



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109385** (13) **C2**
(51) МПК

C07D 249/08 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07F 15/02 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

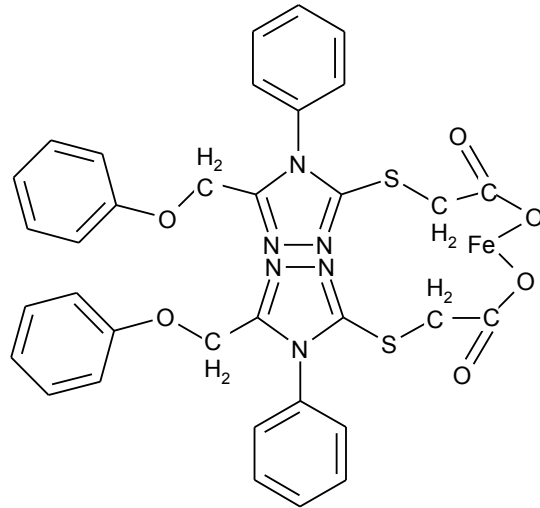
<p>(21) Номер заявки: а 2014 13202</p> <p>(22) Дата подання заявки: 09.12.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.08.2015</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 10.06.2015, Бюл.№ 11</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2015, Бюл.№ 15</p>	<p>(72) Винахідник(и): 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, кв. 34, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Каплаушенко Андрій Григорович, вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 88008 U; 25.02.2014 UA 87184 C2; 25.06.2009 UA 20387 C2; 15.07.1997 UA 2441 A1; 01.01.1900 (& SU 1340084 A1) WO 2013/063458 A2; 02.05.2013 WO 2004/074272 A1; 02.09.2004 US 5 498 720 A; 12.03.1996</p>
--	---

(54) ФЕРУМ(II)-2-(5-(ФЕНОКСИМЕТИЛ)-4-ФЕНІЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТ, ЩО ВІЯВЛЯЄ АКТОПРОТЕКТОРНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

- Об'єкт винаходу: ферум(II)-2-(5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що виявляє актопротекторну активність.
- Галузь застосування: Фармація, медицина та ветеринарія.
- Суть винаходу: ферум(II)-2-(5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат містить при N4-атомі ядра 1,2,4-триазолу фенільний замісник, в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить феноксиметильний радикал, а також має в своєму складі двовалентний атом сульфуру.
- Технічний результат: забезпечуються високі показники актопротекторної активності, висока розчинність, стійкість при зберіганні, нескладна методика отримання, доступність реактивів для синтезу.

UA 109385 C2



Винахід стосується фармації, медицини та ветеринарії та може бути використаний у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-триазолу, які запобігають втомлюваності, стимулюють фізичну працездатність і коефіцієнт корисної дії без збільшення споживання кисню і теплопродукції.

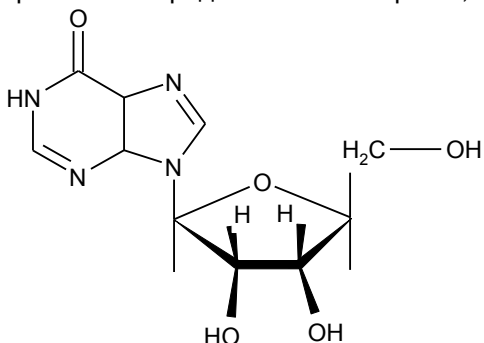
Для підвищення фізичної і розумової діяльності людини у звичайних та екстремальних умовах використовують різні препарати рослинного і тваринного походження, проте вони не мають достатню фармакологічну активність і високу ефективність. Крім того, їх позитивна дія на фізичну працездатність людини проявляється лише через кілька тижнів після початку вживання, що незручно в тих випадках, коли виникає необхідність швидко усунути або попередити фізичну втому, яка виникає в процесі виконання завдання, а синтетичні препарати мають низку побічних дій.

Препарати-похідні 1,2,4-триазолу, що виявляють актопротекторну активність, можуть застосовуватись у спортивній медицині для фармакокорекції гіпоксичних станів, які виникають при інтенсивних навантаженнях в підготовчій і змагальний періоди.

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 взагалі в клінічну практику увійшли поки лише бемітил і бромантан (останній нещодавно був заборонений як допінговий препарат).

