



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62238 (13) A

(51) 7 A61K31/425

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ**(54) 3-(5-ФЕНІЛПРОПЕНІЛІДЕН-2-ТІОКСО-4-ОКСО-3-ТІАЗОЛІДІНІЛ)ПРОПІОНАТ НАТРІЮ, ЯКИЙ ПРО-  
ЯВЛЯЄ ПРОТИШЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ**

1

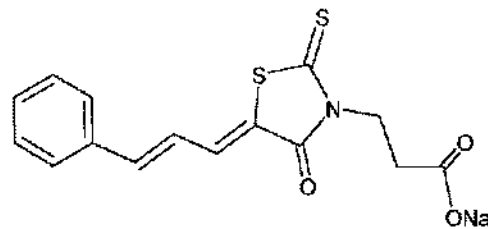
2

(21) 2003021109

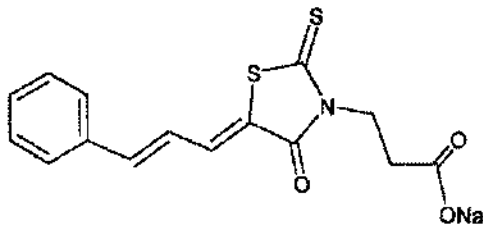
(22) 07 02 2003

(24) 15 12 2003

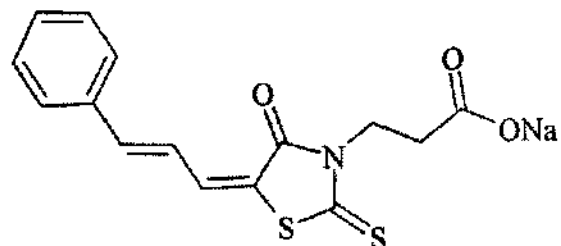
(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р

(72) Лук'яничук Віктор Дмитрович, Лесик Роман  
Богданович, Зіменковський Борис Семенович,  
Єгоров Олесь Олегович, Вовк Олег Іванович(73) Лук'яничук Віктор Дмитрович, Лесик Роман  
Богданович, Зіменковський Борис Семенович,  
Єгоров Олесь Олегович, Вовк Олег Іванович(57) 3-(5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксо-3-  
тіазолідиніл)пропіонат натрію формули

який проявляє протишемічну активність

Винахід стосується нових хімічних сполук, а  
саме 3-(5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксо-3-  
тіазолідиніл)пропіонат натрію формули

і способу його одержання

3-(5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксо-3-  
тіазолідиніл)пропіонат натрію є фармакологічно  
активною сполукою і може бути використаний в  
клінічній медицині як засіб, що проявляє проти-  
шемічну активність з метою корекції неврологіч-  
них порушень, основу патогенезу яких складає  
гостре порушення мозкового кровообігу. Власти-  
вості сполуки, що заявляється, в літературі не  
описані.Відомі численні лікарські засоби церебропро-  
текторної дії, що застосовуються для корекції по-  
рушень мозкового кровообігу. Так, значний протек-  
торний ефект проявляє комбінація ацелізіну та  
тіотриазоліну [1]. Ацелізин - водорозчинна сіль аце-  
тилсалицилової кислоти - проявляє антирадикальні  
властивості та корегує стан тромбоксан-простациклінової системи [2, 3]. Тіотриазолін має  
достатньо широкий спектр фармакологічної актив-  
ності, та зокрема здійснює антиоксидантний, антип-  
оксидантний, дезагрегантний, імунорегулюючий,  
білоксинтезуючий, дегідратаційний та протизапал-  
ьний ефекти [4, 5].Рядом лабораторних та клінічних досліджень  
доведена висока ефективність цієї комбінації. Але,  
бажана ефективність та безпека фармакотерапії  
при лікуванні та профілактиці ішемічного інсульту  
не забезпечується у повному обсязі ні вказаною  
комбінацією, ні жодним іншим препаратом.В основу винаходу поставлено завдання ство-  
рення нових коректорів порушень мозкового кро-  
вообігу з протишемічною дією, котрі відрізняються  
максимальною ефективністю та безпечністю.Поставлене завдання вирішується тим, що си-  
нтезований 3-(5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-  
оксо-3-тіазолідиніл)пропіонат натрію формули

(13) A

(11) 62238

(19) UA

Синтезована сполука є жовто-оранжевим кристалічним порошком, розчинним у воді, нерозчинним в спирті, ацетоні, ефірі

Для доказу складу і структури синтезованої сполуки були використані відомі фізико-хімічні методи, зокрема ПМР-спектроскопія та елементний аналіз. Одержані результати свідчать про відповідність синтезованої сполуки заявленій

