



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94550** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**C07D 249/00**  
**A61K 31/41** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

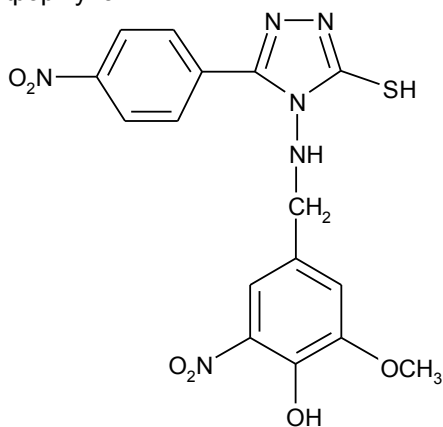
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2014 02929</b>	(72) Винахідник(и): <b>Щербак Марина Олексіївна (UA), Каплаушенко Андрій Григорович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>24.03.2014</b>	(73) Власник(и): <b>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)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.11.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.11.2014, Бюл.№ 22</b>	

(54) **4-((3-МЕРКАПТО-5-(4-НІТРОФЕНІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-ІЛАМІНО)МЕТИЛ)-2-МЕТОКСИ-6-НІТРОФЕНОЛ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ЖАРОЗНИЖУЮЧУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

4-((3-Меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іламіно)метил)-2-метокси-6-нітрофенол, формула:



що проявляє жарознижуючу активність.

UA 94550 U



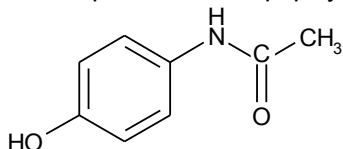
Корисна модель належить до фармації, медицини та ветеринарії і може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-триазолу і застосованою для фармакокорекції гострих гарячкових станів запального ґенезу, що супроводжуються больовим синдромом.

5 Жарознижуючі лікарські засоби використовуються для лікування патологічних станів, що супроводжуються гіпертермією, лихоманкою. Сучасна медицина використовує значний арсенал жарознижуючих лікарських засобів. Великий сегмент ринку займають нестероїдні протизапальні засоби з жарознижуючою, протизапальною та аналгетичною активністю. Однак при їх застосуванні слід враховувати ризик побічних реакцій (гастро-, нефро-, нейро-, гепатотоксичність, шкірні прояви, гіперчутливість.

10 Також загально відомим є те, що протизапальні та аналгетичні властивості притаманні похідним 1,2,4-триазолу, які на відміну від нестероїдних протизапальних засобів мають нижчі показники гострої токсичності та майже не призводять до побічної дії.

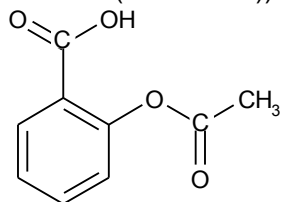
15 Найбільш популярними синтетичними жарознижуючими засобами є похідні саліцилової кислоти (саліцилат натрію, ацетилсаліцилова кислота, саліциламід, метилсаліцилат), піразолону (антипирин, амідопирин, анальгін, бутадіон), аніліну (фенацетин, парацетамол). Однак застосування вищевказаних лікарських засобів може призвести до небажаних побічних ефектів, таких як нудота, блювання, диспепсія, головний біль, запаморочення тощо.

20 Найбільш близьким аналогом речовини, що заявляється, по фармакологічному ефекту є Парацетамол (Paracetamol), що має високу жарознижуючу активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 1. - 163-164 с), він широко застосовується в медичній практиці і має формулу:



25 Даний лікарський засіб має жарознижуючу дію, однак, застосування даного препарату у випадку печінкових, ниркових захворювань, а також високої чутливості до компонентів парацетамолу протипоказано.

Прототипом для речовини, що заявляється, є кислота ацетилсаліцилова, що виявляє жарознижувальну активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 1. - 592 с. (С. 165-168)) і має формулу:



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

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

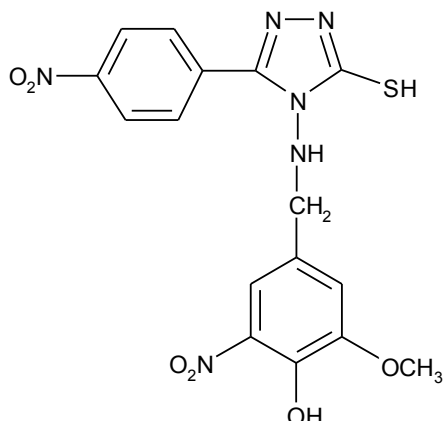
- молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3, -2 і -1;

35 - наявність в структурі молекул двовалентного атому Оксигену.

