



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **153961** (13) **U**
(51) МПК (2023.01)

C07D 207/26 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 281/10 (2006.01)

C07D 291/04 (2006.01)

C07D 295/00

A61P 25/28 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

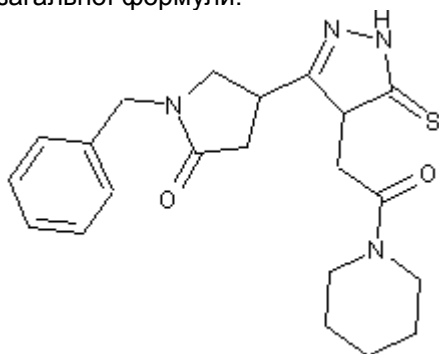
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2022 04591	(72) Винахідник(и): Перехода Ліна Олексіївна (UA), Семенець Антон Павлович (UA), Сулейман Маргарита Мохеддінівна (UA), Георгіянець Вікторія Акопівна (UA), Коваленко Сергій Миколайович (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA), Федосов Андрій Ігорович (UA), Яременко Віталій Дмитрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 05.12.2022	(73) Володілець (володільці): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 28.09.2023	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 27.09.2023, Бюл.№ 39	

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ 1-БЕНЗИЛ-4-{4-[2-ОКСО-2-(ПІПЕРИДИН-1-ІЛ)ЕТИЛ]-5-СУЛЬФАНІЛІДЕН-4,5-ДИГІДРО-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ}ПІРОЛІДИН-2-ОНУ, ЩО ВІЯВЛЯЄ НООТРОПНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, до синтезу нових біологічно активних речовин на основі піролідін-2-ону, які можуть бути використані при створенні лікарських засобів з ноотропною дією, а саме до синтезу 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл}піролідін-2-ону загальної формули:



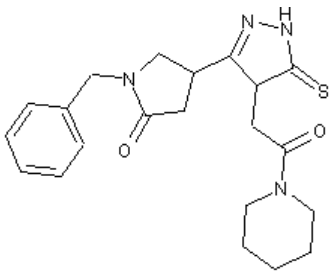
UA 153961 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме до синтезу нових біологічно активних речовин на основі піролідін-2-ону, які можуть бути використані при створенні лікарських засобів з ноотропною дією.

Наразі молекули на основі каркасу піролідін-2-ону використовуються в фармацевтичній практиці як ноотропні препарати, а саме Пірацетам, Прамірацетам, Анірацетам, Леветірацетам тощо [1]. На жаль, використання відомих ноотропів цього ряду обмежене через наявність токсичного впливу, та існують деякі обмеження щодо фармакокінетичних та динамічних параметрів [2]. З метою усунення такого впливу ведеться пошук нових молекул шляхом модифікації базового скафолду фармакофорами різної електронної природи в загально визначені положення піролідинового каркасу.

В основу корисної моделі поставлена задача одержати нову хімічну сполуку на основі піролідін-2-ону, яка виявляє ноотропну активність.

