

(11) Patento numeris: **3978** (51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/425**

(21) Paraiškos numeris: **IP1714**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 09 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 06 25**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 91/00522, 1991 08 07**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9002659, 1990 08 15, SE**

(72) Išradėjas:

Bernard Robin Boar, GB
Alan John Cross, GB
Alfred Richard Green, GB
Curt-Eric Hagberg, SE

(73) Patento savininkas:

Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

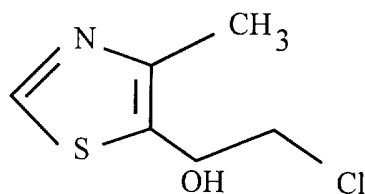
Nauji farmaciniai preparatai

(57) Referatas:

Išradimas apima naują vaistinę kompoziciją, savo sudėtyje turinčią 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolą arba jo optinius izomerus, arba farmaciškai priimtina jo druską arba solvatą kaip aktyvų ingredientą, skirtą panaudoti vaistų gamyboje neuronų degeneracijai gydyti.

Šis išradimas yra susijęs su terapinės paskirties 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolu bei su vaistine kompozicija, turinčia savo sudėtyje šio junginio. Išradimas taip pat yra susijęs su minimo junginio panaudojimu vaistų gamyboje. Kitu šio išradimo aspektu yra vaistinė kompozicija, skirta neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui, arba sedatyviniam arba prieškonvulsiniam poveikiui gauti, kuris yra pasiekiamas šio junginio vartojimo aktyviuoju vaistų komponentu dėka.

Apie chlormetiazolo metabolizmą kalbama eilėje publikacijų. Ryšium su šiuo išradimu, ypatingai dominančiais metabolitais yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas, išreiškiamas formule



bei jo optiniai izomerai arba farmaciškai priimtina jo druska arba solvatas. Literatūroje apie šį junginį teigiama, kad tai yra metabolitas, aptinkamas dažniausiai masės spektrometrijos būdu. Paprastumo dėlei apie šiuos junginius toliau bus kalbama kaip apie 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolą.

Ende. M., Spiteler G., Remberg G. ir Heipertz R. leidinyje *Arzneim. - Forsch./ Drug Res. (II)*, Nr. 11 (1979), psl. 1655-1658 rašo, kad vienu iš chlormetiltiazolo metabolitų, esančių žmogaus šlapime, turėtų būti 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas (medžiaga 9, psl. 1658).

Pal R. ir Spiteler G. rašo apie 5-(chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo panaudojimą chlormetiltiazolo metabolitų suliginimui masės spektrometrijos būdu (Xenobiotica, 1982, vol. 12, Nr. 12, psl. 813-820).

Offen C.P., Fearson M.J., Wilson K. ir Burnet D. leidinyje Xenobiotica, 1985, vol. 15, Nr. 6, psl. 503-511 kalba apie šlapime esančius šešis svarbiausius chlormetiltiazolo metabolitinius maksimumus. Nustatyta, jog maksimumu 4 yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas.

Aukščiau nurodytuose dokumentuose paskelbti duomenys didžiąja dalimi yra susiję su struktūrine identifikacija, o ne su farmakologinėmis metabolitų savybėmis. Tai reiškia, kad iki šiol žinomu technikos lygiu nėra žinoma apie jokiais farmakologines 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo savybes.

Šis išradimas yra susijęs su tam tikru chlormetiltiazolo metabolitu, o būtent su 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolu, jo optiniu izomeru, farmaciškai priimtina druska arba solvatu. Šio išradimo apimtyje yra du optiniai izomerai (+ ir -), o taip pat raceminė forma ($\pm$).