Але прототип у порівнянні зі сполукою, що заявляється, виявляє менші показники жарознижуючої активності.

40 В основу корисної моделі поставлено задачу створення нової малотоксичної та високоефективної сполуки, що може знайти своє застосування як оригінальний лікарський засіб в ряду 1,2,4-триазолів і проявляє виражену жарознижуючу дію.

Синтезована сполука відрізняється тим, що 4-((3-меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іламіно)метил)-2-метокси-6-нітрофенол в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить 4-нітрофенільний замісник, при N<sub>4</sub> ядра 1,2,4-триазолу - 4-(амінометил)-2-метокси-6-нітрофенільний радикал, а також має в своєму складі двовалентний атом сірки:



Сполуку, що заявляється, отримують відновленням відповідного 4-((3-меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іліміно)метил)-2-метокси-6-нітрофенолу розчином натрію борогідриду у середовищі ДМФА.

5 Приклад.

Розчин, утворений нагріванням суміші 1,2 г (0,003 моль) 4-((3-меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іліміно)метил)-2-метокси-6-нітрофенолу і 15 мл ДМФА охолоджують і поступово, при перемішуванні, додають 0,228 г (0,006 моль) водного розчину натрію борогідриду не допускаючи розігрівання суміші вище 35 °С. Суміш залишають на 24 години, відфільтровують.

10 Вихід складає 41 %. Червона кристалічна речовина з  $T_{пл} > 300$  °С, мало розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 45,91; Н 3,38; N 20,11; S 7,63.  $C_{16}H_{14}N_6O_6S$ .

Виразувано, % С 45,93; Н 3,37; N 20,09; S 7,66.

В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється наявні смуги поглинання -C=N-групи у циклі при 1472  $cm^{-1}$ , C-S-групи при 636  $cm^{-1}$ , симетричної  $NO_2$ -групи при 1332  $cm^{-1}$ , асиметричної  $NO_2$ -групи при 1536  $cm^{-1}$ , ароматичної групи при 1607  $cm^{-1}$ , фенольної групи при 1144  $cm^{-1}$ , Ar-OCH<sub>3</sub>-групи при 2852  $cm^{-1}$ .

Дослідження жарознижуючої активності сполуки, що заявляється, проведене на групі білих нелінійних щурів вагою 200-260 г. Експериментальну лихоманку відтворювали шляхом введення 2,4-дінітрофенолу (2,4-ДНФ) (роз'єднувач окисного фосфорилювання) в дозі 20 мг/кг.

Досліджувану речовину вводили через 0,5 години ( $T_{0,5}$ ) після введення 2,4-ДНФ, фіксували ректальну температуру тіла протягом 1 години ( $T_1$ ). Початкову ректальну температуру ( $T_0$ ) реєстрували до внутрішньочеревинної ін'єкції 2,4-ДНФ.

Як еталонний препарат порівняння використовували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/кг. (табл.)

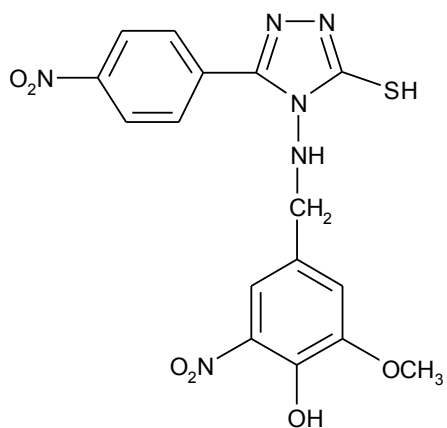
Таблиця

№ з/п	Речовина	Зниження температури, %
1	Контроль - NaCl 0,9 %	100,00
2	4-((3-меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іліміно)метил)-2-метокси-6-нітрофенол	-6,08
3	Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)	-3,03

Сполука, що заявляється (табл.), проявила жарознижуючу активність, знижуючи температуру на 6,08 % у порівнянні з контрольною групою лабораторних тварин. Також вказана речовина перевищує показники еталону порівняння аспірину на 3,05 %.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

4-((3-Меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іліміно)метил)-2-метокси-6-нітрофенол, формула:



що проявляє жарознижуючу активність.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

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