



УКРАЇНА

(19) UA (11) 36219 (13) U

(51) МПК (2006)
C07D 239/00
A61P 3/00
A61K 31/38
A61K 31/451
A61K 31/517

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 3-{2-[2-(5-БРОМОТІЄНІЛ)-2-ОКСОЕТИЛТІО]-4-ОКСО-3,4-ДИГІДРОХІНАЗОЛІН-3-ІЛ}-1,8,8-ТРИМЕТИЛ-3-АЗАБІЦИКЛО[3.2.1]ОКТАН-2,4-ДИОН, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) а200803116

(22) 11.03.2008

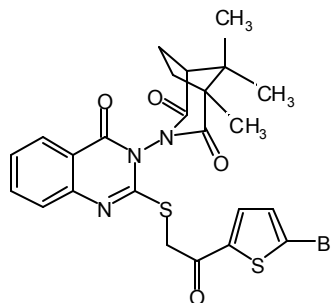
(24) 27.10.2008

(46) 27.10.2008, Бюл.№ 20, 2008 р.

(72) ЦАПКО ЄВГЕН ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, ГРИ-
ЦЕНКО ІВАН СЕМЕНОВИЧ, UA, МАЛОШТАН ЛЮ-
ДМИЛА МИКОЛАЇВНА, UA, ЯКОВЛЕВА ЛАРИСА
ВАСИЛІВНА, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ, UA

(57) 3-{2-[2-(5-бромотієніл)-2-оксоетилтіо]-4-оксо-
3,4-дигідрохіназолін-3-іл}-1,8,8-триметил-3-
азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон загальної формули:



що проявляє гіпоглікемічну активність.

Корисна модель відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу 3-{2-[2-(5-бромотієніл)-2-оксоетилтіо]-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл}-1,8,8-триметил-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діону, що проявляє гіпоглікемічну активність.

Пошук нових малотоксичних гіпоглікемічних засобів є актуальною проблемою сучасної фармацевтичної хімії.

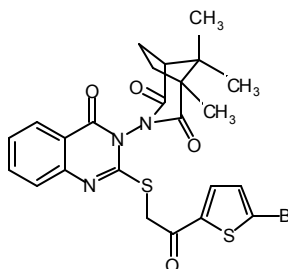
В медичній практиці широко застосовується глібенкламід - відомий антидіабетичний засіб синтетичного походження, що відноситься до групи сульфонілсечовин [От субстанции к лекарству: учебное пособие / П.А. Безуглый, В.В. Болотов, И.С. Гриценко и др.; под ред. В.П. Черных. - Харьков: изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. - 1244с: ил. - С.229-231.].

До недоліків даного препарату можна віднести його токсичність [Пат. №2205826 Россия (±)-Цис-3-(2'-бензимидазоліл)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновая кислота, проявляющая сахароснижающее и антидиабетогенное действие / С.И. Мерзликин, С.В. Сидоренко, В.П. Черних, В.В. Болотов, В.С. Бондар, Ф.Г. Яременко. - Заявл. 21.12.00;

опубл. 10.06.03. - Бюл. №16.] та багатостадійність синтезу.

В основу корисної моделі поставлене завдання по створенню нової малотоксичної хімічної сполуки, що проявляє гіпоглікемічну дію.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу нової індивідуальної хімічної сполуки 3-{2-[2-(5-бромотієніл)-2-оксоетилтіо]-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл}-1,8,8-триметил-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діону загальної формули



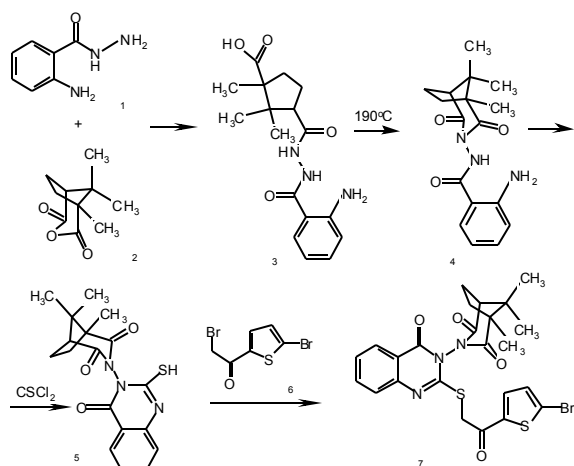
який проявляє гіпоглікемічну активність.

Речовина, яка заявляється, уворюється в результаті синтезу за наступною схемою:

(13) U

(11) 36219

(19) UA



Взаємодією гідрозиду антранілової кислоти 1 з ангідридом (±)-цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти 2 в розчині хлороформу отримують (±)-цис-3-[N'-(2-амінобензоїл)гідразінокарбоніл]-1,2,2-триметилциклопентанкарбонову кислоту 3, яку надалі дегідратують плавленням у 2-аміно-N-(1,8,8-триметил-2,4-діоксо-3-азабіцикло[3.2.1]октан-3-іл)бензамід 4. Сполука 4 при обробці тіофозгеном у розчині діоксану утворює 1,8,8-триметил-3-(2-меркапто-4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон 5, алкілюванням якого 2-бromo-1-(5-бромотієніл)етаном 6 у суміші етанол ДМФА отримують кінцевий продукт - 3-{2-[2-(5-бромотієніл)-2-оксоетилтіо]-4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-3-іл}-1,8,8-триметил-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон 7.

