



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76042 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 285/135 (2006.01)

C07D 491/18 (2006.01)

A61K 31/433

A61K 31/439

A61P 7/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 16-(5-АНІЛІНО-1,3,4-ТІАДІАЗОЛ-2-ІЛ)-14-МЕТИЛ-2-ОКСА-14-АЗАТРИЦИКЛО[7.4.3.0^{1,10}.0^{3,8}]ГЕКСАДЕКА-3,5,7-ТРИЕН-15-ОН, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) 20041109098

(22) 08.11.2004

(24) 15.06.2006

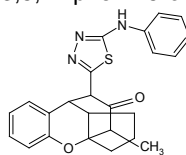
(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.

(72) Черних Валентин Петрович, Коваленко Сергій Миколайович, Ситнік Костянтин Михайлович, Вороніна Лариса Миколаївна, Кравченко Ганна Борисівна, Сенюк Ігор Валерійович

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) М.Д. Машковский. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1986, Т.1, с. 485-486.

(57) 16-(5-Аніліно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-14-метил-2-окса-14-азатрицикло [7.4.3.0^{1,10}.0^{3,8}]гексадека-3,5,7-триєн-15-он загальної формули:



який проявляє діуретичну активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості. Зокрема до синтезу нової хімічної сполуки з діуретичною активністю.

Серед похідних 8-окса-10-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4,6-трієн-11-ону існують сполуки, які виявляють протитуберкульозну та протиракову активність [1] або запропоновані як антидепресанти [2]. Проте, фармакологічний потенціал зазначених сполук залишається далеко невичерпаним.

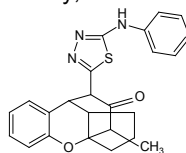
Найближчим до заявленої сполуки за фармакологічною дією та частково за структурою є лікарський засіб діакарб [3]. Діакарб - (2-ацетил-аміно-1,3,4-тіадіазол-5-сульфамід) - синтетичний лікарський засіб, який застосовують як діуретик, а також для лікування глаукоми. Його діуретичний ефект базується на пригніченні активності карбоангідрази у нирках та зміні кислотно-лужного стану в організмі. Діакрб використовують при лікуванні різних патологічних станів, при яких доцільним є зниження активності карбоангідрази. Протипоказання: схильність до ацидозу, підвищене виділення іонів

K⁺ і Na⁺, хвороба Адісона, гострі захворювання печінки та нирок, цукровий діабет, уремія. Діакарб не призначають вагітним та людям похилого віку.

Головним недоліком діакарбу, як і більшості діуретичних засобів, є побічні ефекти, що пов'язані з гіпокалімією.

В основу винаходу поставлено завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу діуретичну активність при низькій токсичності та відсутності побічних ефектів, характерних для діуретиків.

Задача, що поставлена, вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки 16-(5-аніліно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-14-метил-2-окса-14-аза-трицикло [7.4.3.0^{1,10}.0^{3,8}] гексадека-3.5.7-трієн-15-ону, загальної формули



(13) C2

(11) 76042

(19) UA

яка проявляє діуретичну активність.

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією 3-(5-аніліно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)кумарину з циклопентаном в присутності надлишку метиламіну.

16-(5-Аніліно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-14-метил-2-окса-14-азатрицикло [7.4.3.0^{1,10}.0^{3,8}]гексадека-3,5,7-трієн-15-он - дрібнокристалічний порошок блідо-жовтого, майже білого кольору, без запаху, легко розчинний в ацетоні, ДМФА, хлороформі, розчинний в етанолі, нерозчинний у воді. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, УФ-спектрів.

Винахід ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1

До 1,45г (0,005 моль) 3-(5-аніліно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)кумарину додавали 0,42г циклопентанону та 2мл 40% розчину метиламіну. Реакційну суміш нагрівали до 50-60 °С та інтенсивно перемішували. Через 24год. осад, що випав, відфільтровували, сушили, кристалізували із пропанолу-2.

