



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89443** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**C07D 251/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

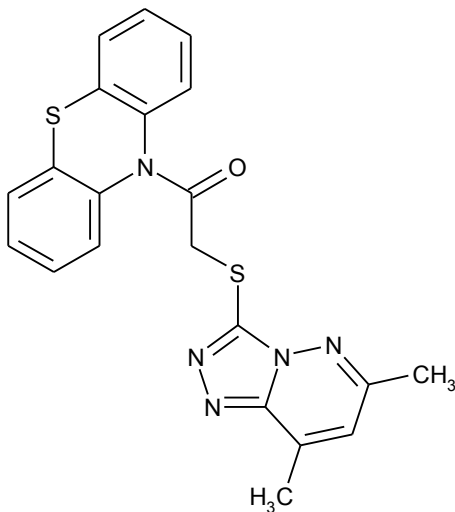
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

|                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) Номер заявки: <b>u 2013 11357</b>                                    | (72) Винахідник(и):<br><b>Демченко Анатолій Михайлович (UA),<br/>Янченко Віктор Олександрович (UA),<br/>Георгіянець Вікторія Акіпівна (UA),<br/>Северіна Ганна Іванівна (UA),<br/>Сухов'єєв Володимир Володимирович (UA),<br/>Гриневич Олександр Йосипович (UA)</b>    |
| (22) Дата подання заявки: <b>25.09.2013</b>                               | (73) Власник(и):<br><b>НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ<br/>УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ,<br/>вул. Кропив'янського, 2, м. Ніжин, 16602 (UA),<br/>ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА<br/>"ДЕРЖАВНИЙ ЦЕНТР ІННОВАЦІЙНИХ<br/>БІОТЕХНОЛОГІЙ",<br/>вул. Донецька, 30, м. Київ, 03151 (UA)</b> |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.04.2014</b>    | (74) Представник:<br><b>Поприткіна Дурсунгазель Шамирадівна</b>                                                                                                                                                                                                        |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2014, Бюл.№ 8</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                        |

(54) **2-(6,8-ДИМЕТИЛ-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-*b*]ПІРИДАЗИН-3-ІЛ-СУЛЬФАНІЛ)-1-ФЕНОТІАЗИН-10-ІЛ-ЕТАНОН, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

2-(6,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-іл-сульфаніл)-1-фенотіазин-10-іл-етанон

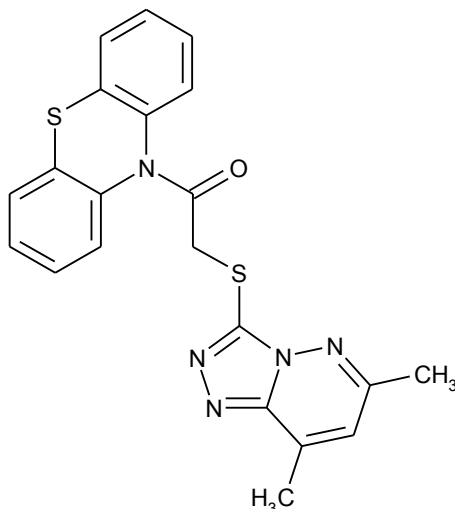


що проявляє протисудомну активність.

UA 89443 U



Корисна модель належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до фармакології засобів, зокрема, одержання біологічно активного 2-(6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл-сульфаніл)-1-фенотіазин-10-іл-етанону, формули:



5 який виявляє протисудомну активність, що дозволяє передбачити його використання у практичній медицині як протисудомного лікарського засобу, а саме для лікування епілепсії.

Епілепсія - гетерогенна група захворювань, які характеризуються повторними, спонтанно виникаючими нападами. Епілептичний напад є основним симптомом епілепсії і клінічним проявом гіперсинхронних розрядів у нейронах головного мозку [1]. Відомо [2], що вона є однією з найпоширеніших захворювань нервової системи і займає третє місце по розповсюдженню серед неврологічних захворювань з кількістю хворих у світі понад 40 млн осіб [3]. Епілепсія виявляється нападopodobними розладами свідомості з руховими порушеннями - судомами [4, 5]. В Україні сьогодні на обліку перебуває близько 100 тис. пацієнтів з діагнозом на епілепсію, а реальна картина - це 500 тис. з її проявами [6-8].

15 Для лікування епілепсії застосовують широку групу протисудомних препаратів, зокрема, похідні кислоти барбітурової, гідантоїну, оксазолідиндіону, сукциніміду, бензодіазепіну, кислоти вальпроєвої та фенілтриазину [6]. В основі лікування епілепсії лежить раціональна фармакотерапія, яка можлива без діагностики форми захворювання.

Відомий протисудомний препарат - ламотриджин [6, 9], 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 [6].

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 в якості нової біологічно активної сполуки запропоновано 2-(6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл-сульфаніл)-1-фенотіазин-10-іл-етанон (сполука 9004).

