



(51) МПК
C07D 239/60 (2006.01)
C07C 323/59 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 239/60 (2021.05); *C07C 323/59* (2021.05); *A61K 31/197* (2021.05); *A61K 31/505* (2021.05); *A61P 7/00* (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2020140728, 09.12.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.12.2020

Дата регистрации:
15.07.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.12.2020

(45) Опубликовано: 15.07.2021 Бюл. № 20

Адрес для переписки:

450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувькина, 94, ФБУН
 "Уфимский НИИ медицины труда и экологии
 человека"

(72) Автор(ы):

Репина Эльвира Фаридовна (RU),
 Гимадиева Альфия Раисовна (RU),
 Каримов Денис Олегович (RU),
 Кудояров Эльдар Ренатович (RU),
 Хуснутдинова Надежда Юрьевна (RU),
 Тимашева Гульнара Вильевна (RU),
 Байгильдин Самат Сагадатович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное бюджетное учреждение науки
 "УФИМСКИЙ
 НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРУДА И
 ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА" (RU)

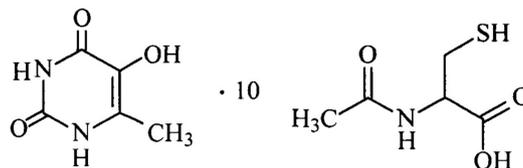
(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2612517 C1, 09.03.2017. RU
 2631238 C1, 20.09.2017. RU 2634731 C1,
 03.11.2017.

(54) Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином, проявляющее антигипоксическую активность, и способ его получения

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к комплексному соединению 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином формулы и способу его получения. Способ осуществляют путем растворения в дистиллированной воде 5-гидрокси-6-метилурацила и N-ацетилцистеина в мольном соотношении 1:10, полученную реакционную смесь перемешивают при 60-70°C в течение 24 часов. Затем удаляют растворитель из реакционной смеси и выделяют продукт.

Технический результат - получение нового комплексного соединения, обеспечивающего повышение антигипоксического действия. 2 н.п. ф-лы, 1 табл., 3 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 239/60 (2006.01)
C07C 323/59 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 239/60 (2021.05); *C07C 323/59* (2021.05); *A61K 31/197* (2021.05); *A61K 31/505* (2021.05); *A61P 7/00* (2021.05)

(21)(22) Application: **2020140728, 09.12.2020**(24) Effective date for property rights:
09.12.2020Registration date:
15.07.2021

Priority:

(22) Date of filing: **09.12.2020**(45) Date of publication: **15.07.2021** Bull. № 20

Mail address:

**450106, g. Ufa, ul. St. Kuvykina, 94, FBUN
"Ufimskij NII meditsiny truda i ekologii
cheloveka"**

(72) Inventor(s):

**Repina Elvira Faridovna (RU),
Gimadieva Alfiya Raisovna (RU),
Karimov Denis Olegovich (RU),
Kudoyarov Eldar Renatovich (RU),
Khusnutdinova Nadezhda Yurevna (RU),
Timasheva Gulnara Vilevna (RU),
Bajgildin Samat Sagadatovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe byudzhethnoe uchrezhdenie nauki
"UFIMSKIJ NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKIJ
INSTITUT MEDITSINY TRUDA I EKOLOGII
CHELOVEKA" (RU)**

(54) **A COMPLEX COMPOUND OF 5-HYDROXY-6-METHYLURACIL WITH n-ACETYLCYSTEINE, SHOWING ANTIHYPOXIC ACTIVITY, AND A METHOD FOR ITS PREPARATION**

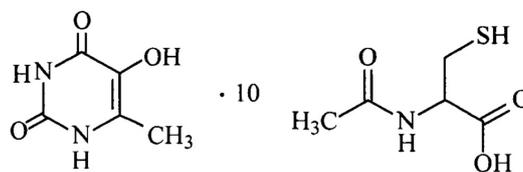
(57) Abstract:

FIELD: chemical industry.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with N-acetylcysteine formula and method for its preparation. The method is carried out by dissolving 5-hydroxy-6-methyluracil and N-acetylcysteine in distilled water in a molar ratio of 1:10, the resulting reaction mixture is mixed at 60-70°C within 24 hours. The solvent is then removed from the reaction mixture and the product is

isolated.

