



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **116958** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
C07D 473/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 13309**
(22) Дата подання заявки: **26.12.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **12.06.2017**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.06.2017, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):
**Романенко Микола Іванович (UA),
Іванченко Дмитро Григорович (UA),
Матвійчук Олена Петрівна (UA),
Самура Борис Андрійович (UA),
Таран Андрій Вікторович (UA)**
(73) Власник(и):
**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035
(UA),
Романенко Микола Іванович,
вул. Бородинська, 22, кв. 92, м. Запоріжжя,
69096 (UA),
Іванченко Дмитро Григорович,
вул. Уральська, 59, кв. 83, м. Запоріжжя,
69071 (UA)**

**(54) 8-(4-БРОМОБЕНЗИЛІДЕН)ГІДРАЗИНО-7-(4-МЕТИЛБЕНЗИЛ)-1,3-ДИМЕТИЛКСАНТИН, ЯКИЙ
ВИЯВЛЯЄ СПАЗМОЛІТИЧНУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ ДІЮ**

(57) Реферат:

8-(4-Бромобензиліден)гідразино-7-(4-метилбензил)-1,3-диметилксантин, який виявляє спазмолітичну та протизапальну дію.

UA 116958 U

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

Однією з істотних проблем, що нерідко постають перед лікарями, є необхідність швидкого і ефективного усунення спастичних розладів, що виникають у багатьох пацієнтів, які страждають на різні захворювання органів травлення, насамперед захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), жовчного міхура і жовчовивідних шляхів.

Синдром роздратованого кишечника (СРК) є однією з найчастіших причин абдомінального болю і займає провідне місце серед функціональних гастроінтестинальних розладів [Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis / T. Didari, S. Mozaffari, S. Nikfar, M. Abdollahi // World J. Gastroenterol. - 2015. - vol. 21, № 10. - P. 3072-3084].

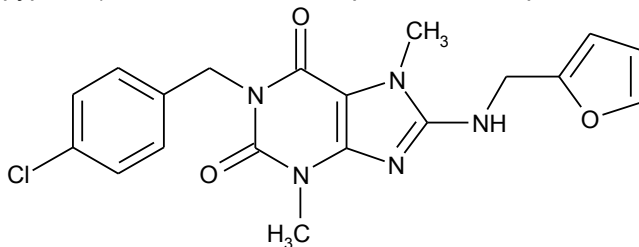
Головні механізми розвитку болю обумовлені вісцеральною гіпералгезією і порушенням моторики кишечника. Для СРК характерні гіперкінетичні моторні розлади з боку циркулярного шару гладких м'язів кишкової стінки, що відповідають за тонус кишки, з розвитком гладеньком'язового спазму. У разі СРК із закрепом спазм гладких м'язів супроводжується порушенням кишкового транзиту [Полуэктова Е.А. Боль в животе при функциональных расстройствах кишечника / Е.А.Полуэктова // Клинические перспективы в гастроэнтерологии и гепатологии. - 2001. - № 2. - С. 27-33].

Рухова функція кишечника знаходиться під контролем численних регулюючих впливів (центральної, периферичної, ентєральної нервових систем і шлунково-кишкових пептидів), які визначають нормальний тонус і скоротливу активність гладких м'язів кишкової стінки [Costa M. The Enteric Nervous System / M. Costa, J.H. Simon // Amer.J. Gastroenterol. - 1994. - vol. 89, № 8. - P. S129-S137; Gershon M.D. Review article: roles played 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel / M.D. Gershon // Aliment Pharmacol Ther.-1999. - vol. 13, suppl. 2. - P. 15-30]. На кінцевому етапі збалансована робота гладеньком'язового апарату залежить від концентрації іонів кальцію в цитоплазмі міоциту.