Įvairūs išradimo aspektai yra susiję su:

- vaistine kompozicija, savo sudėtyje turinčia 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo arba optinių izomerų, farmaciškai tinkamos jo druskos arba solvato kaip aktyvaus ingrediento;
- 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolu, jo optiniais izomerais, farmaciškai priimtina druska arba solvatu, skirtais panaudoti terapijos tikslais, o ypač jų kaip aktyvios medžiagos panaudojimu neuronų degeneracijos profilaktikai bei gydymui arba panaudojimu kaip prieškonvulsinės arba sedatyvinės priemonės;

-5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolu, jo optiniais izomerais arba farmaciškai priimtina druska arba solvatu, skirtais panaudoti vaistų gamyboje neuronų degeneracijai gydyti. Tokių susirgimų pavyzdžiais gali būti priepuoliai, cerebralinė išemija, hipoksija, epilepsija bei tokios su neuronų degeneracija susijusios ligos, kaip Alzheimer'io liga, daugkartinių infarktų sąlygojama silpnaprotystė bei Huntington'o liga; arba su prieškonvulsiniu ir sedatyviniu poveikiu pasižyminčių vaistų gamyba;

-vaistine kompozicija, skirta vartoti neuronų degeneracijos, o ypač būsenų, pasireiškiančių priepuoliu, cerebraline išemija, hipoksija, epilepsija bei neuronų degeneracijos sąlygojamų ligų - Alzheimer'io ligos, daugkartinių infarktų sąlygojamos silpnaprotystės bei Huntingto'no ligos profilaktikai arba gydymui. Šie vaistai gali būti vartojami sedatyviniam arba prieškonvulsiniam poveikiui pasiekti. Tokiu atveju gydymo reikalingam pacientui duodami vaistai, kurių sudėtyje aktyviuoju komponentu yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas arba jo optiniai izomerai arba farmaciškai priimtina jo druska arba solvatas.

Farmaciškai priimtinos druskos yra naujos medžiagos. Prie jų priskiriamas hidrochloridas, etandisulfonato druska, druskos su metanpolisulfo-, etanmonosulfo- bei etanpolisulfo-rūgštimis. Ypatingai tinkama yra druska su etandisulforūgštimi bei hidrochloridas.

5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo racemata galima išskirstyti įprastiniais būdais, pvz., aukšto slėgio skystinės chromatografijos arba druskų perkristalinimo būdais.

Klinikine prasme pačiomis svarbiausiomis panaudojimo sritimis yra priepuolio, cerebralinės išemijos, daugkartinių infarktų bei hipoksijos sąlygojamas neuronų degeneracijos gydymas ir profilaktika, o taip pat

sedatyvinio arba prieškonvulsinio poveikio turėjimas tokio gydymo reikalingam pacientui.

Šį išradimą atitinkantį veiksmingą 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo, skirtą vartoti neuronų degeneracijos gydymui bei profilaktikai, galima pademonstruoti jo sugebėjimu sumažinti žalą švilpikų CA1/CA2 hipokampo piramidiniams neuronams po tam tikros trukmės karotidinių arterijų užsikimšimu sukeltos išemijos. Kol kas dar nėra smulkiai paaiškėjęs išemijos sukeltos hipokampo neuronų degeneracijos mechanizmas, vienok aukščiau paminėta bandymo su švilpikais sistema yra plačiai naudojama kaip prognostinis apsauginės neuronų veiklos modelis (žr., pvz., B.J.Alps, C. Calder, W.K. Hass ir A.D. Wilson, Brit. J. Pharmacol. 1988, 93, 877-833; R. Gill, A.C. Foster ir G.N. Woodruff, J. Neuroscience, 1987, 7, 3343-3349).

Buvo nustatyta ypatinga šį išradimą atitinkančio junginio savybė. Vartojamas tik po išeminio insulto, net praslinkus keletui valandų, jis yra efektyvi neuronų degeneracijos profilaktikos/gydymo priemonė. Galima tikėtis, kad klinikinio panaudojimo prasme ypatingai svarbus jo veiksmingumas, vatojant po sukeltos išemijos.

