



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94480** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**C07D 249/00**  
**A61K 31/41** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

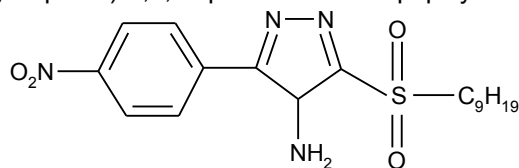
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2014 06745</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>16.06.2014</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.11.2014</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.11.2014, Бюл.№ 21</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Щербак Марина Олексіївна (UA),</b> <b>Каплаушенко Андрій Григорович (UA),</b> <b>Бленічев Ігор Федорович (UA),</b> <b>Абрамов Андрій Володимирович (UA),</b> <b>Бухтіярова Ніна Вікторівна (UA),</b> <b>Моргунцова Світлана Андріївна (UA),</b> <b>Павлов Сергій Васильович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,</b> пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), <b>Щербак Марина Олексіївна,</b> вул. Республіканська, 185, кв. 81, м. Запоріжжя, 69067 (UA), <b>Каплаушенко Андрій Григорович,</b> вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA), <b>Бленічев Ігор Федорович,</b> пр. Ювілейний, 26, кв. 61, м. Запоріжжя, 69076 (UA), <b>Абрамов Андрій Володимирович,</b> вул. Кремлівська, 75, кв. 84, м. Запоріжжя, 69000 (UA), <b>Бухтіярова Ніна Вікторівна,</b> пр. Ювілейний 26, кв. 61, м. Запоріжжя, 69075 (UA), <b>Моргунцова Світлана Андріївна,</b> вул. Запорізька, 3, кв. 54, м. Запоріжжя, 69035 (UA), <b>Павлов Сергій Васильович,</b> вул. 40 років Радянської України, 15, кв. 22, м. Запоріжжя, 69006 (UA)</p>
--	---

(54) **3-(4-НІТРОФЕНІЛ)-5-(НОНІЛСУЛЬФОНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМІН, ЩО ВІЯВЛЯЄ АНТИГІПОКСИЧНУ ТА КАРДІОПРОТЕКТОРНУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

3-(4-Нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-триазол-4-амін формули:



що виявляє антигіпоксичну та кардіопротекторну активність.

UA 94480 U

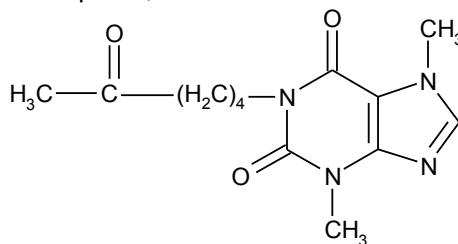


Корисна модель належить до медицини та фармації і може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-триазолу, що використовуються для фармакокорекції серцево-судинних захворювань (ішемій, інфарктів, інсультів) та різних видів гіпоксії (при недостатньому забезпеченні тканин киснем або порушенні його засвоєння), а також для підвищення стійкості організму до киснезалежних патологічних станів (шок, порушення мозкового кровообігу та ін), покращення мнестичної функції (процеси пам'яті) та ін.

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



Дана речовина проявляє недостатньо високу антигіпоксичну дію.

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

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;

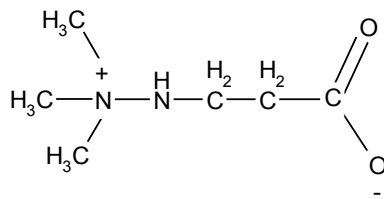
в структурі прототипу і сполуки, що заявляється, присутні групи C=N;

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.

Найбільш близьким, за хімічною структурою та результатом, аналогом за кардіопротекторною дією для речовини, що заявляється, є мілдронат (Mildronatum) (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 2. - С. 175-176) і має формулу:



Дана речовина проявляє недостатньо високу кардіопротекторну дію.

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

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

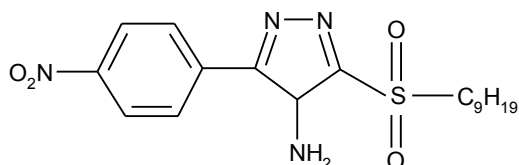
молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3,-2 і -1;

наявність в обох молекулах речовин атому Оксигену.

Така структура сполуки забезпечує: доступність реактивів для синтезу, більш просту методику отримання і має більший показник кардіопротекторної 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 та кардіопротекторну активність.

Поставлена задача вирішується тим, що 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-триазол-4-амін в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить 4-нітрофенільний радикал, при N<sub>4</sub> атомі ядра 1,2,4-триазолу - аміногрупу, а також має в своєму складі шестивалентний атом сірки і має формулу:



Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 3-алкілтіо-5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазолу та пероксиду водню у середовищі концентрованої кислоти ацетатної при температурі 50-60 °С.