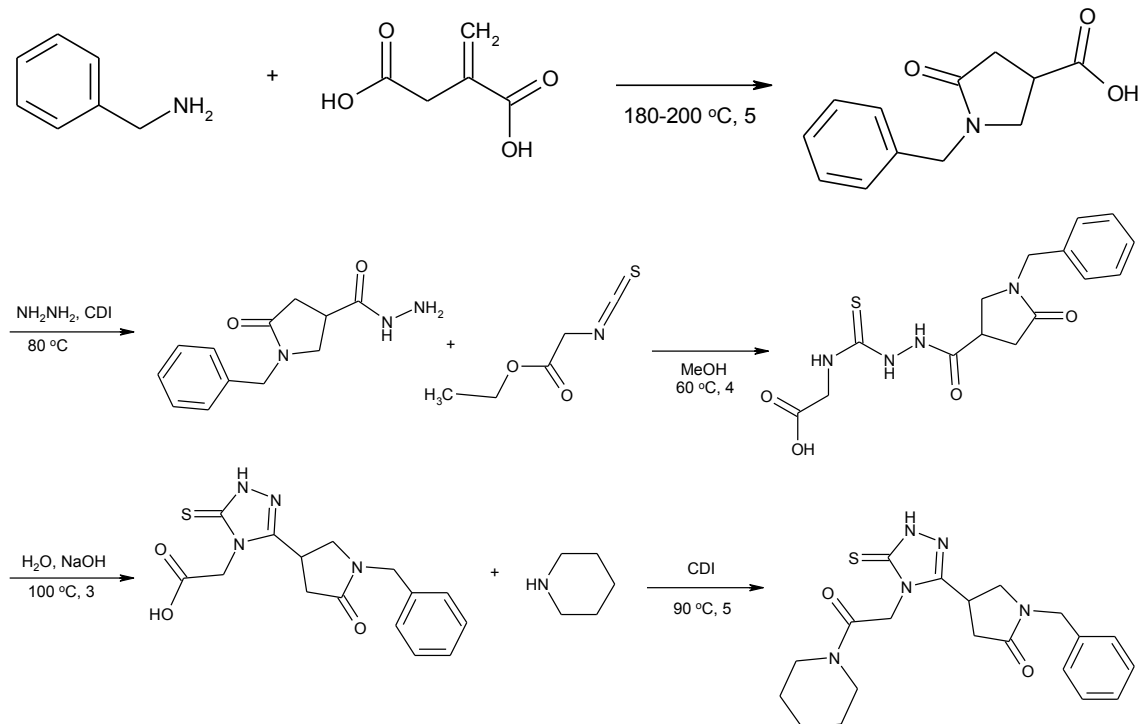
Поставлена задача вирішується шляхом синтезу 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл}піролідін-2-ону формули:



який виявляє ноотропну активність.

Синтез 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл}піролідін-2-ону відбувався шляхом взаємодії бензиламіну з ітаконовою кислотою в еквімолярному співвідношенні при нагріванні впродовж 5 годин. Отриману 1-бензил-5-оксопіролідін-3-карбонову кислоту піддавали гідразінолізу з утворенням відповідного гідразиду шляхом послідовного додавання активатора карбоксильної групи карбонілдіімідазолу (CDI) та гідразингідрату в діоксані. Потім додавали відповідний етил-2-ізотіоціанату ацетат при нагріванні в метанолі. Циклізацію проміжного тіосемікарбазиду проводили при температурі 100 °С гідроксидом натрію впродовж 3 годин. До отриманої кислоти додавали карбонілдіімідазол (CDI) у диметилформаміді, а потім піперидин в еквімолярному співвідношенні. Хімізм синтезу наведений на схемі:

Схема



Вихід речовини складає 91 %.

1-Бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфанілден-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл}піролідин-2-он - це сполука, що являє собою білий осад з температурою плавлення 207-209 °С, який добре розчиняється в пропанолі-2, етанолі, метанолі, ДМФА, ДМСО і нерозчинний у воді.

Структуру та чистоту сполуки було підтверджено елементним аналізом, ¹Н ЯМР спектроскопією та LCMS.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Спосіб синтезу 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфанілден-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл}піролідин-2-ону.

До 1,07 г (0,01 моль) бензиламіну додають 1.3 г (0,01 моль) ітаконової кислоти у диметилформаміді при нагріванні до 180-200 °С протягом 5 годин. Отриманий осад промивають етанолом і фільтрують. Далі до 2.19 г (0,01 моль) отриманої 1-бензил-5-оксопіролідин-3-карбонової кислоти додають карбонілдіімідазол 1,78 г (CDI) (0,011 моль) у діоксані, а потім 0,36 мл гідразингідрату в еквімолярному співвідношенні. Реакційну суміш перемішують при нагріванні до 80 °С протягом 5 годин. Осад, що утворився, відфільтровують, сушать і кристалізують з етанолу. До 2.3 г (0,01 моль) 1-бензил-5-оксопіролідин-3-карбогідрозиду в 50 мл метанолу при перемішуванні додають 1,45 г (0,01 моль) етил-2-ізотіоціанату ацетат. Реакційну суміш нагрівають до 60 °С протягом 4 годин. Далі реакційну суміш охолоджують, додають 100 мл води. Осад, що утворився відфільтровують і сушать. Отриманий проміжний продукт 3.5 г (0,01 моль) розчиняють у воді, нагрівають до розчинення та додають 6 г (0,15 моль) гідроксиду натрію при нагріванні до 100 °С протягом 3 годин. Потім залишають охолоджуватися до кімнатної температури, після охолодження підкислюють суміш хлористоводневою кислотою до рН=6,5-7. До отриманої кислоти 3,32 г (0,01 моль) додають карбонілдіімідазол 1,78 г (CDI) (0,011 моль) у диметилформаміді, а потім 0.85 г піперидину в еквімолярному співвідношенні. Утворений осад відфільтровують і сушать. Кристалізацію проводять з суміші метанол-вода (5:1).

