



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **17131** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
C07D 473/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ТРИСАМІННА СІЛЬ 3-МЕТИЛ-8-ОКСИМЕТИЛКСАНТИНУ, ЯКА МАЄ АНТИАРИТМІЧНУ ТА АНТИФІБРИЛЯТОРНУ АКТИВНІСТЬ**

1

2

(21) u200602652

(22) 13.03.2006

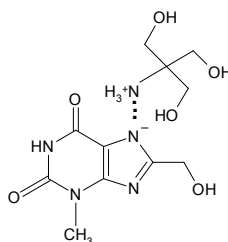
(24) 15.09.2006

(46) 15.09.2006, Бюл. №9, 2006р.

(72) Свентух Дмитро Васильович, Самура Ірина Борисівна, Прийменко Борис Олександрович

(73) Свентух Дмитро Васильович, Самура Ірина Борисівна, Прийменко Борис Олександрович

(57) Трисамінна сіль 3-метил-8-оксиметилксантину формули



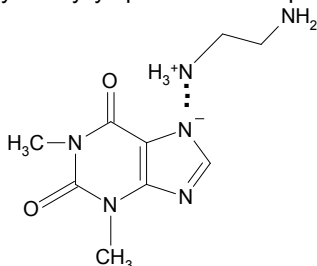
яка має антиаритмічну та антифібриляторну активність.

Корисна модель відноситься до біологічно активних сполук і може бути використана у фармації та медицині.

У сучасній медицині для лікування порушень серцевого ритму досить часто використовуються препарати з ряду місцевих анестетиків - такі як новокаїн, лідокаїну гідрохлорид, тримекаїн, піромекаїн [Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т.1. - Изд. 13-е, новое. - Харьков: "Торсинг", 1998. - с.298-303].

Необхідно зазначити, що дані препарати мають досить велику токсичність та значні побічні ефекти - кардіодепресивний ефект, аритмогенну дію та у ряді випадків підвищують можливість летального випадку.

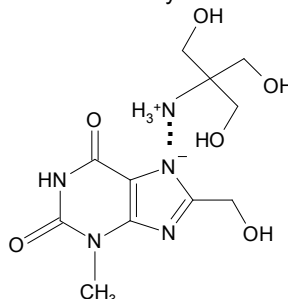
Найбільш близьким до сполуки, що заявляється, є препарат ксантинового ряду еуфілін - етилендіамінна сіль теофіліну [Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т.1. - Изд. 13-е, новое. - Харьков: "Торсинг", 1998. - с.438-440] - дану сполуку приймаємо за прототип.



Недоліком цього препарату є те, що він не проявляє антиаритмічну активність, а у великих дозах досить часто проявляє аритмогенну дію.

В основу корисної моделі поставлена задача створення нової біологічно активної сполуки ксантинового ряду, що володіє антиаритмічною активністю, не характерною для даного класу, крім того, забезпечує зниження негативних побічних ефектів, притаманних антиаритмічним препаратам.

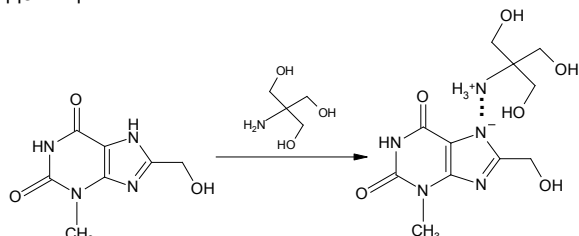
Вирішення даної задачі забезпечує похідне теофіліну, а саме трисамінна сіль 3-метил-8-оксиметилксантину.



На відміну від інших відомих препаратів з ряду місцевих анестетиків (новокаїн, лідокаїну гідрохлорид, тримекаїн, піромекаїн) досліджувана сполука проявляє значну антиаритмічну дію, має набагато меншу токсичність та забезпечує зниження негативних побічних ефектів, притаманних антиаритмічним препаратам.

(19) **UA** (11) **17131** (13) **U**

Одержують трисамінну сіль 3-метил-8-оксиметилксантину взаємодією 3-метил-8-оксиметилксантину з трисаміном (2-аміно-2-гідроксиметилпропандіолом-1,3) у водному середовищі.



Приклад 1: суміш 1,96г (0,01моль) 3-метил-8-оксиметилксантину та 1,21г (0,01моль) трисаміну (2-аміно-2-гідроксиметилпропандіола-1,3) у 10мл води кип'ятять 1 годину. Реакційну суміш упарюють на 3/4 об'єму, охолоджують, утворений осад відфільтровують, і сушать при температурі 75°C. Одержують цільовий продукт з виходом 65%. Синтезована сполука - біла кристалічна речовина з Т.топл. 300-302°C (у відкритому капілярі), розчинна у диметилформаміді, диметилсульфоксиді, воді. Знайдено, %: С 41,53; N 22,02; Вираховано, %: С 41,64; N 22,07;  $C_{11}H_{19}N_5O_6$ .

