



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98871** (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

(21) Номер заявки: **u 2014 12623**
(22) Дата подання заявки: **24.11.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **12.05.2015**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.05.2015, Бюл.№ 9**

(72) Винахідник(и):
Самелюк Юрій Геннадійович (UA),
Каплаушенко Андрій Григорович (UA),
Бсленічев Ігор Федорович (UA),
Абрамов Андрій Володимирович (UA),
Бухтіярова Ніна Вікторівна (UA),
Моргунцова Світлана Андріївна (UA),
Павлов Сергій Васильович (UA)

(73) Власник(и):
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA),
Самелюк Юрій Геннадійович,
бул. Шевченка, 45, кв. 18, м. Запоріжжя, 69067 (UA),
Каплаушенко Андрій Григорович,
вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA),
Бсленічев Ігор Федорович,
пр. Ювілейний, 26, кв. 61, м. Запоріжжя, 69076 (UA),
Абрамов Андрій Володимирович,
вул. Кремлівська, 75, кв. 84, м. Запоріжжя, 69000 (UA),
Бухтіярова Ніна Вікторівна,
пр. Ювілейний 26, кв. 61, м. Запоріжжя, 69076 (UA),
Моргунцова Світлана Андріївна,
вул. Запорізька, 3, кв. 54, м. Запоріжжя, 69035 (UA),
Павлов Сергій Васильович,
вул. 40 років Радянської України, 15, кв. 22, м. Запоріжжя, 69006 (UA)

(54) ПРОПІЛ 2-(5-(3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНІЛ)-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАМІДАТ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ НЕЙРОПРОТЕКТОРНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

Пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідат проявляє нейропротекторну активність.

UA 98871 U

Корисна модель належить до медицини та ветеринарії, а саме до фармації, і може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-триазолу, які проявляють виражену нейропротекторну дію.

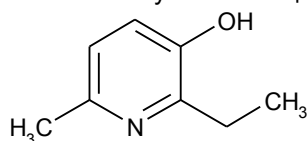
В останні роки відзначається зростання поширеності судинних захворювань, в тому числі гострих порушень мозкового кровообігу. Ішемічне пошкодження головного мозку супроводжується важкими неврологічними розладами, такими як порушення когнітивних, моторних, вербальних та інших функцій ЦНС [2-5]. Щорічно в світі переносять інсульт близько 6 млн. чоловік. Спостерігається збільшення поширеності інсульту в осіб працездатного віку - до 65 років. Згідно з міжнародними епідеміологічними дослідженнями (World Development Report) у світі від інсульту щорічно помирають 4,7 млн. чоловік. У більшості країн інсульт посідає 2-3 місце в структурі загальної смертності населення, в нашій країні - друге, поступаючись лише кардіоваскулярній патології. Інсульт посідає перше місце, як причина стійкої втрати працездатності. Серед усіх видів інсультів переважають ішемічні ураження мозку.

При ішемічному ураженні мозку в результаті зниження мозкового кровотоку відбувається порушення функції дихального ланцюга мітохондрій та енергетичного обміну, глутаматна "ексайтотоксичність", порушення іонного гомеостазу клітини з підвищенням внутрішньоклітинного вмісту іонів кальцію, лактат-ацидозом, активацією внутрішньоклітинних ферментів, підвищенням синтезу NO, розвитком оксидативного стресу, експресією генів, аноксичною деполаризацією мембран і смертю клітини.

Тому пошук способів фармакологічної корекції цих порушень, а також препаратів, що знижують ступінь нейродегенерації при ішемії мозку, є актуальним завданням сучасної фармакології.

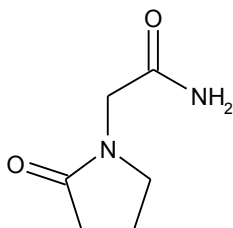
На сьогодні є дані про те, що похідним 1,2,4-триазолу притаманні нейропротекторні властивості, які проявляють і відомі нейропротектори, але перевага похідних триазолу полягає в тому, що вони мають вищі показники активності, низьку гостру токсичність та майже не призводять до побічної дії.

Відомим аналогом речовини, що заявляється, за фармакологічним ефектом є Мексідол, що має високу нейропротективну активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XV.: Новая Волна, 2005-178 с.), він широко застосовується в медичній практиці і має формулу:



Даний лікарський засіб має нейропротективну дію, однак, даний препарат протипоказаний хворим, що мають високу чутливість до компонентів мексідолу. Також протипоказаний даний препарат хворим з печінковою і нирковою недостатністю.

Найближчим аналогом для речовини, що заявляється, є Пірацетам, що виявляє нейропротективну активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XV.: Новая Волна, 2005. - 113 с.), і має формулу:



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

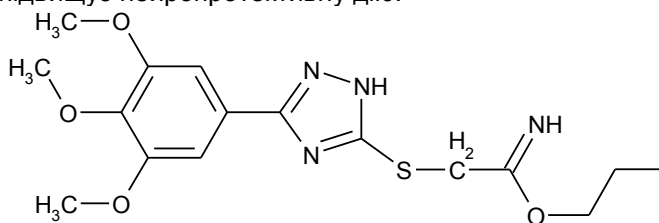
- присутність в молекулах обох сполук п'ятичленного гетероциклу з вираженими ароматичними властивостями;
- молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3, -2 і -1.
- присутність карбонільної групи в обох сполуках.

