

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА ВИНАХІД

№ 129278

1-БЕНЗИЛ-4-{4-[2-ОКСО-2-(ПІПЕРИДИН-1-ІЛ)ЕТИЛ]-5-СУЛЬФАНІЛІДЕН-4,5-ДИГІДРО-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ}ПРОЛІДИН-2-ОН, ЩО ВИЯВЛЯЄ НООТРОПНУ АКТИВНІСТЬ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі України винаходів **05.03.2025.**

Директор
Державної організації «Український
національний офіс інтелектуальної
власності та інновацій»

О.П. Орлюк



(19) UA

(51) МПК

A61P 25/28 (2006.01)
 A61K 31/4196 (2006.01)
 C07D 207/26 (2006.01)
 C07D 249/08 (2006.01)
 C07D 211/14 (2006.01)

(21) Номер заявки: а 2022 04593

(22) Дата подання заявки: 05.12.2022

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 06.03.2025

(41) Дата публікації відомостей про заявку та номер Бюлетеня: 05.06.2024, Бюл. № 23

(46) Дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер Бюлетеня: 05.03.2025, Бюл. № 10

(72) Винахідники:

Перехода Ліна Олексіївна, UA,
 Семенець Антон Павлович, UA,
 Сулейман Маргарита Мохеддінівна, UA,
 Георгіянець Вікторія Акопівна, UA,
 Коваленко Сергій Миколайович, UA,
 Штриголь Сергій Юрійович, UA,
 Федосов Андрій Ігорович, UA,
 Яременко Віталій Дмитрович, UA

(73) Володілець:

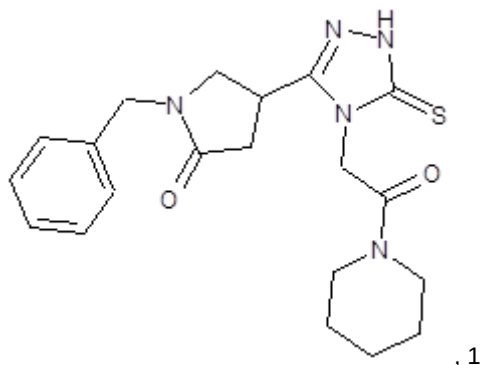
НАЦІОНАЛЬНИЙ
 ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
 УНІВЕРСИТЕТ,
 вул. Пушкінська, 53, м. Харків,
 61002, UA

(54) Назва винаходу:

1-БЕНЗИЛ-4-{4-[2-ОКСО-2-(ПІПЕРИДИН-1-ІЛ)ЕТИЛ]-5-СУЛЬФАНІЛІДЕН-4,5-ДИГІДРО-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ}ПІРОЛІДИН-2-ОН, ЩО ВИЯВЛЯЄ НООТРОПНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Формула винаходу:

1-Бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл}піролідін-2-он, який має хімічну структурну формулу 1:



як засіб з ноотропною дією.

(11) 129278

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
Державна організація
«Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій»
(УКРНОІВІ)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Державної організації «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій».

Паперовий документ містить 3 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 1251050325 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.nipo.gov.ua>.
2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.
3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документа та натиснути «Завантажити».

Уповноважена особа УКРНОІВІ



І.С. Матусевич

05.03.2025



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **129278** (13) **C2**
(51) МПК

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

C07D 207/26 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 211/14 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2022 04593**
- (22) Дата подання заявки: **05.12.2022**
- (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **06.03.2025**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **05.06.2024, Бюл.№ 23**
- (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **05.03.2025, Бюл.№ 10**
- (72) Винахідник(и):
**Перехода Ліна Олексіївна (UA),
Семенець Антон Павлович (UA),
Сулейман Маргарита Мохеддінівна (UA),
Георгіянц Вікторія Акопівна (UA),
Коваленко Сергій Миколайович (UA),
Штриголь Сергій Юрійович (UA),
Федосов Андрій Ігорович (UA),
Яременко Віталій Дмитрович (UA)**
- (73) Володілець (володільці):
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

