



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 5977

(13) U

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) 5-ФЕНІЛПРОПЕНІЛІДЕН-РОДАНІН-3-ПРОПІОНАТ НАТРІЮ, ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ ПРОТИГІПОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) 2004031521

(22) 02 03 2004

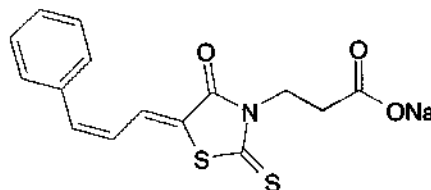
(24) 15 04 2005

(46) 15 04 2005, Бюл. № 4, 2005 р

(72) Лук'ячук Віктор Дмитрович, Лесик Роман Богданович, Зіменковський Борис Семенович, Ткаченко Євгенія Василівна, Вовк Олег Іванович

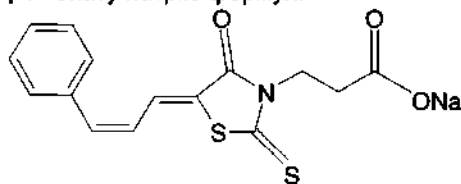
(73) Лук'ячук Віктор Дмитрович, Лесик Роман Богданович, Зіменковський Борис Семенович, Ткаченко Євгенія Василівна, Вовк Олег Іванович

(57) 5-фенілпропеніліден-роданін-3-пропіонат натрію формули



який виявляє протигіпоксичну активність

Корисна модель стосується нових хімічних сполук, а саме 5-фенілпропеніліденроданін-3-пропіонату натрію формули



і способу його одержання

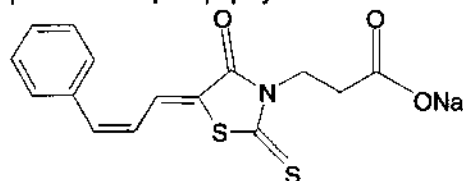
5-Фенілпропеніліденроданін-3-пропіонат натрію є фармакологічно активною сполукою і може бути використаний в клінічній медицині як засіб, що проявляє протигіпоксичну активність. Сполука, що заявляється, її властивості в літературі не описані.

Відомі численні лікарські засоби, які застосовуються при гіпоксичних станах. Так, значний протекторний ефект виявляє похідне ксантину - пентоксифілін. Для зазначеного лікарського засобу реалізується підвищенням рівня вторинного посередника передачі внутрішньоклітинного сигналу за аденілат-циклазним шляхом - цАМФ, зниженням рівня продукту циклооксигеназної плки метаболізму арахідонової кислоти - простагландину E₂, а також інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів, підвищенням антиоксидантного захисту організму [1]. В зв'язку з цим пентоксифілін нами обрано як препарат порівняння.

Багатьма експериментальними та клінічними дослідженнями доведено високу ефективність пентоксифіліну як протектора екстремальних киснедефіцитних станів [2]. Разом з тим бажана ефективність та безпечність фармакотерапії в випадку лікування та профілактики гіпоксичного синдрому як вищезазначеним, так і жодним іншим препаратом не забезпечуються.

В основу корисної моделі поставлено завдання створення нових коректорів гострих киснедефіцитних станів, що проявляють максимальну фармакологічну ефективність та мінімальну токсичність для теплокровних, в т ч і людини.

Поставлене завдання вирішується тим, що синтезований 5-фенілпропеніліден-роданін-3-пропіонат натрію формули



Синтезована сполука є жовто-оранжевим кристалічним порошком, розчинним у воді, нерозчинним в спирті, ацетоні, ефірі.

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

(13) U

(11) 5977

(19) UA

Заявлену сполуку одержують таким чином 5-фенілпропенілденроданін-3-пропіонат натрію є продуктом взаємодії 5-фенілпропенілденроданін-3-пропіонової кислоти з гідроксидом натрію в водно-спиртовому середовищі. Для повноти проходження реакції гідроксид натрію використовують з 10% надлишком. Вихідну 5-фенілпропенілденроданін-3-пропіонову кислоту синтезують взаємодією роданін-3-пропіонової кислоти з циннамовим альдегідом в умовах реакції Кньюенагеля. Для кількісного проходження реакції використовують 20% надлишок циннамового альдегіду. Роданін-3-пропіонову кислоту одержують за методом, описаним в літературі [3].