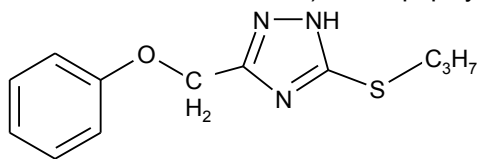
Слід зазначити, що застосування вищевказаних засобів може призвести до небажаних побічних ефектів, таких як нудота, блювання, неприємні відчуття в області шлунка, головний біль, гіперемія обличчя.

Найбільш близьким аналогом за хімічною структурою та активністю до речовини, що заявляється, є Інозин (Inosine), що виявляє актопротекторну активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 2. - 592 с. (с. 173-174)) і має формулу:



Дана речовина хоча і має актопротекторну дію, однак її величина недостатньо висока. Крім того, даний препарат обмежено застосовують для лікування осіб, хворих на патології нирок.

Прототипом для речовини, що заявляється, є 3-(феноксиметил)-5-(пропілтіо)-1H-1,2,4-триазол, що виявляє актопротекторну активність (Пат. України №88008; Заявл. 07.10.2013; Опубл. 25.02.2014, Бюл. №4.) і має формулу:



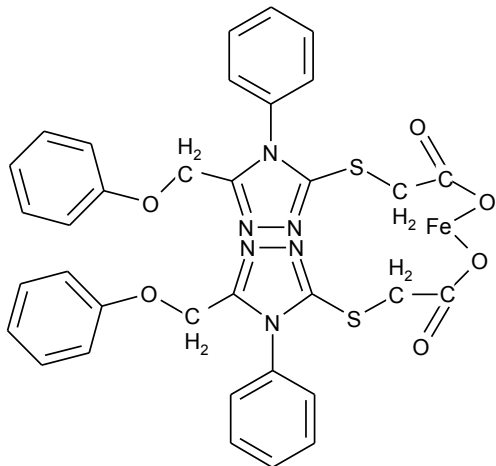
Суттєві ознаки прототипу і винаходу, що збігаються, є такі:

- наявність ядра 1,2,4-триазолу;
- наявність в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу феноксиметильного радикалу;
- наявність в обох молекулах речовин двовалентного атому сульфуру;
- молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3, -2 і -1.

Але прототип у порівнянні зі сполукою, що заявляється, проявляє меншу актопротекторну дію. Таким чином, прототип менш активно підвищує стійкість організму до фізичних навантажень. Крім того, прототип не розчинний у воді та потребує зберігання в особливих умовах (у щільно закритих контейнерах, оскільки речовина гігроскопічна).

В основу винаходу поставлено задачу створення нових біологічно активних сполук, що можуть знайти своє застосування як діючі речовини оригінальних лікарських засобів в ряду 1,2,4-триазолу і проявляють актопротекторну активність, значно вищу за показники вже відомих актопротекторних препаратів.

Поставлена задача вирішується тим, що ферум(II)-2-(5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат містить при N₄-атомі ядра 1,2,4-триазолу фенільний замісник, в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить феноксиметильний радикал, а також має в своєму складі двовалентний атом сульфуру і має формулу:



5

Сполуку, що заявляється, отримують шляхом взаємодії натрій-2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату та водного розчину FeSO₄.

Приклад

До розчину 0,02 моль натрій-2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату в 30 мл води при нагріванні додають 0,01 моль FeSO₄. Утворений осад коричневого кольору відфільтровують та промивають етанолом.

Вихід складає 6,69 г (91 % в розрахунку на натрій-2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат). Коричнева кристалічна речовина з Тпл. 188-190 °С легкокорозинна у воді, помірно розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, %: С - 55,22, Н - 3,71, N - 11,33, S - 8,99. C₃₄H₂₈FeN₆O₆S₂.

Вирахувано, %: С - 55,44, Н - 3,83, N - 11,41, S - 8,71.

В ПМР-спектрі виявлені коливання протонів: 13,52 (1H, C, N¹); 7,07-7,92 (4H, м, C₆H₄); 4,01 (2H, с, S-CH₂); 3,85 (3H, с, -O-CH₃); 3,52-4,07 (4H, М, C₄H₁₀NO); 3,63 (1H, с, CH₂-OH); 4,24 (2H, т, CH₂-OH₂); 3,53 (2H, Т, NH₃-CH₂); 6,96 (2H, Т, NH₃-CH₂).

