



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88006** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
C07D 249/00
A61K 31/41 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

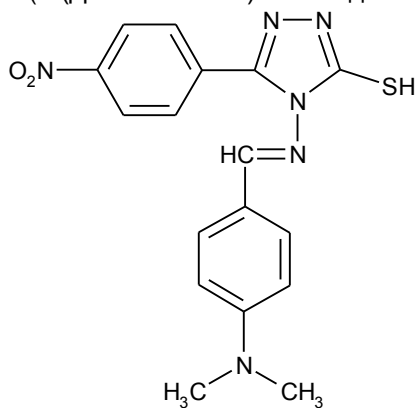
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2013 11767</p> <p>(22) Дата подання заявки: 07.10.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.02.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2014, Бюл.№ 4</p>	<p>(72) Винахідник(и): Щербак Марина Олексіївна (UA), Каплаушенко Андрій Григорович (UA), Пругло Євген Сергійович (UA)</p> <p>(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)</p>
---	--

(54) 4-(4-(ДИМЕТИЛАМІНО)БЕНЗИЛІДЕНАМІНО)-5-(4-НІТРОФЕНІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОН, ЩО ВІЯВЛЯЄ АКТОПРОТЕКТОРНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

4-(4-(Диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіон формули:



що виявляє актопротекторну активність.

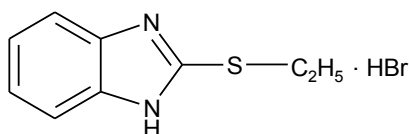
UA 88006 U

Корисна модель стосується 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, які запобігають втомлюваності, стимулюють фізичну працездатність і коефіцієнт корисної дії без збільшення споживання кисню і теплопродукції. Препарати-похідні 1,2,4-триазолу, що виявляють актопротекторну активність, можуть застосовуватись також у спортивній медицині для фармакокорекції гіпоксичних станів, які виникають при інтенсивних фізичних навантаженнях в підготовчий і змагальний періоди.

Найактивнішими актопротекторами є препарати-похідні бензімідазолу (бемітил, етомерзол) і похідні адамантану (бромантан). З цих препаратів в Україні зареєстрований тільки бемітил, а в загальному в клінічну практику увійшли поки лише бемітил і бромантан (останній нещодавно був заборонений як допінговий препарат).

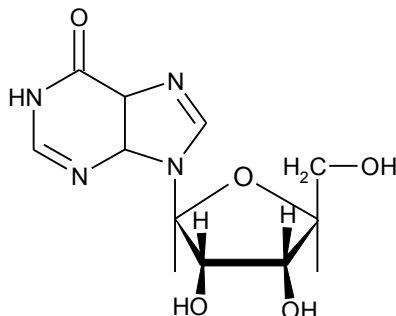
Слід зазначити, що застосування вищевказаних засобів може призвести до небажаних побічних ефектів, таких як нудота, блювання, неприємні відчуття в області шлунка, головний біль, гіперемія обличчя.

Найбільш близьким аналогом речовини, що заявляється, по фармакологічному ефекту є 2-етилтіобензімідазолу гідробромід (Bemithylum), що має високу актопротекторну активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 1. - 122 с.), він широко застосовується в медичній практиці і має формулу:



Даний лікарський засіб має актопротекторну дію, однак, даний препарат протипоказаний при гіпоглікемії та потребує особливих умов зберігання, оскільки розкладається під дією світла.

Прототипом для речовини, що заявляється, є Інозин (Inosine), що виявляє актопротекторну активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 2. - 592 с. (с. 173-174)) і має формулу:



Суттєві ознаки прототипу і корисної моделі, що збігаються, є такі:
наявність в структурі нітрогеновмісного п'ятичленного гетероциклу - 1,3-діазолу та 1,2,4-триазолу;

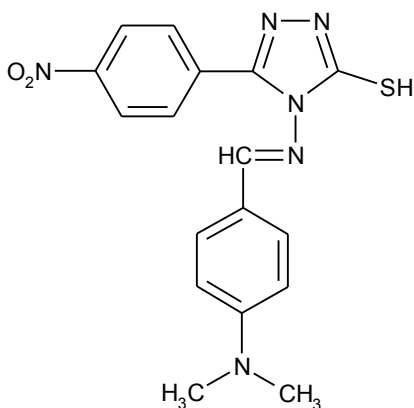
присутність в молекулах обох сполук шестичленного циклу з вираженими ароматичними властивостями;