Оскільки гладком'язовий спазм є однією з основних складових абдомінального болю при СРК, то його усунення стає дуже актуальним завданням, але його вирішення представляє значні труднощі через змішані механізми. Лікування СРК повинно бути комплексним, спрямованим на ліквідацію взаємозалежних центральних і вісцеральних негативних впливів [Malagelada J.R. Review article: clinical pharmacology models of irritable bowel syndrome / J.R. Malagelada // Aliment Pharmacol Ther. - 1999. - vol. 13, suppl. 2. - P. 57-64; Camilleri M. Review article: clinical evidence to support current therapies of irritable bowel syndrome / M. Camilleri // Aliment Pharmacol Ther. - 1999. - vol.13, suppl. 2. - P. 48-53]. В даний час немає ідеальних засобів для подібної корекції. Препаратами вибору для зняття спазму будь-якого генезу та купірування болю, особливо при функціональних порушеннях ШКТ, вважаються міотропні спазмолітики. Вони впливають на кінцевий етап формування гіперкінези, незалежно від її причини і механізму [Белоусова Е.А. Спазмолитики в гастроэнтерологии: сравнительная характеристика и показания к применению / Е.А. Белоусова // Фарматека. - 2002. - № 9. - С. 40-46].

Таким чином, виходячи із вищенаведеного, можна зробити висновок, що проблема розробки оригінальних вітчизняних препаратів спазмолітичної та протизапальної дій є перспективною та актуальною.

Найближчим аналогом за дією та структурою до сполуки, що заявляється, може служити 8-N-(фурил-2)метиламіно-1-п-хлоробензилтеобромін:



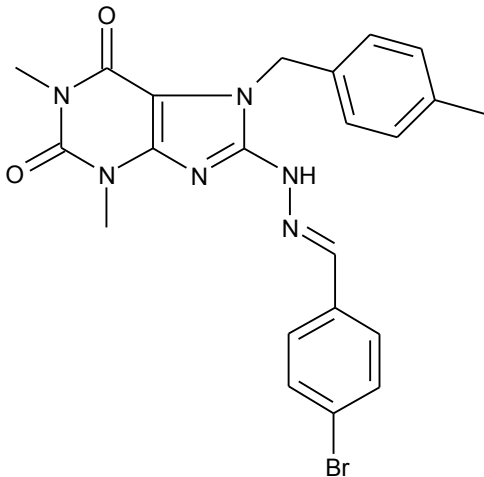
[Пат. № 38873 Україна, МПК C07D 473/00. 8-N-(фурил-2)метиламіно-1-п-хлоробензилтеобромін, який виявляє діуретичну, протизапальну і антиоксидантну дії / Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко, Б.А. Самура, Н.В. Крісанова - № u200809552; заявл. 21.07.08; опубл. 26.01.09, Бюл. № 2].

Сполука, що заявляється, відрізняється від найближчого аналога наявністю метильного радикалу в положенні 1 ксантинової молекули, п-метилбензильного радикалу в положенні 7 та п-бромобензиліденгідразинового замісника в положенні 8. На відміну від найближчого аналога,

сполука, що заявляється, виявляє значно вищу протизапальну дію, а також має виражену спазмолітичну активність.

В основу корисної моделі поставлена задача створення нових малотоксичних сполук спазмолітичної та протизапальної дій, які після поглиблених фармакологічних досліджень можуть бути використані в медичній практиці.

Поставлена задача вирішується синтезом 8-(4-бромобензиліден)-гідразино-7-(4-метилбензил)-1,3-диметилксантину, формули:



На відміну від еталону порівняння (спазмолгон) сполука, що заявляється, виявляє значно сильнішу спазмолітичну дію, а за показником протизапальної дії наближається до препарату порівняння (диклофенак).

Одержують сполуку, що заявляється, взаємодією 8-гідразино-7-(4-метилбензил)-1,3-диметилксантину (II) з п-бромобензальдегідом.

Приклад 1. Етап 1. Синтез 8-гідразино-7-(4-метилбензил)-1,3-диметилксантину (II).

