



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87691** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
C07C 43/00

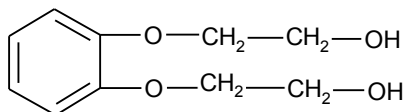
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 11860	(72) Винахідник(и): Ніженковська Ірина Володимирівна (UA), Горчакова Надія Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 09.10.2013	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.02.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2014, Бюл.№ 3	

(54) СПОЛУКА 1,2-ДИ(БЕТА-ГІДРОКСІЕТИЛОКСИ)БЕНЗОЛ З ГІПОТЕНЗИВНОЮ АКТИВНІСТЮ

(57) Реферат:

Сполука 1,2-ди(бета-гідроксіетилокси)бензол загальної формули:



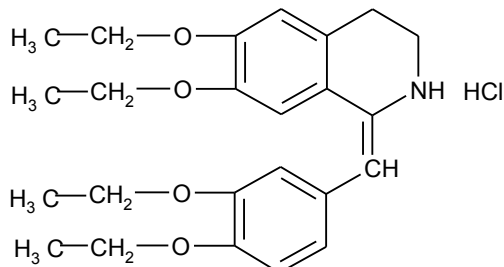
з гіпотензивною активністю.

UA 87691 U

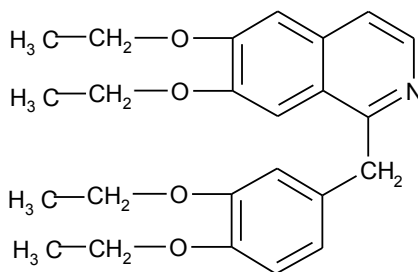
Корисна модель належить до галузі медицини, конкретно до гіпотензивних засобів, що мають властивість знижувати артеріальний тиск, а саме до сполуки 1,2-ди(бета-гідроксіетилокси)бензол (далі сполука) з потенційними фізіологічними властивостями.

- 5 В основу корисної моделі поставлена задача знайти синтетичні препарати, що мають гіпотензивну дію, доступну сировинну базу, виявляють тривалу специфічну активність і не виявляють побічної дії.

Відомий універсальний спазмолітик 1-(3,4-діетоксибензиліден)-6,7-діетокси-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну гідрохлорид (но-шпа) [1]:

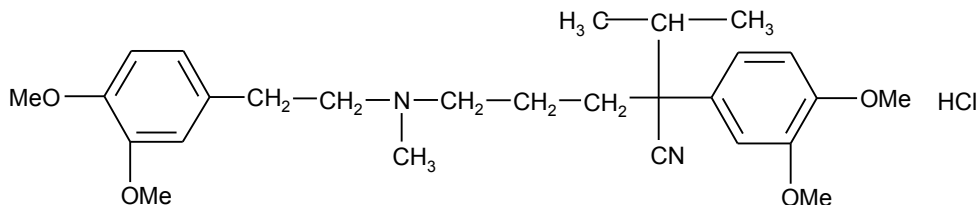


- 10 Крім цього в практичній медицині широко використовується також гіпотензивний препарат папаверин, що являє собою 6,7-диметокси-1-(3,4-диметоксибензил)-ізохіноліну гідрохлорид [1]:



Причинами, що перешкоджають досягненню оптимальних потреб згаданими гіпотензивними препаратами, є:

- 15 відносно висока токсичність;
короточасна гіпотензивна дія;
численні побічні ефекти, у тому числі виражена імунодепресивна дія. Як найближчий аналог
вибраний найближчий за досягнутим результатом фармпрепарат верапаміл-5-(3,4-
20 диметоксифенетил)-метиламіно-2-(3,4-диметоксифеніл)-2-ізопропілвалеронітрилу гідрохлорид [1].



Цей препарат застосовується як судинорозширюючий при артеріальній гіпертонії.

Передбачається, що вибраний найближчий аналог і заявлений препарат мають односпрямований механізм дії [2].

