

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 10552

(13) С1

(46) 2008.04.30

(51) МПК (2006)
С 07С 279/00
А 61Р 7/00

(54)

N^G-МИРИСТОИЛ-L-АРГИНИН, ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

(21) Номер заявки: а 20050947

(22) 2005.10.03

(43) 2007.06.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный ме-
дицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Кравчяня Николай Антоно-
вич; Максимович Наталья Евгень-
евна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-
зования "Гродненский государствен-
ный медицинский университет" (ВУ)

(56) Максимович Н.Е. и др. // здравоохра-
нение. - 2003. - № 5. - С. 5-37.

US 4499067, 1985.

ВУ 5820 С1, 2003.

GB 2240041 А, 1991.

GB 2263111 А, 1993.

(57)

N^G - Миристоил-L-аргинин формулы

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

обладающий антигипоксической активностью пролонгированного действия.

Изобретение относится к синтезу N^G-миристоил-L-аргинина и применению его в качестве препарата, обладающего антигипоксической активностью пролонгированного действия.

Ближайшим аналогом по структуре и биологическому действию является L-аргинин (справочник Видаль. - 1999. - С. Е 18).

Недостатком L-аргинина является его высокая гидрофильность и быстрый метаболизм, вследствие чего возникает потребность его частого введения в организм. Из-за высокой гидрофильности L-аргинин плохо проникает через гидрофобные мембраны клеток.

Задачей изобретения является создание модификации L-аргинина с более выраженной антигипоксической активностью и более длительным действием.

Поставленная задача решается синтезом N^G-миристоил-L-аргинина формулы $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}(\text{O})\text{OH}$ путем взаимодействия L-аргинина основания или его гидрохлорида с миристиновой кислотой в среде олеума с последующим выделением и очисткой целевого продукта и использованием для повышения устойчивости организма к гипоксии.

Пример синтеза. К смеси, состоящей из 3,0 г (14,2 ммоль) хлорида L-аргинина с 3,24 г (14,2 ммоль) миристиновой кислоты, при перемешивании прибавляют 5,0 мл 22 %-го олеума. Реакционная масса разжижается и температура поднимается до 50-70 °С с интенсивным выделением хлороводорода. Температуру 60-65 °С поддерживают прибавлением олеума и, при необходимости, внешним охлаждением. Через 20-30 минут охлаждают до

ВУ 10552 С1 2008.04.30

BY 10552 C1 2008.04.30

15-20 °С и выливают на 50 г ледяной воды, нейтрализуют концентрированным раствором аммиака до рН 7,5-8,0, подкисляют АсОН до рН 6,0-6,5, фильтруют, промывают водой от солей, сушат и получают 4,5 г (82 %) технического N^G-миристоил-L-аргинина. Продукт кристаллизуют из водного этанола и получают 4,0 г (73 %) чистого C₂₀H₄₀N₄O₃ с температурой плавления 148-150 °С. Подлинность полученного соединения подтверждена данными элементного анализа на С, N, H, чистота - бумажной хроматографией в системе бутанол: АсОН: вода (12:3:1), проявление - спиртовым раствором нингидрина.

Оценка антигипоксической активности предлагаемого препарата производилась по продолжительности жизни животных - белых крыс - с частичной ишемией головного мозга путем проведения гипоксического теста, осуществляемого "поднятием" животных на высоту 11 км со скоростью 20 м/с в барокамере (ПБК-53). Ишемию головного мозга моделировали левосторонней перевязкой общей сонной артерии под тиопенталовым наркозом (внутривенно, в дозе 40-60 мг/кг).

Животные были разделены на три группы, по 8 в каждой. Животным первой группы вводили 40 мг/кг L-аргинина; второй - эквивалентное количество предлагаемого препарата (80 мг/кг), третьей группы - эквиобъемное количество изотонического раствора хлорида натрия. Препараты вводили внутрижелудочно через зонд непосредственно после перевязки общей сонной артерии. Оценку устойчивости животных к гипоксии производили через трое суток после оперативного вмешательства. Антигипоксический эффект предлагаемого препарата сравнивали с эффектом L-аргинина.

В результате исследований установлено, что предлагаемый препарат даже после однократного его введения удлиняет продолжительность жизни животных (в 1,6 раза) по сравнению с L-аргинином.

Продолжительность жизни крыс с частичной ишемией головного мозга в условиях гипоксии после введения L-аргинина и N^G-миристоил-L-аргинина

№ п/п	Вводимый препарат	Продолжительность жизни (мин)
1	Предлагаемый препарат	60,6±3,5**
2	L-аргинин	38,6±1,5*
3	Раствор NaCl (контроль)	35,9±2,3

Примечание: *-p<0,05 (** - p < 0,001) - различия с показателями в контроле.

Таким образом, видно, что синтезированный препарат N^G-миристоил-аргинин обладает более выраженным антигипоксическим действием по сравнению с его прототипом - L-аргинином.