



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **66127** (13) **U**  
(51) МПК (2011.01)  
**C07D 473/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ГІДРАЗИД 8-N-БЕНЗИЛАМІНОТЕОФІЛІНІЛ-7-АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ, ЩО ВІДПОВІДНО ВИЯВЛЯЄ АНТИАМНЕСТИЧНУ ТА ПРОТИГІПОКСИЧНУ ДІЮ**

1

2

(21) u201106739

(22) 30.05.2011

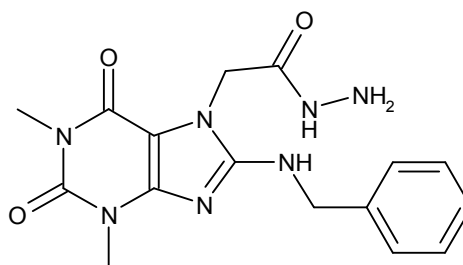
(24) 26.12.2011

(46) 26.12.2011, Бюл. № 24, 2011 р.

(72) ЮРЧЕНКО ДАР'Я МИКОЛАЇВНА, БЕЛЕНІЧЕВ ІГОР ФЕДОРОВИЧ, АЛЕКСАНДРОВА КАТЕРИНА ВЯЧЕСЛАВІВНА, РОМАНЕНКО МИКОЛА ІВАНОВИЧ, БУХТІЯРОВА НІНА ВІКТОРІВНА

(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЮРЧЕНКО ДАР'Я МИКОЛАЇВНА, БЕЛЕНІЧЕВ ІГОР ФЕДОРОВИЧ, АЛЕКСАНДРОВА КАТЕРИНА ВЯЧЕСЛАВІВНА, РОМАНЕНКО МИКОЛА ІВАНОВИЧ, БУХТІЯРОВА НІНА ВІКТОРІВНА

(57) Гідрозид 8-N-бензиламінотеофілініл-7-ацетатної кислоти формули:



який виявляє антиамнестичну та протигіпоксичну дію.

Корисна модель належить до біологічно активних сполук і може бути використана у фармації та медицині.

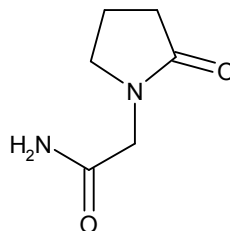
Ішемічне та травматичне пошкодження головного мозку є глобальними проблемами охорони здоров'я. Росповсюдження судинних захворювань призводить до збільшення кількості гострих порушень мозкового кровообігу. В основі ішемічного пошкодження головного мозку лежать реакції глутамат-кальцієвого каскаду. В процесі цього активізуються клітинні ферменти, спостерігається надлишковий синтез оксиду азоту, накопичуються низькомолекулярні цитотоксичні сполуки. Незворотні деструктивні зміни призводять до некротичної загибелі клітини; перебігають окислювальні процеси, що підвищують рівень вільних радикалів, в тому числі активних форм кисню - супероксид-радикалу, гідроксирадикалу, гіпохлориту, пероксинітриту (Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротекторных препаратов / Чекман И.С., Губский Ю.И., Беленичев И.Ф. и др. // Метод, реком. - Київ: ФЦ МОЗ України, 2010. - С. 5-7).

Сучасні ноотропні препарати - пірацетам, фенібут, натрію оксипутират (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна",

2005. - С. 111-119) покращують пам'ять, розумову діяльність, але, на жаль, не здатні знижувати неврологічні дефіцити та підвищувати резистентність до екстремальних умов, до того ж потребують тривалого прийому та мають деякі побічні ефекти.

Зважаючи на стрімкий ріст числа захворювань, що пов'язані із нейродегенеративними змінами та супроводжуються когнітивними порушеннями, сучасна медицина потребує малотоксичних, високо-ефективних засобів із ноотропним та нейропротективним ефектами.

Прототипом за дією сполуки, що заявляється, може служити Пірацетам (2-оксо-1-піролідинацетамід) (Бурчинський С.Г. Ноотропи нової генерації - нові можливості фармакотерапії / С.Г. Бурчинський // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2008. - №4 (5). - С. 17-20).



(13) **U**

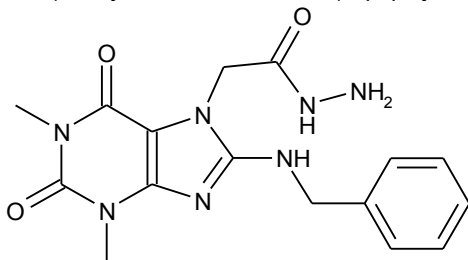
(11) **66127**

(19) **UA**

Сполука, що заявляється, відрізняється за структурою та проявляє вищу антиамнестичну та протигіпоксичну дії.

