



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **78048** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 251/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

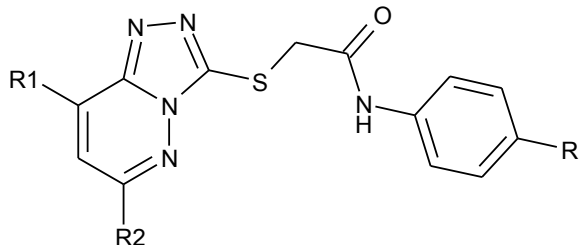
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|---|---|
| <p>(21) Номер заявки: u 2012 08923</p> <p>(22) Дата подання заявки: 19.07.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.03.2013</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.03.2013, Бюл.№ 5</p> | <p>(72) Винахідник(и): Демченко Анатолій Михайлович (UA), Янченко Віктор Олександрович (UA), Георгіянц Вікторія Акіпівна (UA), Северіна Ганна Іванівна (UA), Гриневич Олександр Йосипович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", вул. Е. Потьє, 14, м. Київ, 03680 (UA), ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ДЕРЖАВНИЙ ЦЕНТР ІННОВАЦІЙНИХ БІОТЕХНОЛОГІЙ", вул. Донецька, 30, м. Київ, 03151 (UA)</p> |
|---|---|

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

(57) Реферат:

6,8-Заміщені N-арил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетаміди,



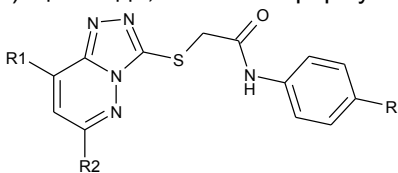
де R=Br, F, OCH₃, CH(CH₃)₂, SCHF₂;

R₁, R₂=CH₃, Ph.

що проявляють протисудомну активність.

UA 78048 U

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



5 де R=Br, F, OCH₃, CH(CH₃)₂, SCHF₂;
R₁, R₂=CH₃, Ph.

які виявляють протисудомну активність, що дозволяє передбачити їх використання у практичній медицині, як протисудомні лікарські засоби, а саме для лікування епілепсії.

10 Відомо [1, 2], що епілепсія - захворювання, що виявляється нападаподібними розладами свідомості з руховими порушеннями - судомами. Ступінь вираженості цих ознак коливається від повного затьмарення свідомості до деякого оглушення або звуження і від загальних, генералізованих судом до автоматизованих (некерованих) рухів в окремій групі м'язів.

15 Відомий протисудомний препарат ламотриджин [3], який застосовують для лікування епілепсії, викликає потенціалзалежний блок натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації. Це приводить до зменшення виділення в синаптичну щілину медіаторів, в першу чергу глутамату (який грає 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.

25 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-арил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетаміду.

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

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 ізотонічний розчин натрію 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. Сполуки 7774, 7926 та 9197 (схема 1) мають переваги в пригніченні аудіогенних судом у порівнянні з прототипом - ламотриджином. А саме протисудомна активність сполук 7774, 7926, 9197 складає 2,3±0,29, 2,4±0,29, 2,3±0,27 балів відповідно, проти 2,6±0,34 у ламотриджину через 2 години, та 3,0±0,33, 3,1±0,34 та 2,7±0,31 балів відповідно, проти 3,3±0,38 у ламотриджину через 4 години.

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

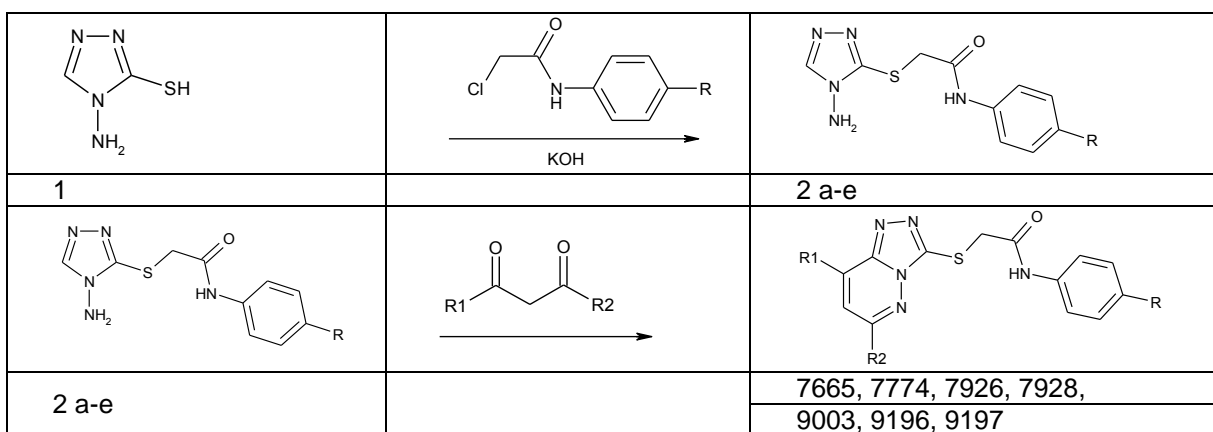
Таблиця 1

Протисудомна активність N-арил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетамідів, 3-аміно-(2,6-дихлорбензил)-6-метилтриазоло[4,3-*a*]піридазину (ламотриджин)

