



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **56041** (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) 1,3-ДИМЕТИЛ-7-Н-МЕТИЛБЕНЗИЛ-8-ГІДРАЗИНОКСАНТИН, ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ ДІЮ

1

2

(21) u201006705

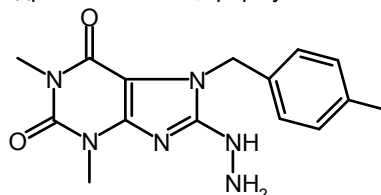
(22) 31.05.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл. № 24, 2010 р.

(72) ЄВСЄЄВА ЛЮДМИЛА ВОЛОДИМИРІВНА,  
РОМАНЕНКО МИКОЛА ІВАНОВИЧ, САМУРА БО-  
РИС АНДРІЙОВИЧ(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ, ЄВСЄЄВА ЛЮДМИЛА ВОЛОДИ-  
МИРІВНА, РОМАНЕНКО МИКОЛА ІВАНОВИЧ,  
САМУРА БОРИС АНДРІЙОВИЧ

(57) 1,3-Диметил-7-н-метилбензил-8-  
гідразиноксантин, формули:



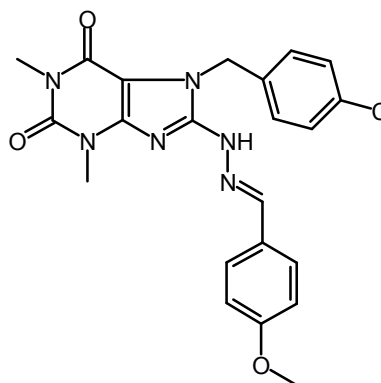
який виявляє діуретичну дію.

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 (гідролортіазид, 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 за дією та структурою до сполуки, що заявляється, може служити 1,3-диметил-7-п-хлоробензил-8-п-метоксибензиліденгідразиноксантин



(Пат. 41586 Україна, МПК C07D473/00. 1,3-диметил-7-п-хлоробензил-8-п-метокси бензиліденгідразиноксантин, який виявляє діуретичну та антиоксидантну дії / М.І. Романенко, Л.В. Євсєєва, К.В. Александрова, Б.О. Самура, І.Б. Самура. - № u200900336; заявл.19.01.09; опубл.25.05.09, Бюл. № 10.).

Сполука, що заявляється, відрізняється від прототипа наявністю інших замісників в положенні 7,8 ксантинової молекули та на відміну від прототипу сполука, що заявляється, виявляє значно вищу діуретичну дію.

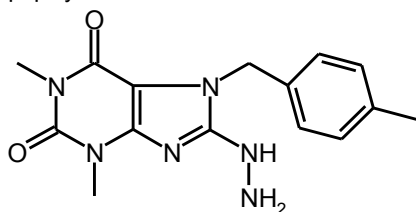
В основу корисної моделі поставлена задача створення нових малотоксичних сполук діуретичної дії, які після поглиблених фармакологічних досліджень можуть бути використані в медичній практиці.

(13) **U**

(11) **56041**

(19) **UA**

Поставлена задача вирішується синтезом 1,3-диметил-7-п-метилбензил-8-гідразиноксантину, формули:



На відміну від прототипу та еталонів порівняння (гіпотіазид, фуросемід) сполука, що заявляється, виявляє значно сильнішу діуретичну дію.

Одержують сполуку, що заявляється, взаємодією 8-бром-1,3-диметил-7-п-метилбензилксантину (I) з гідразингідратом (II).

Приклад 1. Етап 1. Синтез 8-бром-1,3-диметил-7-п-метилбензилксантину (I). Суміш 25,9 г (0,1 моль) 8-бром-1,3-диметил-ксантину, 8,4 г (0,1 моль) гідрокарбонату натрію розчиняють у 100 мл диметилформаміду, потім додають 14 мл (0,11 моль) п-метилбензилхлориду кип'ятять 1,5 години. В гарячому вигляді фільтрують, фільтрат охолоджують, розводять водою до 300 мл, додають 10 мл 25 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ , перемішують. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та ацетоном, сушать. Вихід 98,5 %,  $T_{\text{топл.}}$  182-3°C.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$ . Знайдено, %: C - 49,50; H - 4,30; N -

16,20. Розраховано, %: C - 49,60; H - 4,16; N - 15,43.

ПМР спектр ( $\delta$ -шкала, м.д., розчинник - ДМСО): 7,08 (кв. 4H) - CH аром; 5,28 (с, 2H) -  $\text{N}_7\text{CH}_2$ ; 3,42; 3,21 (с, 3H) -  $\text{N}_1\text{CH}_3$ ,  $\text{N}_3\text{CH}_3$ ; 2,3 (с, 3H) -  $\text{CH}_3$ -Ar.

Етап 2. Синтез 8-гідразино-1,3-диметил-7-п-метилбензилксантину (II).

Суміш 3,63 г (0,01 моль) 8-бром-1,3-диметил-7-п-метилбензилксантину (I), 4 мл (0,08 моль) гідразингідрату, 20 мл води та 30 мл діоксану кип'ятять 3 години. В гарячому вигляді фільтрують, фільтрат охолоджують, розводять водою до 500 мл. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та метанолом, сушать. Вихід 98 %,  $T_{\text{топл.}}$  238-240°C.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$ . Знайдено, %: C - 57,20; H - 5,80; N - 26,80. Розраховано, %: C - 57,31; H - 5,77; N - 26,74.

ПМР спектр ( $\delta$ -шкала, м.д., розчинник - ДМСО): 7,11 (кв. 4H) - CH аром; 5,26 (с, 2H) -  $\text{N}_7\text{CH}_2$ ; 4,40 (с, 2H) -  $\text{NH}_2$ ; 3,38; 3,18 (с, 3H) -  $\text{N}_1\text{CH}_3$ ,  $\text{N}_3\text{CH}_3$ ; 8,33 (с, 1H); 2,24 (с, 3H) -  $\text{CH}_3$ -Ar.

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 25 мг/кг.

Таблиця 1

Діуретична дія сполуки, що заявляється, прототипу та еталонів порівняння

№ п/п	Сполука	Доза, мг/кг	Діурез, % за контроль
1.	1,3-диметил-7-п-метилбензил-8-гідразино-ксантин (сполука, що заявляється)	30,0	238,95
2.	Аналог (1,3-диметил-7-п-хлоробензил-8-п-метоксибензиліденгідразиноксантин)	30,0	184,80
3.	Фуросемід	20,0	201,4
4.	Гіпотіазид	25,0	169,1
5.	Контроль		100,00

Як видно із наведених в таблиці 1 даних, сполука, що заявляється, виявляє сильнішу діуретичну дію ніж аналог та еталони порівняння. За показником діуретичної дії сполука, що заявляється, активніша за аналог, фуросемід та гіпотіазид на 54,15 %, 37,55 % та 69,85 % 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.