



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88742** (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

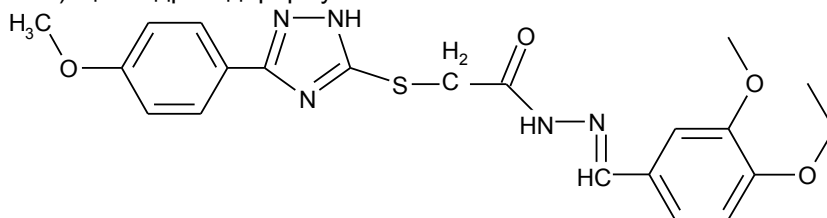
(21) Номер заявки: **u 2013 13376**
(22) Дата подання заявки: **18.11.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.03.2014**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.03.2014, Бюл.№ 6**

(72) Винахідник(и):
Самелюк Юрій Геннадійович (UA),
Каплаушенко Андрій Григорович (UA)
(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)

(54) **(E)-N'-(4-ЕТОКСИ-3-МЕТОКСИБЕНЗИЛІДЕН)-2-(5-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТОГІДРАЗИД, ЩО ВИЯВЛЯЄ АНТИГІПОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

(E)-N'-(4-етокси-3-метоксибензиліден)-2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідразид формули:



що виявляє антигіпоксичну активність.

UA 88742 U

Корисна модель належить медицині 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.

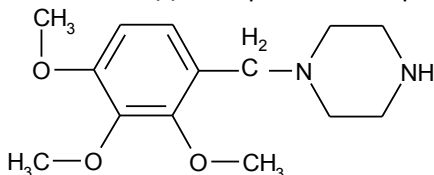
Гіпоксія - патологічний стан, під час якого тканини й органи недостатньо насичуються киснем або кисню достатньо, але він не засвоюється тканинами. Гіпоксія може бути зумовлена різними чинниками: затримкою дихання, хворобами, малим вмістом кисню в атмосфері тощо. Внаслідок цього в життєво важливих органах розвиваються незворотні зміни. Нині для екстремальної, спортивної та військової медицини актуальним є пошук засобів, що підвищують стійкість організму до несприятливих факторів середовища, зокрема до гіпоксії.

Органічні сполуки - похідні 1,2,4-триазолу - мають широкий спектр біологічної дії і використовуються як лікарські засоби. У медичній практиці застосовують фуракрилін, азоман, рокорнал, гуанозол, тіотриазолін, флуконазол, ітраконазол, тразодон, альпразолам, летрозол, воразол, анастразол тощо. З препаратів групи антигіпоксантів нині найчастіше використовують мексидол, емоксипін, пентоксифілін, пірацетам.

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

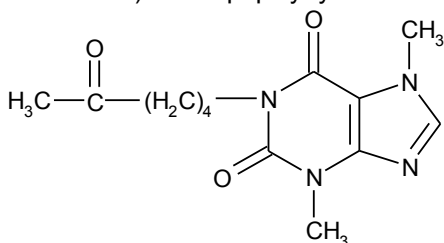
Між цим, частота гіпоксичних станів та широкий спектр факторів, що їх спричиняють, зумовлюють актуальність пошуку нових засобів і методів подолання кисневої недостатності.

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 (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 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;

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

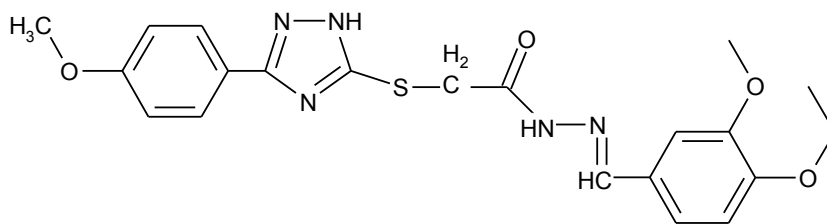
молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3, -2 і -1;

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 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.

Поставлена задача вирішується тим, що (E)-N'-(4-етокси-3-метоксибензиліден)-2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідразид в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу має метоксифенільний замісник, а при C₃ атомі ядра 1,2,4-триазолового циклу містить ацетогідразидну групу, 4-етокси-3-метоксибензиліденгідрозидний залишок а також має в своєму складі двовалентний атом сірки і має формулу:



Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідрозиду та 4-етокси-3-метоксибензальдегіду у середовищі ацетатної кислоти при кімнатній температурі.

5 Приклад.

До розчину 0,01 моль відповідного 2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідрозиду в 30 мл концентрованої ацетатної кислоти додають 0,01 моль 4-етокси-3-метоксибензальдегіду, суміш залишають при кімнатній температурі на 12 годин, осад сполуки відфільтровують, промивають ефіром і висушують. Отриманий іліденгідрозид 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетатної кислоти являє собою жовту кристалічну речовину важко розчинну у воді і органічних розчинниках.

Для аналізу сполука, що заявляється очищена з суміші диметилформамід - вода 1:1.

Знайдено, % С 49,82; Н 3,95; N 15,24; S 12,56. $C_{21}H_{23}N_5O_4S$.

Вирахувано, % С 57,13; Н 5,25; N 15,86; S 7,26.

15 В 14- спектрах заявленої сполуки наявні смуги "Амід I" при 1668 см^{-1} , що характеризують С=О-групи, подвійні смуги "Амід II" в межах 1598 см^{-1} , що характеризують коливання NH- і С-N-груп.

20 Антигіпоксичну активність похідних 1,2,4-триазолу вивчали при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією, яку відтворювали розміщенням шурів 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 в дозі 100 мг/кг.

25 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 LD_{50} .

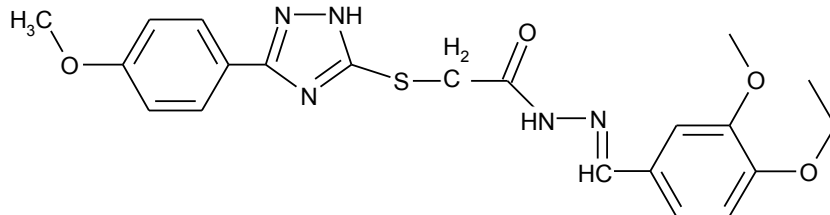
Таблиця

| № з/п | Речовина | Активність, % |
|-------|--|---------------|
| 1 | Контроль - NaCl 0,9 % | 100,00 |
| 2 | (E)-N'-(4-етокси-3-метоксибензиліден)-2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідрозид | 125,41 |
| 3 | Пентоксифілін | 116,59 |

30 З результатів дослідження видно, що (E)-N'-(4-етокси-3-метоксибензиліден)-2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідрозид кислота має більші показники антигіпоксичної активності.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35 (E)-N'-(4-етокси-3-метоксибензиліден)-2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідрозид формули:



що виявляє антигіпоксичну активність.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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