



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **55179** (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) ПІРОЛІДИНІЮ 1,7-ДИМЕТИЛІМІДАЗО[1,2-*F*]КСАНТИНІЛ-8-АЦЕТАТ, ЯКИЙ ВІДПОВІДНО ВИЯВЛЯЄ АНТИГІПОКСИЧНУ ДІЮ

1

2

(21) u201005846

(22) 14.05.2010

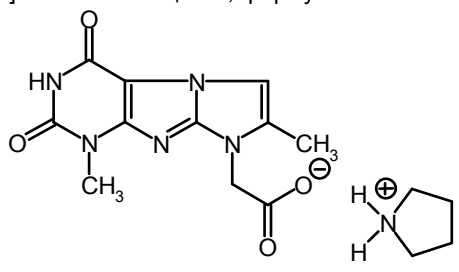
(24) 10.12.2010

(46) 10.12.2010, Бюл. № 23, 2010 р.

(72) РОМАНЕНКО МИКОЛА ІВАНОВИЧ, РАК ТЕ-
ТЯНА МИКОЛАЇВНА, САМУРА БОРИС АНДРІЙО-
ВИЧ, КОРНІЄНКО ВАЛЕНТИНА ІВАНІВНА, ІВАН-
ЧЕНКО ДМИТРО ГРИГОРОВИЧ

(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, РОМАНЕНКО МИКОЛА ІВАНО-
ВИЧ, РАК ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА, САМУРА БО-
РИС АНДРІЙОВИЧ, КОРНІЄНКО ВАЛЕНТИНА
ІВАНІВНА, ІВАНЧЕНКО ДМИТРО ГРИГОРОВИЧ

(57) Піролідінію 1,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-ацетат, формули:



який виявляє антигіпоксичну дію.

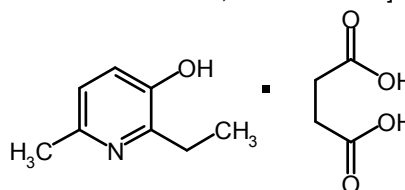
Корисна модель відноситься до біологічно ак-
тивних сполук і може бути використана у фармації
та медицині.

В теперішній час викликають інтерес фарма-
кологічні засоби, які покращують утилізацію цирку-
люючого кисню і тим самим сприяють зменшенню
гіпоксії та підвищенню стійкості організму до кис-
невої недостатності [Машковский М.Д. Лекарст-
венные средства. - Изд. 15-е, перераб., испр. и
доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005.
- С. 729-734]. При дії на організм факторів, що ви-
кликають гіпоксію, зазвичай швидко виникає ряд
компенсаторних реакцій. За недостатності чи ви-
снаженості пристосувальних механізмів виникають
функціональні та структурні порушення, які можуть
викликати смерть організму. Так, за гострої гіпоксії
порушення функцій нервової системи починаються
з розладів складних аналітико-синтетичних проце-
сів. Порушення кровообігу можуть виражатися в
тахікардії, послабленості скорочувальної здатності
серця, аритміях. Встановлено, що гіпоксія може
приводити до функціональних та структурних
порушень, а також може бути викликана різномані-
тними патологічними станами (ішемічна хвороба
серця, порушення функцій мозку, легенів, нирок та
ін.) та ускладнювати перебіг хвороби [Лосев Н.И.,
Хитров Н.К., Грачев С.В. Патофизиология гипок-
сических состояний и адаптации организма к ги-
поксии. - М: Издательство 1-го Московского меди-
цинского института им. И.М. Сеченова, 1982. - 80

с.; Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина
Е.С. Постреанимационная болезнь. - М: Медици-
на, 1987. - 480 с.].

В арсеналі сучасних антигіпоксантив викорис-
товуються окрім кисню та карбогену, які випуска-
ються в балонах (зменшується мобільність при
використанні), синтетичні препарати - дибунол,
мексидол, емоксипін (не виготовляються в Украї-
ні). Виходячи з вище наведеного, синтез вітчизня-
них антигіпоксантив є цілком виправданим та акту-
альним.

Прототипом сполуки, що заявляється, може
служити 3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукци-
нат [Машковский М.Д. Лекарственные средства. -
Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. - МЛ: ООО "Изда-
тельство Новая Волна", 2005. - С. 733]:

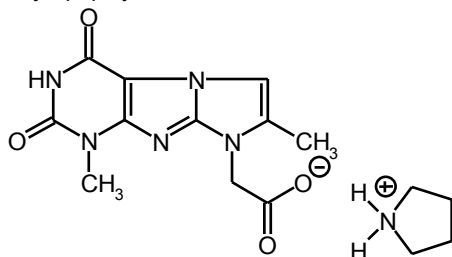


Сполука, що заявляється, за структурою відрі-
зняється від прототипу наявністю пуринового кіль-
ця та піролідінового залишку. На відміну від про-
тотипу, сполука, що заявляється, виявляє значно
сильнішу антигіпоксичну дію.

