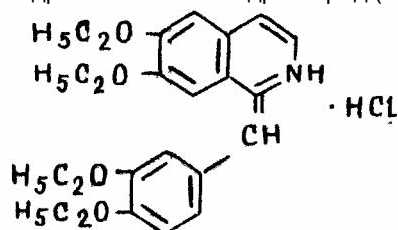
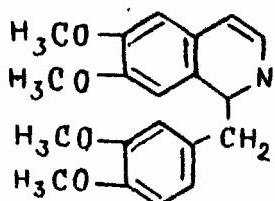


Изобретение относится к области медицины, конкретно к гипотензивным средствам, которые обладают способностью понижать артериальное давление.

Известен универсальный спазмолитик 1-(3,4-диэтоксипбензилиден)-6,7,-диэтокси-1, 2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид (но-шпа):



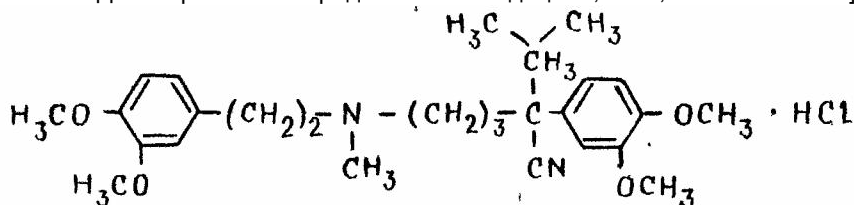
[Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1986, - 4.1. - С.387-388]. Кроме того в практической медицине широко используется также гипотензивный препарат паверин, представляющий собой гидрохлорид 6, 7-диметокси-1-(3,4-ди-метоксипбензил)-изохинолина [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1986, - 4.1. - С.383-385]



Причинами, препятствующими достижению оптимальных требований упомянутыми гипотензивными препаратами, являются:

- относительно высокая токсичность;
- кратковременное гипотензивное действие;
- множественные побочные эффекты, в том числе выраженное иммуно-депрессивное действие.

В качестве прототипа выбран наиболее близкий по достигаемому результату фармпрепарат верапамил-5-(3,4-диметоксифенил)-метиламино-2-(3,4-диметоксифенил)-2-изопропилвалеронитрила гидрохлорид [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1986, - 4.1. - с.484-485]



Этот препарат применяется в качестве сосудорасширяющего при артериальной гипертонии.

Предполагается, что выбранный прототип и заявляемое средство обладают однонаправленным механизмом действия [Верхадский А.Н. Молекулярные механизмы регуляции функциональной активности кальциевых каналов плазматической мембраны //Успехи физиологических наук. -1982.-Т.2, Ns1.-с.3-19].

Причинами, препятствующими достижению оптимальных требования указанным гипотензивным препаратом, являются:

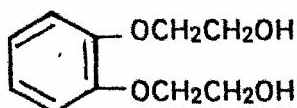
- высокая токсичность (ЛД50 - 60,5 мг/кг) в эксперименте на белых мышах при внутрибрюшинном введении;
- побочные эффекты - тошнота, головокружение, запоры, выраженная гипотония и снижение силы сердечных сокращений;

сложность получения и необходимость использования импортного сырья.

В основу изобретения поставлена задача найти синтетические препараты, обладающие гипотензивным действием, имеющие доступную сырьевую базу, проявляющие длительную специфическую активность и не оказывающие побочного действия.

Заявляемый препарат синтезируют из отечественного сырья на стандартном оборудовании в одну стадию, что существенно снижает энергозатраты и уменьшает его себестоимость.

Задача, на решение которой направлено заявляемое изобретение, осуществляется применением 1,3-ди(бета-гидроксипропилокси)бензола в качестве гипотензивного средства:



Заявляемое соединение является продуктом алкилирования динатриевой соли пирокатехина 2-хлорэтанолом [Аббакумова Н.И., Коленко И.П., Кодесс М.И. Синтез нитроаминопроизводных макроциклического полиэфира 2,3ббензо-1,4,7,10,13,16-гексаок-социклооксодека-2-ена // ЖОрХ. - 1982. - т.18, в.7. - с. 1495-1498].

Предлагаемое соединение представляет собой бесцветный кристаллический порошок хорошо растворимый в воде, применяемый, в основном, для получения краун-эфиров.

Гипотензивное действие 1,3-ди(бета-гидроксипропилокси)бензола было обнаружено при систематическом, исследовании биологической активности ряда циклических и открытоцепных полиэфиров.

