



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **43391** (13) **U**
(51) МПК (2009)
C07D 231/00
C07D 249/00
A61K 31/41

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 2-(5-R-4-АРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТИ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ РІВЕНЬ ТРИГЛІЦЕРИДІВ В СИРОВАТЦІ КРОВІ

1

(21) u200903532

(22) 13.04.2009

(24) 10.08.2009

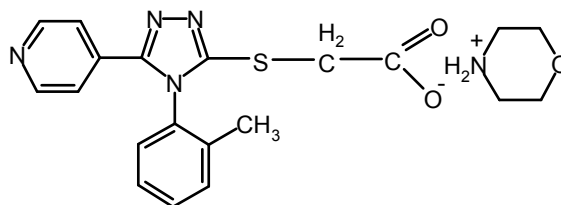
(46) 10.08.2009, Бюл. № 15, 2009 р.

(72) БІЛАЙ ІВАН МИХАЙЛОВИЧ, ПРУГЛО ЄВГЕН СЕРГІЙОВИЧ, КАПЛАУШЕНКО АНДРІЙ ГРИГОРОВИЧ, ГОЦУЛЯ АНДРІЙ СЕРГІЙОВИЧ, ПАНАСЕНКО ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, КНИШ ЄВГЕНІЙ ГРИГОРОВИЧ

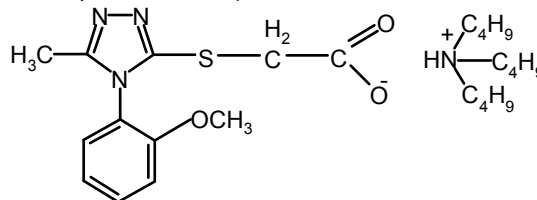
(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, БІЛАЙ ІВАН МИХАЙЛОВИЧ, ПРУГЛО ЄВГЕН СЕРГІЙОВИЧ, КАПЛАУШЕНКО АНДРІЙ ГРИГОРОВИЧ, ГОЦУЛЯ АНДРІЙ СЕРГІЙОВИЧ, ПАНАСЕНКО ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, КНИШ ЄВГЕНІЙ ГРИГОРОВИЧ

(57) 2-(5-R-арил-1,2,4-триазол-3-ілтїо)ацетати, які містять морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-толїл)-1,2,4-триазол-3-ілтїо)ацетат

2



трибутиламоній 2-(5-метил-4-(2-метоксифенїл)-1,2,4-триазол-3-їлтїо)ацетат



що знижують рівень тригліцеридів в сироватці крові.

Корисна модель стосується фармацевтичної хімії і медицини, та може бути використаною у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-тріазолу і застосованою для фармакокорекції патологічних станів, обумовлених підвищенням вмістом тригліцеридів в сироватці крові.

Однією з найбільш поширених форм гіперліпідемії (ГЛП), що найчастіше виявляються, в популяції, що асоціюється з підвищенням ризику виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) є гіпертригліцеридемія (підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові).

Концентрація ТГ в сироватці крові є одним з важливих показників ліпідного обміну, вона значно зростає при ГЛП як первинних, у виникненні яких основну роль відіграє спадкова схильність, так і вторинних, таких, що виникають нерідко на фоні таких захворювань, як цукровий діабет (I і II типу),

нефротичний синдром, хронічна ниркова недостатність, ожиріння, гострий панкреатит, алкоголізм, подагра та ін. Стратегія лікування гіпертригліцеридемії направлена перш за все на зниження ризику розвитку ІХС. На сьогодні в терапії цих захворювань широкого застосування набула така група препаратів як статини (ловастатин, аторвастатин та ін.).

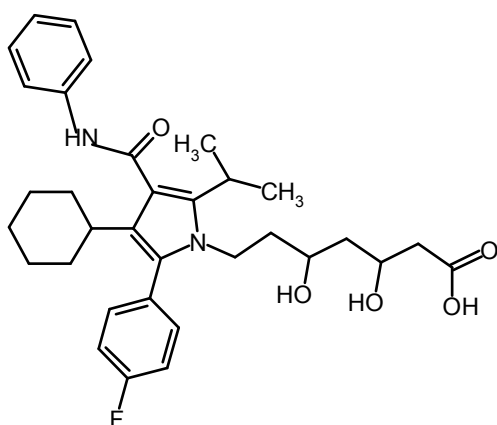
Близьким за хімічною структурою та результатом, що досягається є морфоліній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат (тіотріазолін), що може застосовуватись для лікування коронарного атеросклерозу (Пат. 30393 А Україна, А61К31/00. /Белай Іван Михайлович - №98031340; Заявл. 17.03.1998; Опубл. 29.12.1999; Бюл. №8). Але за своєю здатністю знижувати рівень тригліцеридів тіотріазолін не перевищує активність аторвастатину.