5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo efektyvumą sedatyviniam poveikiui pasiekti, naudojant jį šį išradimą atitinkančiu būdu, galima pademonstruoti šio junginio sugebėjimu slopinti su judėjimu susijusią veiklą (S. O Ogren, Acta Psychiatr. Scand. Suppl., 329, vol.73, 1976, psl. 13-29).

5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo efektyvumą prieškonvulsiniam poveikiui pasiekti galima pademonstruoti žemiau aprašytu būdu.

Taikant šį išradimą, vaistinio preparato vartojimas gali būti peroralinis, rektalinis arba parenteralinis. Dozės dydis gali, pavyzdžiui, būti nuo maždaug 1 iki 3000 mg/kg, pageidautina, maždaug nuo 10 iki 1000 mg/kg ir ypatingai pageidautina, kad dozės dydis būtų nuo maždaug 25 iki 250 mg/kg. Vartojimo režimas - su nuo 1 iki 4 val. pertraukomis per dieną. Dozės dydis priklauso nuo vartojimo būdo. Ypatingai tinkamu būdu yra intraveninis vandeninio tirpalo, savo sudėtyje turinčio 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo etandisulfonato vartojimas. Jo pavyzdžiu gali būti vandeninis tirpalas, savo sudėtyje turintis 8 mg/l 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo. Reikia atminti, kad individualų režimą bei konkrečiam pacientui geriausiai tinkamos dozės dydį apsprendžia ligos sunkumas, paciento amžius bei kiti faktoriai, į kuriuos paprastai atsižvelgiama apsilankymo pas gydytoją metu.

Vaistiniai peroralinės paskirties preparatai, savo sudėtyje turintys šį išradimą atitinkantį junginį, gali būti tablečių, piliulių, kapsulių, sirupų, miltelių arba granulių pavidalo, parenteralinės paskirties - sterilūs parenteraliniai tirpalai arba suspensijos, bei supozitoriai - rektalinio vartojimo atveju.

Peroralinės paskirties vaistiniai preparatai, savo sudėtyje turintys šį išradimą atitinkantį junginį, gali būti tablečių, piliulių, kapsulių, sirupų, miltelių arba granulių pavidalo. Parenteralinio vartojimo atveju tai gali būti sterilūs parenteraliniai tirpalai arba suspensijos. Rektalinio vartojimo atveju naudojami supozitoriai.

Gaminant peroralinės paskirties savo sudėtyje šį išradimą atitinkantį junginį turinčius vaistinius preparatus, pasirinktasis junginys gali būti maišomas su kietu miltelių pavidalo nešikliu, pvz., laktoze, sacharoze, sorbitu, manitu, krakmolais, tokiais, kaip bulvių krakmolai, kukurūzų

krakmolą arba amilopektiną, celiuliozės dariniais, rišamąją medžiagą, tokią, kaip želatiną arba polivinilpirolidoną bei su riebumo suteikiančiomis medžiagomis, tokiomis kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, polietilenglikolis, vaškas, parafinas ir pan., o po to presuojamos tabletės. Jeigu reikia pagaminti turinčias dangą tabletes, aukščiau aprašytu būdu gautos šerdys gali būti dengiamos koncentruotu cukraus tirpalu, savo sudėtyje galinčiu turėti gumiarabiko, želatino, talko, titano dioksido ir pan. Kaip alternatyvia, tabletė gali būti dengiama specialistams žinomu polimeru, ištirpintu gerą lakumą turinčiame organiniame tirpiklyje arba organinių tirpiklių mišinyje. Kad būtų lengviau atskirti tabletes, savo sudėtyje turinčias skirtingų aktyvių medžiagų arba aktyvių medžiagų arba skirtingus aktyvaus junginio kiekius, į dangą gali būti dedama dažų.

