



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **17608** (13) **U**
(51) МПК (2006)
C07D 211/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 9-(3-ЕТОКСИ-4-ГІДРОКСИФЕНІЛ)-14-(4-ФТОРФЕНІЛ)-3,7-ДИТІА-5,14-ДІАЗАПЕНТАЦИКЛО [9.5.1.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{12,16}] ГЕПТАДЕЦ-4(8)-ЕН-6,13,15-ТРІОН, ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ ПРОТИГІПОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ З ТЕРМОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

1

(21) u200600327

(22) 13.01.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

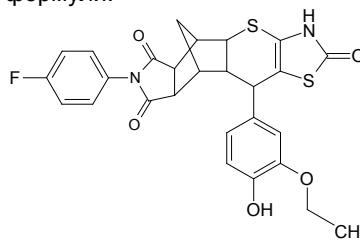
(72) Атаманюк Дмитро Валерійович, Рензяк Сергій Ярославович, Зіменковський Борис Семенович, Лесик Роман Богданович, Лук'янчук Віктор Дмитрович, Вовк Олег Іванович

(73) Атаманюк Дмитро Валерійович, Рензяк Сергій Ярославович, Зіменковський Борис Семенович, Лесик Роман Богданович, Лук'янчук Віктор Дмитрович, Вовк Олег Іванович

(57) 9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло

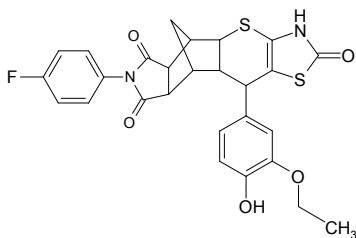
2

[9.5.1.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{12,16}] гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріон формули:



який виявляє протигіпоксичну активність з термopротекторними властивостями.

Корисна модель стосується нових хімічних сполук, а саме 9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло[9.5.1.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{12,16}] гептадец-4(8)-ен-3,13,15-тріону (лабораторний шифр Les-2140) формули:



і способу його одержання.

В основу корисної моделі поставлено завдання створення нових потенційних протекторів гострих киснедефіцитних станів з термопротекторними властивостями, що розвиваються в умовах гіпоксичної гіпоксії на фоні гарячого мікроклімату, і які відрізняються максимальною лікувально-профілактичною ефективністю та безпечністю. Сполука, що заявляється та її властивості в літературі не описані.

Метою корисної моделі є пошук серед похідних тiazолідину нових сполук, які проявляють високу протигіпоксичну активність.

Синтезована сполука є білим кристалічним порошком, розчинним в ДМСО і ДМФА, малорозчинним в оцтовій кислоті, нерозчинним в спирті, ацетоні, воді та ефірі.

Для доказу складу і структури синтезованої сполуки були використані відомі фізико-хімічні методи, зокрема ЯМР¹H-спектроскопія та елементний аналіз. Одержані результати свідчать про відповідність синтезованої сполуки заявленим.

Заявлену сполуку одержують таким чином. 9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло[9.5.1.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{12,16}] гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріон є продуктом взаємодії 5-(4'-гідрокси-3'-етоксифеніл)метиліден-4-тіоксотіазолідин-2-ону та 4-(4-фторфеніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,5-діону в умовах реакції гетеро-Дільса-Альдера. Як середовище використовують оцтову кислоту. Для уникнення можливих процесів полімеризації як інгібітор використовують гідрохінон у каталітичних кількостях. 5-(4-гідрокси-3-етоксибензиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідон та 4-(4-фторфеніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,5-діон одержано за

(13) **U**(11) **17608**(19) **UA**

методами, описаними в літературі [1, 2].

Однією із найбільш актуальних проблем Донецького вугільного басейну є аварії та катастрофи на вугледобувних підприємствах, глибина яких складає 1200-1500 метрів. Небезпечна екологічна ситуація, що склалася в Донбаському регіоні призводить до масових уражень шахтарів у завалах в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією на фоні перегрівання. В теперішній час для лікування і профілактики гіпоксичних станів, в тому числі і в умовах перегрівання, використовуються численні лікарські засоби, особливе місце серед яких займає похідне ксантину - пентоксифілін. Протигіпоксичний ефект останнього реалізується шляхом інгібування фосфодіестерази, що сприяє накопиченню вторинного месенджера передачі внутрішньоклітинного сигналу за аденілатциклазним шляхом - цАМФ. Відомо також, що пентоксифілін сприяє зниженню процесів перекисного окислення ліпідів з одночасним збільшенням активності системи антиоксидантного захисту організму [3, 4]. Наведені дані стали науково-обґрунтованою передумовою для вибору пентоксифіліну в якості препарату порівняння (прототип)

Визначення протигіпоксичної активності з термopротекторними властивостями 9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло [9.5.1.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{12,16}] гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріону (лабораторний шифр LES-2140).

