



УКРАЇНА

(19) UA (11) 18712 (13) U
(51) МПК (2006)
C07D 471/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 3-МЕТИЛ-7-β-ГІДРОКСИ-γ-О-ТОЛІЛОКСИПРОПІЛ-8-N-(ФУРИЛ-2')МЕТИЛАМІНОКСАНТИН, ЯКИЙ ВИ-
ВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ ДІЮ

1

2

(21) u200605853

(22) 29.05.2006

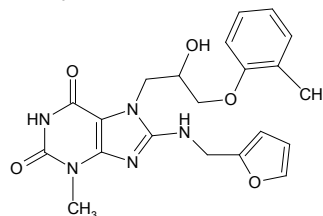
(24) 15.11.2006

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Романенко Микола Іванович, Шкода Олександр Станіславович, Самура Борис Борисович, Самура Ірина Борисівна, Іванченко Дмитро Григорович

(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, Романенко Микола Іванович, Шкода Олександр Станіславович, Самура Борис Борисович, Самура Ірина Борисівна, Іванченко Дмитро Григорович

(57) 3-Метил-7-β-гідрокси-γ-о-толілоксипропіл-8-N-(фурил-2')метиламіноксантин, формули:

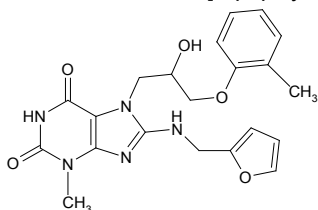


що виявляє діуретичну дію.

Корисна модель відноситься до біологічно активних сполук і може бути використана в медичній практиці в якості діуретичного засобу.

В арсеналі сучасних діуретиків використовуються досить великий ряд синтетичних сполук, які відносяться в основному до похідних гетероциклів (гідрохлортіазид, фуросемід, циклометіазид, оксодолін, діакарб, дорзоламід та інші) [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - с.498-508]. Недоліками вищезгаданих препаратів є досить складні схеми їх синтезу та значний ряд побічних ефектів. Слід вказати, що субстанції зазначених діуретиків в Україні не виготовляються.

Прототипом сполуки, що заявляється, може служити 3-метил-7-β-гідрокси-γ-феноксипропіл-8-N-(фурил-2')метиламіноксантин [Прийменко Б.О., Самура Б.А., Романенко М.І. та ін. // Фармац. журн. - 1985. - №5. - С.40-43], формули:

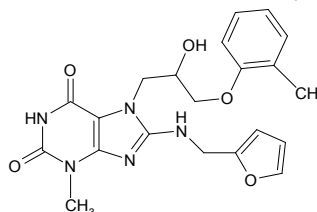


який виявляє діуретичну дію. Сполука, що зая-

вляється, по структурі відрізняється від прототипу наявністю метильної групи в о-положенні фенільного радикалу. На відміну від прототипу, сполука, що заявляється, менш токсична та в 30 разів активніша прототипу за своєю діуретичною дією.

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

Поставлена задача вирішується синтезом 3-метил-7-β-гідрокси-γ-о-толілоксипропіл-8-N-(фурил-2')метиламіноксантина, формули:



На відміну від прототипу та гідрохлортіазиду (еталон порівняння) сполука, що заявляється, виявляє значно сильнішу діуретичну дію та є малотоксичною.

Отримують сполуку, що заявляється, короткочасним нагріванням 3-метил-7-β-гідрокси-γ-о-толілоксипропіл-8-бромксантину з фурфурілами-

(19) UA (11) 18712 (13) U

ном у водному діоксані.

Приклад 1. Синтез сполуки, що заявляється. Суміш 4,1г (0,01моль) 3-метил-7-β-гідрокси-γ-о-толїлоксипропіл-8-бромксантину, 2,88г (0,03моль) фурфуріламіну, 20мл води та 20мл діоксану кип'ятять 1 годину, охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із водного діоксану. Вихід 82,9%, $T_{\text{топл.}}$ 213-4°C. $C_{21}H_{23}N_5O_5$. Знайдено, %: C-59,1; H-5,5; N-16,6. Розраховано, %: C-59,3; H-5,4; N-16,5.

ПМР-спектр (δ-шкала, м.д., розчинник - ДМСО): 10,25 (с., 1H) - NH; 7,38 (с., 1H) - NH; 7,16-6,25 (м., 7H) - $CH_{\text{аром}}$; 5,42 (д., 1H) - OH; 4,54 (д., 2H) - CH_2NH ; 4,39-3,9 (м., 5H); 3,37 (с., 3H) - N_3CH_3 ; 2,22 (с., 3H) - C- CH_3 .

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

Приклад 3. Вивчення діуретичної дії отриманих сполук 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.Н. - №5. - С.3-11.]. В якості еталону порівняння використовували гідрохлортіазид в дозі 25мг/кг.

Таблица 1

Біологічна активність сполуки, що заявляється, прототипу та еталону порівняння

№ п/п	Сполука	ЛД ₅₀	Доза, мг/кг	Діурез, % за контроль
1	3-метил-7-β-гідрокси-γ-о-толїлоксипропіл-8-N-(фуріл-2')метиламіноксантин	458,0±19,4	9,2	230,80
2	Прототип	391,0±16,1	10,0	104,34
3	Гідрохлортіазид		25,0	169,10
4	Контроль			100,00

Як видно із наведених в таблиці 1 даних, сполука, що заявляється, виявляє значно сильнішу діуретичну дію та є малотоксичною. За показником діуретичної дії сполука, що заявляється, активніша на 126,46%, 61,7% ніж прототип та гідрохлортіазид відповідно.

Таким чином, наведені вище дані свідчать про те, що після поглиблених фармакологічних досліджень сполука, що заявляється, може бути використана в якості діуретичного засобу медичної практики.