Для проведения биологических исследований 1,3-ди(бета-гидроксиэтилокси)бен' зол получали по методике, описанной ниже.

В четырехгорлый реактор, вместимостью 1 л, снабженный мешалкой, обратным холодильником, термометром и трубкой для подачи инертного газа, помещают 110,1 г (1 моль) 1,2-диоксибензола, 193,2 г (2,4 моль) 2-хлорэтанола и 200 мл воды. Вытесняют воздух из колбы инертным газом и при перемешивании через холодильник приливают раствор 96 г (2,4 моль) гидроксида натрия в 500 мл воды с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала 34°C. Затем в течение 2 ч температуру поднимают до 95°C и выдерживают при данной температуре 1,5 ч, постоянно перемешивая. По истечении указанного времени прикапывают 1 мл концентрированной серной кислоты, охлаждают реакционную смесь до 15°C и выдерживают при этой температуре 4 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, тщательно отжимают. Кристаллизуют из воды. Выход 85-90%, т.пл. 53-54°C.

Полученный моногидрат измельчают и сушат при 40-45°C (17 мм рт.ст. до постоянного веса. Соединение получают с количественным выходом и т.пл. 82-84°C.

Испытание гипотензивных свойств проводили на кроликах породы Шиншилла массой 2,0-2,5 кг в остром опыте [Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. - М.: Медицина, 1974, с.93-103]. Заявляемое в-во в дозах 1/5-1/20 от ЛД<sub>50</sub>. Прототип (верапамил) брали в дозах 1/10-1/2, поскольку введение его в более высоких дозах внутривенно приводит к значительным изменениям ритма вплоть до остановки сердца.

Изобретение иллюстрируется следующими конкретными примерами.

Пример 1. Наркотизированному кролику породы Шиншилла весом 2,25 кг препарировали яремную вену и вводили канюлю для регистрации артериального давления с помощью ртутного манометра. Фиксировали показания до и после введения водного раствора заявляемого вещества в дозе 150 мг/кг. Показания манометра снимали через 1, 2, 3, 10, 15, 20, 30, 40 и 60 минут после введения препарата. В качестве эталона использовали верапамил, обладающий гипотензивным действием.

Примеры 2,3. В аналогичных условиях исследовали действие заявляемого препарата в дозах 100 и 50 мг/кг.

Полученные экспериментальные данные приведены в табл.1.

Из данных табл.1 следует, что заявляемое средство проявляет выраженную гипотензивную активность, анализ его действия свидетельствует о дозозависимости эффекта понижения артериального давления.

Острую токсичность заявляемого средства определяли по методу Мюллера и Тейнера на белых мышках массой 18-24 г при внутрибрюшинном введении [Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Рига, 1963,-113 с]

Результаты исследований приведены в табл.2.

Было найдено, что ЛД<sub>50</sub> заявляемого средства при внутрибрюшинном введении мышам составляет 742,31±54,03 мг/кг.

Таким образом, на основании экспериментальных данных следует, что заявляемое средство обладает гипотензивным эффектом более длительным по сравнению с прототипом (при введении в сопоставимых терапевтических дозах по отношению к ЛД<sub>50</sub>). Его токсичность в 12,5 раза ниже токсичности верапамила. Кроме того заявляемое средство более технологично и получается из доступного сырья.

Т а б л и ц а 1.

Препарат	Доза, мг/кг	Артериальное давление в % от исходного, мин								
		1	2	3	10	15	20	30	40	60
1,3-Ди(бета-гидроксиэтил-окси)бензол	30	75	80	90	90	90	90	90	90	90
	60	75	80	90	90	90	90	90	90	90
	120	80	80	80	80	80	80	80	100	90
	150	60	80	80	75	75	75	75	70	70
Верапамил	6	77	77	84	86	86	86	88	88	88
	10	78	74	85	85	85	85	97	87	100
	30	68	82	86	87	86	86	90	90	97

До- за, мг/кг	Количество животных			ДЛ50	ДЛ16	ДЛ34	ДЛ100	СДЛ50	Доверительные границы
	Исходное	Живы	Погибли						
500	6	6	0	724,31 ±54,03	613,33	937,5	1000,0	54,03	856,31+ 628,37
600	6	5	1						
700	6	4	2						
750	6	3	3						
800	6	2	4						
900	6	1	5						
1000	6	0	6						