35 У таблиці 1 наведені експериментальні дані протисудомної активності 2-(6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл-сульфаніл)-1-фенотіазин-10-іл-етанону. Вивчення активності заявленої сполуки проводили на безпородних білих щурах вагою 180-220 г (по 6 тварин у кожній групі) на моделі аудіогенних судом.

40 Досліджувану речовину вводили внутрішньошлунково через зонд у вигляді тонкої водної суспензії, солюбілізованої твіном-80 протягом 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 заявленої сполуки порівнювали з активністю ламотриджину, який вводили аналогічно. Сполука 9004 має переваги у пригніченні аудіогенних судом у порівнянні з

прототипом - ламотриджином. А саме: протисудомна активність сполуки 9004 через 2 години після її введення складає  $2,7 \pm 0,32$  бали проти  $2,6 \pm 0,34$  бали у ламотриджину, а через 3 години -  $2,6 \pm 0,33$  бали проти  $2,5 \pm 0,37$  відповідно, тоді як через 4 години протисудомна активність досліджуваної сполуки складає  $2,7 \pm 0,33$  бали проти  $3,3 \pm 0,38$  - у ламотриджину.

5

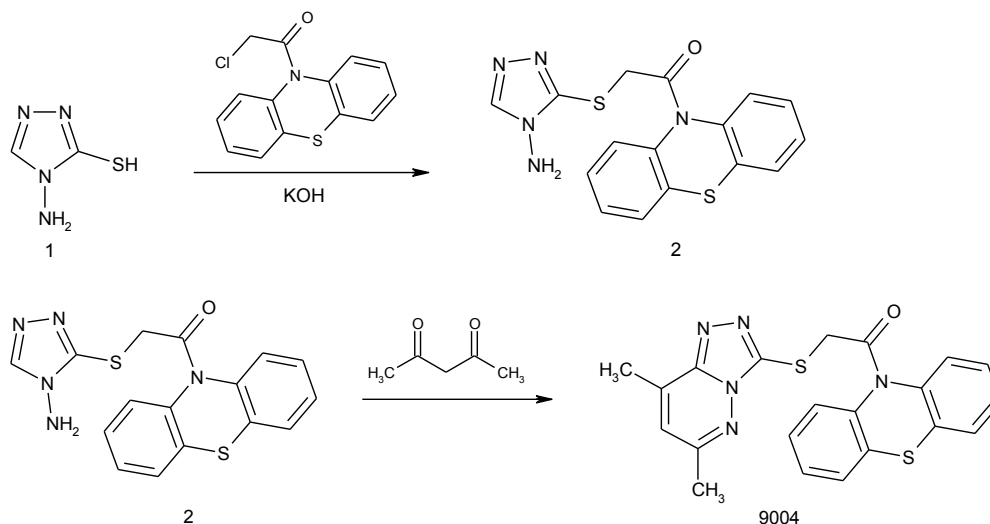
Таблиця 1

Протисудомна активність 2-(6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл-сульфаніл)-1-фенотіазин-10-іл-етанону та ламотриджину

| Сполука     | Вихідні дані   | Протисудомна активність через годин |                |                |                |
|-------------|----------------|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|             |                | 1<br>бали                           | 2<br>бали      | 3<br>бали      | 4<br>бали      |
| Контроль    | $3,7 \pm 0,35$ | $3,7 \pm 0,35$                      | $2,7 \pm 0,28$ | $3,7 \pm 0,38$ | $3,7 \pm 0,41$ |
| 9004        | $3,9 \pm 0,38$ | $3,0 \pm 0,34$                      | $2,7 \pm 0,32$ | $2,6 \pm 0,33$ | $2,7 \pm 0,33$ |
| ламотриджин | $3,7 \pm 0,36$ | $2,7 \pm 0,28$                      | $2,6 \pm 0,34$ | $2,5 \pm 0,37$ | $3,3 \pm 0,38$ |

Заявлений 2-(6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл-сульфаніл)-1-фенотіазин-10-іл-етанон одержано взаємодією 4-аміно-1,2,4-триазоліл-3-тіолу (1) з 10-(хлорацетил)-10Н-фенотіазином у лужному середовищі з наступною конденсацією утвореної сполуки (2) з пентан-2,4-діоном за схемою:

10



15

Приклад конкретного виконання

Приклад 1

Синтез 2-(6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл-сульфаніл)-1-фенотіазин-10-іл-етанону здійснено у дві стадії.

20

Стадія 1. 3-([2-Оксо-2-(10Н-фенотіазин-10-іл)етил]тіо)-4Н-1,2,4-триазол-4-амін 2 одержано взаємодією 4-аміно-1,2,4-триазоліл-3-тіолу [10] з 10-(хлорацетил)-10Н-фенотіазином за методом [11].

