



УКРАЇНА

(19) UA (11) 4924 (13) U

(51) 7 A61K31/195, C07C229/08,
C07C229/18МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КАЛІЄВА СІЛЬ N-(1,4-ДІОКСО-3-ХЛОР-1,4-ДИГІДРОНАФТ-2-ІЛ) АЛАНІНУ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИППОКСИЧНУ, ПРОТИШЕМІЧНУ АКТИВНІСТЬ ТА СТИМУЛЮЮЧУ ДІЮ НА КРОВОПОСТАЧАННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

1

2

(21) 20040503933

(22) 25 05 2004

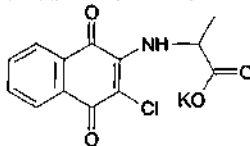
(24) 15 02 2005

(46) 15 02 2005, Бюл. № 2, 2005 р.

(72) Журахівська Леся Романівна, Абдеррахім Ель Ідріссі, Комаровська-Порохнявець Олена Зорянівна, Новіков Віктор Володимирович, Марінцова Наталя Геннадівна, Лубенець Віра Ільківна, Новіков Володимир Павлович, Степанюк Георгій Іванович, Тендітна Ольга Миколаївна, Макончук Денис Юрійович, Лисун Віктор Миколайович

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

(57) Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну формули

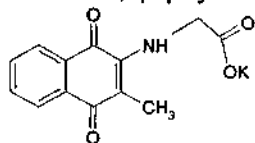


що проявляє протиппоксичну, протишемічну активність та стимулюючу дію на кровопостачання головного мозку

Корисна модель відноситься до органічної хімії, зокрема до біологічно активних амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, і може бути використаний у фармацевтичній промисловості для створення нових препаратів для лікування ппоксичних станів різної етіології

Найближчими аналогами по дії є відомі антигипоксанти - "Емоксипін" (Машковський М.Д. // Лекарственные средства - М. Новая волна, 2001 - т. 2 - С. 185-186), "Пирацетам" (Бибиц О.Ю. Пошук засобів медикаментозної профілактики гострої ішемії головного мозку // Ліки - 1999 - №2 - С. 83-85), "Кавінтон" (Машковський М.Д. // Лекарственные средства - М. Новая волна, 2001 - Т. 1 - С. 390-391)

Аналогом за будовою та по дії є калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-метил-1,4-дигідронафт-2-іл) гліцину, що проявляє антигипоксичну та протишемічну активності, формули



(Картофліцька А.П., Костюкова С.Є., Новіков В.П., Степанюк Г.І. та ін. Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-метил-1,4-дигідронафт-2-іл) гліцину Декларацій-

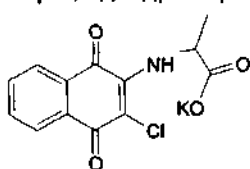
ний патент на винахід №37545 А, кл. А61К31/195 - Бюл. №4 - 2001)

Калієву сіль N-(1,4-діоксо-3-метил-1,4-дигідронафт-2-іл) гліцину одержували при взаємодії 2,3-епокси-2-про-3-метил-1,4-нафтохінону та калієвої солі гліцину в метиловому спирті при кімнатній температурі в темному місці

Дана сполука проявляє недостатньо високу антигипоксичну та протишемічну дію

В основу корисної моделі покладене завдання створити нову сполуку з антигипоксичними та протишемічними властивостями, що виявляла би стимулюючу дію на кровопостачання головного мозку, придатну для створення більш ефективних та безпечних лікарських засобів з зазначеною дією

Поставлене завдання вирішується тим, що вперше одержана калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну, формули



(13) U

(11) 4924

(19) UA

що проявляє протигіпоксичну та протиішемичну активності, та стимулюючи дію на кровопостачання головного мозку.

Сполука, що заявляється і її властивості в літературі не описані.

Калієву сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну отримують при взаємодії N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну з гідроксидом калію в спиртовому розчині при 20°C.

Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну - темно червона кристалічна сполука, розчинна у воді, $T_{\text{топл}} > 250^\circ\text{C}$.

Вираховано: C - 49,13% H - 2,83% N - 4,41%

Знайдено: C - 49,18% H - 2,86% N - 4,45%

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{KNCIO}_4$

На моделі гострої асфіксії у щурів було встановлено, що досліджуваній сполуці притаманна, як і препарату порівняння - емоксипіну, антигіпоксична дія. На це вказує викликане досліджуваною сполукою збільшення тривалості біоелектричної активності серця (БЕАС) відносно контрольної групи тварин (табл.1).

Таблиця 1.