Вихід 3,63 г (91 %), Т_{пл.} 207-209 °С, М.м. 399,51

Брутто-формула: C₂₀H₂₅N₅O₂S

Розраховано: N, % 17.53; S, % 8.02 %.

Знайдено: N, % 17,34; S, % 8,42.

Спектр ¹Н ЯМР, м.ч. δ: піперидин 10Н: 1,02-1,04 (д, 1Н, 8 Hz), 1,32 (с, 2Н) 1,49 (с, 4Н), 2.52-2.53 (м, 1Н), 2.54-2.69 (м, 1Н), 3.52-3.55 (м, 1Н), 2.49-2.51 (м, 2Н СН₂-СН-СН₂-піролідин), 3.29-3.35 (м, 2Н СН₂-СН-СН₂-піролідин), 3.40-3.48 (м, 1Н СН₂-СН-СН₂-піролідин), 4.29-4.50 (СН₂ кв, 2Н, 8 Hz), 4.93 (СН₂ с, 2Н), АгН: 7.21-7.23 (м, 2Н), 7.28 (с, 1Н), 7.32-7.34 (м, 2Н), 13.7 (с, 1Н, NH-1,2,4-триазол).

LCMS m/z: 400.2 [(M+N)⁺].

Приклад 2. Основною фармакологічною моделлю для вивчення впливу речовин на консолідацію та відновлення пам'яті як одного із проявів ноотропної активності є тест умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) [3]. Тест полягає у реєстрації вихідного латентного часу входу з освітленого майданчика в затемнену камеру, де тварини зазнають електробольового подразнення (процедура навчання), і латентного часу через 24 години після навчання. Що більше латентний час входу після навчання, то краще тварина пам'ятає про небезпеку. Якщо тварина не входить у затемнену камеру протягом 3 хвилин, її вважають такою, що досягла критерію навченості.

Досліджувана речовина була протестована на антиамнестичні властивості в тесті УРПУ у моделі амнезії, спричиненої скополаміном.

Для визначення впливу досліджуваної речовини та пірацетаму на I фазу пам'яті (процес отримання та первинної обробки інформації) у мишей моделювали амнезію скополаміном у дозі 1,5 мг/кг внутрішньочеревино (в/о) [3]. Скополамін вводили за 20 хвилин до тренування (електроподразнення стопи після переходу в темний відсік). На другий день, через 24 години після тренування, перевіряли збереження пам'ятного сліду. Реєстрували латентний час входу в темний відсік і визначали кількість (відсоток) тварин, які досягли критерію навченості.

Антиамнестичну активність (АА) розраховували за модифікованою формулою Баттлера [4]:

$AA = (\Delta LPP - \Delta LPP_{KA}) / (\Delta LPP_{IK} - \Delta LPP_{KA}) \times 100 (\%)$,

де АА - антиамнестична активність, %;

ΔLPP - різниця латентного періоду входу в неосвітлену камеру під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи препарату досліджуваної речовини або пірацетаму;

ΔLPP_{KA} - різниця латентного періоду входу в неосвітлену камеру під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи контролю амнезії;

(Δ ЛП_{ік} - різниця латентного періоду входу в неосвітлену камеру під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи інтактного контролю.