5 Приклад.

До суміші 0,01 моль (3,63 г) 5-(4-нітрофеніл)-3-(нонілтіо)-1,2,4-триазол-4-аміну у 20 мл концентрованої кислоти ацетатної додають 0,05 моль (5,30 мл) розчину пероксиду водню. Залишають на 5 діб. Осад відфільтровують. Вихід складає 3,24 г (82 % в розрахунку на 5-(4-нітрофеніл)-3-(нонілтіо)-1,2,4-триазол-4-амін. Коричнева кристалічна речовина з  $T_{пл}$  141-142 °С (з ізопропанолу), мало розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 51,59; Н 6,30; N 17,73; S 8,14;  $C_{17}H_{25}N_5O_4S$ .

Вирахувано, % С 51,6; Н 6,32; N 17,72; O 16,20; S 8,10.

В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання C=N-групи у циклі при 1485  $cm^{-1}$ , C-S-групи при 623  $cm^{-1}$ , симетричної  $CH_2$ -групи при 2841  $cm^{-1}$ , асиметричної  $CH_2$ -групи при 2920  $cm^{-1}$ , симетричної  $NO_2$ -групи при 1348  $cm^{-1}$ , асиметричної  $NO_2$ -групи при 1535  $cm^{-1}$  ароматичної групи при 1611  $cm^{-1}$  та  $-R_2-SO_2$ -групи при 1152  $cm^{-1}$ .

Антигіпоксичну активність 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-триазол-4-аміну 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. 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 в дозі 1/10 від  $LD_{50}$ .

Таблица 1

№ з/п	Речовина	Активність, %
1	Контроль - NaCl 0,9 %	100,00
2	3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-триазол-4-амін	137,36
3	Пентоксифілін	116,59

З результатів дослідження видно, що 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-триазол-4-амін має більші показники антигіпоксичної активності у порівнянні з Пентоксифіліном.

Дослідження кардіопротекторної активності проводили на моделі гострого інфаркту міокарда у щурів. Кардіопротекторну активність оцінювали по зниженню летальності, поліпшенню показників ЕКГ, зниженню гіперферментемії кардіоспецифічних ізоензимів, підвищенню активності антиоксидантних ферментів і зниженню маркерів оксидативного стресу. Препарат порівняння та досліджувані речовини вводили 3-и кратно протягом доби паралельно з формуванням інфаркту внутрішньошлунково у вигляді суспензії з твіном-80 за 30 хв. до ін'єкції пітуітрину та ізадрину: у дозі 50 мг/кг. Референс - препарат мілдронат вводили в біоеквівалентній дозі - 100 мг/кг

У кожній групі було по 10 тварин. У тварин реєструвалася ЕКГ шляхом накладання на кінцівки голчастих електродів за загальноприйнятою схемою в стандартних відведеннях під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг/кг). Аналіз ЕКГ проводився на комп'ютерному аналізаторі CardioCom-2000plus (ХАІ-медика, Україна). Як електрокардіографічний критерій ефективності проти ішемічної дії препаратів використовувався метод ЕКГ картування з розрахунком показників сумарного ступеня зміщення сегмента ST щодо ізолінії (EAST). Про ішемічне пошкодження міокарда судили по гіперферментемії серцевого ізоензиму креатинфосфокінази (МВ-КФК). Активність МВ-КФК в сироватці крові визначали після хроматографічного розділення, по оптичному тесту Варбурга.

Таблиця 2

Групи тварин	Смертність тварин, %	МВ-КФК, мМол/л/г	Сумарне відхилення ST від ізолінії (мВ)
Інтактна (n=10)	0	0,05±0,001	0
ІМ (контрольна) (n=10)	(10/4)40	0,22±0,007	221±36
ІМ+3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-триазол-4-амін, 50 мг/кг (n=10)	(10/1)90 <sup>*1</sup>	0,10 <sup>*0,002</sup> <sup>*1</sup>	97±10,5 <sup>*1</sup>
ІМ+ мілдронат, 100 мг/кг (n=10)	(10/3) 30	0,17±0,002 <sup>*</sup>	121±15 <sup>*</sup>

Примітка:

\* - P < 0,005 по відношенню до контрольної групи

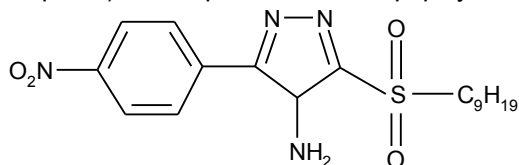
<sup>1</sup> - P < 0,005 по відношенню до групи мілдронату

З результатів дослідження видно, що 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-триазол-4-амін має більші показники кардіопротекторної активності у порівнянні з мілдронатом.

5

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

3-(4-Нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-триазол-4-амін формули:



10 що виявляє антигіпоксичну та кардіопротекторну 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