



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88023** (13) **U**  
(51) МПК

**C07D 239/553** (2006.01)

**C07D 223/12** (2006.01)

**A61K 33/16** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2013 11871</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Ніженковська Ірина Володимирівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>09.10.2013</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.02.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.02.2014, Бюл.№ 4</b>	

**(54) СПОЛУКА 1,3-БІС-(2-ГІДРОКСІЕТИЛ)-УРАЦИЛ З ПОТЕНЦІЙНИМИ ФІЗІОЛОГІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

**(57)** Реферат:

Сполука 1,3-біс-(2-гідроксіетил)-урацил з потенційними фізіологічними властивостями.

**UA 88023 U**



Корисна модель належить до хімії гетероциклічних сполук, а саме є сполукою 1,3-біс-(2-гідроксіетил)-урацил (далі, сполука) з потенційними фізіологічними властивостями, які можуть проявлятися за рахунок наявності в будові молекули спряженої системи, що виникає між фрагментами молекул урацилу та заміщених насичених спиртів.

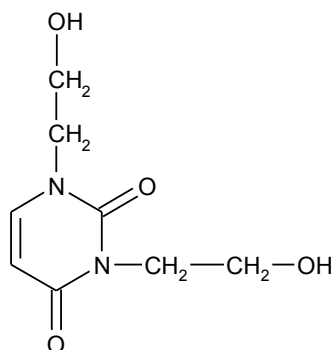
Структурні аналоги, біологічно активні сполуки - похідні класу урацилів, що мають позитивну інотропну активність, не відомі (літературний опис відсутній).

В медичній практиці широко використовується дофамін (неглікозидний кардіотонік) і серцевий глікозид - строфантин, що має позитивний інотропний ефект [1-4].

Однак обидва вони мають високу токсичність, малу терапевтичну широту, дають побічні ефекти, а головний їх недолік - низька ефективність у хворих з тяжкими формами серцевої недостатності. Крім того, при застосуванні дофаміну може розвиватися тахікардія та аритмія.

Задача корисної моделі - пошук в ряді похідних урацилу нових сполук, які є малотоксичними і мають високу інотропну активність.

Поставлена задача вирішується при використанні 1,3-біс-(2-гідроксіетил)-урацилу загальної формули:



з потенційними фізіологічними властивостями.

Описана сполука являє собою безбарвну кристалічну речовину, добре розчинну у воді, має позитивну інотропну активність.

В основу корисної моделі поставлено хімічну будову молекули сполуки 1,3-біс-(2-гідроксіетил)-урацил з потенційними фізіологічними властивостями. Сполука являє собою безбарвну кристалічну речовину, добре розчинну у воді.

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 безбарвна, кристалічна речовина.

Дані елементного аналізу на С, Н, N синтезованої сполуки відповідають обчисленим значенням.

Методика приготування розчинів сполуки 1,3-біс-(2-гідроксіетил)-урацил.

Досліджувану сполуку розчиняють в розчині Кребса, створюючи концентрації  $1 \cdot 10^{-4}$  М,  $1 \cdot 10^{-6}$  М та  $1 \cdot 10^{-7}$  М. Кожну концентрацію досліджуваної сполуки послідовно перфузують протягом 10 хв. через термостатичну камеру, в якій знаходились ізольовані м'язи. Як еталонні препарати досліджують дофамін (неглікозидний кардіотонік) та серцевий глікозид - строфантин, що має позитивний інотропний ефект.

Отримані дані представлені в табл. 1-5.

Фармакологічні дослідження з виявлення інотропної активності 1,3-біс(2-гідроксіетил)-урацилу виконані на папілярних м'язах сердець щурів, що скорочуються в ізометричному режимі під впливом електричної стимуляції. Прямокутні імпульси тривалістю 5 мс і напругою на 10 % вище порогової подають через електроди, розташовані паралельно до м'яза від електростимулятора ЕС-50-1. Для перфузії застосовують поживний розчин Кребса.

Об'єм робочої камери складав  $1 \text{ см}^3$ . Температуру розчину, що омиває, вимірюють за допомогою термометра та підтримують термостатом 1 ТЖ-0-03 в межах  $28-29^\circ\text{C}$ . рН розчину складав біля 7,4 (мономер ЕВ-74).

Після періоду впрацьовування м'язи розтягують до довжини, за якої реєструють максимальну силу скорочень. Силу скорочень визначають за допомогою механотрона 6МХ1С і реєструють за допомогою поліграфа П4Ч-02.

При аналізі функції скорочення папілярних м'язів визначають: напругу, що максимально розвивається, максимальну швидкість скорочення та розслаблення, час досягнення максимуму скорочень і час напіврозслаблення.

Як видно з табл. 1, достовірне підвищення іотропної активності описаної сполуки, як і у строфантину, спостерігається в концентрації  $1 \cdot 10^{-7} \text{ М}$  (31 %). Максимальний приріст сили скорочень під дією досліджуваної сполуки спостерігається при концентрації  $1 \cdot 10^{-4} \text{ М}$  і рівний 41 %. Досліджувана сполука, як і еталонні препарати, підвищує максимальну швидкість скорочень та розслаблень папілярних м'язів білих пацюків (див. табл. 2, 3). Різонаправлені зміни відмічені під впливом еталонних препаратів і запропонованої сполуки на час досягнення максимальної сили скорочення і час напіврозслаблення папілярних м'язів (див. табл. 4, 5).  $\text{LD}_{50}$  описаної сполуки при внутрішньочеревному введенні мишам складає  $5 \text{ г/кг}$  ( $500 \text{ мг/кг}$ ),  $\text{LD}_{50}$  строфантину  $2,49 \pm 0,24 \text{ мг/кг}$ .

