



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88441** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
C07D 249/00
A61K 31/41 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

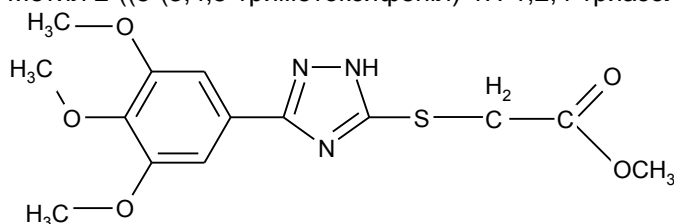
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2013 13373</p> <p>(22) Дата подання заявки: 18.11.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.03.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.03.2014, Бюл.№ 5</p>	<p>(72) Винахідник(и): Самелюк Юрій Геннадійович (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), Самелюк Юрій Геннадійович, бул. Шевченка, 42, кв. 18, м. Запоріжжя, 69001 (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) МЕТИЛ 2-((5-(3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНІЛ)-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТ, ЩО ВІЯВЛЯЄ АНТИГІПОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

Метил 2-((5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат формули:



що виявляє антигіпоксичну активність.

UA 88441 U

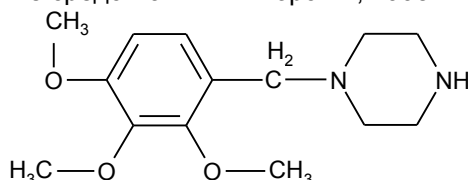
Корисна модель стосується медицини та фармації і може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-триазолу, що використовуються для фармакорекції кисневих дефіцитів організму.

Гіпоксія є основою або супутнім патологічним процесом у патогенезі багатьох захворювань. Вона широко розповсюджена і виникає як в умовах дефіциту кисню в зовнішньому середовищі, так і внаслідок різноманітних патологічних процесів і захворювань, пов'язаних з порушенням дихальної, серцево-судинної систем, транспортної функції крові, обміну речовин. При цьому доставка кисню до тканин або його утилізація знижуються до рівня, недостатнього для підтримання метаболізму, структури та функції клітин. Це зумовлює необхідність пошуку засобів захисту організму від гіпоксії за допомогою антигіпоксантів, які можливо застосовувати для профілактики та патогенетичної терапії при загальній або локальній гіпоксії та ішемії. В сучасних умовах постійно зростає розповсюдженість ішемічних уражень серця (інфаркти міокарда) та мозку (ішемічні інсульти), які потребують термінового спеціалізованого лікування у стаціонарі та подальшої реабілітації, призводять до довгострокової тимчасової непрацездатності з високим рівнем інвалідизації.

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, астения, головний біль, порушення координації рухів.

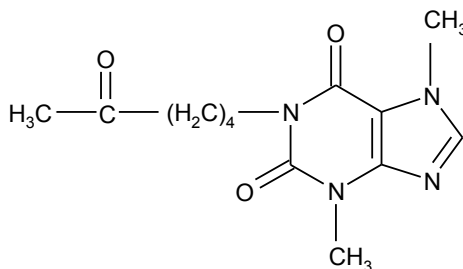
Найбільш близьким, за хімічною структурою та результатом, аналогом речовини, що заявляється, є триметазидин, що проявляє антиангінальну, антигіпоксичну та гіпотензивну дії (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 1. - с. 396 і має формулу:



25

Дана речовина проявляє недостатньо високу антигіпоксичну дію.

Прототипом для речовини, що заявляється, є пентоксифілін (Pentoxifylline), що виявляє антигіпоксичну активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 1. - С. 441-442 і має формулу:



30

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

- наявність в структурі нітрогенвмісного п'ятичленного гетероциклу - 1,3-діазолу та 1,2,4-триазолу;

35

- 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.

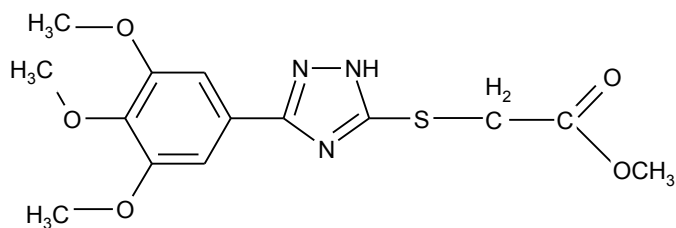
40

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

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 яка проявляє високу антигіпоксичну активність.

45

Поставлена задача вирішується тим, що метил 2-((5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат має триметоксифенільний радикал, а при C₃ атомі ядра 1,2,4-триазолу містить метилацетатний залишок, а також має в своєму складі двовалентний атом сірки і має формулу:



Сполуку, що заявляється, отримують етерифікацією 2-((5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-ацетатної кислоти метанолом, з наявністю каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти при 10 годинному нагріванні реакційної суміші до 150 °С.

5 Приклад.

Суміш 0,01 моль відповідної 2-((5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-ацетатної кислоти, 30 мл спирту (метанолу) і 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'яють 10 годин, розчинник випаровують, залишок нейтралізують розчином натрію гідрокарбонату, отримують сполуку, що заявляється. Біла кристалічна речовина нерозчинна в розчинах лугів і карбонатів лужних металів важко розчинна в воді, розчинна в органічних розчинниках. Для аналізу очищена перекристалізацією із суміші етанол-вода 3:1.

Знайдено, % С 48,08; Н 5,23; N 13,76; S 10,50. C₁₄H₁₇N₃O₅S.

Вирахувано, % С 49,55; Н 5,05; N 12,38; S 9,45.

В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання -C=N - групи при 1598 см⁻¹, смуга поглинання ароматичного кільця при 1603 см⁻¹, крім того ІЧ-спектр сполуки характеризуються смугою поглинання С-О-С-групи при 1227 см⁻¹.

15

Антигіпоксичну активність сполуки, що заявляється, вивчали при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією, яку відтворювали розміщенням шурів 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.

20

Як препарат 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 в дозі 1/10 від LD₅₀.

25

Таблиця 1

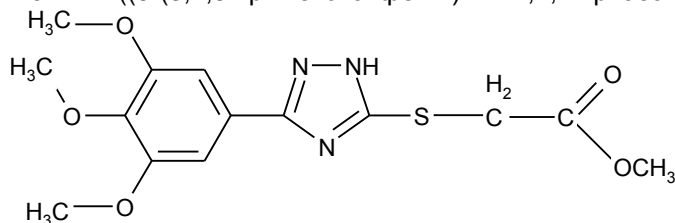
№ з/п	Речовина	Активність, %
1	Контроль - NaCl 0,9 %	100,00
2	метил 2-((5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат	124,36
3	Пентоксифілін	116,59

З результатів дослідження видно, що метил 2-((5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат має більші показники антигіпоксичної активності.

30

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Метил 2-((5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат формули:



35

що виявляє антигіпоксичну активність.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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