



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98919** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
C07D 249/00
A61K 31/41 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

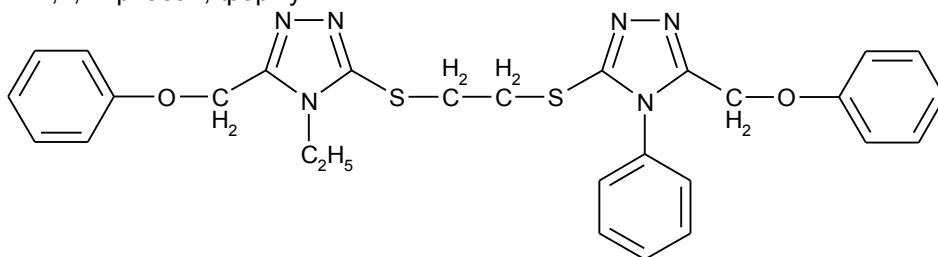
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 13060</p> <p>(22) Дата подання заявки: 05.12.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.05.2015</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2015, Бюл.№ 9</p>	<p>(72) Винахідник(и): Кучерявий Юрій Миколайович (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), 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), Пругло Євген Сергійович, пр. Маяковського, 24-а, к. 75, м. Запоріжжя, 69035 (UA)</p>
---	---

(54) 4-ЕТИЛ-3-(ФЕНОКСИМЕТИЛ)-5-((2-((5-ФЕНОКСИМЕТИЛ)-4-ФЕНІЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ЕТИЛ)ТІО)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ, ЩО ВИЯВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

4-Етил-3-(феноксиметил)-5-((2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етил)тіо)-4Н-1,2,4-триазол, формули:



що виявляє діуретичну активність.

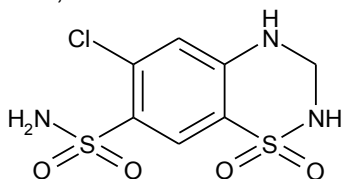
UA 98919 U

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 фармакокорекції артеріальної гіпертензії, а також захворюваннях серцево-судинної системи, печінки та нирок, що супроводжуються набряками.

До групи препаратів діуретичної дії належать лікарські засоби різноманітної хімічної структури, основна дія яких зводиться до пригнічення реабсорбції натрію та води. На фармацевтичному ринку України ця група широко представлена препаратами 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:



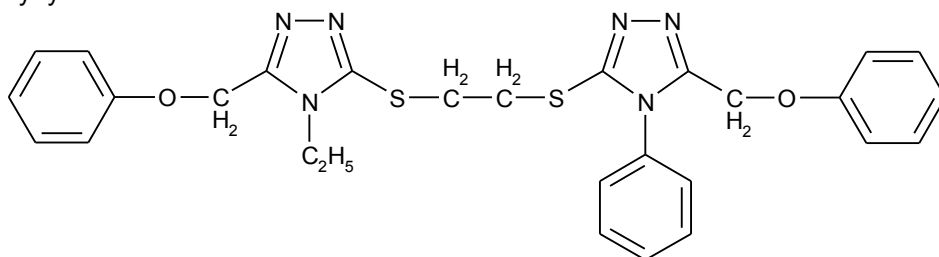
Дана речовина проявляє недостатньо високу діуретичну дію. Суттєві ознаки аналога і корисної моделі, що збігаються, є такі:

- 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 атому Сульфуру.

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 4-етил-3-(феноксиметил)-5-((2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етил)тіо)-4Н-1,2,4-триазол в положеннях 5 ядер 1,2,4-триазолу має феноксиметильний радикал, при N₄ атомах ядер 1,2,4-триазолу містить етильний та фенольний радикали, а також має в своєму складі двовалентний атом Сульфуру і має формулу:



Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 5-(феноксиметил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу з 3-((2-хлоретил)тіо)-4 етил-5-(феноксиметил)-4Н-1,2,4-триазолу в середовищі ДМФА в присутності еквімолекулярної кількості натрій гідроксиду при температурі 150-155 °С.

Приклад.

До суміші 0,01 моль (2,83 г) 5-(феноксиметил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу і 0,01 (0,04 г) моль натрій гідроксиду у 20 мл ДМФА додають 0,01 моль (2,97 г) 3-((2-хлоретил)тіо)-4 етил-5-(феноксиметил)-4Н-1,2,4-триазолу, кип'яють протягом 30 хвилин, фільтрують, розчинник випаровують. Вихід складає 4,84 г (89 % в розрахунку на 5-(феноксиметил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол). Кристалічна речовина коричневого кольору з T_{пл.} 134-135 °С, мало розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 62,08; Н 5,27; N 15,52; S 11,49. C₂₈H₂₈N₆O₂S₂.

Вирахувано, % С 61,74; Н 5,18; N 15,43; O 5,87; S 11,77.

В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання C=N-групи у циклі при 1430 см⁻¹, C-S-групи при 630 см⁻¹, симетричної CH₂-групи при 2845 см⁻¹, асиметричної CH₂-групи при 2930 см⁻¹, ароматичної групи при 1605 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 у вигляді водної суспензії одночасно з водним навантаженням в кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечу збирали щогодини протягом 2 годин. Як препарат порівняння було використано гіпотіазид.

Таблиця

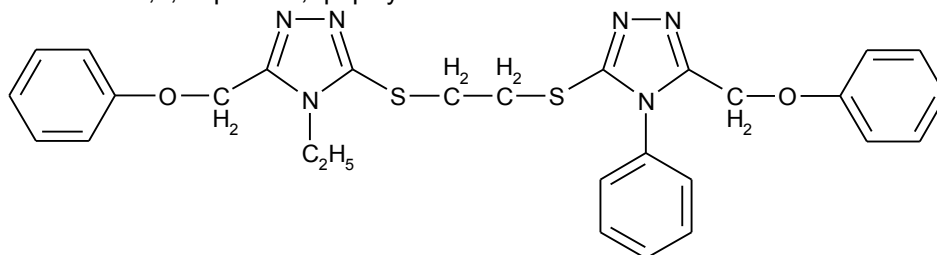
№ з/п	Речовина	Активність, %
1	Контроль	100
2	Гіпотіазид	180,85
3	4-етил-3-(феноксиметил)-5-((2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етил)тіо)-4Н-1,2,4-триазол	183,37

15 З результатів дослідження видно, що 4-етил-3-(феноксиметил)-5-((2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етил)тіо)-4Н-1,2,4-триазол має більші показники діуретичної активності у порівнянні з гіпотіазидом.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20

4-Етил-3-(феноксиметил)-5-((2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етил)тіо)-4Н-1,2,4-триазол, формули:



що виявляє діуретичну активність.

25