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

Але прототип у порівнянні зі сполукою, що заявляється, виявляє менші показники актопротекторної активності. Крім того, прототип потребує зберігання в особливих умовах (темному місці), здатний до розкладання.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення нової біологічно активної сполуки, що може знайти своє застосування як оригінальний лікарський засіб в ряду 1,2,4-триазолу і проявляє актопротекторну активність.

Поставлена задача вирішується тим, що 4-(4-(диметиламіно) бензиліденаміно)-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіон в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить 4-нітрофенільний радикал, при N₄ атомі ядра 1,2,4-триазолу - залишок аміноіліден-4-диметиламіліну, а також має в своєму складі двовалентний атом сірки і має формулу:



Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону та 4-(диметиламіно)бензальдегіду 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-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону і 20 мл кислоти ацетатної додають 1,49 г (0,01 моль) 4-(диметиламіно)бензальдегіду. Реакційну суміш кип'ятять 20 хв, залишають при кімнатній температурі на 24 год. Осад відфільтровують, перекристалізують з кислоти ацетатної. Вихід складає 1,95 г (63 % в розрахунку на 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіон). Червона кристалічна речовина з Тпл. 222-224 °С (з кислоти ацетатної), мало розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 55,44, Н 4,36, N 22,80, S 8,71. C₁₇H₁₆N₆O₂S.

Вирахувано, % С 55,42, Н 4,38, N 22,81, О 8,69, S 8,70.

15 В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання -C=N- групи у відкритому ланцюзі при 1640 см⁻¹, -ON₂-групи у циклі при 1458 см⁻¹, C-S-групи при 664 см⁻¹, симетричної NO₂-групН при 1323 см⁻¹, асиметричної NO₂-групи при 1510 см⁻¹, ароматичної групи при 1597 см⁻¹.

20 Дослідження актопротекторної активності сполуки, що заявляється, проведене на групі білих нелінійних щурів вагою 200-260 г. При вивченні актопротекторної активності нами був використаний метод примусового плавання з навантаженням в 10 % від ваги щура. Навантаження фіксували у основи хвоста тварин. Плавання виконували до виснаження, яке фіксували після 10-ти секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали поодиноці в ємність великого розміру з величиною шару води, що перевищує 60 см. Температура води складала 24-26 °С. Досліджувані сполуки, а також еталон порівняння - Інозин вводили внутрішньочеревно за 20 хвилин до початку занурення тварин в дозі 100 мг/кг. Час запливу реєстрували в секундах. Для порівняння використовували також контрольну групу тварин, які отримували внутрішньочеревно фізіологічний розчин за 20 хвилин до занурення, (табл. 1)

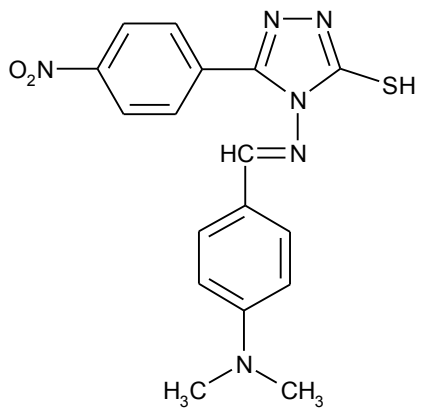
Таблица 1

№ з/п	Речовина	Активність, %
1	Контроль - NaCl 0,9 %	100,00
2	4-(4-(диметиламіно) бензиліденаміно)-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіон	131,88
3	Інозин	122,93

30 З результатів дослідження видно, що 4-(4-(диметиламіно) бензиліденаміно)-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіон має більші показники актопротекторної активності. Крім того, 4-(4-(диметиламіно) бензиліденаміно)-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіон не потребує особливих умов зберігання. На основі цих результатів сполука, що заявляється, може бути рекомендована як корисна модель.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

4-(4-(Диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіон формули:



що виявляє актопротекторну активність.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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