



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **44978** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/47
C07D 215/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 2,8-ДИМЕТИЛ-3-ДИМЕТИЛАМІНОМЕТИЛХІНОЛІН-4-ОН, ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ АНКСІОЛІТИЧНУ ТА АНТИАМНЕСТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) u200903867

(22) 21.04.2009

(24) 26.10.2009

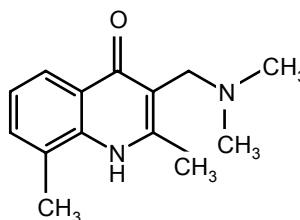
(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.

(72) ЗУБКОВ ВАДИМ ОЛЕКСІЙОВИЧ, ГРИЦЕНКО
ІВАН СЕМЕНОВИЧ, ПОДОЛЬСЬКИЙ ІЛЛЯ МИКО-
ЛАЙОВИЧ, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, ША-
ТИЛОВ ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИРОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ

(57) 2,8-Диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-
он загальної формули

2



який проявляє анксіолітичну та антиамнестичну
активність.

Корисна модель відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до нових біологічно активних хімічних сполук похідних хінолін-4-ону, які можуть бути використані при створенні лікарських засобів для лікування захворювань ЦНС, що супроводжуються невротичними станами та супутнім погіршенням пам'яті.

Неврози та неврозоподібні стани займають значне місце в структурі психічних розладів, що пов'язано з провідною роллю у їх виникненні хронічних психоемоційних стресів, які у сучасному суспільстві для багатьох стали перманентним фактором у професійній діяльності [Бурчинський С.Г. Комбіновані засоби фармакотерапії невротичних і неврозоподібних розладів // Укр. мед. часопис - №6 (38).- 2003.- С.45-48]. Також зазначені розлади часто супроводжуються загальним погіршенням функцій ЦНС, зокрема пам'яті, що вимагає комплексного підходу до лікування. На цей час у медичній практиці для корекції станів, які супроводжуються підвищенням тривожності, широко використовуються препарати, що відносяться до групи транквілізаторів бензодіазепінового ряду. Але застосування зазначених лікарських засобів, особливо тривале, часто призводить до погіршення пам'яті, що має особливе значення при супутніх порушеннях когнітивної функції іншого ґенезу. Для корекції зазначених розладів пам'яті найчастіше застосовують ноотропні препарати. Таким чином,

актуальним є пошук нових високоефективних малотоксичних препаратів, які можливо застосовувати при неврозах та супутніх розладах пам'яті.

У сучасній медичній практиці невідомі похідні хінолін-4-ону, які застосовуються для лікування захворювань ЦНС.

Аналогом може бути препарат "Діазепам" (Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2т. Т.1.- 14-е изд.- М.: Новая Волна, 2002.- С.77-78), який проявляє виражені анксіолітичні властивості і вважається одним з найефективніших з групи агоністів бензодіазепінових рецепторів. Діазепам є похідним бензодіазепіну (1-метил-5-феніл-7-хлор-1,3-дигідро-2Н-1,4-бензодіазепін-2-он) та призначений для лікування захворювань ЦНС, які супроводжуються загальним підвищенням тривожності.

До недоліків діазепаму можна віднести негативний вплив на пам'ять, м'язовий тонус та координацію рухів, сонливість, запаморочення тощо.

Найближчим аналогом за антиамнестичною дією може бути препарат "Пірацетам" [Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2т. Т.1.- 14-е изд.- М.: Новая Волна, 2002.- С.111-113], який позитивно впливає на обмінні процеси та кровопостачання головного мозку. Пірацетам є похідним піролідинацетаміду (2-оксо-1-піролідинацетамід) та призначений для лікування захворювань ЦНС, які супроводжуються погіршенням функцій пам'яті.

(13) **U**

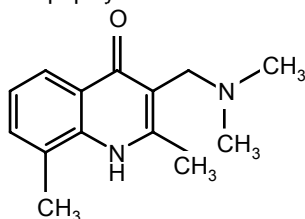
(11) **44978**

(19) **UA**

Однак, застосування пірацетаму, особливо тривале, часто супроводжується несприятливим збудження центральної нервової системи, порушенням сну, підвищенням дратівливості, диспепсичними явищами.