EFFECT: a new complex compound provides an increase in the antihypoxic effect.



3 cl, 1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к органической химии, конкретно к новому комплексному соединению 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином, проявляющему антигипоксическую активность, и способу его получения.

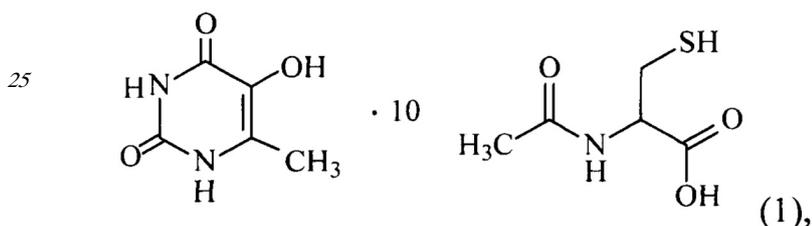
Наиболее близким аналогом нового комплексного соединения является комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой, проявляющее антигипоксическую активность [патент RU 2612517, 2017].

Наиболее близким аналогом способа получения нового комплексного соединения является способ получения комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с аскорбиновой кислотой, включающий растворение в дистиллированной воде 5-гидрокси-6-метилурацила и аскорбиновой кислоты в мольном соотношении 1:10, перемешивание реакционной смеси при 60-70°C в течение 2-3 часов, удаление растворителя из реакционной смеси и выделение целевого продукта [патент RU 2612517, 2017].

Единая задача, на решение которой направлена заявляемая группа соединений, заключается в расширении арсенала фармакологических препаратов, обладающих низкой токсичностью и более высокой антигипоксической активностью, чем 5-гидрокси-6-метилурацил и N-ацетилцистеин, которые повышают устойчивость организма при гипоксии и в условиях воздействия других экстремальных факторов окружающей среды.

Единый технический результат при осуществлении группы изобретений - получение нового комплексного соединения, обеспечивающего повышение антигипоксического действия.

Указанный технический результат достигается новым комплексным соединением 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином (1) формулы:



30 проявляющим антигипоксическую активность.

Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином формулы 1 получают путем растворения в дистиллированной воде 5-гидрокси-6-метилурацила и N-ацетилцистеина в мольном соотношении 1:10, последующем перемешивании реакционной смеси при 60-70°C в течение 24 часов, удалении растворителя из реакционной смеси и выделении продукта. Выход целевого продукта количественный.

Указанное соединение и его свойства в литературе не описаны.

Производные пиридина относят к регуляторным антигипоксантам - неспецифическим активаторам ферментных и коферментных систем [Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. Проблемы производства и обеспечения населения. - Москва, 2007. - 135 с.]. 5-гидрокси-6-метилурацил обладает антигипоксической активностью в условиях острой гистотоксической гипоксии (ОГТГ) [Мышкин В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами. - Уфа-Челябинск, 2010. - 343 с.].

N-ацетилцистеин является производным аминокислоты цистеина. Обладает муколитическим действием [Кахновский И.В. Оценка эффективности влияния ацетилцистеина на реологические свойства мокроты // Клиническая фармакология и терапия. - 1997. - Т. 6, №1. - С. 29-30.]. Оказывает антиоксидантное действие, которое основано на способности его реактивных сульфгидрильных групп (SH-группы) связываться с окислительными радикалами, нейтрализуя их. Способствует синтезу

глутатиона, важного компонента антиокислительной системы и химической детоксикации организма [С.Я. Батагов. Ацетилцистеин в лечении инфекций нижних дыхательных путей у взрослых // Лечащий врач. - 2014. - №10.]. В доступной литературе отсутствуют сведения об изучении антигипоксических свойств N-ацетилцистеина.

5 Токсичность соединения (1) при однократном введении в желудок определена на мышах. Соединение (1) в интервале доз от 5000 до 10000 мг/кг не вызывает видимых признаков интоксикации и гибели животных в течение 14 суток наблюдения. В соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 соединение (1) при введении в желудок относится к малоопасным веществам [ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. - М, 1976].

10 При внутрибрюшинном введении мышам соединение (1) доза 2500 мг/кг вызывает гибель 50% животных, по существующей классификации соединение (1) можно отнести к практически нетоксичным [Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. Справочник. - М.: Медицина, 1977 - 240 с.].

