



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58841 (13) A

(51) 7 A61K31/075,31/535

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ(54) 1-АДАМАНТИЛЕТИЛОКСИ-3-ДІАЛКІЛАМІНО-2-ПРОПАНОЛ ГІДРОХЛОРИДИ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ
НООТРОПНУ ДІЮ

1

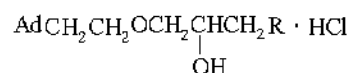
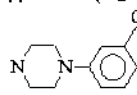
2

(21) 2002118876

(22) 08 11 2002

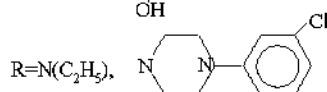
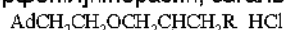
(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Короткий Юрій Васильович, Лозинський Ми-
рон Онуфрійович, Степанюк Георгій Іванович, Во-
лощук Наталія Іванівна, Юшкова Вікторія Віталів-
на, Сергєєв Сергей Валерієвич, Драчук Ольга
Петрівна(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ(57) 1-Адамантилетилокси-3-діалкіламіно-2-
пропанол гідрохлориди формулиде R=N(C₂H₅),

які виявляють ноотропну дію

Винахід відноситься до органічної хімії, а саме до нових похідних 1-адамантилетилокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу, які при атомі азоту в якості замісника мають діетил або [N-3-хлорфеніл]піперазин, загальної формули,



які виявляють ноотропну дію

Запропоновані нові хімічні речовини, їхні вла-
стивості, структура та спосіб одержання в
літературі не описані

Відомо, що в якості ноотропних препаратів ви-
користовують пірацетам, а також фєгабут та амі-
нолон [1], які є між собою близькими аналогами по
хімічній будові та фармакологічним властивостям.
Недоліком цих препаратів є необхідність тривало-
го курсу лікування і велика доза, в яких вони
ефективні.

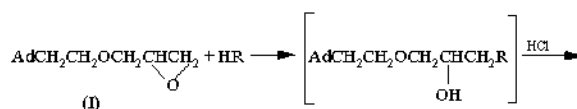
В якості аналога порівняння обрано пірацетам,
який найбільш часто застосовується у клінічній
практиці як ноотропний засіб.

Задачею винаходу є пошук нових речовин, які
мають ноотропну дію для створення нових ефек-
тивних лікарських засобів.

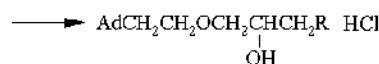
Поставлена задача досягається синтезом 1-
адамантилетилокси-3-діалкіламіно-2-пропанол
гідрохлоридів, де в якості замісника при атомі азо-

ту є діетил чи [N-3-хлор-феніл]піперазин

Зазначені речовини одержують наступним
шляхом,

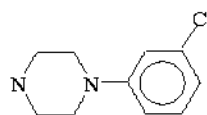


(I)



(II, III)

де

R=N(C₂H₅) (II)

(III)

1-Адамантилетилоксигліцидиловий етер (I)
реагує, в спиртовому середовищі з відповідним
аміном з утворенням похідних алкоксидіалкіла-
нопропанолу, які далі обробляють насиченим
спиртовим розчином хлористоводневої кислоти,
даючи кінцеві продукти (II, III)

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1 Синтез 1-адамантилетилокси-3-
діетиламіно-2-пропанол гідрохлориду (II)

Суміш 2,36г (0,01моль) етеру (I), 1,46г
(0,02моль) діетиламіну в 5мл ізопропйлового спир-
ту гріють на водяній бані 10год. Реакційну суміш

(13) A

(11) 58841

(19) UA

упарюють у вакуумі, залишок обробляють насиченим спиртовим розчином хлористоводневої кислоти, додають 10мл діетилового етеру і залишають на 10год, при охолодженні льодом. Осад фільтрують, промивають діетиловим етером.

Вихід 1-адамантилетилокси-3-діетиламіно-2-пропанол гідрохлориду (II) 2,8г (81%), T_{топл} 141-143°C

Обчислено % C-65,97, H-10,48, N-4,04, Cl-10,24

Знайдено % C-65,90, H-10,54, N-4,08, Cl-10,15

C₁₉H₃₈ClNO₂

ПМР-спектр (DMCO-d₈, м.ч.), 0,92 (6H, т, 2xCH₃), 1,30 (2H, т, CH₂ адам), 1,49 (6H, с, 3xCH₂ адам), 1,59 (6H, кв, 3xCH₂ адам), 1,90 (3H, с, 3xCH адам), 2,61 (6H, м, N(CH₂)₃), 3,30 (2H, т, CH₂O), 3,51 (2H, м, OCH₂), 4,21 (1H, м, CH), 5,4 (1H, с, OH), 9,5 (1H, с, N⁺HCl)

Приклад 2 Синтез 1-адамантилетилокси-3-(N-3'хлор-фенілпиперазинил)-2-пропанол гідрохлориду (III). Суміш 2,36г (0,01моль) етеру (I), 1,96г (0,01моль) 1-(3-хлор-фенілпиперазину) в 10мл ізопропилового спирту гріють на водяній бані 10год. Охолоджують, реакційну суміш обробляють насиченим спиртовим розчином хлористоводневої кислоти і залишають на 10год, при охолодженні льодом. Осад фільтрують, промивають діетиловим етером.