Суміш 1,57 г (0,005 моль) 8-бromo-7-(4-метилбензил)-1,3-диметилксантину (I) [Изучение реакции 7-замещенных 8-гидразинотеофиллина с ацетоуксусным эфиром / Н.И. Романенко, Д.Г. Иванченко, О.А. Пахомова, Т.А. Шарапова, А.С. Коржова // Укр. хим. журн. - 2014. Т. 80, № 12. С. 113-116.], 0,93 г (0,005 моль) п-бромобензальдегіду, 20 мл діоксану, 15 мл Н₂О кип'ятять 10 хв., охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, пропанолом-2, сушать. Вихід 2,1 г (87,5 %), T_{пл.} 226-227 °С. C₂₂H₂₁BrN₆O₂. Знайдено, %: С - 54,74; Н - 4,45; N-15,43. Розраховано, %: С - 54,90; Н - 4,40; N-17,46.

ПМР спектр (δ-шкала, м.д., розчинник - ДМСО): 11,63 (с, 1H) - NH; 7,95 (с, 1H) - CH=N; 7,49-7,39 (дд, 4H) - p-BrAr; 7,04 (кв, 4H) - p-CH₃Ar; 5,51 (с, 2H) - N₇CH₂; 3,36 (с, 3H) - N₁CH₃; 3,15 (с, 3H) - N₃CH₃; 2,19 (с, 3H) - CH₃Ar.

Приклад 2. Етап 1. Гостра токсичність сполуки, що заявляється, була вивчена за методом Кербера (Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. - М.: Медицина, 1974. - 144 с.) у дослідях на білих мишах вагою 18-24 г. Отримані дані наведені у табл. 1.

Етап 2. Вивчення спазмолітичної активності сполуки, що заявляється, проводили за здатністю речовин, що вивчаються, впливати на перистальтику кишечника мишей на тлі підвищеної перистальтики. Здатність послаблювати скорочення кишечника вивчали за методикою Sticknay J.S. зі співав. [Sticknay J.S. Correllation between progressive motility and length of the small-intestine in albino rats and dogs / J.S. Sticknay, E.J. Van Liere, D.W. Narthup // Amer. J. Physiol. - 1951. - vol. 167, № 2. - P. 399-402; Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. - К.: "Авіцена", 2001. - С. 321-333.] спостереження за швидкістю проходження контрасту кишечником мишей. У досліді використовували білих нелінійних мишей масою тіла 20-22 г. За 24 години до проведення тестування тварин позбавляли їжі, вводили тест-зразок та референс-зразок у дозі 50 мг/кг ("Спазмалгон®" (SPASMALGON), виробництва Балканфарма-Дупниця АТ, Болгарія). Через 30 хвилин після введення тестованого зразка та референс-зразка вводили внутрішньочеревно розчин барію хлориду, ще через 30 хвилин вводили контраст у вигляді 20 % суспензії вугілля на 1 % крохмальному слизі по 0,6 мл на тварину та через 20 хвилин після останнього проводили евтаназію за допомогою дислокації шийних хребців під хлороформним наркозом. Проводили розтин та виділяли увесь кишечник від шлунка до анального отвору, розгортали його у одну пряму лінію та вимірювали загальну довжину та шлях, який пройшов контраст, та виражали останній у відсотках.

Отримані дані наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Спазмолітична дія сполуки, що заявляється, та еталону порівняння

№ з/п	Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Доза, мг/кг	% заповненого кишечника	Спазмолітична активність, %
1	8-(4-бромобензиліден)гідразино-7-(4-метилбензил)-1,3-диметилкеантин (сполука, що заявляється)	2180	22	249,3	38,2
2	Інтактний контроль	-	-	45,86±3,37	
3	Позитивний контроль	-	-	64,72±3,54*	-
4	Спазмалгон	-	50	48,40±2,78**	25,2

Примітки: * - відмінності достовірні щодо інтактного контролю, $p < 0,05$;** - відмінності достовірні щодо позитивного контролю, $p < 0,05$.

