



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119270** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
C07D 249/00
A61K 31/41 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 00391	(72) Винахідник(и): Дуда Сергій Михайлович (UA), Стецюра Андрій Олексійович (UA), Акіменко Андрій Павлович (UA)
(22) Дата подання заявки: 16.01.2017	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.09.2017	(73) Власник(и): Дуда Сергій Михайлович, просп. Маяковського, 41/1, кв. 488, м. Київ, 02232 (UA), Стецюра Андрій Олексійович, бул. Верховної Ради, 21-А, кв. 9, м. Київ, 02094 (UA), Акіменко Андрій Павлович, вул. Матеюка, 13, кв. 77, м. Київ, 02156 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2017, Бюл.№ 18	

(54) МОРФОЛІНІЮ 2-(5-(4-ПІРИДИЛ)-4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТ ЯК АКТОПРОТЕКТОРНИЙ ЗАСІБ

(57) Реферат:

Морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат як актопротекторний засіб.

UA 119270 U

Корисна модель стосується фармації, медицини та ветеринарії 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 церебропротекторну дію.

Актуальність впровадження нових церебропротекторних засобів підкреслюється необхідністю корекції одразу декількох патологічних станів, що впливають на роботу головного мозку. Так, наприклад, гіпоксія, викликана широкосмуговою вібрацією, продовжує займати одне з ведучих місць серед усіх професійних захворювань. Ризик її розвитку зростає наряду зі збільшенням інтенсивності та тривалості дії вібраційного фактора. Шкідливий вплив вібраційного фактора підсилюють шум, охолодження, перевтома, значна м'язова напруга. Джерелом вібрації є транспорт, а також широко застосовані в промисловості, будівництві, сільському господарстві та в побутових цілях пневматичні, електричні та ручні механізовані інструменти, різне обладнання, станки та т. ін. Другим важливим фактором церебропротекції є зниження загального рівня втомлюваності під дією означених лікарських препаратів. На сьогоднішній день на Українському фармацевтичному ринку зареєстровано чимало препаратів, що мають прямий активуючий вплив на навчання, покращують пам'ять та розумову діяльність, а також підвищують стійкість головного мозку від агресивного зовнішнього впливу.

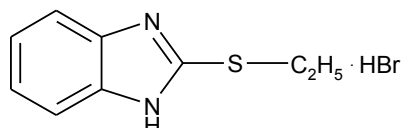
До церебропротекторних засобів відносять в першу чергу пірацетам та його аналоги (антирацетам, оксирацетам, прамирацетам, етирацетам та ін.), піридитол (енцефабол), ацефен (меклофеноксат), а також деякі препарати, структурно пов'язані з гамма-аміномасляною кислотою (ГАМК) (аміналон, натрію оксибутират, пантогам, фенібут, фенотропіл, пікамілон та ін.).

Деякі препарати-похідні 1,2,4-триазолу, здатні проявляти різні види фармакологічної дії, такі як актопротекторна, антиоксидантна, антигіпоксична та протинабрякова, в тому числі викликана широкосмуговою вібрацією, що в комбінації в свою чергу можуть забезпечувати церебропротективну дію.

До списку найбільш активних синтетичних актопротекторів входять препарати-похідні бензімідазолу (бемітил, етомерзол) і похідні адамантану (бромантан). З цих препаратів в Україні зареєстрований тільки бемітил, а в загальному в клінічну практику увійшли поки лише бемітил і бромантан (останній нещодавно був заборонений як допінговий препарат).

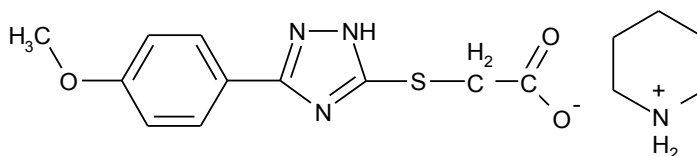
Слід зазначити, що застосування вищевказаних засобів може призвести до небажаних побічних ефектів, таких як нудота, блювання, неприємні відчуття в області шлунка, головний біль, гіперемія обличчя.

Найбільш близьким аналогом речовини, що заявляється, по фармакологічному ефекту є 2-етилтіобензімідазолу гідробромід (Vemithylum), що має високу актопротекторну активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 1. - 122 с.), він широко застосовується в медичній практиці і має формулу:



Даний лікарський засіб має актопротекторну дію, однак, даний препарат протипоказаний при гіпоглікемії та потребує особливих умов зберігання, оскільки розкладається під дією світла. Окрім цього 2-етилтіобензімідазолу гідробромід не забезпечує антигіпоксичну дію, викликану широкосмуговою вібрацією, що значно обмежує коло цільових споживачів.

