



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 105227

(13) C2

(51) МПК

C07D 271/10 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 21/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 02137

(22) Дата подання заявки: 24.02.2012

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: 25.04.2014(41) Публікація відомостей  
про заявку: 27.08.2013, Бюл.№ 16(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: 25.04.2014, Бюл.№ 8

(72) Винахідник(и):

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

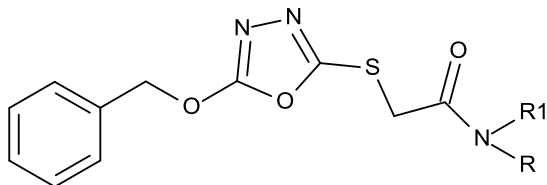
(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:Машковский М.Д. Лекарственные средства.-  
Минск «Беларусь» 1988.- Том 1.-с.133-135  
Li, Honglin; Huang, Jin; Chen, Tong; Zhu, Jin;  
Lu, Weiqiang; Li, Jian; Jiang, Hualiang; Chen,  
Lili; Liu, Xiaofeng; Shen, Xu; Hilgenfeld, Rolf.  
Journal of Medicinal Chemistry, 2009 ,  
vol. 52, № 15 p. 4936 – 4940  
UA 91033 C2; 25.06.2010  
WO 99/25701 A1; 27.05.1999  
US 2010/0048638 A1; 25.02.2010(54) АМІДИ 5-ФЕНОКСИМЕТИЛ-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛТІОАЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ, ЯКІ ВІДПОВІДАЮТЬ  
ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ

## (57) Реферат:

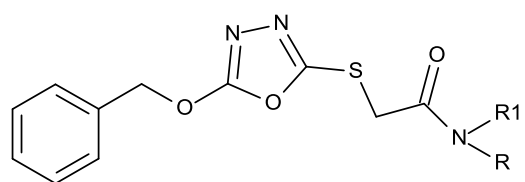
Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до біологічно активних сполук, а саме амідів 5-феноксиметил-1,3,4-оксадіазол-2-ілтіоацетатної кислоти, що проявляють протисудомну активність.

Синтезовані сполуки загальної формули:



де R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub>=H або R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
які виявляють протисудомну активність.

UA 105227 C2



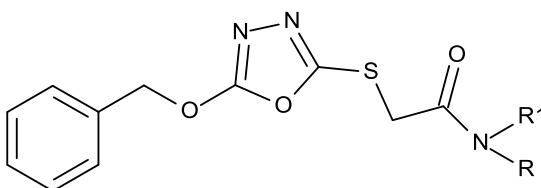
Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до біологічно активних сполук, а саме амідів 5-феноксиметил-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти, що виявляють протисудомну активність.

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.

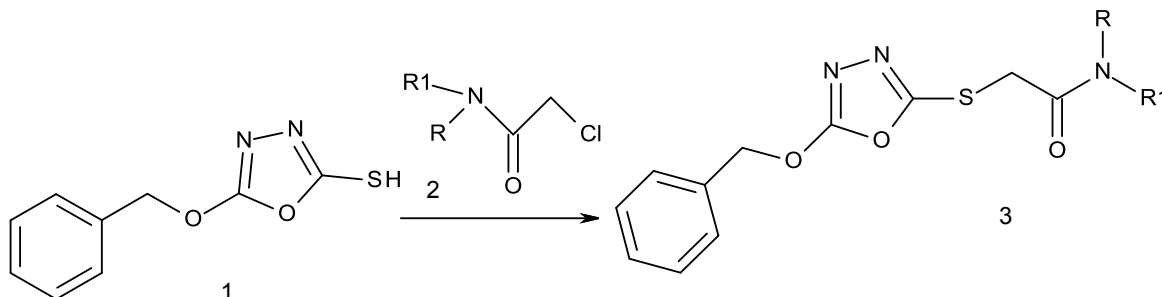
В основу винаходу поставлена задача створення нових хімічних сполук амідів 5-феноксиметил-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти - з вираженою протисудомною дією.

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



де R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub>=H або R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, які виявляють протисудомну активність.