Мишей випадковим чином розподілили на 4 групи по 6 особин у кожній: група 1 - група інтактного контролю, тваринам якої для стандартизації умов експерименту внутрішньошлунково (в/ш) вводили воду за 15 хв до в/о введення 0,9 % розчину NaCl, а ще через 20 хвилин проводили навчання; 2 група - тварини контролю амнезії (КА), яким вводили розчинник в/ш, а через 15 хвилин моделювали амнезію шляхом в/о введення скополаміну 1,5 мг/кг за 20 хвилин до навчання; 3 група - тварини препарату порівняння, яким в/ш вводили стабілізовану твіном-80 водну суспензію пірацетаму (Фармак, Україна) в дозі 300 мг/кг [5], через 15 хвилин моделювали амнезію, ще через 20 хвилин проводили навчання; тваринам 4 групи за 15 хвилин до відтворення скополамінової амнезії вводили в/ш стабілізовану твіном-80 водну суспензію досліджуваної речовини в дозі 94 мг/кг, а ще через 20 хвилин проводили навчання. Воду мишам 1 та 2 груп і суспензію пірацетаму й досліджуваної речовини тваринам 3 і 4 груп вводили в/ш в об'ємі 0,1 мл на 10 г маси тіла. Пірацетам вибрано як препарат порівняння на підставі хімічної спорідненості до синтезованої речовини та доведених антиамнестичних властивостей [6].

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми Statistica v. 12.0 методами варіаційної статистики. Результати були представлені як середнє \pm стандартна помилка середнього ($M \pm SEM$) або у відсотковому вираженні. Достовірність відмінностей між групами оцінювали за критерієм Стьюдента (t) у разі нормального розподілу та за непараметричним критерієм Манна-Вітні (U) у разі відсутності нормального розподілу. Результати, які визначали в альтернативній формі (наявність/відсутність певної ознаки), оцінювали за критерієм Фішера (φ). Рівень статистичної значущості вважався $p < 0,05$.

Результати дослідження наведено в таблиці.

Таблиця

Вплив речовин на мишей з амнезією, спричиненою скополаміном, у тесті умовної реакції пасивного уникнення ($M \pm SEM$)

Групи, n	Латентний час входу в затемнену камеру, с			Кількість тварин, що досягли критерію навченості		AA, %
	тренування (1-й день)	тест на збереження (через 24 години)	різниця	Абсолютне значення	%	
Інтактний контроль (n=6)	38,50 \pm 6,25	180,00 \pm 0,00	141,50 \pm 6,25	6/6	100	-
Контроль амнезії (n=6)	68,83 \pm 15,54	153,00 \pm 14,59*	84,16 \pm 15,23*	2/6	33,33**&	-
Пірацетам, 300 мг/кг (n=6)	47,17 \pm 13,08	159,66 \pm 20,33	112,50 \pm 20,10	5/6	83,33#	40,39
Досліджувана сполука, 94 мг/кг (n=6)	34,83 \pm 3,60	180,00 \pm 0,00#	145,17 \pm 3,60##	6/6	100##	106,40

Примітки: n - кількість тварин; AA - антиамнестична активність; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ у порівнянні з інтактним контролем; # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$ у порівнянні з контролем амнезії; & - $p < 0,05$ порівняно з пірацетамом.

25

Скополамін викликав типовий амнезувальний ефект: критерію навченості досягли лише 33,33 % мишей, що на 66,67 % менше порівняно з групою інтактного контролю ($p < 0,01$), 100 % тварини якої зберегли пам'ятний слід через 24 години.

У групі препарату порівняння пірацетам критерію навченості досягли 83,33 % мишей, що на 50 % більше, ніж у групі контролю амнезії ($p < 0,05$), а AA становила 49,4 %.

Досліджувана сполука повністю усунула амнезувальний ефект скополаміну: критерію навченості досягли 100 % тварин, AA становила 106,4 %. Таким чином, досліджувана сполука перевершила пірацетам за ноотропною (антиамнестичною) активністю.

Зіставлення отриманих даних дає підставу для висновку, що синтезована речовина 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл}піролідин-2-он має виразну ноотропну (антиамнестичну) активність і є перспективною для подальших досліджень.