Завданням корисної моделі є створення нової хімічної сполуки з вираженими анксиолітичними та антиамнестичними властивостями, а також низькою токсичністю, яка може бути використана як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону (сполука I) загальної формули:



яка проявляє анксиолітичну та антиамнестичну активність.

Заявлена сполука невідома з джерел інформації.

2,8-Диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-он одержують шляхом взаємодії 2,8-диметилхінолін-4-ону з формальдегідом та диметиламіном у середовищі полярного протонного розчинника (переважно льодяної оцтової кислоти). Вихід речовини складає 72 %.

2,8-Диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-он - це кристалічна речовина білого чи світло-жовтого кольору, стійка на повітрі, розчинна у воді, диметилформаміді, диметилсульфоксиді, спиртах.

Структура та індивідуальність заявленої хімічної речовини підтверджені за допомогою тонкошарової хроматографії та ПМР-спектроскопії.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Одержання 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону (сполука I).

Розчиняють 1,73 г (0,01 моль) 2,8-диметилхінолін-4-ону в 10 мл льодяної оцтової кислоти та додають суміш, яка містить 0,011 моль формальдегіду і 0,011 моль диметиламіну в 5 мл льодяної оцтової кислоти. Суміш нагрівають при перемішуванні на водяній бані протягом 1 години. Розчинник відганяють під вакуумом, до залишку

додають 10 мл холодної води та нейтралізують суміш розчином натрію гідроксиду до pH=9-10. Розчин фільтрують, фільтрат тричі екстрагують хлороформом порціями по 25 мл. Об'єднані органічні фази сушать над безводним хлоридом кальцію, хлороформ упарюють під вакуумом, сухий залишок перекристалізують з етанолу. Одержують 1,66 г 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону, вихід – 72 %. Т.пл.=176 °С (розкл.); Rf=0,63 (гексан - ізопропанол, 9:1).

В спектрі ПМР (ДМСО-D₆) присутні сигнали: NH-протону (10,22 м.д., 1H, c), ароматичних протонів (7,96 м.д., 1H, д; 7,43 м.д., 1H, д; 7,17 м.д., 1H, т), протонів метиленової групи в амінометильному фрагменті (3,38 м.д., 2H, c), металних груп в положеннях C-2 та C-8 (2,55 м.д., 3H, c; 2,53 м.д., 3H, c) та метильних замісників при аміногрупі (2,13 м.д., 6H, c).

Приклад 2. Анксиолітичну активність 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону вивчали на білих мишах-самцях масою 18-20 г за тестом "Піднесений хрестоподібний лабіринт" [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - Москва: Ремедиум, 2000. - С.126-130] у порівнянні з прототипом за анксиолітичною дією діазепамом. За критерій оцінки анксиолітичної активності вибрані наступні показники: час перебування піддослідних тварин в освітлених або темних рукавах лабіринту, кількість фекальних болюсів та уринаций (вегетативний супровід емоційних реакцій), а також час знаходження у "зоні прийняття рішення" (латентний період).

Паралельно досліджували вплив заявленої сполуки на м'язовий тонус та координацію рухів за тестом "Стрижень, що обертається", оскільки класичний анксиолітик діазепам при застосуванні проявляє виражену міорелаксуючу дію. Критерієм оцінки впливу на м'язовий тонус та координацію рухів вибрано кількість мишей, що за певні проміжки часу впали зі стандартного стрижня, що обертається зі швидкістю 10 об/хв.

2,8-Диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-он вводили у шлунок протягом 3 днів у вигляді водної суспензії у дозах 10 і 100 мг/кг. Прототип діазепам (реланіум, Polfa, Польща) в дозі 10 мг/кг вводили у тому ж режимі. Контрольні тварини отримували відповідний об'єм (0,1 мл / 10 г) дистильованої води. Результати дослідження представлені у таблиці 1.

Таблица 1

Вплив сполуки I та діазепаму на поведінку мишей у тесті "Піднесений хрестоподібний лабіринт" та на м'язовий тонус і координацію рухів за тестом "Стрижень, що обертається".

