



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **42146** (13) **U**
(51) МПК (2009)
C07D 473/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 8-(α -МЕТИЛ)-n-МЕТОКСИБЕНЗИЛІДЕНГІДРАЗИНОТЕОБРОМІН, ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ ДІЮ

1

(21) u200900496

(22) 23.01.2009

(24) 25.06.2009

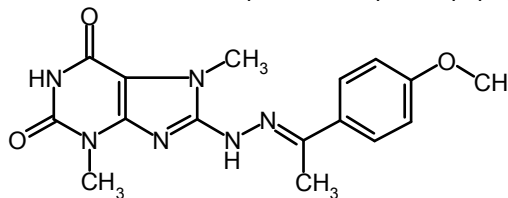
(46) 25.06.2009, Бюл.№ 12, 2009 р.

(72) ІВАНЧЕНКО ДМИТРО ГРИГОРОВИЧ, РОМАНЕНКО МИКОЛА ІВАНОВИЧ, САМУРА БОРИС АНДРІЙОВИЧ, МАРТИНЮК ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА

(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ІВАНЧЕНКО ДМИТРО ГРИГОРОВИЧ, РОМАНЕНКО МИКОЛА ІВАНОВИЧ, САМУРА БОРИС АНДРІЙОВИЧ, МАРТИНЮК ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА

2

(57) 8-(α -Метил)-n-метоксibenзиліденгідрaзинoтеобромін формули:



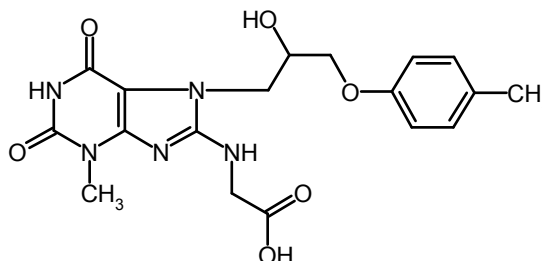
який виявляє діуретичну дію.

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

Раніше діуретики застосовували головним чином при захворюваннях, що супроводжуються затримкою рідини в організмі, особливо при хронічній недостатності кровообігу, нефротичному синдромі, цирозі печінки. Зараз їх широко застосовують при гіпертонічній хворобі, глаукомі та інших захворюваннях.

В сучасній медичній практиці в якості діуретичних засобів використовується значний ряд синтетичних препаратів гетероциклічного ряду (гідрохлортіазид, фуросемід, циклометіазид, оксодолін, діакarb, дорзоламід та інші) (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. - М.: 000 «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.

Найближчим аналогом сполуки, що заявляється, може служити N-(3-метил-7- β -гідрокси- γ -n-толілоксипропілксантиніл-8)аміноетанова кислота (Романенко М.І., Шкода О.С., Самура Б.Б. та ін. // Запорож. мед. журн. - 2006. - №3. - С.147-151):



Сполука, що заявляється, за структурою відрізняється від найближчого аналога наявністю в 7 положенні метильного радикалу та (α -метил)-n-метокси-бензиліденгідрaзинoтеоброміна у положенні 8 ксантинового ядра. На відміну від найближчого аналога, сполука, що заявляється, виявляє значно вищий діуретичний ефект.

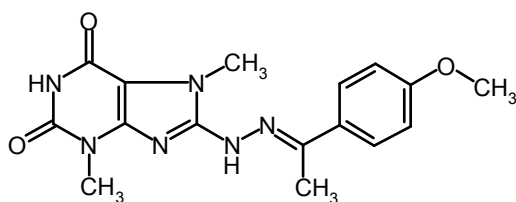
В основу корисної моделі поставлена задача створення нових малотоксичних сполук діуретичної дії, які після поглиблених фармакологічних досліджень можуть бути використані в медичній практиці.

Поставлена задача вирішується синтезом 8-(α -метил)-n-метокси-бензиліденгідрaзинoтеоброміну, формули:

(13) **U**

(11) **42146**

(19) **UA**



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

Отримують сполуку, що заявляється, реакцією 8-гідразинотеоброміну з п-метоксиацетофеноном у водному розчині етилцелозольву.

Приклад 1

Етап 1. Синтез 8-гідразинотеоброміну.

Суміш 5,2г (0,02моль) 8-бромотеоброміну, 6мл гідразин гідрату, 60мл води кип'ятять 1 годину, охолоджують, розводять водою. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід 99,1%, $T_{\text{топл.}}$ 300°C. $C_7H_{10}N_6O_2$. Знайдено, %: С - 40,30; Н - 4,76; N - 40,01. Розраховано, %: С - 40,00; Н - 4,80; N - 39,98.

Етап 2. Синтез 8-(α-метил)-п-метоксибензиліденгідразинотеоброміну, сполуки, що заявляється.

Суміш 1,05г (5ммоль) 8-гідразинотеоброміну, 5ммоль п-метокси-ацетофенону, 40мл етилцелозольву, 20мл води та 10 крапель конц. НС1 кип'ятять 30 хвилин. Охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, ацетоном, ефіром, сушать. Вихід 40,00%, $T_{\text{топл.}}$ 279°C. $C_{16}H_{18}N_6O_3$. Знайдено, %: С - 56,40; Н - 5,2; N - 24,26. Розраховано, %: С - 56,13; Н - 5,30; N - 24,55.

ПМР-спектр (δ-шкала, м.д., розчинник - ДМСО): 10,74(с, 1H) - NH; 10,14(с, 1H) - NH; 7,7(д, 2H) - $CH_{\text{аром}}$; 6,95(д, 2H) - $CH_{\text{аром}}$; 3,91(с, 3H) - $O-CH_3$; 3,78(с, 3H) - N_7-CH_3 ; 3,32 (с, 3H) - N_3-CH_3 ; 2,28(с, 3H) - $C-CH_3$.

Приклад 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.). В якості еталону порівняння використовували гіпотіазид в дозі 25мг/кг.

Таблиця

Діуретична дія сполуки, що заявляється, найближчого аналога та еталонів порівняння

№ п/п	Сполука	Доза, мг/кг	Діурез, % за контроль
1.	8-(α-метил)-п-метокси-бензиліденгідразинотеобромін	30,0	171,50
2.	Найближчий аналог	20,0	118,00
3.	Гіпотіазид	25,0	170,80
5.	Контроль		100,00

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, активніша на 53,5% і 0,7% ніж найближчий аналог та гіпотіазид, відповідно.

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