



(51) МПК
C07D 213/18 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 213/18 (2006.01); *A61K 31/44* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2017107253, 06.03.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 06.03.2017

Дата регистрации:
 10.01.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.03.2017

(45) Опубликовано: 10.01.2018 Бюл. № 1

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
 Победы, 85, НИУ "БелГУ", ОИС, Цуриковой
 Н.Д.

(72) Автор(ы):

Даниленко Людмила Михайловна (RU),
 Хаванский Анатолий Вячеславович (RU),
 Покровский Михаил Владимирович (RU),
 Тимохина Алена Сергеевна (RU),
 Кесарев Олег Георгиевич (RU),
 Кесарева Зинаида Александровна (RU),
 Скачилова София Яковлевна (RU),
 Коротоножкин Алексей Викторович (RU),
 Довгань Антон Павлович (RU),
 Автина Татьяна Валерьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

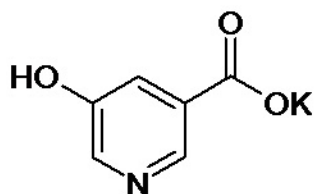
федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Белгородский государственный
 национальный исследовательский
 университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2136663 C1, 10.09.1999. US
 0005194615 A1, 16.03.1993. RU 2185826 C1,
 27.07.2002.

(54) 5-ГИДРОКСИНИКОТИНАТ КАЛИЯ, ОБЛАДАЮЩИЙ КАРДИОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к калиевой соли 5-гидроксиникотиновой кислоты формулы $C_6H_4NO_5K$,



обладающей

кардиопротекторной активностью. 2 табл., 1 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 213/18 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
C07D 213/18 (2006.01); *A61K 31/44* (2006.01)

(21)(22) Application: **2017107253, 06.03.2017**

(24) Effective date for property rights:
06.03.2017

Registration date:
10.01.2018

Priority:

(22) Date of filing: **06.03.2017**

(45) Date of publication: **10.01.2018** Bull. № 1

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul. Pobedy,
85, NIU "BelGU", OIS, Tsurikovej N.D.**

(72) Inventor(s):

**Danilenko Lyudmila Mikhajlovna (RU),
Khavanskij Anatolij Vyacheslavovich (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Timokhina Alena Sergeevna (RU),
Kesarev Oleg Georgievich (RU),
Kesareva Zinaida Aleksandrovna (RU),
Skachilova Sofiya Yakovlevna (RU),
Korotonozhkin Aleksej Viktorovich (RU),
Dovgan Anton Pavlovich (RU),
Avtina Tatyana Valerevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

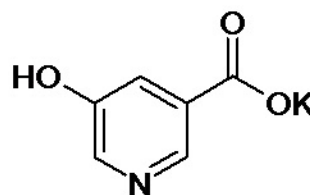
**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**

(54) **5-POTASSIUM HYDROXINICOTINATE WITH CARDIOPROTECTIVE ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: invention relates to a potassium salt
of 5-hydroxynicotinic acid of the formula $C_6H_4NO_5K$,



, which has

cardioprotective activity.

EFFECT: increased compound activity.

2 tbl, 1 ex

Изобретение относится к области фармакологии, а именно к новым биологически активным соединениям, конкретно - калиевой соли 5-гидроксиникотиновой кислоты формулы $C_6H_4NO_5K$, проявляющей кардиопротекторную активность.

Исследования последнего времени показали, что препараты, проявляющие кардиопротекторный эффект, должны обладать и антиоксидантной активностью, так как избыточная активация реакций свободнорадикального окисления представляет типичный патологический процесс. Действие свободных радикалов встречается при самых различных заболеваниях - сахарный диабет; атеросклероз; нарушения мозгового, коронарного и периферического кровообращения; ревматоидные, воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательной системы; легочные заболевания, в том числе и при сердечно-сосудистых заболеваниях, особенно при ишемии и некрозе миокарда и в период реперфузии.

Учитывая особенности метаболических изменений в ишемизированной ткани, оптимальный кардиопротектор должен обладать как энергооптимизирующими (кислородсберегающими), так и антиоксидантными свойствами, позволяющими корректировать ключевые патогенетические звенья морфофункциональных нарушений миокарда при ишемии.

