



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

(19) **KZ** (13) **U** (11) **7264**
(51) **A61K 31/417** (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
C07C 209/16 (2006.01)
C07D 233/16 (2006.01)
C07F 9/74 (2006.01)
C07F 209/16 (2006.01)

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ОПИСАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

(21) 2022/0432.2

(22) 18.05.2022

(45) 08.07.2022, бюл. №27

(72) Қалдыбаева Алтынай Бекболқызы; Сердалиева Дания Маратқызы; Пралиев Калдыбай Джайлович; Ю Валентина Константиновна; Малмакова Айгул Ербосыновна; Сатбаева Эльмира Маратовна; Кадырова Диляра Мулдашевна; Хайитова Малика Давранбековна

(73) Акционерное общество «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова»

(56) https://www.vidal.ru/drugs/novocaine__5727

(54) **КОМПЛЕКС О-БЕНЗОИЛ ОКСИМ 3-(3-ГИДРОКСИПРОПИЛ)-7-(3-(1Н-ИМИДАЗОЛ-1-ИЛ)ПРОПИЛ)-3,7-**

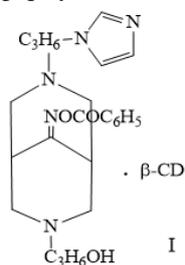
ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНА С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ, ОБЛАДАЮЩИЙ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Полезная модель относится к области фармакологически активных веществ, именно к комплексу О-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-

7-(3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с β -циклодекстрином, обладающему местноанестезирующей активностью. Заявляемое соединение предложено получать взаимодействием О-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с эквимолярным количеством β -циклодекстрина, О-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он предложено получать ацилированием оксима 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с бензоилхлоридом в бензоле. Комплекс О-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с β -циклодекстрином по длительности полной анестезии превысил новокаин. Более того, он является более безвредным (ЛД₅₀ составляет 1325 мг/кг).

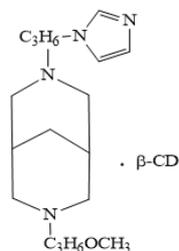
(19) KZ (13) U (11) 7264

Полезная модель относится к области фармакологически активных веществ, именно к комплексу *O*-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с β -циклодекстрином, формулы I:



обладающему местноанестезирующей активностью.

Наиболее близким известным структурным аналогом заявляемого соединения I является комплекс 3-(3-метоксипропил)-7-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с β -циклодекстрином обладающий ростстимулирующей активностью, формулы:

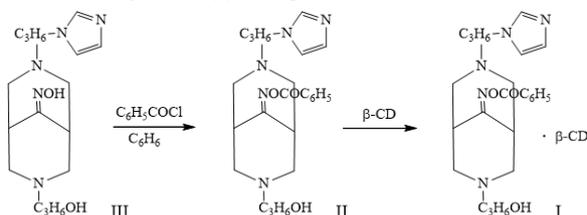


/ Малмакова А.Е., Ю.В.К., В.М. Кан, Даултбай П., Ли Т.Е., Қалдыбаева А.Б., Дулатбаев А., Пралиев К.Д. 1-(3-Аминопропил) имидазол как прекурсор стимуляторов роста растений // Хим. журн. Казахстана. - 2018. - №4. - С. 42-51.

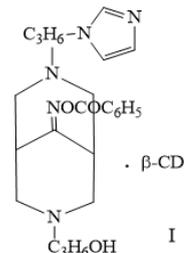
Из используемых в настоящее время в качестве местноанестезирующих средств наиболее близким по применению к заявляемому средству является новокаин. Недостатком применяемого препарата является его низкая обезболивающая активность и продолжительность анестезии / https://www.vidal.ru/drugs/novocaine__5727

Задачей полезной модели является синтез комплекса *O*-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с β -циклодекстрином (I), обладающего местноанестезирующей активностью. Технический результат – увеличение местноанестезирующей активности и снижение токсичности.

Задача достигается синтезом комплекса *O*-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с β -циклодекстрином (I), получаемого по схеме:



Технический результат достигается соединением I, описываемым формулой:



обладающим местноанестезирующей активностью.

Фармакологическая активность заявляемого соединения I предполагает использование его в медицине в качестве местноанестезирующего средства.

