



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **70732** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
C07D 235/16 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

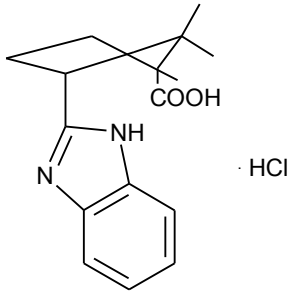
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 13990	(72) Винахідник(и): Мерзлікін Сергій Іванович (UA), Закрутний Руслан Дмитрович (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA), Коваленко Сергій Миколайович (UA)
(22) Дата подання заявки: 28.11.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2012, Бюл.№ 12	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002, Україна (UA)

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

(57) Реферат:

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



який виявляє актопротекторну дію.

UA 70732 U

Корисна модель належить до фармації та медицини, зокрема до біологічно активних речовин синтетичного походження з актопротекторною дією, які збільшують фізичну витривалість в ускладнених умовах, покращують відновлення після граничних навантажень та підвищують адаптаційні можливості організму.

5 Покращення адаптаційних можливостей організму є актуальною задачею, оскільки вплив несприятливих умов навколишнього середовища на людину зростає [1]. Особливого значення ця проблема набуває у хворих на цукровий діабет (ЦД), у яких зазвичай спостерігаються характерні порушення фізичної та психічної діяльності - астенизація, підвищена втомлюваність, зниження життєвого потенціалу, що заважає їм вести повноцінний спосіб життя [2]. Це зумовлює

10 поряд із призначенням стандартної цукрознижувальної терапії застосування актопротекторів. Арсенал сучасних актопротекторів досить обмежений і представлений похідними імідазолу (бемітилом, томерзолом, етомерзолом, метапротом) та похідними адамантанів (бромантан) [3,4].

15 В клінічній практиці з даної групи препаратів застосовується практично лише бемітил, який активує фізичну працездатність без ознак виснаження, виявляє психостимулювальні, відновлювані, ансіолітичні, стрес-протективні та адаптогенні властивості, входить до переліку засобів спортивної та космічної медицини [5-7].

20 Проте побічні ефекти, як-от головний біль, диспепсичні розлади, гастралгії, гіперемія обличчя, а також афективна лабільність, роздратованість, зменшення глибини та тривалості нічного сну обмежують застосування бемітилу в клінічній медицині [3,7].

Дані стосовно ефективного використання бемітилу для підвищення фізичної витривалості у хворих на ЦД відсутні.

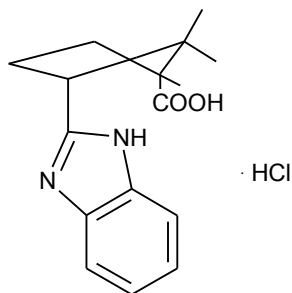
У зв'язку з вищенаведеним доцільним є пошук нових біологічно активних речовин із метою створення на їх основі більш ефективних та безпечних лікарських засобів актопротекторної дії.

25 Найбільш близьким аналогом за структурою до речовини, яка заявляється, є (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота, яка виявляє цукрознижувальну, антидіабетогенну, антиатерогенну, нефропротекторну, церебропротекторну, ноотропну, антидепресивну та репаративну дію, а також підвищує чутливість тканин до інсуліну [8, 9].

30 Найбільш близьким аналогом за фармакологічною дією до речовини, яка заявляється, є актопротекторний засіб бемітил [5, 6].

Задачею корисної моделі є синтез нової біологічно активної речовини, яка виявляє актопротекторну дію та може бути використана як лікарська субстанція у складі засобів, що підвищують фізичну витривалість.

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



який виявляє актопротекторну дію (далі сполука формули I).

40 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.

45 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 (т, 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 нижченаведеними прикладами.

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

50 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 %.

5 Приклад 2. Дослідження актопротекторних властивостей сполуки формули I в умовах нормоглікемії.

Актопротекторні властивості сполуки формули I у нормоглікемічних щурів досліджували за допомогою комплексу тестів - примусового плавання, стрижня, що обертається, і бігу на тредбані [10].

10 При проведенні плавального тесту щури з додатковим навантаженням (10 % від маси тіла на корені хвоста) перебували у басейні з температурою води 24-27 °С; 10-12 °С та 38-40 °С. Визначали тривалість плавання до повного стомлення, критерієм якого було занурення під воду на 10 с.

15 Здатність досліджуваних речовин підвищувати фізичну витривалість щурів оцінювали також за тестами стрижня, що обертається зі швидкістю 15 об/хв., і бігу в тредбані зі швидкістю руху стрічки 42 м/хв. при куті нахилу 10°.

Як референс-препарат використовували бемітил.

Розподіл тварин на групи:

20 1) контроль: 0,9 % розчин NaCl у дозі 0,5 мл/кг внутрішньоочеревинно (в/о) один раз на добу три дні поспіль - 7 щурів;

2) курсове профілактичне введення бемітилу у дозі 50 мг/кг в/о один раз на добу три дні поспіль - 7 щурів;

3) курсове профілактичне введення сполуки формули I у дозі 25 мг/кг в/о один раз на добу три дні поспіль - 7 щурів.

