



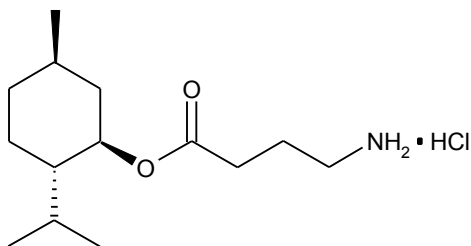
УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **103786**(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/025 (2006.01)**A61P 25/08** (2006.01)**A61P 25/20** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ****(21)** Номер заявки: **u 2015 07318****(22)** Дата подання заявки: **20.07.2015****(24)** Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.12.2015****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.12.2015, Бюл.№ 24****(72)** Винахідник(и):**Кравченко Ірина Анатоліївна (UA),
Нестеркіна Марія Володимирівна (UA)****(73)** Власник(и):**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.І. МЕЧНИКОВА,
вул. Дворянська, 2, м. Одеса, 65082 (UA)****(54) 2-ІЗОПРОПІЛ-5-МЕТИЛЦИКЛОГЕКСИЛ 4-АМІОБУТИРАТ ГІДРОХЛОРИД, ЩО ПРОЯВЛЯЄ
ПРОТИСУДОМНУ ТА СЕДАТИВНУ АКТИВНІСТЬ****(57)** Реферат:

2-Ізопропіл-5-метилциклогексил 4-аміобутират гідрохлорид формули:



як сполука, що має протисудомну та седативну активність.

UA 103786 U

Корисна модель належить до фармацевтичної та медичної хімії і стосується синтезу та дослідження нейротропних властивостей 2-ізопропіл-5-метилциклогексил 4-амінобутират гідрохлориду.

Пошук нових нейротропних речовин є одним із найважливіших напрямків медичної хімії. Особлива увага дослідників сконцентрована на отриманні молекул із заданою активністю, базуючись на сполуках природного походження.

Останніми роками при пошуку нових нейротропних засобів значний науковий та практичний інтерес зосереджено на дослідженні похідних ГАМК-ергічних фенолів, зокрема похідних ментолу - агоніста ГАМК-ергічної системи (див. Zhang X-B. A-type GABA receptor as a central target of TRPM8 agonist menthol / Zhang X-B, P. Jiang, N. Gong [et al.] // PLoS ONE. - 2008. - № 3. - P. 1-11). Саме ментол та його естери широко використовуються в медичній практиці як заспокійливі засоби, яскравим прикладом є препарат валідол (розчин ментолу в метиловому естері ізовалеріанової кислоти) та корвалол, складовою частиною якого також є ментол.

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) - основний нейромедіатор, який приймає участь у процесах центрального гальмування. Збудливість, нервозність, чутливість тварин і людини до стресу пов'язані, в першу чергу, з цією амінокислотою. Чимало зусиль спрямовано на створення лікарського препарату, основним компонентом якого є власне ГАМК. Обмеженість застосування таких засобів полягає в їхній низькій біодоступності, що пояснюється високою полярністю - при фізіологічних значеннях pH такі речовини існують у вигляді цвіттер-іонів, внаслідок чого погано проникають через гематоенцефалічний бар'єр (див. Сытинский И.А. Гамма-аминомасляная кислота - медиатор торможения / И.А. Сытинский. - Ленинград: Наука, 1977. - 139 с.).

γ-Аміномасляна кислота знімає збудження, демонструє заспокійливу дію, її можна приймати також як транквілізатор без ризику розвитку звикання. Препарати на основі ГАМК використовують в комплексному лікуванні епілепсії та артеріальної гіпертензії.

У сучасній медичній та фармацевтичній хімії при цілеспрямованому пошуку нових лікарських засобів із заданою фармацевтичною дією значну увагу приділяють створенню естерів біологічно активних речовин. Такий підхід базується на здатності естерів легко проникати крізь біологічні мембрани навіть за наявності складної макромолекулярної структури (див. Багметова В.В. Сравнительное экспериментальное изучение ноотропных свойств аналога ГАМК фенибута и его метилового эфира / В.В. Багметова, Л.Е. Бородин, И.Н. Тюренков и др. // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 10. - С. 467-471).

