



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95531 (13) C2

(51) МПК

C07D 239/91 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ 3-АРИЛ-2-(ДІАРИЛГІДРОКСИМЕТИЛ)-4-ОКСО-3,4-ДИГІДРОХІНАЗОЛІНУ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ  
ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) а200913351

(22) 22.12.2009

(24) 10.08.2011

(46) 10.08.2011, Бюл. № 15, 2011 р.

(72) ЛЕВАШОВ ДМИТРО ВІКТОРОВИЧ, ШТРИ-  
ГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, ШЕМЧУК ЛЕОНІД АН-  
ТОНОВИЧ, ЧЕРНИХ ВАЛЕНТИН ПЕТРОВИЧ(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ

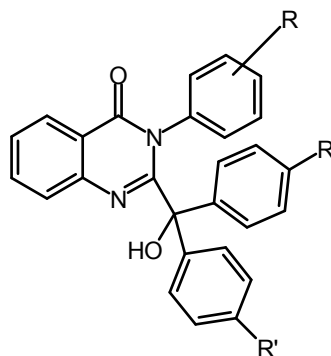
(56) SU 786894 A, 07.12.1980

JP 52078888 A, 02.07.1977

JP 52144683 A, 13.03.1986

(57) Похідні 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-  
оксо-3,4-дигідрохіназоліну загальної формули

2

де R= o-MeO-  
R'=H- або n-Me-,  
які виявляють протисудомну активність.

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до засобів синтетичного походження з протисудомною дією і може бути використаний для лікування хворих із судомними нападами, в т.ч. епілепсією.

Одним з найпоширеніших захворювань центральної нервової системи (ЦНС) є епілепсія. Щороку в світі кількість хворих на епілепсію збільшується на 2 млн. осіб, загальна кількість становить близько 40 млн. хворих [1, 2]. Лікування епілепсії потребує вдосконалення. Значну частку в лікуванні епілепсії становлять лікарські засоби протисудомної дії, які попереджують або зупиняють судомні напади. Крім того, судомні напади спостерігаються при гіпертермії, гіпоглікемії, черепно-мозкових травмах, ураженні мозку судомними отрутами, інфекційних захворюваннях ЦНС тощо [3]. Отже, профілактика та лікування судомного синдрому є однією з актуальних медичних та соціальних проблем. Існує значна потреба у протисудомних лікарських препаратах, а створення нових препаратів з подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням.

Як протисудомні засоби часто використовують транквілізатори групи бензодіазепіну, які чинять

виражену антиконвульсивну дію. Одним з найбільш вживаних представників даної групи є діазепам (4-хлор-1,3-дигідро-1-метил-5-феніл-2Н-бензодіазепін-2-он), який чинить анксиолітичну, седативну, міорелаксуючу та протисудомну дії [4]. Механізм дії діазепаму пов'язаний з пригнічувальним впливом на ЦНС і полягає у стимуляції бензодіазепінових рецепторів та підсиленні впливу гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Проте діазепаму притаманні суттєві прояви побічної дії, як-от пригнічення центральної нервової системи, м'язовість, сонливість, загальмованість, м'язова слабкість, порушення координації рухів, зниження психічних та фізичних реакцій, погіршення пам'яті, зниження потенції тощо. Вкрай небезпечним є також ризик розвитку лікарської залежності.

Одним з найуживаніших протисудомних засобів сьогодні є вальпроєва кислота (2-пропілвалеріанова кислота) [4], ефективна при різних формах епілепсії. Вона діє шляхом збільшення рівня ГАМК.