Найближчим аналогом для речовини, що заявляється, є піперидин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (Патент України на корисну модель № 88316 МПК (2014.01), C07D 249/00, A61K 31/41 (2006.01), піперидин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє актопротекторну активність) - 2014. - № 5, і має формулу:



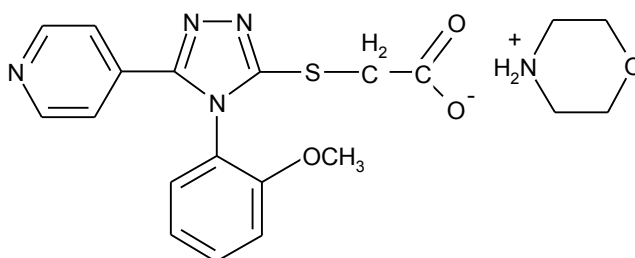
Суттєві ознаки найближчого аналога і корисної моделі, що збігаються, є такі:

- наявність в структурі нітрогеновмісного п'ятичленного гетероциклу - ядра 1,2,4-триазолу;
- присутність в молекулах обох сполук шестичлених насичених гетероциклів;
- наявність метоксифенільного радикалу в структурі ядра 1,2,4 триазолу
- присутність тіоацетатного аніонного залишку в обох сполуках.

5 Але найближчий аналог у порівнянні зі сполукою, що заявляється, виявляє менші показники актопротекторної активності, та не забезпечує антигіпоксичну дію, викликану широкосмуговою вібрацією. Крім того, сполука, що заявляється, на відміну від найближчого аналога простіша у одержанні.

10 В основу корисної моделі поставлено задачу створення нової малотоксичної та високоефективної сполуки, що може знайти своє застосування як оригінальна діюча речовина при виготовленні лікарських засобів в ряду 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілітіо)ацетатних кислот і має виражену церебропротективну дію.

15 Синтезована сполука відрізняється тим, що морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілітіо)ацетат в положенні 4 ядра 1,2,4-триазолу містить 2-метоксифенільний замісник, в положенні 5 піридиновий цикл, при C_3 атомі ядра 1,2,4-триазолу - 2-тіоацетатний залишок, введення якого в структуру триазолового цикла підвищує антиоксидантну дію та морфолінієву основу і має формулу:



20

Наявність піридинового залишку підвищує основні властивості сполуки і, разом зі зміною положення метоксифенільного радикала, впливає на біологічну дію сполуки, що заявляється, та на процес її метаболізму і виведення. Надати точний прогноз такого впливу на сучасному етапі розвитку хімії та біології неможливо.

25 Сполуку, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілітіо)ацетатної кислоти з морфоліном в спиртовому середовищі при температурі 78 °С.

Приклад.

30 В трилітрову колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 342 г (1М) 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіо)ацетатної кислоти, 1500 мл 96 % етанолу. Суміш при постійному перемішуванні нагрівають до кипіння, протягом 5 хвилин додають 87,1 г морфоліну, нагрівають 30 хвилин (до повного розчинення), охолоджують, випаровують на $\frac{3}{4}$ об'єму, охолоджують до 25 °С, додають 200 мл ацетону і залишають на 24 години. Осад відфільтровують і висушують на повітрі. Вихід складає 347,5 г (81 % в розрахунку на 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілітіо)ацетатну кислоту). Жовта кристалічна речовина з Тпл. 118-120 °С (із суміші етанол:ацетон 1:2) розчинна у воді, мало розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 55,87, Н 5,41, N 16,29, S 7,51. $C_{20}H_{23}N_5O_4S_1$.

Вирахувано, % С 55,93, Н 5,40, N 16,31, S 7,47.

40 В ІЧ-спектрах сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання $-C=N$ -груп при 1600 см^{-1} , $C-S$ -групи при 700 см^{-1} , $-C-O-C$ -групи при 1250 см^{-1} , $O=C$ -групи при 1690 см^{-1} , а також наявна смуга поглинання, характерна для солей карбонових кислот, що містять COO^- групу при 1410 см^{-1} .

45 Дослідження антигіпоксичної і протинабрякової активності мозку, викликаной широкосмуговою вібрацією, досліджували з метою встановлення об'ємної швидкості локального кровотоку, реактивності судин і напруги кисню в структурах мозку кори великих півкуль, таламуса і гіпоталамуса на фоні введення сполуки, що заявляється (морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілітіо)ацетату). Зниження тиску кисню викликали широкосмуговою вібрацією, яку відтворювали за допомогою сконструйованого стенду.

50 Для визначення об'ємної швидкості локального кровотоку, реактивності судин і напруги кисню в структурах мозку кори великих півкуль, таламуса і гіпоталамуса використовували голчаті платинові електроди. Імплантацію електродів в мозок здійснювали через отвори трепанацій методом стереотаксиса під етамінал-натрієвим наркозом. Напругу O_2 в мозку (pO_2)

реєстрували полярографічним методом за допомогою приладів "Фізіоблок-01" (табл. 2, 3). Вивчення водно-електролітного балансу здійснювали методом високочастотної електроімпедансометрії з подальшим обчисленням позаклітинного (R_1) (дод. Ж, табл. 3, 4) і внутрішньоклітинного (R_2) (дод. Ж, табл. 5, 6) опору. Зміни всіх показників оцінювали в % до початкових значень. Субстанцію сполуки, що заявляється (морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату) з розрахунку 100 мг/кг ваги розводили ізотонічним розчином натрію хлориду до 5 мл і вводили в вену вуха кролика безпосередньо перед початком дії вібрації, відразу після реєстрації контрольних показників. Динамічну реєстрацію pO_2 проводили протягом 2 год. дії вібрації, показників ізодно-електролітного балансу протягом 4 год. Статистичну обробку обчислених показників проводили з використанням критерію Ст'юдента.

