



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **44791** (13) **U**
(51) МПК (2009)
C07D 215/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ДИНАТРІЄВА СІЛЬ N-СУКЦИНОЇЛ-S-(6-ЕТОКСИ-2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ІЛ)-L-ЦИСТЕЇНУ, ЩО МАЄ ГЕПАТОПРОТЕКТИВНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) u200905369

(22) 28.05.2009

(24) 12.10.2009

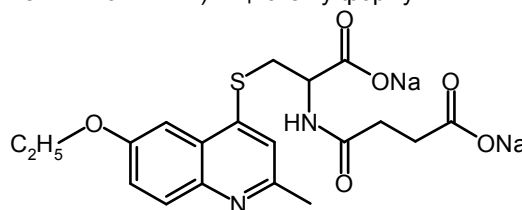
(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

(72) ЛАБЕНСЬКА ІРИНА БОРИСІВНА, БРАЖКО ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ, ОМЕЛЬЯНЧИК ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА, ЗАВГОРОДНІЙ МИХАЙЛО ПЕТРОВИЧ

(73) ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ" МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

2

(57) Динатрієва сіль N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну формули:



що має гепатопротективну активність.

Корисна модель відноситься до галузі синтезу біологічно активних хімічних речовин, а саме, до синтезу 6-функціонально заміщених N-ацил-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїнів.

Відомий структурний аналог заявленого рішення - L-ацетилцистеїн, що проявляє детоксикаційну активність [Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. - М.: Медицина, 1988. - Т. 2-П-е узд. стер. - 576 с].

Спільною з заявленим рішенням ознакою є наявність залишку L-ацетилцистеїну (3-меркапто-2-ацетиламінопропанової кислоти).

Причиною, що перешкоджає підвищенню гепатопротективної активності, є наявність атому водню в меркаптогрупі L-ацетилцистеїну та гідрофільність сполуки.

Запропонована сполука відрізняється від структурного аналога наявністю 4-хінольного радикалу та заміною гідрогену в ацетильному залишку на залишок ацетатної кислоти. Це призводить до підвищення гепатопротективної дії сполуки.

Найближчим аналогом рішення, що заявляється, є натрієва сіль β-(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-α-оксипропіонової кислоти, що проявляє антиоксидантну та гепатопротекторну активність [Пат. № 71883 А, Україна, МПК⁷ C07 D215/02. Натрієва сіль β-(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-α-оксипропіонової кислоти, що має антиоксидантну та гепатопротекторну активність / Омелянчик Л.О., Бражко О.А., Беленічев І.Ф., Завгородній М.П.; заявник та патентовласник ЗДУ. - №

20031213394; заявл. 31.12.2003; надр. 15.12.2004, Бюл. № 12].

Спільними ознаками з рішенням, що заявляється, є: наявність хінолільного радикалу та залишку 3-меркапто-2-амінопропанової кислоти (L-цистеїну).

Причиною, що перешкоджає підвищенню гепатопротективної активності, є наявність гідроксигрупи в α-положенні.

В основу корисної моделі поставлено задачу синтезувати динатрієву сіль N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, що має виражену гепатопротективну активність шляхом поєднання 4-хінольного радикалу із залишком 3-меркапто-2-амінопропанової кислоти та блокування аміногрупи в α-положенні залишком бурштинової кислоти, що дозволяє значно підвищити гепатопротективну активність сполуки та розширити арсенал біологічно активних речовин.

Суттєвими ознаками рішення, що заявляється, є наявність:

- 4-хінольного радикалу;
- залишку 3-меркапто-2-амінопропанової кислоти;

- натрієвої солі сукциноїламиду в α-положенні.

Відмінною від найближчого аналогу ознакою є наявність натрієвої солі сукциноїламиду в α-положенні. Це призводить до підвищення гепатопротективної властивості сполуки.

На Фіг.1 зображено структурну формулу динатрієвої солі N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-

(13) **U**

(11) **44791**

(19) **UA**

метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну, що має виражену гепатопротективну активність.

Процес одержання сполуки складається з:

- приготування розчину 6-етокси-4-хлор-2-метилхіноліну в діоксані;

- приготування водного розчину L-цистеїну в присутності соляної кислоти;

- одержання реакційної суміші і подальше її нагрівання;

- охолодження реакційної суміші і збирання осаду;

- промивання осаду ацетоном, сушки, кристалізації з метанолу;

- приготування розчину 6-етокси-S-(2-метилхінолін-4-іл)-цистеїну в 5% розчині NaOH, значення pH 8,5;

- приготування розчину бурштинового ангідриду в ацетоні;

- додавання по краплях розчину бурштинового ангідриду при підтриманні pH середовища 8,0;

- одержання реакційної суміші, фільтрування осаду, промивання його водою, сушки та кристалізації з метанолу;

- приготування розчину N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну в суміші метанол:вода (10:1);

- додавання водного розчину NaOH з 5% надлишком;

- випаровування розчинника;

- кристалізації речовини з метанолу.

