

Спектр ЯМР H^1 , м.ч.: 4,20(2H, с, SCH_2); 5,20, (2H, с, OCH_2); 10,15, (1H, с, CONH);

Аг-Н(феноксиметильного залишку) 7,75, д, 2H; 7,28, т, 2H; 7,05, т, 1H; 7,05, д, 2H; 7,15-7,68, 3H, м.

Приклад 2. За аналогічною схемою при використанні дифеніламіду хлорацетатної кислоти отримують дифеніламід 5-феноксиметил-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти при $R = C_6H_5$; $R_1 = C_6H_5$ (Сполука II)

Вихід 2,41г (73%) Тпл. 69-70°C.

Бруто-формула: $C_{25}H_{25}N_3O_3S$

Розраховано: N, % 9,39; S, % 7,16

Знайдено: N, % 9,52; S, % 7,22

Спектр ЯМР ^1H , м.ч.: 4,20(2H, с, SCH₂); 5,40, (2H, с, OCH₂);

Ar-H(феноксиметильного залишку) 7,35-7,20, м, 12H; 7,15-6,95, м, 3H

5 Приклад 3. Вивчення протисудомної дії заявлених сполук проводили на дослідних тваринах білих мишах-самцях масою 14-20 г. Всі тварини було поділено на групи (від 5 до 9 мишей у кожній групі). Мишам першої групи вводили підшкірно тіосемікарбазид (контроль) у дозі 25 мг/кг, що становить ED₉₇. [2], мишам інших груп вводили внутрішньоочеревинно заявлені сполуки у дозах 100 мг/кг (1/30 ЛД₅₀) у вигляді тонкої водної суспензії, яку стабілізували Твіном-80, через 30 хвилин після чого вводили підшкірно тіосемікарбазид у зазначеній дозі (25 мг/кг). Антагонізм із тіосемікарбазидом оцінювався за здатністю субстанцій попереджувати розвиток судом у мишей. Оцінка протисудомної дії проводилась за латентним періодом першого судомного нападу, тяжкістю судом, часом загибелі та летальністю. Інтенсивність судом оцінювали в балах: 1 - здригання, 2 - маневний біг, 3 клонічні напади, 4 - тоніко-клонічні судоми з боковим положенням, 5 - тонічна екстензія, 6 - тонічна екстензія, що призводить до загибелі [3]. Заявлені сполуки порівнювали за протисудомною активністю з вальпроєвою кислотою [4,5] (Депакін, Sanofi, Франція), яку вводили внутрішньошлунково [6] у дозах 100 мг/кг та 300 мг/кг. Результати досліджень наведені у таблиці.

20 Як свідчать дані табл., вальпроєва кислота в дозі 100 мг/кг була недостатньо ефективною, оскільки не збільшувала латентний період судом, не зменшувала їх тяжкість і летальність. Єдиними проявами її захисної дії було зменшення кількості мишей із тонічними нападами (на 20%), зростання часу загибелі тварин в 1,58 разу.

25 У дозі 300 мг/кг захисний ефект вальпроєвої кислоти збільшувався, що виражалось у вірогідному зростанні латентного періоду судом в 1,73 рази і зменшенні їх тяжкості в середньому на 1,32 бали, а також у зменшенні кількості мишей із клонічними та тонічними нападами на 20% (зі 100% у контролі до 80%) і летальності (зі 100% у контролі до 80%, $p < 0,05$). Крім того, вальпроєва кислота в дозі 300 мг/кг спричинила подальше збільшення часу загибелі мишей (в 1,97 разу). Проте кількість судомних нападів вірогідно зростала у 2,24 разу, що, очевидно, пов'язано із зростанням часу життя мишей після початку судомних пароксизмів.

30 Сполука I у дозі 100 мг/кг вірогідно збільшувала латентний період судом (в 1,69 рази, $p < 0,05$), знижувала кількість тварин із тонічними нападами (зі 100% до 80%, $p < 0,05$) і летальність (зі 100% до 60%, $p < 0,01$).

