



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108340** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
C07D 473/00

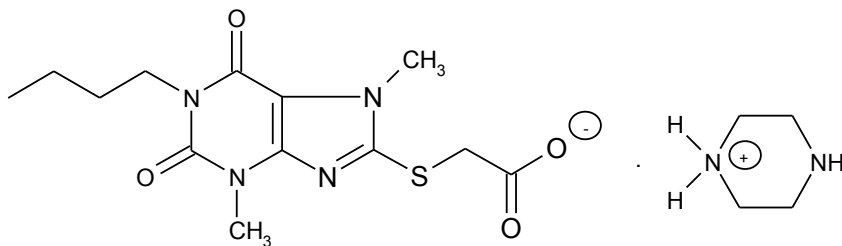
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 00762	(72) Винахідник(и): Іванченко Дмитро Григорович (UA), Романенко Микола Іванович (UA), Назаренко Марія Вікторівна (UA), Корнієнко Валентина Іванівна (UA), Самура Борис Андрійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 01.02.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.07.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.07.2016, Бюл.№ 13	(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Іванченко Дмитро Григорович, вул. Уральська, 59, кв. 83, м. Запоріжжя, 69071 (UA), Романенко Микола Іванович, вул. Бородинська, 22, кв. 92, м. Запоріжжя, 69096 (UA)

(54) МОРФОЛІНІЮ 1-Н-БУТИЛТЕОБРОМІН-8-ІЛТІОАЦЕТАТ, ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ ДІЮ

(57) Реферат:

Морфолінію 1-н-бутилтеобромін-8-ілтїоацетат, формули:



який виявляє діуретичну дію.

UA 108340 U

Корисна модель належить до біологічно активних сполук і може бути використана у фармації та медицині.

Сучасні діуретики різних груп, які створюються протягом останніх 50 років, належать до числа найбільш широко застосовуваних в роботі практичного лікаря засобів.

Основний ефект сечогінних засобів - посилення ниркової екскреції іонів натрію, а слідом за ним і води - насамперед знайшов застосування для подолання ретенції натрію і води, для усунення набрякового синдрому (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2006. - 1206 с.; Глезер Г.А. Диуретики: Руководство для врачей. - М.: Интербук, 1993. - 532 с.; Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстраренального действия диуретиков. - М.: Мед. книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. - 256 с.; Лебедев А.А. Фармакология почек. - Самара, 2002. - 103 с.; Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. - СПб.: Фолиант, 1998. - 496 с.). Роблячи вплив на електролітний і водний баланс, об'єм циркулюючої крові і судинний тонус, діуретики особливо часто використовуються як антигіпертензивні засоби.

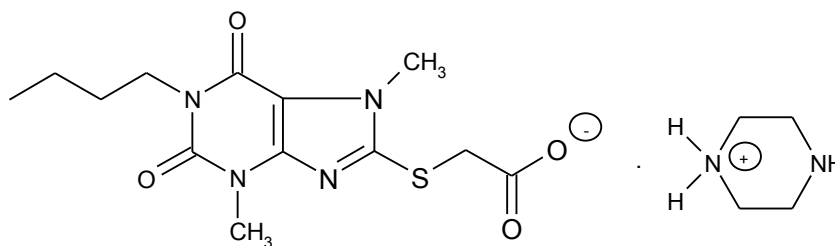
Крім цього, потужні діуретики, особливо петельні та осмотичні, завдяки посиленню ниркової екскреції ксенобіотиків знаходять застосування для лікування отруєнь водорозчинними речовинами. Петельні діуретики використовуються при гострій і хронічній нирковій недостатності. Поряд з добре відомою ефективністю ацетазоламіду при глаукомі та епілепсії, гідрохлортіазиду при нецукровому діабеті, все більшу увагу привертають до себе такі незвичні поки для фармакологів і лікарів області застосування екстраренальних ефектів сечогінних препаратів, як лікування синдрому бронхіальної обструкції (петельні діуретики), муковісцидозу (амілорид), онкологічних захворювань (етакринова кислота). Етакринова кислота, фуросемід та гідрохлортіазид мають виражену протизапальну активність, ацетазоламід ефективний при гірській хворобі, а також у пацієнтів з синдромом нічного апное, мозочковою атаксією, психозами (Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстраренального действия диуретиков. - М.: Мед. книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. - 256 с.; Дроговоз С.М., Страшний В.В. Фармакология на допомогу лікарю, провізору та студенту: Підручник-довідник. - Харків, 2002. - 480 с.).

Однак провідною сферою застосування діуретичних засобів залишається серцево-судинна патологія, особливо артеріальна гіпертензія і недостатність кровообігу з набряковим синдромом. Слід зазначити, що поряд з ефективним впливом діуретиків на патогенетичні ланки цих захворювань має значення і фармакоекономічний аспект - препарати, що розглядаються, дешевші багатьох інших ліків.

Але застосування діуретиків нерідко супроводжується побічними ефектами, які насамперед стосуються водно-електролітного гомеостазу, кислотно-лужної рівноваги, обміну вуглеводів і ліпідів, фосфатів, сечової кислоти. Є також специфічні види побічної дії, наприклад, ендокринні порушення при лікуванні спіронолактоном, ототоксичне - при використанні петельних діуретиків.

Таким чином, виходячи із вищенаведеного, можна зробити висновок, що проблема розробки оригінальних вітчизняних препаратів діуретичної дії є перспективною та актуальною.