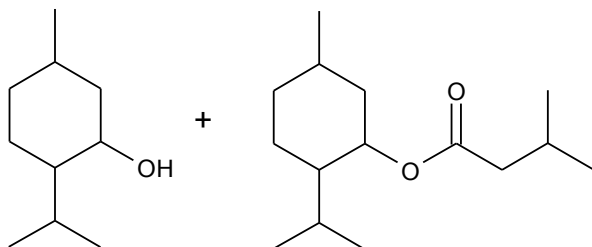
Окрім відносно високої біодоступності та ефективності, використання естерів дозволяє прогнозувати пролонгованість дії лікарських препаратів за рахунок повільного гідролізу під дією ендогенних естераз. Виходячи із вищевикладеного, доцільним є отримання естеру на основі ментолу та гамма-аміномасляної кислоти як потенційного нейротропного засобу.

Спираючись на вищезгадані факти, метою створення метилового естеру γ-аміномасляної кислоти є необхідність отримання сполуки, яка поєднує в собі властивості обох вихідних речовин.

Обидва компоненти, використані для синтезу нової речовини, що заявляється (ментол та γ-аміномасляна кислота), законодавчо дозволені для застосування в медичній практиці.

Невідомо використання 2-ізопропіл-5-метилциклогексил 4-амінобутират гідрохлориду як сполуки, що проявляє протисудомну та седативну активність.

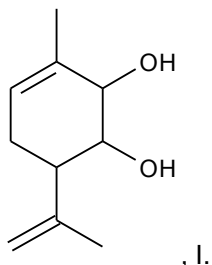
Найближчим аналогом за структурою до заявленої сполуки є фармакопейний препарат - валідол, який проявляє седативний ефект (див. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Т. 1 / М.Д. Машковский. - М.: Новая волна, 2002. - 540 с.). Валідол є 25-30 % розчином ментолу в метиловому естері ізовалеріанової кислоти:



Валідол заспокійливо впливає на ЦНС, проявляє помірну рефлекторну судинорозширювальну дію та широко застосовується при неврозах, істерії, закахуванні і легких нападах стенокардії. При сублінгвальному прийомі терапевтичний ефект в середньому настає через 5 хвилин, при цьому до 70 % препарату вивільнюється протягом 3 хвилин (див. Самаренко В.Я. Химическая технология лекарственных субстанций. Текст лекций / В.Я.

Самаренко, О.Б. Щенникова. - СПб.: Изд-во СПХФА, 2010. - 236 с.). При застосуванні валідолу використовується сублінгвальний спосіб введення, який забезпечує швидке всмоктування препарату до системного кровообігу, та це водночас призводить до короткого часу дії препарату.

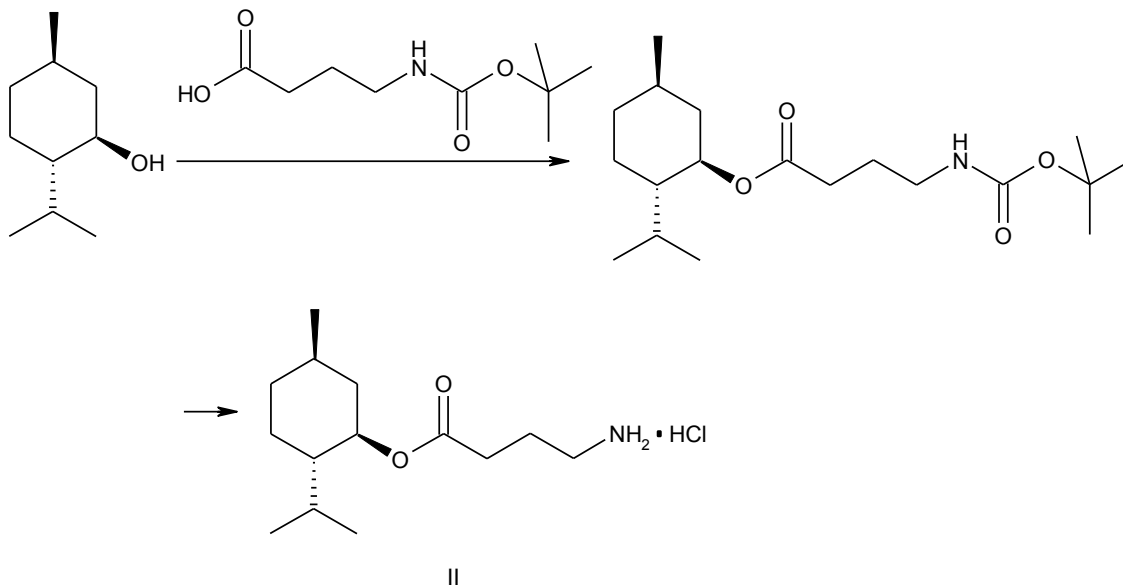
Відома сполука 3-метил-6-(проп-1-ен-2-іл)циклогекс-3-ен-1,2-діол (сполука I) була вибрана прототипом (див. Патент RU № 2355390, МПК А61К 31/015, А61Р 25/08, опубл. 20.05.2009).