35 Сполука II у дозі 100 мг/кг зменшила тяжкість судом, знижувала кількість тварин із тонічними нападами (зі 100% до 60%, $p < 0,01$) і летальність (зі 100% до 60%, $p < 0,01$). Час загибелі зростав у 1,22 рази. У двох мишей спостерігали повну захисну дію (судоми були повністю відсутні).

40 Отже, обидві заявлені сполуки за здатністю захищати тварин від загибелі у втричі нижчій дозі (100 мг/кг) перевершують препарат порівняння вальпроєву кислоту, що свідчить про їх вищу протисудомну активність. Заявлені сполуки можуть бути одержані в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств за доступною технологією без використання токсичних реагентів. Це дозволяє передбачити можливість їх застосування у медичній практиці для лікування нервово-психічних захворювань, які супроводжуються судомами.

Таблиця

Порівняльний вплив амідів 5- феноксиметил-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти (I, II), та вальпроєвої кислоти на судомний синдром, викликаний тіосемікарбазидом у мишей

Препарат (сполука)	n	Доза, мг/кг	Латентний період судом, хв.	Тяжкість судом, бали	Кількість мишей із судомами, %		Час загибелі, хв.	Число клонічних і тонічних нападів на 1 мишу	Летальність, %	Кількість тварин, що вижили, %
					клонічними	тонічними				
Контроль (тіосемікарбазид)	9	-	63,1±0,68	6,00±0,00	100% (9/9)	100% (9/9)	83,2±2,62	1,56±0,18	100% (9/9)	0% (0/9)
Вальпроєва кислота + тіосемікарбазид	5	100	55,0±4,83	5,43±0,35	100% (5/5)	80%* (4/5)	131,5±18,3*	2,2±0,58	100% (5/5)	0% (0/5)
	5	300	109±11,42**	4,68±0,45*	80%* (4/5)	80%* (4/5)	163,5±21,5**	3,5±0,87*	80%* (4/5)	20%* (1/5)
Сполука I + тіосемікарбазид	5	100	106,8±21,08*	5,20±0,58	100% (5/5)	80%* (4/5)	80,0±15,95	1,40±0,24	60%*** (3/5)	40%*** (2/5)
Сполука II + тіосемікарбазид	5	100	57,67±9,53 (n=3)	3,60±1,47	60%*** (3/5)	60%*** (3/5)	101,00±18,58 (n=3)	2,20±1,11	60%*** (3/5)	40%*** (2/5)

Примітки. Статистична вірогідність відмінностей з контролем: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

45 При введенні сполуки II у двох тварин судоми були відсутні, тому розрахунок латентного періоду судом і часу загибелі проведено для трьох тварин із судомними нападами.

Джерела інформації:

1. СПРАВОЧНИК ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2008. С.479-481.

2. 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/ Под общей редакцией чл.-кор. РАМН, профессора Р.У.Хабриева - 2-изд., перерераб и доп. М.:ОАО «Издательство «Медицина», 2005-С. 282

3. 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

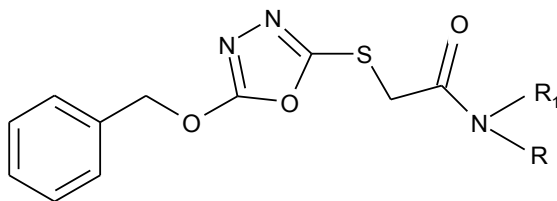
4. Published by the Pharmaceutical Press An imprint of RPS Publishing 1 Lambeth High Street, London SE1 7JN, UK 100 South Atkinson Road, Suite 200, Gray-slake, IL 60030-7820, USA © Pharmaceutical Press 2009 С 508-510

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2т. Т.1. - 14-е. изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Идательство Новая Волна» : Издатель СБ. Дивов, 2003. С.34-36

6. Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ. - Москва: ЗАО «ИИА»Ремедиум», 2000. С. 21-22

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Аміди 5-феноксиметил-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти загальної формули:



де R = C₆H₅; R₁=H або R = C₆H₅; R₁= C₆H₅,
які виявляють протисудомну активність.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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