



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97765** (13) **U**

(51) МПК (2015.01)

**C07D 295/084** (2006.01)

**C07C 13/00**

**A61K 31/13** (2006.01)

**A61K 31/075** (2006.01)

**A61K 31/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 08402**

(22) Дата подання заявки: **24.07.2014**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.04.2015**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.04.2015, Бюл.№ 7**

(72) Винахідник(и):

**Короткий Юрій Васильович (UA),  
Степанюк Георгій Іванович (UA),  
Коваль Богдан Олександрович (UA),  
Степанюк Наталія Георгіївна (UA),  
Смертенко Олена Аронівна (UA)**

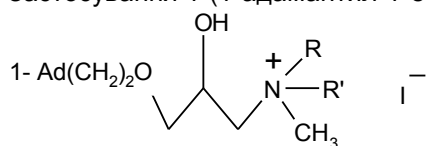
(73) Власник(и):

**ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН  
УКРАЇНИ,  
вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA),  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. І.  
ПИРОГОВА,  
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)**

(54) **ЗАСТОСУВАННЯ 1-(1-АДАМАНТИЛ-1-ЕТОКСИ)-3-(N-МЕТИЛДІАЛКІЛАМОНІЙ)-2-ПРОПАНОЛ  
ЙОДИДІВ ЯК ЗАСОБІВ, ЯКІ МАЮТЬ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ**

(57) Реферат:

Застосування 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метилдіалкіламоній)-2-пропанол йодидів формули



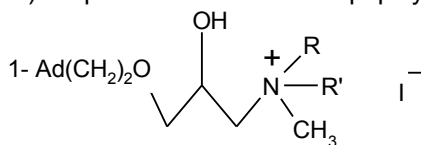
II - III

як засобів, які мають церебропротекторну дію.

UA 97765 U



Корисна модель належить до органічної хімії, конкретно до похідних 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метилдіалкіламоній)-2-пропанолів загальної формули,



II - III

де R=R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (II), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (III)

5 як засобів, які мають церебропротекторну дію.

Однією з актуальних проблем сучасної клінічної медицини є проблема цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ).

10 Смертність від ЦВЗ уже протягом декількох десятиріч займає друге місце в структурі загальної смертності в Україні. За даними МОЗ України гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) у 48 % хворих відмічається гепімарез, у 22 % - параліч, у 18 % - афазія. У 32 % - виражена депресія, 24-53 % хворих повністю або частково потребують сторонньої допомоги.

15 В Україні близько 80 % людей, які пережили інсульт є інвалідами. Наслідком цього є великі економічні втрати, які складають 4 % бюджету охорони здоров'я країни [1, 2]. Паталогічні стани головного мозку, такі як інсульт, хронічна цереброваскулярна недостатність, постгіпоксична енцефалопатія, нейроінфекції, ураження мозку дегенеративного характеру призводять до порушення когнітивних функцій (пам'яті, здатності до навчання, аналізу та прийняття рішень і зниження соціальної активності людей [1].

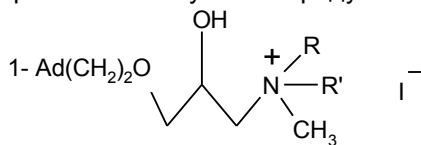
20 Нові підходи до лікування цереброваскулярних захворювань включають рекомендації щодо проведення тромболізу на ранньому етапі, застосування антикоагулянтів (гепарин, фраксипарин та ін.), антиагрегантів (аспірин, плавікс, трентал та ін.) та засобів, які покращують мозковий кровотік (вінпоцетин, серміон, цинаризин). Однак їх повноцінне використання не завжди задовольняє клініцистів внаслідок недостатньої ефективності, протипоказань, побічних ефектів [3].

25 Як препарат порівняння вибрано пірацетам, який широко застосовується в профілактиці та лікуванні захворювань головного мозку [4].

Наведені дані вказують на актуальність пошуку хімічних речовин, перспективних для створення більш ефективних та безпечних церебропротекторів.

Задачею корисної моделі є пошук хімічних сполук з вираженою церебропротекторною активністю з метою розширення арсеналу сучасних лікарських засобів зазначеної дії.

30 Поставлена задача була вирішена застосуванням ряду сполук загальної формули:

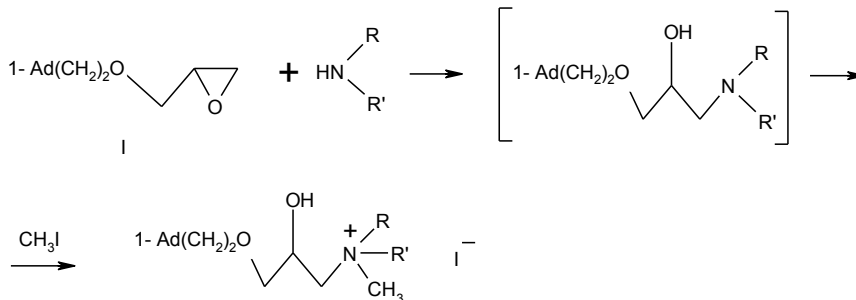


II - III

де R=R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (II), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (III)

Сполука III, яка має помірну спазмолітичну дію, була описана нами в роботі [5].