Вихід 1-адамантилетилокси-3-(N-3'хлорфенілпиперазинил)-2-пропанол гідрохлориду (III) 3,5г (74,7%) T_{топл} 201-204°C

Обчислено % C-63,96, H-8,15, N-5,96, Cl-15,10

Знайдено % C-64,01, H-8,07, N-6,0, Cl-14,98

C₂₅H₃₈Cl₂N₂O₂

ПМР-спектр (DMCO-d₈, м.ч.) 1,31 (2H, т, CH₂), 1,5 (6H, с, 3xCH₂ адам), 1,61 (6H, кв, 3xCH₂ адам), 1,91 (3H, с, 3xCH адам), 3,00 (6H, м, N(CH₂)₃), 3,17 (4H, м, N(CH₂)₂), 3,31 (2H, т, CH₂O), 3,6 (2H, м, OCH₂)

4,31 (1H, с, CH), 5,51 (1H, с, OH), 6,8-7,3 (4H, м, Ar), 10,5 (1H, с, N⁺HCl)

Приклад 3 Вплив на умовний рефлекс пасивного уникання (УРПУ) похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу гідрохлоридів

Досліди проведено на 28 неплінійних щурах обох статей масою тіла 140-200 г розбитих на 4 групи по 7 тварин в кожній. Простий оборонний

рефлекс виробляли шляхом одноразового тренування щурів протягом 3 хв в спеціальній двокамерній установці, яка мала світлу та затемнену частини [2]. В силу своїх біологічних властивостей щурі віддають перевагу перебуванню в невеликому затемненому просторі. В середньому при 3-х хвилинній експозиції в перший день досліду тварини близько 2-х хв (контрольний показник) знаходяться в затемненому відсіку установки і близько 1хв, - в світлій частині. В кінці 3-ї хв досліду (в цей час щурі, як правило, знаходяться в темному відсіку) на металічну провідникову підлогу цієї частини установки подавався електричний струм напругою 50В. Саме на цьому базувалось формування умовного оборонного рефлексу у тварин, які на 2-й день досліду (через 24 години від початку вироблення рефлексу) більшу частину відведеного для експерименту часу знаходилися в світлій частині установки. Досліджувані речовини та препарат порівняння пірацетам вводили щурам в очередину на 2-й день після відтворення умовного рефлексу (за 40-50хв, до поміщення тварин в установку) і оцінювали їх дію за впливом на тривалість сумарного перебування щурів в темному відсіку. Сполуки досліджувалися в дозах, що становлять 5-10% від ЛД₅₀, пірацетам в дозі 100мг/кг - терапевтичне ефективний дозі. Статистичну обробку цифрових даних проводили методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента при P<0,05. Результати проведених досліджень представлені в таблиці 1.

Приклад 4, Дослідження гострої токсичності

Досліди проведено на неплінійних мишах обох статей масою 18-25г з дотриманням Методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру [3]. Речовини вводили в очередину одноразово у вигляді водних розчинів 1-5% концентрацій. Кожна доза вивчалась на групі тварин з 5 осіб. Спостереження велось протягом 7 днів ЛД₅₀ розраховували за методом Литчфілда-Уілкоксона. Отримані дані наведені в таблиці 2.

За величиною показника ЛД₅₀ сполука II відноситься до середньотоксичних речовин, а сполука III до низькотоксичних.

Таким чином, отримані дані вказують на те, що заявлені сполуки мають виразне загострення мнестичних функцій ЦНС і перевищують ефективність пірацетаму в аналогічних умовах в 1,7 рази.

Таблиця 1

Вплив 1-адамантил-2-діалкіламіно-2-пропанолу гідрохлоридів та пірацетаму на умовний рефлекс пасивного уникання (УРПУ) у щурів, M±m, n=7

Сполука	Доза, мг/кг	Сумарний час пересування у темній камері, с		Динаміка, %
		1-й день	2-й день	
Контроль		159,71±7,6	115,0±16,4*	-28
Пірацетам	100	156,9±4,8	77,8±18,7*	-50,4
(II)	9,2	144,3±10,4	19,3±7,7*	-86,6
(III)	29,9	120,88±5,25	23,67±23,67*	-80,4

Примітка

* - достовірна різниця при P<0,05 відносно вихідних даних

Таблиця 2

Гостра токсичність 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанол гідрохлоридів при одноразовому внутрішньоочеревинному введенні мишам

Шифр	ЛД ₅₀ мг/кг
II	91 7(78-109)
III	588(562-596)

Список літератури

1 Машковский М.Д. Лекрственные средства -

М - Медицина,- 2000г, -Т 1, -С 510

2 Любимов Б.И. Использование элементарных оборонительных условных рефлексов для сравнительной оценки психофармакологических средств, -фармакол. и токсикол., - 1965 - №4,- С 399-402

3 Доклінічні дослідження лікарських засобів Методичні рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова // Київ, Авіценна, -2001,- 527с