Заявлену сполуку одержують спідуючим чином: 3-(5-Фенілпропенілден-2-тіоксо-4-оксо-3-тіазолідиніл)пропіонат натрію є продуктом взаємодії 3-(5-фенілпропенілден-2-тіоксо-4-оксо-3-тіазолідиніл)пропіонової кислоти з гідроксидом натрію в водно-спиртовому середовищі. Для повноти проходження реакції гідроксид натрію використовують з 10% надлишком. Вихідну 3-(5-фенілпропенілден-2-тіоксо-4-оксо-3-тіазолідиніл)-пропіонову кислоту синтезують взаємодією 3-(2-тіоксо-4-оксо-3-тіазолідиніл)пропіонової кислоти з циннамовим альдегідом в умовах реакції Кньюенагеля. Для кількісного проходження реакції використовують 20% надлишок циннамового альдегіду. 3-(2-Тіоксо-4-оксо-3-тіазолідиніл)пропіонову кислоту одержують за методом, описаним в літературі [6].

Визначення протиішемичної активності 5-фенілпропенілден-2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-(2-пропіонат) натрію

Експериментальною моделлю служив патологічний процес, що розвивається у досліджуваних тварин, після необоротної двосторонньої оклюзії загальних сонних артерій до місця їх біфуркації на зовнішню та внутрішню пліки. Оперативне втручання проводили під натрій-тіопенталовим (70мг/кг) наркозом шляхом розсічення на шиї уздовж трахеї шкіри, тупого розшарування підшкірно-жирової клітковини і м'язів з наступним виділенням правої та лівої загальних сонних артерій та перев'язкою їх шовковою лігатурою. Ушивання

операційного доступу здійснювалося пошарово з обробкою шкіри 2% розчином брильянтового зеленого [7].

Досліджувану речовину застосовували у дозі 100мг/кг маси тіла, еталонну комбінацію ацелізину - 45мг/кг та тіотриазоліну - 70мг/кг, контрольній групі тварин без препарату вводили аналогічним образом еквівалентний об'єм фізіологічного розчину. Усі сполуки вводили внутрішньочеревинно за 30 хвилин до накладання лігатур.

Протиішемичну ефективність препаратів оцінювали в динаміці по показниках летальності та середньої тривалості життя тварин, а також по клінічних особливостях плинності гострої цереброваскулярної нестачі у щурів із двосторонньою оклюзією загальних сонних артерій.

Оцінка протиішемичної ефективності досліджуваної речовини

З представлених у таблиці даних видно, що сполука, що заявляється проявляє значну протиішемичну активність, яка реалізується суттєвим збільшенням відсотка виживання щурів і у більш пізніх термінах загибелі в порівнянні з контролем (без лікування). З метою найбільш коректного порівняння ефективності досліджуваної речовини з контрольною групою тварин, вірогідність отриманих результатів визначали через 24 години від початку моделювання патологічного процесу, тому що в цей термін має місце загибель 100% контрольних щурів.

При аналізі проценту загибелі щурів з застосуванням еталонної комбінації препаратів встановлено, що дані не достовірні ( $P > 0,025$ ) в порівнянні з контролем, в той час, коли для досліджуваної речовини  $P < 0,025$ . Така ж закономірність спостерігається і при вивченні середньої тривалості життя -  $P > 0,05$  та  $P < 0,001$  для еталонної комбінації та сполуки, що заявляється, відповідно.

Таблиця

Порівняльна оцінка протиішемичної активності сполуки, що заявляється і еталонної комбінації препаратів (ацелізину та тіотриазоліну)  $n=8$

Речовина	Загибель щурів, %	$P_1^*$	Середня тривалість життя, години	$P_2^{**}$
Контроль (фізіологічний розчин)	100	-	8,13	-
Ацелізін + тіотриазолін	87,5	$>0,025$	15,5	$>0,05$
Сполука, що заявляється	50	$<0,025$	21,6	0,001

Примітка

\*-  $P_1$  - розраховано в порівнянні з контролем з використанням критерію Фішера,

\*\* -  $P_2$  - розраховано в порівнянні з контролем з використанням критерію Стюдента

Оцінка отриманих результатів у порівняльному аспекті стосовно активності однієї з сучасних високоєфективних комбінацій лікувальних засобів, що використовуються у фармакотерапії ішемічного інсульту - ацелізіну та тіотриазоліну. Як видно з таблиці, через 24 години від моменту двосторонньої оклюзії загальних сонних артерій найбільш виражений захисний ефект виявляє сполука, що заявляється - 50% загибелі та середня тривалість життя у 2,7 разів більше контрольної, у порівнянні з 87,5% та 1,9, відповідно, для еталонної комбінації.

ції

Таким чином, результати проведеної серії фармакометричних досліджень дають змогу дійти висновку, що сполука, яка заявляється, проявляє виразну протиішемичну активність, переважаючи в експерименті еталонну комбінацію - ацелізін з тіотриазоліном.

Гостра токсичність вивчалась за методом [8] при однократному пероральному введенні водного розчину сполуки білим щурам обох статей масою 160-180г. Сполуку вводили в дозах 501, 631, 794

та 1000мг/кг маси тварини. За тваринами спостерігали протягом 14 днів. Як контроль використовували групу тварин, яким вводили відповідний об'єм дистильованої води.