Показники	Діазепам, 10 мг/кг		Сполука I		
	Контроль, n=12	Дослід, n=13	Контроль, n=8	10 мг/кг, n=8	100 мг/кг, n=8
Латентний період, с	5,8±2,5	27,5±10,1 ^b	8,0±5,4	5,00±1,49	3,00±1,59
Час перебування в освітлених рукавах, с	82,9±24,0	215,0±34,0 ^b	93,4±13,4	158,6±15,4 ^b	106,8±22,4

Час перебування у темних рукавах, с	216,0±23,0	86,9±33,8 ^b	206,6±13,4	141,4±15,4 ^b	193,3±22,4
Кількість болюсів	1,4±0,4	0,23±0,1 ^b	1,75±0,45	1,00±0,42	0,38±0,26 ^a
Кількість уринацій	0,0	0,08±0,1	0,0	0,38±0,18	0,0
Кількість мишей, які впали зі стрижня, що обертається (абс/%)					
Час падіння	n=7	n=7	n=7	n=8	n=8
до 30 с	1/14 %	5/71 % ^d	4/57 %	7/87 %	6/75 %
до 1 хв.	2/28 %	5/71 % ^c	5/71 %	7/87 %	6/75 %
до 5 хв.	3/43 %	7/100 % ^c	5/71 %	8/100 %	7/87 %
до 10 хв.	4/57 %	7/100 %	5/71 %	8/100 %	7/87 %

Примітка, а - $p < 0,05$; b - $p < 0,01$ за t-критерієм Ст'юдента відносно контролю; c - $p < 0,05$; d - $p < 0,01$ за кутовим перетворенням Фішера з урахуванням поправки Йейтса.

Для 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону встановлено, що при застосуванні в дозі 10 мг/кг загальний час перебування мишей в освітлених рукавах лабіринту порівняно з показником групи синхронного контролю достовірно збільшується в 1,7 рази, що свідчить про виражений анксиолітичний вплив досліджуваної сполуки на піддослідних тварин. Крім того, зменшення кількості фекальних болюсів свідчить про ослаблення вегетативного супроводу емоційних реакцій, що притаманно і для прототипу.

За результатами тесту "Стрижень, що обертається" сполука I не виявляє вираженого негативного впливу на м'язовий тонус та координацію рухів (на відміну від прототипу), тому що вірогідно не зменшує здатність мишей утримуватись на стрижні протягом перших хвилин досліду. Отже, дію заявленої сполуки можна вважати достатньо анксиоселективною.

Приклад 3. Вивчення антиамнестичної активності 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону проводили у порівнянні з прототипом за антиамнестичною дією пірацетамом за тестом "Умовний рефлекс пасивного уникнення" (УРПУ) на білих мишах-самцях масою 15-20 г на моделі порушення пам'яті, що викликана внутрішньоочеревинним введенням скополаміну в дозі 1,5 мг/кг [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - Москва: Ремедиум, 2000.- С.153-158]. Пірацетам вводили внутрішньошлунково у дозі 200 мг/кг [Synthesis and anti-amnesic activity of a series of N-acylprolyl-containing dipeptides / T.A. Gudasheva, T.A. Voronina, R.U. Ostrovskaya et al. // Eur. J. Med. Chem.- 1996.- Vol. 31, №2.- P.151-157]

протягом 3 діб. Контрольні миші отримували відповідний об'єм персикової олії з Твіном-80.

Лабораторних тварин розподілили на 5 груп відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози:

1. Інтактний контроль, n=6.
2. Контрольна патологія (модель амнезії) - скополамін, 1,5 мг/кг внутрішньоочеревинно, n=6.
3. Сполука I, 10 мг/кг + скополамін, n=7.
4. Сполука I, 100 мг/кг + скополамін, n=8.
5. Пірацетам (200 мг/кг внутрішньошлунково) + скополамін, n=6.

Мишей групи інтактного контролю навчали УРПУ без амнезуючого впливу скополаміну. Порушення пам'яті моделювали за допомогою скополаміну через 30 хвилин після останнього введення заявленої речовини у різних дозах або пірацетаму. Далі тварин розміщували на освітленій платформі приладу для вивчення УРПУ та реєстрували латентний період безумовного рефлексу входу до темної камери, де у мишей формували УРПУ шляхом впливу електричного струму 0,5-0,6 мА через електродну підлогу. Через 24 години повторно визначали латентний період входу тварин до небезпечної темної камери. Мишей, які не відвідували її протягом 3 хвилин, вважали такими, що досягли критерію навченості, приймаючи латентний період за 180с.

