



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 105242

(13) C2

(51) МПК

C07D 239/38 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 21/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(21)** Номер заявки: а 2012 04915**(22)** Дата подання заявки: 19.04.2012**(24)** Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.04.2014**(41)** Публікація відомостей про заявку: 25.10.2013, Бюл.№ 20**(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2014, Бюл.№ 8**(72)** Винахідник(и):

Северіна Ганна Іванівна (UA),

Скупа Ольга Олегівна (UA),

Георгіянц Вікторія Акопівна (UA),

Волощук Наталія Іванівна (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:

- 15-е изд., - М.: ООО „Издательство Новая

Волна", 2005.-1200 с. - С. 877

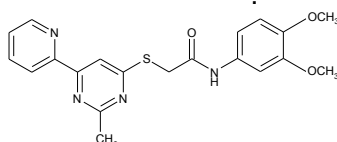
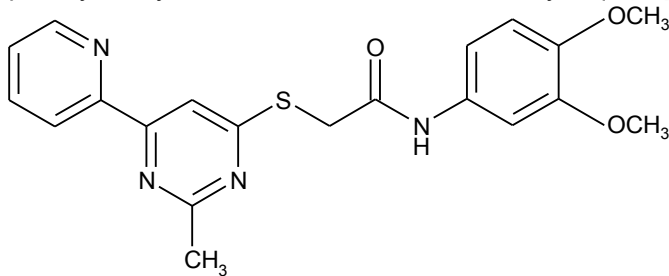
WO 2007/02767 A1, 13.09.2007

WO 02/066460 A1, 29.08.2002

EP 0 823 431 A1, 11.02.1998

**(54)** N-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-2-{{2-МЕТИЛ-6-(ПІРИДИН-2-ІЛ)ПІРИМІДИН-4-ІЛ}ТІО}АЦЕТАМІД, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ**(57)** Реферат:

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу N-(3,4-диметоксибеніл)-2-{{2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл}тіо}ацетаміду, що проявляє протисудомну активність. Синтезована сполука формули:



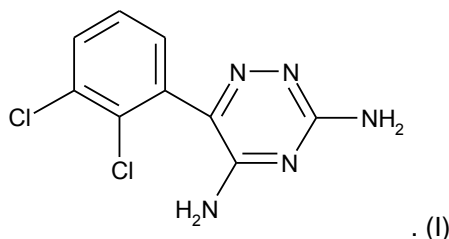
UA 105242 C2



Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу сполук піримідинового ряду з протисудомною активністю.

Пошук і створення нових вискоєфективних протисудомних лікарських засобів є актуальним і важливим завданням фармацевтичної галузі. Для досягнення необхідного терапевтичного ефекту сучасний антиконвульсант повинен задовольняти ряд вимог, однією з яких є низька токсичність препаратів. Наявність численних побічних ефектів протисудомних засобів, які застосовуються у теперішній час, ускладнює процеси лікування епілепсії. Тому існує необхідність у створенні нових, менш токсичних антиконвульсантів.

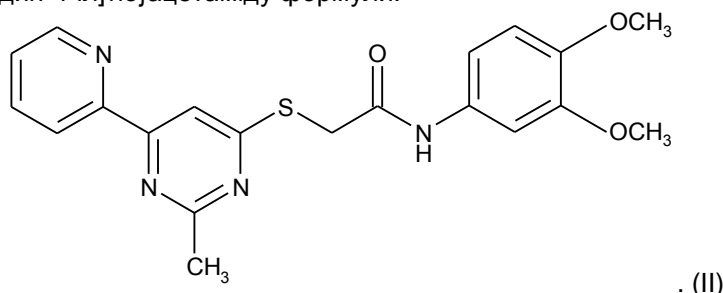
Аналогом заявленої сполуки за фармакологічною дією є препарат "Ламотриджин", активною речовиною якого є 3-аміно-(2,6-дихлорбензил)-6-метилтриазоло[4,3-а]піридазин формули (I), який проявляє протисудомну активність [Машковский М.Д. Лекарственные средства: - 15-е изд., - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - 1200 с. - С. 877.]



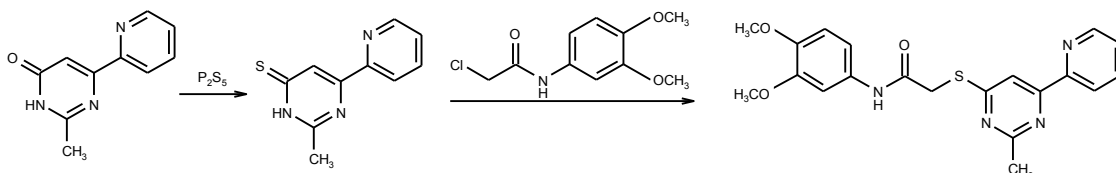
Недоліками наведеного препарату є ряд побічних ефектів (безсоння, головний біль, сонливість або підвищена роздратованість, тремор, шкіряні висипи, препарат протипоказаний при печінковій недостатності та порушеннях функції нирок), які знижують його терапевтичну цінність. Тому, для забезпечення індивідуального підходу до лікування хворих необхідно розширювати арсенал проти судомних засобів.

