



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84022** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 473/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 03949	(72) Винахідник(и): Дячков Михайло Вікторович (UA), Бленічев Ігор Федорович (UA), Александрова Катерина В'ячеславівна (UA), Шкода Олександр Станіславович (UA)
(22) Дата подання заявки: 01.04.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.10.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2013, Бюл.№ 19	(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Дячков Михайло Вікторович, вул. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Бленічев Ігор Федорович, пр. Ювілейний, 26, кв. 54, м. Запоріжжя, 69096 (UA), Александрова Катерина В'ячеславівна, вул. Українська, 8, кв. 100, м. Запоріжжя, 69095 (UA), Шкода Олександр Станіславович, вул. Уральська, 61, кв. 237, м. Запоріжжя, 69071 (UA)

(54) НАТРІЙ 3-(4-МЕТИЛФЕНІЛ)-8-ГІДРОКСИМЕТИЛКСАНТИНІД-7, ЯКИЙ ВИЯВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ ДІЮ

(57) Реферат:

3-(4-метилфеніл)-8-гідроксиметилксантинід-7, який виявляє діуретичну дію.

UA 84022 U

Корисна модель належить до біологічно активних сполук і може бути використана в медичній та фармацевтичній практиці.

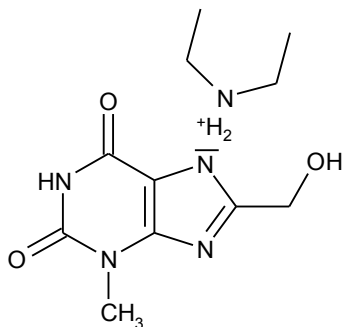
У клінічній практиці внутрішніх захворювань вагоме місце займають діуретичні лікарські засоби. Вони знаходять широке використання у лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією як при плановій терапії (складаючи один з класів антигіпертензивних препаратів першої ланки), так і при невідкладних станах (гіпертензивних кризах). Діуретики використовують як базисний клас ліків при лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю, а також при різноманітних варіантах її декомпенсації (у тому числі при кардинальній астмі, набряку легень). Активне застосування діуретиків знаходять у хворих з асцитом, при цирозі печінки, при нефротичному синдромі, у хворих із гострою та хронічною нирковою недостатністю. ["Новости медицины и фармации" Кардиология (241) 2008 (тематический номер) Диуретики в лечении заболеваний внутренних органов // А.И. Дядык, А.Э. Багарий, М.В. Хоменко, Н.Ф. Яровая, Кафедра внутренних болезней и общей практики - семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького].

Крім цього, діуретики попереджають розвиток інсультів та добре переносяться особами похилого та старечого віку.

Сечогінні засоби можуть бути представлені наступними групами: 1) Діуретики, що прямо впливають на функцію епітелію ниркових каналців (Дихлортіазид, Циклометазид, Фуросемід, Оксодолін, Еуфілін). 2) Антагоністи альдостерону (Спіронолактон). 3) Осмотично активні діуретики (Маніт, Сечовина) [Харкевич Д.А. Фармакология. - Изд. 9-е, перераб., доп. и испр. -М: "Издательская группа ГЕОТАР - МЕДИА", 2005. - С. 406]. Проте, при їх застосуванні можуть виникнути певні порушення водного та електролітного балансу, обміну фосфатів, ліпідів, вуглеводів, сечової кислоти, порушення кислотно-лужного стану, ендокринні порушення, порушення видільної функції нирок.

Отже, створення нових високоефективних діуретичних засобів, які виявляють незначну побічну дію при клінічному застосуванні є актуальним для сучасної медицини та фармакології.

Для порівняння було взято схожу за структурою сполуку - N,N-діетиламоній 3-метил-8-гідроксиметилксантинід-7 [Синтез аммониевых солей в ряду некоторых метилированных ксантинов / Д.В. Свентух, Б.А. Прийменко, И.Б. Самура [и др.] // Запорожский медицинский журнал - 2005. - № 5 (32). - С. 162-164)], наступної формули:

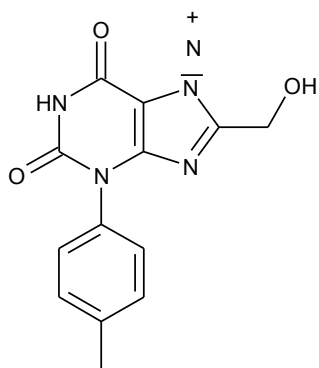


Сполука, що заявляється, відрізняється від найближчого аналога замісником в положенні 3 ксантинової молекули, та природою солеутворюючої основи. На відміну від найближчого аналога, сполука, що заявляється, виявляє високу діуретичну активність. Аналогічні дії найближчого аналога не вивчалися.