Авторами проведено дослідження фармакологічної активності сполуки I та виявлено, що дана сполука виявляє протисудомну дію в тестах "коразолових", "нікотинних" судом та ареколіновий тремор. Однак, отримані результати досліджень відображають попередження судом сполукою I лише через 1 годину після її введення, тобто відсутні результати щодо вивчення дії вказаної сполуки у часі.

В основу корисної моделі поставлена задача розширення спектра сполук з пролонгованою активністю та низькою токсичністю, що мають протисудомну та седативну активність.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу 2-ізопропіл-5-метилциклогексил 4-амінобутират гідрохлориду (сполука II), із подальшим дослідженням його протисудомної та седативної активності. Синтез сполуки II, яка заявляється, проводили відповідно до схеми:



Новим у корисній моделі є те, що синтезована нова сполука проявляє виражену протисудомну та седативну активність. Позитивних результатів щодо отримання та використання сполуки, що заявляється, не дав пошук в патентній та непатентній хімічній літературі, зокрема в базах даних PubChem, ChemSpider та SPRESI Bases.

Приклад 1.

Синтез 2-ізопропіл-5-метилциклогексил 4-амінобутират гідрохлориду (II).

В круглодонну колбу, обладнану магнітною мішалкою, поміщають 0,5 г (3,2 ммоль) (-)-ментолу в 10 мл суміші CH_2Cl_2 - CH_3CN (1:1), додають 0,662 г (3,26 ммоль) N-Вос-гамма-аміномасляної кислоти та 0,097 г (0,794 ммоль) 4-диметиламінопіридину. Реакційну суміш охолоджують до 0°C та по краплям додають 0,727 г (3,53 ммоль) 1,3-дихлоргексилкарбодііміду в 2 мл CH_2Cl_2 . Розчин перемішують 15 годин, згодом відфільтровують білий осад, фільтрат послідовно промивають 1 н. HCl , 10 % NaHCO_3 та водою. Органічний шар висушують над безводним сульфатом натрію та випарюють. N-кінцеву захисну групу видаляють відповідно до методики (див. Гершкович А.А. Синтез пептидов. Реагенти и методы / А.А. Гершкович, В.К. Кибирев. - К.: Наук, думка, 1987. - 264 с.). Вихід: 96 %; $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$; М.М. = 277,5.

Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д: 0,67 (д, 3H), 0,81-0,84 (м, 7H), 0,87-0,93 (м, 1H), 0,96-1,01 (м, 1H), 1,27-1,32 (м, 1H), 1,40 (м, 1H), 1,59 (м, 2H), 1,76 (т, 2H), 1,82 (д, 1H), 2,37 (м, 2H), 2,74 (т, 2H), 4,53-4,59 (тд, 1H). Мас-спектр, m/z : 242 (M^+). ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 3021 ($\nu(\text{NH}_3^+)$); 2957-2868 ($\nu(\text{C-H})$); 1721 ($\nu(\text{C=O})$); 1573, 1604 ($\delta(\text{NH}_3^+)$). УФ-спектр, нм: 284.

