



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88740** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
C07D 249/00
A61K 31/41 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 13372**
(22) Дата подання заявки: **18.11.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.03.2014**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.03.2014, Бюл.№ 6**

(72) Винахідник(и):
Щербак Марина Олексіївна (UA),
Каплаушенко Андрій Григорович (UA),
Пругло Євген Сергійович (UA)
(73) Власник(и):
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA),
Щербак Марина Олексіївна,
вул. Республіканська, 185, кв. 81, м. Запоріжжя, 69067 (UA),
Каплаушенко Андрій Григорович,
вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA),
Пругло Євген Сергійович,
пр. Маяковського, 24-а, к. 75, м. Запоріжжя, 69035 (UA)

(54) 2-((3-МЕРКАПТО-5-(3-НІТРОФЕНІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-ІЛ-ІМІНО)МЕТИЛ)ФЕНОЛ, ЩО ВІЯВЛЯЄ АНТИГІПОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

2-((3-Меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл-іміно)метил)фенол в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить 3-нітрофенільний радикал, при N₄ атомі ядра 1,2,4-триазолу - залишок аміноїліден-2-фенолу. Має в своєму складі двовалентний атом сірки. Забезпечує високі показники антигіпоксичної активності, має нескладну методику отримання.

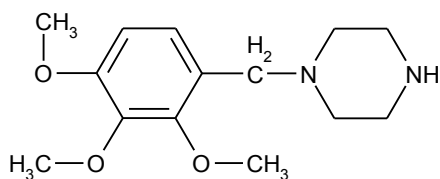
UA 88740 U

Корисна модель належить до медицини та фармації і може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-триазолу і застосованою для фармакокорекції серцево-судинних захворювань (ішемій, інфарктів, інсультів) та різних видів гіпоксії (при недостатньому забезпеченні тканин киснем або порушення його засвоєння), а також для підвищення стійкості організму до киснезалежних патологічних станів (шок, порушення мозкового кровообігу та ін), покращення мнестичні функції (процеси пам'яті) та ін.

Найактивнішими антигіпоксантами є вітамін Е, бутилгідрокситолуол, пробукол, аскорбінова кислота, рутин та ін. На фармацевтичному ринку представлено такі препарати, як триметазидин, амтизол, мексидол, мілдронат.

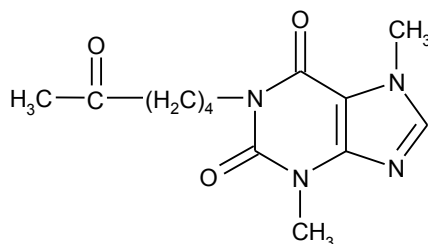
Слід зазначити, що застосування вищевказаних засобів може призвести до небажаних побічних ефектів, таких як тахікардія, зниження артеріального тиску, емоційна лабільність, диспептичні явища, блювання, астенія, головний біль, порушення координації рухів.

Найбільш близьким, за хімічною структурою та результатом, аналогом речовини, що заявляється, є триметазидин, що проявляє антиангінальну, антигіпоксичну та гіпотензивну дії [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 1. - с. 396] і має формулу:



Дана речовина проявляє недостатньо високу антигіпоксичну дію.

Прототипом для речовини, що заявляється, є пентоксифілін (Pentoxifylline), що виявляє антигіпоксичну активність [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 1. - с. 441-442] і має формулу:



Суттєві ознаки прототипу і корисної моделі, що збігаються, є такі:

- наявність в структурі нітрогенвмісного п'ятичленного гетероциклу - 1,3-діазолу та 1,2,4-триазолу;

- присутність в молекулах обох сполук шестичленного циклу з вираженими ароматичними властивостями;

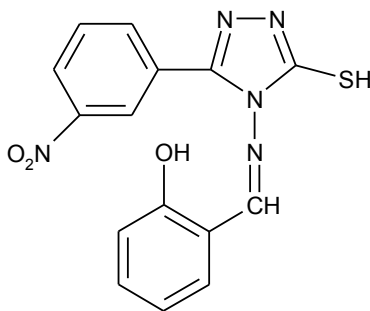
- молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3, -2 і -1;

- наявність в обох молекулах речовин атому Оксигену.

Така структура сполуки забезпечує: доступність реактивів для синтезу, більш просту методику отримання і має більший показник антигіпоксичної активності.

В основу корисної моделі поставлена задача створення нової біологічно активної сполуки, що може знайти своє застосування як оригінальний лікарський засіб в ряду 1,2,4-триазолу і яка проявляє високу антигіпоксичну активність.

Поставлена задача вирішується тим, що 2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл-іміно)метил)фенол в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить 3-нітрофенільний радикал, при N₄ атомі ядра 1,2,4-триазолу - залишок аміноліден-2-фенолу, а також має в своєму складі двовалентний атом сірки і має формулу:



Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону та 2-гідроксибензальдегіду у середовищі кислоти ацетатної при температурі 100-105 °С.

5 **Приклад.**

До розчину, утвореного нагріванням суміші 2,37 г (0,01 моль) 4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону і 20 мл кислоти ацетатної додають 1,22 г (0,01 моль) 2-гідроксибензальдегіду. Реакційну суміш кип'яють 20 хв., залишають при кімнатній температурі на 24 год. Осад відфільтровують, перекристалізують з кислоти ацетатної. Вихід складає 2,97 г (58 % в розрахунку на 4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіон). Жовта кристалічна речовина з Тпл. 198-200 °С (з кислоти ацетатної), малорозчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 52,75, Н 3,23, N 20,53, S 9,37. C₁₅H₁₁N₅O₃S.

Вирахувано, % С 52,78, Н 3,25, N 20,52, О 14,06, S 9,39.

15 В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання -С=N- групи у відкритому ланцюзі при 1640 см⁻¹, -С=N-групи у циклі при 1480 см⁻¹, С-S-групи при 667 см⁻¹, симетричної NO₂-групи при 1335 см⁻¹, асиметричної NO₂-групи при 1510 см⁻¹, ароматичної групи при 1600 см⁻¹.

20 Антигіпоксичну активність похідних 1,2,4-триазолу вивчали при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією, яку відтворювали розміщенням щурів у скляні банки однакового об'єму (1330 мл) та герметично закривали і перевертали вверх дном та ставили у кювету з водою для попередження надходження повітря. Як препарат порівняння в дослідженнях був використаний пентоксифілін дозою 100 мг/кг.

25 Препарат порівняння пентоксифілін та досліджувані речовини вводили у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Дію кожної речовини вивчали на 7 тваринах. Контрольна група отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки вводили дозою 1/10 від LD₅₀.

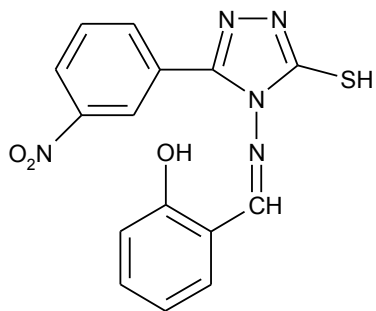
Таблиця 1

№ з/п	Речовина	Активність, %
1	Контроль - NaCl 0,9 %	100,00
2	2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл-іміно)метил)фенол	126,70
3	Пентоксифілін	116,59

30 З результатів дослідження видно, що 2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл-іміно)метил)фенол має більші показники антигіпоксичної активності.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35 2-((3-Меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл-іміно)метил)фенол формули:



що виявляє антигіпоксичну активність.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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