- 25 Причинами, що перешкоджають досягненню оптимальних вимог вказаним гіпотензивним препаратом, є:

висока токсичність (ЛД₅₀-60,5 мг/кг) в експерименті на білих мишах при внутрішньочеревному введенні;

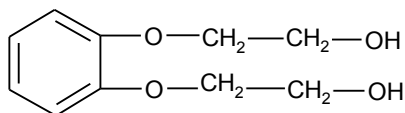
- 30 побічні ефекти - нудота, запаморочення, закрепи, виражена гіпотонія і зниження сили серцевих скорочень;

складність отримання і необхідність використання імпортової сировини.

Для вирішення задачі знайдена доступна сировинна база, а заявлена молекула сполуки виявляє тривалу специфічну активність і не виявляє побічної дії.

- 35 Заявлену сполуку синтезують з вітчизняної сировини на стандартному обладнанні в одну стадію, що суттєво знижує енергозатрати і знижує його собівартість.

Поставлена задача вирішується застосуванням 1,2-ди(бета-гідроксіетилокси)бензолу як гіпотензивний засіб:



Сполука з потенційними фізіологічними властивостями 1,2-ди(бета-гідроксietiлокси)бензол є продуктом алкілювання динатрієвої солі пірокатехіну 2-хлоретанолом [3].

В основу корисної моделі поставлено задачу дослідження гіпотензивної активності сполуки 1,2-ди(бета-гідроксietiлокси)бензол з потенційними фізіологічними властивостями.

Запропонована сполука являє собою безбарвний кристалічний порошок, добре розчинний у воді, застосовуваний переважно для одержання краун-ефірів.

Індивідуальність синтезованої сполуки контролювали методом тонкошарової хроматографії, склад підтверджували даними елементного аналізу.

Спектр ПМР синтезованої сполуки записували на приладах "Bruker WP-200" (виробник "Bruker", Switzerland), "Varian T-60" (виробник "Varian", USA) з робочою частотою 200-132 МГц у виді розчину ДМСО- D_6 (внутрішній стандарт TMC).

ІЧ-спектр записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник "Charles Ceise Hena", Germany). ТШХ виконували на пластинках Silufol-254. ГРХ визначали на газорідинному хроматографі "Perkin Elmer" з УФ-детектором (виробник "Perkin", Germany).

Хроматограму, ІЧ-, ПМР-спектри кінцевого продукту ідентифікували у порівнянні з хроматограмами, ІЧ-, ПМР-спектрами вихідних сполук. Синтезована сполука - це кристалічний порошок безбарвний, добре розчинний у воді. Дані елементного аналізу на С, Н, N синтезованої сполуки відповідають обчисленим значенням. Для проведення біологічних досліджень 1,2-ди(бета-гідроксietiлокси)бензол отримували за методикою, описаною нижче.

У чотиригорлий реактор місткістю 1 л, оснащений мішалкою, зворотним холодильником, термометром і трубою для подачі інертного газу, поміщають 110,1 г (1 моль) 1,2-діоксибензолу, 193,2 г (2,4 моль) 2-хлоретанолу і 200 мл води. Витісняють повітря із колби інертним газом і при перемішуванні через холодильник приливають розчин 96 г (2,4 моль) гідроксиду натрію в 500 мл води з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 34 °С. Потім протягом 2 год. температуру піднімають до 95 °С і витримують при даній температурі 1,5 год., постійно перемішуючи. Після спливання вказаного часу прикапують 1 мл концентрованої сірчаної кислоти, охолоджують реакційну суміш до 15 °С і витримують при цій температурі 4 год. Утворений осад відфільтровують, добре віджимають. Кристалізують із води. Вихід 85-90 %, т.пл. 53-54 °С.

Отриманий моногідрат подрібнюють і висушують за 40-45 °С (17 мм. рт. ст.) до постійної маси. Сполуку отримують з кількісним виходом і т.пл. 82-84 °С.

Гіпотензивна дія 1,2-ди(бета-гідроксietiлокси)бензолу була виявлена під час систематичного дослідження біологічної активності ряду циклічних та відкритоланцюгових поліефірів.

