



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **69931** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
C07D 235/16 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

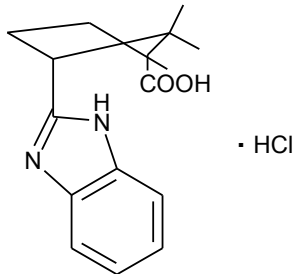
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|--|--|
| (21) Номер заявки: u 2011 09235 | (72) Винахідник(и): Мерзлікін Сергій Іванович (UA), Шведський Віталій Васильович (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 25.07.2011 | |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2012 | (73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська 53, м. Харків, 61002 (UA) |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2012, Бюл.№ 10 | |

(54) (±)-ЦИС-3-(2'-БЕНЗІМІДАЗОЛІЛ)-1,2,2-ТРИМЕТИЛЦИКЛОПЕНТАНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ГІДРОХЛОРИД, ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ АНТИГІПОКСИЧНУ ДІЮ

(57) Реферат:

(±)-Цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонОВОЇ кислоти гідрохлорид, який виявляє антигіпоксичну дію.



UA 69931 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, зокрема до нових біологічно активних речовин синтетичного походження з антигіпоксичною дією.

Останнім часом зростає поширеність ішемічних уражень головного мозку та серця, які є однією з провідних причин смертності та часто призводять до тривалої непрацездатності з високим рівнем інвалідизації.

Головний мозок відрізняється високим рівнем споживання кисню і великою чутливістю до його дефіциту [1]. Важливе значення в механізмах розвитку ішемічних уражень головного мозку належить надчутливості мозкової тканини до нестачі кисню та глюкози, що виникає після ішемії. Зниження рівня кисню в міокарді на 50 % є критичним, оскільки призводить до фібриляції шлуночків та зупинки серця [1]. Тому лікування ішемічних уражень головного мозку та серця поряд із засобами реперфузійної терапії потребує застосування антигіпоксиків. Проте при лікуванні препаратами антигіпоксичної дії часто виникають побічні ефекти. Таким препаратам також притаманна низка протипоказань та несприятлива взаємодія з іншими лікарськими засобами, що в цілому обмежує можливість антигіпоксичної терапії.

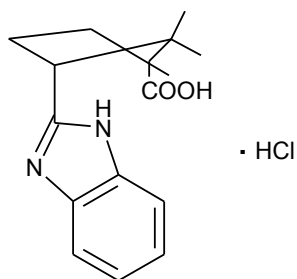
Відомий препарат мексидол чинить антигіпоксичну дію, яка поєднується з антиоксидантною та мембранопротекторною активністю [2]. Мексидол підвищує стійкість до гіпоксії та ішемії, за якої викликає компенсаторну активацію гліколізу та зменшує пригнічення окислювальних процесів у мітохондріях. Проте мексидол протипоказаний при гострій нирковій та печінковій недостатності, у дитячому віці, при вагітності та лактації тощо. Він може викликати побічні ефекти, як-от нудота, сухість слизових оболонок, алергічні реакції. Необхідна обережність при призначенні мексидолу особам, які виконують роботу, що потребує високої швидкості психомоторних реакцій.

У зв'язку з вищенаведеним доцільним є пошук нових біологічно активних речовин із метою створення на їх основі більш ефективних та безпечних лікарських засобів антигіпоксичної дії.

Найбільш близьким аналогом за структурою до заявленої сполуки є (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота, яка виявляє цукрознижувальну та антидіабетогенну дію [3].

Задачею корисної моделі є синтез нової біологічно активної речовини, яка виявляє антигіпоксичну дію та може бути використана як лікарська субстанція у складі засобів для корекції патологічних станів, що ґрунтуються на гіпоксії або ішемії.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти гідрохлориду формули



, (I),

який виявляє антигіпоксичну дію (далі сполука формули I).

Заявлена сполука невідома з джерел інформації.

Сполуку формули I одержують шляхом солеутворення при взаємодії (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти з кислотою хлоридною, використаних в еквімолекулярних кількостях.

Сполука формули I є білим кристалічним порошком з температурою плавлення 266-268 °С; брутто-формули $C_{16}H_{21}N_2O_2Cl$; N % розраховано - 4,53; знайдено - 4,5.

ЯМР 1H (DMCO - d_6) δ 12,34 (уш.с, 1 H, HCl); 7,84 (м., 2 H, o-Ar); 7,53 (м., 2H, м-Ar); 3,69 (тр., 1H, 3-CH); 2,60 (м., 1H, CH); 2,42 (м., 1H, CH); 2,19 (м., 1H, CH); 1,57 (м., 1H, CH); 1,24 (с, 3H, Me); 1,15 (с, 3H, Me); 0,69 (с, 3H, Me).

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Отримання (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти гідрохлориду формули I.