- 5 Для проведення фармакологічних досліджень в роботі використовувались безпородні миші-самці масою 18-22 г. Гостра токсичність сполуки II визначалась при одноразовому пероральному введенні; показано, що сполука II є малотоксичною речовиною, для якої значення LD_{50} становить 2700 мг/кг (див. Аликбаева Л.А. Новый справочник химика и технолога. Радиоактивные вещества. - Вредные вещества. Гигиенические нормативы / Л.А. Аликбаева, М.А. Афонин, А.П. Ермолаева-Маковская и др. - СПб.: Профессионал, 2005. - 1142 с.).

Приклад 2.

Протисудомна активність сполуки II.

- 15 Протисудомну активність вивчали на моделі гострих генералізованих судом з реєстрацією мінімальних ефективних доз коразолу, які викликають клоніко-тонічні судоми (ДКТС) та тонічну екстензію (ДТЕ) у експериментальних тварин при його внутрішньовенній інфузії. Вивчення протисудомної активності сполуки II проводили в інтервалі 0,5-96 годин при пероральному введенні в дозах 87-1350 мг/кг. Протисудомну активність оцінювали за збільшенням мінімальних ефективних доз коразолу (МЕД), порівняно з контрольною групою. Було показано, що сполука II в інтервалі вищевказаних доз проявляє дозозалежний ефект (див. табл. 1).

20

Таблиця 1

Доза, мг/кг		87	175	350	700	1350	Контроль
МЕД коразолу, % від контролю	ДКТС	147 \pm 4,7	170 \pm 4,0	195 \pm 4,3	200 \pm 5,7	200 \pm 6,2	100 \pm 5,3
	ДТЕ	144 \pm 5,3	158 \pm 2,8	186 \pm 6,0	183 \pm 4,0	217 \pm 4,2	100 \pm 5,1

- 25 Із даних таблиці 1 видно, що досліджувана сполука викликає дозозалежну протисудомну активність, що проявляється як зростання значень ДКТС та ДТЕ при збільшенні дози сполуки II. Вже при концентрації 175 мг/кг сполука II демонструє протисудомну активність, яка складає 170 % та 158 % за ДКТС та ДТЕ, відповідно (у порівнянні із контролем). Для дози 175 мг/кг було проведено дослідження динаміки протисудомної активності в інтервалі 0,5-96 годин після одноразового перорального введення (див. табл. 2).

Таблиця 2

Час, год.	МЕД коразолу, % від контролю	
	ДКТС	ДТЕ
0,5	109 \pm 3,3	114 \pm 4,1
1	152 \pm 2,8	167 \pm 4,0
3	167 \pm 3,0	167 \pm 3,7
6	164 \pm 4,2	169 \pm 5,3
18	191 \pm 2,9	196 \pm 3,3
24	186 \pm 4,5	189 \pm 3,7
48	155 \pm 2,7	161 \pm 4,0
72	139 \pm 3,1	142 \pm 2,9
96	133 \pm 4,0	142 \pm 4,2
Контроль	100 \pm 5,0	100 \pm 4,2

- 30 Відповідно до таблиці 2 максимум протисудомної активності синтезованого естеру II припадає на 18 годину після одноразового перорального введення та складає 191 % та 196 % за ДКТС та ДТЕ, відповідно. Слід підкреслити, що терапевтичний ефект сполуки II зберігається і на тривалих проміжках часу - 24-96 годин, що є свідченням пролонгованої дії метилового естеру γ -аміномасляної кислоти.

35 Приклад 3.

Седативна активність сполуки II.

- 40 Седативну активність сполуки II вивчали за допомогою тесту "відкрите поле" в інтервалі 1-6 годин при одноразовому пероральному введенні дозою 175 мг/кг, порівнюючи із еквімолярною кількістю ментолу та γ -аміномасляної кислоти. Для визначення седативної активності реєстрували кількість горизонтальних та вертикальних переміщень мишей протягом 3 хвилин.

Як видно із наведених даних (див. фіг. 1), синтезована сполука II має пролонговану седативну активність, про що свідчить зниження кількості горизонтальних переміщень мишей в 2-2,5 рази відносно контрольних значень протягом 6 годин досліджу. Отримані дані також демонструють, що седативна активність сполуки II не є простою сумою седативної дії ментолу та γ -аміномасляної кислоти.

