



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108342** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
C07D 473/00

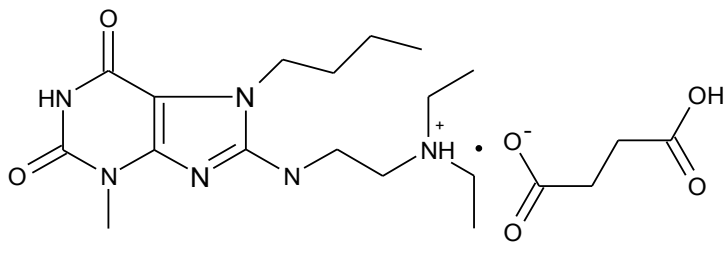
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 00764	(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) **7-Н-БУТИЛ-8-N,N-ДІЕТИЛАМІНОЕТИЛАМІНО-3-МЕТИЛКСАНТИНУ СУКЦИНАТ, ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ ТА АНАЛГЕТИЧНУ ДІЮ**

(57) Реферат:

7-н-Бутил-8-N,N-діетиламіноетиламіно-3-метилксантину сукцинат, формули:



який виявляє діуретичну та аналгетичну дію.

UA 108342 U

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

В останні роки перше місце серед усіх причин смерті займають серцево-судинні захворювання. На сьогоднішній день зв'язок летальних уражень коронарних і церебральних судин з артеріальною гіпертензією очевидний. У зв'язку з цим вкрай актуальною залишається проблема успішної корекції артеріального тиску. На сьогоднішній день в лікуванні гіпертонічної хвороби широке застосування знайшли діуретичні препарати, які сприяють виведенню з організму іонів натрію і хлору (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. - М: Новая волна, 2006. - 1206 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. - С.-Пб.: Фолиант, 1998. - 496 с.).

Кофеїн і теофілін - представники метилксантинів, які широко застосовуються для лікування серцево-судинних захворювань і біологічні ефекти яких добре відомі. Davis та Shock (Davis J.O. The effect of theophylline ethylene diamine on renal function in control subjects and in patients with congestive heart failure / J.O. Davis, N.W. Shock // J. Clin. Invest. - 1949. - Vol. 28, № 6. - P. 1459-1468) вперше описали дію метилксантинів у нирках, які підвищують діурез і натрійурез. Механізми, за допомогою яких метилксантини стимулюють діурез та натрійурез, не зовсім зрозумілі. Так, метилксантини є неселективними антагоністами аденозинових рецепторів (International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors / B.B. Fredholm, A.P. Ijzerman, K.A. Jacobson, K.N. Klotz, J.Linden // Pharmacol Rev. - 2001. - Vol. 53, № 4. - P. 527-552) і можна припустити, що зміни в екскреції сечі є результатом інгібування ефектів у нирках ендogenous аденозину.