25 В усіх групах останнє введення речовин здійснювали за 30 хв. до початку тестування. Кількісні дані аналізували статистично з використанням критерію Ст'юдента. Результати досліджень наведено в табл.1.

Таблиця 1

Фізична витривалість нормоглікемічних щурів при профілактичному курсовому введенні 0,9 % NaCl, бемітилу та сполуки формули I

Умови досліджу	Час плавання з навантаженням до виснаження у воді різної температури, с			Час утримання на стрижні, що обертається, с	Час бігу на тредбані до виснаження, с
	24-26 °С	10-12 °С	38-40 °С		
1 Контроль -0,9 % NaCl (0,5 мл/кг в/о), n=7	218±2,87	156±3,62	377±3,93	374±3,02	324±3,62
2 Бемітил (50 мг/кг в/о), n=7	428±2,41* (+96 %)	348±3,17* (+123 %)	804±1,96* (+113 %)	813±2,11* (+117 %)	706±1,81* (+118 %)
3 Сполука формули I (25 мг/кг в/о), n=7	415±4,08* (+90 %)	331±3,78* (+112 %)	783±3,47* (+108 %)	797±2,87* (+113 %)	683±2,87* (+110 %)

Примітки:

1. * - статистично значуща різниця з контролем (p<0,05);

2. У дужках - зміни відносно контролю (%).

30 Як свідчать результати табл. 1, сполука формули I у вдвічі меншій дозі (25 мг/кг маси тіла) чинить співвідносну з референс-препаратом бемітилом (50 мг/кг маси тіла) актопротекторну дію, яка виявляється у стимулювальному впливі досліджуваних речовин на витривалість щурів за показниками часу плавання до виснаження у воді різної температури (у середньому на 103 % та 110 % відповідно), часом утримання на стрижні, що обертається (на 113 % та 117 % відповідно), та бігом на тредбані до виснаження (на 110 % та 118 % відповідно).

35 Приклад 2. Дослідження актопротекторних властивостей сполуки формули I в умовах ЦД.

Актопротекторну активність сполуки формули I в умовах ЦД досліджували за тестами, описаними у прикладі 1. Для моделювання ЦД щурам після 24-годинної депривації їжі вводили алоксан моногідрат (Sigma, США) одноразово, підшкірно у дозі 150 мг/кг у вигляді 5 % розчину в ацетатному буфері, рН 4,5 [11]. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. 40 Через 10 діб, коли показник глікемії перевищував 11 ммоль/л, щурам вводили сполуку формули I та бемітил.

Розподіл тварин групи:

1) контроль: ЦД + 0,9 % розчин NaCl у дозі 0,5 мл/кг внутрішньоочеревинно (в/о) один раз на добу три дні поспіль - 7 щурів;

5 2) ЦД + курсове фармакотерапевтичне введення бемітилу у дозі 50 мг/кг в/о один раз на добу три дні поспіль - 7 щурів;

3) ЦД + курсове фармакотерапевтичне введення сполуки формули I у дозі 25 мг/кг в/о один раз на добу три дні поспіль - 7 щурів.

В усіх групах контролювали динаміку глікемії на 1-й та 3-й день експериментальної терапії. Востаннє розчин NaCl, сполуку формули I і бемітил вводили тваринам за 30 хв. до початку тестування.

10

Результати дослідження фізичної витривалості тварин в умовах ЦД наведено в табл. 2, а динаміку глікемії діабетичних щурів - у табл. 3.

Таблиця 2

Фізична витривалість щурів з ЦД при лікувальному курсовому введенні 0,9 % розчину NaCl, бемітилу та сполуки формули I

Умови досліджу	Час плавання з навантаженням до виснаження у воді різної температури, С			Час утримання на стрижні, що обертається, с	Час утримання на стрижні, що обертається, С
	24-26 °С	10-12 °С	38-40 °С		
Контрольна патологія: ЦД + 0,9 % NaCl (0,5 мл/кг в/о), n=7	128±2,41	91,28±2,26	284±2,24	255±3,78	236±2,26
ЦД + бемітил (50 мг/кг в/о), n=7	290±3,02* (+127 %)	195±3,62* (+114 %)	613±3,02* (+116 %)	498±3,02* (+95 %)	385±3,02* (+63 %)
ЦД + сполука формули I (25 мг/кг в/о), n=7	378±2,26*# (+195 %)	200±3,62* (+120 %)	724±1,81*# (+155 %)	622±3,62*# (+144 %)	579±3,02*# (+145 %)

Примітки:

- * - статистично значуща різниця з контрольною патологією ($p < 0,05$);
- # - статистично значуща різниця з бемітилом ($p < 0,05$).
- У дужках - зміни відносно контрольної патології (%).