В организме человека существует эндогенная система защиты от повреждающего действия кислородных радикалов. Однако антиоксидантная система организма в ряде патологических нарушений не в состоянии противостоять массивному выбросу кислородных радикалов. Поэтому, с целью воздействия на свободнорадикальное окисление в сердце, в последнее время нашли широкое применение такие препараты с антиоксидантной активностью, как миокардиальные цитопротекторы, в том числе и оксипиридины.

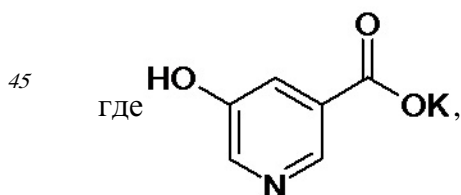
Из кардиопротекторных средств наиболее известным является препарат мексикор, заявленный как препарат для профилактики и лечения различных форм ишемической болезни сердца (RU № 2144822, публ. 27.01.2000), обладающий антиангинальной активностью (RU № 2168993, публ. 20.06.2001), применяемый для лечения острого инфаркта миокарда (RU № 2299730, публ. 27.05.2007).

Однако кардиопротекторная активность мексикора выражена недостаточно, что приводит к увеличению длительности сроков лечения и использованию высоких доз в терапии.

Кроме того, кардиопротекторная активность мексикора имеет серьезные недостатки: они действуют лишь на конечном этапе свободнорадикального окисления, а при разложении свободных радикалов полиненасыщенных жирных кислот образуют токсичные продукты, усиливающие повреждение клеточных мембран. В связи с этим создание кардиопротекторных средств является актуальной проблемой.

Задачей изобретения является создание нового высокоэффективного соединения, обладающего кардиопротекторной активностью, позволяющего повысить эффективность лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Поставленная задача достигается созданием нового биологически активного соединения-5-гидроксиникотинат калия, $C_6H_4NO_5K$,



обладающего кардиопротекторной активностью.

Новое биологически активное соединение проявляет выраженное кардиопротекторное действие за счет усиления антиоксидантных свойств перед препаратами сравнения, например мексикор.

5 Технический результат заключается в создании нового высокоэффективного биологически активного соединения, обладающего выраженной кардиопротекторной активностью за счет введения в оксипиридиновый цикл карбоксильной группы, повышающей антиоксидантную активность и ионов калия, улучшающего биодоступность соединения и участвующего в сокращении миокарда и регулировании

10 сердечного ритма.

5-ГИДРОКСИНИКОТИНАТ КАЛИЯ ПОЛУЧАЮТ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

К раствору 3,17 г (0,0564 м) гидроксида калия в 32 мл воды добавляют 7,84 г (0,0564 м) 5-гидроксиникотиновой кислоты, перемешивают при 80-85 °С в течение 5-10 мин. К полученному раствору вносят 0,8 г активного угля, перемешивают 10 мин, фильтруют,

15 охлаждаю массу до +5-7 °С, добавляют 12 мл ацетона, перемешивают 2 часа. Осадок отделяют, промывают 5 мл ацетона, сушат, получают 7,80 г порошкообразного гигроскопичного 5-гидроксиникотината калия. $T_{\text{разл}}$ 300 °С.

Найдено, %: С 39,93; Н 2,75; N 7,76. $C_6H_4NO_5K$

20 Вычислено, %: С 39,97; Н 2,40; N 7,78.

ИК-спектр, cm^{-1} : 2975, 2850, 1615, 1600, 1385.

