



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75943 (13) C2

(51) МПК (2006)
C07D 295/084 (2006.01)
C07C 13/00
A61K 31/075
A61K 31/535
A61P 37/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 1-АДАМАНТИЛЕТИЛОКСИ-3-ДІАЛКІЛАМІНО-2-ПРОПАНОЛІВ ЯК АКТОПРОТЕКТОРІВ

1

2

(21) 2004021174

(22) 18.02.2004

(24) 15.06.2006

(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.

(72) Степанюк Георгій Іванович, Короткий Юрій Васильович, Драчук Ольга Петрівна, Степанюк Наталія Георгіївна, Сергеев Сергій Валерійович, Лозинський Мирон Онуфрійович

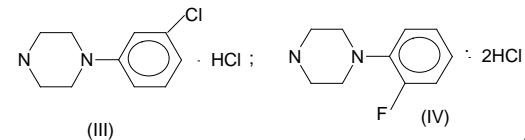
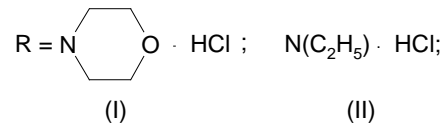
(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.ПИРОГОВА, ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ

(56) Сытник С. И., Пастушенков В.А., 1993 г., вып.25, с. 9-12

(57) Застосування 1-адамантилетилокси-3-діалкіламіно-2-пропанолів загальної формули:



де



як актопротекторів.

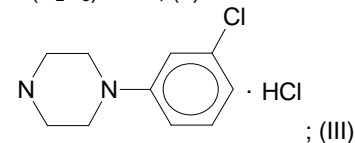
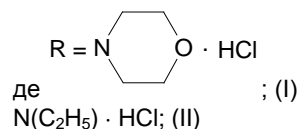
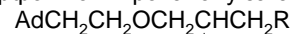
Винахід відноситься до органічної хімії, конкретно до похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу, які мають актопротекторну дію і підвищують працездатність організму в ускладнених умовах.

Арсенал сучасних актопротекторів - лікарських засобів, спроможних підвищувати або зберігати фізичну працездатність організму в ускладнених умовах - на наш час дуже обмежений. В клінічній практиці з даної групи препаратів застосовується практично один бемітил (аналог по дії). Бемітил також має протигіпоксичний ефект та спроможність покращувати пам'ять [1].

Побічні ефекти (головний біль, диспепсичні розлади, гастралії, гіперемія обличчя) перешкоджають його широкому застосуванню в клініці [2].

Задачею винаходу є пошук нових хімічних сполук з актопротекторною активністю та створення на їх основі більш ефективних та безпечних лікарських засобів.

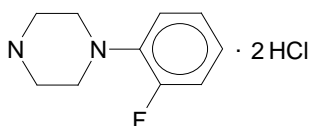
Поставлена задача досягається застосуванням відомих похідних 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу загальної формули:



(13) C2

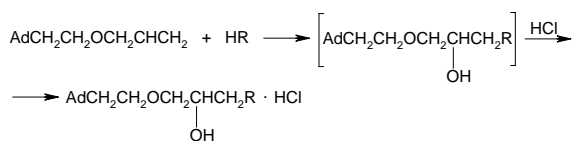
(11) 75943

(19) UA



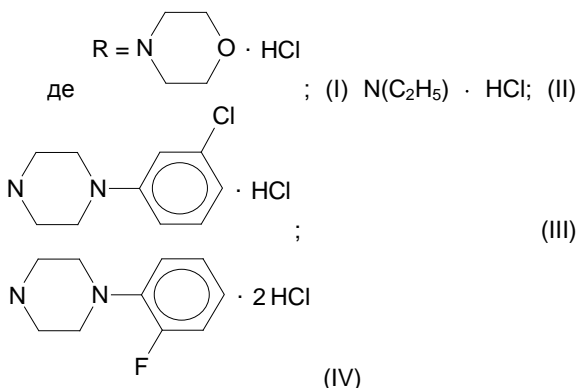
де речовина I - 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол гідрохлорид (адемомл) описана як засіб, що має високі утеростимулюючий та ноотропний ефекти [3, 4] та її аналоги по хімічній будові, де в якості діалкіламінного замісника є діетил, [N-3-хлорфеніл]піперазин та [N-2-фторфеніл] піперазин, які виявляють ноотропну дію [5, 6].

Зазначені речовини одержують наступним шляхом:



(I-III)

2 HCl (IV)



1-Адамантилетилоксигліцидиловий етер реагує в спиртовому середовищі з відповідним аміном з утворенням похідних алкоксидіалкіламінопропанолу, які далі обробляють насиченим спиртовим розчином хлористоводневої кислоти, даючи кінцеві продукти I, II, III, IV. Речовина IV одержана у вигляді дигідрохлориду.

Методика одержання, фізико-хімічні властивості та гостра токсичність даних сполук були описані раніше [3, 5, 6].

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1

Досліди проведено на 140 нелінійних щурах обох статей масою тіла 180-220 г, розбитих на групи. Фізичну витривалість тварин оцінювали за допомогою плавальної проби - тривалістю плавання у воді t 24-26 °С з додатковим навантаженням (10% від маси тіла) до появи ознак повної втоми (занурювання) [7]. Досліджувані речовини вводили одноразово внутрішньочеревинно за 40-50 хв. до початку експерименту в діапазоні доз, які не перевищували 10% від їх LD_{50} . Бемітил застосовували таким же чином в терапевтично ефективних дозах. Контролем служила група тварин, яким внутрішньочеревинно вводили еквівалентні об'єми 0,9% розчину NaCl.