В результаті проведених токсикометричних дослідів, встановлено, що для досліджуваної сполуки величина середньолетальної дози ( $LD_{50}$ ) становить  $708 \pm 45$  мг/кг. Це дозволяє віднести 3-(5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксо-3-тіазолідиніл)пропіонат натрію до другого класу безпеки, тобто за ступенем токсичності і небезпеки сполука, що заявляється, відповідає вимогам до лікарських засобів.

Для розуміння даного винаходу нижче наведено приклад одержання 3-(5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксо-3-тіазолідиніл)пропіонату натрію.

Синтез 3-(5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксо-3-тіазолідиніл)-пропіонової кислоти. У круглодонну колбу із зворотнім холодильником поміщають 60 ммоль

3-(2-тіоксо-4-оксо-3-тіазолідиніл)пропіонової кислоти, 60 ммоль безводного ацетату натрію, 72 ммоль циннамового альдегіду і 50мл оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 5 годин і охолоджують. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, етанолом та ефіром. Вихід 69%. Перекристалізують з бутанолу. Жовто-оранжевий кристалічний порошок з  $T_{\text{топл}} = 210-212^\circ\text{C}$ .

Знайдено, % N 4,50, S 20,30  $C_{15}H_{13}NO_3C_2$

Вираховано, % N 4,39, S 20,08

Спектр ПМР: 2,58т (2H,  $NCH_2$ ), 4,22т (2H,  $CH_2CO$ ), 6,94д, 6,98д J=10,8Гц (1H,  $CH=CH=CH$ ), 7,32д J=15,2Гц (1H,  $CH=CH=CH$ ), 7,52д J=11,6Гц (1H,  $CH=CH=CH$ ), 7,35-7,42м, 7,56д (5H, Ph), 12,30 ш с (1H,  $COOH$ ).

Синтез 3-(5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксо-3-тіазолідиніл)-пропіонату натрію. До суспензії 10 ммоль 3-(5-фенілпропеніліден-2-тіоксо-4-оксо-3-тіазолідиніл)пропіонової кислоти в 30мл етанолу при інтенсивному перемішуванні додають розчин 11 ммоль NaOH в 10мл води. Через добу осад, який утворився, відфільтровують, промивають спиртом, ефіром і висушують. Вихід 70%. Жовто-оранжевий кристалічний порошок з  $T_{\text{топл}} = 222-223^\circ\text{C}$ .

Знайдено, % N 4,20, S 18,90,  $C_{15}H_{12}NO_3S_2Na$

Вираховано, % N 4,10, S 18,78

Спектр ПМР: 2,46т (2H,  $NCH_2$ ), 4,20т (2H,  $CH_2CO$ ), 6,94д, 6,98д J=10,9Гц (1H,  $CH=CH=CH$ ), 7,32д J=15,2Гц (1H,  $CH=CH=CH$ ), 7,53д J=11,6Гц (1H,  $CH=CH=CH$ ), 7,36-7,44м, 7,60д (5H, Ph), 12,30 ш с.

Джерела інформації

1. Лук'янчук В.Д., Бибик О.Ю. Розробка дозового режиму комбінованого застосування ацелізіну та тіотриазоліну за умов гострої ішемії головного мозку // "Одеський медичний журнал" — 2000 — №5 — С 13-15.

2. Либина В.В., Чайка Л.А., Шостенко Ю.В. Ацелізин - эффективный инъекционный препарат для терапии неотложных состояний в хирургии и кардиологии // Международный медицинский журнал — 1998 — №1 — С 116-117.

3. Противоишемическая защита головного мозга с помощью водорастворимой формы аспирина - ацелізіна /Тельпухов В.И., Биленко М.В., Тихомирова А.И., Комаров П.Г., Морганов А.А. // Бюллетень эксперим. биологии и медицины — 1992 — №2 — С 156-159.

4. Мазур И.А., Максименко С.Ф., Беленичев І.Ф., Тараненко Д.А. Клінічні аспекти застосування в офтальмологічній практиці нового протиішемічного антиоксидантного препарату тіотриазолін при гострій судинній оптичній нейропатії // Ліки — 1995 — №5-6 — С 133-135.

5. Бибик В.В., Болгов Д.М. Тіотриазолін: фармакологія і фармакотерапія // Український медичний альманах — 2000 — №4 — С 226-229.

6. Ганткєвич М.И. Синтез 3-карбонових кислот роданіну і їх похідних // Фармацевтичний журнал — 1959 — т. 14, №1 — С 47-51.

7. Пошук та експериментальне вивчення потенційних протипоксичних засобів. Методичні рекомендації/ Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В., Нємятих О.Д., Радіонов В.М. — Київ, 2002 — 28 с.

8. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения эффективной дозы и ее ошибки // Фармакологія і токсикологія — 1976, — №4 С 497-502