Приклад 2: Біологічна активність трисамінної солі 3-метил-8-оксиметилксантину - подалі "сполука".

В результаті первинного фармакологічного скринінгу в дослідях на лабораторних тваринах встановлено, що сполука володіє антиаритмічною активністю.

А. Гостру токсичність сполуки що заявляється ( $DL_{50}$ ) визначали в дослідях на білих мишах масою 20-25г. Сполуку вводили внутрішньочеревинно у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Отримані результати оброблювались статистично за методом Літчфілда та Уїлкоксона з визначенням критерію  $\chi^2$ .

$DL_{50}$  пропонованої сполуки становить  $662,0 \pm 41,8$  мг/кг (в 6 разів менше, чим у новокаїнаміду та в 5 разів менше, чим у лідокаїну), а за антиаритмічною дією перевищує їх.

Б. Антиаритмічну та антифібриляторну активність вивчали на моделях хлоридкальцієвих (250мг/кг), адреналінових (250мг/кг) та аконітинових (40мг/кг) аритмій.

Досліди проводили на групах з 7 щурів обох статей лінії Вістар в кожній; контролем була група щурів, яким вводили фізіологічний розчин.

Сполуку 1 вводили в дозі 13,2мг/кг (0,02  $DL_{50}$ ).

Результати порівнювали з ефектами новокаїнаміду, який вводили в дозі 20мг/кг (0,1  $DL_{50}$ ) на моделях хлоридкальцієвої та аконітинової аритмії та лідокаїном в дозі 12,8мг/кг (0,1  $DL_{50}$ ) на моделі адреналінової аритмії.

Сполуку 1 і препарати порівняння вводили внутрішньочеревинно за 15 хвилин до моделювання аритмії (профілактична дія) або внутрішньовенно на фоні розвиненої аритмії (лікувальна дія). Враховували кількість тварин, в яких аритмія не виникла чи була купірована, латентний період початку аритмій, а також кількість загинувших щурів у кожній серії.

Сполука 1 при профілактичному введенні віддаляла початок виникнення аритмій порівняно з контролем в 2,9 рази на моделі хлоридкальцієвих аритмій та перебільшувала препарат порівняння новокаїнамід, який підвищував цей показник в 2,5 рази.

Профілактичне введення сполуки 1 не тільки віддаляло початок аконітинової аритмії в 4,5 рази, але й попереджувало виникнення злоскісних аритмій (фібриляцію та тріпотіння шлуночків) та загинув експериментальних тварин в 100% випадків. Препарат порівняння новокаїнамід попереджував виникнення злоскісних аритмій та загинув експериментальних тварин лише в 57,1% випадків.

Більшу антиаритмічну активність як при профілактичному, так і при лікувальному введенні підтверджують розрахунки антиаритмічних індексів (AAI) (див. Таблицю 1). Для сполуки 1 цей показник дорівнював 39,6-46,4 при профілактичному введенні та 36,4-44,7 при лікувальному введенні, підвищуючи препарати порівняння новокаїнамід в 6,9 та 5,1 рази при профілактичному введенні на моделях хлоридкальцієвої та аконітинової, аритмії, а також 6,5 та 4,3 рази відповідно при лікувальному введенні.

По антиаритмічній активності сполука 1 перевершувала також і референтний препарат лідокаїн в 2,8 рази при профілактичному введенні та 3,9 рази при лікувальному введенні.

Таблиця 1

Антиаритмічні індекси (AAI) сполуки 1, новокаїнаміду і лідокаїну на моделях хлоридкальцієвої ( $CaCl_2$ ), адреналінової та аконітинової аритмій

Аритмія	Сполука	Вид введення					
		Профілактичне			Профілактичне		
		$DE_{50}$	$DL_{50}$	AAI	$DE_{50}$	$DL_{50}$	AAI
$CaCl_2$	Сполука 1	14,2	662,0	46,4	14,8	662,0	44,7
	Новокаїнамід	16,5	110,0	6,7	16,0	110,0	6,9
Адреналін	Сполука 1	15,4	662,0	43,0	14,8	662,0	44,7
	Лідокаїн	8,4	128,0	15,2	11,2	128,0	11,4
Аконітин	Сполука 1	16,7	662,0	39,6	18,2	662,0	36,4
	Новокаїнамід	14,2	110,0	7,7	13,2	110,0	8,3

Таким чином, сполука, що пропонується в 6 разів менш токсична за новокаїн амід та в 5 разів менш токсична за лідокаїн. По антиаритмічній дії сполука 1 перебільшує новокаїнамід 6,9 та 5,1 рази відповідно при профілактичному введенні на моделях хлорідкальцієвої та аконітинової аритмії

та в 6,5 та 4,3 рази відповідно при лікувальному введенні. Порівняно з референтним препаратом лідокаїном антиаритмічна активність сполуки 1 була вищою в 2,8 рази при профілактичному введенні та в 3,9 рази при лікувальному введенні.