

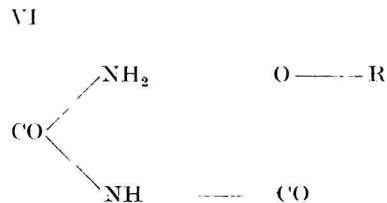
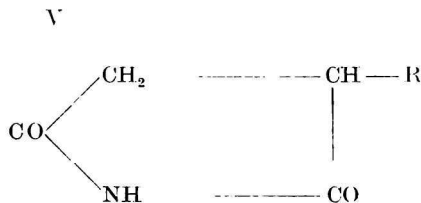
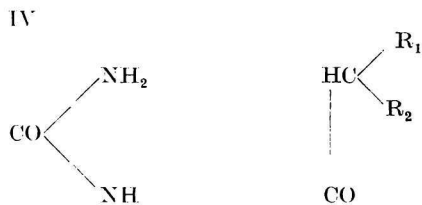
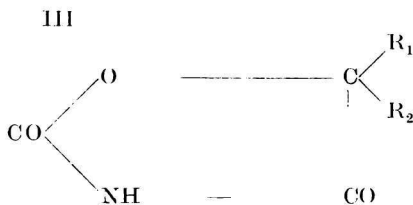
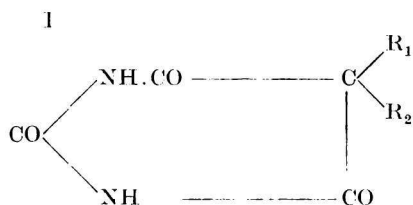
ANTIKONVULZÍVNE PÔSOBENIE DERIVÁTOV FENYLACETYLKARBAMIDU

L. BURAN, F. SELECKÝ, P. ŠEFČOVIČ

Ústav chemickej technológie organických látok Slovenskej akadémie vied v Bratislave

Medikamentóznou liečbu epilepsie dlho ovládali bromidy, ktoré však toho času ustupujú do pozadia. Terapeutické pole zasa ovládli barbituráty (I) (fenobarbitál) a hydantoináty (II) (5,5-difenylhydantoin).

Ďalší výskum na tomto poli bol umožnený pokrokom experimentálnej medicíny, ktorá vypracovala niekoľko metód na stanovenie antikonvulzívnej účinnosti a umožnila tým sledovanie vzťahu medzi chemickou konštitúciou a účinnosťou antikonvulzívne pôsobiacich látok. Výsledkom týchto prác je celý rad štruktúrne podobných látok s antikonvulzívnym pôsobením, ako 2,4-oxooxazolidíny (III) [1], acylkarbamidy (IV) [2], substituované sukcinimidy (V) [3] a estery kyseliny alofánovej (VI) [4]. Štruktúrna príbuznosť medzi jednotlivými typmi uvedených látok jasne vyplýva z ich vzorcov:



Pretože paleta antiepileptík je pomerne malá, vykonali sme v rámci syntetických prác na našom ústave syntézu fenylacetylkarbamid, ktorý je v niektorých štátoch ako antiepileptikum zavedený pod menom *Phenurone*, a pokú-

sili sme sa stanoviť jeho antikonvulzívne účinky. Na prípravu fenylacetylkarbamidu sme zvolili Stendalovu metódu [5] prípravy karbamidov vyšších alifatických kyselín.

12 g sodíka sa rozpustí v 100 ml absolútneho etanolu a pridá sa 30 ml pyridínu. Do takto získaného roztoku sa postupne pridá 10 g močoviny a 16,4 g fenylacetanu etylnatého a reakčná zmes sa nechá stáť pri laboratórnej teplote 24 hodín. Po oksylení 10% kyselinou octovou sa vylúčené kryštálíky odfiltrujú a po prekryštalovaní z horúceho etanolu sa získa 12,3 g fenylacetylkarbamidu s b. t. 213° C.

Ďalej sme pripravili difenylacetylkarbamid, aby sme si overili jeho antikonvulzívne vlastnosti. Túto látku sme syntetizovali z etylesteru kyseliny difenylacetovej a močoviny v prostredí etylátu sodného tým istým spôsobom, aký bol opísaný pri fenylacetylkarbamide. Takto sme získali difenylacetylkarbamid v 84% výťažkoch s b. t. 229° C.

Ako ďalšiu obmenu fenylacetylkarbamidu sme pripravili α -brómfenylacetylkarbamid týmto spôsobom:

25,8 g močoviny sa suspenduje v 300 ml benzénu a zahreje na vodnom kúpeli do varu. Do reakčnej zmesi sa prikvapká 60 g bromidu kyseliny α -brómfenylacetovej [6] a varí sa 20 minút. Po ochladení sa vylúčený produkt odfiltruje a premyje sa vodou. Po prekryštalovaní z etanolu sa získa 33 g α -brómfenylacetylkarbamidu s b. t. 173° C.