Проте препарати вальпроєвої кислоти здатні чинити побічні ефекти, а саме нудоту, блювання,

(13) C2

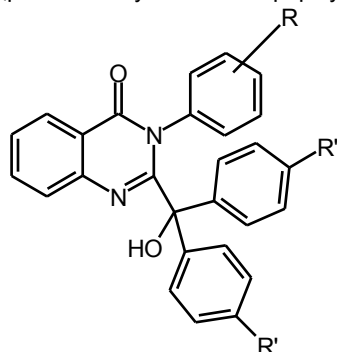
(11) 95531

(19) UA

діарею, порушення функцій печінки та підшлункової залози, ізольований ступорозний стан, атаксію, тремор, шкірні висипи, ангіоневротичний набряк, анемію, тромбоцитопенію, збільшення часу кровотечі, лейкопенію тощо.

Задачею винаходу є розширення арсеналу протисудомних засобів для покращення якості протисудомної терапії.

Поставлена задача вирішується шляхом створення як протисудомних засобів похідних 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну загальної формули:



R' де R=о-MeO-,  
R'=H- або n-Me-.

Сполуки, які заявляються, синтезовані шляхом взаємодії 3-арил-2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів з арилмагнійгалогенідами. Цільові продукти являють собою білі кристалічні речовини, розчинні у диметилсульфоксиді (ДМСО), диметилформаміді (ДМФА), нерозчинні у воді, етанолі та гексані. Будова одержаних сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу, ЯМР-<sup>1</sup>H-спектроскопії.

Авторами вперше було виявлено протисудомну дію похідних 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну в експериментах на мишах із моделлю судом, викликаних тіосемікарбазидом.

Протисудомні властивості похідних 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну не відомі з джерел літератури.

Винахід ілюструється наступними прикладами:

#### Приклад 1

Одержання варіанту заявленої сполуки 3-(о-метоксифеніл)-2-(дифенілгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (сполука I) при R=H та R= о-MeO-.

2,92 г (0,01 моль) 3-(о-метоксифеніл)-2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну розчиняли у тетрагідрофурани та по краплям додавали до розчину чотирикратну кількість фенолмагнійброміду. Перемішували протягом години, гідролізували реакційну суміш насиченим розчином амонію хлориду, відокремлювали органічний шар та відганяли розчинник. Осад (сполука I) перекристалізовували із етанолу. Вихід 3,69 г (85%). Т.пл. 145°C.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3,20 с (3H, OMe), 6,50 д (1H, Ar), 6,60 м (2H, Ar), 6,70 д (1H, Ar), 7,20-7,30 м (11H, Ar, OH), 7,50 м (2H, 6-CH, 8-CH), 7,70 т (1H, 7-CH), 8,20 д (1H, 5-CH).

Знайдено, %: C 77,40; H 5,11; N 6,46. Вирахувано, %: C 77,39; H 5,11; N 6,45. C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

#### Приклад 2

Одержання варіанту заявленої сполуки 3-(о-метоксифеніл)-2-(ди(п-метилфеніл)гідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (сполука II) при R=H та R=n-Me-.

2,92 г (0,01 моль) 3-(о-метоксифеніл)-2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну розчиняли у тетрагідрофурани та по краплям додавали до розчину чотирикратну кількість п-толуїлмагнійброміду. Перемішували протягом години, гідролізували реакційну суміш насиченим розчином амонію хлориду, відокремлювали органічний шар та відганяли розчинник. Осад (сполука I) перекристалізовували із етанолу. Вихід 3,93 г (85%). Т.пл. 175°C.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2,20 с (6H, CH<sub>3</sub>), 3,20 с (3H, OMe), 6,50 д (1H, Ar), 6,60 д (1H, Ar), 6,70 д (1H, Ar), 7,20 м (5H, Ar, OH), 7,3 м (4H, Ar), 7,50 м (2H, 6-CH, 8-CH), 7,70 т (1H, 7-CH), 8,20 д (1H, 5-CH).

Знайдено, %: C 77,88; H 5,68; N 6,05, C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вирахувано, %: C 77,89; H 5,68; N 6,06.