Gaminant minkšto želatino kapsules, aktyvioji medžiaga gali būti maišoma su, pvz., augaliniu aliejumi arba su polietilenglikoliu. Kieto želatino kapsulės savo sudėtyje gali turėti aktyviosios medžiagos granulių ir aukščiau paminėtų tablečių gamyboje naudojamų nešiklių, pvz., laktozės, sacharozės, sorbito, manito, krakmolo (pvz., bulvių krakmolo, kukurūzų krakmolo arba amilopektino), celiuliozės darinių arba želatino.

Be to, kieto želatino kapsulės gali būti pripildytos kieto arba pusiau kieto pavidalo vaistų. Vienkartinėmis rektalinės paskirties dozėmis gali būti tirpalai arba suspensijos arba jos gali būti gaminamos kaip supozitoriai, kuriuose aktyvioji medžiaga yra sumaišyta su neutraliu riebaliniu pagrindu arba tai gali būti iš želatino pagamintos rektalinės kapsulės, kuriose aktyvioji medžiaga yra sumaišyta su augaliniu aliejumi arba su parafino alyva.

Skysti peroralinės paskirties preparatai gali būti gaminami kaip sirupai arba suspensijos. Tai gali būti, pvz., tirpalai, kurių nuo maždaug 0,2 iki

maždaug 20 masės % sudaro čia aprašyta medžiaga, o balansui naudojamas cukrus su etanolio, vandens, glicerolio arba propileno glikolio mišiniu. Tokiuose skystuose preparatuose pasirinktinai gali būti suteikiančių spalvą ir kvapą medžiagų, sacharino ir tirštiklio funkciją atliekančios karboksimetilceliuliozės arba kitokio specialistams žinomo nešiklio.

Injekcijoms skirti peroraliniai tirpalai gali būti ruošiami farmaciškai priimtinos aktyvios medžiagos vandeniniame tirpale. Pageidautina, kad aktyvios medžiagos koncentracija būtų nuo maždaug 0,5 iki maždaug 10 pagal masę %. Tokiuose tirpaluose taip pat gali būti stabilizuojančių ir/arba buferinių medžiagų. Patogumo dėlei gali būti naudojamos įvairios talpos ampulės.

5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo ir jo druskų gavimo būdai

5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo etandisulfonatas

Į 4-metil-5-viniltiazolo (8,76 g, 70 mmol) suspensiją 80 ml vandens ir 8 ml acto rūgšties per 45 minučių laikotarpį kambario temperatūroje pilama tret-butilo hipochlorito (7,8 g, 72 mmol). Po vienos valandos trukmės maišymo kambario temperatūroje įpilama 100 ml dietilo eterio ir atliekamas fazių atskyrimas. Iš organinės fazės pašalinamas tirpiklis. Nuosėdos išvalomos staigios chromatografijos "flash" būdu. Gaunama 1,85 g aliejaus pavidalo medžiagos.

Šis aliejus ištirpinamas 3,5 ml izopropanolio, 3 ml vandens ir koncentruotos sieros rūgšties (0,5 g). Įpylus kalcio etandisulfonato (1,15 g), mišinys 3 valandas maišomas 40° C temperatūroje. Nuosėdos nufiltruojamos. Filtratas nugarinamas, tris kartus įpylus izopropanolio.

Nuosėdos perkristalinamos iš 20 ml diizopropilo eterio, 30 ml etanolio ir 15 ml metanolio mišinio. Išėiga - 1,35 g balto kristalų pavidalo produkto. Lyd. taškas - 165-168°C.

^1H BMR etandisulfonato spektras (DMSO): 2,5 (3H,s), 2,85 (2H,s), 3,85 (2H, d), 4,8 (platus) 5,25 (1H, t), 9,25 (1H, s) m.d.

5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo hidrochlorido druska

5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo laisva bazė veikiama vandenilio chlorido tirpalu etanolyje. Įpilama dietilo eterio. Susidariusios nuosėdos surenkamos ir perkristalinamos iš metanolio - dietilo eterio mišinio, duoda hidrochloridą. Lyd. taškas - 136 - 136,5 ° C.