Konečne sme vykonali zámenu kyslíka sírou v ketoskupine fenylacetylkarbamidu. Fenylacetyltiokarbamid sme pripravili kondenzáciou chloridu kyseliny fenylacetovej s tiomočovinou v benzéne spôsobom, aký opisujeme pri príprave α -brómfenylacetylkarbamidu. Takto sme získali fenylacetylkarbamid v 47% výťažkoch s b. t. 199° C.

Účinnosť acetylkarbamidov sme si experimentálne overovali pozorovaním ich schopnosti zabrániť epileptiformným kŕčom, umele vyvolaným na laboratórnych pokusných zvieratách, spôsobom, ako o ňom referujú Everett a Richards. Takéto umelé záchvaty, viac menej podobné epileptickým záchvatom u človeka, možno u pokusných zvierat vyvolať elektrickým alebo chemickým dráždením [7]. Z látok, ktoré vyvolávajú tzv. epileptiformné kŕče, hodno spomenúť inzulín, kamfor, pikritoxín, strychnín, thuyon a najmä pentametyléntetrazol. Pre pentametyléntetrazolové šoky sme sa rozhodli jednak preto, že acetylkarbamidy, ako to uvádzajú Swinyard a Toman, ukázali sa voči elektrošokom až do dávky 1600 mg/kg inaktívne, jednak preto, že medzi antikonvulzívami typu acetylkarbamidov a hydantoinátov niet veľkého rozdielu v schopnosti blokovania pentametyléntetrazolových šokov.

Priebeh takéhoto šoku, vyvolaného pentametyléntetrazolom, má tento obraz: Prvé štádium, tzv. tonické sa prejavuje tuhou, kŕčovitou kontrakciou svalstva, extenziou končatín. Horné končatiny sú obyčajne silne pritlačené k trupu; súčasne nasleduje bezvedomie. Po rôzne dlhom trvaní prvého štádia nasleduje ďalšia fáza tzv. klonických kŕčov, ktoré zo začiatku bývajú symet-

rické a pred ukončením sa stávajú nepravidelnými. Záchvat sa končí apnoickou pauzou s následnými hlbokými inspiráciami a uvoľnením svalstva. Dĺžka trvania šoku kolíše; najčastejšie býva priemerne 5 minút.

Ako pokusné zvieratá sme použili myšky oboch pohlaví kmeňa H-albino z našej chovnej stanice na Dobrej Vode. Ich váha sa pohybovala medzi 20—25 g. Zvieratá boli chované štandardnou stravou (Larsenova diéta, dopĺňovaná vodou z napájadielok). Za účelom vyvolania epileptiformných záchvatov podávali sme myškám intravenózne pentametyléntetrazol najprv v dávke 60 mg/kg váhy. Nevýhodou tohto spôsobu aplikácie bolo jednak to, že mechanizmus šoku nastupoval už za aplikácie, jednak to, že myšky pri aplikácii museli byť uzavreté v sklenom valci a ich chovanie v prvej, t. j. tonickej fáze nebolo dobre pozorovateľné. Preto sme dali prednosť aplikácii intraperitoneálnej. Tak sme dosiahli, že pôsobenie pentametyléntetrazolu bolo mierne protahované, šokový mechanizmus nastupoval asi 20 sekúnd po aplikácii a dal sa ľahko sledovať. Ako najvhodnejšia dávka pre myši po viacerých pokusoch sa ukázala dávka 100 mg/kg váhy, ktorá v každom prípade po intraperitoneálnom podaní mala za následok exitus pozorovaného zvierata. Myši hynuli v tonickej štádiu záchvatu 1—2 minúty po aplikácii. Priebeh záchvatu bol charakteristický, s toniccko-klonickými konvulziami epileptiformného typu. U samcov bolo možné v tonickej štádiu pozorovať erekciu s následnou ejakuláciou. V tlamičke u všetkých zvierat sme badali penu a často i krv.

Vlastné pokusy s fenylacetylkarbamidom sme robili takto: Plný antikonvulzívny účinok tejto látky sa dá podľa skúseností viacerých experimentátorov očakávať asi 1 hodinu po aplikácii. Látku vzhľadom na jej malú rozpustnosť sme podávali v 1% roztoku arabskej gummy perorálne sondou. V čase očakávaného plného účinku, t. j. asi jednu hodinu po podaní sme intraperitoneálne nastriekali myškám 100 mg/kg pentametyléntetrazolu, ktorý v prípade, ak skúmaná látka je antikonvulzívne neúčinná, vyvolá epileptiformné toniccko-klonické kŕče s následným exitom pozorovaných zvierat.