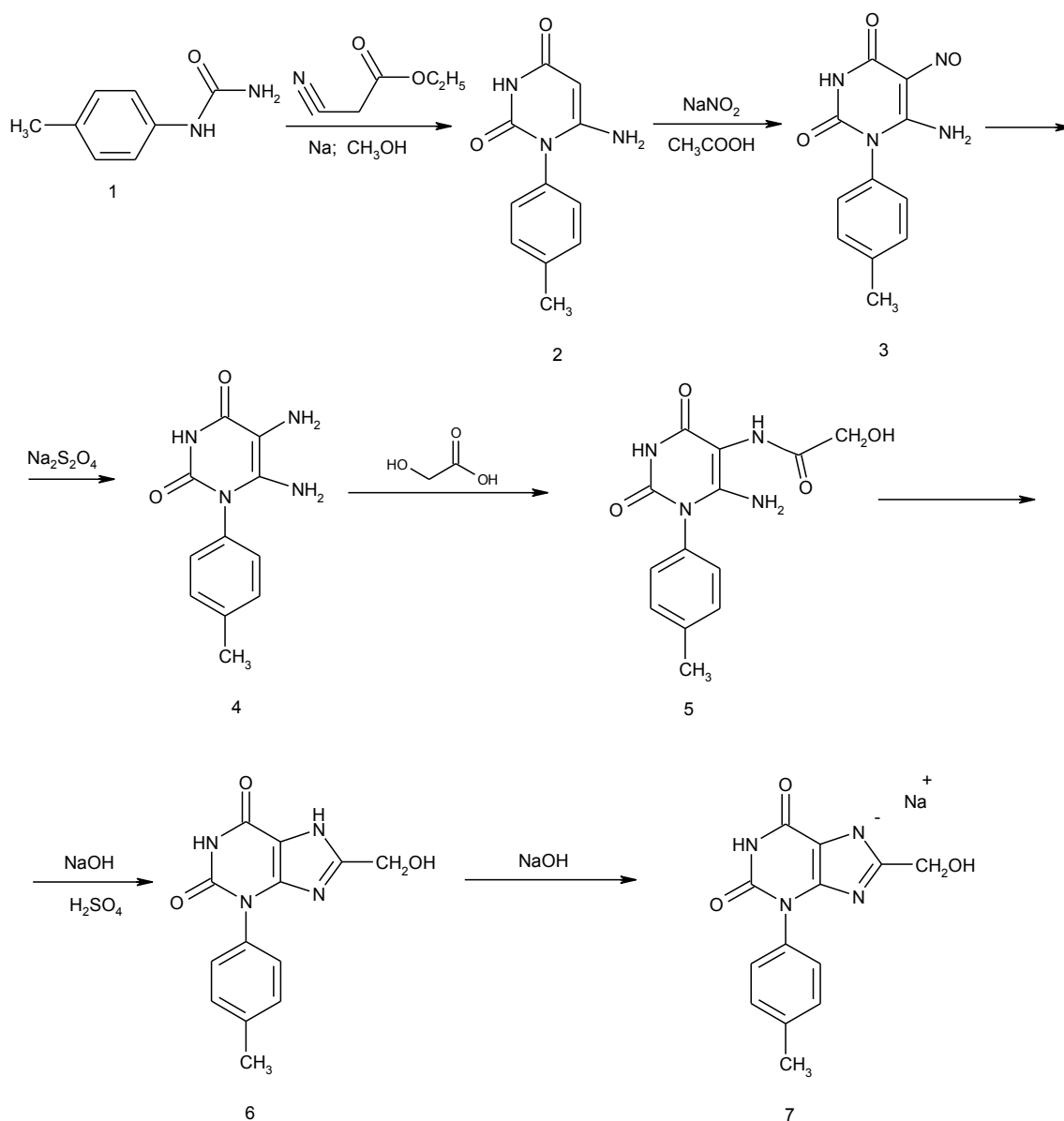
У порівнянні фуросемідом (еталон порівняння за біологічною активністю) сполука, що заявляється, виявляє значно сильнішу діуретичну дію.

