



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38066 (13) U

(51) МПК (2006)
C07D 239/00
A61K 31/517
A61P 21/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 1,8,8-ТРИМЕТИЛ-3-(2-(2-(3-НІТРОФЕНІЛ)-2-ОКСОЕТИЛ)ТІО)-4-ОКСО-3,4-ДИГІДРОХІНАЗОЛІН-3-ІЛ)-3-АЗАБІЦИКЛО[3.2.1]ОКТАН-2,4-ДІОН, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) u200807083

(22) 21.05.2008

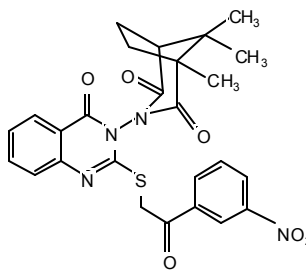
(24) 25.12.2008

(46) 25.12.2008, Бюл.№ 24, 2008 р.

(72) ЦАПКО ЄВГЕН ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, ГРИЦЕНКО ІВАН СЕМЕНОВИЧ, UA, НІКОЛАЄВ ВЛАДИСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, САМУРА БОРИС АНДРІЙОВИЧ, UA, ТАРАН АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA

(57) 1,8,8-Триметил-3-(2-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)тіо)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон загальної формули



що проявляє протисудомну активність.

Корисна модель відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу індивідуальної хімічної сполуки 1,8,8-триметил-3-(2-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)тіо)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діону, що проявляє протисудомну активність.

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

В медичній практиці широко застосовується карбамазепін-5Н-дibenзо-[b,f]азепін [Компендиум Лекарственные препараты 2007. Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова, "Морион," Киев, 2007, т.2, С.104-105.]. Карбамазепін є протисудомним препаратом, який проявляє помірний антидепресивний і нормотимічний ефект.

Недоліком даного препарату є серйозні побічні ефекти, серед яких головний біль, порушення акомодатції, кон'юнктивіт, сонливість, м'язова слабкість, галюцинації, агресивна поведінка, гепатит, анемія та ін.

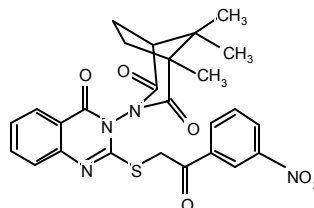
Як засіб з седативною, снодійною, протисудомною, спазмолітичною дією застосовують 5-етил-5-фенілбарбітурову кислоту, відому як фенобарбітал [Компендиум Лекарственные препараты 2007.

Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова, "Морион," Киев, 2007, т.2, С.241-242.].

До недоліків фенобарбіталу можна віднести його негативну побічну дію: пригнічення дихання, астенія, атаксія, артеріальна гіпотензія, шкірні висипання.

В основу корисної моделі поставлене завдання зі створення нової малотоксичної хімічної сполуки, що проявляє протисудомну дію.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу нової індивідуальної хімічної сполуки 1,8,8-триметил-3-(2-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)тіо)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діону загальної формули



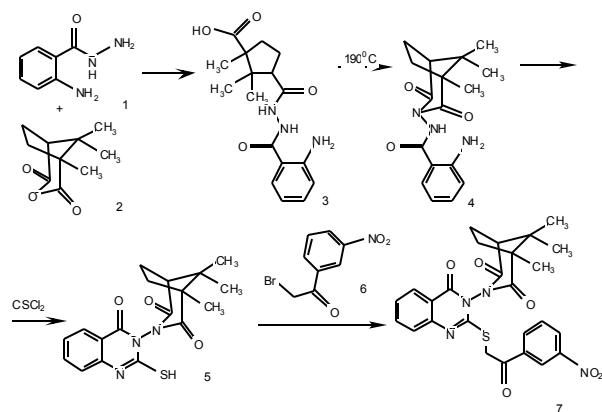
що проявляє протисудомну активність.

Сполука, яка заявляється, утворюється в результаті синтезу за наступною схемою:

(13) U

(11) 38066

(19) UA



Взаємодією гідрозиду антранілової кислоти 1 з ангідридом (±)-цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти 2 у розчині хлороформу отримують (±)-цис-3-[N'-(2-амінобензоїл)гідразинокарбоніл]-1,2,2-триметилциклопента-карбонову кислоту 3, яку надалі дегідратують плавленням у 2-аміно-N-(1,8,8-триметил-2,4-діоксо-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)бензамід 4. Сполука 4 при обробці тіофозгеном у розчині діоксану утворює 1,8,8-триметил-3-(2-меркапто-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон 5, алкілюванням якого 2-бromo-1-(3-нітрофеніл)етаном 6 у суміші етанол-ДМФА отримують кінцевий продукт - 1,8,8-триметил-3-(2-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)тіо)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон 7.

1,8,8-Триметил-3-(2-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)тіо)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)-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. Заявлену сполуку одержують у 4 стадії.

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

Стадія II-III. 2,7г (0,008 моль) (±)-Цис-3-N'-(2-амінобензоїл)гідразинокарбоніл]-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти 3 нагрівають 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-дигідрохіназолін-3-іл)-3-

азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діону 5 2,2г (78%). $T_{пл}$ 283-284°C.