| Сполука | Вихідні дані | Протисудомна активність через годин | | | |
|-------------|--------------|-------------------------------------|----------|----------|----------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | | бали | бали | бали | бали |
| Контроль | 3,7±0,35 | 3,7±0,35 | 2,7±0,28 | 3,7±0,38 | 3,7±0,41 |
| 7665 | 3,7±0,36 | 3,1±0,35 | 2,8±0,31 | 3,1±0,36 | 3,6±0,37 |
| 7774 | 3,7±0,33 | 2,6±0,27 | 2,3±0,29 | 2,6±0,29 | 3,0±0,33 |
| 7926 | 3,8±0,34 | 2,7±0,29 | 2,4±0,29 | 2,7±0,31 | 3,1±0,34 |
| 7928 | 3,8±0,33 | 3,5±0,34 | 2,7±0,33 | 2,6±0,33 | 2,8±0,32 |
| 9003 | 3,6±0,33 | 3,3±0,31 | 2,9±0,33 | 2,9±0,36 | 3,3±0,35 |
| 9196 | 3,8±0,31 | 3,4±0,31 | 3,1±0,31 | 2,9±0,34 | 3,3±0,41 |
| 9197 | 3,7±0,35 | 3,3±0,36 | 2,3±0,27 | 2,7±0,29 | 2,7±0,31 |
| ламотриджин | 3,7±0,36 | 2,7±0,28 | 2,6±0,34 | 2,5±0,37 | 3,3±0,38 |

Заявлені похідні N-арил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетамідів отримують із середніми виходами при використанні відомих синтетичних підходів в декілька стадій (схема 1).

5 Схема 1



де 2a R=Br; 2b R=F; 2c R=OCH₃; 2d R=CH(CH₃)₂; 2e R=SCHF₂

7665 R=Br, R₁=R₂=CH₃; 7774 R=F, R₁=R₂=CH₃; 7926 R=OCH₃, R₁=R₂=CH₃;

10

7928 R=CH(CH₃)₂, R₁=R₂=CH₃; 9003 R=F, R₁=CH₃, R₂=C₆H₅;

9196 R=SCHF₂, R₁=CH₃, R₂=C₆H₅; 9197 R=SCHF₂, R₁=R₂=CH₃.

N-арил-2-[(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміди були отримані взаємодією 4-аміно-1,2,4-триазоліл-3-тіола із N-арил-2-хлорацетамідами.

Приклади конкретного виконання.

15

Приклад 1. Загальний метод синтезу похідних N-арил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетамідів.

Стадія 1. N-арил-2-[(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміди 2 були отримані взаємодією 4-аміно-1,2,4-триазоліл-3-тіолу [4] із N-арил-2-хлор-ацетамідами за методом [5].

20

Стадія 2. N-(4-бромфеніл)-2-(6,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетамід (сполука 7665) одержаний додаванням до розчину 3,28 г (0,01 моля) N-(4-бромфеніл)-2-[(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміду 2a у 30 мл оцтової кислоти 1,00 г (0,01 моля) 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 ізо-пропанолом. (Фізико-хімічні та спектральні характеристики синтезованих сполук представлени в таблицях 2 та 3).

25

N-(4-фторофеніл)-2-(6,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)-ацетамід (сполука 7774) одержаний аналогічно сполуці 7665 з 2,67 г (0,01 моля) N-(4-фторофеніл)-2-[(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміду 2b та 1,00 г (0,01 моля) пентан-2,4-діону.

N-(4-метоксифеніл)-2-(6,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетамід (сполука 7926) одержаний аналогічно сполуці 7665 з 2,79 г (0,01 моля) N-(4-метоксифеніл)-2-[(4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміду 2с та 1,00 г (0,01 моля) пентан-2,4-діону.

5 N-(4-ізопропілфеніл)-2-(6,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетамід (сполука 7928) одержаний аналогічно сполуці 7665 з 2,91 г (0,01 моля) N-(4-ізопропілфеніл)-2-[(4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміду 2d та 1,00 г (0,01 моля) пентан-2,4-діону.

N-(4-фторофеніл)-2-(8-метил-6-феніл-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетамід (сполука 9003) одержаний аналогічно сполуці 7665 з 2,67 г (0,01 моля) N-(4-фторофеніл)-2-[(4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміду 2b та 1,62 г (0,01 моля) 1-фенілбутан-1,3-діону.