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

Поставлена задача вирішується синтезом натрій 3-(4-метилфеніл)-8-гідроксиметилксантиніду-7:



Одержують сполуку, що заявляється, стадійним синтезом, який складається з наступних етапів (схема 1)



5

Приклад 1.

Етап 1. Синтез 1-(4-метилфеніл)-6-аміно-2,4(1H, 3H)-піримідиндіону (2). В 515 мл безводного метанолу розчиняють 40,0 г (1,74 моль) натрію, додають 85,6 г (0,57 моль) сполуки 1 та 71,5 мл (0,67 моль) етилового естеру ціаноацетатної кислоти та кип'яють протягом 6 год.

10

Відганяють 2/3 об'єму метанолу, залишок виливають в 500 мл гарячої води та додають оцтову кислоту до pH=5. Осад, що утворився відфільтровують, промивають водою та сушать.

Вихід: 80 %. Т.пл. >300 °C. $C_{11}H_{11}N_3O_2$. Знайдено, %: C: 60,52; N: 19,64; H: 5,40. Розраховано, %: C: 60,82; N: 19,34; H: 5,10.

5 ПМР спектр (δ-шкала, м.ч., розчинник ДМСО- d_6): 10,42 (1H, с, N¹H), 7,29-7,07 (4H, м, C₆H₅), 6,02 (2H, с, NH₂), 4,54 (1H, с, CH), 2,38 (3H, с, CH₃)

Етап 2. Синтез 1-(4-метилфеніл)-5-нітрузо-6-аміно-2,4(1H, 3H)-піримідиндіону (3).

10 До суспензії 0,46 моль піримідиндіону 2 в 2500 мл води при інтенсивному перемішуванні додають 32 г (0,46 моль) натрій нітриту та, повільно, 90 мл льодяної оцтової кислоти. Суміш перемішують при температурі 70-75 °C до переходу білого кольору суспензії в фіолетовий. Осад відфільтровують, промивають водою та сушать при t=70-75 °C.

Вихід 88 %. Т.пл. 211-212 °C. $C_{11}H_{10}N_4O_3$. Знайдено, %: C: 53,36; N: 23,05; H: 4,39. Розраховано, %: C: 53,66; N: 22,75; H: 4,09.

15 ПМР спектр (δ-шкала, м.ч., розчинник ДМСО- d_6): 10,70 (1H, с, N¹H), 7,42-7,15 (4H, м, C₆H₅), 4,70 (2H, с, NH₂), 2,38 (3H, с, CH₃)

Етап 3. Синтез 1-(4-метилфеніл)-5,6-діаміно-2,4(1H, 3H)-піримідиндіону (4).

20 До суспензії 0,40 моль сполуки 3 в 1000 мл води нагрітої до 80 °C при інтенсивному перемішуванні порціями додають натрій дитіоніт до переходу фіолетового кольору суспензії в блакитно-білий. Осад відфільтровують, промивають водою та сушать при t=70-75 °C. Вихід 90 %. Т.пл. >300 °C. $C_{11}H_{12}N_4O_2$. Знайдено, %: C: 56,59; N: 24,42; H: 4,91. Розраховано, %: C: 56,89; N: 24,12; H: 5,21.

ПМР спектр (δ-шкала, м.ч., розчинник ДМСО- d_6): 10,45 (1H, с, N¹H), 7,36-7,16 (4H, м, C₆H₅), 5,37 (4H, с, NH₂), 2,38 (3H, с, CH₃),

25 Етап 4. Синтез 3-(4-метилфеніл)-8-гідроксиметилксантину (6). Сплавляють 0,39 моль сполуки 4 та 0,58 моль гідроксіетанової кислоти при t=120 °C протягом 1 год. Сплав 5, що утворився подрібнюють, додають 430 мл дистильованої води та нейтралізують твердим NaOH до pH=6,5-7,0. Після цього додають 430 мл 2 н розчину NaOH та кип'ятять 2,5 год. Розчин фільтрують в гарячому вигляді та додають 50 % розчин H₂SO₄ до pH 4,0-4,5. Охолоджують. Осад, що утворився відфільтровують та сушать при t=70-75 °C.