#### Приклад 3

Вивчення протисудомної дії 3-(о-метоксифеніл)-2-(дифенілгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (сполука I) і 3-(о-метоксифеніл)-2-(ди(п-метилфеніл)гідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (сполука II) проводили у співставленні з препаратом порівняння депакіном на білих мишах самцях масою 10-15 г на моделі судом, яку відтворювали введенням тіосемікарбазиду підшкірно в дозі 25 мг/кг [5].

Для визначення протисудомної активності сполук I і II вводили внутрішньоочеревинно у вигляді суспензії із твіном-80 у дозі 100 мг/кг за 15-20 хв до введення тіосемікарбазиду. Препаратом порівняння вибрано депакін [6] (Sanofi, Франція). Він містить вальпроат натрію, який інгібує руйнування та стимулює синтез ГАМК. Тому обрання цього препарату відповідає ГАМК-негативному механізму експериментальних судом. Депакін вводили внутрішньошлунково у дозі 150 мг/кг також за 15-20 хв до введення тіосемікарбазиду.

Контрольні миші отримували відповідну кількість води для ін'єкцій.

Лабораторних тварин розподілили на 5 груп. Перша група - контрольна патологія для похідних 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (судомний синдром): 7 тварин, що отримували підшкірно розчин тіосемікарбазиду в дозі 25 мг/кг; друга група - 7 тварин, що отримували перед введенням тіосемікарбазиду сполуку I в дозі 100 мг/кг внутрішньоочеревинно; третя група - 7 мишей, що отримували перед введенням тіосемікарбазиду сполуку II у дозі 100 мг/кг внутрішньоочеревинно; четверта група - контрольна патологія для депакіну (судомний синдром): 9 тварин, що отримували підшкірно розчин тіосемікарбазиду в дозі 25 мг/кг; п'яту групу склали 6 мишей, яким вводили депакін у дозі 150 мг/кг внутрішньошлунково і через 15-20 хв - тіосемікарбазид дозі 0,1 мг/кг підшкірно.

Як показники протисудомної дії вибрано латентний період першого клонічного судомного нападу, тяжкість судом у балах [7], кількість клонічних і тонічних судом на 1 мишу, кількість тварин із клонічними та тонічними судомами, тривалість життя після введення тіосемікарбазиду (час загибелі), а також летальність у %. У разі обліку результатів у

виділі середня±стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Стьюдента, у разі реєстрації результатів в альтернативній формі (наявність або відсутність певної ознаки) - за кутовим перетворенням Фішера. Результати дослідження наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення протисудомної активності заявлених сполук

Показник	Похідні 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, 100 мг/кг			Депакін, 150 мг/кг	
	Контроль (n=8)	Сполука I (n=7)	Сполука II (n=7)	Контроль (n=9)	Дослід (n=6)
Латентний період клоніко-тонічних судом, хв	56,5±4,4	90,0±13,2*	80,4±6,6**	64,5±3,3	57,8±2,8
Тяжкість судом, бали	6,00±0	5,71±0,29	5,42±0,30	6,00±0	5,31±0,28*
Кількість клонічних і тонічних судом на 1 мишу	2,5±0,57	3,29±0,81	2,86±0,99	3,80±0,47	2,33±0,42*
Кількість тварин із клонічними судомами, %	8/8 100	8/8 100	8/8 100	9/9 100	6/6 100
Кількість тварин із тонічними судомами, %	8/8 100	87,5 6/7	87,5 6/7	9/9 100	6/6 100
Час загибелі, хв	73,6±8,4	138±24,1*	98,9±16,7*	99,2±14,1	79,8±7,2
Летальність, %	8/8 100	8/8 100	6/7 87,5	9/9 100	6/6 100

Примітки. У числівнику - кількість тварин із наявністю ознаки, у знаменнику - загальна кількість тварин у групі; \* - відмінності вірогідні відносно контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ); \*\* - відмінності вірогідні відносно контрольної патології ( $p \leq 0,01$ ). # Наведено значення для 6 загинувши тварин без урахування миші, яка вижила.