3-{2-[2-(5-Бромотієніл)-2-оксоетилтіо]-4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-3-іл}-1,8,8-триметил-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон - білий кристалічний порошок, розчинний в ДМФА, ДМСО, важко в етанолі. Будова сполуки підтверджена за допомогою ІЧ- та ПМР-спектроскопії, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Корисна модель ілюструється наступним прикладом:

Приклад 1. Стадія І. 1,8г (0,01моль) Ангідриду (±)-цис-1,2,2-триметил-циклопентан-1,3-дикарбонової кислоти 2 розчиняють у 20мл хлороформу, додають 1,7г (0,011моль) гідрозиду антранілової кислоти 1 і нагрівають зі зворотнім холодильником 2 год. Розчин охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують, промивають сумішшю етанол - хлороформ та сушать. Вихід 2,7г (82%) (±)-цис-3-[N'-(2-амінобензоїл)гідразінокарбоніл]-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти 3. $T_{пл}$ 168-169°C.

Стадія II-III. 2,7г (0,008моль) (±)-Цис-3-[N'-(2-амінобензоїл)гідразінокарбоніл]-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти 3 нагрі-

вають у колбі при 190°C до припинення виділення води. Плав розчиняють у 20мл діоксану, додають тіофозгену і нагрівають 30хв зі зворотнім холодильником. Розчин охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують, промивають етанолом та сушать. Вихід 1,8,8-триметил-3-(2-меркапто-4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діону 5 2,2г (78%). $T_{пл}$ 283-284°C.

Стадія IV. 2,2г (0,006моль) 1,8,8-Триметил-3-(2-меркапто-4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діону 5 та 1,9г (0,0066моль) 2-бromo-1-(5-бромотієніл)етанону 6 нагрівають 2год. у розчині, приготованому з 12мл етанолу та 3мл ДМФА. Додають 5мл води, розчин охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують, промивають етанолом та сушать.

Кристалізують з суміші етанол-ДМФА. Вихід 3-{2-[2-(5-бромотієніл)-2-оксоетилтіо]-4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-3-іл}-1,8,8-триметил-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діону 7 2г (59%). $T_{пл}$ 192-193. Сумарний вихід у перерахунок на ангідрид 2 38%.

Брутто-формула: $C_{24}H_{22}BrN_3O_4S_2$, М.м. 560,5.

ІЧ-спектр у KBr, cm^{-1} : 2968, 2914, 2879, 1759, 1716, 1661, 1576, 1559, 1469, 1407, 1246, 1147, 1304.

ПМР-спектр, (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,06, 1,21, 1,34 3с (9H, 3CH₃), 2,08-2,44 м (4H, CH₂CH₂), 3,05 т (1H, CH), 4,73 с (2H, CH₂CO), 7,16-8,13 м (8H, H_{аром}).

Rf: 0,62 (метанол - хлороформ - етилацетат 1:3:3).

Приклад 2: гіпоглікемічну активність заявленої сполуки вивчали на білих безпородних щурах масою 220-250г, які були розділені на три групи: контрольну і групи які одержували заявлену речовину та препарат порівняння. Рівень глюкози у крові визначали до введення речовини і через 3 год після у заздалегідь голодуючих тварин. 3-{2-[2-(5-Бромотієніл)-2-оксоетилтіо]-4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-3-іл}-1,8,8-триметил-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон вводили в дозі 0,1ммоль/кг з твіном-80. Глюкозу в крові визначали тест набором фірми "Філісіт-Діагностика" з використанням проточної кювети в мікродозах на біохімічному аналізаторі "PRIME" BPC BIOSEP. У якості препарату порівняння використовували глібенкламід, в дозі 25мг/кг.

Дослідження гострої токсичності заявленої сполуки, проводили на білих мишах вагою 18-20г при одноразовому внутрішньошлунковому (пероральному) введенні [Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А., Пилипенко Ю.А. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ // Гигиена и санитария- 1985. - №6.- С.46-48.]. Дані дослідів наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Гіпоглікемічна активність і токсичність заявленої сполуки у порівнянні з глібенкламідом

Сполука	Рівень глюкози у крові		Зміна рівня DL ₅₀ (перорально) глюкози на (%) мг/кг	
	Вихідний	Через 3 год		
Заявлена сполука	4,70±0,37	0,36±0,14	-92,3	>5100
Контроль	6,6±0,08	5,5±0,18	-16,7	-
Глібенкламід	5,0±0,33	0,43±0,09	-91,4	<2000

Дані табл.1, свідчать проте, що заявлена сполука проявляє гіпоглікемічну активність на рівні з глібенкламідом при нижчій токсичності.

Таким чином, заявлено нову індивідуальну хімічну сполуку 3-{2-[2-(5-бромотієніл)-2-оксоетилтіо]-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл}-1,8,8-триметил-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон, яка має низьку токсичність і проявляє гіпоглікемічну активність на рівні ефективного цукрознижу-

ючого препарату глібенкламиду. Заявлена сполука може бути рекомендована в якості активної діючої субстанції при створенні фармацевтичних препаратів у різних лікарських формах.

Заявлену сполуку одержують доступним способом, який може бути відтворений у хіміко-фармацевтичному виробництві з використанням стандартного обладнання.