Дослідження вертикальних переміщень мишей в тесті "відкрите поле" підтверджує наявність пролонгованої седативної активності у сполуки II, про що свідчить зниження кількості вертикальних переміщень мишей в 5-10 разів відносно контрольних значень протягом 6 годин досліджу (див. фіг. 2).

Приклад 4.

Дослідницька активність сполуки II.

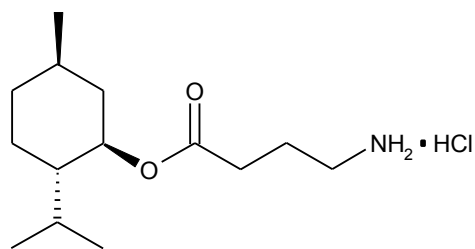
Дослідницьку активність сполуки II вивчали за допомогою тесту "відкрите поле" в інтервалі 1-6 годин при одноразовому пероральному введенні дозою 175 мг/кг, порівнюючи із еквімолярною кількістю ментолу та γ -аміномасляної кислоти. Для визначення дослідницької активності реєстрували кількість заглядань мишей до отворів протягом 3 хвилин.

Вивчення дослідницької активності мишей під дією сполуки II показало, що метиловий естер γ -аміномасляної кислоти практично повністю пригнічує вказану активність протягом 6 годин після одноразового перорального введення (див. фіг. 3). Наведені порівняльні дані свідчать, що ментол та γ -аміномасляна кислота навпаки, збільшують дослідницьку активність експериментальних тварин. Цей факт є доказом наявності у синтезованої сполуки II власного спектра фармакологічної активності, що відрізняється від активності сполук, які входять до її складу.

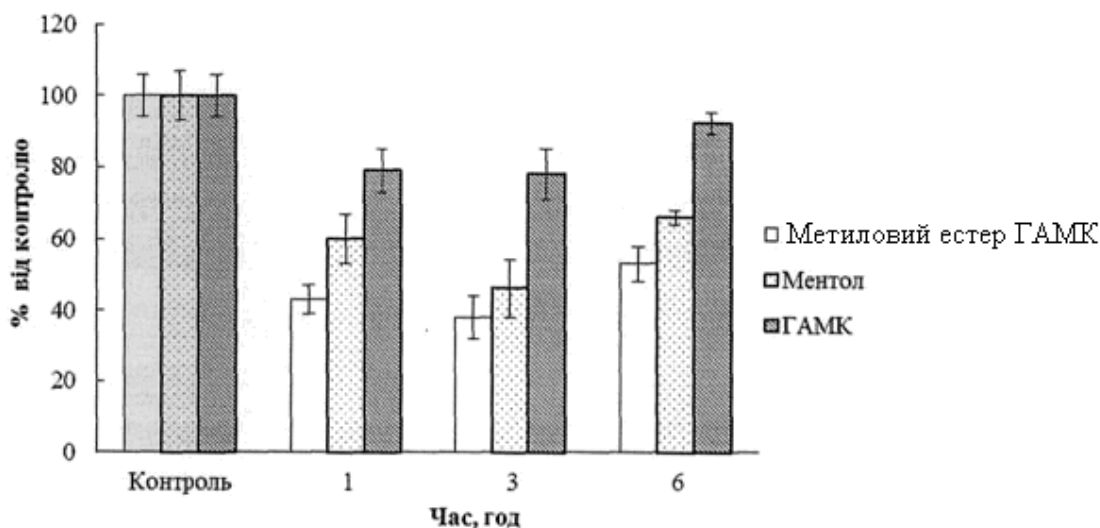
Технічний результат корисної моделі, що заявляється, полягає у синтезі нової малотоксичної сполуки 2-ізопропіл-5-метилциклогексил 4-амінобутират гідрохлориду, що має пролонговану протисудомну та седативну активність.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

