



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109373** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 249/08 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2014 08141</p> <p>(22) Дата подання заявки: 18.07.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.08.2015</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.11.2014, Бюл.№ 22</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2015, Бюл.№ 15</p>	<p>(72) Винахідник(и): Самелюк Юрій Геннадійович (UA), Каплаушенко Андрій Григорович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Самелюк Юрій Геннадійович, бул. Шевченка, 42, кв. 18, м. Запоріжжя, 69001 (UA), Каплаушенко Андрій Григорович, вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 88316 U; 11.03.2014 UA 88739 U; 25.03.2014 UA 88441 U; 11.03.2014 UA 201310452 C2; 10.02.2014 UA 88008 U; 25.02.2014 UA 86723 U; 10.01.2014 UA 77604 U; 25.02.2013 UA 90010 U; 12.05.2014 WO 2013/063458 A2; 02.05.2013 WO 2004/074272 A1; 02.09.2004 US 5 498 720 A; 12.03.1996 Актопротекторна активність похідних N-R-3-алкілтіо-5-R1-4H-1,2,4-тріазол-4-амінів; Є.С. Пругло, А.А. Сафонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш; Запорізький державний медичний університет, Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики (2013), №3 (13), сторінка 99-101 Reactions with Thiazolo[3,2-b]-s-triazol-3(2H)-ones/ By Mohamed I. Ali, A. Bayoumi Mostafa, Adly A. Soliman// Journal f. prakt. Chemie. Band 318, Heft 1, 1976, S. 12-18</p>
---	--

(54) АМОНІЙ 2-(5-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ АКТОПРОТЕКТОРНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

Амоній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє актопротекторну активність.

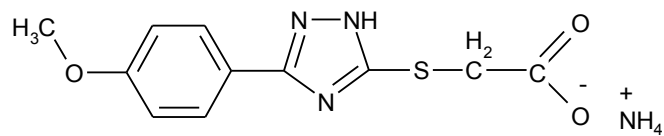
Фармація, медицина та ветеринарія.

Синтезована сполука відрізняється тим, що амоній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат в положенні 5 ядра 1,2,4-тріазолу містить 4-метоксифенільний замісник, при С₃

UA 109373 C2

атомі ядра 1,2,4-триазолу - 2-(метилтіо)ацетатний залишок, введення якого в структуру триазолового циклу підвищує антиоксидантну дію та амонійну основу.

Синтезована сполука має виражену актопротекторну дію. Високі показники актопротекторної активності, нескладна методика отримання, забезпечується доступність реагентів для синтезу.



Винахід стосується фармації, медицини та ветеринарії і 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.

5 Сучасний високий темп життєдіяльності людей незмінно призводить до зниження, а інколи і до виснаження фізичних та психічних можливостей організму. Основною причиною цього є довготривале виконання виснажуючих навантажень (фізичних та психологічних) середньої та високої інтенсивності. На сьогоднішній день з метою підвищення фізичної і розумової діяльності людини у звичайних та екстремальних умовах використовують різні актопротективні препарати
10 рослинного і тваринного походження, проте вони не володіють достатньою фармакологічною активністю і високою ефективністю. Наряду з тим позитивна дія рослинних актопротекторних препаратів на фізичну працездатність людини проявляється лише через кілька тижнів після початку вживання, що незручно в тих випадках, коли виникає необхідність усунення або попередження гострої фізичної втоми, яка виникає в процесі виконання завдання, а їх синтетичні аналоги мають низку побічних дій.

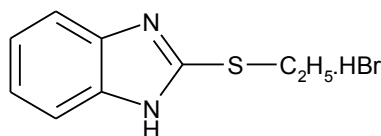
Препарати-похідні 1,2,4-триазолу, що виявляють актопротекторну активність, можуть застосовуватись також у спортивній медицині для фармакокорекції гіпоксичних станів, які виникають при інтенсивних фізичних навантаженнях в підготовчий і змагальний періоди.