Приклад 1. В якості експериментальної моделі використано патологічний процес, що розвивається у експериментальних тварин (білі щури) при одночасному впливі гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією та гіпертермічного мікроклімату ($t=42^{\circ}\text{C}$). Цей екстремальний стан моделювали за допомогою спеціальної установки у повній відповідності до вимог Державного фармакологічного центру МОЗ України [5]. При цьому вміст кисню в камері складав 10об.%, що досягалось шляхом подачі в гермокамеру газоподібного азоту зі швидкістю 10л/хв в першу хвилину експозиції тварин та в подальшому зі швидкістю 0,5л/хв протягом 9 хвилин. Досліджувану сполуку LES-2140 вводили з профілактичною метою одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 100мг/кг за 40 хвилин до початку моделювання гіпоксичного синдрому. Контрольній групі тварин (гіпоксія на фоні перегріву без лікування) вводили еквівалентний об'єм фізіологічного розчину натрію хлориду та ДМСО у співвідношенні 1:3. В якості прототипу (препарату порівняння) використовували пентоксифілін, який вводили внутрішньоочеревинно в дозі 100мг/кг за 120 хвилин до початку моделювання патологічного процесу, який вивчається [4]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію t Ст'юдента [6], за допомогою програми Statgraf. Результати проведеного дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна ефективність сполуки, що заявляється та прототипу на моделі гострої гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією на фоні перегріву (n=8)

| Препарат Контроль (без препарату) | Доза, мг/кг - | Вживання, % 12,5 | Ефективність лікування, % - |
|------------------------------------|------------------|---------------------|---|
| LES-2140 (сполука, що заявляється) | 100 | 100 | +87,5 $P_1 < 0,025$ $P_2 > 0,025$ |
| Пентоксифілін (прототип) | 100 | 62,5 | +50,0 $P_1 < 0,025$ |

Примітка:

P_1 - у порівнянні з контролем;

P_2 - у порівнянні з прототипом. Розраховано за допомогою непараметричного метода Фішера для чотирьохпольної таблиці.

Отримані експериментальні дані свідчать про високу та достовірну ($P < 0,025$) протекторну ефективність LES-2140, на що вказує збільшення виживання тварин в умовах експерименту на 87,5%. При цьому слід зауважити, що прототип (пентоксифілін) попереджає загибель тварин лише на 50%. Крім того, висока протигіпоксична ефективність LES-2140 підтверджуються сприятливим впливом на клінічні прояви модельованої патології: тахіпное у тварин в умовах профілактичного введення досліджуваної сполуки реєструвалося лише вже на 5-6 хвилині, тоді як у контрольній групі цей розлад дихання мав місце на 3-4 хвилинах з моменту початку моделювання патологічного стану. Депримуючий стан щурів, яким вводили LES-2140, а також судомні посмикування м'язів

кінцівок на протязі усього періоду дослідження не відзначалося, на відміну від тварин контрольної групи, коли пригнічений стан реєструвався вже на 7-й хвилині спостереження. Судомні посмикування у щурів контрольної групи відзначалися на 7-9 хвилинах впливу екстремальних факторів. Слід зауважити, що до моменту, коли у контролі реєструвалась загибель 87,5% щурів, то при застосуванні LES-2140 виживання тварин складає 100%.

Приклад 2. Для додаткового підтвердження протигіпоксичної активності LES-2140 нами були вивчені його протекторні властивості на моделі гіпоксії замкнутого простору, яку оцінювали за показниками летальності та середньої тривалості життя тварин в гермооб'ємі (1дм³), значеннями коефіцієнта протигіпоксичного захисту, а також за

клінічними особливостями динаміки перебігу патологічного процесу. Коефіцієнт протигіпоксичного захисту (КЗ) розраховували за формулою [5]:

$$K3 = T_d / T_k, \text{ де}$$

T_d - середня тривалість життя тварин досліджуваної групи (гіпоксія + LES-2140);

T_k - середня тривалість життя тварин контрольної групи (гіпоксія без лікування);

Відносний показник збільшення часу життя (Π)

розраховували за формулою:

$$\Pi = (T_d - T_k) / T_k \cdot 100\%.$$

Отримані дані обробляли статистично за допомогою критерію t Ст'юдента [6].

Отримані в експерименті дані порівняльного аналізу протигіпоксичної активності LES-2140 і прототипу представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Оцінка протигіпоксичної дії сполуки, що заявляється ($n=8$)

| Умови експерименту | Час життя тварин в гермооб'ємі, хв. | $\Pi, \%$ | КЗ |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------|------|
| Контроль (без препарату) | 44,63±1,32 | - | - |
| LES-2140 (сполука що заявляється) | 67,50±3,17 | | |
| P_1 | <0,001 | 51,35 | 1,51 |
| P_2 | <0,05 | | |
| Пентоксифілін (прототип) | 57,17±2,32 | | |
| P_1 | <0,01 | 18,68 | 1,18 |

Примітка:

P_1 - вірогідність в порівнянні з контролем;

P_2 - вірогідність в порівнянні з прототипом.