Заявляемое соединение I предложено получать взаимодействием *O*-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (II) с эквимольным количеством β -циклодекстрина, соединение II – *O*-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он предложено получать оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (III) с бензоилхлоридом в бензоле.

Индивидуальность и строение заявляемых соединений подтверждены данными элементного анализа, тонкослойной хроматографии, спектроскопией ЯМР и ИКС.

Полученные соединения представляют собой: I - аморфный порошок, плавящийся выше 240°C с разложением.

Пример: смесь 4,36 г (0,014 моль) оксима 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она в 94 мл абсолютного бензола и 3,25 мл хлористого бензоила перемешивает. Из реакционной смеси отгоняют растворитель, остаток обрабатывают водным поташом. Водно-щелочной раствор экстрагируют хлороформом, сушат над MgSO₄. Растворитель упаривают, остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на Al₂O₃, элюент – бензол:изопропанол 7:1. Получают 4,01 г (70% от теоретического) *O*-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (II) с R_f 0,64 (Al₂O₃, элюент – бензол:изопропанол 7:1).

Найдено, % : С 64,92; Н 7,34; N 16,46; C₂₃H₃₁N₅O₃.

Вычислено, % : С 64,90; Н 7,32; N 16,49.

ИК спектр, см⁻¹: 1737 (C=O); 1506 (C=N).

Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д. (CDCl₃): 27.9 (C₂₉), 29.4 (C₂₁), 37.9 (C_{1,5}); 47.6 (C₂₂), 52.2 (C₂₀), 52.4 (C₂₈), 59.2 (C_{6,8}), 59.5 (C_{2,4}), 61.0 (C₃₀), 119.2 (C₂₇), 130.3 (C₁₆), 130.5 (C₁₈), 132.9 (C₁₅), 133.0 (C₁₇), 133.1 (C₁₉), 133.4 (C₁₄), 133.5 (C₂₆), 137.2 (C₂₄), 164.2 (C₁₂), 167.2 (C₉).

Для получения комплекса включения смешивают растворы 1,5 г (0,004 моль) *O*-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она в 25 мл этилового спирта и 4 г (0,004 моль) β -циклодекстрина в 40 мл дистиллированной воды. Смесь помещают в сушильный шкаф, выпаривают этанол и воду при 50-55°C. Получают 4,98 г комплекса включения *O*-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с β -циклодекстрином в виде белого порошка, плавящегося с разложением выше 240°C.

Найдено, %: С 50,01; Н 6,48; N 4,49; C₆₅H₁₀₁N₅O₃₈.

Вычислено, %: С 50,03; Н 6,45; N 4,52.

Исследование биологической активности

Комплекс *O*-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с β -циклодекстрином под лабораторным шифром МАВ-265 изучен на местнонестезирующую активность. Данные сопоставлялись с показателями новокаина. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Изучение острой токсичности соединений были проведены на здоровых половозрелых нелинейных мышцах, обоего пола одного возраста, с разбросом по исходной массе, не превышающей \pm 10%. Лабораторные животные были разделены на группы по 6 животных в каждый случайный образ. Водные растворы исследуемых соединений и эталонный препарат (новокаин) в 3-х разных концентрациях (300 мг/кг, 500 мг/кг, 1000 мг/кг) однократно введены животным подкожно в боковую поверхность тела. Для каждой группы животных было предусмотрено однократное введение изучаемого соединения только в одной концентрации. Процедура не требовало проведения обезболивания. В первый день после введения за животными осуществлялся непрерывное наблюдение, а затем ежедневно. Общая продолжительность наблюдения за животными составило 14 дней. Погибшие животные подвергнуты вскрытию с изъятием органов (печень, почки) для гистологического исследования. Для взятия органов животных контрольной группы на гистологическое исследование умерщвление проведено методом цервикальной дислокации. По итогам исследования рассчитано LD₅₀ одним из графических методов по Бренсу и проведен анализ клинической картины интоксикации.

Для экспериментального изучения местнонестезирующей активности при проводниковой анестезии использован метод tail flick. Исследование проведено на беспородных белых крысах-самцах. Лабораторные животные были разделены на группы случайным образом по 6

животных в каждой для изучения одного соединения. Принцип метода заключался в регистрации латентного периода отдергивания хвоста при термическом воздействии на его среднюю часть сфокусированным пучком света от оптоэлектронного аналгезиметра ТФ - 003 до и после анестезии. Вначале был определен порог болевой чувствительности. Затем равномерное с четырех сторон произведено обкалывание корня хвоста крыс раствором испытуемых соединений и эталонных препаратов. Увеличение латентного периода рефлекса одергивания хвоста в 2 раза было оценено как полная анестезия.