^1H BMR spektras (DMSO): 2,5 (3H,s), 3,85 (2H,d), 5,25 (1H, t), 8,4 (2H, platus) ir 9,45 (1H, s) m.d. ^{13}C BMR spektras (DMSO): 13,9, 49,4, 65,8, 135,9, 145,0 ir 153,5 m.d.

5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo optinio išskirstymo būdai

- a) 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas (2 g) sausame dichlormetane (200 ml) veikiamas trietilaminu (10 ml), o po to - (1S)-(-) kamfano chloridu (9,7 g). Mišinys dvi valandas maišomas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys perplaunamas 1N natrio hidroksido tirpalu, o po to vandeniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas ir nugarinamas sumažintame slėgyje ir gaunamas aliejus. Šis aliejus išvalomas per silikagelio kolonėlę staigos chromatografijos būdu, duoda 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo (1S)-(-) kamfanato esterį (diastereometrinius mišinys) aliejaus pavidale, kuris tuojau sukietėja.

Šios medžiagos ^1H BMR spektras CDCl_3 rodo maksimumus 0,89 ir 0,94 (bendras 3H), 1,04 ir 1,06 (bendras 3H) ir 1,10 (3H, platus s), m.d.

- b) Anksčiau vykusios stadijos a) metu gautasis esterių diastereomerų mišinys išskirstomas į diastereomerus, naudojant poligosilo silikagelį $7\mu\text{m}$ aukšto slėgio skysčių chromatografijos būdu į atskirus diastereoizomerus.

Kolonėlės dydis - 2×25 cm, eliuentas - 70 % heksanas: 30% etilo acetatas; tekėjimo greitis - 20 ml/minutę; ultravioletinių spindulių detektorius.

Diastereomeras 1: lyd. taškas $127\text{--}128^\circ\text{C}$. ^1H BMR (CDCl_3) 0,94, 1,04 ir 1,10 (kiekvienas 3H,s) m.d.

Diastereomeras 2: lyd. taškas $120\text{--}121^\circ\text{C}$. ^1H BMR (CDCl_3) 0,89, 1,06 ir 1,10 (kiekvienas 3H,s) m.d.

- c) Diastereomerinis esterių mišinys (5 g) acetone (100 ml), gautas punkte a) aprašytu būdu, veikiamas (1S)-(+)-10-kamforsulforūgšties (1,3 g) tirpalu acetone (100 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje, iki susidaro balti kieti kristalai. Jie surenkami nufiltravimo būdu, plaunami ir džiovinami. Gaunama medžiaga, kurios lyd. taškas yra $178\text{--}179^\circ\text{C}$. BMR spektroskopijos būdu nustatyta, jog ji yra optiškai gryna [0,88, 1,0, 1,07, 1,08, ir 1,14 (kiekvienas 3H,s) m.d.]. Ši medžiaga paverčiama laisva baze ir gaunamas 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo (1S)-(-)-kamfanato esterio diastereoizomeras 1 [^1H BMR 0,94, 1,04 ir 1,1 (kiekvienas 3H,s) m.d.]. Atlikta preparatyvinė aukšto slėgio skysčių chromatografija parodo jo optinį grynumą bei identiškumą diastereomerui 1, gautą stadijoje b).

- d) Diastereomerinis esterių mišinys (200 g) gautas aukščiau aprašytu a) būdu minimaliame acetono kiekyje veikiamas (1S)-(-)kamfano rūgštimi (117 mg) taip pat minimaliame acetono kiekyje. Susidaręs tirpalas

paliekamas nakčiai -20° C temperatūroje. Išsiskyrusi kieta balta medžiaga surenkama, plaunama ir džiovinama. BMR spektroskopija parodo, jog gautoji medžiaga yra optiškai gryna [0,90, 1,02, 1,08, 1,105, 1,115, ir 1,14 (kiekvienas 3H, s) m.d.]. Ši druska paverčiama laisva baze ir gaunamas 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo (1S)-(-) kamfanato esterio diastereomeras 2 (^1H BMR 0,89, 1,06, ir 1,10 (kiekvienas 3H, s) m.d. Aukšto slėgio skysčių chromatografija rodo, jog ši medžiaga yra optiškai gryna ir yra identiška diastereomerui 2, gautam aukščiau apibūdintos stadijos b) metu, atlikus preparatyvinį atskyrimą aukšto slėgio skysčių chromatografijos būdu.