Встановлено, що в умовах гіпоксичної гіпоксії застосування сполуки, що заявляється достовірно збільшує тривалість життя тварин у гермооб'ємі у порівнянні з групою контролю ($P < 0,001$) і прототипом ($P < 0,05$). Крім цього, досліджувана сполука (LES-2140) у 2,7 рази збільшує відносний показник часу життя і коефіцієнт протигіпоксичного захисту на 28%. Необхідно також зазначити, що протекторна активність LES-2140 знайшла своє підтвердження і при аналізі клінічної картини тварин в умовах гіпоксичної гіпоксії у поєднанні з гіпертермією. Застосування LES-2140 приводить до збільшення тривалості життя тварин в умовах модельованої форми гіпоксії на 10,33 хвилини в порівнянні з прототипом. При цьому слід зауважити, що фармакотерапевтична дія сполуки, що заявляється реалізується не тільки значним збільшенням тривалості життя тварин в умовах екстремального стану, але й більш сприятливим перебігом клінічної картини гіпоксичної гіпоксії в порівнянні з серією тварин, що одержувала прототип (пентоксифілін). Так, в групі щурів, яким попередньо був введений LES-2140, тахіпное з'явилося лише на 17-20 хвилинах, а судомні посмикування кінцівок реєструвалися тільки на 65-68 хвилини від початку моделювання гіпоксії замкнутого простору. В цей же час на фоні введення прототипу (пентоксифіліну) тахіпное було зафіксовано вже на 13-15 хвилинах, а термінальні судоми - на 55-57 хвилинах з моменту розміщення тварин у гермооб'ємі.

Таким чином, отримані експериментальні дані переконливо свідчать про суттєву перевагу використання LES-2140 у порівнянні з пентоксифіліном в умовах як гіпоксії замкнутого простору, так і при гіпоксичній гіпоксії з гіпертермією. Про це свідчить достовірне збільшення величин P , K_3 , а також збільшення виживання тварин в умовах моделей гіпоксії, що вивчаються.

Для розуміння даної корисної моделі нижче

наведено приклад одержання 9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло[9.5.1.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{12,16}]гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріону.

Сполуку синтезують наступним чином.

Синтез 9-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-14-(4-фторфеніл)-3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло[9.5.1.0^{2,10}.0^{4,8}.0^{12,16}]гептадец-4(8)-ен-6,13,15-тріону.

Суміш 0,003моль 5-(4'-гідрокси-3'-етоксифеніл)метиліден-4-тіоксотіазолідин-2-ону, 0,004моль 4-(4-фторфеніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,5-діону, декількох кристалів гідроксіону в 10мл оцтової кислоти нагрівають протягом 1год в колбі із зворотнім холодильником. Осад, який утворився після повного охолодження реакційної суміші відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, ізопропанолом та ефіром і перекристалізовують з оцтової кислоти. Одержують білий порошок з $T_{\text{топл.}} > 250^\circ\text{C}$, вихід - 78%.

Знайдено, %: N 5,35; S 12,00. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}_2$

Вирахувано, %: N 5,20; S 11,91.

ЯМР¹H, δ , м.ч.: 1,38т (3H, CH_3CH_2), 1,65д, 2,26т, 2,55м, 2,72м, 3,30м, 3,44-3,51м (8H, норборановий фрагмент), 3,55д (1H, CHAr), 4,05кв (2H, CH_3CH_2), 6,62д, 6,74т (3H, Ar), 7,18д, 7,30д (4H, Ar), 8,63с (1H, OH), 11,28с (1H, NH).

Джерела інформації:

1. Комарица И.Д., Баранов С.Н., Грищук А.П. Арилиденпроизводные изороданина //ХГС. -1967. - №4. -С.664-665.

2. Кретов А.Е., Н.Е. Кульчицкая. N-маленимиды, их получение и свойства. ЖОХ. -1956. -вып.1, Т.26. -С.208-213.

3. Лукьянчук В.Д., Белоусова И.П., Савченкова Л.В. Ксантины: фармакология и фармакотерапия: Методические рекомендации. -Луганск, 1999. -27с.

4. Белоусова И.П. Патогенетичне обґрунтування фармакокорекції гіпоксичного синдрому похід-

ними ксантину: Автореф. дис. канд. мед. наук.- Одеса, 2000. -20с.

5. Пошук та експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів: Методичні рекомендації /В.Д. Лук'янчук, Л.В. Савченкова, О.Д.

Немятих, В.М. Радіонов -К.: ДФЦ МОЗ України, 2002.- 27с.

6. Гланц. С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ.- М.: Практика, 1999. -459с.