

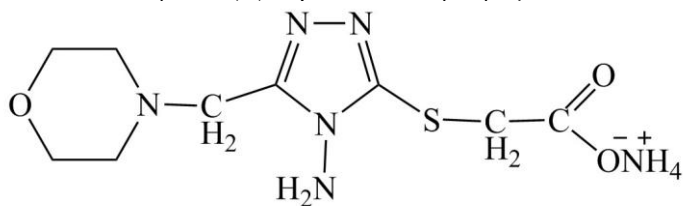


УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115003** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 413/06** (2006.01)**A61K 31/5377** (2006.01)**A61P 1/16** (2006.01)**C07D 249/12** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2016 09923****(22)** Дата подання заявки: **27.09.2016****(24)** Дата, з якої є чинними
права на винахід: **28.08.2017****(41)** Публікація відомостей
про заяву: **27.03.2017, Бюл.№ 6****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **28.08.2017, Бюл.№ 16****(72)** Винахідник(и):**Книш Євгеній Григорович (UA),
Панасенко Олександр Іванович (UA),
Киричко Борис Павлович (UA),
Звенігородська Таміла Владиславівна (UA),
Щербина Роман Олександрович (UA)****(73)** Власник(и):**Книш Євгеній Григорович,
вул. Дніпровські пороги, буд. 35, кв. 146, м.
Запоріжжя, 69121 (UA),
Панасенко Олександр Іванович,
вул. Дніпровські пороги, буд. 35, кв. 152, м.
Запоріжжя, 69121 (UA),
Киричко Борис Павлович,
вул. Панянка, буд. 65-б, кв. 185, м. Полтава,
36022 (UA),
Звенігородська Таміла Владиславівна,
вул. Нижньофабриканська, буд. 4, м. Полтава,
36003 (UA),
Щербина Роман Олександрович,
вул. Ладозька, буд. 19, кв. 42, м. Запоріжжя, 69121
(UA)****(74)** Представник:**Щербина Роман Олександрович****(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Білай І.М. ДОСЛІДЖЕННЯ
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ N-
ЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ НА МОДЕЛІ
ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ / І.М. Білай,
Є.О. Михайлюк // Запоріжський Медичинський
журнал. – 2012. – №4 (73). – С. 88-90
Щербина Р.О. ДОСЛІДЖЕННЯ
АКТОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ
4-R-3-(МОРФОЛІНОМЕТИЛЕН)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-
ТІОЛУ / Р. О. Щербина, Є. В. Капелянович, Є. С.
Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Одеський
медичний журнал. – 2014. – № 6 (146). – С. 19-22
Аксьонова І.І. АКТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ
СОЛЕЙ 2-((4-АМІНО-5-R1-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-
ІЛ)ТІО)ОЦТОВИХ КИСЛОТ / І.І. Аксьонова, Є.С.
Пругло, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Одеський
медичний журнал. – 2015. - № 3 (149). – С. 16-19
UA 1988 A1; 20.12.1994
UA 87184 C2; 25.02.2009**(54) АМОНІЮ 2-((4-АМІНО-3-(МОРФОЛІНОМЕТИЛЕН)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТ, ЯКИЙ МАЄ
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНУ АКТИВНІСТЬ****(57)** Реферат:

UA 115003 C2

Винахід належить до фармації, медицини та ветеринарії. Заявляється амонію 2-((4-аміно-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетат

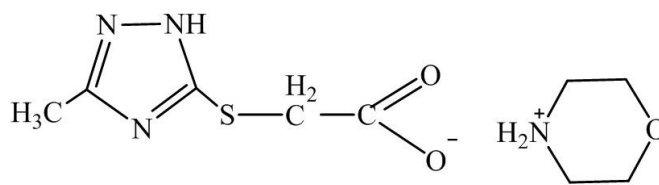


який має гепатопротекторну активність.

Винахід належить до фармації, медицини та ветеринарії і може бути використаний у створенні нових біологічно активних сполук у ряді похідних 1,2,4-триазолу та застосовуватися при лікуванні гепатитів різних етіологій, які супроводжуються руйнуванням гепатоцитів та підвищенням активності ферментів печінки в сироватці крові.