- e) 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo (1S)-(-) kamfanato esterio diastereomeras 1 (gautas aukščiau aprašytu b) arba c) būdu arba diastereomeras 2 (gautas aukščiau aprašytu b) arba d) būdu) atskirai hidrolizuojami, panaudojant perteklių 5M HCl metanolyje 60°C temperatūroje. Aliejų pavidalu gaunami (+)- ir (-)-5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo izomerai.

^1H BMR (CDCl_3) 2,5 (3H,s), 3,7 (2H), 5,1, (1H) ir 8,7 (1H) m.d.

Analitinė aukšto slėgio skysčių chromatografija, atlikta ant chiralinės AGP kolonėlės, panaudojant 7,3 pH buferinį fosfato tirpalą rodo, jog nustatymo gebos ribose kiekvienas izomeras yra optiškai grynas.

Farmakologiniai bandymai

Bandymas naudoti Wistar kamieno žiurkių patinai (140-170 g svorio) bei TO kamieno pelių patinai (18-30 g).

Visi vaistai ištirpinami izotoniniame sūryme. Svoriai pateikiami su nuoroda į laisvą bazę.

Neuronų apsaugos tyrimai

Švilpikams sukeliami išemija, tuo tikslu užkemšant karotidines arterijas. Darbo metu vadovaujamasi visuotinai priimta metodika, kuri yra aprašyta, pvz., EP Nr. 230 370 ir R.Gill, A.C. Foster ir G.N. Woodruff, J. Neuroscience, 1987, 7, 3343-3349.

Tipišką darbo tvarką bei gautuosius rezultatus galima nušviesti sekančiais pavyzdžiais:

Bandomojo junginio vartojimas po išeminės ligos sukėlimo.

Gyvūnams sukeliami išeminė liga, tuo tikslu 5 minutėms užkemšant abi karotidines arterijas. Viso bandymo metu palaikoma 37°C kūno temperatūra. Kraujotakos atsinaujinimas po užkimšimo tikrinamas vizualiai ir gyvūnams leidžiama gyventi 4 dienas. Po to įvertinama hipokampuse įvykusi neuronų degeneracija. Tada, po užkimšimo praėjus 60 minučių duodama (i.p.) vienkartinė bandomojo junginio dozė. Prieš užkimšimą jokių vaistų neduodama. 1 lentelėje pateikti gaunami tipiški rezultatai. Pagal 1 lentelėje pateiktus duomenis galima spręsti, kad 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo hidrochloridas yra veiksminga priemonė, įgalinanti sumažinti CA1/CA2 hipokampuso neuronams padarytą žalą.

Lentelė 1

Bandomasis junginys	Dozė	Vaistų davimas po išeminės ligos sukėlimo	Gyvūnų kiekis	CA1/CA2 hipokampuso neuronams padaryta žala, %
Jokio	-	-	12	92 ±7
5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo hidrochloridas	100 mg/kg	60 minučių	8	64 ±8

Sedatyvumo tyrimai

Pelėms duodama bandomųjų vaistų ir po 20 minučių pradedama fiksuoti judėjimo sistemos veikla. Tai trunka 30 minučių. Veikla tiriama 40 x 40 cm narvuose, panaudojant infraraudonųjų spindulių pluošto pertraukimo sistemą. Duomenys išreiškiami kaip judėjimo sistemos veiklai sumažinti 50% reikalinga dozė (ED₅₀). Tipiškas rezultatas parodytas 2 lentelėje.

