



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37545 (13) A

(51) 6 C07C50/12, A61K31/195

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КАЛІЄВА СІЛЬ N-(1,4-ДІОКСО-3-МЕТИЛ-1,4-ДИГІДРОНАФТ-2-ІЛ) ГЛІЦИНУ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ АНТИ-ГІПОКСИЧНУ ТА ПРОТИШЕМІЧНУ ДІЮ

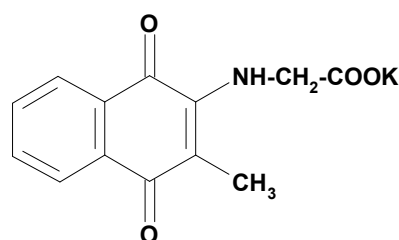
(21) 99095304

(22) 27.09.1999

(24) 15.05.2001

(33) UA

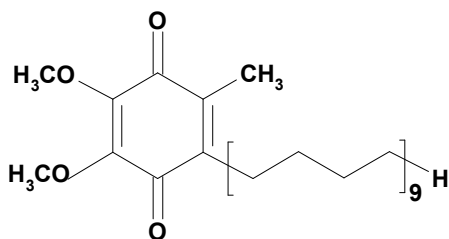
(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Картофлицька Алевтина Павлівна, Костюкова
Світлана Євгенівна, Новіков Володимир Павлович,
Степанюк Георгій Іванович, Юшкова Вікторія Віта-
лівна(73) Державний університет "Львівська політех-
ніка", Вінницький державний медуніверситет ім.
М.І. Пирогова(57) Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-метил-1,4-дигідро-
нафт-2-іл) гліцину хімічної формули:

що проявляє антигіпоксичну та протиішемічну дію.

Винахід відноситься до синтезу біологічно ак-
тивних сполук, що можуть застосовуватись в хімі-
ко-фармацевтичній промисловості як серцево-су-
динні препарати.

Найближчим аналогом за будовою та дією до
сполуки, є 2,3-диметокси-5-метил-6-нонапреніл-
1,4-бензохінон (убінон) (Самохвалов Г.І., Оболь-
никова Е.А. Успехи химии. – 1967. – Т. 36. – № 6. –
С. 1012-1041), формули:



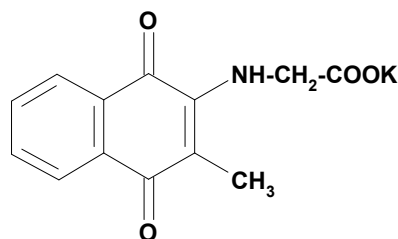
(1),

що проявляє високу антигіпоксичну активність. Він
застосовується в клінічній практиці в Японії та де-
яких країнах Європи.

Проте він належить до похідних хінонів з се-
редньою токсичністю та не є ефективний при ліку-
ванні ішемії головного мозку.

В основу винаходу поставлено задачу одер-
жати нове похідне хінонової будови з більш широ-
ким спектром антигіпоксичної та протиішемічної дії
та малою токсичністю.

Ця задача досягається тим, що, згідно з вина-
ходом, синтезовано нову сполуку - калієву сіль N-
(1,4-діоксо-3-метил-1,4-дигідронафт-2-іл) гліцину,
формули:

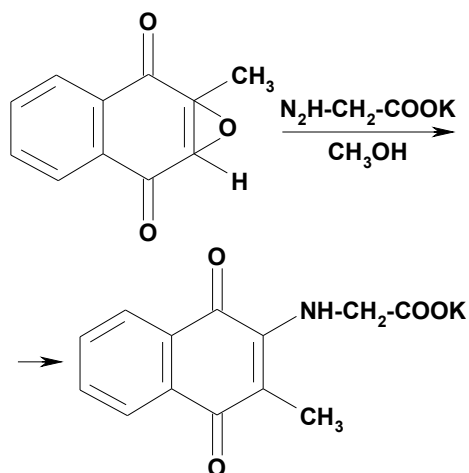


(2),

що проявляє антигіпоксичну та протиішемічну дію.

Введення в молекулу хінона фрагменту каліє-
вої солі амінокислоти (гліцину) приводить до одер-
жання водорозчинної сполуки, що проявляє анти-
гіпоксичну дію як при гіпоксії серцевого м'язу, так і
мозку, а також відноситься до класу сполук малої
токсичності.

