



(19) SU (11) 1197407 (13) A1
(51) 6 C 07 D 273/01, A 61 K 31/33

СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО СССР (ГОСПАТЕНТ СССР)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к авторскому свидетельству

1

2

(21) 3746258/04

(22) 01.06.84

(46) 27.05.95 Бюл. № 15

(71) Физико-химический институт АН УССР, Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР

(72) Богатский А.В.; Пукьяненко Н.Г.; Воронина Т.А.; Головенко Н.Я.; Гарибова Т.Л.; Карасева Т.Л.; Тимофеева С.Э.; Басок С.С.; Вальдман А.В.; Середенин С.Б.; Александровский Ю.А.; Любимов Б.И.

(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1978, т.1, с.77.

Богатский А.В. и др. Транквилизаторы 1,4-бензодиазепиновые и родственные структуры. Киев: Наукова Думка, 1980, с.160.

(54) N-(γ -АМИНОБУТИРИЛ)-1-АЗА-АМИНОБУТИРИЛ)-1-АЗА-4,7,10,13-ТЕТРАОКСАЦИКЛОПЕНТАДЕКАН-ГИДРОХЛОРИД, ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИАМНЕСТИЧЕСКОЙ, АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ И ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57)

SU 1197407 A1

Изобретение относится к органической химии, а именно к новому биологически активному соединению — N-(γ-аминобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан-гидрохлориду, обладающему антиамнестической, антигипоксической и противосудорожной активностью, которое может найти применение в медицине.

Целью изобретения является выявление новых свойств в ряду 1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекана.

Получение N-(γ-аминобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан-гидрохлорида (соединение 1).

К раствору 2,8 г (0,012 моль) N-карбобензоксиг-аминомасляной кислоты и 2,19 г (0,01 моль) аза-15-крауна-5 в 5 мл сухого хлористого метилена при охлаждении ледяной водой и энергичном перемешивании прибавляют 2,5 г (0,012 моль) дициклогексилкарбодиимида. Реакционную смесь выдерживают 12 ч при 20°C, после чего отфильтровывают осадок N,N'-дициклогексилмочевины. Фильтрат последовательно промывают 1 н. соляной кислотой, 1 н. водным раствором бикарбоната натрия и водой. Растворитель отгоняют в вакууме. Из остатка выделяют N-(карбобензоксиг-аминобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент — ацетон: гексан, 3:1) в виде масла. Выход 4,1 г (93,6%).

ИК-спектр: 1110 (C—O—C) 1640; 1720 (C=O); 3310–3380 см⁻¹ (NH).

Спектр ПМР: 7,22 с (5H, C₆H₅); 5,85 с (1H, NH); 4,97 с (2H, CH₂, C₆H₅); 3,53 м (22H, CH₂O, CH₂N, COCH₂); 2,28 м (2H, COCH₂, CH₂); 1,78 м (2H, CH₂, CH₂N).

Масс-спектр: m/e 438.

Найдено, %: C 60,00; H 7,41; N 6,05.

Вычислено, %: C 60,25; H 7,81; N 6,39.

Затем через суспензию 1 г 10%-ного Pd/C в 200 мл метанола при перемешивании магнитной мешалкой пропускают водород в течение 1 ч и вносят раствор 4,1 г полученного N-(карбобензоксиг-аминобутирил)-аза-15-крауна-5 в 50 мл метанола. Реакционную смесь перемешивают до прекращения выделения двуокиси углерода. По окончании реакции катализатор отфильтровывают, промывают несколько раз метанолом и к объединенным фильтратам прибавляют 10 мл 10%-ного раствора HCl в метаноле. Растворитель удаляют в вакууме при 40°C. К остатку прибавляют сухой ацетон и отфильтровывают выпавший гидрохлорид N-(γ-аминобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекана. Выход 3 г (95%).

ИК-спектр: 1115 (C—O—C); 1640 (C=O); 3320–3480 см⁻¹ (NH₂).

Спектр ПМР: 8,25 м (3H, NH₂); 3,54 м (20H, CH₂O, CH₂N); 3,04 м (2H, COCH₂); 2,54 м (2H, CH₂CH₂CH₂); 2,04 м (2H, CH₂CH₂N).

Масс-спектр: m/e 340.

Найдено: C 49,11; H 8,40; N 8,31.

Вычислено, %: C 49,33; H 8,52; N 8,22.

Соединение 1 испытывали на белых беспородных мышках-самцах массой 18–24 г и крысах-самцах массой 180–240 г при его внутрибрюшинном введении.

Антиамнестическое действие изучали на модели пассивного избегания с использованием электрошока в качестве амнестического агента по обычно применяемой для этой цели методике.