Прототипом є препарат «Аторвастатин», формули:

(13) **U**

(11) **43391**

(19) **UA**



виробництва "КРКА" (Словенія), що використовується для лікування атеросклерозу шляхом зниження рівня тригліцеридів (показання до застосування препарату "Аторіс" діюча речовина аторвастатин).

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

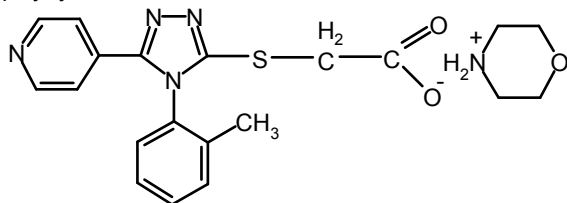
- наявність в структурі нітрогенвмісних азогетероциклів (з атомами нітрогену які мають валентність III);
- молекули даних речовин містять карбоксильні групи;
- в структурі прототипу і корисної моделі присутні групи C=N;
- наявність в структурі ароматичних замісників.

Але прототип у порівнянні з корисною моделлю не так активно знижує рівень тригліцеридів в сироватці крові.

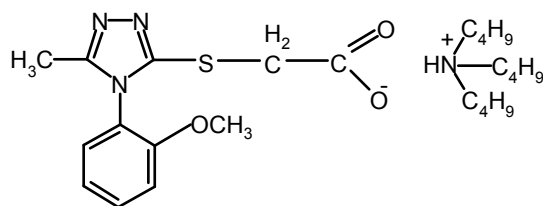
В основу корисної моделі поставлено задачу створення нових біологічно активних сполук, що можуть знайти своє застосування як оригінальні лікарські засоби у ряду 1,2,4-тріазолу, що знижують рівень тригліцеридів в сироватці крові.

Поставлена задача вирішується тим, що створено похідні 1,2,4-тріазолу:

морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-толіль)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетат містить при N₄-атомі ядра 1,2,4-тріазолу 2-толільний замісник, в положенні 5 ядра 1,2,4-тріазолу 4-піридиновий радикал, двовалентний атом сірки, карбоксильну групу, з'єднану іонним зв'язком з молекулою морфоліну, і має формулу:



сполука 1, трибутиламоній 2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетат містить при N₄-атомі ядра 1,2,4-тріазолу 2-метоксифенільний замісник, в положенні 5 ядра 1,2,4-тріазолу метильний радикал, двовалентний атом сірки, карбоксильну групу, з'єднану іонним зв'язком з молекулою трибутиламонію, і має формулу:



сполука 2.

Сполуку 1, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 2-(5-(4-тридил)-4-(2-толіль)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатної кислоти з морфоліном в спиртовому середовищі при температурі 78°C.

Приклад

В трилітрову колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 326г (1М) 2-(5-(4-піридил)-4-(2-толіль)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатної кислоти, 1500мл 96% етанолу. Суміш при постійному перемішуванні нагрівають до кипіння, протягом 5 хвилин додають 87,1г морфоліну, нагрівають 30 хвилин (до повного розчинення), охолоджують, випаровують на ¼ об'єму, охолоджують до 25°C, додають 200мл ацетону і залишають на 24 години. Осад відфільтровують і висушують на повітрі. Вихід складає 361г (87,4% в розрахунку на 2-(5-(4-піридил)-4-(2-толіль)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатну кислоту). Жовта кристалічна речовина з Тпл. 190-192°C (із суміші етанол : ацетон 1:1) розчинна у воді, мало розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % C58,07, H5,61, N16,91, S7,83. C₂₀H₂₃H₅O₃S₁.

Вирахувано, % C58,11, H5,57, N16,95, S7,75.

В ІЧ-спектрах сполуки, що заявляється наявні смуги поглинання -C=N-груп при 1602см⁻¹, C-S-групи при 698см⁻¹, -C-O-C-групи при 1239см⁻¹, O=C-групи при 1631см⁻¹, а також наявна смуга поглинання, характерна для солей карбонових кислот, що містять COO⁻ групу при 1435см⁻¹.

