



УКРАЇНА

(19) UA (11) 78456 (13) C2
(51) МПК (2006)
C07D 215/00
C07D 215/38 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

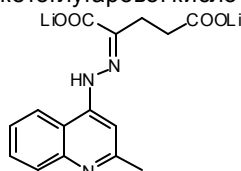
(54) ДИЛІТІЄВА СІЛЬ 2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ІЛГІДРАЗОНУ α -КЕТОГЛУТАРОВОЇ КИСЛОТИ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ДЕПРИМУЮЧУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) а200512165
(22) 19.12.2005
(24) 15.03.2007
(46) 15.03.2007, Бюл. № 3, 2007 р.
(72) Коваленко Данило Сергійович, Бражко Олександр Анатолійович, Омелянчик Людмила Олександрівна, Федоряк Дмитро Михайлович
(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
(56) Бражко О.А., Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами, К., Дисертація док. біол. наук, 2005 р., 456с.

2

UA 71883, 15.12.2004
(57) Дилітєва сіль 2-метилхінолін-4-ілгїдрозону α -кетоглутарової кислоти, формули:



що проявляє депримуючу активність.

Винахід відноситься до галузі синтезу біологічно активних хімічних сполук, а саме до синтезу солей α -кетоглутарової кислоти.

Аналогом рішення є глютамінова кислота [Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах.-М.: Медицина, 2000.-Т. 2,-II-е изд. стер.-122с.], що не проявляє депримуючої активності, а має пробуджуючу дію.

Глютамінова кислота за депримуючою дією поступається дилітєвій солі 2-метилхінолін-4-ілгїдрозону α -кетоглутарової кислоти. Причиною відсутності депримуючої активності глютамінової кислоти є швидкий метаболізм.

Спільною ознакою з рішенням, що заявляється, є наявність залишку α -кетоглутарової кислоти.

Відомий структурний прототип заявленого рішення - 2-метилхінолін-4-ілгїдрозон α -кетоглутарової кислоти [Бражко О.А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами. К. Дисертація док. біол. наук К., 2005р. 456с.], що проявляє депримуючу активність.

Недоліком прототипу є низька депримуюча активність через низьку розчинність.

Спільною з заявленим рішенням ознакою є: наявність залишку 2-метилхінолін-4-ілгїдрозону α -

кетоглутарової кислоти.

Причиною, що перешкоджає підвищенню депримуючої активності, є наявність атомів водню в карбоксильних групах та низька розчинність сполуки.

Сполука, що заявляється, відрізняється від аналога наявністю двох літєвих катіонів. Це призводить до підвищення депримуючої дії за рахунок покращення розчинності та наявності в її складі іонів літію.

В основу винаходу поставлено задачу отримати сполуку, що має виражену депримуючу активність шляхом поєднання 2-метилхінолін-4-ілгїдрозону α -кетоглутарової кислоти та літію, що дозволяє розширити арсенал біологічно активних сполук та значно підвищити депримуючу дію.

Суттєвими ознаками рішення є наявність: хінолінового циклу, залишку гїдрозину, залишку глютамінової кислоти, катіонів літію.

Ознаки, відмінні від прототипу: заміна іонів водню 2-метилхінолін-4-ілгїдрозону α -кетоглутарової кислоти на катіони літію. Це значно підвищує розчинність сполуки у воді та посилює депримуючу дію за рахунок поєднання депримуючої дії іонів літію та 2-метилхінолін-4-ілгїдрозону α -кетоглутарової кислоти.

(13) C2

(11) 78456

(19) UA

На Фіг.1 зображено структурну формулу - глютамінової кислоти.

На Фіг.2 зображено структурну формулу прототипа - 2-метилхінолін-4-іл-гідрозону α -кетоглутарової кислоти.

На Фіг.3 зображено структурну формулу дилітєвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідрозону α -кетоглутарової кислоти, що проявляє виражену депримируючу активність.

Процес одержання сполуки складається з:

- розчинення 2-метилхінолін-4-іл-гідрозону α -кетоглутарової кислоти в метиловому спирту;
- приготування водного розчину літію гідроксиду;
- зливання еквівалентних об'ємів цих розчинів;
- фільтрування;
- випарювання фільтрату;
- промивання осаду діетиловим ефіром;
- перекристалізації солі з метилового спирту.