УФ-спектр, nm^{-1} : 284 (вода)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗАЯВЛЕННОГО СОЕДИНЕНИЯ

Исследование проводили на изолированных сердцах крыс Wistar с массой тела 300

25 ±20 г. Все крысы были разделены на 4 опытные группы по 8 животных. Первая группа, контрольная, которой внутрибрюшинно вводили физиологический раствор. Второй группе внутрибрюшинно вводили доксорубицин (Teva) в кумулятивной дозе 20 мг/кг, однократно моделируя кардиомиопатию. Третьей - доксорубицин и мексикор («МираксБиоФарма» ЗАО) в дозе 85,72 мг/кг/сутки. Четвертой - доксирубицин и 5-

30 гидроксиникотинат калия в дозе 47 мг/кг/сутки. Мексикор и 5-гидроксиникотинат калия вводили ежедневно 1 раз в сутки. Животных из эксперимента выводили через 48 часов. Сердца извлекали у животных под золетиловым наркозом (30 мг/кг) и помещали в «ледяной» (2-4 °С) раствор Кребса-Хензеляйта следующего состава ммоль: NaCl – 118,5; KCl – 4,7; $MgSO_4/7H_2O$ – 1,2; KH_2PO_4 – 1,2; $CaCl_2$ – 1,5; глюкоза – 11,1; $NaHCO_3$ – 25,0.

35 Уровень pH раствора в ходе всего эксперимента составлял 7,4. После прекращения спонтанных сокращений выделяли аорту и отделяли соединительную ткань. Затем аорту канюлировали и производили ретроградную перфузию сердца методом Langendorff в режиме проточной перфузии в течение 20 мин раствором Кребса-Хензеляйта, насыщенным карбогеном (95% O_2 + 5% CO_2), при 37 °С и при давлении 100 мм рт.ст.

40 и скорости перфузата 10 мл/мин. Сократительную функцию сердца регистрировали с помощью введенного в полость левого желудочка латексного баллончика, соединенного с датчиком давления, встроенного в аппарат для физиологических исследований MP150 компании «BiopacSystems, Inc» (California, USA). Баллончик заполняли дистиллированной

45 водой, объем которой был достаточным для создания конечно-диастолического давления в левом желудочке на уровне 3-5 мм Hg. С помощью оригинальной прикладной программы AcqKnowledge компании «BiopacSystems, Inc» (California, USA) у всех крыс проводили регистрацию показателей сократимости: левожелудочковое давление (ЛЖД, мм рт.ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), максимальную скорость

сокращения (+dP/dtmax, мм рт.ст./с), максимальную скорость расслабления миокарда (-dP/dtmax, мм рт.ст./с). Затем для определения динамики диастолического напряжения сердца использовали прем увеличение частоты до 480 уд. в мин. в условиях концентрации Ca^{2+} (2,5 ммоль/л) и увеличение его содержания в 2 раза до 5 ммоль/л. Для создания высокой частоты (480 уд. в мин) на металлизированную канюлю присоединяли коннектор-земля электрического стимулятора, а на ушко левого предсердия присоединяется коннектор-плюс. После 20 минут перфузии раствором с высоким содержанием Ca^{2+} (5 ммоль/л) сердце подвергалось стимуляции электрическими импульсами с помощью прибора STM 200-1 компании «BiopacSystems, Inc» (California, USA) в течение 15 секунд.

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

При исходной ЧСС 248 уд. в мин, несмотря на 20-минутный период стабилизации, выявлялось нарушение сократительной функции миокарда, что выражалось в снижении левожелудочкового давления на 27% по сравнению с показателями интактных групп животных. Диастолическое давление возрастало до 8 и было выше контроля, а максимальные скорости сокращения и расслабления снижены на 28% и 36% по отношению к группе интактных животных (табл. 1).

Терапия препаратом мексикор в дозе 85,7 мг/кг/сутки и биологически активной субстанцией 5-гидроксинокотината калия в дозе 27,6 мг/кг/сутки на данной модели патологии приводила к снижению показателей сократимости на 18% и 8% соответственно (табл. 1).

Показатели сократительной функции сердца крыс ($M \pm m$; n=8) 2,5 ммоль Ca^{2+} в перфузате.

