



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98917** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
C07D 249/00
A61K 31/41 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

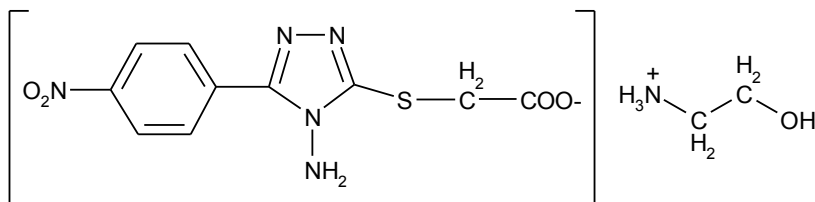
(21) Номер заявки: **u 2014 13057**
(22) Дата подання заявки: **05.12.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **12.05.2015**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.05.2015, Бюл.№ 9**

(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, кв. 75, м. Запоріжжя, 69035 (UA)

(54) 2-ГІДРОКСІЕТИЛАМОНІЙ 2-((4-АМІНО-5-(4-НІТРОФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТ, ЩО ВІЯВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

2-Гідроксіетиламоній 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, формули:



що виявляє діуретичну активність.

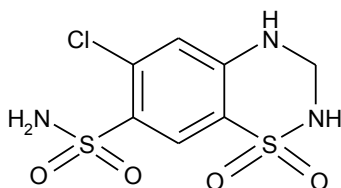
UA 98917 U

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, що використовуються для зменшення набряків при серцево-судинній недостатності, при захворюваннях нирок, для зниження підвищеного тиску та виведення токсинів при отруєннях.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України зареєстровано 29 препаратів сечогінної дії, які представляють усього 8 діючих речовин і їхніх комбінацій. Широко представлені препарати гідрохлоротіазиду, фуросеміду і спіронолактону.

Вищевказані лікарські засоби хоча й проявляють необхідний фармакологічний ефект, однак мають ряд недоліків, таких як: порушення водно-електролітичного балансу, обміну фосфатів та сечової кислоти, ліпідного й вуглеводного обміну, порушення кислотно-лужного стану, видільної функції нирок, азотермія, ендокринні порушення а також порушення з боку шлунково-кишкового тракту, алергічні реакції, ототоксична дія.

Найбільш близьким, за хімічною структурою та результатом, аналогом для речовини, що заявляється, є Гіпотіазид (Hypothiazid) (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - IX.: Торсинг, 1984. - Т. 1. - С. 478-480) і має формулу:



Дана речовина проявляє недостатньо високу діуретичну дію.

Суттєві ознаки аналога 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;

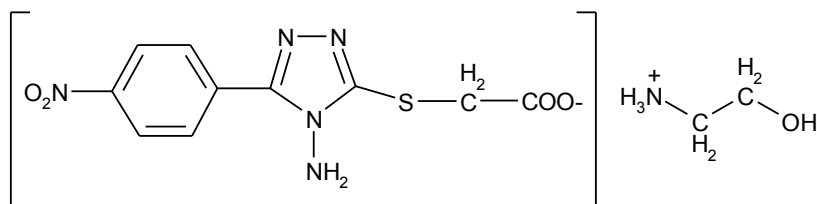
- наявність в обох молекулах речовин атому Оксигену.

- наявність в обох молекулах речовин вільної аміногрупи.

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

В основу корисної моделі поставлено задачу створення нової біологічно активної сполуки, що може знайти своє застосування при створенні оригінальних лікарських засобів в ряду 1,2,4-триазолу і яка проявляє високу діуретичну активність.

Поставлена задача вирішується тим, що 2-гідроксіетиламоній 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить 4-нітрофенільний радикал, при N4 атомі ядра 1,2,4-триазолу - аміногрупу, а також має в своєму складі двовалентний атом Сульфору і має формулу:



Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти з еквімолекулярною кількістю моноетаноламіну в середовищі води при температурі 50-60 °С.

Приклад

До 0,01 моль (2,395 г) 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти у 20 мл води додають 0,01 моль (0,61 г) моноетаноламіну, нагрівають на водяній бані протягом 30 хвилин до повного розчинення, фільтрують, розчинник випаровують. Вихід складає 2,20 г (62 % в розрахунку на 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтової кислоти). Кристалічна речовина коричневого кольору з $T_{пл}$ 98-100 °С, розчинна у воді та органічних розчинниках.

Знайдено, % С 40,34; Н 4,50; N 23,71; S 9,07. $C_{12}H_{16}N_6O_5S$.

Вирахувано, % С 40,45; Н 4,53; N 23,58; О 22,45; S 9,00.

В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання C=N-групи у циклі при 1472 см⁻¹, ароматичної групи при 1604 см⁻¹, асиметричної NO₂-групи при 1502 см⁻¹ та NH₂-групи при 3332 см⁻¹.

- 5 Вивчення діуретичної активності проводили на безпородних щурах масою 160-210 г за методом Є.Б. Берхіна. Для дослідження сечогінної дії використовували серії тварин по 7 щурів у кожній групі. При вивченні водного діурезу щурів утримували на постійному харчовому раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин витримували протягом двох годин без їжі і води. Потім щурам вводили в шлунок за допомогою зонда досліджувані речовини
- 10 у вигляді водної суспензії одночасно з водним навантаженням в кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечу збирали щогодини протягом 4 годин. Як препарат порівняння було використано гіпотіазид.

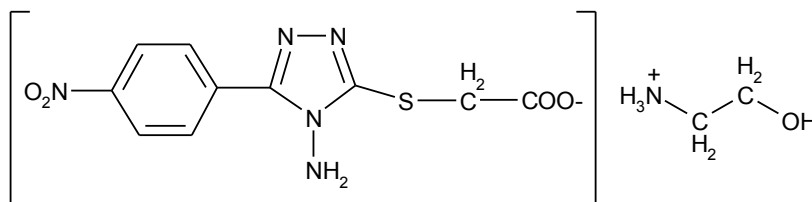
Таблиця

№ з/п	Речовина	Активність, %
1	Контроль	100
2	Гіпотіазид	171,43
3	2-гідроксіетиламоній 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат	208,78

- 15 З результатів дослідження видно, що 2-гідроксіетиламоній 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат має більші показники діуретичної активності у порівнянні з гіпотіазидом.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 20 2-Гідроксіетиламоній 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, формули:



що виявляє діуретичну активність.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

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

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