



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(61) Дополнительное к авт. свид-ву -

(22) Заявлено 25.11.76 (21) 2423787/23-04

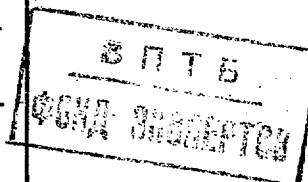
с присоединением заявки № -

(23) Приоритет -

Опубликовано 15.02.80. Бюллетень № 6

Дата опубликования описания 18.02.80

(11) 715575



(51) М. Кл.²

С 07 D 271/04

A 61 K 31/41

(53) УДК 547.789.
.1(088.8)

(72) Авторы
изобретения

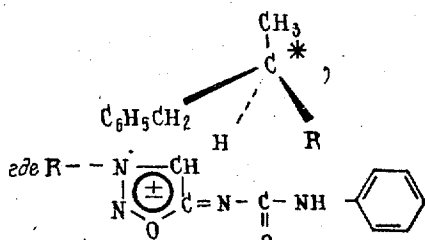
Л.Е.Холодов, Р.А.Альтшулер, В.Г.Яшунский
и М.Д.Машковский

(71) Заявитель

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический
институт им. Серго Орджоникидзе

(54) ℓ -3-(β -ФЕНИЛИЗОПРОПИЛ)-N-ФЕНИЛКАРБАМОИЛСИДНОНИМИН,
ОБЛАДАЮЩИЙ ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

Изобретение относится к новому химическому соединению - производному сиднонимина, а именно к ℓ -3-(β -фенилизопропил)-N-фенилкарбамоилсиднонимину формулы 1



который обладает психостимулирующей активностью и может найти применение в медицине.

Названное соединение является новым и в литературе не описано.

Среди производных сиднонимина найден ряд веществ, применяющихся в качестве лекарственных препаратов. Среди них 3- β -(фенилизопропил)-N-фенилкарбамоилсиднонимин (сиднокарб), нашедший применение в медицине в качестве активного стимулятора центральной нервной системы [1]. Это вещество является рацематом. Известны случаи, когда в раце-

мате действующим началом является один из оптически активных изомеров, а другой изомер малоактивен или практически не активен, в этом случае получение активного изомера в чистом виде позволяет создать новое, более активное лекарственное вещество.

Целью изобретения является расширение арсенала средств, обладающих психостимулирующей активностью.

Поставленная цель достигается ℓ -3-(β -фенилизопропил)-N-фенилкарбамоилсиднонимин формулы 1, обладающим психостимулирующей активностью.

Фармакологическое изучение ℓ -сиднокарба в опытах на мышах показало, что он оказывает действие, свойственное психостимуляторам.

Изучение препарата проводилось в опытах на мышах-самцах весом 18-20 г по показателям, характеризующим активность психостимулирующих препаратов.

Изучали способность усиливать рефлекторную возбудимость животных на применение тактильных раздражителей (струя воздуха, направленная из шприца на животное), способность усиливать локомоторную активность,

вызывать стереотипные поведенческие реакции, проявлять периферическое симпатомиметическое действие (пилоэрекция, экзофтальм, отек морды, влажность шерстяных покровов).

Локомоторную активность животных измеряли на приборе "Анимекс". Гиперрефлексию, стереотипию и периферические симпатомиметические эффекты оценивали визуально (резкие, умеренные, слабые, отсутствуют).

В указанных тестах действие ℓ -изомера сравнивали с действием сиднокарба (рацемат) и действием d -изомера сиднокарба. Все исследуемые вещества вводили животным внутрь в виде суспензии, приготовленной на 1%-ном растворе карбоксиметилцеллюлозы с добавлением в качестве эмульгатора тринатрия - 80.

В дозах 1,5-2,5 мг/кг внутрь ℓ -сиднокарб вызывает у животных тактильную гиперрефлексию. В интервале доз 3-25 мг/кг внутрь новое вещество усиливает локомоторную активность животных в прямой зависимости от логарифма дозы. При введении ℓ -сиднокарба в дозе 50 мг/кг и выше у животных появляются стереотипные подведенческие реакции.

