



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96440 (13) C2

(51) МПК (2011.01)
C07D 207/26 (2006.01)
A61P 21/02 (2006.01)
A61P 25/00
A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ І ЗАСТОСУВАННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНО АКТИВНОГО N-КАРБАМОЇЛМЕТИЛ-4-(R)-ФЕНІЛ-2-ПІРОЛІДИНОНУ

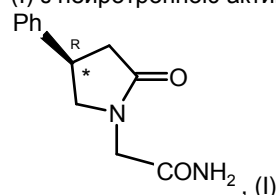
1

(21) a200812099
(22) 15.03.2007
(24) 10.11.2011
(86) PCT/EP2007/052424, 15.03.2007
(31) P-06-45
(32) 16.03.2006
(33) LV
(46) 10.11.2011, Бюл.№ 21, 2011 р.
(72) ВЕЙНБЕРГ ГРИГОРІЙ, LV, ВОРОНА МАКСИМ, LV, ЗВЕЙНІЄЦС ЛІГА, LV, ЧЕРНОБРОВИЙС АЛЕКСАНДРС, LV, КАЛВІНЬШ ІВАРС, LV, КАРІНЯ ЛІГІТА, LV, ДАМБРОВА МАЙЯ, LV
(73) АКЦІЮ САБЕДРІБА "ОЛАЙНФАРМ", LV
(56) DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TYURENKOV, I.N. ET AL: "Comparative evaluation of the neuroprotective effects of phenotropil and piracetam sn rats with experimental cerebral ischemia" XP002450082, retrieved from STN Database accession no. 2007:588459 abstract & EKSPERIMENTAL'NAYA I KLINICHESKAYA FARMAKOLOGIYA, 70(2), 24-29 CODEN: EKFAE9; ISSN: 0869-2092, 2007
DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NOVIKOVA, S.G. ET AL: "Method for premedication in patients with medium level of psychoemotional stress in outpatient stomatol. surgery" XP002450083 retrieved from STN Database accession no. 2006:1338225 abstract & RU 202890404 C1 (GOU VPO "MOSK. GOS. MED.-STOMATOL. UNIV.

2

MINIST. ZDRAVOOKHR. RF" RUSS) 20 December 2006 (2006-12-20)
EP 1619182 A1, 25.01.2006

(57) 1. N-карбамоїлметил-4(R)-феніл-2-піролідінон (I) з нейротропною активністю:



де * позначає хіральний атом вуглецю.

2. Застосування сполуки (I) за п. 1 як антидепресанту.
3. Застосування сполуки (I) за п. 1 як стресозахисного засобу.
4. Застосування сполуки (I) за п. 1 як модулятора локомоторної активності.
5. Застосування сполуки (I) за п. 1 як міорелаксанта.
6. Застосування сполуки (I) за п. 1 як болезаспокійливого засобу.
7. Спосіб одержання сполуки (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що здійснюють N-алкілювання 4(R)-феніл-2-піролідінону за допомогою етилбромацетату з наступним карбамоїлюванням проміжної сполуки N-етоксикарбонілметил-4(R)-арил-2-піролідінону з використанням аміаку.

Винахід стосується відкриття біологічно активного R-енантіомеру N-карбамоїлметил-4-арил-2-піролідінону і легкого та ефективного способу його одержання.

Відомо, що люди в стресовій ситуації або в умовах психоемоційного напруження демонструють ірраціональні та неадекватні форми поведінки, розлади розумових функцій, зменшену швидкість

реакції і збільшену кількість помилкових рішень, тощо.

Таким чином, відкриття фармацевтичних засобів, що послаблюють та запобігають впливу стресу є особливо важливим. Для цієї мети застосовують ноотропні похідні гама-аміномасляної кислоти (ГАМК): фенібут і баклофен, навіть якщо їх застосування спричиняє дрімотою, депресією,

(13) C2

(11) 96440

(19) UA

запамороченням, зниження психомоторних реакцій і т. п.

