УКРАЇНА

(19) UA (11) 88738 (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 13364**

(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**

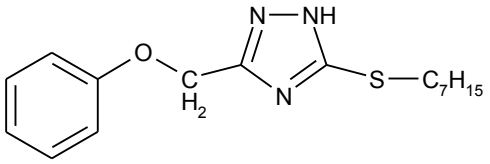
(72) Винахідник(и):
Кучерявий Юрій Миколайович (UA),
Каплаушенко Андрій Григорович (UA)

(73) Власник(и):
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA),
Кучерявий Юрій Миколайович,
пр. Маяковського, 24-а, к. 34, м. Запоріжжя, 69035 (UA),
Каплаушенко Андрій Григорович,
вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA)

(54) 5-(ГЕПТИЛТІО)-3-(ФЕНОКСИМЕТИЛ)-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ, ЩО ВИЯВЛЯЄ АНТИГІПОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

5-(Гептилтіо)-3-(феноксиметил)-1Н-1,2,4-триазол формули:



,

що виявляє антигіпоксичну активність.

UA 88738 U

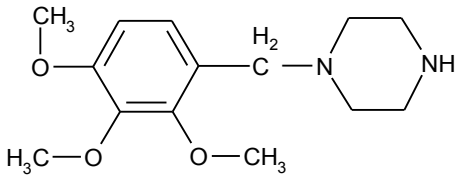
Корисна модель стосується медицини та фармації і може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-тріазолу, що використовуються для фармакокорекції кисневих дефіцитів організму.

Усунення екстремальних киснедефіцитних станів є дуже актуальною проблемою при лікуванні серцево-судинних захворювань (ішемій, інфарктів, інсультів).

Сьогодні на фармацевтичному ринку представлено ряд препаратів з різних фармакологічних груп, що підвищують стійкість організму до гіпоксичних станів, зокрема такі, як триметазидин, амтизол, мексидол, мілдронат.

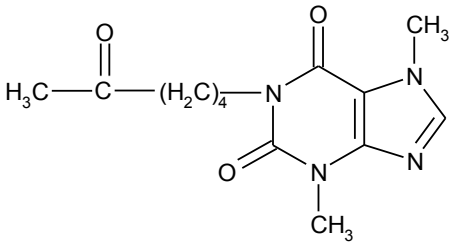
Проте, вищевказані лікарські засоби мають широкий спектр побічних дій: тахікардія, зниження артеріального тиску, емоційна лабільність, диспептичні явища, блювання, астенія, головний біль, порушення координації рухів.

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 (Pentoxyphylline), 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-тріазолу;

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

в структурі прототипу і корисної моделі присутні групи C=N;

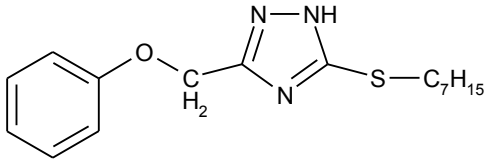
молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3,-2 і -1;

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-тріазолу і яка проявляє високу антигіпоксичну активність.

Поставлена задача вирішується тим, що 5-(гептилтіо)-3-(феноксиметил)-1H-1,2,4-тріазол в положенні 3 ядра 1,2,4-тріазолу має феноксиметильний радикал, а при C_5 атомі ядра 1,2,4-тріазолу містить гептильний радикал, а також має в своєму складі двовалентний атом сірки і має формулу:



Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 3-(феноксиметил)-1Н-1,2,4-тріазол-5-тіолу та 1-бромгептану у середовищі метилового спирту при температурі 65-67 °С.

Приклад.

До розчину, утвореного нагріванням суміші 2,07 г (0,01 моль) 3-(феноксиметил)-1Н-1,2,4-тріазол-5-тіолу і 30 мл метанолу додають 0,4 г (0,01 моль) водного розчину натрію гідроксиду та 1,2 мл 1-бромгептану. Реакційну суміш кип'ятять 4 години. Випаровують, перекристалізовують з етанолу. Вихід складає 2,83 г (92,7 % в розрахунку на 3-(феноксиметил)-1Н-1,2,4-тріазол-5-тіол). Жовта кристалічна речовина з $T_{пл}$. 113-115 °С (з етанолу), мало розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 62,90; Н 7,58; N 13,72; S 10,49. $C_{16}H_{23}N_3OS$.

Вирахувано, % С 62,92; Н 7,59; N 13,76; О 5,24; S 10,50.

В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється наявні смуги поглинання -C=N-групи у циклі при 1465 $см^{-1}$, -C-S-групи при 669 $см^{-1}$, симетричної $-CH_2-$групи при 2849 $см^{-1}$, асиметричної $-CH_2-$групи при 2915 $см^{-1}$, ароматичної групи при 1571 $см^{-1}$.

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

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 LD_{50}.

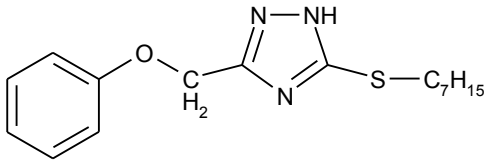
Таблиця 1

№ з/п	Речовина	Активність, %
1	Контроль - NaCl 0,9 %	100,00
2	5-(гептилтіо)-3-(феноксиметил)-1Н-1,2,4-тріазол	129,31
3	Пентоксифілін	116,59

З результатів дослідження видно, що 5-(гептилтіо)-3-(феноксиметил)-1Н-,2,4-тріазол має більші показники антигіпоксичної активності.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5-(Гептилтіо)-3-(феноксиметил)-1Н-1,2,4-триазол 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