15 Антигипоксическая активность соединения (1) исследована на модели ОГТГ [Воронина Т.А. Экспериментальная характеристика противогипоксических свойств ноотропных препаратов // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. - М., 1989. - С. 125-132]. Модель создавали путем подкожного введения мышам 20 нитропруссид натрия в дозе 20 мг/кг массы тела. Соединение (1) вводили опытным мышам повторно трехкратно с интервалом 30 минут в брюшную полость в виде 0,2% водно-твинового раствора в дозах 100 и 500 мг/кг, последнее введение проводили за 20-30 минут до отравления нитропруссидом натрия. Контрольным животным вводили 0,2% водно-твиновый раствор в аналогичном объеме.

25 В качестве референтных препаратов для оценки антигипоксической активности использовали 5-гидрокси-6-метилурацил, N-ацетилцистеин, которые применяли по схеме, аналогичной соединению (1) [Воронина Т.А. Экспериментальная характеристика противогипоксических свойств ноотропных препаратов // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. - М., 1989. - С. 125-132].

30 Антигипоксическую активность исследуемых препаратов оценивали по продолжительности жизни опытных и контрольных мышей. Оценку достоверности различия между ними проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты опытов представлены в таблице.

35 Соединение (1) статистически значимо увеличивает продолжительность жизни мышей в дозе 500 мг/кг в 3,85 раз по сравнению с контролем, что свидетельствует об антигипоксической активности соединения (1). Доза 100 мг/кг соединения практически не эффективна.

40 Референтный препарат 5-гидрокси-6-метилурацил обладает антигипоксическими свойствами. В дозе 100 мг/кг - они несколько сильнее, а в дозе 500 мг/кг массы тела они выражены значительно слабее, чем у соединения (1).

Референтный препарат N-ацетилцистеин также более эффективен в дозе 500 мг/кг массы тела, его антигипоксическая активность сопоставима с активностью 5-гидрокси-6-метилурацила, но также гораздо слабее, чем у соединения (1).

45 Таким образом, соединение (1) в дозе 500 мг/кг массы тела на модели острой гистотоксической гипоксии, в отличие от референтных препаратов, обладает значительно превосходящей антигипоксической активностью и низкой токсичностью при внутривенном и внутрибрюшинном введениях.

Пример 1. Синтез соединения (1).

К раствору 1,18 г (0,007 моль) N-ацетилцистеина (АЦЦ) в 50 мл дистиллированной воды добавляли 0,1 г (0,0007 моль) 5-гидрокси-6-метилурацила. Реакционную смесь перемешивали при температуре 60-70°C в течение 24 часов. Из реакционной смеси удаляли воду при пониженном давлении, и получали 1,25 г (98%) комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином (1) в виде кристаллов белого цвета.

ИК-спектр, (ν см⁻¹): 810, 930 (=N-), 1010 (C=C), 1200, 1264 (=N-), 1380 (CH₃), 1510, 1650, 1684, 1700 (C=O,=N-C=O), 1718 (C=O, АЦЦ), 2450 (ОН, АЦЦ), 2548 (SH), 3375 (NH, АЦЦ), 2940, 3020, 3100 (ОН)

Найдено, %: С 57,45; Н 5,52; N 9,24; S 16,12. C₄₆H₅₆N₂O₄₃.

Вычислено, %: С 37,57; Н 5,50; N 9,58; S 16,24; O 29,12.

Оптимальными условиями получения комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином (1) являются температура 60-70°C и продолжительность взаимодействия 24 ч. При температуре ниже 60°C скорость взаимодействия 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином незначительна, а при температуре выше 70°C наблюдается разрушение комплексного соединения. Взаимодействие реагентов продолжительностью менее 24 часов недостаточно для образования комплексного соединения.