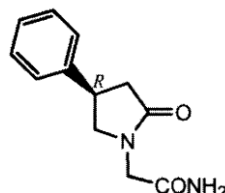
В порівнянні з похідними ГАМК, інший агент, який широко використовують для цієї мети, N-карбамоїлметил-4-арил-2-піролідинон (міжнародна назва карфедон [Carphedon]) може розглядатися як набагато більш перспективний психостимулятор за рахунок менш виражених побічних ефектів.

R- та S-енантіомерні форми карфедону та їх фармакологічні властивості невідомі. На сьогоднішній день опубліковані тільки відомості щодо фармакологічних властивостей рацемічного карфедону, і не існує даних, що стосуються можливих відмінностей фармакологічних властивостей для його окремих R- і S-енантіомерів. Відсутність цієї надзвичайно важливої інформації також не дозволяє відповідним чином оцінювати справжній фармацевтичний потенціал карфедону, який вже застосовують в медицині, оскільки фактично він представлений сумішшю R- та S-енантіомерів, які можуть демонструвати різні фармакологічні властивості.

В даному винаході нами розроблено способи одержання чистого R- і S-карфедону, і несподівано було виявлено, що R-карфедон як антидепресант, болезаспокійлива, міорелаксанта та психос-

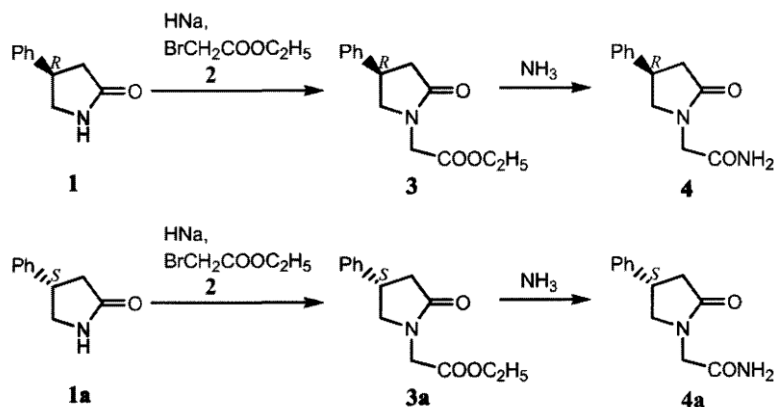
тимуювальна сполука є більш ефективним, ніж рацемічний карфедон або S-карфедон.

Винахід стосується R-енантіомеру аміду 4-феніл-1-піролідиноцтової кислоти. Більш конкретно, винахід стосується N-карбамоїлметил-4(R)-феніл-2-піролідинону формули:



нової хімічної сполуки, що має фармакологічне значення, і способу його одержання.

Нами було виявлено, що одержання R-карфедону 4 є аналогічним до одержання S-карфедону 4a та може бути легко здійснене шляхом N-алкілювання доступного 4(R)-феніл-2-піролідинону (1) або 4(S)-феніл-2-піролідинону (1a) за допомогою етилбромацетату (2) в присутності сильної основи з наступним перетворенням етоксикарбонільної групи в проміжних 2-піролідинах 3 і 3a на карбамоїльну функцію шляхом обробки аміаком.



Наступні приклади ілюструють синтетичну частину винаходу.