Етап 3. Вивчення протизапальної (антиексудативної) дії проводили згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України. Дослідження проведене на самках білих безпородних мишей масою тіла 18,0-20,0 г.

Для скринінгових досліджень застосовували модифікацію карагенінового набряку у мишей (Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. - К.: "Авіцена", 2001. - С. 292-306.). Запалення викликали субплантарним введенням 1 % розчину карагеніну виробництва Sigma (США) у дозі 0,02 мл/тварину. Контралатеральна лапа служила контролем.

Сполуку, що заявляється, вводили за 1 годину до введення флогогену. Через 1 год. лапи відрізали на рівні надступаковогомілкового суглоба. Лапи зважували на електронних вагах. Визначали індекс реакції за формулою:

$$IP = \frac{M_d - M_k}{M_k} \times 100\%,$$

де IP - індекс реакції,

M_d - маса дослідної (набряклої) лапи;M_k - маса контралатеральної (контрольної) лапи.

Ефективність застосування тест-зразка оцінювали за пригніченням розвитку набряку лапи у порівнянні з тваринами групи позитивного контролю та дією референс-зразка.

Антиексудативну активність (АЕА) розраховували за формулою та виражали у відсотках:

$$AEA = \frac{IP_k - IP_d}{IP_k} \times 100\%,$$

де АЕА - антиексудативна активність у %;

IP_k - середнє значення IP в групі ПК;IP_d - середнє значення IP в дослідній групі.

Отримані дані наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Протизапальна дія сполуки, що заявляється, та еталону порівняння

№ з/п	Сполука	Доза, мг/кг	Індекс реакції	Антиексудативна активність, %
1	8-(4-бромобензиліден)гідразино-7-(4-метилбензил)-1,3-диметилксантин (сполука, що заявляється)	22	13,05±1,48*	51,8
2	Позитивний контроль	-	27,08±2,07	-
3	Диклофенак натрію	8	11,8±2,35*	56,4

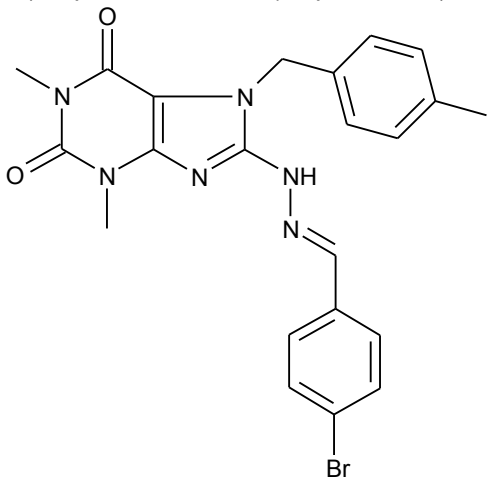
Примітка: * - відмінності достовірні щодо позитивного контролю, $p < 0,05$

Як видно із наведених в таблицях 1 та 2 даних, сполука, що заявляється, виявляє виразну спазмолітичну та протизапальну дії. Слід зазначити, що 8-(4-бромобензиліден)гідразино-7-(4-метилбензил)-1,3-диметилксантин належить до IV класу токсичності. За показником спазмолітичної дії сполука, що заявляється, на 13,0 % активніша за спазмалгон. За показником протизапальної дії сполука, що заявляється, поступається на 4,6 % диклофенаку.

Таким чином, наведені вище дані свідчать про те, що після поглиблених фармакологічних досліджень сполука, що заявляється, може бути використана як спазмолітичний та протизапальний засіб в медичній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

8-(4-Бромобензиліден)гідразино-7-(4-метилбензил)-1,3-диметилксантин формули:



який виявляє спазмолітичну та протизапальну дії.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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