Пример 2. Изучение токсичности соединения (1)

а) Острую токсичность соединения (1) исследовали на беспородных белых мышах с массой 21±2,0 г. Группе животных однократно в желудок через зонд вводили соединение (1) в дозах 5000, 7500 и 10000 мг/кг. Контрольные животные получали дистиллированную воду. Наблюдения за животными вели в течение двух недель. Отсутствие гибели животных свидетельствует о низкой токсичности соединения (1) с соответствию с ГОСТ 12.1.007-76. Доза, вызывающие 50% гибель мышей, для 5-гидрокси-6-метилурацила больше 5000 мг/кг [Мышкин В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами. - Уфа-Челябинск, 2010. - 393 с.]. N-ацетилцистеин является производным аминокислоты цистеина, широко используется в клинической практике, нетоксичен и обладает антиоксидантными свойствами [С.Я. Батагов. Ацетилцистеин в лечении инфекций нижних дыхательных путей у взрослых // Лечащий врач. - 2014. - №10.].

б) Токсичность при однократном внутрибрюшинном введении соединения (1) в дозах 1500, 2000 и 3000 мг/кг изучали на мышах массой 22±1,0 г. Статистическая группа состояла из 8 животных. Влияние соединения (1) оценивали по смертельному эффекту в течение 14 суток после введения. Данные обрабатывали с использованием метода «пробит-анализа». В результате исследования определена доза соединения (1), вызывающая гибель 50% мышей, равная 2500 мг/кг. У 5-гидрокси-6-метилурацила доза, вызывающая 50% гибель мышей находится на уровне 2000 мг/кг [Мышкин В.А. Коррекция перекисного окисления липидов при экспериментальных интоксикациях различными химическими веществами. - Уфа-Челябинск, 2010. - 393 с.].

Пример 3. Изучение антигипоксической активности соединения (1) на модели острой гистотоксической гипоксии (ОГтГ).

Для исследования антигипоксической активности использовались мыши с массой 21±1,5 г. Группе из восьми животных вводили соединение (1) повторно трехкратно с интервалом 30 минут в брюшную полость в виде 0,2% водно-гвиновых растворов в дозе 100 и 500 мг/кг, последнее введение проводили за 20-30 минут до отравления нитропрусеидом натрия, который вводили подкожно в виде 0,2% водного раствора в

дозе 20 мг/кг. Референтные препараты изучали по такой же схеме. Контрольным животным вводили в брюшную полость 0,2% водно-твиновый раствор в аналогичном объеме. Антигипоксическую активность соединения (1) и референтных препаратов оценивали по продолжительности выживаемости (в минутах) животных (табл.).

5 Таким образом, соединение (1) в дозе 500 мг/кг массы тела на модели острой гистотоксической гипоксии, в отличие от референтных препаратов, обладает значительно превосходящей антигипоксической активностью и низкой токсичностью при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введениях.

Таблица

10 **Продолжительность жизни мышей на модели острой гистотоксической гипоксии (ОГтГ)**

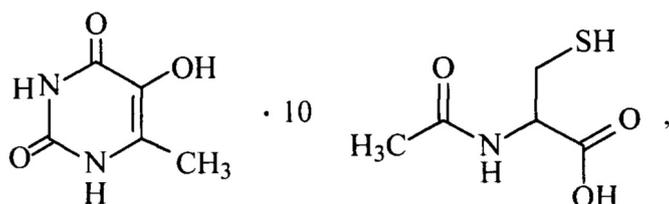
15 Препараты (группа животных) n=8	Доза, мг/кг	Продолжительность жизни животных	
		В минутах	В процентах
Контроль		25,00±2,07	100,0
Соединение (1)	100,0	27,00±2,79	108,0
	500,0	96,40±16,34***	385,6
5-гидрокси-6-метилурацил	100,0	37,15±2,27*	148,6
	500,0	35,22±1,66*	140,9
N-ацетилцистеин	100,0	22,6±1,25	90,4
	500,0	37,75±12,71*	151,0

* - статистически значимое различие ($P < 0,05$) по сравнению с контролем

*** - статистически значимое различие ($P < 0,001$) по сравнению с контролем

25 (57) Формула изобретения

1. Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином формулы:



проявляющее антигипоксическую активность.

2. Способ получения комплексного соединения 5-гидрокси-6-метилурацила с N-ацетилцистеином по п. 1, характеризующийся тем, что в дистиллированной воде растворяют 5-гидрокси-6-метилурацил и N-ацетилцистеин в мольном соотношении 1: 10, после этого перемешивают реакционную смесь при 60-70°C в течение 24 часов, затем удаляют растворитель из реакционной смеси и проводят выделение продукта.

40

45