Дослідження на гостру токсичність проводили по експрес-методу В.Б. Прозоровського на білих щурах лінії Вістар. Використовувались 5 груп тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Досліджувану сполуку розчиняли в 1,5мл дистильованої води і вводили, з дотриманням правил асептики та антисептики, за допомогою шприца внутрішньочеревне. Спостереження проводили через 24, 48, 72 та 96 годин. Виявлено, що LD₅₀ морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-толіль)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетату дорівнює 554 (550-570) мг/кг.

Сполуку 2, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатної кислоти з трибутиламіном в спиртовому середовищі при температурі 78°C.

Приклад

В трилітрову колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 279г (1М) 2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатної кислоти, 2500мл 96% етанолу. Суміш при постійному перемішуванні нагрівають до кипіння, протягом 5 хвилин додають 185г (237мл) трибутиламіну, нагрівають 10 хвилин (до повного

розчинення), охолоджують, осад відфільтровують і висушують на повітрі. Вихід складає 213,44г (46% в розрахунку на 2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатну кислоту). Біла кристалічна речовина з Тпл. 221-222°C (із етанолу) розчинна у воді, мало розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % C62,05, H8,71, N12,04, S6,89. $C_{24}H_{40}N_{4}O_3S_1$.

Вирахувано, % C62,04, H8,68, N12,06, S6,90.

В ІЧ-спектрах сполуки, що заявляється наявні смуги поглинання -C=N-груп при 1573cm^{-1} , C-S-групи при 694cm^{-1} , -C-O-C-групи при 1261cm^{-1} , а також наявна смуга поглинання, характерна для солей карбонових кислот, що містять COO^- групу при 1402cm^{-1} .

Дослідження на гостру токсичність проводили по експрес-методу В.Б. Прозоровського на білих щурах лінії Вістар. Використовувались 5 груп тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Досліджувані сполуки розчиняли в 1,5мл дистильованої води і вводили, з додержанням правил асептики та антисептики, за допомогою шприца внутрішньочеревне. Спостереження проводили через 24, 48, 72 та 96 годин. Виявлено, що LD_{50} трибутиламонію 2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату дорівнює 700 (691-709) мг/кг.

З цією метою експериментальну гіперліпідемію моделювали за короткотривалою моделлю Yousufzai-Siddigi [Yousufzai S.Y. K., Siddigi M. 3-Hydroxy-3-Methylglutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats // Experientia. - 1976. - Vol.32, №8. - P.1033-1034.] у дослідах на 35 білих щурах лінії Вістар обох статей масою 220-280г які були розбиті на 5 груп по 7 тварин в кожній (1 група - інтактні, 2 - контроль, 3 - отримували аторвастатин, 4 і 5 отримували сполуки 1 і 2). Шляхом перорального зондового введення тварини 2-5 груп отримували холестерол в добовій дозі 40мг/кг та, як фактор порушення ліпідного метаболізму і для посилення всмоктування стероїдів в кишковоки - 0,125% олійний розчин вітаміну D_2 в добовій дозі 8мг/кг. Сполуки 1, 2 розчиняли в 1,5мл фізіологічного розчину і вводили в дозі 1/10 від LD_{50} per os через годину після введення гіперліпідогенної суміші протягом 5 діб. На шосту добу, після наркотизації дослідних тварин ефіром здійснювали забір крові з біфуркації аорти. Кров центрифугували при 3000об./хв., виділяли сироватку. В сироватці визначали вміст ТГ ферментативним методом [Приказ МЗ СССР №960 от 15.10.74г. «Об унификации клинических лабораторных методов исследования», стр.69].

Результати досліджень наведені в табл. 1.

Таблица 1

№ з/п	Група	Середній вміст тригліцеридів в сироватці крові, ммоль/л $M \pm m$	Відношення порівняно з контролем, Δ %
1.	Інтактні	$0,66 \pm 0,02$	-
2.	Контроль	$1,82 \pm 0,09$	100
3.	Аторвастатин	$1,60 \pm 0,08$	-12,09
4.	Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-толіл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат	$1,57 \pm 0,06$	-13,89
5.	Трибутиламоній 2-(5-метил-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат	$1,58 \pm 0,08$	-13,27