Кількісне визначення сполуки, що заявляється, проводили спектрофотометричним методом. Методика проведення експерименту: 2,50 мл 1 % (або 1,00 мл 2,5 %) розчину ферум(II)-2-(5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату вміщують в мірну колбу на 100,0 мл, доводять водою дистильованою до позначки, перемішують. 2,00 мл одержаного розчину вміщують в мірну колбу ємністю 25,00 мл, доводять водою дистильованою до позначки, перемішують. Вимірюють оптичну густину при 275 нм на фоні компенсаційного розчину (води дистильованої). Визначення проводять методом стандарту. В якості розчину порівняння використовували 2,00 мл 0,025 % розчину морфоліній-2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату. Розрахунок відсоткового вмісту проводять за формулою:

$$C_{\%} = \frac{A \cdot C_0 \cdot 100 \cdot 25}{A_0 \cdot \rho \cdot 2 \cdot \ell},$$

30

де

A - оптична густина досліджуваного розчину,

A₀ - оптична густина розчину порівняння,

C₀ - концентрація розчину порівняння (0,002 г/100 мл),

ρ - наважка, мл,

35

ℓ - товщина шару, см.

Розчинність сполуки, що заявляється, проводили згідно ДФУ п. 1.4. Згідно даної класифікації ферум(II)-2-(5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат належить до легкокорозинних, а 3-(феноксиметил)-5-(пропілтіо)-1H-1,2,4-триазол до дуже малорозчинних.

Дослідження актопротекторної активності сполуки, що заявляється, проведене на групі білих нелінійних щурів вагою 200-260 г. При вивченні актопротекторної активності нами був використаний метод примусового плавання з навантаженням в 10 % від ваги щура. Навантаження фіксували у основи хвоста тварин. Плавання виконували до виснаження, яке фіксували після 10-секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали

- подинці в ємність великого розміру з величиною слою води, що перевищує 60 см. Температура води складала 24-26 °С. Досліджувані сполуки, а також еталон порівняння - Інозин - вводили внутрішньочеревно за 20 хвилин до початку занурення тварин в дозі 100 мг/кг. Час запливу реєстрували в секундах. Для порівняння використовували також контрольну групу тварин, які отримували внутрішньочеревно фізіологічний розчин за 20 хвилин до занурення, (табл.).

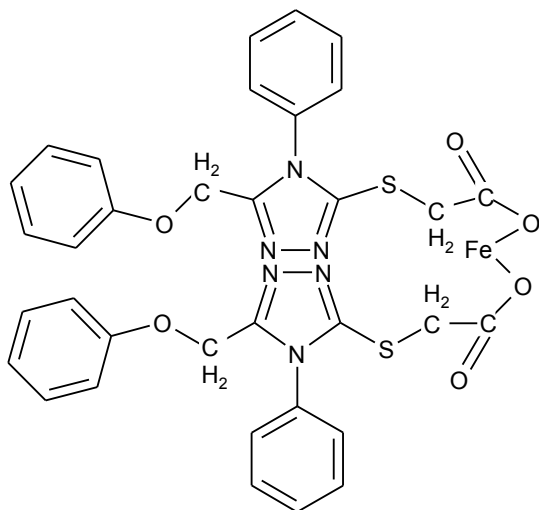
Таблиця

№ з/п	Речовина	Актопротекторна активність, %
1	Контроль - NaCl 0,9 %	100,00
2	Ферум(II)-2-(5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	141,55
3	3-(феноксиметил)-5-(пропілтіо)-1Н-1,2,4-триазол	129,15
4	Інозин	122,93

- З результатів дослідження видно, що ферум(II)-2-(5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат має більші показники антигіпоксичної активності у порівнянні з 3-(феноксиметил)-5-(пропілтіо)-1Н-1,2,4-триазолом та пентоксифіліном. Крім того, сполука, що заявляється, розчинна у воді, на відміну від прототипу, не потребує особливих умов зберігання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 15 Ферум(II)-2-(5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат формули:



що виявляє актопротекторну активність.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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