Зазначені сполуки одержують наступним шляхом:



II - III

де R=R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (II), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (III)

35

Шляхом взаємодії гліцидилового етеру (I) в спиртовому середовищі з вторинними амінами утворюються відповідні адамантанвмісні похідні алкоксидіалкіламінопропанолу, які далі обробляють йодистим метилом в ацетоні, отримуючи кінцеві сполуки (II-III).

Корисна модель ілюструється наступними прикладами.

5 Приклад 1. Синтез 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метилдіалкіламоній)-2-пропанол йодидів.

Суміш 2,36 г (0,01 моль) епоксиду (I) та 0,78 г (0,011 моль) аміну (піролідін, морфолін) в 5 млізопропанолу гріють на водяній бані 6-8 год. Реакційну суміш випаровують в вакуумі, залишок розчиняють в 10 мл ацетону, додають 2,12 г (0,015 моль) йодистого метилу, гріють на водяній бані 10 год., охолоджують, додають 10 мл діетилового етеру, витримують при температурі

10 +5+8 °С (20 год.). Осад фільтрують. Промивають діетиловим етером.

1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метилпіролідиній)-2-пропанол йодид (II).

Вихід: 3,27 г (73 %). Т. топл. 128-131 °С.

Знайдено, %: С - 53,45; Н - 8,07; І - 28,23; N-3,11.

Вирахувано, %: С - 53,42; Н - 8,08; І-28,21; N-3,07

15 ПМР спектр (ДМСО- $d_6$ , м.ч., ТМС): 1,32 т (2Н,  $\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 1,48 с (6Н, 3х $\text{CH}_2$ ), 1,63 кв (6Н, 3х $\text{CH}_2$ ), 1,90 с (3Н, 3хСН), 2,04 м (4Н,  $(\text{CH}_2)_2$  пірол.), 3,11 с (3Н,  $\text{NCH}_3$ ), 3,42-3,60 м (6Н,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ ), 3,41 м (2Н,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,52 м (1Н, СН), 5,48 д (1Н, ОН).

1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метилморфоліній)-2-пропанол йодид (III).

Вихід: 4,03 г (68 %). Т. топл. 171-1740 °С.

20 Знайдено, %: С - 51,61; Н - 7,79; І - 27,26; N-3,00.

Вирахувано, %: С - 51,60; Н - 7,74; І - 27,26; N-3,01.

ПМР спектр (ДМСО- $d_6$ , м.ч., ТМС): 1,32 т (2Н,  $\text{CH}_2\text{Ad}$ ), 1,48 с (6Н, 3х $\text{CH}_2$ ), 1,64кв (6Н, 3х $\text{CH}_2$ ), 1,91 с (3Н, 3хСН), 3,23 с (3Н,  $\text{NCH}_3$ ), 3,25-3,62 м (10Н, м,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3 \text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 3,92 (4Н, м,  $(\text{CH}_2)_2$ Оморфолін, 4,24 (1Н, м, СН), 5,48 (1Н, Д, ОН).

25 Приклад 2. Вивчення церебропротекторної дії 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метилдіалкіламоній)-2-пропанол йодидів (II-III).

Дослідження проведено на 49 нелінійних щурах обох статей масою 180-230 г. Гостре порушення мозкового кровотоку (ГПМК) моделювали шляхом двобічної оклюзії загальних сонних артерій. Лігатури під судини підводили в умовах хлоралгідратового (350 мг/кг в/оч) наркозу, перев'язку судин проводили після виходу тварин з наркозу (у стані легкої седації). Сполуки (II) (10 мг/кг) та (III) в дозах 1,0; 5,0; 10,0 та 20,0 мг/кг, як і препарат порівняння пірацетам (500 мг/кг) вводили одноразово групі тварин (n=7) внутрішньочеревинно за 30 хв. до моделювання ГПМК. Тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість 0,9 % розчину NaCl. Спостереження велось протягом 48 год. Ступінь церебропротекторного ефекту досліджуваних речовин оцінювали за динамікою показника летальності (%). Цифрові дані обробляли методом  $\chi^2$  (С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. Статистика в науке и бизнесе: Практическое руководство. - К.: Морион, 2002. - 640 с.), а при нульовому та 100 % результатах - за методам, описаним Р.Б. Стрелковым "Статистические таблицы для экспресс-расчетов стандартной ошибки и доверительных границ при нулевом и 100 % значении показателей экспериментальных и клинических данных". - Обнинск, 1982. - 14 с.). Зміни показників вважали вірогідними при  $p \leq 0,05$ .