Найближчим аналогом за дією та структурою до сполуки, що заявляється, може служити піперазинію 1-н-бутилтеобромін-8-ілтїоацетат:

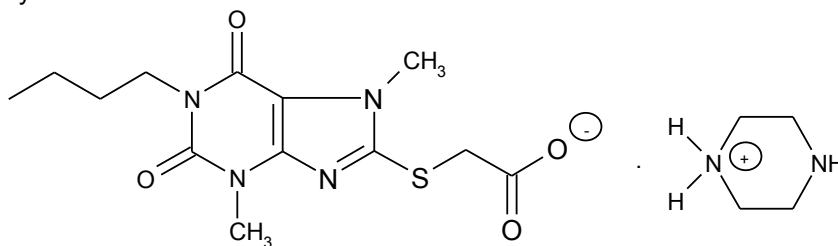


(Патент України № 86107, МПК C07D 473/00. піперазинію 1-н-бутил-теобромін-8-ілтїоацетат, який виявляє діуретичну дію / Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Корнієнко В.І., Самура Б.А. - № u201308690; Заявл. 10.07.13; Опубл. 10.12.13).

Сполука, що заявляється, відрізняється від найближчого аналога наявністю як катіону морфоліну. На відміну від найближчого аналога, сполука, що заявляється, виявляє вищу діуретичну дію, а також має виражену анагетичну та протизапальну активність.

В основу корисної моделі поставлена задача створення нових малотоксичних сполук діуретичної дії, які після поглиблених фармакологічних досліджень можуть бути використані в медичній практиці.

Поставлена задача вирішується синтезом морфолінію 1-н-бутил-теобромін-8-ілтїоацетат, формули:



На відміну від найближчого аналога та еталону порівняння (гіпотіазид) сполука, що заявляється, виявляє значно сильнішу діуретичну дію.

Одержують сполуку, що заявляється, взаємодією 1-н-бутилтеобромін-8-ілтїооцтової кислоти (I) з морфоліном.

Приклад 1. Етап 1. Синтез морфолінію 1-н-бутилтеобромін-8-ілтїоацетату (I).

Суміш 1,6 г (0,005 моль) 1-н-бутилтеобромін-8-ілтїооцтової кислоти (Патент України № 86107, МПК C07D 473/00, піперазинію 1-н-бутил-теобромін-8-ілтїоацетат, який виявляє діуретичну дію / Іванченко Д.Г., Романенко М.І., Корнієнко В.І., Самура Б.А. - № u201308690; Заявл. 10.07.13; Опубл. 10.12.13), 1 мл (0,006 моль) морфоліну, 5 мл води та 20 мл ізопропілового спирту нагрівають до розчинення, фільтрують, до фільтрату додають 100 мл ацетону та 100 мл ефіру, охолоджують до -10 °С. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають ефіром та перекристалізують із етанолу, сушать. Вихід 1,5 г (72,5 %), $T_{пл}$ 273-274 °С. $C_{17}H_{27}N_5O_5S$. Знайдено, %: С - 49,38; Н - 6,58; N - 16,94; S-7,75. Розраховано, %: С - 49,36; Н - 6,60; N - 16,92; S-7,77.

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 3140 (NH); 3042, 2964, 2922, 2809 (CH_2 , CH_3); 2501 (N^+H_2); 1693, 1682 ($C=O$).

Приклад 2. Етап 1. Гостра токсичність сполуки, що заявляється, була вивчена за методом Кербера (Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. - М.: Медицина, 1974. - 144 с.) у дослідях на білих мишах вагою 18-24 г.

Етап 2. Вивчення діуретичної дії сполуки, що заявляється, та еталонів порівняння проводили на білих щурах за методом Берхіна Є.Б. (Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фарм. журн. - 1977. - Т. 11. - № 5. - С. 3-11). Як еталон порівняння використовували гіпотіазид в дозі 25 мг/кг. Дані з біологічних випробувань наведені в таблиці.

Таблиця

Діуретична дія сполуки, що заявляється, прототипу та еталонів порівняння

№ п/п	Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Доза, мг/кг	Діурез, % за контроль
1.	Морфолінію 1-н-бутилтеобромін-8-ілтїоацетат (сполука, що заявляється)	875,0	35,0	241,8
2.	Аналог піперазинію 1-н-бутил-теобромін-8-ілтїоацетат	872,5	34,9	224,5
3.	Гіпотіазид	-	25,0	173,9
4.	Контроль	-	-	100

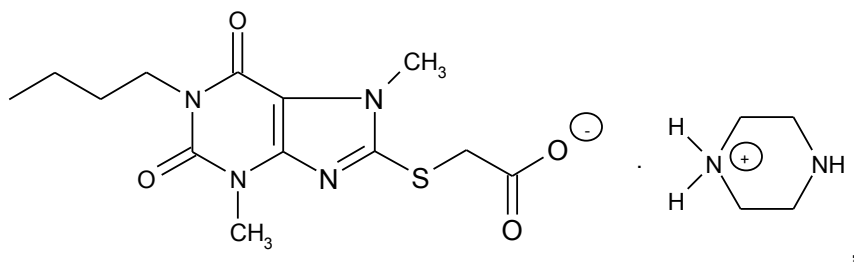
Як видно із наведених в таблиці даних, сполука, що заявляється, виявляє сильнішу діуретичну дію ніж аналог та еталон порівняння. За показником діуретичної дії сполука, що заявляється, активніша за аналог та гіпотіазид на 17,3 % та 67,9 % відповідно.

Таким чином, наведені вище дані свідчать про те, що після поглиблених фармакологічних досліджень сполука, що заявляється, може бути використана як діуретичний засіб в медичній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

Морфолінію 1-н-бутилтеобромін-8-ілтїоацетат, формули:



який виявляє діуретичну дію.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601