Pre nerozpustnosť acetylkarbamidov sme LD₅₀ nestanovili, avšak pri perorálnej aplikácii sme u myši ani po takých vysokých dávkach ako 2200 mg/kg nijakú mortalitu ani nijaké toxické príznaky, okrem slabej ataxie, nezistili. Swinyard a Toman [8] ani po dávke 3200 mg/kg nepozorovali nijaké toxické príznaky. Preto sme urobili skúšku chronickej toxicity, a to tak, že sme dvom skupinám myši po dobu 20 dní podávali dávku 75 a 150 mg/kg fenylacetylkarbamidu, avšak bez akýchkoľvek náznakov toxického pôsobenia. Tyler a King podávali denne po dobu 24 mesiacov krysám diétu obsahujúcu 0,25, 0,50 a 1,0% fenylacetylkarbamidu. Tieto však nevykazovali nijaký významný rozdiel vo vzhľade, zložení krvi a moču. Psi, ktorí denne dostávali dávky

100, 200, 400 a 600 mg/kg fenylacetylkarbamidu po dobu 6—18 mesiacov, vykazovali normálne hodnoty v zložení krvi, ako aj vo funkcii obličiek a pečene [9].

Antikonvulzívne pôsobenie fenylacetylkarbamidu sme skúmali vyššie uvedeným spôsobom po dávkach 100—2200 mg/kg. Dávky do 300 mg/kg nevedeli zabrániť ani exitu ani konvulziám pokusných zvierat (pozri tab. 1).

Tabuľka 1

látka podaná p. o.	dávka v mg/kg	uhynulo %o	prežilo			
			kŕče			
			tonické	klonické	nijaké	
fenylacetylkarbamid	100	100,0	—	—	—	
	200	100,0	—	—	—	
	300	100,0	—	—	—	
	400	31,3	68,7	—	68,7	
	500	28,6	71,4	—	42,8	28,6
	600 a vyššie	—	100,0	—	—	100,0
difenylacetylkarbamid	100 až 1500	100,0	—	—	—	
	tiofenylacetylkarbamid	100 až 1500	100,0	—	—	—
x-brómfenylacetylkarbamid		100 až 1000 1500	100,0 10,0	— 90,0	— 45,0	— 90,0

Po dávke 400 mg/kg uhynulo však 31,3% myší, hoci pri dávkach nižších uhynulo celých 100%. U týchto sme mohli epileptiformné, tonicko-klonické kŕče a exitus pozorovať po dvoch až ôsmich minútach. Ostatných 68,7% dávku pentametyléntetrazolu prežilo. Tonické štádium sa u nich nevyvinulo, ale klonické záškuby sme pozorovali u všetkých. Po dávke 500 mg/kg fenylacetylkarbamidu sa mortalita pokusných zvierat znížila na 28,6%. U týchto uhynutých zvierat sme tak isto pozorovali pred exitom typické tonicko-klonické konvulzie. Z prežitých 71,4% myší len u 42,8% sme zaznamenali slabšie klonické záškuby (tonické štádium sa nevybavilo) a 28,6% prežilo dávku

500 mg/kg bez akýchkoľvek náznakov konvulzií. Dávky fenylacetylkarbamidu od 600 mg/kg vyššie boli účinné stopercentne, takže sa neobjavila ani nijaká mortalita ani nijaké kŕče.

Pri pitve uhynutých zvierat bolo možné pozorovať silne anemický mozog, u niektorých ruptúru pľúc, srdcový sval v silnej kontrakcii bez krvnej náplne, ostatné orgány bez makroskopicky viditeľných patologických zmien. Luxácie a fraktúry končatín sme nepozorovali [10].

Z ďalších látok sme týmto spôsobom preskúšali α -brómderivát tejto látky, ktorý iba v dávke 1500 mg/kg zabraňuje u 90% pozorovaných zvierat mortalite, ale ani v tejto tak vysokej dávke nevie zabrániť konvulziám. Difenylacetylkarbamid a fenylacetyltiokarbamid v našich pokusoch až po dávku 1500 mg/kg ukázali sa vonkoncom neúčinné.

Tieto experimentálne laboratórne výsledky sú v súlade s klinickou praxou, kde sám fenylacetylkarbamid s úspechom rozšíril paletu antiepileptík. Ako cenný prínos treba konštatovať najmä tú skutočnosť, že fenylacetylkarbamid je účinný najmä u pacientov rezistentných voči ostatným antikonvulzívam. Je schopný ovplyvniť nielen grand mal a petit mal, ale aj psychomotorické poruchy. Jeho aplikácia však vyžaduje odborné indikovanie vzhľadom na jeho možné vedľajšie toxické pôsobenie, hoci v experimentoch s laboratórnymi zvieratmi sa nepozorovalo nijaké zjavné toxické pôsobenie.