Таблиця 3

Динаміка глікемії у щурів в умовах ЦД при лікувальному курсовому введенні 0,9 % NaCl, бемітилу та сполуки формули I

Умови досліджу	Вміст глюкози в крові, ммоль/л		
	Вихідний рівень	На 1-й день терапії (11-й день ЦД)	На 3-й день терапії (14-й день ЦД)
Контрольна патологія: ЦД + 0,9 % NaCl (0,5 мл/кг в/о), n=7	6,72±0,07	11,71±0,01	11,98±0,01
ЦД + бемітил (50 мг/кг в/о), n=7	6,67±0,03	11,80±0,07	12,05±0,06
ЦД + сполука формули I (25 мг/кг в/о), n=7	6,60±0,06	9,15±0,07*#	8,48±0,09*#

Примітки:

- * - статистично значуща різниця з контрольною патологією ($p < 0,05$);
- # - статистично значуща різниця з бемітилом ($p < 0,05$).

15

Як свідчать результати табл. 2 та 3, сполука формули I у вдвічі меншій дозі (25 мг/кг маси тіла) достовірно перевершує референс-препарат бемітил (50 мг/кг маси тіла) за актопротекторною дією в умовах ЦД, що виявляється у стимулювальному впливі досліджуваних речовин на витривалість діабетичних щурів за показниками часу плавання до виснаження у воді різної температури (у середньому на 157 % та 119 % відповідно), часом утримання на стрижні,

20

що обертається (на 144 % та 95 % відповідно), та бігом на тредбані до виснаження (на 145 % та 63 % відповідно).

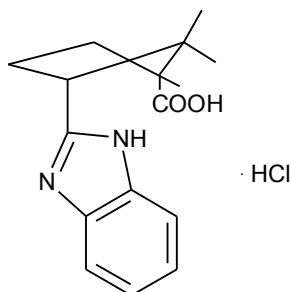
Таким чином, за результатами дослідження встановлено, що сполука формули I у вдвічі меншій дозі в умовах нормоглікемії чинить співвідносну з препаратом-референсом бемітилом актопротекторну дію, а в умовах експериментального ЦД сполука формули I у 1,6 рази перевершує бемітил за актопротекторною дією.

Джерела інформації:

1. Ковальчук І.В., Рожковський Я.В. Особливості комплексного застосування фітосбору родіоли рожевої і діазепаму в умовах експериментальної стресової імуносупресії // Клінічна фармація.-2010. -Т. 14, № 13. - С. 60-65.
2. Physical Fitness and Exercise Endurance Measured by Oxygen Uptake Kinetics in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / J. Katoh, M. Hirayama, M. Murakami et al. // Journal of Physical Therapy Science.-2001. - Vol. 13, № 2.-P.83-85.
3. Фармакология спорта / Под ред. С. А. Олейник, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфулла. - К.: Олимпийская л-ра, 2010. - С. 182-191.
4. Шабанов Н. Д. Метапрот - новый противоастенический препарат с психоактивирующим действием [Электронный ресурс] / Н. Д. Шабанов // Русский мед. журн.-2009. - Т. 17, № 20. - С. 1406-1408.] - Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_6841.htm.
5. Бемитил (bemitylum) - антигипоксанта, актопротектор: фармакологические эффекты и клиническое применение в медицине: информ. бюл. / Э. С. Питкевич, М. О. Лозинский, А. Н. Лызинов [и др.]. - К., 2001.-44 с.
6. Смирнов А. В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты / А. В. Смирнов // Физиологически активные вещества.-1993. - № 25. - С. 5-8.
7. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. - Изд-во "Новая Волна », 2010. - С. 129.
8. Патент 2205826 РФ. МКИ C07D 235/16 (±)-Цис-3-(2'-бензимидазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновая кислота, проявляющая сахароснижающее и антидиабетогенное действие / СИ. Мерзликин, В.П. Черных, В.В. Болотов, В.С. Бондарь, Ф.Г. Яременко (Украина): Заявл. 21.12.00; Опубл. 10.06.03. - Бюл. № 16.
9. Патент на корисну модель № 39780, Україна МПК C07D 235/00, A61K 31/4164, A61P 3/00. Застосування (±)-цис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти як засобу, що підвищує чутливість тканин до інсуліну та проявляє антиатерогенну, нефропротекторну, церебропротекторну, ноотропну, антидепресивну та репаративну дію / С І. Мерзлікін, С Ю. Штриголь, Д. Г. Подгайний, Т. В. Соколюк, Н. І. Горбенко, Т. О. Куценко, В. С. Штриголь, О. А. Єсева, О. В. Шатілов. Заявка № u 2008 12308; Заявл. 20.10.2008; Опубл. 10.03.2009. - Бюл. № 5.-14 с.
10. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів: Методичні рекомендації / Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко, Ю. Б. Лар'яновська та ін. - К., 2009.-37 с.
11. Dave K. R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K. R. Dave, S. S. Katyare // J. of Endocrinology.-2002. - Vol.175, №1-P.241-250.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

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



який виявляє актопротекторну дію.

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

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