В основу корисної моделі поставлена задача створення нової ефективної, малотоксичної речовини з антиамнестичною та протигіпоксичною діями, яка після проведених фармакологічних досліджень може бути використана в медичній практиці.

Поставлена задача вирішується синтезом гідразиду 8-N-бензиламінотеофілініл-7-ацетатної кислоти (сполуки, що заявляється), формули:



#### Приклад 1

##### Етап 1. Синтез 8-N-бензиламінотеофіліну

Розчин 13,0 г (0,05 моль) 8-бромтеофіліну (Хмелевский В.И. Получение 8-хлор- и 8-бромтеофиллинов / В.И. Хмелевский, В.В. Павлова, О.И. Дурницына // Мед. пром-сть СССР. - 1966. - Т. 20, №10. - С. 30-40) у 40 мл бензиламіну кип'ятять 30 хвилин, охолоджують до 70 °С і додають 100 мл ізопропілового спирту та 100 мл води, охолоджують. Через 24 години осад відфільтровують, промивають 1000 мл води, 100 мл 50 % ізопропілового спирту та 200 мл діетилового етеру. Кристалізують із водного діоксану. Вихід 9,5 г (67,8 %),  $T_{пл.}=203-5\text{ }^{\circ}\text{C}$   $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ . Знайдено, %: С - 58,94; Н - 5,30; N-24,55. Розраховано, %: С - 58,96; Н - 5,32; N - 24,53.

ПМР-спектр ( $\delta$ -шкала, розчинник - ДМСО, м.ч.): 11,61 (с, 1H) -  $\text{N}^7\text{H}$ ; 7,42 (м, 5H) -  $\text{CH}_{аром}$ ; 7,78 (т, 1H) -  $\text{C}_8\text{NH}$ ; 4,48 (д, 2H) -  $\text{CH}_2\text{N}$ ; 3,35 (с, 3H) -  $\text{N}^1\text{CH}_3$ ; 3,20 (с, 3H) -  $\text{N}^3\text{CH}_3$ .

##### Етап 2. Синтез етилового естеру 8-N-бензиламінотеофілініл-7-ацетатної кислоти

Суміш 2,85 г (0,01 моль) 8-N-бензиламінотеофіліну, 1,4 г (0,012 моль) етилхлорацетату, 0,84 г (0,01 моль)  $\text{NaHCO}_3$ , 30 мл диметилформаміду, кип'ятять 2 години і в гарячому стані фільтрують, фільтрат охолоджують, розводять водою 100 мл, осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного етанолу. Вихід 2,6 г (70,2 %),  $T_{пл.}=164-6\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$ . Знайдено, %: С - 58,21; Н - 5,70; N - 18,86. Розраховано, %: С - 58,19; Н - 5,72; N - 18,88.

ПМР-спектр ( $\delta$ -шкала, розчинник - ДМСО, м.ч.): 7,74 (т, 1H) -  $\text{C}_8\text{NH}$ ; 7,32 (м, 5H) -  $\text{CH}_{аром}$ ; 4,94 (с, 2H) -  $\text{N}^7\text{CH}_2$ ; 4,57 (д, 2H) -  $\text{CH}_2\text{N}$ ; 4,16 (кв, 2H) -  $\text{OCH}_2$ ; 3,36 (с, 3H) -  $\text{N}^1\text{CH}_3$ ; 3,15 (с, 3H) -  $\text{N}^3\text{CH}_3$ .

##### Етап 3. Синтез гідразиду 8-N-бензиламінотеофілініл-7-ацетатної кислоти (сполуки, що заявляється)

До гарячого розчину 4,3 г (0,012 моль) етилового естеру 8-N-бензиламінотеофілініл-7-ацетатної кислоти у 50 мл етанолу додають 4 мл (0,08 моль) гідразину гідрату, суміш кип'ятять 30 хвилин, охолоджують, осад відфільтровують, про-

мивають водою та кристалізують із водного діоксану. Вихід 2,2 г (53,6 %),  $T_{пл.}=233-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_3$ . Знайдено, %: С - 53,77; Н - 5,36; N - 27,44. Розраховано, %: С - 53,75; Н - 5,34; N - 27,46.

ПМР-спектр ( $\delta$ -шкала, розчинник - ДМСО, м.ч.): 9,25 (пош. с, 1H) -  $\text{CONH}$ ; 7,54 (т, 1H) -  $\text{C}_8\text{NH}$ ; 7,26 (м, 5H) -  $\text{CH}_{аром}$ ; 4,73 (с, 2H) -  $\text{N}^7\text{CH}_2$ ; 4,56 (д, 2H) -  $\text{CH}_2\text{N}$ ; 4,26 (пош. с, 2H) -  $\text{NH}_2$ ; 3,38 (с, 3H) -  $\text{N}^1\text{CH}_3$ ; 3,15 (с, 3H) -  $\text{N}^3\text{CH}_3$ .