Визначення протипоксичної активності 5-фенілпропенілденроданін-3-пропіонату натрію

Як експериментальну модель використовували гострий патологічний процес, що розвивається у тварин в умовах замкнутого простору об'ємом 10дм³ згідно методичних рекомендацій, затверджених Державним фармакологічним Центром Міністерства охорони здоров'я України [4]. Досліджувану сполуку як і препарат порівняння - пентоксифілін вводили з профілактичною метою однократно внутрішньоочеревинно в дозі 100мг/кг за 60 хвилин до початку моделювання гіпоксичної тваринами контрольної групи (гіпоксія без

лікування) аналогічним чином вводили еквівалентний об'єм фізіологічного розчину.

Ефективність досліджуваних препаратів визначали за термінами загибелі експериментальних тварин, значеннями коефіцієнта протипоксичного захисту, відносного показника збільшення часу життя в гермооб'ємі і динаміці перебігу клінічної картини патологічного процесу. Коефіцієнт протипоксичного захисту (K_3) розраховували за формулою [4]

$$K_3 = T_d / T_k, \text{ де}$$

T_d - середня тривалість життя тварин дослідної групи (гіпоксія + лікування)

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 статистичне за допомогою критерію t Стюдента.

Оцінка протипоксичної ефективності досліджуваної сполуки

Отримані в експерименті дані порівняльного вивчення протипоксичної активності сполуки, що заявляється, і еталонного препарату (пентоксифіліну) представлені в таблиці.

Таблиця

Порівняльна оцінка протипоксичної дії сполуки, що заявляється, і еталонного препарату (пентоксифілін) $n=8$

Умови експеримента	Час життя тварин в гермооб'ємі, хв	$\Pi, \%$	K_3
Контроль	48,17±0,65	-	-
Пентоксифілін (еталон)	57,17±2,32	18,68	1,18
P_1	>0,05		
Сполука, що заявляється	72,50±0,36	50,50	1,50
P_1	<0,05		
P_2	<0,01		

Примітка P_1 - імовірність в порівнянні з контролем

P_2 - імовірність в порівнянні з пентоксифіліном

Як видно з таблиці, профілактичне застосування пентоксифіліну в умовах моделювання гіпоксії замкнутого простору сприяє збільшенню часу життя експериментальних тварин у гермооб'ємі в середньому на 9 хвилин. При цьому відносний показник збільшення часу життя є 18,68, а K_3 - 1,18. Клінічна картина перебігу гіпоксичного синдрому в цих умовах експерименту характеризувалася більш пізніми термінами появи тахіпною, судом, і, відповідно, загибелі щурів.

Порівняльний аналіз отриманих результатів свідчить, що за ефективністю профілактичного застосування речовина, що заявляється у значно переважає еталонний препарат - пентоксифілін. Застосування 5-фенілпропенілденроданін-3-пропіонату натрію приводить до збільшення тривалості життя тварин в умовах форми гіпоксії, що моделюється, на 15,33 хвилини в порівнянні з еталонним препаратом. При цьому слід зауважити, що фармакотерапевтична дія сполуки, що заявля-

ється 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 пентоксифілін. Так, в групі щурів, яким попередньо був введений 5-фенілпропенілденроданін-3-пропіонат натрію, тахіпною з'являлося лише на 16-19 хвилинах, а судомні посмикування кінцвок реєструвалися тільки на 65 хвилини від початку моделювання гіпоксії замкнутого простору. В той же час на фоні введення пентоксифіліну тахіпною було зафіксовано вже на 13-15 хвилинах, а термінальні судоми - на 55-57 хвилинах з моменту розміщення тварин в гермооб'ємі.

Таким чином, представлені результати переконливо свідчать, що за тривалістю життя в умовах моделюваної патології, розрахованими величинами K_3 та Π , а також клінічними проявами гіпоксичного синдрому сполука, що заявляється,

проявляє виразну протипоксичну дію, яка переважає в експерименті відомий еталонний препарат - пентоксифілін.