Результати дослідження наведено у таблиці 1.

45 Із даних, наведених у табл. 1, видно, що в контрольній групі тварин більше половини (57,1 %) щурів з ГПМК загинула через 6 год. після моделювання патологічного стану, що можна вважати критичним періодом експерименту. При цьому 100 % летальність щурів з ГПМК мала місце на 24 год. спостереження.

Вплив сполук (II), (III) та пірацетаму на летальність щурів з гострим порушенням мозкового кровооточу (ГПМК) n=7

Сполука	Доза, мг/кг	Динаміка летальності (%) через:						
		1 год.	2 год.	4 год.	6 год.	12 год.	24 год.	48 год.
ГПМК без лікування (контроль)	-	28,6	42,9	42,9	57,1	85,7	100	100
Пірацетам	500,0	14,2	14,2*	42,9	42,9	71,4	85,7	100
(II)	10,0	0*	0* <sup>#</sup>	14,2* <sup>#</sup>	14,2**	42,9* <sup>#</sup>	42,9* <sup>#</sup>	85,7
(III)	1,0	0*	0*	14,2* <sup>#</sup>	14,2* <sup>#</sup>	57,1*	57,1* <sup>#</sup>	85,7
	5,0	0*	14,2*	14,2* <sup>#</sup>	14,2* <sup>#</sup>	42,9* <sup>#</sup>	42,9* <sup>#</sup>	42,9* <sup>#</sup>
	10,0	0*	0*	0*	0* <sup>#</sup>	57,1*	57,1* <sup>#</sup>	57,1* <sup>#</sup>
	20,0	14,2*	14,2*	28,6*	28,6*	57,1*	57,1* <sup>#</sup>	85,7

Примітки:

- 1) \* -  $p \leq 0,05$  відносно контролю;
- 2) # -  $p \leq 0,05$  відносно пірацетаму.

5 На тлі превентивного введення пірацетаму (500 мг/кг) спостерігалась певна тенденція до зниження ( $p > 0,05$ ) показника летальності щурів з ГПМК, за винятком 2 год. експерименту, коли показник летальності тварин під дією вказаного лікарського засобу був вірогідно нижчим втретє, відносно контролю.

10 На відміну від пірацетаму під впливом сполук (II) (10 мг/кг) та (III) (1-10 мг/кг) спостерігалась виразна захисна дія на ішемізований мозок, що проявлялось як вірогідним зниженням показника летальності щурів з ГПМК, так і відстроченням їх загибелі. На тлі дії (II) летальність тварин у критичний період експерименту вірогідно знизилась в 4 рази, а під впливом (III) протягом перших 6 год. цереброваскулярної патології летальність тварин не спостерігалась. При цьому частина тварин з ГПМК, які отримували (II) та (III) зберігала життєдіяльність більше 48 год. спостереження в той час, як у контролі 100 % летальність відмічена на 24 год. експерименту.

15 Превентивне введення щурам з ГПМК сполуки (III) в дозах 1,0, 5,0 та 20,0 мг/кг виявилось менш ефективним, ніж у дозі 10,0 мг/кг. Тому, дозу сполуки (III) 10,0 мг/кг слід вважати оптимальною.

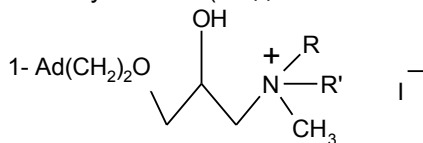
20 Таким чином, на підставі результатів проведеного дослідження можна зробити висновок, що 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метилдіалкіламоній)-2-пропанол йодидам (сполуки (II) (10 мг/кг) та (III) (1-20 мг/кг)), притаманна виразна церебропротекторна дія, за величиною якої вони значно переважають пірацетам (500 мг/кг).

Джерела інформації:

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.
2. Бучакчийская И.М., Томах Н.В. Особенности диагностики и лечения сосудистых когнитивных нарушений. /Здоров'я України / Квітень 2007. № 8 (165). - С. 51.
- 25 3. Жаріков О.Й. Як попередити інсульт при фібриляції передсердь. /Здоров'я України / Червень 2006. № 24/1. - С. 63.
4. М.Д. Машковский. Лекарственные средства. - М.: "Новая волна", 2006. - 1206 с.
5. Т.П. Притула, О.В. Пушишева, Ю.В. Короткий, М.А. Мохорт, М.О. Лозинський. Синтез та спазмолітична активність (ди)гідрохлоридів та четвертинних солей деяких адамантиловмісних похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу // Журн. орг. фарм. хімії. - 2010. - Т. 8. - В. 1(29). - С. 25-29.
- 30

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метилдіалкіламоній)-2-пропанол йодидів формули



5

II - III

де R=R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (II), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (III),  
як засобів, які мають церебропротекторну дію.

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

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

---

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