



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

ОБЪЯВЛЕН
Е. К. 19 95 № 22

ДЛЯ СЛУЖЕБНОГО ПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКЗ №

00 01

(19) **SU** (11) **1512079** **A1**

(51) **C 07 D 273/01, A 61 K 31/33**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 4318306/31-04

(22) 19.10.87

(71) Физико-химический институт
им. А.В.Богатского

(72) Т.Л.Карасева, Н.Я.Головенко,
Т.А.Воронина, Н.Г.Лукьяненко,
М.Г.Рокачинская, С.С.Басок
и Е.Ю.Кулыгина

(53) 547.841.03(088,8)

(56) Машковский М.Д. Лекарственные
средства. М.: Мир, 1984, ч. 1, с. 117.

Авторское свидетельство СССР
№ 1197407, кл. C 07 D 273/01,
A 61 K 31/33, 1985.

(54) 13-[(2S)2-АМИНО-4-КАРБОКСИБУТА-
НОИЛ]-1,4,7,10-ТЕТРАОКСА-13-АЗАЦИКЛО-
ПЕНТАДЕКАН ГИДРОХЛОРИД, ОБЛАДАЮЩИЙ
АНТИАМНЕСТИЧЕСКИМ И АНТИГИПОКСИЧЕС-
КИМ ДЕЙСТВИЕМ

(57) Изобретение относится к гетеро-
циклическим соединениям, в частнос-
ти к гидрохлориду 13-[(2S)2-амино-4-
карбоксибутаноил]-1,4,7,10-тетраок-
са-13-азациклопентадекана, обладаю-

щему антиамнестическим и антигипок-
сическим действием, что может быть
использовано в медицине. Цель изоб-
ретения - создание нового более ак-
тивного соединения указанного клас-
са. Синтез ведут реакцией аза-15-кра-
ун-5 с γ -бензиловым эфиром N-карбо-
бензокси-L-глутаминовой кислоты в
сухом хлористом метилена при (-10°C)
в присутствии дициклогексилкарбоди-
имида с последующим выдерживанием
смеси при 20°C в течение 12 ч. Из
смеси методом колоночной хроматогра-
фии выделяют 13-(2-бензилоксикарбо-
ниламино-4-бензилоксикарбонилбута-
ноил)-1,4,7,10-тетраокса-13-азацик-
лопентадекан, который подвергают
гидрогенолизу водородом в присутст-
вии катализатора 10% Pd/C. Выход
90,5%, брутто-формула $C_{15}H_{29}ClN_2O_7$.
Новое соединение по антиамнестиче-
скому и антигипоксическому дейст-
вию превосходит пираретам, феназе-
пам и аналог по структуре при ток-
сичности ЛД₅₀=800 мг/кг, 3 табл.

Изобретение относится к новому
химическому соединению, а именно к
гидрохлориду 13-[(2S)2-амино-4-карб-
оксибутаноил]-1,4,7,10-тетраокса-
13-азациклопентадекана, обладающе-
му антиамнестическим и антигипокси-
ческим действием.

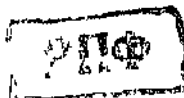
Указанное свойство дает возмож-
ность предположить использование его
в медицине.

Цель изобретения - усиление ан-
тиамнестической и антигипоксической
активности в ряду азокраун-эфиров,
36-89

Пример 1. Получение 13-[(2S)
2-амино-4-карбоксибутаноил]-1,4,7,
10-тетраокса-13-азациклопентадекан
гидрохлорида (соединение I).

К раствору 2,19 г (0,01 моль)
аза-15-краун-5 и 3,7 г (0,01 моль)
 γ -бензилового эфира N-карбобензокси-
L-глутаминовой кислоты в 10 мл сухо-
го хлористого метилена при темпера-
туре (-10°C) и энергичном перемешива-
нии прибавляют 2,06 г (0,01 моль)
дициклогексилкарбодиимида. Реакцион-
ную смесь перемешивают при этой тем-

(19) **SU** (11) **1512079** **A1**



пературе 2 ч, а затем выдерживают при 20°C еще 12 ч, после чего отфильтровывают осадок N,N'-дициклогексилмочевины. Фильтрат последовательно промывают 1 н. соляной кислотой, водой, 1 н. раствором карбоната натрия, еще раз водой и высушивают безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняют в вакууме и из остатка выделяют 13-(2-бензилоксикарбониламино-4-бензилоксикарбонилбутаноил)-1,4,7,10-тетраокса-13-азадициклопентадекан методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент - ацетон:гексан 2:1) в виде масла. Выход 3,3 г (58%).

ИК-спектр: 1160 (C-O-C); 1650, 1720 (C=O); 3310-3380 cm^{-1} (NH).

Масс-спектр: M/e 572.

Найдено, %: C 73,02; H 6,9;

N 4,97

$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9$.