Методика состоит в следующем. Животное помещали в освещенный отсек экспериментальной камеры, которая состояла из двух отсеков: небольшого темного с электродным полом и большого освещенного.

В течение 2 мин регистрировали время пребывания животного в освещенном и темном отсеках. Затем в темном отсеке животное подвергали болевому воздействию однократного удара электрическим током 0,4 мА, что является приемом обучения.

Для получения амнезии использовали максимальный электросудорожный припадок (максимальный электрошок 50 Гц, 0,2 с). Проведение электрошока непосредственно после обучения вызывало стирание памятного следа. Тест на воспроизведение осуществляли через 24 ч после обучения: животное помещали в освещенный отсек камеры и регистрировали время пребывания в освещенном и темном отсеках в течение 2 мин.

При воспроизведении рефлекса пассивного избегания животные контрольной группы без амнезии проводили большую часть двухминутного периода в светлой части установки. Электрошок вызывал у животных амнезию, в результате чего мыши оставались большую часть времени в темном отсеке.

Синтезированное соединение вводили внутрибрюшинно за 40 мин до начала обучения. Антиамнестическое действие введенного вещества в дозе 50 мг/кг характеризовалось его способностью устранять стирающее действие электрошока на память, в результате чего время нахождения животных в светлой камере увеличивалось по сравнению с контролем. Аналогичное действие пираретама проявлялось в дозе 300 мг/кг (см. табл. 1), т.е. по величине эффективной дозы предлагаемое соединение превосходило пираретам в 6 раз. Кроме то-

го, преимуществом соединения 1 являлась его высокая эффективность воздействия на процесс обучения как до проведения сеанса электрошока, так и непосредственно после амнестического воздействия.

Антигипоксическое действие изучали в условиях острой гипобарической гипоксии, гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме, гемической гипоксии с нитритом натрия.

Соединение 1 значительно повышало устойчивость организма животных к трем видам кислородного голодания.

Антигипоксическое действие в условиях острой гипобарической гипоксии изучали в барокамере при подъеме животных со скоростью 50 м/с до площадки 11000 м. Определяли продолжительность жизни мышей на этой высоте. Использованная методика представляла собой жесткую модель острой кислородной недостаточности.

Соединение 1 обладало выраженным антигипоксическим эффектом, который значительно повышался с увеличением его дозы. Пирацетам в дозе 300 мг/кг увеличивал продолжительность жизни животных в 2,6 раза по сравнению с контролем, в то время как предлагаемое соединение в дозах 10 и 20 мг/кг удлиняло жизнь мышей в 3,3 и 6 раз соответственно (см. табл. 2).

Защитное действие синтезированного соединения 1 от гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме изучали в гермокамере объемом 250 мл и в дозах 10 и 20 мг/кг. Соединение увеличивало выживаемость животных на 20 и 30% соответственно, в то время как такое же действие пирацетам оказывал в дозе 300 мг/кг.

Гемическую гипоксию вызывали внутрибрюшинным введением 300 мг/кг нитрита натрия.

Соединение вводили в дозе 50 мг/кг, в результате чего время жизни мышей удлинялось на 50% в сравнении с контролем.

Противосудорожную активность изучали по тестам антагонизма с коразолом, ареколином, стрихнином, предупреждения максимального электросудорожного при-

падка у мышей по общепринятым методикам.

Спектр противосудорожного действия предлагаемого соединения в значительной степени был сходен с активностью препаратов бенздиазепинового ряда (см. табл. 3), но имел свои особенности. Следует отметить высокую противосудорожную активность предлагаемого соединения по антагонизму со стрихнином, ареколином, ЭД₅₀ по этим видам действия значительно ниже в сравнении с дифенилгидантоином и на уровне феназепама.

Синтезированное соединение проявляло равную активность с феназепамом и по предупреждению судорог, вызванных максимальным электрошоком. Предлагаемое соединение существенно отличалось от препаратов бенздиазепинового ряда отсутствием нежелательного миорелаксанта действия.

Преимуществом синтезированного соединения являлся анксиолитический эффект, который изучали на крысах при столкновении питьевого и оборонительного рефлексов в условиях конфликтной ситуации. Соединение обладало мягким анксиолитическим действием: в дозе 20 мг/кг увеличивалось количество взятой воды в 3 раза по сравнению с контролем. Предлагаемое соединение в условиях конфликтной ситуации оказывало сходное с седуксеном действие на двигательную активность (см. табл. 4). Транквилизирующее действие проявлялось также в снижении агрессивности животных в 2 раза по сравнению с контролем в дозе 50 мг/кг [контрольные животные 9,0(7,8-10,2), опытные 4,4(2,7-6,1)]. Агрессивность оценивали по количеству драк пар мышей по общепринятой методике.