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл відважують 13,6 г (0,05 моль) (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти, додають 20 мл ацетону і 1,9 мл (0,053 моль) кислоти хлоридної концентрованої. Отриману суміш нагрівають на водяній бані при перемішуванні під зворотним холодильником протягом 20 хв. і охолоджують до кімнатної

температури. Осад, що утворився, відфільтровують, на фільтрі двічі промивають ацетоном і висушують. Вихід 75 %.

Приклад 2. Вивчення антигіпоксичної активності заявленої сполуки проводили на моделі гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією (ГНГГГ) на щурах [4]. Дана модель дозволяє виявити перш за все стан чутливості головного мозку до гіпоксії.

ГНГГГ моделювали шляхом розміщення щурів в ізольовані гермооб'єми ($V=0,001 \text{ м}^3$). Спостереження тривало до моменту загибелі тварин. Антигіпоксичний ефект (%) оцінювали за динамікою показника тривалості життя (у хв.) відносно контролю, прийнятого за 100 %. Як препарат порівняння вибрано мексидол. Дослідних тварин розподілили на 3 групи, які отримували

- 1) 0,9 % розчин NaCl у дозі 2 мл/кг внутрішньовенно за 1 год. до ГНГГГ - 10 щурів (контроль);
- 2) сполука формули I у дозі 10 мг/кг внутрішньовенно за 1 год. до ГНГГГ - 10 щурів;
- 3) мексидол у дозі 100 мг/кг внутрішньовенно за 1 год. до ГНГГГ - 10 щурів.

Кількісні дані аналізували статистично з використанням критерію Стьюдента. Результати наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Вивчення антигіпоксичної дії заявленої сполуки у порівнянні з мексидолом та контролем за тривалістю життя щурів на моделі гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією ($M \pm m$; $n=10$)

| Речовини | Доза | Тривалість життя, хв. | Динаміка, % |
|---------------------------|-----------|-----------------------|-------------|
| Контроль (0,9 % р-н NaCl) | 2 мл/кг | 33,93±3,12 | - |
| Спол. формули I | 10 мг/кг | 54,00±2,59* | +59,15 |
| Мексидол | 100 мг/кг | 53,87±5,24* | +58,76 |

Примітка. * - статистично значуща різниця з контролем ($p < 0,05$).

Як свідчать дані табл. 1, сполука формули I (10 мг/кг) подібно до мексидолу (100 мг/кг) вірогідно збільшує тривалість життя щурів відносно контролю в умовах ГНГГГ відповідно на 59,15 % та 58,76 %.

Переваги сполуки формули 1 перед препаратом-найближчим аналогом мексидолом очевидні при порівнянні ефективних доз, в яких вони забезпечують терапевтичний ефект. Тобто заявлена сполука у 10 разів меншій дозі, у порівнянні з мексидолом, подібно до останнього чинить антигіпоксичну дію.

Приклад 3. Гостру токсичність сполуки формули I вивчали при внутрішньошлунковому введенні дослідним щурам. Тварин розподілили на 5 груп по 4 щури, які одержували заявлену сполуку в дозах 1000 мг/кг, 2000 мг/кг, 3000 мг/кг, 4000 мг/кг, 4500 мг/кг відповідно:

Середньосмертельну дозу (LD_{50}) сполуки формули I розраховували за методом Літчфілда і Вілкоксона з використанням пробіт-аналізу кривих летальності [5]. Результати наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Параметри гострої токсичності сполуки формули I при одноразовому внутрішньовенному введенні щурам

| Випробувані дози, мг/кг | Ефект (загинуло/усього) | LD_{50} , мг/кг |
|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| 1000 | 0/4 | 3000(2070±4350) |
| 2000 | 1/4 | |
| 3000 | 2/4 | |
| 4000 | 3/4 | |
| 4500 | 4/4 | |

Таким чином, LD_{50} сполуки формули I становить 3000 мг/кг.

LD_{50} мексидолу за аналогічних умов введення щурам дещо перебільшує 3000 мг/кг, а для мишей становить 2010 мг/кг [6]. Отже, співвідношення LD_{50} до ізоефективних антигіпоксичних доз (табл. 1) сполуки формули I становить 3000:10=300, для мексидолу - близько 3000:100=30.

Таким чином, за широтою терапевтичної дії сполука формули I у 10 разів перевищує препарат порівняння мексидол.

Приклад 4. Антигіпоксичну дію сполуки формули I вивчали також на іншій моделі - гострої асфіксії, яку моделювали у наркотизованих пропофолом (60 мг/кг в/о) щурів шляхом повного перетискання трахеї при реєстрації електрокардіограми (ЕКГ). Антигіпоксичну дію оцінювали за тривалістю біоелектричної активності серця (БАС) [7, 8]. Дана модель дозволяє оцінити чутливість серця до гіпоксії. Припиненням БАС вважали ізоелектричну лінію на ЕКГ протягом 1 хв., момент закінчення БАС відповідав останньому комплексу QRS на ЕКГ.

