



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87111 (13) U

(51) МПК (2013.01)

C07D 251/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

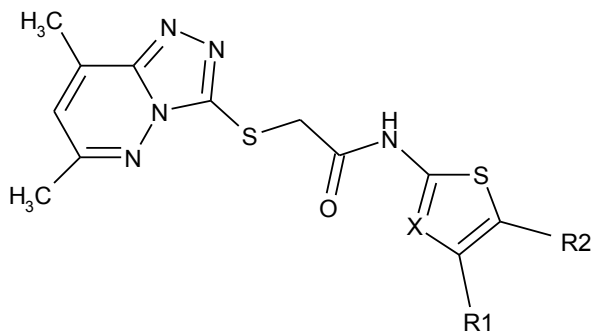
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|--|---|
| (21) Номер заявки: u 2013 08668 | (72) Винахідник(и): Демченко Анатолій Михайлович (UA), Янченко Віктор Олександрович (UA), Георгіянець Вікторія Акіпівна (UA), Северіна Ганна Іванівна (UA), Сухов'єєв Володимир Володимирович (UA), Гриневич Олександр Йосипович (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 09.07.2013 | (73) Власник(и): НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ, вул. Кропив'янського, 2, м. Ніжин, 16602 (UA), ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА "ДЕРЖАВНИЙ ЦЕНТР ІННОВАЦІЙНИХ БІОТЕХНОЛОГІЙ", вул. Донецька, 30, м. Київ, 03151 (UA) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.01.2014 | (74) Представник: Поприткіна Дурсунгазель Шамирадівна |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.01.2014, Бюл.№ 2 | |

(54) ЗАМІЩЕНІ N-ГЕТЕРИЛ-6,8-ДИМЕТИЛ-2-([1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-b]ПІРИДАЗИН-3-ІЛТІО)АЦЕТАМІДИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

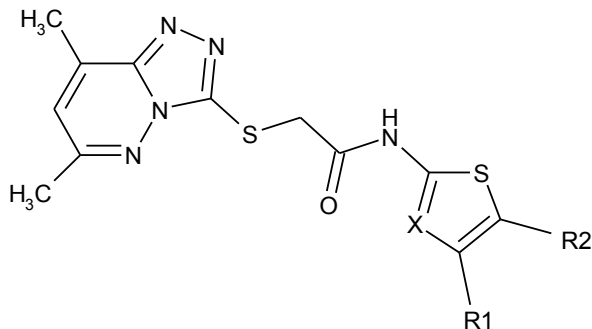
N-гетерил-6,8-диметил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтїо)ацетаміди:



де X=N, CH-COOC₂H₅; R₁, R₂=H, CH₃, 4-CH₃OC₆H₄, -(CH₂)₃-, що проявляють протисудомну активність.

UA 87111 U

Корисна модель належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до фармакології засобів, зокрема одержання біологічно активних N-гетерил-6,8-диметил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетамідів, загальної формули:



5

де X=N, CH-COOC₂H₅; R₁, R₂=H, CH₃, 4-CH₃OC₆H₄, -(CH₂)₃-, які виявляють протисудомну активність, що дозволяє передбачити їх використання у практичній медицині як протисудомні лікарські засоби, а саме для лікування епілепсії.

10 Відомо [1], що епілепсія є одним з найпоширеніших захворювань нервової системи і займає третє місце по розповсюдженню серед неврологічних захворювань з кількістю хворих у світі понад 40 млн. осіб [2]. Вона виявляється нападаподібними розладами свідомості з руховими порушеннями - судомами [3, 4]. В Україні сьогодні на обліку перебуває близько 100 тис. пацієнтів з діагнозом на епілепсію, а реальна картина - це 500 тис. з її проявами [5-7].