Приклад 1. N-Карбамоїлметил-4(R)-феніл-2-піролідинон (4)

Розчин 4(R)-феніл-2-піролідинону (1) (345 мг, 2,14 мМ) в 1,4-діоксані (30 мл) додають до суспензії натрію гідриду (56 мг, 2,35 мМ) в 1,4-діоксані (30 мл). Суміш нагрівають до 80-90 °С, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв, після чого охолоджують до кімнатної температури. Додають етилбромацетат (393 мг, 2,37 мМ), і реакційну суміш кип'яють із зворотним холодильником при температурі 110-120 °С протягом 6 годин. Одержану суміш упарюють при зниженому тиску. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з елюацією сумішшю етилацетат/гексан (1:1) з одержанням N-етоксикарбонілметил-4(R)-феніл-2-піролідинону (3) (338 мг, 64 %). $[\alpha]_{20}^D = +4,6^\circ$ (с = 3, MeOH). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, т, CH_2CH_3); 2,59 (1H, д, д, 3- CH_2); 2,87 (1H, д, д, 3- CH_2); 3,54 (1H, т, 5- CH_2); 3,64 (1H, квінтет, 4-CH);

3,83 (1H, т, 5- CH_2); 4,11 (2H, с, NCH_2CO); 4,20 (2H, к, CH_2CH_3); 7,20-7,39 (5H, м, C_6H_5).

Розчин N-етоксикарбонілметил-4(R)-феніл-2-піролідинону (3) (250 мг, 1,01 мМ) в метанолі (30 мл) насичують потоком газоподібного аміаку протягом 5 год. Реакційну суміш упарюють при зниженому тиску, і залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі з елюацією сумішшю етилацетат/гексан (1:1), з одержанням N-карбамоїлметил-4(R)-феніл-2-піролідинону (4a) (187 мг, 85%). $T_{\text{пл}} 107,5-108^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{20}^D = +8,5^\circ$ (с = 3, MeOH). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,61 (1H, д, д, 3- CH_2); 2,87 (1H, д, д, 3- CH_2); 3,54 (1H, т, 5- CH_2); 3,66 (1H, квінтет, 4-CH); 3,89 (1H, т, 5- CH_2); 4,00 (2H, с, NCH_2CO); 5,68 та 6,21 (1H та 1H, шс та шс, NH_2); 7,20-7,40 (5H, м, C_6H_5).

Приклад 2. N-Карбамоїлметил-4(S)-феніл-2-піролідинон (4a)

Шляхом заміни піролідинону 1 в Прикладі 1 на 4(S)-феніл-2-піролідинон (1a) одержаний S-енантіомерний N-карбамоїлметил-4(S)-феніл-2-

піролідинон (4a). $[\alpha]_D^{20} = -8,3^\circ$ (с = 3, MeOH). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 2,61 (1H, д, д, 3-CH₂); 2,87 (1H, д, д, 3-CH₂); 3,54 (1H, т, 5-CH₂); 3,66 (1H, квінтет, 4-CH); 3,89 (1H, т, 5-CH₂); 4,00 (2H, с, NCH₂CO); 5,68 та 6,21 (1H та 1H, шс та шс, NH₂); 7,20-7,40 (5H, м, C₆H₅).

У відповідності до винаходу нами проведено порівняльне дослідження антидепресантної, міорелаксанти, локомоторної та болезаспокійливої активності R- та S-енантіомерів N-карбамоїлметил-4-арил-2-піролідинону і здійснено порівняння з активністю рацемічної сполуки (карфедону) (табл. 1-3). Нами несподівано виявлено, що R-карфедон володіє більш вираженими цільовими фармакологічними властивостями в порівнянні з S-карфедоном.

Дані, представлені в табл. 1, демонструють дуже високу антидепресантну активність R-енантіомеру карфедону при використанні стандартного тесту примусового плавання Порзольта (Porsolt, FST). Після попереднього лікування R-карфедоном тварини взагалі не перебували в нерухомому стані. Також, у випадку лікування тварин

рацемічним карфедоном період нерухомості був істотно коротшим. На протилежність цьому, миші в контрольній групі і групі S-карфедону продемонстрували характерну поведінку для умов випробування FST зареєстрованих як іммобілізація у відповідь на дію стресового фактору.