Исследование местнонестезирующей активности при инфильтрационной анестезии было проведено по методу Vulbring и Wajda. Исследование проводилось на морских свинках-самцах. Лабораторные животные были разделены случайным образом на группы по 6 животных в каждой для изучения одного соединения. Процедура относительно безболезненна и не требовало проведения обезболивания. В область спины каждого животного, предварительно удалив с нее волосяной покров, в 4 точках (А, Б, В, Г) по углам квадрата со стороной 3 см внутрикожно вводили свежеприготовленные изотонические растворы изучаемого соединения в объеме 0,25 мл. Растворы введены таким образом, чтобы исследуемое соединение в каждой концентрации инъецировалось в одну переднюю (А) и одну заднюю (Г) точки, а эталонный препарат в соответствующих концентрациях — в точки Б и В. Местнонестезирующую активность оценивали 6–8 раз для каждой из выбранных концентраций. Чувствительность в месте введения определяли прикосновением инъекционной иглой сериями по 6 прикосновений с промежутками 3–4 с, через каждые 5 мин, в течение 30 мин. Суммарное число прикосновений иглы, не вызывающих реакции животного (подергивание кожи) в течение 30 мин, расценивали как индекс инфильтрационной анестезии для раствора исследуемого соединения в данной концентрации.

Исследования проводились в лаборатории кафедры фармакологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова.

Местнонестезирующее действие и острая токсичность нового *O*-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с β -циклодекстрином изучено под шифром МАВ-265.

Острая токсичность МАВ-265 представлена в таблице 1.

Острая токсичность МАВ-265

Соединение, препарат	ЛД ₅₀ при подкожном введении	Токсичность относительно Новокаина
	мг/кг	Новокаина
МАВ-265	1325±27,7; p ₁ <0,001	0,36
Новокаин	480±1,0	

Примечание: p₁ – коэффициент корреляции по сравнению с новокаином

Картина отравления при введении токсических доз соединений отличалась в зависимости от состава и быстроты нарастания токсических проявлений с увеличением дозы.

У производных имидазола симптомы интоксикации начинались через 10-12 ч. Отравления проявлялись общим угнетением животных: мыши становились заторможенными, снижалась двигательная активность, отсутствовали ответные реакции на внешние раздражения, дыхание становилось сначала частым и поверхностным,

далее глубоким и судорожным. При дальнейшем наблюдении начинались мышечные подергивания, а затем тонико-клонические судороги. Смерть наступала от первичной остановки дыхания через 12-24 ч.

ЛД₅₀ указанного вещества в 3 раза превышает (статистически достоверно) этот показатель новокаина.

Таблица 2

Активность и длительность действия 0,5% концентрации соединения при инфльтрационной анестезии

Соединения, препараты	Индекс анестезии М±м	Длительность полной анестезии, мин	Продолжительность анестезии, мин
МАВ-265	15,0±2,24 p ₁ < 0,05	11,62±2,08 p ₁ > 0,05	23,3±3,35 p ₁ > 0,05
Новокаин	25,0±1,0	10,0±1,2	29,1±1,5

Примечание: p₁ – коэффициент корреляции по сравнению с новокаином.

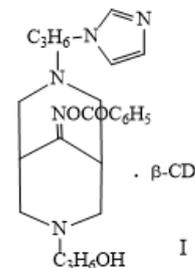
Индекс анестезии МАВ-265 равен 15,0±2,24 (таблица 2). Кроме того, он вызывал более длительную полную анестезию 11,62±2,08 мин, при этом общая продолжительность действия составила 23,3±3,35 мин.

Таким образом, МАВ-265 по длительности полной анестезии превысил новокаин. Более того, он является более безвредным (ЛД₅₀ составляет 1325 мг/кг).

ФОРМУЛА ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ

Комплекс О-бензоил оксим 3-(3-гидроксипропил)-7-(3-(1Н-имидазол-1-ил)пропил)-3,7-

диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с β-циклодекстрином, формулы:



обладающий активностью.

местноанестезирующей