Prieškonvulsinio poveikio tyrimasPentilentetrazolo sukeliama traukuliai

Nustatomas žiurkėms sukiamų traukulių slenkstis, tuo tikslu išmatuojant traukulius sukeliančią pentilentetrazolo dozę. Pentilentetrazolas (10 mg/ml) įvedamas per uodegos veną 2,6 ml/min greičiu ir išmatuojamas laikas iki pirmųjų kloninių traukulių atsiradimo. Traukulių slenkstis apskaičiuojamas Green and Murray, J. Pharm. Pharmacol. 1989, 41: 879-

880 aprašytu būdu. Iki pentilentetrazolo įvedimo likus 15 minučių, duodami vaistai. Duomenys išreiškiami kaip dozė, reikalinga 50% padidinti traukulių slenkstį (TI₅₀).

N-metil-D-aspartato (NMDA) sukeliami traukuliai

Grupėms iš 8 pelių suleidžiama NMDA (30 mg/kg, i.p.) ir užfiksuojamas kiekis pelių, kurioms per sekančias 15 minučių atsiranda toniniai traukuliai. Prieš pradedant leisti NMDA, duodami vaistai. Gautieji rezultatai išreiškiami kaip dozė, galinti 50% sumažinti toninių konvulsijų atsiradimą.

Lentelėje 2 pateikti tipiniai traukulių atsiradimo tyrimo rezultatai.

Lentelė 2

	5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo etandisulfonato druska
Sedatyvumas (ED ₅₀ , mg/kg)	52
Pentilentetrazolo sukeliami traukuliai (TI ₅₀ , mg/kg)	34
NMDA sukeliami traukuliai (ED ₅₀ , mg/kg)	40

Išvados

Sprendžiant pagal aukščiau pateiktus rezultatus, 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas yra veiksminga išeminio insulto žalos CA1/CA2

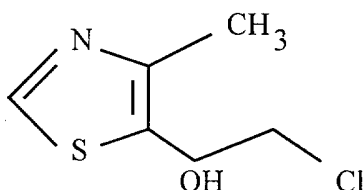
hipokampuso neuronams sumažinimo priemonė. Tai liudija apie šio junginio tinkamumą neuronų degeneracijos profilaktikai ir/arba gydymui, ypač kai tai susiję su tokiais susirgimais kaip širdies priepuolis, cerebralinė išemija, hipoksija, epilepsija bei su neuronų degeneracija susijusiomis ligomis, tokiomis, kaip Alzheimer'io liga, infarktų sąlygojama silpnaprotystė bei Huntington'o liga.

Aukščiau pateikti rezultatai leidžia galvoti, kad 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo sugebėjimo sumažinti judėjimo aktyvumą dėka jo sedatyvines/hipnotines savybes tinka panaudoti klinikinėje praktikoje kaip raminančius vaistus.

Aukščiau pateikti rezultatai leidžia galvoti, kad 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo kaip traukulių pavojų sumažinančios priemonės veiksmingumas įgalina panaudoti jį klinikinėje praktikoje įvairių tipų konvulsinių būsenų gydymui, pvz., epileptinei būsenai, pre-eclampsia ir delirium tremens gydyti.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Vaistinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje aktyviuoju komponentu yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas



arba jo optiniai izomerai, arba farmaciškai priimtina jo druska arba solvatas.

2. 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas arba jo optiniai izomerai, arba farmaciškai priimtina jo druska arba solvatas, skirti panaudoti kaip vaistas.

3. Junginys pagal 2 punktą, skirtas panaudoti kaip neuronų degeneracijos profilaktikos arba gydymo priemonė.

4. Junginys pagal 2 punktą, skirtas panaudoti kaip prieškonvulsinė priemonė.

5. Junginys pagal 2 punktą, skirtas panaudoti kaip sedatyvinė priemonė.

6. 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo arba jo farmaciškai priimtinos druskos arba solvato panaudojimas neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui skirtų vaistų gamyboje.