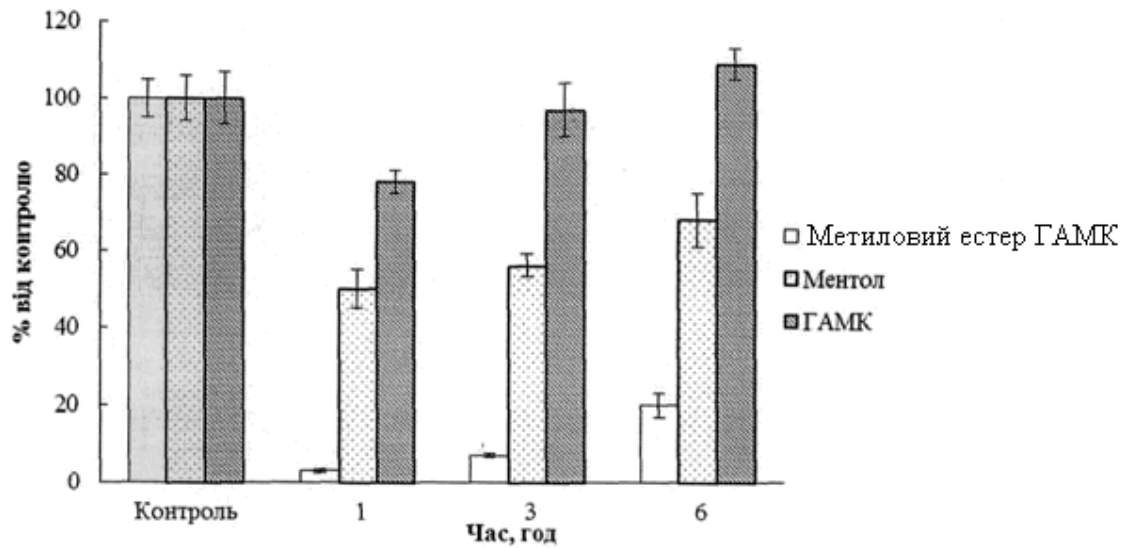
2-Ізопропіл-5-метилциклогексил 4-амінобутират гідрохлорид формули:



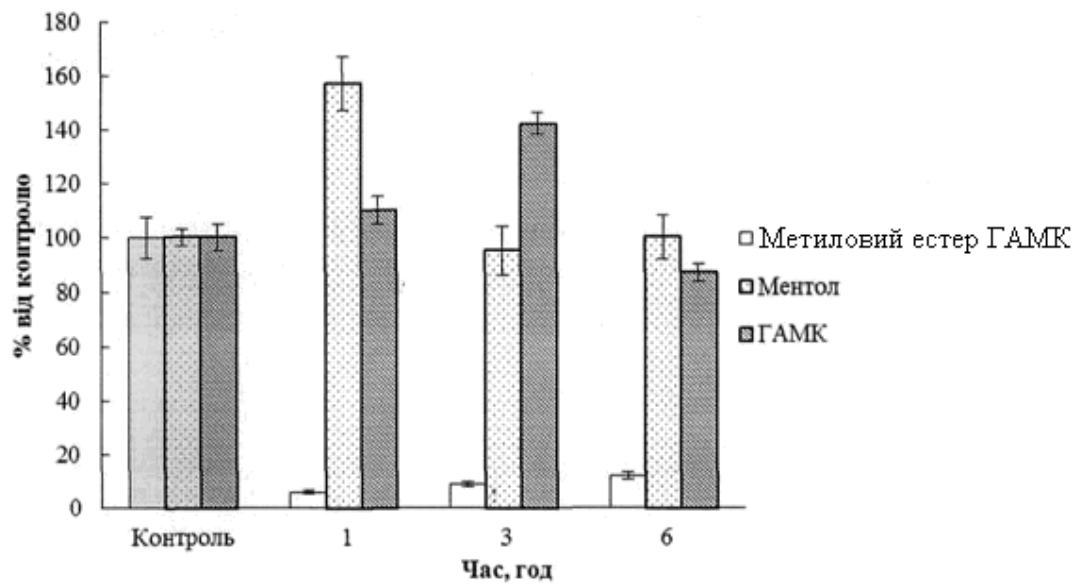
як сполука, що має протисудомну та седативну активність.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601