15 Для лікування епілепсії застосовують широку групу протисудомних препаратів, зокрема похідні кислоти барбітурової, гідантоїну, оксазолідиндіону, сукциніміду, бензодіазепіну, кислоти вальпроєвої та фенілтриазину [5]. В основі лікування епілепсії лежить раціональна фармакотерапія, яка можлива без діагностики форми захворювання.

20 Відомий протисудомний препарат - ламотриджин [5, 8], який застосовують для лікування епілепсії, викликає потенціалзалежний блок натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації. Це призводить до зменшення виділення у синаптичну щілину медіаторів, в першу чергу глутамату (який відіграє ключову роль в розвитку епілептичного нападу). Після прийому всередину ламотриджин швидко і повністю абсорбується з ЖКТ. Максимальна концентрація в плазмі досягається приблизно через 2,5 год. Виводиться препарат в основному у вигляді метаболіту і, частково, в незміненому вигляді (близько 8 %), переважно з сечею.

Ламотриджин викликає ряд побічних ефектів, серед яких порушення функції печінки, лейкопенія, лімфоаденопатія, тромбоцитопенія, ангіоневротичний набряк, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний некроз шкіри тощо [5].

30 В основу корисної моделі поставлена задача пошуку нових біологічно активних сполук, які виявляють протисудомну активність та здатні лікувати епілепсію.

Поставлена задача вирішується тим, що як нові біологічно активні сполуки запропоновані похідні N-гетерил-6,8-диметил-2-([1,2,4]-триазоло[4,3-b] піридазин-3-ілтіо)ацетаміду.

35 В таблиці 1 наведені експериментальні дані протисудомної активності похідних N-гетерил-6,8-диметил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетамідів. Вивчення активності заявлених сполук проводили на безпородних білих щурах вагою 180-220 г (по 6 тварин у кожній групі) на моделі аудіогенних судом.

40 Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково через зонд у вигляді тонкої водної суспензії, солюбілізованої твіном-80 за 30 хвилин у розрахунку 50,0 мг на 1 кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили по 0,3 мл ізотонічного розчину натрій хлориду. Рівень протисудомної активності оцінювали за наведеними вище балами через одну, дві, три та чотири години. Протисудомну активність заявлених сполук порівнювали з активністю ламотриджину, який вводили аналогічно. Сполуки 7749 та 7776 (схема 1) мають переваги в пригніченні аудіогенних судом у порівнянні з прототипом - ламотриджином. А саме протисудомна активність сполук 7749 та 7776 складає 2,3±0,23 і 2,4±0,23 балів відповідно, проти 2,7±0,28 у ламотриджину через 1 годину, 2,5±0,31 і 2,1±0,28 балів відповідно, проти 2,6±0,34 через 2 години, 2,4±0,31 і 2,1±0,28 балів відповідно, проти 2,5±0,37 у ламотриджину через 3 години та 2,9±0,31 і 2,4±0,31 балів відповідно, проти 3,3±0,38 у ламотриджину через 4 години.

50 В умовах експерименту сполуки, що заявлені, виявили високу протисудомну активність (результати наведені в таблиці 1).