Аденозин є важливим регулятором функцій нирок і бере участь у регуляції швидкості клубочкової фільтрації (Osswald H. Renal effects of adenosine and their inhibition by theophylline in dogs / H. Osswald // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1975. Vol. 288, № 1. - P. 79-86), медулярного кровообігу (Zou A. P. Role of renal medullary adenosine in the control of blood flow and sodium excretion / A.P. Zou, K. Nithipatikom, P.-L. Li, A. W. Jr. Cowley // Am. J. Physiol. - 1999. - Vol. 276, № 3. - P. 790-798) та транспорту ниркової води і електролітів (Fulgraff G. Effects of calcium, isoprenaline and theophylline on per cent reabsorption in proximal convolution of rat kidneys / G. Fulgraff, J. Greven, A. Meiforth // Pflugers Arch. - 1969. - Vol. 307, № 2. - P. R66-R67). Аденозин може підвищувати чи знижувати чутливість каналцево-клубочкового механізму (Mediation of tubuloglomerular feedback by adenosine: evidence from mice lacking adenosine 1 receptors / D. Sun, L. C Samuelson, T. Yang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2001. - Vol. 98, № 17. - P. 9983-9988) і це впливає на вивільнення реніну (Osswald H. Renal action of adenosine: effect on renin secretion in the rat / H. Osswald, H.J. Schmitz, R. Kemper// Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. - 1978. - Vol. 303, № 1. - P. 95-99). Крім того, показано, що неселективні і селективні антагоністи A_1 рецепторів збільшують виведення ниркової рідини і Na^+ в дослідженнях на тваринах (Wilcox C.S. Natriuretic and diuretic actions of a highly selective adenosine A_1 receptor antagonist / C.S. Wilcox, W.J. Welch, G.F. Schreiner, L. Belardinelli // J. Am. Soc. Nephrol. - 1999. - Vol. 10, № 4. - P. 714-720), у здорових добровольців (Balakrishnan V.S. Effects of intravenous adenosine on renal function in healthy human subjects / V.S. Balakrishnan, G.A. Coles, J.D. Williams // Am. J. Physiol. - 1996. - Vol. 271, № 2. - P. F374-F381), і у хворих на гіпертонічну хворобу (Natriuretic and hypotensive effect of adenosine-1 blockade in essential hypertension / M. van Buren, J.A. Bijlsma, P. Boer, H. J. van Rijn, H.A. Koomans // Hypertension. - 1993. - Vol. 22, № 5. - P. 728-734). Посилення діурезу та натрійурезу спостерігається у відповідь на блокаду селективних A_1 рецепторів, що призводить до інгібування реабсорбції у проксимальних каналцях.

Слід зазначити, що на водно-електролітний баланс впливають різноманітні фармацевтичні препарати, наприклад знеболюючі засоби.

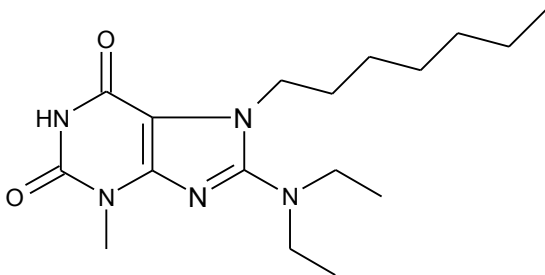
Біль - один з найчастіших симптомів різних захворювань. Ефективними ненаркотичними анальгетиками, які застосовуються для усунення слабкого і помірного болю, є ацетилсаліцилова кислота, метамізол, ібупрофен, які входять до групи нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Механізм дії всіх анальгетиків-антипіретиків пов'язаний з їх здатністю блокувати активність ферменту циклооксигенази (ЦОГ), який забезпечує перетворення арахідонової кислоти в простагландини (McQuay H. J. Evaluating Analgesia: the Challenges / H. J. McQuay, J. E. Edwards, R. A. Moore // Am. J. Ther. - 2002. - Vol. 9, № 3. - P. 179-187).

Як відомо, простагландини є одними з основних медіаторів болю, які забезпечують проведення больових імпульсів як у центральних, так і в периферичних відділах ноцицептивної системи. Однак НПЗП впливають на синтез простагландинів у різних органах і системах, що обумовлює їх численні небажані ефекти. Зокрема, НПЗП інгібують вироблення захисних