10 N-{4-[(дифторометил)тіо]феніл}-2-(8-метил-6-феніл-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетамід (сполука 9196) одержаний аналогічно сполуці 7665 з 3,31 г (0,01 моля) N-{4-[(дифторометил)тіо]феніл}-2-[(4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміду 2e та 1,62 г (0,01 моля) 1-фенілбутан-1,3-діону.

15 N-{4-[(дифторометил)тіо]феніл}-2-(6,8-диметил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетамід (сполука 9197) одержаний аналогічно сполуці 7665 з 3,31г (0,01 моля) N-{4-[(дифторометил)тіо]феніл}-2-[(4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]ацетаміду 2e та 1,00 г (0,01 моля) пентан-2,4-діону.

Таблиця 2

Виходи, температури топлення та дані елементного аналізу N-арил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетамідів.

| Сполука | Вихід % | Т. топ. °С | Знайдено, N, % | Брутто-формула | Вирахувано, N, % |
|---------|---------|------------|----------------|---|------------------|
| 7665 | 75 | 176-178 | 17,7 | C ₁₅ H ₁₄ N ₅ OSBr | 17,9 |
| 7774 | 64 | 172-174 | 21,0 | C ₁₅ H ₁₄ N ₅ OSF | 21,1 |
| 7926 | 78 | 192-194 | 20,0 | C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₂ S | 20,4 |
| 7928 | 73 | 164-166 | 19,6 | C ₁₈ H ₂₁ N ₅ OS | 19,7 |
| 9003 | 67 | 187-189 | 15,2 | C ₂₁ H ₁₇ N ₅ OS ₂ F ₂ | 15,3 |
| 9196 | 72 | 161-163 | 17,7 | C ₂₀ H ₁₆ N ₅ OSF | 17,8 |
| 9197 | 60 | 138-140 | 17,6 | C ₁₆ H ₁₅ N ₅ OS ₂ F ₂ | 17,7 |

Таблиця 3

Спектри ЯМР ¹H N-арил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетамідів

| Сполука | CH ₃ с | SCH ₂ с | CH с | NH с | Ароматичні протони та замісники |
|---------|-------------------|--------------------|------|-------|--|
| 5 766 | 2,47 2,55 | 4,22 | 7,11 | 10,45 | 7,30-7,81 (м, 4Н, Ph) |
| 4 777 | 2,47 2,55 | 4,23 | 7,Н | 10,49 | 7,48 та 7,72 (д-д, 4Н, C ₆ H ₄) |
| 6 792 | 2,47 2,55 | 4,19 | 7,10 | 10,12 | 6,85 та 7,42 (д-д, 4Н, C ₆ H ₄); 3,49 (с, 3Н, ОСН ₃) |
| 8 792 | 2,54 2,55 | 4,19 | 7,19 | 10,41 | 7,10 та 7,43 (д-д, 4Н, C ₆ H ₄); 1,11 (д, 3Н, СН ₃); 1,2(д, 3Н, СН ₃); 2,70-2,91 (м, 1Н, СН), |
| 3 900 | 2,60 | 4,27 | | 10,40 | 7,13-8,39 (м, 10Н, аром.) |
| 6 919 | 2,59 | 4,30 | | 10,59 | 7.20-8.39 (м, 11Н, аром.) |
| 7 919 | 2,45 2,55 | 4,20 | 7,09 | 10,50 | 7,48 та 7,61 (д-д, 4Н, C ₆ H ₄); 7,39 (с, 1Н, СН) |

20

Приклад 2

Гостру токсичність всіх варіантів 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, внутрішньоочередово. Середньосмертельні дози (ЛД₅₀) розраховували за методом Кербера. Всі заявлені сполуки є практично не токсичними (ЛД₅₀=2250-2500 мг/кг). Для сполуки порівняння - ламотриджину ЛД₅₀=650 мг/кг [2].

25

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.

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 - виражена бігова реакція з наступним падінням на бік та клонічними судомами

3 бали - клоніко-тонічна екстензія

4 бали - судомний напад з тонічним напруженням усієї мускулатури.

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

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 ізотонічний розчин натрію 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.

Список посилань:

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

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

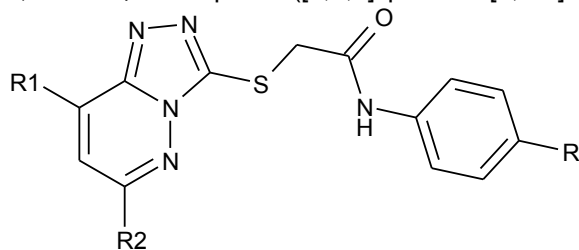
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства 15-е изд. - М.: Новая Волна, 2005. - С. 40-41. ISBN 5-7864-0203-7

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

5. 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

6,8-Заміщені N-арил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетаміди,



де R=Br, F, OCH₃, CH(CH₃)₂, SCHF₂;

R₁, R₂=CH₃, Ph,

що проявляють 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