В основу винаходу поставлена задача створення нової хімічної сполуки піримідинового ряду, що має виражену протисудомну активність.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу N-(3,4-диметоксифеніл)-2-[[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо]ацетаміду формули:



Заявлений N-(3,4-диметоксифеніл)-2-[[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо]ацетамід одержують через стадію утворення 2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4(3H)-тіону взаємодією 2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4(3H)ону з фосфору пентасульфідом у середовищі піридину. Реакційну суміш витримують протягом 2 годин при температурі 100 °С. Подальшим алкілюванням 2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4(3H)тіону 2-хлоро-N-(3,4-диметоксифеніл)ацетамідом одержують цільовий N-(3,4-диметоксифеніл)-2-[[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо]ацетамід. Реакцію проводять у присутності триетиламіну, витримуючи реакційну суміш протягом години при температурі 50 °С у ДМФА відповідно до схеми:



Винахід ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. Одержання заявленої сполуки N-(3,4-диметоксифеніл)-2-[[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо]ацетаміду

Суміш 0,01 моль (1,87 г) 2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4(3H)ону та 0,01 моль (2,22 г) фосфору пентасульфідом нагрівають у середовищі піридину при 100 °С протягом 2 годин. Розчин розводять водою. Осад, що виділився, відфільтровують. Кристалізують з етилового спирту. До 0,01 моль (2,03 г) 2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4(3H)тіону додають 0,012 моль (2,76 г) 2-

хлоро-N-(3,4-диметоксифеніл)ацетаміду, нагрівають протягом години при 50 °С у ДМФА з каталітичним додаванням триетиламіну. Розчин розводять водою. Осад, що виділився, відфільтровують. Кристалізують з етилового спирту. Вихід - 3,33 г (84 %),  $T_{пл}$  220-222 °С, М.м. 396,47.

5 Брутто-формула:  $C_{20}H_{20}N_4O_3S$ .

Розраховано: С, % 60,59; N, % 14,13; S, % 8,09.

Знайдено: С, % 60,62; N, % 14,19; S, % 8,12.

Спектр ПМР, м.ч.:

10 2,60 (с, 2H,  $CH_3$ ), 3,67 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 4,14 (с, 2H,  $SCH_2$ ), 6,72-6,90 (м, 1H, Ar), 7,00-7,12 (м, 1H, Ar), 7,20 (с, 1H,  $CH-5$ ), 7,40-7,59 (м, 1H, Ar), 7,88-8,04 (м, 1H, Ar), 8,08 (с, 1H, Ar), 8,37 (д, 1H, Ar), 8,69 (д, 1H, Ar), 10,17 (с, 1H, NH).

Приклад 2. Експериментальне визначення протисудомної активності заявленої сполуки проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 150-180 г (по 7 тварин в кожній групі) на моделі пентилентетразолових судом.

15 Тваринам дослідних груп інтрагастрально одноразово вводили заявлену сполуку у дозі 50 мг/кг та препарати порівняння: ламотриджин ("Ламіктал" GlaxoSmithKline) у дозі 20 мг/кг і фенобарбітал (20 мг/кг) на 1 % крохмальному клейстері. Тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість розчинника. Заявлену сполуку та референт-препарати вводили за 1 годину до введення конвульсанта. Судомний стан у тварин моделювали шляхом одноразового підшкірного введення коразолу (80 мг/кг). Вираженість протисудомної дії оцінювали за динамікою латентного періоду (час від введення конвульсанта до початку судом), характером та тривалістю судом у хвилинах, а також показником летальності. Інтенсивність судомного нападу оцінювали за допомогою 5-бальної шкали, узявши за основу наступні критерії (враховуючи кількість тварин, що загинули).