Вивчення гіпотензивних властивостей проводили на кроликах породи Шиншила масою 2,0-2,5 кг у гострому досліді [4]. Заявлена сполука вводилась у дозах 1/5-1/20 від ЛД₅₀. Найближчий аналог (верапаміл) брали в дозах 1/10-1/20, оскільки введення його у вищих дозах внутрішньовенно призводить до значних змін ритму аж до зупинки серця.

Корисна модель ілюструється наступними конкретними прикладами.

Приклад 1. Наркотизованому кролику породи Шиншила масою 2,25 кг препарували яремну вену і вводили канюлю для реєстрації артеріального тиску за допомогою ртутного манометра. Фіксували показники до і після введення водного розчину заявленої сполуки в дозі 150 мг/кг. Показання манометра знімали через 1, 2, 3, 10, 15, 20, 30, 40 і 60 хвилин після введення препарату. Як еталон використовували верапаміл, який має гіпотензивну дію.

Приклади 2, 3. У аналогічних умовах досліджували дію заявленого препарату у дозах 100 і 50 мг/кг.

Отримані експериментальні дані наведені у табл. 1. Із даних табл. 1 видно, що заявлений засіб виявляє виразливу гіпотензивну активність, аналіз його дії свідчить про дозозалежність ефекту зниження артеріального тиску.

Гостру токсичність заявленого засобу визначали за методом Мюллера і Тейнера на білих мишах масою 18-24 г при внутрішньочеревному введенні [5].

Результати досліджень наведені у табл. 2.

Було встановлено, що ЛД₅₀ заявленого засобу при внутрішньочеревному введенні мишам складає 742,31±54,03 мг/кг.

Таблиця 1

Препарат	Доза, мг/кг	Артеріальний тиск у % від початкового, хв.								
		1	2	3	10	15	20	30	40	60
1,2-Ди(бета-гідроксietил-окси)бензол	30	75	80	90	90	90	90	90	90	90
	60	75	80	90	90	90	90	90	90	90
	120	80	80	80	80	80	80	80	100	90
	150	60	80	80	75	75	75	75	70	70
Верапаміл	6	77	77	84	86	86	86	88	88	88
	10	78	74	85	85	85	85	97	87	100
	30	68	82	86	87	86	86	90	90	97

Таблиця 2

Доза, мг/кг	Кількість тварин			ДЛ ₅₀	ДЛ ₁₆	ДЛ ₃₄	ДЛ ₁₀₀	СДЛ ₅₀	Довірчий інтервал
	Вихідне	Живі	Загинули						
500	6	6	0	724,31	613,33	937,5	1000,0	54,03	856,31
600	6	5	1	±54,03					±
700	6	4	2						628,37
750	6	3	3						
800	6	2	4						
900	6	1	5						
1000	6	0	6						

Таким чином, з експериментальних даних видно, що заявлена сполука має гіпотензивний ефект, триваліший порівняно з найближчим аналогом (при введенні у співставних терапевтичних дозах відносно ЛД₅₀). Його токсичність у 12,5 разів нижча токсичності верапамілу. Крім цього заявлений засіб більш технологічний і отримується із доступної сировини.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16-е изд. - М.: ООО "Новая Волна", 2011. - 1216 с.

2. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология. Национальное руководство - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 1290 с.

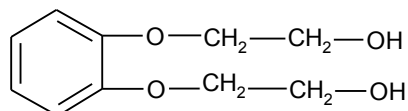
3. Аббакумова Н.И., Коленко И.П., Кодесс М.И. Синтез нитроаминопроизводных макроциклического полиэфира 2,3-бензо-1,4,7,10,13,16-гексаоксоциклооксодека-2-ена // ЖОрХ.- 1982. - Т. 18, В. 7. - С. 1495-1498.

4. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. - М.: Медицина, 1974, С. 93-103.

5. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Рига, 1963. - 113 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Сполука 1,2-ди(бета-гідроксietилокси)бензол загальної формули:



з гіпотензивною активністю.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601