Приклад одержання сполуки: готують розчин 1,5г (0,005моль) 2-метилхінолін-4-іл-гідрозону α -кетоглутарової кислоти в 10мл метилового спирту та розчин літію гідроксиду 0,24г (0,01моль), розчиненого в 5мл води, отримані розчини зливають разом при перемішуванні на магнітній мішалці; після розчинення осаду кислоти суміш фільтрують, фільтрат випарюють на водяній бані та промивають діетиловим ефіром. Отриману сіль перекристалізують з метилового спирту. Вихід дилітєвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідрозону α -кетоглутарової кислоти - 1,3г (85%).

Знайдено: C-57,5; H-4,2; Li-4,4; N-13,4; O-20,4.

Виразовано: C-57,53; H-4,18; Li-4,43; N-13,42; O-20,44.

Індивідуальність сполуки контролювалась і підтверджена методом тонкошарової хроматографії на пластинках "Silufol" у системі розчинників: аміак 25% - ацетон (5:95). Значення Rf - 15,65:100.

Хімічну структуру дилітєвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідрозону α -кетоглутарової кислоти доведено за допомогою парамагнітного резонансу (ПМР).

Дані, отримані з ПМР-спектру: розчинник - D₂O, стандарт - ТМС, δ - шкала, м.д.: 7,12-7,80 (5H, аром. H, м), 15,14 (NH, 1H, с), 2,52 (CH₃, 3H, с), 2,72 (CH₂, 2H, т), 2,29 (CH₂, 2H, т).

Дані, отримані з ІЧ-спектру: таблетки KBr, $\nu_{C=C, C=N}$ -1630см⁻¹, 1605см⁻¹, ν_{COO} -1670см⁻¹, пл. δ_{MN} -1595см⁻¹,

ν_{NH} -3310см⁻¹, ν_{CH_3} -2930см⁻¹.

Дилітєва сіль 2-метилхінолін-4-іл-гідрозону α -кетоглутарової кислоти є жовтою кристалічною речовиною з температурою плавлення 245°С (з розкладанням), розчинна у воді, погано розчинна в диметилформаміді, діоксані, спиртах, нерозчинна в ацетоні, ефірі.

Летальна доза (ЛД₅₀) визначалась на білих безпородних мишах вагою 18-25г за методом Кербера при внутрішньочеревинному введенні досліджуваної сполуки. ЛД₅₀ - для дилітєвої солі 2-метилхінолін-4-іл-гідрозону α -кетоглутарової кислоти складає 360±3,7мг/кг.

Вивчення депримируючої активності сполуки в дослідних *in vitro* було проведено на моделі медикаментозного сну.

Дослідження впливу синтезованої речовини на тривалість етамінал-натрієвого сну проводили на інтактних білих щурах обох родів вагою 150-250г по 7 тварин у кожній серії. Контрольній групі тварин внутрішньочеревинно вводили етамінал-натрій у дозі 30±1мг/кг. Тривалість сну цієї групи тварин брали за 100%. Експериментальним тваринам сполуки, що досліджували, вводили внутрішньочеревинно у дозі 1/10 ЛД₅₀, а через 30±1 хвилин вводили етамінал-натрію (30±1мг/кг). Тривалість дії медикаментозного сну виявили за часом, протягом якого тварини знаходились на боці (втрата рефлексу перевертання).

Дані, наведені в таблиці, свідчать, що запропонована сполука проявляє депримируючу активність і перевершує за силою фармакологічної дії прототип - 2-метилхінолін-4-іл-гідрозон α -кетоглутарової кислоти (таблиця).

Таблиця

Показники депримируючої активності

Сполука	Час медикаментозного сну, хв.	Депримируюча активність, %
Етамінал-натрію (контроль)	135±11	100
Глютамінова кислота (аналог)	108±10	80
2-метилхінолін-4-іл-гідрозон α -кетоглутарова кислота (прототип)	296±15	220
Дилітєва сіль 2-метилхінолін-4-іл-гідрозону α -кетоглутарової кислоти	512±22	380

Примітка: p<0,05 по відношенню до контролю.

Дана сполука - дилітєва сіль 2-метилхінолін-4-іл-гідрозону α -кетоглутарової кислоти проявляє виражену депримируючу активність і може бути

використана після доклінічних випробувань у медичній практиці як депримируючий засіб.