30 Вихід 74 %. Т.пл. > 300 °C. $C_{13}H_{12}N_4O_3$. Знайдено, %: C: 57,05; N: 20,38; H: 4,34. Розраховано, %: C: 57,35; N: 20,58; H: 4,44.

ПМР спектр (δ-шкала, м.ч., розчинник ДМСО- d_6): 13,48 (1H, с, N⁷H), 11,19 (1H, с, N¹H), 7,34-7,12 (5H, м, C₆H₄), 5,52 (1H, с, OH), 4,38 (2H, с, C⁸-CH₂), 2,36 (3H, с, CH₃-аром).

35 Етап 5. Синтез натрій 3-(4-метилфеніл)-8-гідроксиметилксантиніду-7 (7). До розчину 0,015 моль натрій гідроксиду в 10 мл води додають 0,015 моль сполуки 6 та нагрівають суміш до повного розчинення. Фільтрують розчин в гарячому вигляді, фільтрат охолоджують, висаджують ацетоном. Осад солі відфільтровують, промивають ацетоном та сушать при t=80-85 °C.

Вихід 98 %. Т.пл. >300 °C. $C_3H_{11}N_4NaO_3$. Знайдено, %: C: 53,36; N: 19,34; H: 3,47. Розраховано, %: C: 53,06; N: 19,04; H: 3,77.

40 Приклад 2.

Вивчення діуретичної дії отриманої сполуки проводили на білих щурах за методом Берхіна Є.Б. До початку експерименту щурів утримували 2 години без їжі та води. Після чого тваринам за допомогою зонда внутрішньошлунково вводили досліджувану речовину, а через 30 хвилин вводили воду з розрахунку 3 мл. на 100 грам маси. Сечу збирали протягом 4 годин. (Берхин Е.Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фарм. журн.-1977. - Т.П. - № 5. - С. 3-11.). Як еталон порівняння використовували фуросемід в дозі 20 мг/кг. (Вивчення діуретичної активності естерів в ксантиніл-7-ацетатних і ксантиніл-8-тіоацетатних кислот/ Д.М. Юрченко, К.В. Александрова, І.М. Білай [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики - 2012. - № 3 (10). - С. 29-31).

50 Сполуку, що заявляється, вводили в дозі 100 мг/кг.

Дані діуретичної активності сполуки, що заявляється, а також еталонів порівняння наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

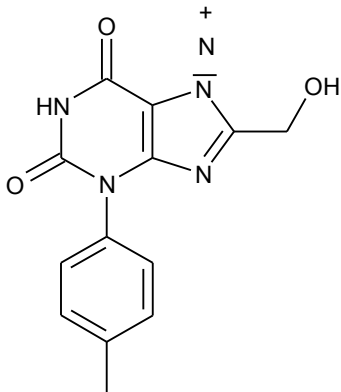
Діуретична дія сполуки, що заявляється та еталонів порівняння

№ з/п	Сполука	Доза, мг/кг	Діуретична активність, %			
			2 год.		4 год.	
			(M±m), мл	У % до контролю	(M±m), мл	У % до контролю
1	Сполука, що заявляється	100	3,38±0,141	170,40	4,14±0,195	155,55
2	Контроль	-	1,25±0,108	-	1,62±0,108	-
3	Фуросемід	20	2,96±0,159	136,80	3,66±0,172	125,92

- 5 Як видно з наведених в таблиці 1 даних, сполука, що заявляється, активніше за фуросемід за показником діуретичної дії в дозі 100 мг/кг на 33,60 % та (через 2 год.) та на 29,63 % (через 4 год.). Таким чином, наведені вище дані свідчать про те, що після фармакологічних досліджень сполука, що заявляється, може бути використана як діуретичний засіб в медичній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 3-(4-метилфеніл)-8-гідроксиметилксантинід-7:



який виявляє діуретичну дію.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601