7. Panaudojimas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį pagal 2 punktą naudoja širdies smūgio sąlygojamos neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui skirtų vaistų gamyboje.

8. Panaudojimas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį pagal 2 punktą naudoja cerebralinės išemijos sąlygojamos neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui skirtų vaistų gamyboje.

9. Panaudojimas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį pagal 2 punktą naudoja hipoksijos sąlygojamos neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui skirtų vaistų gamyboje.

10. Panaudojimas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį pagal 2 punktą naudoja dėl infarktų atsirandančios silpnaprotystės sąlygojamos neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui skirtų vaistų gamyboje.

11. Panaudojimas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį pagal 2 punktą naudoja Alzheimer'io ligos sąlygojamos neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui skirtų vaistų gamyboje.

12. Panaudojimas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį pagal 2 punktą naudoja Huntington'o ligos sąlygojamos neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui skirtų vaistų gamyboje.

13. 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo arba jo optinių izomerų, arba farmaciškai priimtinos jo druskos arba solvato panaudojimas prieškonvulsinį poveikį turinčių vaistų gamyboje.

14. 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo arba jo optinių izomerų arba farmaciškai priimtinos jo druskos arba solvato panaudojimas sedatyviniu poveikiu pasižyminčių vaistų gamyboje.

15. Vaistinė kompozicija, skirta vartoti neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje aktyvioju komponentu yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas arba jo optiniai izomerai, arba farmaciškai priimtina jo druska arba solvatas.

16. Vaistinė kompozicija, skirta vartoti dėl širdies smūgio atsirandančios neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje aktyvioju komponentu yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas arba jo optiniai izomerai, arba farmaciškai priimtina jo druska arba solvatas.

17. Vaistinė kompozicija, skirta vartoti dėl cerebralinės išemijos atsirandančios neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad joje aktyvioju komponentu yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas arba jo optiniai izomerai, arba farmaciškai priimtina jo druska arba solvatas.

18. Vaistinė kompozicija, skirta vartoti dėl hipoksijos atsirandančios neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje aktyvioju komponentu yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas arba jo optiniai izomerai, arba farmaciškai priimtina jo druska arba solvatas.

19. Vaistinė kompozicija, skirta vartoti dėl infarktų sąlygojamos silpnaprotystės atsirandančios degeneracijos profilaktikai arba gydymui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje aktyvioju komponentu yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas arba jo optiniai izomerai, arba farmaciškai priimtina jo druska arba solvatas.

20. Vaistinė kompozicija, skirta vartoti dėl Alzheimer'io ligos atsirandančios neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui, b e s i - s k i r i a n t i tuo, kad joje aktyviuoju komponentu yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas arba jo optiniai izomerai, arba farmaciškai priimtina jo druska arba solvatas.

21. Vaistinė kompozicija, skirta vartoti dėl Huntington'o ligos atsirandančios neuronų degeneracijos profilaktikai arba gydymui, b e s i - s k i r i a n t i tuo, kad joje aktyviuoju komponentu yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas arba jo optiniai izomerai, arba farmaciškai priimtina jo druska arba solvatas.

22. Vaistinė kompozicija, skirta sedatyviniam poveikiui tokio gydymo reikalaujančiam pacientui pasiekti, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje aktyviuoju komponentu yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas, arba jo optiniai izomerai, arba farmaciškai priimtina jo druska arba solvatas.

23. Vaistinė kompozicija, skirta prieškonvulsiniam poveikiui tokio gydymo reikalaujančiam pacientui pasiekti, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje aktyviuoju komponentu yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolas arba jo optiniai izomerai, arba farmaciškai priimtina jo druska arba solvatas.

24. 5-(2-Chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo druskos.

25. Druska pagal 24 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo etandisulfonatas.

26. Druska pagal 24 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra 5-(2-chlor-1-hidroksietil)-4-metiltiazolo hidrochloridas.