

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

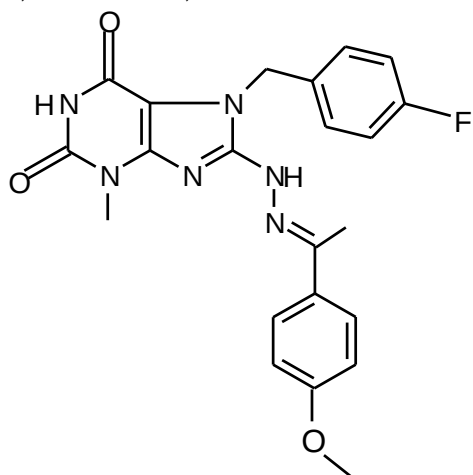
Утворення вільних радикалів та активних форм кисню є невід'ємною складовою патогенезу при ішемічно-реперфузійних пошкодженнях тканин організму людини в постреанімаційному періоді після перенесеної клінічної смерті, які обумовлюють стійке невідновлення життєво важливих функцій організму, а також при інших ішемічно-реперфузійних феноменах (феномен «no-reflow» («невідновленого кровообігу») при ішемічному інсульті; феноменах Браунвальда, «гібернуючого міокарда», Warm-up при ішемічній хворобі серця). Вільнорадикальне окислення природних сполук також відіграє суттєву роль в процесах старіння та розвитку нейродегенеративних захворювань (сенільна деменція, паркінсонізм, хвороба Альцгеймера). Таким чином, створення нових та сучасних препаратів які мають антиоксидантні властивості є дуже актуальним напрямком.

До арсеналу сучасних антиоксидантів входять як природні сполуки (α -токоферолу ацетат, убінон), так і синтетичні препарати (дибунол, емоксипін, мексидол) [Машковский М. Д. Лекарственные средства. - Изд. 15-е, перераб., испр. и доп. - М: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - с.729-734].

Всі зазначені препарати виявляють ряд побічних ефектів - є індукторами гіперчутливості I типу за Gell-Combs, викликають диспепсичний синдром (нудота, блювота, діарея), порушують нервову регуляцію (збудження). Антиоксидантні препарати мають ряд протипоказань (вагітність, порушення функції нирок, рак сечового міхура), α -токоферол та убінон нестійкі при тривалому зберіганні.

Сучасна фармацевтична галузь відчуває гострий дефіцит вітчизняних антиоксидантних препаратів, більшість з яких (за винятком α -токоферолу) імпортується в Україну.

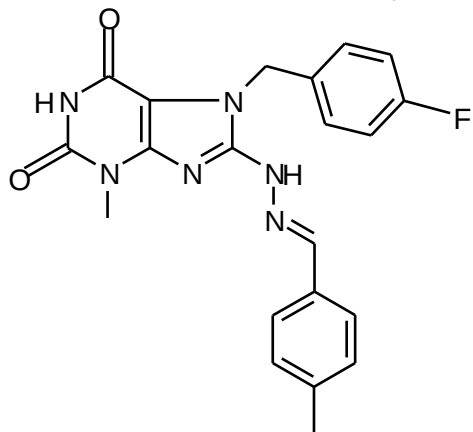
Аналогом за дією та структурою сполуки, що заявляється, може служити 3-метил-7-п-фторбензил-8-(α -метил)-п-метоксибензиліден-гідразиноксантин [Патент України №23243, МПК C07D 473/00. 3-метил-7-п-фторбензил-8-(α -метил)-п-метоксибензиліденгідразиноксантин, який виявляє антиоксидантну дію / Романенко М. І., Євсєєва Л. В., Белєнічев І. Ф. Іванченко Д. Г. Давлов С. В. - № u200700885; Заявл. 29.01.07; Опубл. 10.05.07]:



Сполука, що заявляється, відрізняється від аналога наявністю іншого замісника в положенні 8 ксантинової молекули, та на відміну від аналога сполука, що заявляється, виявляє значно вищу антиоксидантну дію в концентрації 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} моль/л.

В основу корисної моделі поставлена задача створення оригінальних вітчизняних препаратів антиоксидантної дії, які можуть бути використані для лікування серцево-судинних захворювань, корекції різноманітних вікових дисфункцій та інш.

Вказана задача може бути вирішена синтезом 3-метил-7-п-фторбензил-8-п-метилбензиліденгідразиноксантину:



На відміну від інших препаратів-антиоксидантів, в тому числі аскорбінової кислоти, тіотриазоліну [Лек. препараты Украины под ред. В. П. Черных, И. А. Зупанца. - Харьков: Изд-во НФаУ "Золотые страницы", 2005. - с.48-50; 383-384] та прототипу, сполука що заявляється виявляє значно вищу антиоксидантну дію.

Одержують сполуку, що заявляється, взаємодією 8-бром-3-метил-7-п-фторбензилксантину (I) з гідразингідратом з подальшим нагріванням 8-гідразино-3-метил-7-п-фторбензилксантину (II) з п-метилбензальдегідом.

Приклад 1. Етап 1. Синтез 8-гідразино-3-метил-7-п-фторбензил-ксантину (II).

Суміш 35,3г (0,1 моль) 8-бром-3-метил-7-п-фторбензилксантину (I) [Романенко М. І., Прийменко Б. О., Шкода О. С., Носаченко В. І. Синтез та ПМР- спектроскопічне вивчення 7-п-F-бензилпохідних 3-метилксантину //

Актуальні питання фарм. та мед. науки та практики (збірник наук, статей). - Вип. XII. - Том 2. - Запоріжжя. - 2004. - С.84-88], 40мл (0,8 моль) гідразингідрату, 150мл води та 350мл діоксану кип'ятять 4 години. В гарячому вигляді фільтрують, фільтрат охолоджують, розводять водою до 1л. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та метанолом, сушать. Вихід 82,4%, $T_{\text{топл.}}$ 226-8°C. $C_{13}H_{13}FN_6O_2$. Знайдено, %: С - 51,2; Н - 4,2; N - 27,5. Розраховано, %: С - 51,3; Н - 4,3; N - 27,6.