#### Приклад 2

Антиамнестичну активність сполук оцінювали по збереженню у щурів аверсивного стимулу в тесті умовної реакції пасивного уникнення - УРПУ (Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон - М: Медицина. - 1991. - 248 с.). Дана методика базується на вродженому стремлінні щурів до обмеженого затемненого простору.

Досліджувані речовини щурам вводили в різних дозах (1, 10, 100 мг/кг), внутрішньошлунково за допомогою металевго зонда, у вигляді суспензії, стабілізованої Твіном-80, за годину до навчання. Потім через 30 хв. для моделювання атерографічної амнезії внутрішньочеревинно вводили атропіну гідрохлорид (40 мг/кг). Через 1 годину після введення препаратів тварин навчали в двокамерній установці, що складалась з двох відсіків - світлого та темного. Щура поміщали у темний відсік, фіксували латентний час заходу в темний відсік, де він отримував удар струмом і вибігав у світлий відсік. Відтворення УРПУ перевіряли через 24 години. Про активність речовин судили за зміненням латентного часу заходу щура в темний відсік в порівнянні з контролем (тварина без введення досліджуваних речовин). Як еталон порівняння використовувався пірацетам, що вводився в дозі 250 мг/кг. Результати експерименту зображені в таблиці 1.

#### Приклад 3

Для вивчення протигіпоксичної дії сполуки, що досліджувалась використовували білих мишей, з якими проводили гіпоксичний тест (Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон - М.: Медицина. - 1991. - 248 с.). Тварин поміщали в герметично закрити посудину, викликаючи гіпоксичну гіпоксію. Про ступінь протигіпоксичної активності судили за подовженням часу до першого апное у тварин. Речовину, що вивчалась, вводили за годину до тестування у різних дозах (1, 10, 100 мг/кг), внутрішньошлунково за допомогою металевго зонда, у вигляді суспензії, стабілізованої Твіном-80. Як еталон порівняння використовували пірацетам. Результати наведені в таблиці 2.

Статичну обробку даних проводили з використанням параметричного критерію t-Стюдента, непараметричного критерію Уїтні-Манна, а також MS Excell (Закс Л. Статистическое оценивание / Л. Закс - М.: "Статистика", 1976. - 598 с). Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості більше 95 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

Вплив досліджуваних речовин на збереження УРПУ у щурів при моделюванні антероградної амнезії (атропін, 40 мг/кг) (M+m)

Сполука	Доза, мг/кг (n=5)	Латентний період заходу в темний відсік, с	Збереження пам'ятного сліду, %
Гідразид 8-N-бензиламінотеофілініл-7-ацетатної кислоти	1,0	8,7±0,87*	335,0
	10,0	16,0±1,8**	700,0
	100,0	3,0±0,81	50,0
Інтакт	-	32,7±1,6	-
Контроль	-	2,0±0,1 <sup>Δ</sup>	-
Пірацетам	250,0	4,7±0,18 <sup>Δ*</sup>	135,0

Примітки:

1. \* -  $p < 0,05$  відносно до контролю;
2. + -  $p < 0,05$  відносно до пірацетаму;
3. <sup>Δ</sup> -  $p < 0,05$  відносно до інтакту.

Таблиця 2

Протигіпоксична активність досліджуваних сполук в умовах замкненого простору (M±m)

Сполука	Доза, мг/кг (n=5)	Тривалість життя мишей, хв.	Подовження тривалості життя, %
Гідразид 8-N-бензиламінотеофілініл-7-ацетатної кислоти	1,0	6,45±0,21**	100
	10,0	11,59±0,02**	260
	100,0	4,50±0,88	39,7
Контроль	-	3,22±0,12	-
Пірацетам	250,0	5,17±0,11*	60,0

Примітки:

1. \* -  $p < 0,05$  відносно до контролю;
2. + -  $p < 0,05$  відносно до пірацетаму.

Вивчення антиамнестичної активності сполуки, що заявляється підтвердило, що вона проявляє досліджувану дію та активніша за пірацетам на 200 %, 565 % при введенні в дозах 1,0 та 10,0 мг/кг, відповідно.

Дослідження протигіпоксичної активності сполуки, що заявляється виявило, що вона на 40 % активніша за еталон порівняння при введенні в

дозі 1,0 мг/кг та на 200 % - в дозі 10,0 мг/кг. В дозі 100,0 мг/кг в обох випадках сполука поступається пірацетаму.

Таким чином, наведені вище дані свідчать про те, що після фармакологічних досліджень сполука, що заявляється, може бути використана як антиамнестичний та протигіпоксичний засіб в медичній практиці.