Спосіб синтезу згідно з корисною моделлю може бути одержаний в умовах хіміко-фармацевтичного підприємства за доступною технологією без використання токсичних реагентів. Це дозволяє передбачити можливість її застосування у медичній практиці для лікування когнітивних дисфункцій.

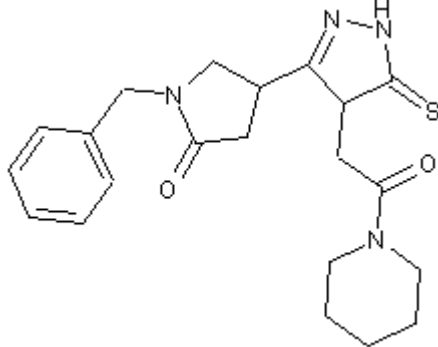
40

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

1. F. Talih, J. Ajaltouni, Probable Nootropicinduced Psychiatric Adverse Effects: A Series of Four Cases, *Innovations in clinical neuroscience*. 12 (11-12)(2015) 21-25.
2. S. Zaami, R. Rinaldi, G. Bersani, A. Del Rio, C. Ciallella, E. Marinelli, Nootropics use in the workplace: psychiatric and ethical aftermath towards the new frontier of bioengineering, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 24 (4) (2020) 2129-2139. https://doi.org/10.26355/eurrev_202002_20393
3. Vogel H. G. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays* 3rd ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2007. 2071 p.
4. Radionova, K., Belnik, A., & Ostrovskaya, R. (2008). The original nootropic drug "Noopept" eliminates memory deficit caused by blockade of M-and N-cholinergic receptors in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 146. (1). 65-68.
5. Podolsky L, Shtrygo F S. (2019). The memory and learning enhancing effects of Atristamine. *Pharmacia* 66(1): 13-18. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35048>.
6. He, Z., Liao, Y., Zheng, M, Zeng, F. D. & Guo, L. J. (2008). Piracetam improves cognitive deficits caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats. *Cellular and molecular neurobiology*, 28(4), 613–627. <https://doi.org/10.1007/s10571-007-9165-x>.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 20 Спосіб синтезу 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл}піролідин-2-ону 1 загальної формули:



- як засобу з ноотропною дією, при якому до 1,07 г (0,01 моль) бензиламіну додають 1,3 г (0,01 моль) ітаконової кислоти у диметилформаміді при нагріванні до 180-200 °С протягом 5 годин, отриманий осад промивають етанолом і фільтрують;
- 25 далі до 2,19 г (0,01 моль) отриманої 1-бензил-5-оксопіролідин-3-карбонової кислоти додають 1,78 г (CDI) (0,011 моль) карбонілдіімідазолу, а потім 0,36 мл гідразингідрату в еквімолярному співвідношенні;
- реакційну суміш перемішують при нагріванні до 80 °С протягом 5 годин;
- 30 осад, що утворився, відфільтровують, сушать і кристалізують з етанолу;
- до 2,3 г (0,01 моль) 1-бензил-5-оксопіролідин-3-карбогідрату в 50 мл метанолу при перемішуванні додають 1,45 г (0,01 моль) етил-2-ізоціанату ацетату;
- потім реакційну суміш нагрівають до 60 °С протягом 4 годин;
- далі реакційну суміш охолоджують, додають 100 мл води;
- 35 осад, що утворився, відфільтровують і сушать;
- отриманий проміжний продукт 3,5 г (0,01 моль) розчиняють у воді, нагрівають до розчинення та додають 6 г (0,15 моль) гідроксиду натрію при нагріванні до 100 °С протягом 3 годин;
- потім залишають охолоджуватися до кімнатної температури, після охолодження підкислюють суміш хлористоводневою кислотою до рН=6,5-7;
- 40 до отриманої кислоти 3,32 г (0,01 моль) додають карбонілдіімідазолу 1,78 г (CDI) (0,011 моль) у диметилформаміді, а потім 0,85 г піперидину в еквімолярному співвідношенні;
- утворений осад відфільтровують і сушать;
- кристалізацію проводять з суміші метанол-вода (5:1).