простагландинів у слизовій шлунково-кишкового тракту, що є причиною виникнення виразок, ерозій і шлунково-кишкових кровотеч. Встановлено, що 50 % всіх гострих шлунково-кишкових кровотеч пов'язані з прийомом НПЗП, з яких 84 % обумовлені саме безрецептурними НПЗП. Ризик розвитку таких кровотеч у пацієнтів, які отримували НПЗП, зростає в 3-5 разів у порівнянні з тими, хто не приймає нестероїдні протизапальні засоби. Також важливо відзначити, що застосування швидкорозчинних форм, а також використання парентерального або ректального шляху введення не знижує ризику виникнення шлунково-кишкових виразок і кровотеч, так як НПЗП обумовлюють системне пригнічення синтезу простагландинів. НПЗП і метамізол здатні негативно впливати на функцію нирок. Імовірність цього небажаного ефекту підвищується у пацієнтів, які страждають серцево-судинною недостатністю, захворюваннями печінки, хронічною нирковою недостатністю. Нестероїдні протизапальні засоби блокують синтез простагландинів у нирках і тим самим знижують кровотік і швидкість фільтрації, а також сповільнюють екскрецію іонів натрію і хлору, приводячи до розвитку набряків. Відомо, що прийом НПЗП може збільшувати тяжкість перебігу хронічної серцевої недостатності. Показано, що використання препаратів цієї групи призводить до неконтрольованих змін артеріального тиску, ниркової функції, сприяє затримці рідини в організмі (Kincaid-Smith P., Nanra R. S. Lithium-induced and analgesic-induced renal diseases. In: Diseases of the kidney (5th ed.), edited by Schrier R.W., Gottschalk C.W. - Boston: Little, Brown and Company. - 1993. - P. 1099-1130).

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

Найближчим аналогом за дією та структурою до сполуки, що заявляється, може служити 7-н-гептил-8-діетиламіно-3-метилксантин:

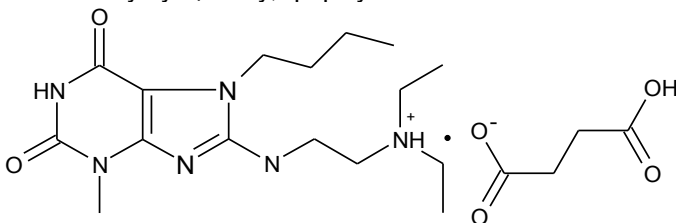


(Синтез та біологічна активність 3-метил-7-алкіл-8-алкіл, діалкіл-, циклоалкіламіноксантинів / М.І. Романенко, І.В. Федулова, Б.О. Прийменко, Л.П. Орестенко // Фарм. журн. - 1986. - № 5. - С. 41-44).

Сполука, що заявляється, відрізняється від найближчого аналога наявністю н-бутильного радикалу в положенні 7 ксантинової молекули та діетиламіноетиламінового замісника в положенні 8, а як аніон містить бутандіову кислоту. На відміну від найближчого аналога, сполука, що заявляється, виявляє значно вищу діуретичну дію, а також має виражену аналгетичну активність.

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

Поставлена задача вирішується синтезом 7-н-бутил-8-N, N-діетиламіноетиламіно-3-метилксантину сукцинату, формули:



На відміну від найближчого аналога та еталону порівняння (гіпотіазид) сполука, що заявляється, виявляє значно сильнішу діуретичну дію, а за показником аналгетичної дії наближається до препаратів порівняння (диклофенак та анальгін).

Одержують сполуку, що заявляється, взаємодією 7-н-бутил-3-метил-8-діетиламіноетиламіноксантину (II) з бутандіовою кислотою.

Приклад 1. Етап 1. Синтез 7-н-бутил-8-діетиламіноетиламіно-3-метил-ксантину (II).

Суміш 8 г (0,027 моль) 8-бромо-7-н-бутил-3-метилксантину (1) (Синтез 7-алкіл-8-тіоксантіонів / Н.И. Романенко, И.В. Федулова, Н.И. Пономаренко и др. // Укр. хим. журн. - 1989. - Т. 55, №6. - С. 650-653), 10 мл (0,086 моль) аміноетилдіетиламіну, 50 мл H₂O кип'ятять 3,5 години, охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід 7,7 г (84,9 %), T_{пл.} 208 °С. C₁₆H₂₈N₆O₂. Знайдено, %: С - 57,14; Н - 8,40; N-24,96. Розраховано, %: С - 57,12; Н - 8,39; N-24,98.

ПМР спектр (δ-шкала, м.д., розчинник - ДМСО): 10,58 (с, 1H) - NH; 6,83 (т, 1H) - C₈NH; 3,92 (т, 2H) - N₇CH₂; 3,33 (с, 3H) - N₃CH₃; 3,23 (кв, 2H) -NHCH₂; 2,47 (м, 6H) - N(CH₂)₃; 1,53 (м, 2H) - CH₂; 1,2 (м, 2H) - CH₂; 0,92 (м, 9H) - (CH₃)₃.

