



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107909** (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**

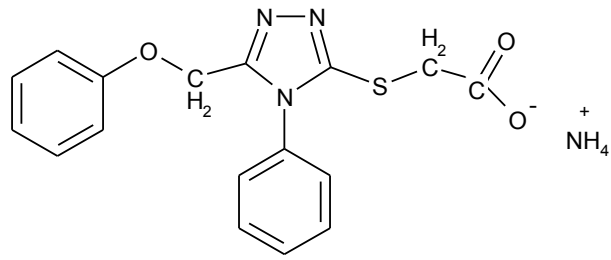
<p>(21) Номер заявки: <b>а 2014 06741</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>16.06.2014</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.02.2015</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: <b>10.10.2014, Бюл.№ 19</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.02.2015, Бюл.№ 4</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Кучерявий Юрій Миколайович (UA), Каплаушенко Андрій Григорович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,</b> пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), <b>Кучерявий Юрій Миколайович,</b> пр. Маяковського, 24-а, к. 34, м. Запоріжжя, 69035 (UA), <b>Каплаушенко Андрій Григорович,</b> вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Машковский М.Д. Лекарственные средства.- Минск «Беларусь» 1988.- Том 1.-с.403-404 UA 88738 U; 25.03.2014 UA 88739 U; 25.03.2014 UA 88441 U; 11.03.2014 UA 87184 C2; 25.06.2009 UA 20388 C2; 15.07.1997 UA 1988 A1; 20.12.1994 WO 2004/074272 A1; 02.09.2004 WO 2005/097758 A1; 20.10.2005</p>
---	---

**(54) АМОНІЮ 2-((5-(ФЕНОКСИМЕТИЛ)-4-ФЕНІЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТ, ЩО ВІЯВЛЯЄ АНТИГІПОКСИЧНУ АКТИВНІСТЬ**

**(57) Реферат:**

1. Об'єкт винаходу: амоній 2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, що виявляє антигіпоксичну активність.
2. Галузь застосування: фармація, медицина та ветеринарія.
3. Суть винаходу: амонію 2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат містить при N<sub>4</sub>-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 сульфору.
5. Технічний результат: забезпечуються високі показники антигіпоксичної активності, висока розчинність, стійкість при зберіганні, нескладна методика отримання, доступність реактивів для синтезу.

UA 107909 C2

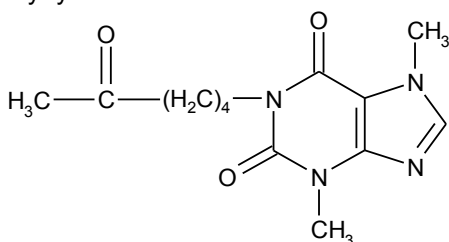


Винахід стосується фармації, медицини та ветеринарії та може бути використаний у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-триазолу і застосований для фармакокорекції серцево-судинних захворювань (ішемій, інфарктів, інсультів) та різних видів гіпоксії (при недостатньому забезпеченні тканин киснем або порушенні його засвоєння), а також для підвищення стійкості організму до киснезалежних патологічних станів (шок, порушення мозкового кровообігу та ін.), покращення мнестичної функції (процеси пам'яті) та ін.

Сьогодні на фармацевтичному ринку представлено ряд препаратів з різних фармакологічних груп, що підвищують стійкість організму до гіпоксичних станів, зокрема такі як триметазидин, амтизол, мексидол, мілдронат.

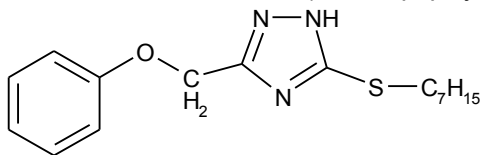
Проте, вищевказані лікарські засоби мають широкий спектр побічних дій: тахікардія, зниження артеріального тиску, емоційна лабільність, диспептичні явища, блювання, астенія, головний біль, порушення координації рухів.

Найбільш близьким аналогом, за хімічною структурою та активністю, речовини, що заявляється, є пентоксифілін (Pentoxifylline), що виявляє антигіпоксичну активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - XIII.: Торсинг, 1998. - Т. 1. - С. 441-442) і має формулу:



Дана речовина хоча і має антигіпоксичну дію, однак її величина недостатньо висока. Крім того, даний препарат обмежено застосовують для лікування осіб, хворих на тяжкий кардіосклероз чи інфаркт міокарду.

