



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98922** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
C07D 249/00
A61K 31/41 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

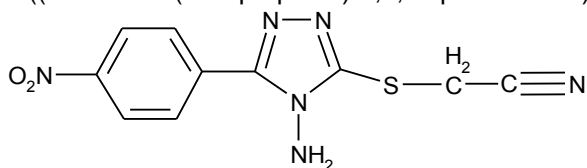
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 13063</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): Щербак Марина Олексіївна (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), Щербак Марина Олексіївна, вул. Республіканська, 185, кв. 81, м. Запоріжжя, 69067 (UA), Каплаушенко Андрій Григорович, вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA), Пругло Євген Сергійович, пр. Маяковського, 24-а, кв. 75, м. Запоріжжя, 69035 (UA)</p>
---	--

(54) 2-((4-АМІНО-5-(4-НІТРОФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТОНИТРИЛ, ЩО ВИЯВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

2-((4-Аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетонітрил, формули:



що виявляє діуретичну активність.

UA 98922 U

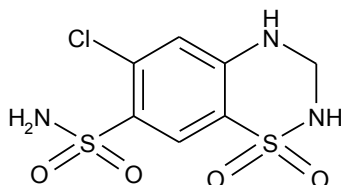
Корисна модель належить до медицини та фармації і може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-тріазолу, що використовуються для фармакокорекції артеріальної гіпертензії та при захворюваннях серцево-судинної системи, печінки та нирок, що супроводжуються набряками.

5 Сьогодні на фармацевтичному ринку України зареєстровано 29 препаратів сечогінної дії, які представляють усього 8 діючих речовин і їхніх комбінацій. Широко представлені препарати гідрохлоротіазиду, фуросеміду і спіронолактону.

Проте, вищевказані лікарські засоби мають широкий спектр побічних дій: зневоднювання, падіння артеріального тиску, втрата свідомості, порушення сольового балансу, порушення серцевого ритму й багато інших неприємних наслідків (слабкість, головний біль, нудота й т.д.) а також порушення гормонального статусу.

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:

15



Дана речовина проявляє недостатньо високу діуретичну дію.

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

20 - 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;

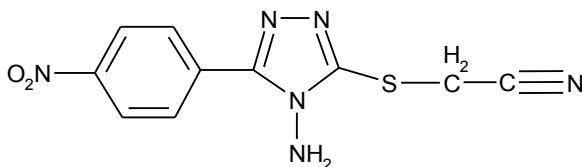
- наявність в обох молекулах речовин атому Оксигену.

- наявність в обох молекулах речовин вільної аміногрупи.

25 Така структура сполуки забезпечує: доступність реактивів для синтезу, більш просту методику отримання і має більший показник діуретичної активності.

В основу корисної моделі поставлена задача створення нової біологічно активної сполуки, що може знайти своє застосування при створенні оригінальних лікарських засобів в ряду 1,2,4-тріазолу і яка проявляє високу діуретичну активність.

30 Поставлена задача вирішується тим, що 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрил в положенні 5 ядра 1,2,4-тріазолу містить 4-нітрофенільний радикал, при N₄ атомі ядра 1,2,4-тріазолу - аміногрупу, а також має в своєму складі двовалентний атом Сульфуру і має формулу:



35

Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону з хлорацетонітрилом в середовищі спирту в присутності еквімолекулярної кількості натрій гідроксиду при температурі 60-70 °С.

40 Приклад

До суміші 0,01 моль (2,37 г) 5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону і 0,01 (0,04 г) моль натрій гідроксиду у 20 мл метанолу додають 0,01 моль (0,75 г) хлорацетонітрилу, кип'ятять протягом 30 хвилин до нейтрального середовища, фільтрують, розчинник випаровують. Вихід складає 1,65 г (60 % в розрахунку на 5-(2-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіон). Кристалічна речовина світло-коричневого кольору з T_{пл.} 178-182 °С, мало розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 43,34; Н 2,93; N 30,36; S 11,62. C₁₀H₈N₆O₂S.

Вирахувано, % С 43,48; Н 2,90; N 30,43; О 11,59; S 11,59.

50 В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання С=N-групи у циклі при 1465 см⁻¹, смуги поглинання С=N-групи при 2239 см⁻¹, С-S-групи при 680 см⁻¹, ароматичної групи при

1617 cm^{-1} , симетричної NO_2 -групи при 1345 cm^{-1} , асиметричної NO_2 -групи при 1540 cm^{-1} та NH_2 -групи при 3351 cm^{-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 4 годин. Як препарат порівняння було використано гіпотіазид.

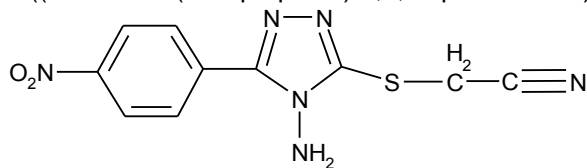
Таблиця

№ з/п	Речовина	Активність, %
1	Контроль	100
2	Гіпотіазид	171,43
3	2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетонітрил	187,65

15 З результатів (див. табл.) дослідження видно, що 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетонітрил має більші показники діуретичної активності у порівнянні з гіпотіазидом.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

2-((4-Аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетонітрил, формули:



20 що виявляє діуретичну активність.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601