Синтез даної сполуки здійснюється взаємоді-
єю 2,3-епокси-2-гідро-3-метил-1,4-нафтохінону з
калієвою сіллю гліцину:



Структуру синтезованої сполуки (2) підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР спектроскопії. ІЧ-спектри записані на спектрометрі SPECORD M-80 в таблетках з КВг, спектри ПМР - на приладі TESLA BS-467 при кімнатній температурі в дейтерохлороформі, стандарт ТМС. Для контролю чистоти продуктів користувалися методом тонкошарової хроматографії на стандартних пластинках Silufol UV-254.

Для синтезу цільової сполуки використовували реактиви:

метиловий спирт	ч	99%	ГОСТ 6995-77
калія гідроксид	чда	2-70	101250
2-метил-1,4-нафтохінон	синтезований		
гліцин	хч		ГОСТ 5860-75

Приклад 1: Синтез калієвої солі N-(1,4-діоксо-3-метил-1,4-дигідронафт-2-іл) гліцину.

0,95 г 2,3-епокси-2-гідро-3-метил-1,4-нафтохінону, 30 мл метилового спирту, 2,825 г калієвої солі гліцину перемішували і витримували в темноті в атмосфері аргону при 22°C 24 год. Додавали 500 мл розчину соляної кислоти з рН 4-5. Кристали, що випали, відфільтровували, висушували. До 1,01 г одержаних кристалів в 30 мл метилового спирту додавали 0,207 г гідроксиду калію в 20 мл метилового спирту. Червоні кристали сполуки (30 хв. промивали гептаном). Вихід 0,79 г (68%).

Результати фізико-хімічних досліджень, що підтверджують структуру сполуки (3):

Елементний аналіз:

Знайдено, %: С 55,101; Н 3,548; N 4,935.

Обчислено, %: С 55,108; Н 3,556; N 4,944.

ІЧ-спектр солі, см⁻¹: 1678 (C-O); 3320 (NH); 1662, 1525 (C-C).

ПМР спектр (м.д.): 7,759-8,158 м.(4Н,С₆Н₄), 2,828 с.(2Н,CH₂-COOR), 6,808 с.(1Н,NH), 2,032 с.(3Н,CH₃).

Приклад 2. Вивчення токсичності.

Токсичність сполуки, та еталону "убінон" вивчали на білих мишах обох статей вагою 18-20 г при внутрішньочеревному введенні. Загибель тварин спостерігали через 24 год. Статистичну обробку проводили методом Литчфілда та Уїлконсона в модифікації Рота. Результати дослідження показали, що токсичність (ЛД₅₀) сполуки (2) > 2000 мг/кг, в той час як токсичність убінону в тих самих умовах 770 мг/кг.

Приклад 3: Антигіпоксична дія сполуки (2).

Гостра серцева гіпоксія сполуки (2) та еталону "убінон" вивчалася на білих щурах обох статей вагою 130-250 г, наркотизованих нембуталом натрію, киснева нестача викликала перетискування трахеї в області шиї. Досліджувані антигіпоксичні сполуки вводили за 50-60 хв, до моделювання асфіксії. Антигіпоксичну дію препаратів оцінювали по тривалості збереження біоелектричної активності серця, що контролювалась на ЕКГ в II стандартному відведенні за допомогою одноканального електрокардіографа.

Вплив сполуки (2), та еталону на витривалість тварин до гострої циркуляторної гіпоксії мозку вивчався шляхом перев'язування сонних артерій. Ефективність препаратів визначалась по даних летальності тварин.

Одержані результати наведені в таблиці.

Проведені випробування показали, що сполука (2), у дозі, вдвічі меншій за еталонну, проявляє активність проти серцевої гіпоксії хоча й нижчу ніж еталон, проте ефективніша за протиішемічною дією при циркуляторній гіпоксії головного мозку, крім того, проявляє значно нижчу токсичність у порівнянні з еталоном.

Таким чином, нову біологічно активну речовину - калієву сіль N-(1,4-діоксо-3-метил-1,4-дигідронафт-2-іл) гліцину можна використовувати для лікування серцевої гіпоксії та, особливо, ішемії мозку.

Таблиця

Вплив сполуки (2) та убінону на біоелектричну активність серця та виживання щурів

N п/п	Препарат	ЛД ₅₀ мг/кг в/чер.	Доза мг/ кг	% збільшення БЕАС, хв	% Виживання
1.	Сполука (2)	>2000	5 в/чер	28	60
			10 в/чер	11,2	30
2.	Убінон	>770	10 в/чер	38	55

БЕАС - біоелектрина активність серця щурів.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