В дозах до 50 мг/кг включительно ℓ -сиднокарб не вызывает отчетливых периферических симпатомиметических эффектов (побочное действие).

Двукратное увеличение уровня спонтанной двигательной активности животных достигается при дозе ℓ -сиднокарба $ED_{200} = 5 \pm 1$ мг/кг, а d -сиднокарба - дозе $ED_{200} = 50 \pm 5$ мг/кг. Таким образом ℓ -изомер оказывается в 10 раз активнее своего оптического антипода. Сравнение ℓ -сиднокарба и известного препарата d,ℓ -сиднокарба показывает, что левовращающий изомер примерно вдвое активнее рацемата.

Из полученных данных можно заключить, что веществом, обуславливающим высокую активность сиднокарбарцемата (d,ℓ -сиднокарба), является полученный впервые, не описанный в литературе ℓ -3-(β -фенилизопропил)- N -фенилкарбамоилсиднонимин (ℓ -сиднокарб).

Предлагаемое вещество получают из ℓ -3-(β -фенилизопропил)-сиднонимина, гидрохлорида (II) двумя способами. Первый способ заключается в конденсации соединения II с фенилизотиоцианатом в среде изопропилового спирта в присутствии ацетата натрия для связывания HCl. Во втором способе под действием триэтиламина раскрывают сиднониминное кольцо и образующийся ℓ - N -нитрозо- N -(β -фе-

нилизопропил)-амиоацетонитрил без выделения вводят в реакцию с фенилизотиоцианатом в бензоле в присутствии катализатора - триэтиламина.

Оба способа являются вполне доступными для промышленного освоения; первый способ используется в производстве лекарственного препарата сиднокарб.

Получение ℓ -3-(β -фенилизопропил)- N -фенилкарбамоилсиднонимина.

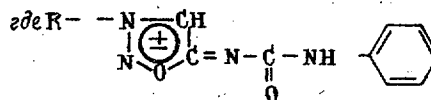
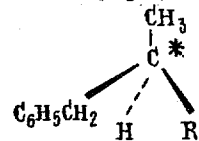
Пример 1. К 0,48 г гидрохлорида ℓ -3-(β -фенилизопропил)-сиднонимина в 2 мл изопропилового спирта при перемешивании при 3-5°C добавляют 0,17 г ацетата натрия, через 15-20 мин при той же температуре приливают 0,22 мл фенилизотиоцианата, перемешивают 1 ч при 20°C, отфильтровывают осадок, промывают его водой и после сушки и перекристаллизации из изопропанола получают 0,44 г целевого продукта ℓ -3-(β -фенилизопропил)- N -фенилкарбамоилсиднонимина.

Пример 2. К суспензии 1,0 г гидрохлорида ℓ -3-(β -фенилизопропил)-сиднонимина в 7 мл бензола добавляют 1,31 мл триэтиламина и 0,54 мл фенилизотиоцианата, 3 ч перемешивают при 50°C, охлаждают, отфильтровывают осадок, промывают бензолом, водой и после сушки и перекристаллизации из изопропанола получают 0,96 г целевого продукта ℓ -3-(β -фенилизопропил)- N -фенилкарбамоилсиднонимина (ℓ -сиднокарб).

ℓ -Сиднокарб - белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, почти не растворим в воде, растворим в жирах, ацетоне, хлороформе, имеет т.пл. 150-154°C (с разложением), удельное вращение $[\alpha]_D^{20} = 233,5^\circ$ (ацетон, $c = 1$), три максимума в УФ-спектре: $\lambda_{max} = 204, 259, 341$ нм.

Формула изобретения

ℓ -3-(β -фенилизопропил)- N -фенилкарбамоилсиднонимин формулы I



обладающий психостимулирующей активностью.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Холодов Л.Е., Яшунский В.Г. и др. "Сиднокарб - новый стимулятор ЦНС". - Хим.фарм.журнал, 1973, № 1, с. 50.