Вплив калієвої солі N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл)аланіну та емоксипіну на тривалість БЕАС щурів в умовах гострої асфіксії, $M \pm m$, n=7

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість БЕАС, с	Різниця з контролем, %
контроль		585,0±50,0	
емоксипін	10	645,0±54,8*	+37,4
Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну	3,5	1125,6±202,5*	+92,4

Примітка: * статистично вірогідний результат відносно контролю при $p \leq 0,05$

Антигіпоксичну та протиішемичну властивості сполук вивчали на 42 білих нелінійних щурах масою 115-180г, які утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію. Гостру асфіксію моделювали у наркотизованих тіопенталом (70мг/кг) щурів шляхом повного перетискання трахеї. Антигіпоксичну дію оцінювали за тривалістю біоелектричної активності серця (БЕАС). Припиненням БЕАС вважали ізоелектричну лінію на ЕКГ протягом 1хв., момент закінчення БЕАС відповідав останньому комплексу QRS, зафіксованому на ЕКГ. Досліджувану сполуку вводили одноразово внутрішньоочеревинно за 45хв. до початку досліду в дозі, що дорівнювала 1% від LD_{50} . Результати порівнювали з контрольною групою та стандартним антигіпоксиком емоксипіном в терапевтично ефективній дозі 10мг/кг внутрішньоочеревинно, взятій з літератури (Бибик О.Ю. Пошук засобів медикаментозної профілактики гострої ішемії головного мозку. // Ліки. - 1999. - №2. - С.83-85).

Оцінюючи табличні дані, можна зробити висновок, що досліджувана сполука проявляє виразну антигіпоксичну дію, за величиною якої в дозі, що дорівнює 1% її LD_{50} , не поступається емоксипіну в дозі 10мг/кг.

Вплив досліджуваної сполуки на церебральний кровообіг дослідили на моделі гострої ішемії, яку викликали у наркотизованих тіопенталом (70мг/кг внутрішньоочеревинно) щурів шляхом двобічної перев'язки сонних артерій. За 45хв. до моделювання гострої ішемії мозку щурам вводили досліджувану сполуку внутрішньоочеревинно з розрахунку 5% від її LD_{50} . Спостерігали за прооперованими тваринами протягом 3-х діб, відмічаючи кількість померлих щурів через 1, 6, 24, 36, 48 та 72 години. Результати порівнювали з контрольною групою та з дією пірацетаму в терапевтично ефективній дозі 100мг/кг внутрішньоочеревинно (Добровольський В.В. Протифібриляторна ефективність вазотропних та знеболюючих засобів (експериментальне дослідження): Автореф. дис. канд. мед. наук. - К., 2002. - 22с.). Результати досліджень представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив калієвої солі N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну та пірацетаму на летальність щурів з гострою ішемією головного мозку

Сполука	Доза, мг/кг	n	Летальність щурів, %					
			1 год	6 год	24 год	36 год	48 год	72 год
Контроль		7	43	71	86	100	100	100
Пірацетам	100	7	0*	0*	57*	100	100	100
Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну	17,5	7	14*	57	57*	57*	57*	71*

Примітка: * - статистично вірогідний результат відносно контролю при $p \leq 0,5$

Із наведених даних видно, що досліджувана сполука так само, як і пірацетам, проявляла захисну дію на тварин з гострим порушенням церебрального кровотоку, на що вказувало зниження пока-

зника летальності. Так, якщо в контрольній групі 100% загибель щурів припадала на 36 год досліду, то на фоні дії вказаної речовини в зазначений період експерименту показник летальності був ста-

тистично меншим відповідно на 43%. При цьому частина тварин зберігала життєдіяльність навіть на 72 год. дослід. Захисна дія пірацетаму в даних умовах проявлялась лише в перші 6 год. дослід: в цей час на фоні дії препарату була повністю відсутня летальність піддослідних тварин. В подальших спостереженнях препарат порівняння виявився не ефективним, що цілком співпадає з даними літератури (Бибики О.Ю. Пошук засобів медикаментозної профілактики гострої ішемії головного мозку. // Ліки. - 1999. - №2. - С.83-85).

Оцінюючи отримані дані, можна заключити, що калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну є носієм протиішемічної активності, за величиною якої в дозі, яка дорівнює 5% її LD₅₀, конкурентноспроможна з пірацетамом в дозі 100мг/кг.

Вплив досліджуваної сполуки на кровопостачання головного мозку досліджено на 40 нелінійних щурах-самцях, розділених на 4 групи по 10 щурів в кожній, масою 150-200г в умовах тіопенталового наркозу (70мг/кг внутрішньочеревинно). Об'ємну швидкість мозкового кровотоку (ОШМК) вимірювали в мл/хв за допомогою флоуметра (вимірювача швидкості кровотоку) Transonic Animal Research Flowmeters T 106 Series (USA). Для цього

периваскулярний датчик Transonic Flowprobe #1RB1854 встановлювали на внутрішню сонну артерію досліджуваних тварин. Після визначення фонових показників досліджувані речовини вводили в стегнову вену: калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну досліджувалась в дозі 4мг/кг (близько 1% від її LD₅₀), а препарат порівняння кавінтон - в терапевтично ефективній церебропротекторній дозі 5мг/кг (Степанюк Г.І., Дякова О.В., Волощук Н.І. та ін. Терапевтична ефективність вінборону при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті. // Ліки. - 2002. - №5-6. - С.59-62).