Тварин розподілили на 3 групи, що одержували

1) 0,9 % розчин NaCl у дозі 2 мл/кг внутрішньовенно за 1 год. до гострої асфіксії - 7 щурів (контроль);

2) сполука формули I у дозі 10 мг/кг внутрішньовенно за 1 год. до гострої асфіксії - 7 щурів;

3) мексидол у дозі 100 мг/кг внутрішньовенно за 1 год. до гострої асфіксії - 7 щурів.

Кількісні дані аналізували статистично з використанням критерію Стьюдента. Результати наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Вивчення антигіпоксичної дії сполуки формули I та мексидолу за тривалістю біоелектричної активності серця щурів на моделі гострої асфіксії ($M \pm m$; $n=7$)

| Речовини | Доза | Тривалість біоелектричної активності серця, хв. | Динаміка, % |
|---------------------------|-----------|---|-------------|
| Контроль (0,9 % р-н NaCl) | 2 мл/кг | 8,87±0,45 | - |
| Спол. формули I | 10 мг/кг | 14,64±0,45* | +65,05 |
| Мексидол | 100 мг/кг | 16,68±0,90* | +88,04 |

Примітка. * - статистично значуща різниця з контролем ($p < 0,05$).

Отримані дані (табл. 3) цілком узгоджуються з результатами, які було отримано при вивченні антигіпоксичного ефекту досліджуваних сполук на моделі ГНГГГ (приклад 2). Сполука формули I за умов гострої асфіксії подібно мексидолу збільшує тривалість БАС відносно контрольних тварин. При цьому більш виражену антигіпоксичну дію виявляє мексидол (100 мг/кг) - приріст тривалості БАС становить 88,04 %. Сполука формули I у 10 разів меншій дозі (10 мг/кг) за вищенаведених умов виявляє дещо менший результат (65,05 %), але ці значення не мають статистично значущої відмінності між собою ($p > 0,05$).

Дослідним шляхом встановлено, що заявлена сполука виявляє подібну до мексидолу антигіпоксичну дію та з урахуванням ефективних доз (10 мг/кг та 100 мг/кг маси тіла відповідно) перевищує у 10 разів препарат порівняння за широтою терапевтичної дії.

Таким чином, заявлено нову індивідуальну хімічну сполуку (\pm)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти гідрохлорид, що виявляє достовірну антигіпоксичну дію, має низьку токсичність, може бути рекомендована для використання як лікарська субстанція у складі фармацевтичних препаратів з антигіпоксичною дією.

Джерела інформації:

1. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. - СПб. ООО „Издательство Н-Л“, 2004. - С. 17-22.

2. Компендиум 2007 - лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2007. - Т. 1. - С. Л-856-Л-857.

3. Патент 2205826, РФ, МКИ C07D 235/16 (\pm)-Цис-3-(2'-бензиимидазолил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновая кислота, проявляющая сахароснижающее и антидиабетогенное действие / С. И. Мерзликін, В. П. Черных, В. В. Болотов, В. С. Бондарь, Ф. Г. Яременко (Украина): Заявл. 21.12.00; Оpubл. 10.06.03. - Бюл. № 16.

4. Степанюк Г. І., Ходаківський О. А. Скринінг антигіпоксичної активності у похідних хіназоліну-4 в умовах гіпоксії замкнутого простору // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2008. - № 12 (1). - С. 252-253.

5. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта (2-е изд.). Л.: Медгиз (Ленинградское отделение). - 1963. - 152 с.

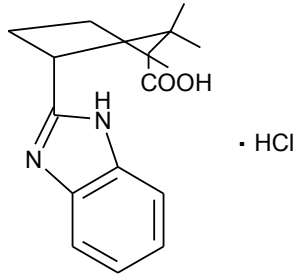
6. Воронина Т. А. МЕКСИДОЛ® основные эффекты, механизм действия, применение // <http://medi.ru/doc/a070196.htm>.

7. Степанюк Г. І., Драчук О. П., Олійник С. А. та ін. / Пошук ефективних антигіпоксантив серед похідних бурштинової кислоти // Спортивна медицина. - 2010. - № 1-2. - С. 76-78.

8. Степанюк А. Г., Юшкова В. В., Мудрицький В. Б. та ін. / Порівняльна оцінка антигіпоксичних властивостей кордарону, бензофуурокаїну, вінборону та емоксипіну в експерименті // Ліки. - 1998. - № 5. - С. 6-8.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10 (±)-Цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти гідрохлорид формули



який виявляє антигіпоксичну дію.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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