



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **42262** (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) 3-МЕТИЛ-7-β-ГІДРОКСИ-γ-(п-ХЛОРОФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-8-МЕТИЛТІОКСАНТИН, ЯКИЙ ВІДПОВІДАЄ ДІУРЕТИЧНУ ДІЮ

1

(21) u200901194

(22) 13.02.2009

(24) 25.06.2009

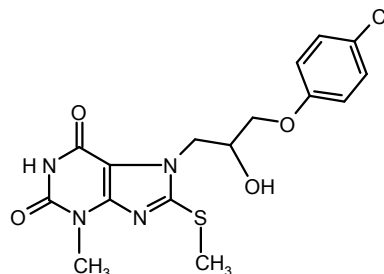
(46) 25.06.2009, Бюл.№ 12, 2009 р.

(72) РОМАНЕНКО МИКОЛА ІВАНОВИЧ, ЧЕРЧЕСОВА ОЛЕКСАНДРА ЮРІЙВНА, ЄВСЄЄВА ЛЮДМИЛА ВОЛОДИМИРІВНА, САМУРА БОРИС АНДРІЙОВИЧ, ТАРАН АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ

(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, РОМАНЕНКО МИКОЛА ІВАНОВИЧ, ЧЕРЧЕСОВА ОЛЕКСАНДРА ЮРІЙВНА, ЄВСЄЄВА ЛЮДМИЛА ВОЛОДИМИРІВНА, САМУРА БОРИС АНДРІЙОВИЧ, ТАРАН АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ

2

(57) 3-метил-7-β-гидрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропіл-8-метилтіоксантин, формули:

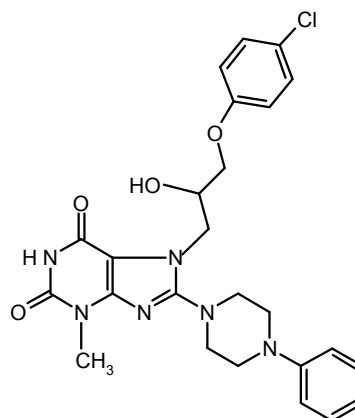


який виявляє діуретичну дію.

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

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.

Найближчим аналогом сполуки, що заявляється, може служити 7-β-гидрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропіл-3-метил-8-N'-фенілпіперазиноксантин (Патент України №32618, МПК C07D 473/00. 7-β-гидрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропіл-3-метил-8-N'-фенілпіперазиноксантин, який виявляє гіпохолестеринемічну дію / Романенко М.І., Сапронова О.Ю., Остапенко А.О. та ін. - №u200800009; Заявл. 02.01.2008; Опубл. 26.05.2008):



Сполука, що заявляється, за структурою відрізняється від найближчого аналогу наявністю в положенні 8 метилтіогрупи. На відміну від найближчого аналогу, сполука, що заявляється, виявляє діуретичну дію.

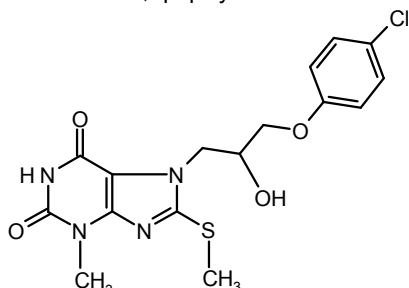
В основу корисної моделі поставлена задача створення нових малотоксичних сполук діуретичної дії, які після поглиблених фармакологічних досліджень можуть бути використані в медичній практиці.

(13) **U**

(11) **42262**

(19) **UA**

Поставлена задача вирішується синтезом 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропіл-8-метилтіоксантин, формули:



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

Одержують сполуку, що заявляється, взаємодією 8-бромо-3-метил-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)-пропілксантину (I) з Na_2S з подальшим нагріванням 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропіл-8-тіоксантину (II) з метилйодидом у водному розчині ізопропілового спирту.

Приклад 1. Етап 1. Синтез 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)-пропіл-8-тіоксантину (II).

Суміш 8,6г (0,02моль) 8-бромо-3-метил-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропілксантину (I), 9,6г $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (0,04моль), 80мл диметилформаміду кип'ятять 2 години, охолоджують, розводять водою. Через 24 години фільтрують та фільтрат підкислюють хлоридною кислотою до $\text{pH}=2$. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із водного диметилформаміду. Вихід 7,0г (91,6%), $T_{\text{топл.}}$ 272-274°C. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$. Знайдено, %: C - 47,00; H - 3,76; N - 14,51, S - 8,27.

Розраховано, %: C - 47,06; H - 3,95; N - 14,64, S - 8,38.

ПМР- спектр (δ-шкала, м.д., розчинник - ДМСО): 13,62 (с, 1H) - SH; 11,27 (с, 1H)-N₁H; 7,23-6,82 (кв, 4H) - $\text{CH}_{\text{аром}}$; 5,17 (д, 1H)-OH; 4,35 (м, 3H) - $\text{CH}-\text{CH}_2$; 3,92 (м, 2H) -N₇- CH_2 ; 3,34 (с, 3H)-N₃-CH₃.

Етап 2. Синтез, 3-метил-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропіл-8-метилтіоксантину, сполуки, що заявляється.

Суміш 3,82г (0,01моль) 8-тіоксантину, 0,7г гідроксиду калію розчиняють при нагріванні в 20мл води і 20мл ізопропілового спирту та додають 2мл метилйодиду. Випав щільний білий осад. Додають ще 20мл ізопропілового спирту. Кип'ятять 30 хвилин, додають диметилформамід до розчинення осаду і в киплячому вигляді фільтрують. Фільтрат розводять водою, осад, що утворився, відфільтровують, промивають гарячою водою і перекристалізують із водного діоксану. Вихід 2,9г (73,00%), $T_{\text{топл.}}$ 232-234°C. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$. Знайдено, %: C - 48,30; H - 4,28; N - 14,07, S - 8,00. Розраховано, %: C - 48,42; H - 4,32; N - 14,12, S - 8,08.

ПМР- спектр (δ-шкала, м.д., розчинник - ДМСО): 11,09 (с, 1H)-N₁H; 7,35-6,9 (кв, 4H) - $\text{CH}_{\text{аром}}$; 5,5 (д, 1H) - OH; 4,48 - 3,89 (м, 5H) - $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$; 3,35 (с, 3H)-N₃-CH₃; 3,31 (с, 3H)-S-CH₃.

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 1

Діуретична дія сполуки, що заявляється, прототипу та еталонів порівняння

№ п/п	Сполука	Доза, мг/кг	Діурез, % за контроль
1.	3-метил-7-β-гідрокси-γ-(п-хлорофенокси)пропіл-8-метилтіоксантин, сполука, що заявляється	30,0	198,90
2.	Гіпотіазид	25,0	170,80
4.	Контроль		100,00

Як видно із наведених в таблиці 1 даних, сполука, що заявляється, виявляє сильнішу діуретичну дію ніж еталон порівняння. За показником діуретичної дії сполука, що заявляється, активніша на 28,1% за гіпотіазид.

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.