25 0 - відсутність судомної активності;

1 - гіперкінезія;

2 - тремтіння, посмикування;

3 - клонічні судоми передніх лап з підйомом на задні лапи;

4 - виражені тоніко-клонічні судоми, падіння тварини на бік, наявна фаза тонічної екстензії;

30 5 - повторні клоніко-тонічні судоми, втрата пози, загибель. Протисудомним впливом вважали захист тварин від розвитку клонічних, тонічних судом, летальності. Результати дослідів наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Вплив N-(3,4-диметоксифеніл)-2-[[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо]ацетаміду, ламотриджину та фенобарбіталу на перебіг судом, викликаних у щурів введенням коразолу ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Групи тварин	Доза, мг/кг	Тривалість латентного періоду, хв.	Тривалість судом, хв.	Летальність абс. од	Характер судом (бали)
Контроль (коразол)	80 (п/ш)	5,43±0,50	6,29±0,97	7	4-5
Заявлена сполука	50 (в/шл)	30,0	0	0	0
Фенобарбітал	20 (в/шл)	30,0	0	0	0
Ламотриджин	20 (в/шл)	29,4±2,4* (5,4 рази)	1,86±0,34* (3,4 рази)	1	1-2

Примітки:

1. Знаком \* позначено статистично вірогідний результат ( $p \leq 0,05$ ) відносно контрольних тварин

2. В дужках позначені зміни показника відносно контролю.

35 Введення щурам N-(3,4-диметоксифеніл)-2-[[2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл]тіо]ацетаміду, як і фенобарбіталу, у 100 % випадків запобігало розвитку судомного стану протягом всього періоду спостереження (30 хвилин). Жодних змін у поведінці тварин, а також летальності виявлено не було. Натомість на тлі введення ламотриджину мали місце деякі

прояви судомного стану (судомні здригання, стрибки та тонічні скорочення передніх кінцівок), хоча тривалість латентного періоду статистично вірогідно подовжувалась (у 5,4 разу), ступінь виразності конвульсій та загальна тривалість судом були значно меншими, ніж в контролі. Ламотриджин сприяв попередженню летальності у 85,7 % тварин. Заявлений засіб проявляє протисудомну активність на рівні фенобарбіталу.

Приклад 3. Експериментальне дослідження впливу заявленої сполуки на психоемоційний стан щурів

Вплив N-(3,4-диметоксифеніл)-2-{{2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл}тіо}ацетаміду на психоемоційний стан тварин досліджували шляхом використання тесту "Відкрите поле". Оцінювали число пересічених ліній, вертикальних стійок, обстеження отворів, що свідчило про дослідницьку діяльність, число вмивань, що говорило про емоційний стан та кількість дефекацій та уринацій, які відображали рівень тривожності. Результати дослідіу наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив N-(3,4-диметоксифеніл)-2-{{2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл}тіо}ацетаміду та ламотриджину на психоемоційний стан щурів у тесті "Відкрите поле" ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

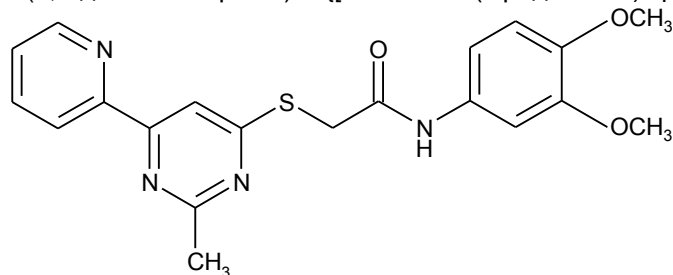
Показник	Контроль	Заявлена сполука	Ламотриджин
Обстежені отвори	5,29	4,43 ( $P=0,535$ )	2,0 ( $P=0,011$ )
Горизонтальна активність	18,4	17,6 ( $P=0,751$ )	4,71 ( $P=0,001$ )
Вертикальна активність	7,71	3,57 ( $P=0,017$ )	1,43 ( $P=0,001$ )
Грумінг	4,43	3,43 ( $P=0,442$ )	0,86 ( $P=0,001$ )
Кількість дефекацій, уринацій	0,43	0	0

Результати показали, що N-(3,4-диметоксифеніл)-2-{{2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл}тіо}ацетаміду має помірну седативну дію на ЦНС. Про це свідчить деяке зменшення горизонтальної та вертикальної активностей, а також інших показників. Проте, ці зміни не сягали статистично вірогідних значень (за винятком горизонтальної активності та кількості дефекацій та уринацій). Натомість референт-препарат (ламотриджин) показав значно більшу седативну дію на ЦНС, про що свідчить статистично вірогідне зменшення всіх досліджуваних показників психоемоційного стану тварин (див. табл. 2).

Отже, експериментально встановлено, що заявлена сполука має виражену протисудомну активність на моделі пентетразолових судом у щурів та незначним пригнічувальним впливом на ЦНС і може бути рекомендована як лікарська субстанція для створення фармацевтичних препаратів з відповідною терапевтичною активністю.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

N-(3,4-диметоксифеніл)-2-{{2-метил-6-(піридин-2-іл)піримідин-4-іл}тіо}ацетамід формули:



що проявляє 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