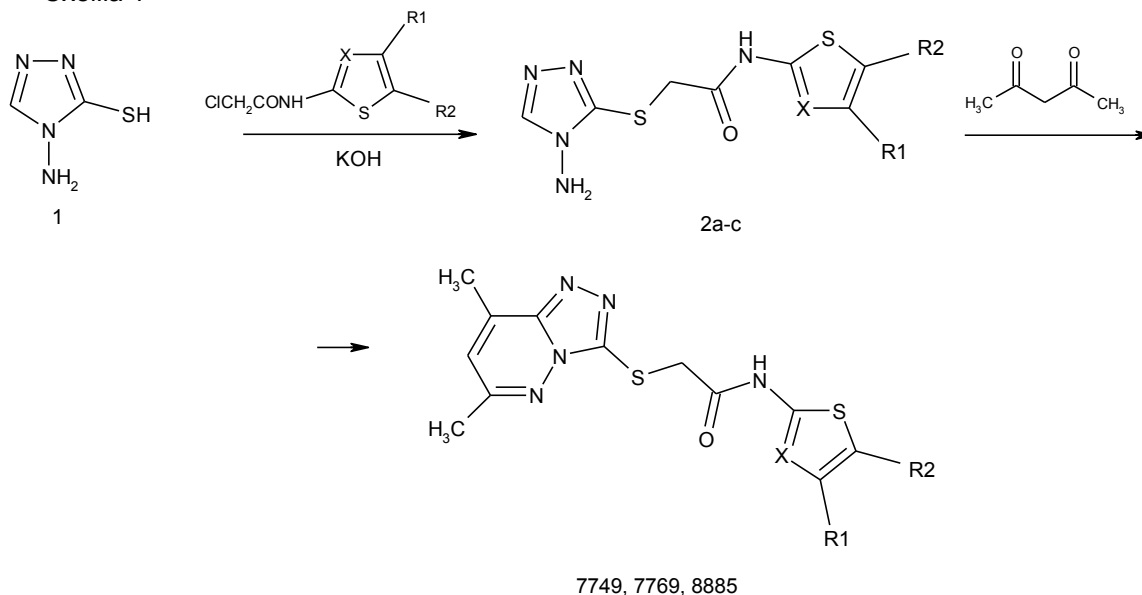
Протисудомна активність N[(гетерил-6,8-диметил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетамідів (7749, 7776 та 8885) та ламотриджину

| Сполука | Вихідні дані | Протисудомна активність через годин | | | |
|-------------|--------------|-------------------------------------|----------|----------|----------|
| | | 1 бали | 2 бали | 3 бали | 4 бали |
| Контроль | 3,7±0,35 | 3,7±0,35 | 2,7±0,28 | 3,7±0,38 | 3,7±0,41 |
| 7749 | 3,7±0,38 | 2,3±0,23 | 2,5±0,31 | 2,4±0,31 | 2,9±0,31 |
| 7776 | 3,8±0,37 | 2,4±0,23 | 2,1±0,28 | 2,1±0,28 | 2,4±0,31 |
| 8885 | 3,8±0,34 | 3,2±0,37 | 3,1±0,37 | 3,4±0,39 | 3,5±0,37 |
| ламотриджин | 3,7±0,36 | 2,7±0,28 | 2,6±0,34 | 2,5±0,37 | 3,3±0,38 |

Заявлені похідні N-гетерил-6,8-диметил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетаміду (7749, 7776 та 8885) отримують із середніми виходами при використанні відомих синтетичних підходів в декілька стадій (схема 1).

5

Схема 1



де 2a та 7749 X=N, R₁ і R₂=H; 2b та 7776 X=CH-COOC₂H₅, R₁, R₂=(CH₂)₃; 2c та 8885 X=N, R₁=CH₃, R₂=4-CH₃OC₆H₄;

N-гетерил-6,8-диметил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо) ацетаміди (7749, 7776 та 8885) були отримані взаємодією 4-аміно-1,2,4-триазоліл-3-тіолу 1 із відповідними N-гетерил-2-хлорацетамідами та з наступною конденсацією проміжних N-(гетерил)-2-[(4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетамідів 2 а-с з пентан-2,4-діоном.

15 Приклади конкретного виконання

Приклад 1

Загальний метод синтезу похідних N-гетерил-6,8-диметил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетамідів (7749, 7776 та 8885).

20 Стадія 1. N-(гетерил)-2-[(4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо] ацетаміди 2 а-с були отримані взаємодією 4-аміно-1,2,4-триазоліл-3-тіолу 1 [9] із N-гетерил-2-хлорацетамідами за методикою [10].