Таблица 1

Динаміка напруження кисню (pO_2) в корі головного мозку

Дія/речовина	Зміна показника в +% відносно до початкового рівня, прийнятого за 100 %			
	30 хв	60 хв	90 хв	120 хв
Вібрація	0,02±0,01	-12,78±0,01	-17,94±0,05	-21,18±0,02
Тіотриазолін	3,48±0,01	4,00±0,05	4,31±0,06	3,95±0,08
морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	4,85±0,03	6,78±0,01	11,02±0,01	11,05±0,05

Таблица 2

Динаміка напруження кисню (pO_2) в гіпоталамусі

Дія/речовина	Зміна показника в +% відносно до початкового рівня, прийнятого за 100 %			
	30 хв.	60 хв.	90 хв.	120 хв.
Вібрація	-1,14±0,01	-4,10±0,06	-18,81±0,03	-29,05±0,06
Тіотриазолін	7,97±0,02	3,54±0,02	6,35±0,06	-1,88±0,04
морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	17,72±0,04	18,07±0,03	17,15±0,05	1,43±0,01

Таблица 3

Динаміка зовнішньоклітинного опору (R_1) в корі головного мозку

Дія/ речовина	Зміна показника в +% відносно до початкового рівня, прийнятого за 100 %			
	1 година	2 години	3 години	4 години
Вібрація	-26,78±0,08	-35,04±0,03	-38,19±0,05	-38,17±0,08
Тіотриазолін	2,07±0,05	6,51±0,08	5,08±0,09	1,34±0,08
морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	4,14±0,07	11,05±0,06	11,98±0,06	14,03±0,06

Таблиця 4

Динаміка зовнішньоклітинного опору (R_1) в гіпоталамусі

Дія/ речовина	Зміна показника в +% відносно до початкового рівня, прийнятого за 100 %			
	1 година	2 години	3 години	4 години
Вібрація	-16,98±0,09	-22,57±0,09	-24,11±0,06	-19,95±0,06
Тіотриазолін	0,97±0,03	7,84±0,06	6,93±0,06	9,17±0,03
морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	4,47±0,08	15,94±0,06	15,43±0,04	17,05±0,02

Таблиця 5

Динаміка внутрішньоклітинного опору (R_2) в корі головного мозку

Дія/ речовина	Зміна показника в +% відносно до початкового рівня, прийнятого за 100 %			
	1 година	2 години	3 години	4 години
Вібрація	-11,54±0,06	-15,48±0,05	-14,51±0,06	-13,33±0,06
Тіотриазолін	8,46±0,08	7,54±0,05	11,14±0,02	9,95±0,05
морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	10,86±0,05	11,43±0,09	14,58±0,05	18,45±0,06

Таблиця 6

Динаміка внутрішньоклітинного опору (R_2) в гіпоталамусі

Дія\речовина	Зміна показника в +% відносно до початкового рівня, прийнятого за 100 %			
	1 година	2 години	3 години	4 години
Вібрація	-7,45±0,02	-10,73±0,05	-12,84±0,03	-13,42±0,03
Тіотриазолін	1,35±0,01	4,98±0,02	4,05±0,04	3,99±0,03
морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	15,58±0,06	18,47±0,03	22,14±0,02	24,95±0,04

- 5 Дослідження актопротекторної активності морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату проводили на групі лінійних щурів самиць масою 200 г. При вивченні актопротекторної активності був використаний метод примусового занурення у воду з навантаженням 10 % від ваги щура. Навантаження фіксували біля основи хвоста тварин. Занурення виконували до виснаження, яке фіксували після 10-ти секундного занурення лабораторних тварин під воду. Температура води складала 30-35 °С. Досліджувану сполуку, а також еталон порівняння - піперидин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат вводили внутрішньочеревно за 1 год. до початку занурення тварин в дозі 100 мг/кг. Час запливу реєстрували в с. Для порівняння використовували також контрольну групу тварин, які отримували внутрішньочеревно фізіологічний розчин за 1 год. до занурення.

15

Таблиця 1

№ з/п	Речовина	Активність, %
1	Контроль - NaCl 0,9 %	100,00
2	піперидин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	135,23
3	морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	164,90

- 5 За результатами дослідження встановлено, що морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат має виражені актопротекторні властивості та перевищує активність еталону порівняння - піперидин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату на 29,67 % (табл. 1).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат як актопротекторний засіб.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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