З результатів дослідження, наведених у таблиці 1, видно, що введення тіосемікарбазиду в дозі 25 мг/кг мишам контрольної групи в середньому через 56,5 хв спричинило початок клонічних та тонічних судомних нападів, які спостерігались у всіх мишей та закінчувались загибеллю усіх тварин. У середньому на 1 мишу було зареєстровано 2,5 клонічних та тонічних нападів, тяжкість яких складала 6,0 балів. Середній час загибелі тварин з моменту введення судомної отрути становив 73,6 хв.

У групі тварин, які отримували сполуку 1, спостерігалось достовірне збільшення латентного періоду судомних нападів у середньому в 1,59 рази та часу життя в 1,88 рази у порівнянні з аналогічним показником у групі контрольної патології. Спостерігалася тенденція до зменшення тяжкості судом.

У групі тварин, які отримували сполуку II, спостерігалось достовірне збільшення латентного періоду судомних нападів у середньому в 1,42 рази. Час життя також збільшився - в 1,34 рази (без урахування тварини, яка вижила), тяжкість судом зменшилась. Показник летальності на

12,5% нижче за аналогічний показник в групі контрольної патології (1 тварина з 7 вижила).

Введення тіосемікарбазиду четвертій групі тварин (контрольна патологія для депакіну) через в середньому 64,5 хв. призвело до розвитку в усіх тварин тонічних та клонічних судомних нападів середньою тяжкістю 6,0 балів. Середній час загибелі тварин з моменту введення конвульсанту становив 99,2 хв.

Профілактичне введення депакіну мишам четвертої групи не привело до достовірного збільшення тривалості латентного періоду судомних нападів та часу загибелі тварин. Референс-препарат лише вірогідно зменшив тяжкість судом (з 6,0±0 до 5,31±0,28,  $p < 0,05$ ) та їхню кількість (з 3,80±0,47 до 2,33±0,42,  $p < 0,05$ ). Отже, на відміну від досліджуваних сполук, препарат порівняння у 1,5 рази вищій дозі не збільшив латентний період судом та час загибелі тварин і не зменшив летальність.

Таким чином, результати дослідження свідчать, що на моделі тіосемікарбазидових судом похідні 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну чинять виражений протисудомний ефект, за яким не поступаються універсаль-

ному протисудомному засобу депакіну та навіть перевершують його, оскільки в дозі в 1,5 рази меншій виявляють здатність значно збільшувати латентний період судом і час життя піддослідних тварин. Це дозволяє вважати, що застосування як лікарських субстанцій похідних 3-арил-2-(діарилгідроксиметил)-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну є перспективним для створення препаратів у необхідних лікарських формах, які у клінічних умовах у хворих із судомними нападами, в т.ч. епілепсією, здатні покращити ефективність лікування.

Джерела інформації:

1. Масштаб неврологических и психиатрических проблем в последнем десятилетии. XX века и тенденции их будущего развития в свете статистическо-эпидемиологических данных ВОЗ // Журн. неврол. и психиатр. - 1999. - №1. - С. 56-63.

2. Морозов П.В. Вальпроат в лечении эпилепсии // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2004. - №1, Т. 6. - С. 89-96.

3. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии. М., 1996. - 282 с.

4. Компендиум 2008 - Лекарственные препараты. Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова, Киев, Морион, 2008, т. II, с. С-70; т. II, с. С-37-С-38.

5. Головенко М.Я., Громов Л.О. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів: Методичні рекомендації. - Київ, 2003. - 26 с.

6. Компендиум 2006 - Лекарственные препараты. Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова, Киев, Морион, 2006, т. I, с. Л-408-Л-410.

7. Мирзаев С., Рыжов И.В. Действие 3-индолпирувата при хинолиновых судорогах мышей // Фармокол. и токсикол. - 1991. - №5. - С. 10-11.