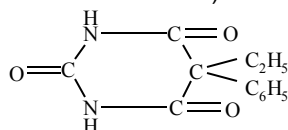


Винахід відноситься до фармації, а саме до нових хімічних сполук з біологічною активністю, зокрема до дибензиламідів маленової кислоти з протисудомною активністю.

Епілепсія - одне з самих розповсюджених проявів патології нервової системи (від 30 до 50 випадків на 10 тис населення). Це хронічне захворювання, яке потребує систематичного довгого лікування (роки), що далеко небезпечно для організму. Фармакотерапія епілепсії, незважаючи на вагомі досягнення в останні роки, далека до досконалості. В зв'язку з цим, однією з актуальних проблем є створення нових високоефективних, швидко викликаючих достатньо довгий ефект (24 години і більше), володіючих мінімальною побічною дією, нетоксичних і невикликаючих залежностей, діючих при пероральному прийомі і дешевих препаратів.

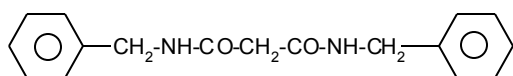
Відомий засіб фенобарбітал, що є за своєю структурою циклічним імідом маленової кислоти, є найближчим аналогом до заявленої сполуки за дією та хімічною структурою (М.Д. Машковский. Лекарственные средства.- 2002.-Т.1.-С.36-37):



Фенобарбітал проявляє поряд зі снодійною дією протисудомний ефект. До недоліків фенобарбіталу відносяться загальне пригнічення, тривала сонливість, ністамг, атаксія.

Завдання винаходу є синтез нової хімічної сполуки з протисудомною активністю.

Завдання вирішується шляхом синтезу дибензиламідів маленової кислоти загальної формули



який проявляє протисудомну активність.

Заявлену сполуку одержують наступним шляхом: діетиловий ефір маленової кислоти нагрівають з бензиламіном. Потім реакційну суміш охолоджують, виливають в підкислену воду. Перекристалізують без етанолу.

Одержують дибензиламід маленової кислоти - безколіорові пластинки з температурою плавлення 139-140°C. Брутто-формула C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. 76мл 0,5моль діетилового ефіру маленової кислоти нагрівали на протязі 6 годин з 125мл 1моль бензиламіна. Потім реакційну суміш охолоджували, виливали в підкислену HCl (pH5) воду. Перекристалізували із етанолу. Вихід цільового продукту 96%.

Приклад 2. Протисудомну активність заявленої сполуки вивчали у досліді на моделі фармакологічного кіндлінга.

Кіндлінг є моделлю процесу формування судомної активності в досліді і розшифровується як хронічний вплив шляхом стимуляції електричним током мозкових структур або введенням епілептогенів. Ця модель є найбільш адекватною моделлю епілепсії людини.

В досліді кіндлінг формувався шляхом введення епілептогена - бемеґріда на протязі 30 днів. Досліди проводили на щурах лінії Вістар вагою 180-200г, тварини були розділені на 4 групи. Дві дослідні групи одержували дибензиламід маленової кислоти дозою 25мг/кг (перша група) і 50мг/кг (друга група). Тварини третьої групи одержували препарат порівняння фенобарбітал у дозі 24мг/кг, четверта група була контрольною.

Через 30 хвилин після ін'єкції дибензиламідів маленової кислоти та препарату порівняння фенобарбіталу тваринам дослідних груп вводили внутрішньочеревну бемеґрид. Контрольній групі вводили тільки бемеґрид в дозі 10мг/кг.

Інтенсивність судом оцінювали у балах за шкалою:

- 1 - здригання або кивання головою,
- 2 - одиночні клонічні судоми всього тіла,
- 3 - серії клонічних судом всього тіла і клонус передніх лап,
- 4 - клоніко-тонічні судоми з підйомом на задні лапи (поза кенгуру),
- 5 - поодинокі клоніко-тонічні судоми з паданням тварини на бік і фазою тонічної екстензії,
- 6 - повторні серії клоніко-тонічних судом або гибель тварини.

Дослід проводили протягом 30 днів. Ступінь протисудомної активності оцінювали щодня за балами. Критерієм протисудомної активності вибрані середні значення балів.

Результати досліді приведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Протисудомна активність дибензиламідів маленової кислоти при бемеґридовому кіндлінзі у порівнянні з фенобарбіталом

Тривалість досліді, дні	Протисудомна активність, бал			
	Дибензиламід маленової кислоти 25мг/кг	Дибензиламід маленової кислоти 50мг/кг	Фенобарбітал 24мг/кг	Контроль
30	1,8±0,08	1,4±0,08	1,6±0,07	2,6±0,06

Як видно із таблиці 1, Дибензиламід маленової кислоти проявляє проти-судомну активність при бемеґридовому кіндлінзі в дозах 25мг/кг та 50мг/кг.

У дозі 25мг/кг заявлена сполука проявляє протисудомну активність на рівні препарату порівняння

фенобарбіталу, а у дозі 50мг/кг - перевищує протисудомну активність препарату порівняння.

Заявлена сполука дибензиламід малонової кислоти проявляє виражену протисудомну активність, одержується за доступною технологією, може бути одержана у промислових умовах з використанням стандартного обладнання, доступних екологічно безпечних реактивів, має 96% вихід, у синтезі дибензиламіда малонової кислоти використовуються вітчизняні субстанції.