Заявлені сполуки одержують реакцією взаємодії 5-феноксиметил-2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу з амідом 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 амідів 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.

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1

Одержання заявленої сполуки - аніліду 5-феноксиметил-1,3,4-оксадіазол-2-іл-тіоацетатної кислоти при R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub>=H (Сполука I)

До розчину 0,01 моль (2,08 г) 5-феноксиметил-2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу в 50 мл метанолу при перемішуванні додають 0,015 моль (0,84 г) калію гідроксиду. Після цього додають розчин 0,01 моль (1,70 г) 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 2,22 г (65 %) Тпл. 75-76 °С.

Бруто-формула: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S.

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<sub>2</sub>); 5,20, (2H, с, OCH<sub>2</sub>); 10,15, (1H, с, CONH); Ar-H (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<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub>= C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (Сполука II)

Вихід 2,41 г (73 %) Тпл. 69-70 °C.

Бруто-формула: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S.

Розраховано: N, % - 9,39; S, % - 7,16.

Знайдено: N, % - 9,52; S, % - 7,22.

Спектр ЯМР  $H^1$ , м. ч.: 4,20 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 5,40, (2H, с, OCH<sub>2</sub>);

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

#### 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 ED<sub>97</sub>. [2], мишам інших груп вводили внутрішньоочеревинно заявлені сполуки у дозах 100 мг/кг (1/30 LD<sub>50</sub>) 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.

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 іонічними нападами (на 20 %), зростання часу загибелі тварин в 1,58 разу.

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.

Сполука I у дозі 100 мг/кг вірогідно збільшувала латентний період судом (в 1,69 разу, 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).

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 разу. У двох мишей спостерігали повну захисну дію (судоми були повністю відсутні).

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, %	
					клонічними	тонічними
Контроль (тіосемікарбазид)	9		63,1±0,68	6,00±0,00	100 % (9/9)	100 % (9/9)
Вальпроєва кислота + тіосемікарбазид	5	100	55,0±4,83	5,43±0,35	100 % (5/5)	80 %* (4/5)
	5	300	109±11,42**	4,68±0,45*	80 %* (4/5)	80 %* (4/5)
Сполука I + тіосемікарбазид	5	100	106,8±21,08*	5,20±0,58	100 % (5/5)	80 %* (4/5)
Сполука II + тіосемікарбазид	5	100	57,67±9,53 (n=3)	3,60±1,47	60 %*** (3/5)	60 %*** (3/5)

Продовження таблиці

Препарат (сполука)	Час загибелі, хв.	Число клонічних і тонічних нападів на 1 мишу	Летальність, %	Кількість тварин, що вижили, %
Контроль (тіосемікарбазид)	83,2±2,62	1,56±0,18	100 % (9/9)	0 % (0/9)
Вальпроєва кислота + тіосемікарбазид	131,5±18,3*	2,2±0,58	100 % (5/5)	0 % (0/5)
	163,5±21,5**	3,5±0,87*	80 %* (4/5)	20 %* (1/5)
Сполука I + тіосемікарбазид	80,0±15,95	1,40±0,24	60 %*** (3/5)	40 %*** (2/5)
Сполука II + тіосемікарбазид	101,00±18,58 (n=3)	2,20±1,11	60 %*** (3/5)	40 %*** (2/5)

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

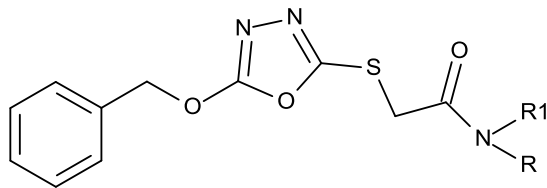
При введенні сполуки II у двох тварин судоми були відсутні, тому розрахунок латентного періоду судом і часу загибелі проведено для трьох тварин із судомними нападами.

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.И. 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, Grayslake, IL 60030-7820, USA © Pharmaceutical Press 2009 с. 508-510.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 1. 14-е. изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Ровная Волна": Издатель СБ. Дивов, 2003. - С. 34-36.
6. Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ. - Москва: ЗАО "ИИАРемедиум", 2000. - С. 21-22.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

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



5

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

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

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