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t -критерію Ст'юдента.

Актопротекторну активність вивчаємих речовин оцінювали за величиною ED_{50} (дозою, що збільшувала показник фізичної витривалості тварин на 50%), яку розраховували графічним методом за Личфільдом-Уїлкоксоном [8].

В контрольній групі тварин середній час тривалості плавання щурів у воді t 24-26 °С з додатковим навантаженням (10% від маси тіла) до появи ознак повної втоми (занурювання) становив $188 \pm 28,2$ с. Після попереднього введення в організм щурів сполуки I (адемомл) в дозах 1; 2 та 5 мг/кг внутрішньочеревинно тривалість плавання тварин збільшувалась відносно контрольних щурів відповідно на 25, 40 та 82% в середньому. Збільшення дози вказаної сполуки до 10 мг/кг не призвело до подальшого зростання фізичної витривалості тварин в зазначених умовах. Тому дозу I, що дорівнює 5 мг/кг (близько 2% від LD_{50}) можна вважати оптимальною.

Стимулюючий вплив бемітилу на фізичну працездатність щурів в зазначених умовах проявлявся в дозах 25, 35 та 50 мг/кг внутрішньочеревинно: тривалість плавання тварин при цьому збільшувалась відносно контролю відповідно на 9, 64 та 112% в середньому. При дозі еталонного актопротектора 75 мг/кг подальшого зростання даного ефекту не відмічено.

Спроможність I підвищувати фізичну працездатність щурів, як і бемітилу, можна охарактеризувати як наявність у цієї сполуки актопротекторної дії. ED_{50} сполуки I дорівнює 2,8 (2,4-3,2), бемітилу - 33,5 (29,8-37,2) мг/кг. За величиною даного показника I переважає бемітил в 12 раз.

Приклад 2

Внутрішньочеревинне введення щурам сполуки II в дозах 4,5; 6 та 9 мг/кг супроводжувалось зростанням часу їх плавання відносно контрольної групи тварин відповідно на 28; 56 та 113% в середньому. Після збільшення дози II до 12 мг/кг не відмічено подальшого зростання величини вивчаємого ефекту. Тому дозу II, що дорівнює 9 мг/кг (близько 10% LD_{50}), можна вважати оптимальною. ED_{50} даної сполуки в зазначених умовах експерименту дорівнює 5,7 (5,4-6,0) мг/кг. За величиною даною показника сполука II переважає бемітил в 5,9 рази.

Приклад 3

Після попереднього внутрішньочеревинного введення щурам сполуки III в дозах 15 та 29 мг/кг тривалість плавання тварин в заданих умовах до появи ознак повної втоми (занурювання) зроста відносно контрольної групи тварин відповідно на 33 та 85% в середньому. Збільшення дози III до 50 мг/кг не призвело до подальшого зростання ефекту. Тому дозу цієї сполуки, що дорівнює 29 мг/кг (близько 5% від LD_{50}) можна вважати оптимальною для даних умов. При цьому ED_{50} даної сполуки дорівнює 20 (16,6-23,4) мг/кг. За величиною ED_{50} III переважає в активності бемітил в 1,67 рази.

Приклад 4

На фоні дії сполуки IV, введеної внутрішньочеревинно щурам за 40-50 хв. до початку експерименту в дозах 2; 3,5 та 6 мг/кг, фізична працездатність тварин порівняно з кон-

трольною групою щурів збільшилась відповідно на 36; 77 та 84% в середньому. При застосуванні більш високої дози (8 мг/кг) цієї речовини спостерігалось зниження ефективності в середньому на 40% порівняно з дозою 6 мг/кг. Тому дозу речовини IV, що дорівнює 6 мг/кг (близько 4% від ЛД₅₀) можна вважати оптимальною для підвищення фізичної працездатності щурів. ЕД₅₀сполуки IV в заданих умовах дорівнює 2,5 (2,2-2,8) мг/кг. За величиною даного показника речовина IV переважає бемітил в 13,4 рази.

Таким чином, похідні 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу (I, II, III, IV) подібно до бемітилу спроможні підвищувати фізичну працездатність щурів при попередньому введенні в організм. Значена дія вказаних сполук є ознакою наявності у них актопротекторної активності, за величиною якої досліджувані речовини переважають еталонний актопротектор бемітил за показником ЕД₅₀ в

1,67-13,4 рази.

Література:

1. Сытник С.И, Пастушенков В.А. Ф.А.В. - 1993, вып. 25. - с. 9-12.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Новая волна, 2002.
3. Патент України №3177, рег. 16.05.1994 р.
4. Патент України №23451 А, рег. 02.06.1998 р.
5. Заявка №2002118876 від 21.05.2003 р.
6. Короткий Ю.В., Лозинський М.О. та ін. ФАР, 2002, №2 (34), с. 4-9.
7. Головенко М.Я. Экспериментальное вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук: Методичні рекомендації ДФЦ МОЗУ - К.: Авіцена, 2002 р.
8. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: Госмедиздат, 1963, - 152 с.

Таблица

Порівняльна характеристика актопротекторної дії бемітилу та похідних 1-адамантилетилокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу

№	Сполука	ЕД ₅₀ (мг/кг)	Оптимальна доза сполук (мг / кг)
1.	Бемітил	33,5 (29,8-37,2)	50
2.	I (адемом)	2,8 (2,4-3,2)	5
3.	II	5,7 (5,4-6,0)	9
4.	III	20 (16,6-23,4)	29
5.	IV	2,5 (2,2-2,8)	6