Сучасна медична та фармацевтична наука створює ліки, які здатні впливати безпосередньо на причини захворювань. Наряду з цим, етіологія багатьох захворювань гепатобіліарної системи на сьогоднішній день досконально не досліджена. Сучасний вітчизняний фармринок налічує значну кількість гепатотропних засобів з гепатопротекторними властивостями. Проте, відомий досвід їх застосування вказує, що широко використовувані препарати, які здатні діяти на гепатобіліарну систему, здатні спричиняти різні варіанти ускладнень, а найсучасніші засоби проявляють значні побічні ефекти. Тому велику зацікавленість у пошуку вискоєфективних та безпечних гепатопротекторних засобів викликають гетероциклічні системи, зокрема похідні 1,2,4-триазолу.

Прототипом речовин, похідного 1,2,4-триазолу, що заявляються, є морфолінію 5-метил-1,2,4-триазол-3-ілітіоацетат, що виявляє гепатопротекторну, ранозагоюючу і протівірусну активність (пат. України № 1988 від 22.12.86 р., опубл. 20.12.94 р., МПК C07D 413/12, A61K 31/41, A61K 31/535). Торгове найменування Тіотриазолін® (Arterium), формули:



що використовується як кардіопротектор та гепатопротектор та має антиоксидантну, мембраностабілізуючу, антиішемічну, антиаритмічну, імуномодулюючу, протівірусну та регенеративну дію (Тіотриазолін – гордість отечественной медицины и фармации. Митник З. Н., Колесник Ю. М. // Запорожский медицинский журнал, 2010, Т. 12, № 5. – С. 7-9.)

Найближчий аналог хоча і виявляє гепатопротекторну активність, однак її величина поступається показникам запропонованої речовини. Крім того, збільшення дози тіотриазоліну приводить до зниження функцій імунної системи організму і зниженню його резистентності.

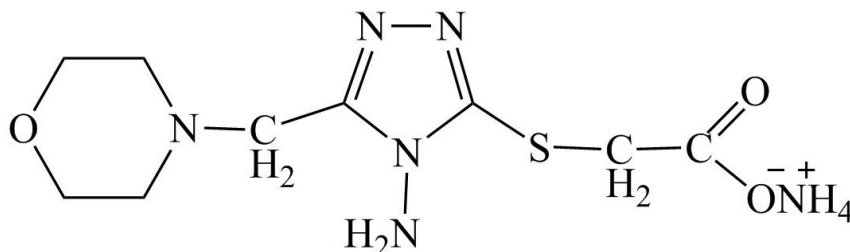
В основу винаходу поставлено задачу створення нових біологічно активних сполук у ряді 1,2,4-триазолу, які мають гепатопротекторну активність.

Суттєві ознаки прототипу і винаходу, що збігаються, є такі:

- В структурі прототипу і винаходу присутнє ядро 1,2,4-триазолу.
- Наявність в структурі карбоксильної групи.
- Наявність в структурі залишку морфолінію.
- Молекули даних речовин містять у своєму складі двовалентний атом сульфуру.

Поставлена задача вирішується тим, що створено нову похідну 1,2,4-триазолу, що проявляють гепатопротекторну дію:

Амонію 2-((4-аміно-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)оцтової кислоти, який містить морфолінометиленовий замісник за C₅-положенням ядра 1,2,4-триазолу, залишок оцтової кислоти, зв'язаний з ядром 1,2,4-триазолу атомом сульфуру, та катіон амонію і має формулу:



Сполуку, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 2-((4-аміно-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)оцтової кислоти із гідроксидом амонію.

Приклад

До 0,01 моль 2-((4-аміно-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)оцтової кислоти (2,73 г) додають 30 мл гідроксиду амонію. Поступово нагрівають до розчинення осаду, розчинник випаровують. Для аналізу сполука очищена перекристалізацією з і-пропанолу.

Кристалічна речовина білого кольору з Тпл. 198-200 °С, добре розчинна у воді, мало розчинна у метанолі, н-пропанолі, н-бутанолі та в неполярних розчинниках.

Вихід амонію 2-((4-аміно-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетат складає 93 %.

Вирахувано, %: С - 37,23, Н - 6,25, N-28,95, S-11,04.

Знайдено, %: С - 37,29, Н - 6,27, N-28,97, S-11,03.