Стадія IV. 2,2г (0,006 моль) 1,8,8-Триметил-3-(2-меркапто-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діону 5 та 1,6г (0,0066 моль) 2-бromo-1-(3-нітрофеніл)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 1,8,8-триметил-3-(2-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)тіо)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діону 7 2,37г (69%). $T_{пл}$ 203-204°C. Сумарний вихід у перерахунку на ангідрид 2 44%.

Брутто-формула: $C_{26}H_{24}N_4O_6S$, М.м. 520,5.

ІЧ-спектру KBr, cm^{-1} : 2964, 2982, 1760, 1718, 1688.

ПМР-спектр, (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,07, 1,21, 1,35 3с (9H, 3CH₃), 2,15-2,25м (4H, CH₂CH₂), 3,06т (1H, CH), 4,92с (2H, CH₂CO), 7,14-8,80м (8H, H_{аром}).

Rf: 0,60 (метанол - хлороформ - етилацетат 1:3:3).

Приклад 2: Вивчення протисудомної активності заявленої сполуки проведено за тестом взаємодії з засобами, які викликають збудження центральної нервової системи.

Експерименти з доклінічного вивчення протисудомної активності проводили на щурах лінії Вістар обох статей масою 190-250г на моделі кордіамін-індукованих судом, які викликали шляхом підшкірного введення тваринам кордіаміну в дозі 300мг/кг (контрольна група). Під час експериментальних досліджень тварини знаходились у стандартних умовах віварію згідно прийнятих санітарно-гігієнічних умов. Робота з тваринами проводилася відповідно до принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин з дотриманням норм GLP. В експерименті тварин поділяли на 4 групи. У кожній групі було по 6 тварин. Другій групі експериментальних тварин внутрішньочеревно вводили 1,8,8-триметил-3-(2-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)тіо)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон у дозі 1,2г/кг у вигляді 3-5% водних розчинів, стабілізованих твіном-80, а через 30хв підшкірно вводили кордіамін в дозі 300мг/кг. Третій групі щурів вводили фенobarбітал в дозі 10мг/кг, а через 30хв підшкірно вводили цим тваринам кордіамін у дозі 300мг/кг. Четвертій групі щурів вводили карбамазепін у дозі 150мг/кг, а через 30хв підшкірно вводили цим тваринам кордіамін у дозі 300мг/кг.

Дослідних тварин усіх груп поміщали у індивідуальні прозорі камери, виготовлені з органічного скла, та спостерігали за ними на протязі 3год. Для оцінки проти судомної активності реєстрували такі показники судом: латентний період настання судом; кількість тварин з генералізованими клонічними або тоніко-клонічними судомами в групі; кількість тварин з тонічною екстензією; летальність та тривалість життя. Картину судом спостерігали за часом появи та тривалістю окремих компонентів судомного нападу - клонічної та тонічної фаз.

Протисудомну активність заявленої сполуки порівнювали з активністю еталонних препаратів

карбамазепін та фенобарбітал. Одержані результати наведені у табл.

Таблиця

Протисудомна активність 1,8,8-триметил-3-(2-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)тіо)-4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діону на моделі кордіамінових судом (n = 6)

Сполука	DL ₅₀ (внутрішньочеревно) мг/кг	Кордіамін, 300мг/кг					
		Латентний період, хвилин	% до контролю	Кількість судом за 20 хвилин	% до контролю	Тривалість судом, хв	% до контролю
Контроль	-	5,5±0,43	100	17,0±0,97	100	5,37±0,32	100
Заявлена сполука	>5000	15,7±0,88	285,4	0,83±0,31	4,9	0,83±0,21	15,5
Карбамазепін	295	13,0±0,58	236,4	2,17±0,31	12,8	2,17±0,33	40,4
Фенобарбітал	240	14,2±0,48	258,2	1,5±0,43	8,82	1,58±0,20	29,4

Дані табл., свідчать про те, що заявлена сполука, яка збільшувала латентний період появи судом на 185,4% (p<0,01), проявляє виражену протисудомну активність при меншій токсичності, а препарати порівняння карбамазепін і фенобарбітал при більшій токсичності збільшували латентний період на 136,4% (p<0,01) та 158,2% (p<0,01), відповідно.

Заявлена сполука зменшувала кількість експериментальних судом в 2,6 рази у порівнянні з карбамазепіном і у 1,8 рази у порівнянні з фенобарбіталом. Заявлена сполука, також, зменшувала тривалість судом у порівнянні з карбамазепіном на 24,9% та фенобарбіталом на 13,9%.

Для оцінки гострої токсичності заявленої сполуки дослідження проводили на білих мишах вагою 18-22г при одноразовому внутрішньочеревному введенні за методом Кербера [Определение ЛД₅₀ (ЕД₅₀) по методу Кербера в кн.: Элементы экспериментальной фармакологии// Л.Н Сернов, В.В. Гацура. -М.: 2000. С.318-320]. Дані дослідів

наведені у таблиці 1. Згідно класифікації К.К. Сідорова заявлену сполуку можна віднести до відносно безпечних речовин, що є важливою перевагою перед еталонними препаратами порівняння карбамазепіном та фенобарбіталом.

Таким чином, заявлено нову індивідуальну хімічну сполуку 1,8,8-триметил-3-(2-(2-(3-нітрофеніл)-2-оксоетил)тіо)-4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діон, що має низьку токсичність і проявляє протисудомну активність та перевищує дію протисудомних препаратів порівняння карбамазепіну та фенобарбіталу.

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.