Етап 2. Синтез 7-н-бутил-8-N, N-діетиламіноетиламіно-3-метилксантину сукцинату (III).

Суміш 1,7 г (0,005 моль) 7-н-бутил-8-N, N-діетиламіноетиламіно-3-метилксантину (II), 0,006 моль бутандіової кислоти, 5 мл H₂O, 20 мл ізопропілового спирту кип'ятять 5 хвилин, розчин фільтрують. Фільтрат випарюють при кімнатній температурі досуха, залишок обробляють 30 мл ацетону та 100 мл ефіру. Осад фільтрують, промивають ацетоном, ефіром, сушать. Вихід 1,4 г (61,6 %), T_{пл.} 136-137 °С. C₂₀H₃₄N₆O₆. Знайдено, %: С - 52,85; Н - 7,54; N-18,49. Розраховано, %: С - 52,83; Н - 7,56; N-18,50.

ІЧ спектр (ν, см⁻¹): 3309 (ОН); 3169 (NH); 3029, 2963, 2875, 2830, 2588 (CH₂, CH₃); 2485 (N⁺H); 1691, 1673 (C=O); 1615 (ON); 1541 (C=C).

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.

Етап 3. Аналгетична дія синтезованої сполуки вивчена на білих щурах вагою 160-210 г з використанням моделі "оцтових корчів", які викликають внутрішньочеревинним введенням 0,75 % розчину оцтової кислоти. (Тринус Ф.П., Клебанов В.М., Мохарт Н.А. Методы скрининга и фармакологического изучения противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих средств. Метод, рекомендации. - К.: Здоров'я, 1974. - 27 с). Як еталон порівняння використовували анальгін (50 мг/кг).

Таблиця

Діуретична дія сполуки, що заявляється, прототипу та еталонів порівняння

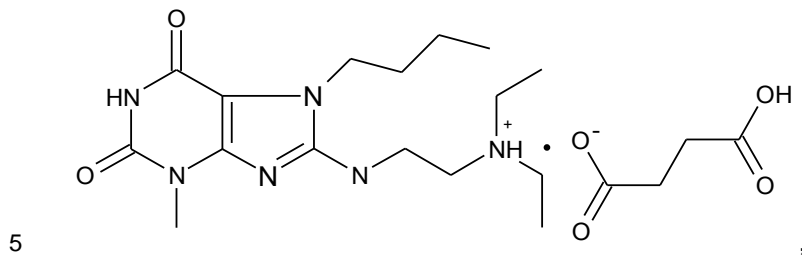
№ з/п	Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Доза, мг/кг	Діурез через 4 години, % за контролем	Аналгетична активність
1	7-н-бутил-8-N, N-діетиламіноетиламіно-3-метилксантину сукцинат (сполука, що заявляється)	960	38,4	249,3	38,2
2	Найближчий аналог (7-н-гептил-8-діетиламіно-3-метилксантин)	197,5	7,9	152,6	-
3	Гідрохлортіазид	-	25,0	173,9	-
4	Диклофенак	-	8,0	-	45,1
5	Анальгін	-	25,0	-	44,3

Як видно із наведених в таблиці даних, сполука, що заявляється, виявляє сильнішу діуретичну дію, ніж найближчий аналог та еталон порівняння. За показником діуретичної дії сполука, що заявляється, на 75,4 % активніша за гідрохлортіазид та на 96,7 % за найближчий аналог. На відміну від найближчого аналога сполука, що заявляється, має виражену аналгетичну активність. За показником аналгетичної дії сполука, що заявляється, поступається на 6,9 % диклофенаку та на 6,1 % анальгіну.

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

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

7-н-Бутил-8-N,N-діетиламіноетиламіно-3-метилксантину сукцинат, формули:



який виявляє діуретичну та аналгетичну дію.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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