25

Стадія 2. 2-(6,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл-сульфаніл)-1-фенотіазин-10-іл-етанон (9004) синтезовано додаванням до розчину 3,28 г (0,01 моль) N3-([2-оксо-2-(10Н-фенотіазин-10-іл)етил]тіо)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміну 2 у 30 мл оцтової кислоти 1,00 г (0,01 моль) пентан-2,4-діону та кип'ятінням реакційної суміші протягом 3-х год. Після чого реакційну суміш вливають у воду, осад продукту, що випав, відфільтровують та промивають ізопропіловим спиртом. Вихід сполуки 9004 складає 78 %.  $T_{\text{топл.}} = 201-23$  °С. Знайдено, %: N 15,3, S 14,3,  $C_{21}H_{17}N_5OS_2$ . Обчислено, %: N 15,51, S 14,20. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$  (м.ч.): 2.43 (с, 3H,  $CH_3$ ), 2.54 (с, 3H,  $CH_3$ ), 4.49 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.05 (с, 1H, CH), 7.29-7.72 (м, 8H, аром. H).

30

Приклад 2

Гостру токсичність усіх варіантів заявленої сполуки визначали на інтактних білих мишах масою 18-24 г по 5 тварин у серії. Сполуку вводили внутрішньочеревно у вигляді 3 % водної суспензії, яку стабілізували твіном-80. Середньолетальну дозу ( $LD_{50}$ ) розраховували за методом Кербера [12] за формулою:

35

$$LD_{50} = LD_{100} \cdot \Sigma(zd)/n,$$

де  $LD_{100}$  - доза досліджуваної речовини, яка викликала загибель у всієї групи тварин;  $z$  - середнє арифметичне з числа тварин, у яких спостерігали необхідну реакцію під впливом кожних двох суміжних доз;  $d$  - інтервал між кожними двома суміжними дозами;  $\Sigma(zd)$  - сума середньоарифметичних чисел;  $n$  - кількість піддослідних тварин у кожній групі.

Сполука, що заявлена, є практично не токсичною ( $LD_{50}=2500$  мг/кг). Для сполуки порівняння - ламотриджину  $LD_{50}$  складає 650 мг/кг [3].

Вивчення протисудомної активності заявленої сполуки проводили на безпородних білих щурах вагою 180-220 г (6 тварин у 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.

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.

З тестованих тварин групи сформовані наступним чином: контрольна група - тварини з високим порогом аудіогенних судом (0 балів) та 2 група - тварини з яскраво висловленою епілептиформною реакцією і відповідно високою аудіогенною судомною готовністю (3-4 бали).

Досліджувану речовину 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 заявленої сполуки порівнювали з активністю ламотриджину, який вводили аналогічно. Результати досліджень наведені у таблиці 1.

Список посилань:

1. Протокол лікування епілепсії, епілептичних синдромів Шифр (G 40) // Международный неврологический журнал. - 2007. - № 3 (13). Режим доступа до журн.: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/157](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/157)

2. Antiepileptic drugs / editors, Rene H. Levy, Richard H. Mattson, Brian S. Meldrum: - Reven Press, ltd, New York, 1995. - 1185 p. - P. 877.

3. Бурчинский С.Г. Выбор антиконвульсанта в стратегии монотерапии эпилепсии // II Международный неврологический журнал. - 2011. - № 2. - С. 78-82.

4. Panayiotopoulos C.P. THE EPILEPSIES: Seizures, Syndromes and Management. - 2005. Bladon. Medical Publishing. - 541 p.

5. Гусев Е.И., Гурд Г.С. Ламиктал в лечении больных эпилепсией // Эпилепсия. - М.: Всероссийское об-во неврологов, 1994.

6. 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.

7. Харчук С.М. Рациональная фармакотерапия эпилепсии: традиционные и новые подходы к преодолению старых проблем // Здоров'я України. -2007. - № 11/1. - С. 16.

8. Харчук С.М., Компанієць О.Л. Епілепсія: лікування в Україні // Укр. мед. газета. - 2006. - № 2. - С. 16.

9. Машковский М.Д. Лекарственные средства 15-е изд. - М.: Новая Волна. - 2005. - С. 40-41. ISBN 5-7864-0203-7.

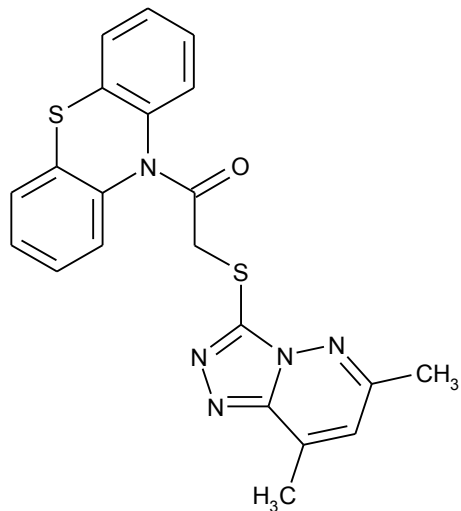
10. Синтезы гетероциклических соединений. - Ереван, 1964, Вып. 6. - С. 42.

11. 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.

12. Режим доступа до журн.: <http://dommedika.com/farmakology/587.html>

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

2-(6,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл-сульфаніл)-1-фенотіазин-10-іл-етанон



5

що проявляє 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