Подібна перевага R-карфедону в порівнянні з S-карфедоном і рацематом спостерігалася в експериментах, що характеризують моторну активність мишей ϵ стандартному тесті відкритого поля (табл. 2). Внутрішньочеревинне введення досліджуваних сполук в рівних дозах 50 мг/кг спричиняло тривале і стабільне збільшення активності тварин у випадку R-карфедону, яка в кінці періоду спостереження тривалістю 120 хв була приблизно вдвічі вищою, ніж активність спричинене S-карфедоном.

Дані, представлені в табл. 3, показують, що еквівалентна міорелаксанта активність і болезаспокійливий вплив досліджуваних сполук були досягнуті і; застосуванням нижчих доз R-карфедону в порівнянні з S-карфедоном.

Таблиця 1

Антидепресантні властивості досліджуваних сполук за даними тесту примусового плавання Порзольта (Porsolt)* (FST)**

Досліджувана субстанція	Час іммобілізації, сек*
Контроль	215±10
Карфедон	35±12 ^{##}
R-Карфедон	0 ^{##}
S-Карфедон	110±12 ^{##}

* R. D. Porsolt, et. al, Arch. Intern. Pharmacodynamic, 1977, vol. 229, p. 327-336

** Внутрішньочеревинне введення сполук за 1 год до випробування мишам-самцям ICR в дозі 100 мг/кг.

P > 0,05 проти контролю.

P > 0,001 проти контролю.

Таблиця 2

Характеристики локомоторної активності* після внутрішньочеревинного введення досліджуваних сполук мишам-самцям ICR в дозі 50 мг/кг *

Досліджувана субстанція	Бали горизонтальної активності (хв)			Бали вертикальної активності (хв)			Бали пошукової активності (хв)		
	30	60	120	30	60	120	30	60	120
Контроль	47,3±2,1	25,5±1,7	21,6±1,8	10,3±1,1	7,5±0,9	4,1±0,7	18,7±1,9	16,8±1,8	11,3±1,3
Карфедон	72,3 [#] ±6,0	61,4 [#] ±6,7	49,4 [#] ±5,8	12,3±4,0	10,9±2,5	7,9±2,0	14,8±3,0	19,1±4,8	17,8±2,8
R-Карфедон	77,9 [#] ±5,7	80,4 [#] ±6,5	78,4 [#] ±7,1	10,0±1,5	12,5±3,2	11,6±4,0	15,5±2,9	16,4±3,6	17,8±4,7
S-Карфедон	56,3±5,7	43,3 [#] ±6,6	36,4±7,1	7,0±1,6	7,0±2,8	4,9±1,7	5,5 [#] ±1,5	7,8±4,2	11,5±2,8

M. L. Weischer, Psychopharmacology 1976; 50; 275.

P < 0,05 тест ANOVA з подальшим t-тестом Стюдента.

Таблиця 3

Ефективні дози досліджуваних сполук, відповідальних за однакову міорелаксантну активність¹ та болезаспокійливий ефект² у мишей-самців ICR

Досліджувана субстанція	ED ₅₀ (мг/кг)*			
	Міорелаксанта активність			Болеспокійливий ефект
	Тест Хімнея (Chimney)	Тракція	Тест Rota-Rod	Гаряча пластина
R-Карфедон	199±38	456±122	193±26	10±42
S-Карфедон	286±78	548±75	459±87	50±63

* Внутрішньочеревинне введення в дозах 50; 100; 250 і 500 мг/кг

¹ N. W. Dunham, et. al, J. Am. Pharm.Assoc, 46:208, 1957.

² N. B. Eddy, D.Leimbach, J. Pharmacol. Experimental Therapy, 1953, vol. 107, N 3, p. 358-393.

Одержані результати доводять високу терапевтичну цінність R-карфедону, що перевищує цінність рацемічного карфедону, оскільки на фармацевтичні властивості останнього негативно

впливає присутність S-карфедону, який характеризується нижчою, а в деяких експериментах значно слабшою активністю.