Таблиця 1

Вплив запропонованої сполуки та еталонів (дофамін, строфантин) на напругу, яка максимально розвивається, ізольованих папілярних м'язів білих щурів

Концентрація, моль	Ефект, % до контролю		
	Строфантин	Дофамін	Запропонована сполука
$1 \cdot 10^{-7}$	$128 \pm 6^*$	$108 \pm 6^*$	$131 \pm 4,8^*$
$1 \cdot 10^{-6}$	$139 \pm 7^*$	$122 \pm 7^*$	$134 \pm 8,3^*$
$1 \cdot 10^{-5}$	$153 \pm 5^*$	$166 \pm 8^*$	$140 \pm 12,9^*$
$1 \cdot 10^{-4}$	$172 \pm 6^*$	$179 \pm 8^*$	$141 \pm 15^*$
Контроль	$100 \pm 6$	$100 \pm 4$	$100 \pm 8$
Середні величини, вираховані на основі 7-10 дослідів в кожній серії $P \leq 0,05$ .			

20

Таблиця 2

Вплив запропонованої сполуки та еталонів (дофамін, строфантин) на максимальну швидкість скорочення ізольованих папілярних м'язів білих щурів

Концентрація, моль	Ефект, % до контролю		
	Строфантин	Дофамін	Запропонована сполука
$1 \cdot 10^{-7}$	$143 \pm 8^*$	$110 \pm 7$	$117 \pm 7,8$
$1 \cdot 10^{-6}$	$156 \pm 9^*$	$122 \pm 7^*$	$121 \pm 15^*$
$1 \cdot 10^{-5}$	$179 \pm 9^*$	$184 \pm 10^*$	$143 \pm 11,2^*$
$1 \cdot 10^{-4}$	$213 \pm 11^*$	$196 \pm 9^*$	$161 \pm 13,9^*$
Контроль	$100 \pm 8$	$100 \pm 5$	$100 \pm 6,2$
*Див. Табл. 1.			

Таблиця 3

Вплив запропонованої сполуки та еталонів (дофамін, строфантин) на максимальну швидкість розслаблення ізольованих папілярних м'язів білих щурів

Концентрація, моль	Ефект, % до контролю		
	Строфантин	Дофамін	Запропонована сполука
$1 \cdot 10^{-7}$	$150 \pm 13$	$120 \pm 7$	$131 \pm 7,9^*$
$1 \cdot 10^{-6}$	$176 \pm 11^*$	$129 \pm 7^*$	$156 \pm 8,4^*$
$1 \cdot 10^{-5}$	$182 \pm 14^*$	$245 \pm 8^*$	$134 \pm 11,3^*$
$1 \cdot 10^{-4}$	$216 \pm 14^*$	$245 \pm 9^*$	$175 \pm 13,9^*$

Продовження таблиці 3

Контроль	100±16	100±8	100±6,2
*Див. Табл. 1.			

Таблиця 4

Вплив запропонованої сполуки та еталонів (дофамін, строфантин) на досягнення максимальної сили скорочення ізольованих папілярних м'язів білих щурів

Концентрація, моль	Ефект, % до контролю		
	Строфантин	Дофамін	Запропонована сполука
$1 \cdot 10^{-7}$	92±2*	98±8	115±3,4*
$1 \cdot 10^{-6}$	92±2*	95±5	110±2,7*
$1 \cdot 10^{-5}$	94±3	89±6	114±4,2*
$1 \cdot 10^{-4}$	93±3	77±7*	114±6,9
Контроль	100±3	100±9	100±3,1
*Див. Табл. 1.			

Таблиця 5

Вплив запропонованої сполуки та еталонів (дофамін, строфантин) на час напіврозслаблення ізольованих папілярних м'язів білих щурів

Концентрація, моль	Ефект, % до контролю		
	Строфантин	Дофамін	Запропонована сполука
$1 \cdot 10^{-7}$	88±3*	99±7	103±2,7
$1 \cdot 10^{-6}$	97±3*	90±7*	95±2,5
$1 \cdot 10^{-5}$	87±4*	82±8*	104±1,4
$1 \cdot 10^{-4}$	85±5*	74±9*	100,5±2,5
Контроль	100±5	100±9	100±1,6
*Див. Табл. 1.			

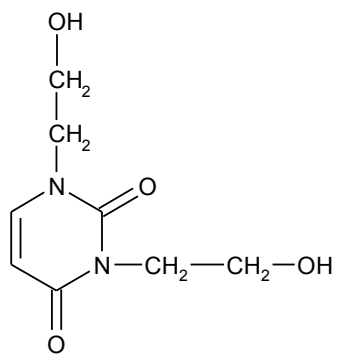
- Таким чином, на основі аналізу отриманих експериментальних даних встановлено, що описана сполука 1,3-біс(2-гідроксіетил)-урацил має позитивну інотропну активність, є малотоксичною порівняно з еталонними препаратами.

Джерела інформації:

1. Бабак О.Я., Біловол О.М., Чекман І.С. Клінічна фармакологія. - К.: Медицина, 2008. - 768 с.
2. Амосова К.М., Ткаченко Л.О. Діагностика та лікування гострої серцевої недостатності. Основні положення рекомендацій Європейського кардіологічного товариства // Серце і судини. - 2006. - № 2. - С. 24-33.
3. Дядик О.І., Багрий А.Е., Галяєва Я.Ю. та ін. Сучасні уявлення про механізм дії серцевих глікозидів // Ліки. - 2003. - № 3-4. - С. 32-37.
4. Schoner w. Endogenous cardiac glycosides, a new class of steroid hormones // Eur. j. Biochem. - 2002. - Vol. 269. - P. 2440-2448.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Сполука 1,3-біс-(2-гідроксіетил)-урацил загальної формули:



з потенційними фізіологічними властивостями.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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