Таблица 1

Группы животных	ЛЖД (мм рт.ст.)	+dp/dtмм рт.ст./сек	-dp/dt мм рт.ст./с	ЧСС (уд./мин)
Интактные животные	87,3±9,2**	1423±162,2**	-1265,2±173,2**	248±32,1
Контроль доксорубин за 48 часов (20 мг/кг)	64,5±11,2*	1025,7±154,3*	-817,1±159,4*	247±29,4
мексикор 85,72 мг/кг/сутки	86,3±10,4**	1176±189,4**	-1009,2±149,3**	228±22,9
5-гидроксинокотината калия 27,6 мг/кг/сутки	89,4±8,8**	1318,1±127,4**	-1129,5±176,2**	245±24,4

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; ** - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля

Дальнейшим этапом наших экспериментов явилось повышение концентрации ионов Ca^{2+} до 5 ммоль/л в перфузионном растворе. После 20 минут перфузии раствором с высоким содержанием Ca^{2+} (5 ммоль/л) сердце подвергалось стимуляции электрическими импульсами в течение 15 секунд. Перфузия группы интактных сердец раствором с высоким содержанием Ca^{2+} (5 ммоль/л) в течение 1-й минуты проявлялась положительным инотропным эффектом, что выражалось в возрастании систолического давления и его скоростных характеристик. При этом конечно-диастолическое давление увеличивалось до 20-25 мм рт.ст. и формировало дефект диастолы.

В группе контроля с моделированием доксорубициновой кардиомиопатии при навязывании высокого ритма сокращений (480 уд./мин) в течение первой минуты гиперкальциевой перфузии обнаруживали положительный инотропный эффект. Затем инотропный эффект нивелировался, отмечалась выраженное отрицательное инотропное

действие и нарастание контрактурных сокращений, в результате чего силовые и скоростные показатели сократимости перфузии уменьшались, происходило увеличение конечно-диастолического давления до 40-60 мм рт.ст., что свидетельствует о значительных повреждениях и несостоятельности кальциевых насосов кардиомиоцитов.

5 При гиперкальциевой перфузии и при навязывании высокого ритма сокращений (480 уд./мин) скорость сокращения в группе с препаратом мексикор снижалась на 21%, а скорость расслабления была меньше более чем на 19% (табл. 2). В группе с 5-гидроксинокотината калия скорость сокращения снизилась лишь на 9%, а скорость расслабления на 11% соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, 10 мексикор и 5-гидроксинокотината калия в разной степени влияют на сохранение сократительной способности миокарда. Все сердца в группе с 5-гидроксинокотинатом калия усваивали навязывание высокого ритма сокращений и улучшали показатели сократимости (табл. 2).

15 Показатели сократительной функции сердца крыс ($M \pm m$; $n=8$) 5 ммоль Ca^{2+} в перфузате при стимуляции (480 уд. в мин).

Таблица 2

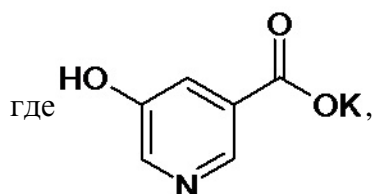
Группы животных	ЛЖД (мм рт.ст.)	+dp/dt мм рт.ст./с	-dp/dt мм рт.ст./с	ЧСС (уд./мин)
Интakтные животные	127±12,7**	1112,4±92,9**	-841,6±74,4**	240±24,1
20 Контроль доксорубин за 48 часов (20 мг/кг)	155±21,2*	631,4±154,3*	-453,6±89,2*	273±30,4*
мексикор 85,72 мг/кг/сутки	139±15,9**	893±132,4**	-689,6±163,9**	254±20,5**
25 5-гидроксинокотината калия 27,6 мг/кг/сутки	129±11,4**	1018±153,2**	-717±127,1**	249±24,3**

25 Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; ** - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля

30 Таким образом, принимая в расчет важность изменений антиоксидантного статуса как одного из важнейших путей реализации повышения кардиопротективной активности, приведенные результаты наглядно демонстрируют, что 5-гидроксинокотината калия в дозе 47 мг/кг/сутки проявляет наиболее выраженный кардиопротективный эффект в сравнении с препаратом мексикор в дозе 85,72 мг/кг/сутки, что выражается в улучшении показателей сократимости в 2 раза на данной модели патологии.

(57) Формула изобретения

35 5-гидроксинокотинат калия, $C_6H_4NO_5K$,



обладающий кардиопротекторной активностью.

45