Гостра токсичність вивчалась за методом [5] при пероральному та внутрішньоочеревинному введенні водного розчину сполуки, що заявляється білим щурам обох статей масою 160-180г. Згідно зазначеного методу речовина вводилась однократно в широкому діапазоні доз, інтегральний показник (летальність) реєструвався протягом 2-х тижнів з моменту введення. Контролем була група тварин, яким вводили відповідний об'єм дистильованої води.

В результаті проведених токсиметричних дослідів, встановлено, що для досліджуваної сполуки величина середньолетальної дози (LD_{50}) при пероральному шляху введення становить 708 (620-800)мг/кг, при внутрішньоочеревинному - 1030 (880-1180)мг/кг. Таким чином, отримані результати дозволяють віднести 5-фенілпропеніліден-роданін-3-пропіонат натрію до другого класу безпеки, тобто за ступенем токсичності і безпеки сполука, що заявляється, відповідає вимогам до лікарських засобів.

Для розуміння даної корисної моделі нижче наведено приклад одержання 5-фенілпропеніліден-роданін-3-пропіоната натрію.

Синтез 5-фенілпропеніліден-роданін-3-пропіонової кислоти. У круглодонну колбу із зворотнім холодильником поміщають 60ммоль роданін-3-пропіонової кислоти, 60ммоль безводного ацетату натрію, 72ммоль циннамового альдегду і 50мл оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 5 годин і охолоджують. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, етанолом та ефіром. Вихід 69%. Перекристалізують з бутанолу. Жовто-оранжевий кристалічний порошок з $T_{\text{топл}} = 210-212^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, %: N 4,50; S 20,30. $C_{15}H_{13}NO_3S_2$.

Вирахувано, %: N 4,39; S 20,08.

Спектр ПМР: 2.58т (2H, NCH_2); 4.22т (2H, CH_2CO); 6.94д, 6.98д J=10.8Гц (1H, $CH=CH=CH$);

7.32д J=15.2Гц (1H, $CH=CH=CH$); 7.52д J=11.6Гц (1H, $CH=CH=CH$); 7.35-7.42м, 7.56д (5H, Ph); 12.30 ш.с. (1H, COOH).

Синтез 5-фенілпропеніліден-роданін-3-пропіонату натрію. До суспензії 10ммоль 5-фенілпропеніліден-роданін-3-пропіонової кислоти в 30мл етанолу при інтенсивному перемішуванні додають розчин 11ммоль NaOH в 10мл води. Через добу осад, який утворився, відфільтровують, промивають спиртом, ефіром і висушують. Вихід 70%. Жовто-оранжевий кристалічний порошок з $T_{\text{топл}} = 222-223^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, %: N 4,20; S 18,90. $C_{15}H_{12}NO_3S_2Na$.

Вирахувано, %: N 4,10; S 18,78.

Спектр ПМР: 2.46т (2H, NCH_2); 4.20т (2H, CH_2CO); 6.94д, 6.98д J=10.9Гц (1H, $CH=CH=CH$); 7.32д J=15.2Гц (1H, $CH=CH=CH$); 7.53д J=11.6Гц (1H, $CH=CH=CH$); 7.36-7.44м, 7.60д (5H, Ph), 12.30 ш.с.

Джерела інформації:

1. Белоусова И.П. Патогенетическое обоснование фармакокоррекции гипоксического синдрома производными ксантина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук - Одесса, 2000. - 20 с.

2. Лук'ячук В.Д., Савченкова Л.В., Белоусова И.П. Ксантины: фармакология і можливості клінічного застосування // Ліки. - 1998. - № 6. - С. 40-48.

3. Ганіткевич М.Й. Синтез 3-карбонових кислот роданіну і їх похідних // Фармацевтичний журнал. - 1959 -т.14, №1. -С. 47-51.

4. Пошук та експериментальне вивчення потенційних протипоксичних засобів: Методичні рекомендації / В.Д. Лук'ячук, Л.В. Савченкова, О.Д. Немайх, В.М. Радюнов - К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. - 27с.

5. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология. - 1978, - №4. С. 497-502.