ПМР спектр (δ -шкала, м.д., розчинник - ДМСО): 10,52 (с, 1H) – N_1H ; 8,19 (пош. с, 1H) – C_8NH ; 7,41-7,0 (м., 4H) – C_6H_4-F -п; 5,31 (с, 2H) - N_7CH_2 ; 4,39 (пош. с, 2H) - NH_2 ; 3,35 (с, 3H) - N_3CH_3 .

Етап 2. Синтез 3-метил-7-п-фторбензил-8-п-метил-бензиліденгідразинноксантину (III) - сполука, що заявляється.

При нагріванні розчиняють 1,5г (0,005 моль) 8-гідразино-3-метил-7-п-фторбензилксантину (II) у суміші 20мл води, 20мл діоксану та 5 крапель $HCl_{\text{конц.}}$ і до гарячого розчину додають 0,72г (0,006 моль) п-метилбензальдегід. Суміш кип'ятять 10 хвилин, охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, ацетоном, ефіром, сушать. Вихід 83,74%, $T_{\text{топл.}}$ 279-281°C. $C_{21}H_{19}FN_6O_2$. Знайдено, %: С - 62,1; Н - 4,8; N - 20,8. Розраховано, %: С - 62,06; Н - 4,71; N - 20,68.

ІЧ спектр записаний на приладі ІКС-29 у вазеліновій олії, cm^{-1} : 3210 (λ NH); 3075 (λ $C_{\text{Наром}}$); 1690, 1683 (λ C=O); 1635 (λ C=N).

Приклад 2. Антиоксидантну активність (АОА) 3-метил-7-п-фтор-бензил-8-п-метилбензиліденгідразинноксантину вивчали in vitro методом неферментного ініціювання вільнорадикального окиснення [Pat. 5726063 USA, GO IN 33/52. Method of colorimetric analysis of malonic dialdehydes and 4-hydroxy-2-enaldehydes as indexes of lipid peroxidation, kits for use in said method and their preparation / D. Gerard-Monnier, I. Erdelmeir, J Chaudiere, J. Yadan. - appl. №702197, date of patent Mar. 10, 1998.]. В якості субстрату використано суспензію яєчних ліпопротеїдів (СЯЛ). СЯЛ готується шляхом гомогенізації яєчного жовтка з фосфатним буфером (рН 7,4). До суспензії додають досліджувані сполуки в концентрації 10^{-3} , 10^{-5} , 10^{-7} моль/л. Реакцію вільнорадикального окиснення ініціюють додаванням 25мМ розчину $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ Суміш інкубують 60 хвилин при 37°C. Реакцію зупиняють 50% розчином трихлороцтової кислоти з трилоном Б. Після центрифугування протягом 30 хвилин до розчину тіобарбітурової кислоти (ТБК) додають надосадочну рідину і кип'ятять на водяній бані протягом 60 хвилин. Забарвлений комплекс малонового діальдегіду з ТБК вилучають додаванням н-бутанолу. Методом спектрофотометрії визначають концентрацію малонового діальдегіду, яка свідчить про інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення. Антиоксидантну активність (у відсотках) визначають за формулою:

$АОА = (C_{K1} - C_0 / C_{K1} - C_{K2}) 100\%$, де

C_{K1} , C_{K2} - вміст ТБК- реактантів у контрольних пробах, моль/л;

C_0 - вміст ТБК- реактантів у дослідній пробі, моль/л.

Дані АОА сполуки, що заявляється, еталонів порівняння та аналога наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

АОА сполуки, що заявляється, еталонів порівняння та прототипу

№ п/п	Сполука	М. м.	С, моль/л	АОА, %
1	3-метил-7-п-фторбензил-8-п-метилбензиліденгідразинноксантин (сполука, що заявляється)	436	10^{-3}	77,68
			10^{-5}	64,21
			10^{-7}	67,79
2	Аналог (3-метил-7-п-фторбензил-8-(α -метил)-п-метоксибензиліденгідразинноксантин)	379	10^{-3}	70,39
			10^{-5}	60,78
			10^{-7}	67,27
3	Аскорбінова кислота	176	10^{-3}	65,00
4	Тіотриазолін	246	10^{-3}	33,90
5	α -Токоферолу ацетат	472	10^{-3}	10,16
6	Дибунол	220	10^{-3}	25,20

Як видно із наведених в таблиці 1 даних, сполука, що заявляється має значно вищі показники АОА ніж еталони порівняння. За даним показником 3-метил-7-п-фторбензил-8-п-метилбензиліденгідразинноксантин в концентрації 10^{-3} моль/л перевищує аскорбінову кислоту, тіотриазолін, α -токоферолу ацетат, дибунол та аналог на 12,68%, 43,78%, 67,52%, 52,48% 7,29% відповідно. У концентрації 10^{-5} моль/л сполука, що заявляється, за показником АОА також вища за аналог на 3,43%, а в концентрації 10^{-7} моль/л - показує аналогічну активність.

Таким чином, наведені вище дані свідчать про те, що після поглиблених фармакологічних досліджень сполука, що заявляється, може бути використана в якості антиоксиданту в медичній практиці.