Але найближчий аналог у порівнянні зі сполукою, що заявляється, виявляє менші показники нейропротекторної активності.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення нової малотоксичної та високоєфективної сполуки, що може знайти своє застосування при створенні оригінальних лікарських засобів в ряду 5-(-метоксифеніл)-1,2,4-триазолів з вираженою нейропротективною дією.

Поставлена задача вирішується тим, що 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідат в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить 3,4,5-триметоксифенільний замісник,

та при C₃ атомі ядра 1,2,4-триазолу пропілацетамідатний залишок, введення якого в структуру триазолового циклу підвищує нейропротективну дію:



Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетонітрилу та безводного пропанолу в середовищі хлороформу при насиченні током сухого хлористого водню до двомольного привісу.

Приклад:

В колбу Бунзена, на бічну трубку якої була одягнена хлоркальцієва трубка, містився розчин 0,01 моль 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетонітрилу в 15 мл. хлороформу і 25 мл. абсолютного спирту. Колба закривалася пробкою, через яку до дна проходила скляна трубка, що з'єднується з осушувальними стаканами. Суміш охолоджувалася в екскаторі, заповненому льодом до температури -5 °С, і через неї пропускався струм сухого хлористого водню, приріст ваги якого зрештою становив 2 моль з надлишком на 1 моль відповідного 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетонітрилу. Після закінчення насичення хлористим воднем реакційну суміш залишали в холодильній камері при температурі 0 °С. На другу добу випадали кристали світло коричневого кольору, розчинні в органічних розчинниках і погано розчинні у воді. Речовину промивали діетиловим ефіром, висушували. Для аналізу речовини були перекристалізовані з етанолу.

Знайдено, % С 52,41; Н 6,07; N 15,32; S 8,17. C₁₆H₂₂N₄O₄S.

Вираховано, % С 52,44; Н 6,05; N 15,29; S 8,75.

Індивідуальність синтезованої речовини було встановлено за допомогою ультра високоєфективної рідинної хроматографії, молекулярну масу за допомогою моно квадрупольного мас-детектора. ПМР спектри сполуки, що заявляється, відповідають розрахунковим даним.

Експериментальна частина виконана на білих щурах лінії Вістар обох статей, масою 180-230 г. Усі тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування віварію, при природній зміні дня і ночі. Щури отримані з розплідника ІФТ АМН України. Всі експериментальні процедури та оперативні втручання здійснювали відповідно до "Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях".

Двосторонню перев'язку загальних сонних артерій виконували під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг), з використанням хірургічного доступу шляхом виділення сонних артерій і одномоментного накладення на них шовкової лігатури. Для вивчення дії препаратів окремим групам (по 20 тварин у кожній групі) тварин вводили: 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідат у дозі 50 мг/кг, пірацетам - 500 мг/кг внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду на 1 % крохмального слизу в перебігу всього терміну спостереження (4 доби).

Для оцінки тяжкості ішемічного ушкодження головного мозку та ефективності фармакокорекції проводились біохімічні дослідження на 4-у добу експерименту. На 4-у добу експерименту через 1 годину після введення препаратів щурів декапетировали під легким ефірним наркозом і у них витягували головний мозок, кожну півкулю якого промивали в охолодженому фізіологічному розчині (+ 4 °С) і гомогенізували в рідкому азоті в ступці. Точну наважку поміщали в 0,15 м КС1 (кінцеве розведення 1:10) Цитоплазматичну фракцію виділяли методом диференціального центрифугування на рефрижераторній центрифугі Sigma 3-30k (Німеччина) при 1000 г 10 хв. потім при 14000 г 10 хв при +4 °С

Таблиця 1

Вплив досліджуваних препаратів на виживаність та розвиток неврологічного дефіциту тварин в різні періоди гострого порушення мозкового кровообігу

Група тварин	Середній бал за шкалою С.Р. McGrow		% виживших тварин
	На 1-шу добу	На 2-гу добу	4-ту добу
Контроль (ОНМК)	9,70±1,41	16,8±1,88	30 (6/20)
ОНМК + Ю-92,50 мг/кг	8,11±1,72*	9,5±1,35* ¹	60* (6/10)
ОНМК + Пірацетам, 500 мг/кг	9,00±1,32	13,5±1,28*	50* (5/10)
Інтакт (хибнооперовані тварини)	0,10±0,02	0,0±0,00	100 (7/7)

В чисельнику - кількість виживших тварин на 4-ту добу експерименту; в знаменнику - кількість прооперованих тварин на 1-шу добу експерименту

* - $p < 0,05$ по відношенню до групи контролю;

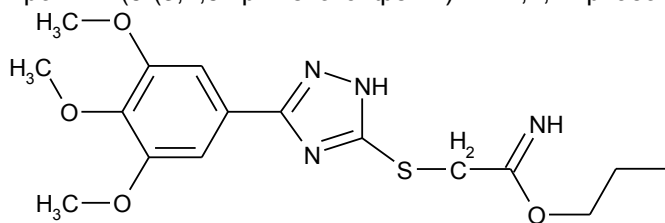
¹ - $p < 0,05$ по відношенню до групи пірацетама

Таким чином сполука, що заявляється має вищі показники нейропротективної дії, та може знайти застосування в фармацевтичній галузі як оригінальний лікарський засіб, похідний 1,2,4-триазолу.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідат, формули:



10

що проявляє нейропротекторну активність.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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