Substituované deriváty fenylacetylkarbamidu sa voči pentametyléntetrazolovému šoku ukázali neúčinné. Medzi nimi aj tioderivát tejto látky bol v uvedených pokusoch inaktívny, hoci tioderivát difenylhydantoínu v porovnaní s difenylhydantoinom pozmenil antikonvulzívne spektrum u laboratórných zvierat [11]. Terapia epilepsií vyžaduje rozšíriť paletu antiepileptík. Preto bude účelné preskúmať antikonvulzívne pôsobenie ďalších derivátov acetylkarbamidov, a to nielen čo do účinnosti voči pentametyléntetrazolovému šoku, ale aj čo do účinnosti voči inzulínovému šoku a voči normálnemu, supramaximálnemu a hydratačnému elektrošoku.

Súhrn

Vykonala sa syntéza fenylacetylkarbamidu, difenylacetylkarbamidu, α -bróm-fenylacetylkarbamidu a fenylacetyltiokarbamid. Pri týchto látkach sa na krysiach zistovala ich schopnosť zabrániť šokom vyvolaným pentametyléntetrazolom. Fenylacetylkarbamid sa od dávok 600 mg/kg vyššie ukázal stopercentne účinným. α -Brómfenylacetylkarbamid pri dávke 1500 mg/kg znížil síce mortalitu pokusných zvierat o 90%, ale ani v jednom prípade nezabránil konvulziám. Difenylacetylkarbamid a fenylacetylkarbamid až do dávok 1500 mg/kg sa ukázali neúčinné.

АНТИКОНВУЛЬСИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАЦЕТИЛКАРБАМИДА

Л. БУРАН, Ф. СЕЛЕЦКИЙ, П. ШЕФЧОВИЧ

Словацкая Академия Наук, Институт химической технологии органических соединений, Братислава

Выводы

Выполнен синтез фенилацетилкарбамида, дифенилацетилкарбамида, α -бромфенилацетилкарбамида, и фенилацетилтиокарбамида. По действию на мышцы исследовано действие этих веществ против судорог вызванных пентаметилентетразолом. Фенилацетилкарбамид оказался совершенно действующим в дозах свыше 600 мг/кг α -бромфенилацетилкарбамид в дозе 1500 мг/кг понизил смертность опытных животных на 90 %, но ни в одном случае он не возбудил конвульсий. Дифенилацетилкарбамид и фенилацетилтиокарбамид вплоть до доз 1500 мг/кг не оказались

Получено в редакции 4-го мая 1954 г.

ANTIKONVULSIVISCHE WIRKUNG VON ABKÖMMLINGEN DES PHENYLACETYL CARBAMIDS

L. BURAN, F. SELECKÝ, P. ŠEFČOVIČ

Institut für Chemische Technologie organischer Stoffe an der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Es wurde die Synthese von Phenylacetylcarbamid, Diphenylacetylcarbamid, α -Bromphenylacetylcarbamid und Phenylacetylthiocarbamid durchgeführt. Unter Verwendung von Mäusen als Versuchstiere wurde bei diesen Stoffen deren Fähigkeit festgestellt, die Schocks zu verhindern, die durch Einwirkung von Pentamethylenetetrazol hervorgerufen werden. Phenylacetylcarbamid zeigte sich bei einer Dosierung von 600 mg/kg höher als 100% wirksam. α -Bromphenylacetylcarbamid bei einer Dosierung von 1500 mg/kg setzte zwar die Mortalität der Versuchstiere um 90% herab, aber in keinem einzigen der beobachteten Fälle verhütete es die Konvulsionen. Diphenylacetylcarbamid und Phenylacetylthiocarbamid erwiesen sich bis zu Dosierungen von 1500 mg/kg als unwirksam.

In die Redaktion eingelangt den 4. V. 1954

LITERATÚRA

1. Everett, Richards, J. Pharmacol. 81, 402 (1944).
2. Toman, Goodman, Physiol. Rev. 28, 408 (1948).
Spielmann et al., J. Amer. Chem. Soc. 70, 4189 (1948).
3. Miller, Long, J. Amer. Chem. Soc. 73, 4895 (1951).
4. Spielmann et. al., J. Amer. Chem. Soc. 72, 2520 (1950).
5. Stendal, C. r. Acad. Sci. 196, 1810 (1933).
6. Hell, Weinzeig, Ber. 28, 2447 (1895).
7. Roubíček, Šokové léčení duševních chorob, Praha 1946.
8. Swinyard, Toman, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 100, 151 (1950).
9. Tyler, King, J. Amer. med. Assoc. 147, 17 (1951).
10. Molnár, Selecký, Tamchyna, Chem. zvesti 1—2, 107 (1953).
11. Goodman, Toman, Swinyard, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 68, 584 (1948).

Došlo do redakcie 4. V. 1954