Приклад одержання сполуки:

- готують розчин 6-етокси-4-хлор-2-метилхіноліну додаючи 2,20г (0,01мол) в 20мл діоксану;

- розчинюють 1,21г (0,01мол) L-цистеїну в 2,0мл води, додаючи 1 еквівалент (1,2мл) 30% соляної кислоти;

- отримують реакційну суміш і нагрівають на киплячому водяному нагрівнику протягом 90-120 хвилин;

- реакційну суміш виливають у чашку для упарювання і наполовину випарюють розчинник при 40-50°C;

- осад збирають, промивають на фільтрі ацетоном, сушать, перекристалізують з метанолу;

- готують розчин 6-етокси-S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (0,01мол в 30мл 5% NaOH);

- готують розчин 0,01мол бурштинового ангідриду в 5,0мл ацетону;

- додають його по краплях, для підтримання pH середовища 8,0 вносять 10%-й розчин лугу;

- одержують реакційну суміш;

- перемішують одержану реакційну суміш протягом 30±10хв.;

- фільтрують осад, промивають його водою, сушать та кристалізують з метанолу;

- готують розчин N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну в суміші метанол:вода (10:1);

- додають водний розчин NaOH з 5% надлишком;

- випаровують розчинник;

- кристалізують речовину з метанолу.

Вихід динатрієвої солі N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну 412,34г (92%).

Знайдено: C 49,12; H 4,26; N 6,17; O 21,29; S 7,20;

Вираховано: C 50,66; H 4,48; N 6,22; Na 10,21; O 21,31; S 7,12.

Індивідуальність сполуки контролювалась і підтверджена методом тонкошарової хроматографії на пластинках "Silufol" у системі розчинників: оцтова кислота-вода (1:1). Значення R_f-100=70.

Хімічну структуру динатрієвої солі N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну доведено за допомогою хромато-мас- та спектроскопії парамагнітного резонансу (ПМР).

У ПМР-спектрі динатрієвої солі N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну спостерігають складний мультиплет протонів ароматичного ядра (δ =7,20-8,20м.д.), сигнали протону групи (=NCH), який проявляється у вигляді квартету δ =4,45-4,70м.д. Метилентіогрупа (SCH₂) проявляє себе триплетом або мультиплетом при δ =3,35-3,75м.д. Синглет протонів метальної групи в положенні 2 хінолінового циклу виявляє себе трьохпротонним синглетом (δ =2,55-2,80м.д.). Сигнали протону ациламідної групи спостерігають у вигляді дуплету при δ =8,45-9,00 м.д. В ПМР- спектрі визначають квартет в області 4,1 м.ч., що характерно значенням хімічних зсувів протонів етоксигрупи (OC₂H₅) в 6-му положенні хінолінового циклу.

У хромато-мас-спектрах динатрієвої солі N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну під дією хімічної іонізації спостерігають сигнали M+1, що підтверджує розрахункову молекулярну вагу.

Динатрієва сіль N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну є безбарвною кристалічною речовиною з температурою розкладання 177°C, розчинною у воді, важко розчинною в нижчих спиртах, погано розчинною в диметилформаміді, нерозчинною в ацетоні, ефірі.

Летальна доза (ЛД₅₀) визначалася на білих безпородних мишах вагою 18-25г експрес-методом Прозоровського при внутрішньочеревинному введенні досліджуваної сполуки. ЛД₅₀ для динатрієвої солі N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну становить >2000мг/кг.

Вивчення гепатопротекторної активності сполуки в досліджах in vivo було проведено на моделі гострої поразки печінки тетраклорметаном [Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод, рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. - К, 2001. - с. 334-351].

Таблиця 1

Показники стану гепатоцитів щурів на моделі гострого ураження печінки тетрахлорметаном

№ п/п	Показник	АлАТ, Од/л	% змін	АсАт, Од/л	% змін
1	Інтакт	54±7,2	-	70±5,7	-
2	Контроль	347±56	-	289±84	-
3	Натрієва сіль β-(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-α-оксипропіонової кислоти (найближчий аналог)	178±14,6 ¹	51,3	167±12,2 ¹	46,8
4	Динатрієва сіль N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну	102±17,2 ^{1,2}	70,1	115±26 ^{1,2}	60,2

Примітки: (p<0,05)

1 - у порівнянні з контролем;

2 - по відношенню до найближчого аналогу.

Гепатопротективну активність динатрієвої солі N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну оцінювали за показником виживання тварин та ступенем цитолізу гепатоцитів, який установлювали за активністю амінотрансфераз - АлАТ та АсАТ, у сироватці крові щурів кінетичним методом [Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 360 с]. Введення динатрієвої солі N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну призводить до значного зниження рівня маркерних ферментів цитолізу АлАТ (на 70.1%) та АсАТ (на 60.2%), що свідчить про стабілізацію мембран гепатоцитів (табл. 1). Вплив даної сполуки перевершував гепатопротективну дію найближ-

чого аналогу - натрієвої солі β-(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-α-оксипропіонової кислоти.

Дані, наведені в таблиці, свідчать, що запропонована сполука проявляє гепатопротективну активність і перевершує за силою біологічного ефекту препарат порівняння - натрієву сіль β-(6-етокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-α-оксипропіонової кислоти.

Запропонована сполука - динатрієва сіль N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну має виражену гепатопротективну активність і рекомендується до подальших досліджень як гепатопротективний засіб.