В якості показників антиамнестичної дії обрано збільшення латентного періоду входу до темної камери та кількість мишей, що досягли критерію навченості, через 24 години після амнезуючого впливу скополаміну. Результати дослідження наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону та пірацетаму на пам'ять за тестом УРПУ

№ п/п	Група, кількість тварин	Латентний період входу до темної камери, с		Антиамнестична активність, %	Кількість мишей, що досягли критерію навченості	
		Вихідний	через 24 год		абсолютна	%
1	Інтактний контроль, n=6	17,2±5,6	148,1±20,9	—	5	83,3

2	Скополамін, 1,5 мг/кг (контрольна патологія), n=6	7,2±2,5	7,1±0,8	–	0	0
3	Пірацетам, 200 мг/кг + скополамін, n=6	15,6±5,3	88,7±29,6*	57,9	1	16,7
4	Сполука I, 10 мг/кг + скополамін, n=7	16,3±3,6	114,0±31,2*	75,8	4	57,1**
5	Сполука I, 100 мг/кг + скополамін, n=8	12,8±3,5	84,9±28,5*	55,1	3	37,5**

* - $p < 0,05$ за критерієм t Ст'юдента.

** - $p < 0,05$ за кутовим перетворенням Фішера.

Аналіз даних табл. 2 свідчить, що в групі інтактного контролю за 24 години латентний період входу до темної камери збільшився у 8,6 рази, тобто сформувався УПРУ. Кількість мишей, які не входили до темної камери протягом 3 хвилин, становила 83,3 %. У 100 % мишей, яких піддавали впливу скополаміну (група контрольної патології), спостерігали повну амнезію: вони не зберігали інформацію про небезпеку, яка очікує на них в темній камері, та в середньому за 7 с входили до неї. Пірацетам чинив антиамнестичну дію - достовірно збільшував латентний період входу до темної камери в середньому в 5,7 рази відносно вихідного стану та у 12,5 разів відносно відповідного показника групи контрольної патології, причому 1 тварина досягла критерію навченості.

При застосуванні 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону в дозі 10 мг/кг латентний період вірогідно збільшувався у середньому в 7 разів відносно вихідного стану та в 16 разів відносно показника групи контрольної патології. При цьому 57,1 % тварин досягли критерію навченості. В дозі 100 мг/кг збільшення латентного періоду відбулось більш ніж в 6,5 рази відносно вихідного стану та у 12 разів відносно показника групи контрольної патології; тварин, що досягли критерію навченості - 37,5 %.

Перевагою заявленої сполуки порівняно з прототипом за антиамнестичною дією є істотно більша активність, адже виражений антиамнестичний ефект вона виявляє у дозі в 20 разів меншій за діючу дозу пірацетаму.

Приклад 4. Гостру токсичність 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону вивчали з вико-

ристанням стандартних загальноприйнятих методів [Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - Київ, 2001.- С.74-97] на білих мишах масою 18-20 г при одноразовому внутрішньошлунковому введенні сполуки у декількох дозах з метою знаходження середньосмертельної дози (LD_{50}). Отримані результати свідчать, що для 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-ону характерна низька токсичність ($LD_{50} > 10000$ мг/кг), тобто за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова він належить до V класу - практично нетоксичних речовин.

Таким чином, заявлено нову хімічну сполуку - 2,8-диметил-3-диметиламінометилхінолін-4-он, що при низькій токсичності проявляє виражену анксиолітичну та антиамнестичну активність, вигідно відрізняється від прототипу за анксиолітичною дією відсутністю побічного ефекту щодо погіршення координації рухів, а від прототипу за антиамнестичною дією - значно більшою активністю. Синтез 2,8-диметил-3-диметил-амінометилхінолін-4-ону здійснюється достатньо простими синтетичними методами, які можуть бути відтворені у промислових умовах. Таким чином, перелічені фактори дозволяють рекомендувати заявлену сполуку в якості субстанції для розробки високоефективних лікарських засобів для лікування захворювань ЦНС, зокрема неврозів та неврозоподібних станів з супутнім погіршенням пам'яті.