25 Стадія 2. N-(1,3-тіазол-2-іл)-2-(6,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*] піридазин-3-ілтіо)ацетамід (сполука 7749) одержано додаванням до розчину 2,56 г (0,01 моль) N-(1,3-тіазол-2-іл)-2-[(4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо] ацетаміду 2а у 30 мл оцтової кислоти 1,00 г (0,01 моль) пентан-2,4-діону, після чого суміш кип'яють протягом 3-х год. Після проходження реакції суміш охолоджують та виливають у воду. Осад продукту, що випав, відфільтровують та промивають пропанолом-2. (Фізико-хімічні та спектральні характеристики синтезованих сполук представлені в таблицях 2 та 3).

- 5 N-(3-етоксикарбоніл-5,6-дигідро-4Н-циклопента[b]тіофен-2-іл)-2-(6,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетамід (сполука 7776) одержано аналогічно сполуці 7749 з 3,67 г (0,01 моль) N-(3-етоксикарбоніл-5,6-дигідро-4Н-циклопента[b]тіофен-2-іл)-2-[(4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміду 2b та 1,00 г (0,01 моль) пентан-2,4-діону.
- 5 N-[4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,3-тіазол-2-іл]-2-(6,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетамід (сполука 8885) одержано аналогічно сполуці 7749 з 3,76 г (0,01 моль) N-[4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,3-тіазол-2-іл]-2-[(4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміду 2c та 1,00 г (0,01 моль) пентан-2,4-діону.

Таблиця 2

Виходи, температури топлення та дані елементного аналізу N-гетерил-6,8-диметил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетамідів

| Сполука | Вихід % | Т. топ. °С | Знайдено, N, % | Брутто-формула | Вирахувано, N, % |
|---------|---------|------------|----------------|--|------------------|
| 7749 | 71 | 248-250 | 26,1 | C ₁₂ H ₁₂ N ₆ OS ₂ | 26,2 |
| 7776 | 72 | 182-184 | 16,1 | C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂ | 16,2 |
| 8885 | 78 | 214-215 | 19,3 | C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₂ S ₂ | 19,1 |

10

Таблиця 3

Спектри ЯМР ¹H N-гетерил-6,8-диметил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-b] піридазин-3-і лтіо)ацетамідів

| Сполука | CH ₃ с | SCH ₂ с | CH с | NH с | Ароматичні протони та замісники |
|---------|-------------------|--------------------|------|------|---|
| 7749 | 2,42 2,55 | 4,22 | 7,94 | 12,3 | 7,20 (д, 1H, CH), 7,46 (д, 1H, CH) |
| 7776 | 2,43 2,50 | 4,29 | 7,09 | 11,3 | 1,24 (т, 3H, CH ₂ CH ₃), 2,33-2,82 (м, 6, 3CH ₂), 4,17 (к, 2H, CH ₂ CH ₃) |
| 8885 | 2,43 2,56 | 4,26 | 7,14 | 11,8 | 7,03 та 7,55 (д-д, 4H, C ₆ H ₄); 2,47 (с, 3H, CH ₃); 3,80 (с, 3H, OCH ₃) |

Приклад 2

- 15 Гостру токсичність заявлених сполук визначали на інтактних білих мишах масою 18-24 г по 5 тварин у серії. Всі варіанти сполук вводили у вигляді 3 % водної суспензії, яку стабілізували твіном-80, внутрішньоочеревинно. Середньосмертельні дози (ЛД₅₀) розраховували за методом Кербера. Всі заявлені сполуки є практично нетоксичними (ЛД₅₀=2250-2500 мг/кг). Для сполуки порівняння - ламотриджину ЛД₅₀=650 мг/кг [2].

- 20 Вивчення протисудомної активності заявлених сполук проводили на безпородних білих щурах вагою 180-220 г (по 6 тварин в кожній групі) на моделі аудіогенних судом. Піддослідні тварини попередньо були відібрані за рівнем судомної готовності. Відбір тварин здійснювали у металевій камері розміром 80×40×30 см з кришкою з прозорого оргскла. Як звуковий подразник використовували електричний дзвінок з тривалістю звучання 120 с Гучність на рівні підлоги камери становила 96 дБ.

