



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88739** (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 13367**
(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):
Самелюк Юрій Геннадійович (UA),
Каплаушенко Андрій Григорович (UA),
Лашин Євген Олександрович (UA)
(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),
Лашин Євген Олександрович,
пр. Маяковського, 24-а, к. 126, м. Запоріжжя, 69035 (UA)

(54) 2-((5-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТНА КИСЛОТА, ЩО ВІЯВЛЯЄ АНТИГІПОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

2-((5-(4-Метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота виявляє антигіпоксичну активність.

UA 88739 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 кисневих дефіцитів організму.

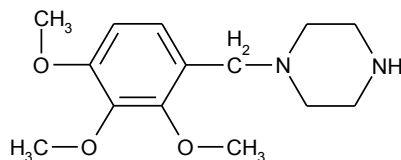
Усунення екстремальних киснедефіцитних станів є дуже актуальною проблемою при лікуванні серцево-судинних захворювань (ішемії, інфарктів, інсультів).

Перелік сучасних антигіпоксичних засобів залишається досить обмеженим (емоксипін, мексидол, убінон, оліфен і ін.) для терапії різних киснезалежних патологічних станів, а препарати не є універсальними, не завжди ефективні і мають деякі побічні ефекти. З метою усунення явищ гіпоксії використовується цілий ряд препаратів, антигіпоксична дія яких є супутнім ефектом (пантогам, пірацетам та ін.).

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

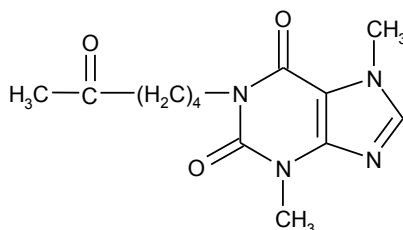
Між цим, частота гіпоксичних станів та широкий спектр факторів, що їх спричиняють, зумовлюють актуальність пошуку нових засобів і методів подолання кисневої недостатності.

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 (Pentoxifylline), 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 такими:

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

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

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

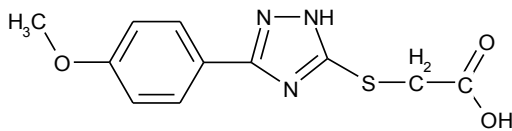
- молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3, -2 і -1;

- наявність в обох молекулах речовин атому кисню.

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 ряді 1,2,4-триазолу і яка проявляє високу антигіпоксичну активність.

Поставлена задача вирішується тим, що 2-((5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу має метоксифенільний замісник, а при C₃ атомі ядра 1,2,4-триазолового циклу містить карбоксильний радикал, а також має в своєму складі двовалентний атом сірки і має формулу:



Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону та монохлорацетатної кислоти у середовищі диметилформаміду при температурі 150 °С.

Приклад.

5 А. Суміш 0,02 моль 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону і 0,02 моль монохлорацетатної кислоти в 50 мл води кип'яють 1 годину, до реакційної суміші додають 0,02 моль безводного натрій ацетату, осад продуктів реакції відфільтровують, промивають водою і висушують. Жовті кристалічні речовини нерозчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, а також в органічних розчинниках та розчинах мінеральних кислот. Для аналізу

10 перекристалізовані із суміші диметилформамід-вода 5:1.
Б. До розчину 0,02 моль натрій гідроксиду у 25 мл води додають 0,01 моль відповідного 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону і 0,01 моль монохлорацетатної кислоти, кип'яють до нейтрального середовища, додають 0,01 моль концентрованої ацетатної кислоти, осад відфільтровують.

15 Проба змішування речовин отриманими способами А і Б не повинна давати депресії температури плавлення.

Знайдено, % С 49,82; Н 3,95; N 15,24; S 12,56. C₁₁H₁₁N₃O₃S.

Вираховано, % С 49,8; Н 4,18; N 15,84; S 12,09.

20 В ІЧ-спектрі заявленої сполуки наявні смуги поглинання -C=N - групи при 1600 см⁻¹, смуга поглинання ароматичного кільця при 1614 см⁻¹, наявні смуги поглинання CH₂-COOH-групи при 1760 см⁻¹ і ОН-груп при 869 см⁻¹.

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

30 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 LD₅₀.

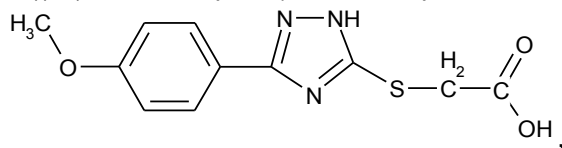
Таблиця

№ з/п	Речовина	Активність, %
1	Контроль - NaCl 0,9 %	100,00
2	2-((5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота	126,28
3	Пентоксифілін	116,59

35 3 результатів дослідження видно, що 2-((5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота має більші показники антигіпоксичної активності.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

2-((5-(4-Метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота формули:



40 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