Вихід 1,48г (71%). Т. плавлення 231-232°С

C₂₃H₂₂N₄O₂S М.м.418,52

Розраховано: С, % 66,01, Н, % 5,30, N, % 13,39

Знайдено: С, % 66,27, Н, % 5,28, N, % 13,43

14 спектр у КВг, см⁻¹: 3410, 3047, 2944, 1646, 1600

УФ спектр у спирті, нм (ε·10³, моль·см⁻¹·л⁻¹): 247(11,6), 297(27,6)

Приклад 2

Вивчення діуретичної активності заявленої сполуки проводили за методом Е.Б.Берхіна на білих щурах масою 120-160г. Кожна дослідна група складалась із 5 тварин. Як препарат порівняння використовували діакарб. Сечу збирали на протязі 4 годин. Результати вивчення діуретичної активності заявленої сполуки описані у таблиці 1.

Таблиця 1

Діуретична активність
16-(5-аніліно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-14-метил-2-окса-14-азатрицикло [7.4.3.0^{1,10}.0^{3,8}]гексадека-3,5,7-трієн-15-ону у порівнянні з діакарбом

Сполука	Доза	Діуретична активність, %
Заявлена сполука	10мг/кг	5,3
	25мг/кг	127,9
Діакарб	8мг/кг	94,75

Аналіз даних таблиці 1 дозволяє зробити висновки, що заявлена сполука за діуретичною активністю перевищує препарат порівняння діакарб.

Приклад 3

Вивчення побічної дії, а саме впливу заявленої сполуки на виділення іонів К⁺ Na⁺ з сечею визначали методом полум'яної фотометрії, полум'яним аналізатором рідини [4]. Визначення рН сечі проводили за допомогою рН-метру. Результати вимірів концентрацій іонів наведено в таблиці 2.

Показники рН і вміст
К⁺ і Na⁺ в сечі під впливом заявленої сполуки

Групи тварин	Доза	Вміст К ⁺ , ммоль/л	Вміст Na ⁺ , ммоль/л	рН
Тварини, яким вводили заявлену сполуку	10мг/кг	7,57	-	8,6
	15мг/кг	8,49	-	8,64
	25мг/кг	8,49	6,62	8,75
Тварини, яким вводили діакарб	8мг/кг	13,5	19,59	8,82
Контрольні тварини	-	3,98	-	8,5

За даними таблиці 2, заявлена сполука незначно підвищує значення рН сечі. Проте, такий вплив заявленої сполуки в дозі 25мг/кг менш виражений, ніж у препарату порівняння - діакарбу у меншій у 1,2-3 рази дозі. Дослідження вмісту іонів К⁺ і Na⁺ показали, що діакарб у більшій мірі виводить ці іони, ніж заявлена сполука у дозах 10, 15, 25мг/кг. Проведені додаткові дослідження підтвердили практичну нетоксичність заявленої сполуки. Перевагою заявленої сполуки є незначний вплив на рН сечі, а також помірне виділення іонів К⁺ і Na⁺ що свідчить про менш виражену побічну дію порівняно з діакарбом.

Таким чином, заявлено сполуку 16-(5-аніліно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-14-метил-2-окса-14-азатрицикло [7.4.3.0^{1,10}.0^{3,8}]гексадека-3,5,7-трієн-15-он з вираженою діуретичною дією, яка не викликає гіпокаліємію та відноситься до класу практично нетоксичних сполук.

При синтезі заявленої сполуки використовуються доступні реактиви, дозволені у фармацевтичній практиці, нешкідливі для довкілля. Речовина є стійкою, що підвищує термін її зберігання.

Перелічені фактори дозволяють рекомендувати заявлену сполуку як субстанцію для розробки високоефективних лікарських засобів.

Джерела інформації:

1. Синтез і біологічна активність похідних 9-метил-8-окса-10-азатрицикло[7.3.1.0 2,7]тридека-2,4,6-трієн-11-ону та 2-окса-15-азатетрацикло[7.5.3.0. 1,10. 0 3,8]гептадека-3,5,7-трієн-16-ону / Билів І.Є., Черних В.П., Коваленко С.М., Вошко Т.В. // Фізіологічно активні речовини. -1998.-№1.-С. 12-15.

2. Пат. 0 000 306 ЕР, МКИ C07D491/18, A61K31/435. Hexahydrobenzopyrano(3,2-c)pyridines substituées, leur procede de preparation et medicament les contents / Briet P., Berthelon J.-J., Depin J.-C. (FR); LIPHA (FR). - Заявл. 19.06.78; Опубл. 10.01.79.

3. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. Т.1. - Изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1997. -С.490-491.

4. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.; Под. ред. В.В.Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. -С.215-221.