- 25 Реакцію тварин оцінювали в балах за наступною шкалою:
 0 балів - відсутність рухливого збудження та судомної реакції;
 1 бал - здригання та незначна бігова реакція;
 2 бали - висловлена бігова реакція з наступним падінням на бік та клонічними судомами;
 3 бали - клоніко-тонічна екстензія;
 4 бали - судомний напад з тонічним напруженням усієї мускулатури.

- 30 Групи з тестованих тварин сформовані наступним чином: контрольна група - тварини з високим порогом аудіогенних судом (0 балів) та друга група - тварини з яскраво вираженою епілептиформною реакцією і, відповідно, високою аудіогенною судомною готовністю (3-4 бали).

- 35 Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково через зонд у вигляді тонкої водної суспензії, солюбілізованої твіном-80 за 30 хвилин у розрахунку 50,0 мг на 1 кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили по 0,3 мл ізотонічного розчину натрій хлориду. Рівень протисудомної активності оцінювали за наведеними вище балами через 1, 2, 3 та 4 години.

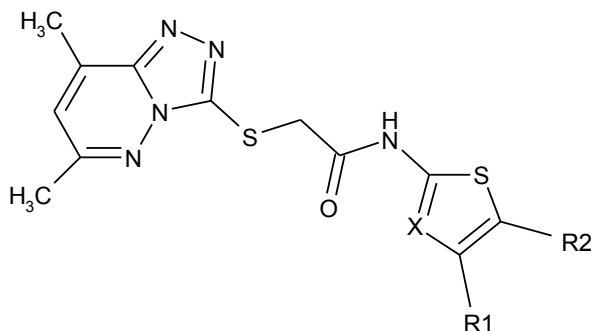
Протисудомну активність заявлених сполук порівнювали з активністю ламотриджину, який вводили аналогічно. Результати досліджень наведені у таблиці 1.

Джерела інформації:

1. Antiepileptic drugs / editors, Rene H. Levy, Richard H. Mattson, Brian S. Meldrum: - Reven Press, ltd, New York, 1995. - 1185 p. - P. 877.
2. Бурчинский С.Г. Выбор антиконвульсанта в стратегии монотерапии эпилепсии // II Международный неврологический журнал. - 2011. - № 2. - С. 78-82.
3. Panayiotopoulos C.P. THE EPILEPSIES: Seizures, Syndromes and Management. - 2005. Bladon. Medical Publishing. - 541 p.
4. Гусев Е.И., Гурд Г.С. Ламиктал в лечении больных эпилепсией // Эпилепсия. - М.: Всероссийское об-во неврологов, 1994.
5. Мерзлікін С.І., Кучер Т.В., Журавель І.О. Інформаційний огляд небезпечних наслідків застосування ламотриджину // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2012. - № 3 (28). - С. 3-9.
6. Харчук С.М. Рациональная фармакотерапия эпилепсии: традиционные и новые подходы к преодолению старых проблем // Здоров'я України. - 2007. - № 11/1. - С. 16.
7. Харчук С.М., Компанієць О.Л. Епілепсія: лікування в Україні // Укр. мед. газета. - 2006. - № 2. - С. 16.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства 15-е изд. - М.: Новая Волна. - 2005. - С. 40-41. ISBN 5-7864-0203-7.
9. Синтезы гетероциклических соединений. - Ереван. - 1964. - Вып. 6. - С. 42.
10. Демченко А.М., Янченко В.О., Шатиркіна Т.В., Лозинський М.О. Синтез і властивості похідних 4Н-1,2,4-триазоліл-3-тіолу. // Фарм. журнал. - 2003. - № 2. - С 57-60.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

N-гетерил-6,8-диметил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетаміди:



- де X=N, CH-COOC₂H₅; R₁, R₂=H, CH₃, 4-CH₃OC₆H₄, -(CH₂)₃-, що проявляють протисудомну активність.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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