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 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:

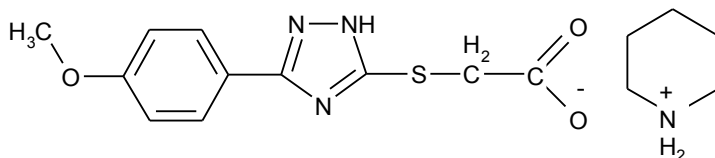
30



Даний лікарський засіб має актопротекторну дію, однак, даний препарат, протипоказаний при гіпоглікемії та потребує особливих умов зберігання, оскільки розкладається під дією світла.

35 Прототипом для речовини, що заявляється, є піперідин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (Патент України на корисну модель № 88316 МПК (2014.01), С07D 249/00, А61К 31/41 (2006.01), піперідин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє актопротекторну активність) - 2014. - № 5 і має формулу:

40



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

наявність в структурі нітрогенвмісного п'ятичленного гетероциклу - ядра 1,2,4-триазолу;

45 присутність в молекулах обох сполук шестичленних гетероциклів з вираженими ароматичними властивостями;

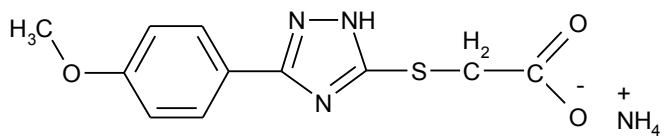
наявність метоксигрупи в 4 положенні ядра фенільного циклу, що знаходиться при С⁵ атомі ядра триазолу молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3,-2 і -1.

Присутність ацетат аніонного залишку в обох сполуках.

Але прототип у порівнянні зі сполукою, що заявляється, виявляє менші показники актопротекторної активності. Крім того, сполука, що заявляється, на відміну від прототипу дешевша у добуванні.

5 В основу винаходу 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-метоксифеніл(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот і має виражену актопротекторну дію.

10 Синтезована сполука відрізняється тим, що амоній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить 4-метоксифенільний замісник, при С₃ атомі ядра 1,2,4-триазолу - 2-(метилтіо)ацетатний залишок, введення якого в структуру триазолового циклу підвищує антиоксидантну дію та амонійну основу і має формулу:



15 Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти та розчином амоніаку.

Приклад.

20 Розчин 0,01 моль 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (11) в 30 мл 25 % розчину амоніаку випаровують. Отримують сполуку, що заявляється у вигляді білого кристалічного порошку, легкорозчинного у воді, важкорозчинного у етанолі. Для аналізу синтезовану речовину перекристалізовано з етанолу.

Знайдено, % С 46,30, Н 5,12, N 20,03, S 11,21. С₁₁Н₁₄Н₄О₃С.

Вирахувано, % С 46,80, Н 5,00, N 19,85, S 11,36.

25 В ІЧ-спектрі сполуки що заявляється наявні смуги поглинання -С=N - групи при 1610 см⁻¹, С-S-групи при 704 см⁻¹, а також симетрична та асиметрична смуги поглинання, характерні для солей карбонових кислот, що містять СОО⁻-групи при 1377 см⁻¹ та при 1539 см⁻¹ відповідно. ІЧ-спектр даної сполуки також містить смугу поглинання при 1500 см⁻¹, що вказує на наявність в її структурі ароматичних радикалів.

30 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-ти секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали поодиночі в ємність великого розміру з величиною слою води, що перевищує 60 см. Температура води складала 24-26 °С. Досліджувану сполуку, а також еталон порівняння - піперідин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат 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. 1)

40

Таблица 1

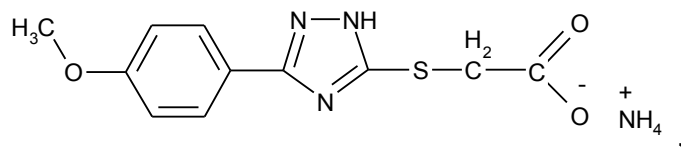
№ з/п	Речовина	Активність, %
1	Контроль - NaCl 0,9 %	100,00
2	піперідин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	135,23
3	амоній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	142,57

45 Сполука, що заявляється, (табл. 1) проявила актопротекторну активність, підвищуючи дію на 42 % у порівнянні з контрольною групою лабораторних тварин. Також вказана речовина перевищує показники актопротективної дії еталону порівняння піперідин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату на 7,34 %.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Амоній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат формули:

5



що проявляє актопротекторну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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