



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93524** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
C07D 249/00
A61K 31/41 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

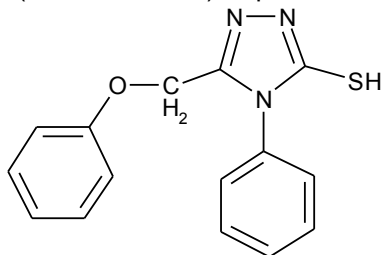
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 02928</p> <p>(22) Дата подання заявки: 24.03.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.10.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2014, Бюл.№ 19</p>	<p>(72) Винахідник(и): Кучерявий Юрій Миколайович (UA), Каплаушенко Андрій Григорович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Кучерявий Юрій Миколайович, пр. Маяковського, 24-а, к. 34, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Каплаушенко Андрій Григорович, вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA)</p>
--	--

(54) 5-(ФЕНОКСИМЕТИЛ)-4-ФЕНІЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ЖАРОЗНИЖУЮЧУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

5-(Феноксиметил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол формули



що проявляє жарознижуючу активність.

UA 93524 U

Корисна модель належить до фармації, медицини та ветеринарії, і може бути використана у створенні нових біологічно активних речовин, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу, які проявляють виражену жарознижуючу дію.

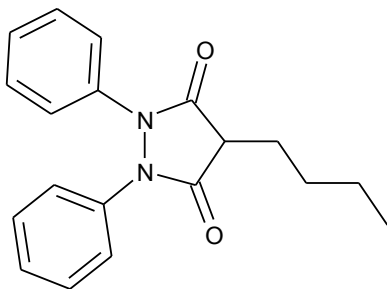
Лихоманка є одним із клінічних проявів запального процесу. Тому для симптоматичного лікування даного патологічного стану лікарями світу широко застосовуються нестероїдні протизапальні засоби. Ця фармакологічна група препаратів також проявляє протизапальні та анальгетичні властивості. Однак має два основних побічних ефекти, а саме ульцерогенна дія та згубний вплив на нирки при довготривалому застосуванні.

Найбільш популярними синтетичними жарознижуючими засобами, що широко використовуються в клінічній практиці, є похідні пропіонової кислоти (ібупрофен, кетопрофен, напроксен, флурбіпрофен), фенілацетатної кислоти (диклофенак, ацеклофенак), індол ацетатної кислоти (індометацин, суліндак).

Проте застосування даних лікарських засобів може призвести до ряду таких побічних ефектів як: алергічні реакції, нудота, диспепсія, блювання, запаморочення, головний біль, тощо.

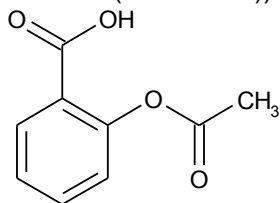
Відомо, що жарознижуючу та анальгетичну дію проявляють і похідні 1,2,4-триазолу. За рахунок низької токсичності та меншої кількості побічних дій мають перевагу перед іншими антипіретиками.

Найбільш близьким аналогом речовини, що заявляється, по фармакологічному ефекту є фенілбутазон (Phenylbutazone), що має високу жарознижуючу активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 1. - 194-196 с.), він широко застосовується в медичній практиці і має формулу:



Даний лікарський засіб має жарознижуючу дію, однак, протипоказаний хворим, що мають патології шлунково-кишкового тракту та може викликати ряд таких побічних ефектів як: алергічні реакції, нудота, диспепсія, блювання, запаморочення, головний біль, тощо.

Прототипом для речовини, що заявляється, є кислота ацетилсаліцилова, що виявляє жарознижувальну активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 1. - 592 с. (С. 165-168)) і має формулу:



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

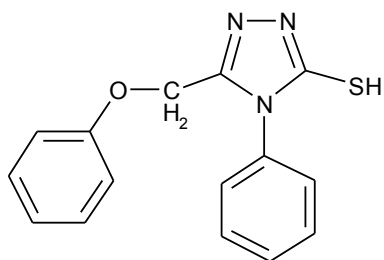
- молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3, -2 і -1.
- наявність в обох сполуках двовалентного атому Оксигену.

- присутність в молекулах обох сполук шестичленного циклу з вираженими ароматичними властивостями.

Не зважаючи на високі дані жарознижуючої активності, прототип виявляє менші показники ніж сполука, що заявляється.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення нової малотоксичної та високоефективної сполуки, що може знайти своє застосування як оригінальний лікарський засіб в ряду похідних 1,2,4-триазол-3-тіолів і має виражену жарознижуючу дію.

Синтезована сполука відрізняється тим, що 5-(феноксиметил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить феноксиметильний замісник та фенільний радикал при N₄ атомі, введення яких в структуру триазолового циклу підвищує жарознижуючу дію:



Сполуку, що заявляється, отримують внутрішньомолекулярною циклізацією 2-(2-феноксиацетил)-N-фенілгідразінокарботіоаміду в лужному середовищі.

Приклад.

5 В круглодонну колбу об'ємом 100 мл, обладнану зворотнім холодильником, завантажують 3,01 г (0,01 моль) 2-(2-феноксиацетил)-N-фенілгідразінокарботіоаміду, 40 мл дистильованої води та 0,6 г (0,015 моль) NaOH у 10 мл води. Реакційну суміш кип'ятять протягом 2 години, охолоджують та нейтралізують 0,86 мл (0,015 молями) кислоти ацетатної, осаді відфільтровують. Вихід складає 87,3 %. Біла кристалічна речовина з $T_{пл}$ 146-148 °С, мало розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 63,51; Н 4,57; N 14,86; S 11,27. $C_{15}H_{13}N_3OS$.

Вирахувано, % С 63,58; Н 4,62; N 14,83; S 11,32.

15 В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання -C=N-групи у циклі при 1499 cm^{-1} , -C-S-групи при 621 cm^{-1} , ароматичної групи при 1603 cm^{-1} , -O-C₆H₅-групи при 1372 cm^{-1} , -SH-групи при 2578 cm^{-1} .

Дослідження жарознижуючої активності сполуки, що заявляється, проводили на групі білих нелінійних щурів вагою 200-260 г. Експериментальну лихоманку відтворювали шляхом введення 2,4-дінитрофенолу (2,4-ДНФ) (роз'єднувач окисного фосфорилювання) в дозі 20 мг/кг.

20 Досліджувану речовину вводили через 0,5 години ($T_{0,5}$) після введення 2,4-ДНФ, фіксували ректальну температуру тіла протягом 1 години (T_1). Початкову ректальну температуру (T_0) реєстрували до внутрішньочеревиної ін'єкції 2,4-ДНФ.

Як еталонний препарат порівняння використовували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/кг (табл.).

Таблиця

№ з/п	Речовина	Зниження температури, %
1	Контроль - NaCl 0,9 %	100,00
2	5-(феноксиметил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол	-7,11
3	Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)	-3,03

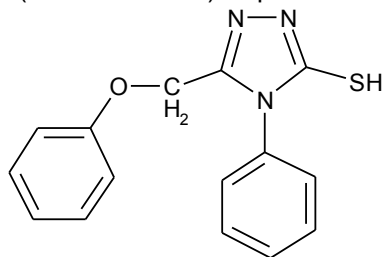
25

Сполука, що заявляється (табл.), проявила жарознижуючу активність, при цьому відсоток зниження температури у порівнянні з контрольною групою лабораторних тварин становить 7,11 %. Різниця результатів зниження температури між досліджуваною речовиною та еталонном порівняння аспірином складає 4,08 %.

30

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5-(Феноксиметил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол формули



5

що проявляє жарознижуючу активність.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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

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