Вычислено, %: C 62,92; H 7,04;

N 4,89

Затем через суспензию 1,3 г 10% Pd/C в 200 мл безводного метанола при перемешивании магнитной мешалкой пропускают водород в течение 1 ч и вносят раствор 3,3 г полученного 13-(2-бензилоксикарбониламино-4-бензилоксикарбонилбутаноил)-1,4,7,10-тетраокса-13-азадициклопентадекана в 50 мл метанола. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч до полного прекращения выделения двуокиси углерода. По окончании реакции катализатор отфильтровывают, промывают несколько раз метанолом и к объединенным фильтратом прибавляют 15 мл 7%-ного раствора HCl в метаноле. Растворитель удаляют в вакууме при 40°C. Остаток растирают с безводным эфиром и отфильтровывают выпавший гидрохлорид 13-[(2S)2-амино-4-карбоксибутаноил]-1,4,7,10-тетраокса-13-азадициклопентадекана. Выход 1,9 г (90,5%).

ИК-спектр: 1635 (C=O); 1128 cm^{-1} (C-O-C).

Масс-спектр: M-HCl 348.

Найдено, %: C 46,71; H 7,69;

N 7,42

$\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{N}_2\text{Cl}$.

Вычислено, %: C 46,84; H 7,60;

N 7,29.

Соединение I испытывали в опытах на белых беспородных мышах-самцах массой 18-24 г при внутрибрюшном

введении в дозе 50 мг/кг за 40 мин до начала эксперимента.

Пример 2. Антиамнестическое действие соединения I изучали на модели выработки условной реакции пассивного избегания (УРПИ) с использованием максимального электрошока (МЭШ) и скополамина в качестве амнезирующих факторов.

В первом случае у животных вырабатывали УРПИ с последующим применением электрошока в качестве амнезирующего фактора. Тест на сохранение реакции проводили через 24 ч после обучения. Показателем в тесте служило латентное время захода мышей в темный отсек камеры. Под влиянием МЭШ у контрольных животных наблюдалась амнезия - они заходили в темный отсек с небольшим латентным периодом. При введении соединения I за 40 мин до обучения латентное время в тесте достоверно увеличивалось, что свидетельствует об антиамнестическом эффекте (табл. 1).

В другом случае мышам за 15 мин до выработки УРПИ вводили внутрибрюшинно блокатор М-холинэргических рецепторов скополамин в дозе 2,5 мг/кг, который также вызывал амнезию. Как и в первом случае тест на сохранение реакции проводили через 24 ч после обучения. Под влиянием скополамина у контрольных животных наблюдалась амнезия - они заходили в темный отсек с небольшим латентным периодом. При введении соединения I за 40 мин до обучения в дозе 50 мг/кг латентное время в тесте значительно увеличивалось (в три раза).

В отличие от соединения II соединение I устраняло амнезию, вызванную скополамином (табл. 1).

Пирацетам в дозе 300 мг/кг также не устраняет амнезию, вызванную скополамином.

Таким образом соединение I обладает более выраженным антиамнестическим действием по сравнению с пирацетамом и соединением II - N-(γ -аминобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксадициклопентадекан гидрохлорид - аналогом по действию и структуре.

Пример 3. Влияние соединения I на процессы обучения изучали на мышах при выработке условного рефлекса активного избегания (УРАИ) в ка-

мере "шатл-бакс" фирмы "Уго Базиле" (Италия) по методу Кругликова.

Экспериментальная камера состояла из двух одинаковых отсеков с электродным полом, соединенных отверстием. Количество экспериментальных животных составило в 8 группе.

Оценивали следующие показатели: латентное время рефлекса - время от подачи условных раздражителей - света и звука - до перебежки в другой отсек челночной камеры; ΔT - разница в среднем латентном времени рефлексов (первого и второго дней обучения).

Каждое животное получало в течение двух дней ежедневно по 50 сочетаний условного (свет, звук) и следовавшего за тем через 2,5 с безусловного (электрический ток через электродный пол) раздражителя. Регистровалось время избегания животными электроболевого раздражения путем перебежки в безопасный отсек камеры на безусловный и условные сигналы.

Как было установлено в остром эксперименте в первый день опыта в процессе выработки условного рефлекса контрольные животные показывали среднее латентное время рефлекса, равное 4 с. Разница среднего латентного времени рефлекса первого и второго дней составляла 0,25 с.

Животные, которым за 40 мин до начала опыта вводили соединение I в дозе 50 мг/кг, в процессе выработки УРАИ показали среднее латентное время рефлекса, равное 3 с. Разница среднего латентного времени рефлекса ΔT первого и второго дней составила 0,6 с, что свидетельствует об улучшении начальных этапов процесса обучения и запоминания у животных под воздействием соединения I по сравнению с контролем в 2,4 раза (табл. 2).