Динаміку ОШМК на фоні дії досліджуваної сполуки та кавінтону визначали у відсотках відносно початкового показника. Ефективність сполуки, що заявляється оцінювали відносно контрольної групи щурів, яким після визначення фонових показників в вену вводили еквівалентний об'єм 0,9% розчину натрію хлориду.

Цифрові дані обробляли загальноприйнятими методами статистики (Беленький М.Л. // Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - 1963. - 152 с.). Отримані результати представлені в табл.3.

Таблиця 3

Динаміка об'ємної швидкості мозкового кровотоку у наркотизованих щурів, M±m, n=10

Термін дослід., хв.	Зміни рівня об'ємної швидкості мозкового кровотоку відносно початкового показника, %			
	Інтактні тварини	Після введення фізіологічного розчину (контроль)	Після введення кавінтону	Після введення сполуки, що заявляється
5	-20,03±0,24	+26,33±0,29	+45,89±0,29*	+18,68±0,18
10	-25,97±0,19	+4,64±0,29	+34,03±0,21*	+36,82±0,20*
15	-29,07±0,31	-3,14±0,31	+16,69±0,45*	+27,69±0,16#
20	-31,07±0,18	-5,36±0,38	+16,69±0,45*	+16,62±0,18*
30	-34,23±0,18	-9,82±0,29	+11,17±0,27*	+29,66±0,15#
40	-37,39±0,29	-12,07±0,29	+3,37±0,21*	+36,74±0,21#
50	-43,07±0,13	-15,21±0,29	-0,47±0,31*	+38,47±0,19#
60	-48,83±0,25	-19,75±0,21	-3,62±0,23*	+40,87±0,23#
70				+38,47±0,19
80				+34,78±0,22
90	-54,1±5,49	-28,2±2,14	-12,0±1,67*	+31,78±0,13#
100				+29,79±0,12
110				+27,69±0,16
120	-57,5±8,57	-34,60±5,41	-21,7±2,56	+18,68±0,18#
130				+11,16±0,13
140				+7,33±0,16
150	-56,6±7,97	-40,9±5,36	-28,1±4,4	+1,95±0,10*

Примітка:

* - статистично вірогідні зміни відносно контрольної групи при p ≤ 0,05;

- статистично вірогідні зміни відносно кавінтону при p ≤ 0,05

Із даних табл.3 видно, що у інтактних наркотизованих щурів протягом 150хв. спостереження мало місце прогресуюче зниження рівня об'ємної швидкості мозкового кровотоку, який в кінці зазначеного терміну дослід був в середньому на 56,6% нижчим від початкового показника.

Після введення 0,9% розчину натрію хлориду (контрольна група тварин) об'ємна швидкість мозкового кровотоку (ОШМК) виросла протягом перших 5хв. в середньому на 26% від початкового рівня. Це, очевидно, було наслідком зростання об'єму циркулюючої крові, тому що в подальшому

показник ОШМК, як і у інтактних тварин, постійно зменшувався

Досліджувана сполука так само, як і кавінтон, стимулювала кровопостачання головного мозку у щурів на що вказувало зростання ОШМК відносно контрольної групи тварин. У відповідь на внутрішньовенне введення досліджуваної сполуки, на відміну від контрольної групи тварин, спостерігалось двофазне наростання рівня ОШМК відносно початкового показника аж до 60хв експерименту з подальшим поступовим зниженням ОШМК. При цьому стимулююча дія даної сполуки на кровопостачання головного мозку тривала понад 150 хв експерименту, оскільки і в цей час рівень ОШМК ще суттєво відрізнявся від кінцевого показника контрольної групи тварин. Максимальне зростання даного показника (в середньому на 60% від контролю) на фоні дії досліджуваної сполуки спостерігалось на 60-й та 90-й хвилині дослідження.

Стимулюючий вплив кавінтону на мозковий кровоток був статистично значимим лише протягом перших 90 хв після введення препарату, а найбільший за величиною приріст ОШМК (в середньому на 30% від контролю) зареєстровано на 30-й хвилині експерименту.

Порівнюючи вплив досліджуваної сполуки та кавінтону на динаміку ОШМК, можна відзначити,

що каплевий солі N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну притаманна більш виражена стимулююча дія на кровопостачання головного мозку, як за величиною, так і за тривалістю ефекту.

Гостру токсичність досліджуваної сполуки визначено на 15 білих нелінійних мишах масою 15-20г з дотриманням методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру (Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / за ред. О.В. Стефанова - 2001 - 527с). Показник LD₅₀ та його довірчий інтервал розраховували за графічним методом Лічфілда-Уілкоксона (Беленький М.П. // Элементы количественной оценки фармакологического эффекта - Л. Госмедиздат, 1963 - 152с).

Характеризуючи дані гострої токсичності, можна зазначити, що досліджувана сполука згідно з класифікацією (Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных веществ - 1973 - С. 47-51) за величиною показника LD₅₀ (350мг/кг) може бути віднесена до речовин з середньою токсичністю, оскільки її LD₅₀ знаходиться в межах 300-400мг/кг.