Токсичность изучали при постоянной (22°C) температуре окружающей среды на индивидуально содержащихся мышах. Оценку результатов проводили через 24 ч после введения вещества. ЛД₅₀ равно 800 мг/кг.

Т а б л и ц а 1

Антиамнестическое действие N-(γ-аминобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан-гидрохлорида

Вещество	ЭД ₅₀ , мг/кг	Время, проведенное в светлом отсеке, с		Латентное время при воспроизведении с амнезией, с
		до обучения	при воспроизведении после амнезии	
Контроль	—	25,5 (21,7-29,3)	55 (42,6-67,4)	16,8 (11,5-22,1)

Продолжение табл 1

Вещество	ЭД ₅₀ , мг/кг	Время проведенное в свет- лом отсеке, с		Латентное время при вос- произведении с амнезией, с
		до обучения	при воспроиз- ведении по- сле амнезии	
N-(γ-Аминобутирил)- -1-аза-4,7,10,13-тетраокса- циклопентадекан-гидро- хлорид	50	26,3 (22,0-30,6)	101,6 (83,4- 119,8)	97,5 (61,2- 133,8)
Пирацетам	300	30,0 (27,8-33,2)	82 (67,9-96,3)	71,8 (57,5-85,9)

Т а б л и ц а 2

Антигипоксическое действие N-(γ-аминобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан-гидрохлорида

Вещество	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни животных, %		
		Гипобариче- ская гипоксия	Гипоксия с ги- перкапнией в гермообъеме	Гемическая гипоксия
Контроль	—	100	100	100
N-(γ-Аминобутирил)- -1-аза-4,7,10,13-тетраок- сациклопентадекан- гидрохлорид	10	330 (310-350)	120 (80-160)	—
	20	600 (380-820)	130 (100-160)	—
	50	—	—	150,9 (120-181)
Пирацетам	300	260 (160-360)	130 (100-160)	113,4 (97-129)

Т а б л и ц а 3

Спектр противосудорожных эффектов N-(γ-аминобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан-гидрохлорида

Вещество	Антагонизм			Предупреж- дение судорог при максималь- ном элект- рошоке (ЭД ₅₀)	Нарушение координа- ции движе- ний (ЭД ₅₀)
	с коразо- лом (ЭД ₅₀)	со стрихни- ном (ЭД ₅₀)	с ареколи- ном (ЭД ₅₀)		
N-(γ-Аминобутирил)- -1-аза-4,7,10,13-тетра- оксациклопентадекан- гидрохлорид	20 (18,2- 24,8)	32 (22-46,4)	20 (15,2- 24,8)	10 (8,8-20,5)	—
Дифенилгидантоин	149,8 (128- 175)	235 (221- 249)	—	12,8 (10,8- 15,1)	780 (634- 959)
Феназепам	0,037 (0,026-0,052)	24,0 (10,1-57,6)	10,2 (6,2-16,1)	10,2 (2,4-18,5)	2,1 (1,5-2,9)

Т а б л и ц а 4

Анксиолитическое действие N-(γ -аминобутирил)-1-аза-4,7,10,13-тетраоксациклопентадекан-гидрохлорида

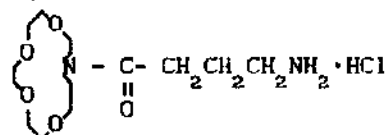
Вещество	Доза, мг/кг	Показатели поведения		
		число взятий воды	подходы к по- илке	двигательная активность
N-(γ -Аминобутирил)- -1-аза-4,7,10,13-тетраок- сациклопентадекан- гидрохлорид	20	9,4 (8,7-11,1)	4,4 (1,5-7,3)	12 (6,1-17,9)
Контроль	—	3,2 (2,3-4,1)	18,4 (14,2-22,6)	32 (27,6-36,4)
Пирацетам	300	9,5 (6,4-12,6)	25,2 (16,9-33,5)	48,7 (37,2-60,2)
Седуксен	2	14,2 (6,8-22,4)	7,8 (2,8-12,8)	11,1 (3,8-18,6)

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

N-(γ -АМИНОБУТИРИЛ)-1-АЗА-4,7,10,13-ТЕТРАОКСАЦИКЛОПЕНТА-ДЕКАН-ГИДРОХЛОРИД, ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИАМНЕСТИЧЕСКОЙ, АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ И ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

N-(γ -Аминобутирил) -1-аза-4,7,10,13-

тетраоксациклопентадекан - гидрохлорид формулы



обладающий антиамнестической, антигипоксической и противосудорожной активностью.

Редактор М.Кузнецова

Техред М.Моргентал

Корректор О.Кравцова

Заказ 402

Тираж

Подписное

НПО "Поиск" Роспатента
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

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