(19) **UA** (11) **55179** (13) **U**

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

Поставлена задача вирішується синтезом піролідинію 1,7-диметил-імідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-оцетату, формули:



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

Отримують сполуку, що заявляється, реакцією 1,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-оцтової кислоти з піролідинієм у середовищі водного пропанолу-2.

Приклад 1. Етап 1. Синтез 1,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-оцтової кислоти.

Суміш 3,0 г (0,01 моль) 8-бромо-7-(2'-оксопропіл-1')-3-метилксантину, 2,25 г (0,03 моль) гліцину, 2,5 г (0,03 моль) NaHCO_3 , 40 мл води та 10 мл діоксану кип'ятять 3 години, охолоджують, фільтрують, до фільтрату додають конц. HCl до $\text{pH}=2$. Осад відфільтровують, промивають водою, розчиняють у 100 мл 1 % NH_3 , фільтрують, фільтрат нейтралізують конц. HCl . Осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід 2,5 г (90,03 %), $T_{\text{пл.}}$ 312-314°C. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4$. Знайдено, %: C - 47,65; H - 4,02; N - 25,24. Розраховано, %: C - 47,66; H - 4,00; N - 25,26.

ПМР-спектр (δ -шкала, DMSO , м.д.): 13,4 (пош. с, 1H) - OH; 10,79 (с, 1H) - N_3H ; 7,3 (с, 1H) - $\text{CH}_{\text{аром}}$; 4,81 (с, 2H) - N_8CH_2 ; 3,67 (с, 3H) - N_1CH_3 ; 2,25 (с, 3H) - C_7CH_3 .

Етап 2. Синтез піролідинію 1,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-оцетату, сполуки, що заявляється.

Суміш 2,0 г (0,006 моль) 1,7-диметилімідазо[1,2-*f*]ксантиніл-8-оцтової кислоти, 2,0 мл піролідину, 5 мл води та 20 мл пропанолу-2 підігрівують до утворення розчину і фільтрують, фільтрат охолоджують, додають 150 мл ацетону, осад відфільтровують, промивають ацетоном та

сушать. Вихід 2,1 г (83,7 %), $T_{\text{пл.}}$ 307-309°C. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4$. Знайдено, %: C - 51,74; H - 5,78; N - 24,11. Розраховано, %: C - 51,72; H - 5,79; N - 24,12.

ПМР-спектр (δ -шкала, DMSO , м.д.): 10,79 (пош. с, 1H) - N_3H ; 9,39 (пош. с, 2H) - NH_2 ; 7,25 (с, 1H) - $\text{CH}_{\text{аром}}$; 4,53 (с, 2H) - N_8CH_2 ; 3,35 (с, 3H) - N_1CH_3 ; 3,09 (т, 4H) - $\text{N}(\text{CH}_2)_2$; 2,22 (с, 3H) - C_7CH_3 ; 1,84 (м, 4H) - $(\text{CH}_2)_2$.

Приклад 2. Етап 1. Гостра токсичність (LD_{50}) була вивчена за методом Кербера (Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ / В.В. Гацура. - М.: Медицина, 1974. - 144 с.) у дослідях на дорослих білих мишах чоловічої статі вагою 18-24 г. Сполуки вводили інтрагастрально у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. LD_{50} сполуки, що заявляється, становить 3900 мг/кг.

Етап 2. Вивчення антигіпоксичної активності проводили в умовах гострої нормобаричної гіпоксії (Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. - М, 2000. - 352 с). В якості еталону порівняння використовували мексідол в дозі 10 мг/кг.

Таблица

Антигіпоксична дія сполуки,
що заявляється, еталону порівняння

№ п/п	Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість життя, хв.	Тривалість життя, % за контроль
1.	Піролідинію 1,7-диметил-імідазо[1,2- <i>f</i>]ксантиніл-8-оцетат	39	38,7±0,25	146,04
2.	Мексідол	10	32,8±0,27	123,77
3.	Контроль		26,5±0,15	100,00

Як видно із наведених в таблиці 1 даних, сполука, що заявляється, виявляє високу антигіпоксичну дію і активніша за мексідол на 22,27 %.

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.