Соединение II (50 мг/кг), так же, как и пирacetам (100 мг/кг), в остром опыте не ускоряет выработку УРАИ. Пирacetам в дозе 100 мг/кг улучшает когнитивные функции.

Пример 4. Для оценки антигипоксического действия соединения I исследовали его влияние на продолжительность жизни мышей в условиях гемической гипоксии, которую вызывали внутрибрюшинным введением нитрита натрия в дозе 300 мг/кг.

На модели острой гемической гипоксии соединение I в дозе 25 мг/кг обладало выраженной антигипоксической активностью. Соединение I увеличивало продолжительность жизни мышей на 100% по сравнению с контролем. Пирacetам в дозе 300 мг/кг - на 13,4%, соединение II в дозе 50 мг/кг - на 50% (табл. 2).

Пример 5. Противосудорожную активность соединения I изучали по тестам антагонизма с судорожными ядами: коразолом (125 мг/кг), стрихнином (1,5 мг/кг) и тиосемикарбазидом (26 мг/кг в/б).

Спектр противосудорожного действия соединения I в значительной степени сходен с активностью соединения II (табл. 3).

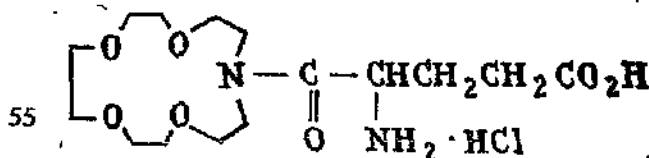
Пример 6. Токсичность соединения I изучали при постоянной (22°C) температуре окружающей среды на индивидуально содержащихся животных. Оценку результатов проводили через 24 ч после введения вещества. LD_{50} соединения I свыше 800 мг/кг (табл. 3).

Таким образом, 13-[(2S)-2-амино-4-карбоксибутаноил]-1,4,7,10-тетраокса-13-азадициклопентадекан гидрохлорид обладает выраженным антиамнестическим действием в сочетании с высоким антигипоксическим эффектом, улучшает когнитивные функции, обладает противосудорожной активностью и может найти применение в медицине.

Как видно из табл. 2, соединение I в дозе 25 мг/кг и дозе 50 мг/кг на 100% увеличивает продолжительность жизни мышей в условиях гемической гипоксии, соединение II в дозе 50 мг/кг на 50% увеличивает продолжительность жизни мышей, а пирacetам - только на 13%.

Формула изобретения

13-[(2S)-2-Амино-4-карбоксибутаноил]-1,4,7,10-тетраокса-13-азадициклопентадекан гидрохлорид формулы I



обладающий антиамнестическим и антигипоксическим действием.

Т а б л и ц а 1

Антиамнестическое действие соединения I на двух моделях
амнезии (шоковой, скополаминовой)

Соединение	Доза, мг/кг	Время нахождения в светлом отсеке		Латентное время воспроизведения УРПИ после обуче- ния и амнезии
		до обучения	после обу- чения	
Амнезия, выз- ванная МЭМ				
Контроль	-	33±3,18	35,2±8,25	24,6±6,42
I	50	30±4,5	119±0,52	119±0,52
II	50	26±4,2	101±8,3	97,5±11,4
Пирацетам	300	30±3,1	82±7,5	71,8±8,2
Амнезия, вызван- ная скополами- ном				
Контроль	-	27,0±5,87	57,0±6,06	33,0±3,9
I	50	29,0±4,42	116,8±2,43	100±10,53
II	50	Как в конт- роле	Как в контро- ле	Как в контроле
Пирацетам	300	То же	То же	То же

Т а б л и ц а 2

Влияние соединения I на выработку условной реакции
активного избегания (УРАИ) и антигипоксический эффект

Соединение	Доза, мг/кг	Латентное вре- мя рефлекса, с	ΔT	Гемическая гипоксия продолжи- тельность жизни мышей, %
Контроль	-	4±0,1	0,25	100
I	50	3±0,09	0,6	200
I	25	3,9±0,3	0,15	200
II	50	3,93±0,6	0,28	150
Пирацетам	300	3,86±0,03	0,22	113,4

Т а б л и ц а 3

Противосудорожное действие 13- [(2S)2-амино-4-карбоксибутано-
ил]-1,4,7,10-тетраокса-13-азаацклопентадекана гидрохлорида

Соединение	Доза, мг/кг	Антагонизм с каразо- лом, %	Антагонизм со стрихни- ном, %	Антагонизм с тиосеми- карбозидом, %	LD ₅₀ , мг/кг
Контроль	-	16,6	10	10	-
I	50	60	30	40	800
II	20	50	50	50	800
Пирацетам	300	16,6	10	10	1000
Феназепам	0,057	50	50	50	-

Составитель И. Дьяченко

Редактор Т. Пилипенко

Техред М. Моргентал

Корректор Н. Борисова

Заказ 1831/ДСП

Тираж 181

Подписное

ВНИИИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101