- 5 В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання –C–S–групи при 692 см^{-1} , вільної аміногрупи при 3447 см^{-1} , симетричні (1405 см^{-1}) і асиметричні (1563 см^{-1}) смуги коливання -COO- групи.

- 10 Для дослідження гепатопротекторної властивості було сформовано шість груп клінічно здорових безпородних самців білих мишей (n=6). Протягом семи днів їм вводили внутрішньом'язово амонію 2-((4-аміно-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетат в дозі 6 мг на тварину. Для досліджень відбирали сироватку крові до введення препаратів та на першу, третю та сьому добу експерименту. В сироватці крові визначали загальний білок, глюкозу, (5-ліпопротеїди, загальний холестерин, загальний білірубін, активність АлАТ, АсАТ та СОД за стандартними методами [Методи клінічних експериментальних досліджень в медицині / Беркало Л.В., Бобрович О.В., Боброва Н.О. та ін.; Під редакцією Кайдашева І.П. -

15 Полтава: Полімет, 2003-320 с.].

Результати дослідження наведені у таблиці.

Таблиця

Динаміка окремих біохімічних показників сироватки крові білих мишей після введення сполуки амонію 2-((4-аміно-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетату, $M \pm m$, n=6

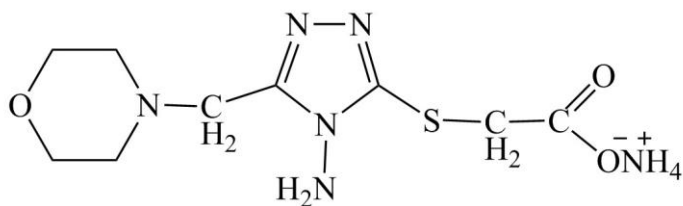
Показник	До введення сполуки	Після введення препарату		
		Перша доба	Третя доба	Сьома доба
Загальний білок, г/л	$57 \pm 5,1$	$58,4 \pm 4,32$	$60,2 \pm 3,8$	$64,7 \pm 4,4$
Глюкоза, ммоль/л	$5,3 \pm 0,14$	$5,2 \pm 0,32$	$4,3 \pm 0,22^{**}$	$3,7 \pm 0,14^{***}$
р-ліпопротеїди, г/л	$5,8 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,42$	$5,5 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,2^*$
Загальний холестерин, ммоль/л	$2,3 \pm 0,21$	$2,34 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,23^{**}$
Загальний білірубін, г/л	$70,3 \pm 3,5$	$69,42 \pm 5,3$	$64,7 \pm 4,4$	$57 \pm 4,1^*$
АлАТ, ммоль/л/год.	$0,42 \pm 0,032$	$0,39 \pm 0,024$	$0,41 \pm 0,013$	$0,38 \pm 0,04$
АсАТ, ммоль/л/год.	$0,57 \pm 0,04$	$0,542 \pm 0,011$	$0,54 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,021$
СОД, ммоль/л/год.	$111,1 \pm 8,6$	$125,3 \pm 9,4$	$157,2 \pm 12,3^*$	$169 \pm 7,04^{**}$

- 20 Примітка: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ порівняно з показниками до введення сполуки.
- За використання сполуки амонію 2-((4-аміно-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетату на білих мишах реєстрували достовірне підвищення активності СОД на третю ($p < 0,05$) та на сьому добу ($p < 0,01$) експерименту. З третьої доби в сироватці крові білих мишей знижувався рівень глюкози з $5,3 \pm 0,14$ ммоль/л до $4,3 \pm 0,22$ ммоль/л ($p < 0,01$) та на сьому добу становив $3,7 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,01$). На сьому добу експерименту реєстрували достовірне
- 25 зниження рівня загального білірубину з $70,3 \pm 3,5$ г/л до $57 \pm 4,1$ г/л ($p < 0,05$), загального холестерину з $2,3 \pm 0,21$ ммоль/л до $1,1 \pm 0,23$ ммоль/л ($p < 0,05$) та (β-ліпопротеїдів з $5,8 \pm 0,3$ г/л до $4,9 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,05$). Ці показники характеризують холестеринсинтетичну та глюкозосинтетичну функції печінки.
- 30 Таким чином, амонію 2-((4-аміно-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетат проявляє гепатопротекторну активність.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

Амонію 2-((4-аміно-3-(морфолінометилден)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетат:



який може бути застосований як гепатопротектор.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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