Прототипом для речовини, що заявляється, є 5-(гептилтіо)-3-(феноксиметил)-1H-1,2,4-триазол, що виявляє антигіпоксичну активність (Пат. України № 88738; Заявл. 18.11.2013; Опубл. 25.03.2014, Бюл. № 6) і має формулу:



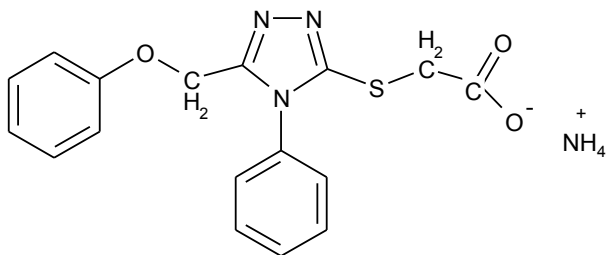
Суттєві ознаки прототипу і винаходу, що збігаються, є такі:

- 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 антигіпоксичну дію. Таким чином, прототип менш активно утилізує кисень в організмі та гірше корегує гіпоксичні стани. 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 антигіпоксичну активність, значно вищу за показники вже відомих антигіпоксичних препаратів.

Поставлена задача вирішується тим, що амонію 2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат містить при N<sub>4</sub>-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:



Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти з 25 % розчином аміаку в водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника.

5 Приклад

В круглодонну колбу на 100 мл, оснащену зворотним холодильником, завантажують 3,41 г (0,01 моль) 2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти, 50 мл води очищеної та 0,02 моля 25 % розчину аміаку, нагрівають до розчинення. Після охолодження розчинник випаровують. Вихід складає 3,08 г (86 % в розрахунку на 2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатну кислоту). Біла кристалічна речовина з Тпл. 146-148 °С малорозчинна у воді, помірно розчинна в органічних розчинниках. Для аналізу сполуку перекристалізовано із суміші метанол-вода 3:1.

Знайдено, %: С - 56,91, Н - 4,97, N - 15,55, S - 8,89. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S.

Вирахувано, %: С - 56,97, Н - 5,06, N - 15,63, S - 8,95.

15 В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання С-S-групи при 634 см<sup>-1</sup>, при 2821-2936 см<sup>-1</sup> наявні смуги поглинання, що характерні для симетричних та асиметричних груп -CH<sub>2</sub> та -CH<sub>3</sub>.

Кількісне визначення сполуки, що заявляється, проводили спектрофотометричним методом. Методика проведення експерименту: 2,50 мл 1 % (або 1,00 мл 2,5 %) розчину амонію 2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)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. Як розчин порівняння використовували 2,00 мл 0,025 % розчину морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату. Розрахунок відсоткового вмісту проводять за формулою:

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

де

A - оптична густина досліджуваного розчину,

30 A<sub>0</sub> - оптична густина розчину порівняння,

C<sub>0</sub> - концентрація розчину порівняння (0,002 г/100 мл),

p - наважка, мл,

l - товщина шару, см.

35 Розчинність сполуки, що заявляється, проводили згідно ДФУ п. 1.4. Згідно даної класифікації амонію 2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат належить до легкорозчинних, а 5-(гептилтіо)-3-(феноксиметил)-1Н-1,2,4-триазол - до дуже малорозчинних.

40 Антигіпоксичну активність похідних 1,2,4-триазолу вивчали при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією, яку відтворювали розміщенням щурів у скляні резервуари однакового об'єму (1330 мл), що герметично закривали і перевертали вверх дном та ставили у кювету з водою для попередження надходження повітря. Як препарат порівняння в дослідженнях був використаний пентоксифілін в дозі 100 мг/кг.

45 Препарат порівняння пентоксифілін та досліджувані речовини вводили у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Дію кожної речовини вивчали на 7 тваринах. Контрольна група отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки вводили в дозі 1/10 від LD<sub>50</sub>.

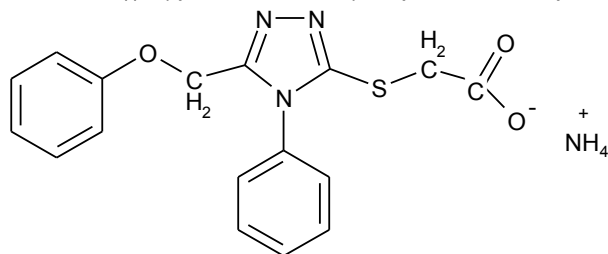
Таблиця

№ з/п	Речовина	Антигіпоксична активність, %
1	Контроль - NaCl 0,9 %	100,00
2	Амонію 2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат	139,47
3	5-(гептилтіо)-3-(феноксиметил)-1Н-1,2,4-триазол	129,31
4	Пентоксифілін	116,59

- З результатів дослідження видно, що амонію 2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат має більші показники антигіпоксичної активності у порівнянні з 5-(гептилтіо)-3-(феноксиметил)-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

- 10 Амонію 2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат формули:



що виявляє антигіпоксичну активність.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

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