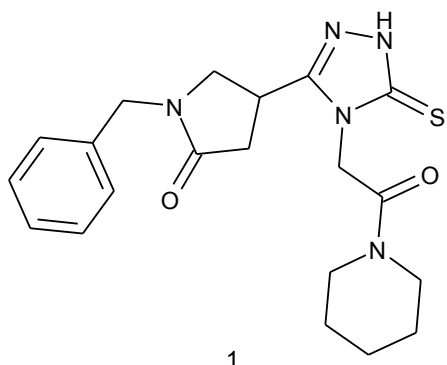
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
SEMENETS A. et al. Theoretical justification of a purposeful search of potential neurotropic drugs // ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2020. №4 (26). P. 4-17
SEMENETS A. et al. Synthesis and docking studies of new 1-benzyl-4-(4-(R)-5- sulfonylidene-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrrolidin-2- ones as potential nootropic agents // 100 років успіху та якості : матеріали міжнар. наук.-практ. симпозиуму, присвяченого 100-річчю кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 18 жовт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 12-15
SEMENETS A. et al. Search for new neurotropic agents in a series of alkyl derivatives 1-benzyl-4- [5-(r-sulphonyl)-4-r1 -4,5- dihydro-1h1,2,4-triazol-3-yl]-2-one // The 2nd International scientific and practical conference "Results of modern scientific research and development", (May 2-4, 2021), Barca Academy Publishing, Madrid, Spain. 2021. P. 109-112
TALIH F. et al. Probable Nootropicinduced Psychiatric Adverse Effects: A Series of Four Cases // Innovations in Clinical Neuroscience. 2015. Vol. 12. №11-12. P. 21-25
ZAAMI S. et al. Nootropics use in the workplace: psychiatric and ethical aftermath towards the new frontier of bioengineering // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020. 24 (4). P. 2129-2139
RADIONOVA K. et al. The original nootropic drug "Noopept" eliminates memory deficit caused by blockade of M-and N-cholinergic receptors in rats // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2008. Vol. 146. №7. P. 65-68
HE Z. et al. Piracetam improves cognitive deficits caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats // Cellular and Molecular Neurobiology. 2008. 28(4). P. 613-627

(54) **1-БЕНЗИЛ-4-{4-[2-ОКСО-2-(ПІПЕРИДИН-1-ІЛ)ЕТИЛ]-5-СУЛЬФАНІЛІДЕН-4,5-ДИГІДРО-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ}ПІРОЛІДИН-2-ОН, ЩО ВИЯВЛЯЄ НООТРОПНУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості. Синтезовано нову сполуку 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл}піролідін-2-ону формули 1:

UA 129278 C2



1

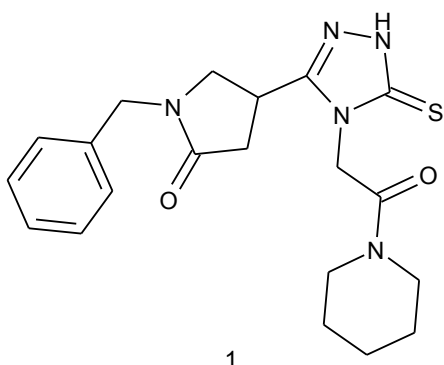
який виявляє ноотропну активність. Заявлена сполука може бути одержана в умовах хіміко-фармацевтичного підприємства за доступною технологією без використання токсичних реагентів та застосована у медичній практиці для лікування когнітивних дисфункцій.

Патент на винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме до синтезу нових біологічно активних речовин на основі піролідін-2-ону, які можуть бути використані при створенні лікарських засобів з ноотропною дією.

Наразі молекули на основі каркасу піролідін-2-ону використовуються в фармацевтичній практиці як ноотропні препарати, а саме Пірацетам, Прамірацетам, Анірацетам, Леветірацетам тощо [1]. На жаль, використання відомих ноотропів цього ряду обмежене через наявність токсичного впливу, та існують деякі обмеження щодо фармакокінетичних та динамічних параметрів [2]. З метою усунення такого впливу ведеться пошук нових молекул шляхом модифікації базового скафолду фармакофорами різної електронної природи в загально визначені положення піролідинового каркасу.

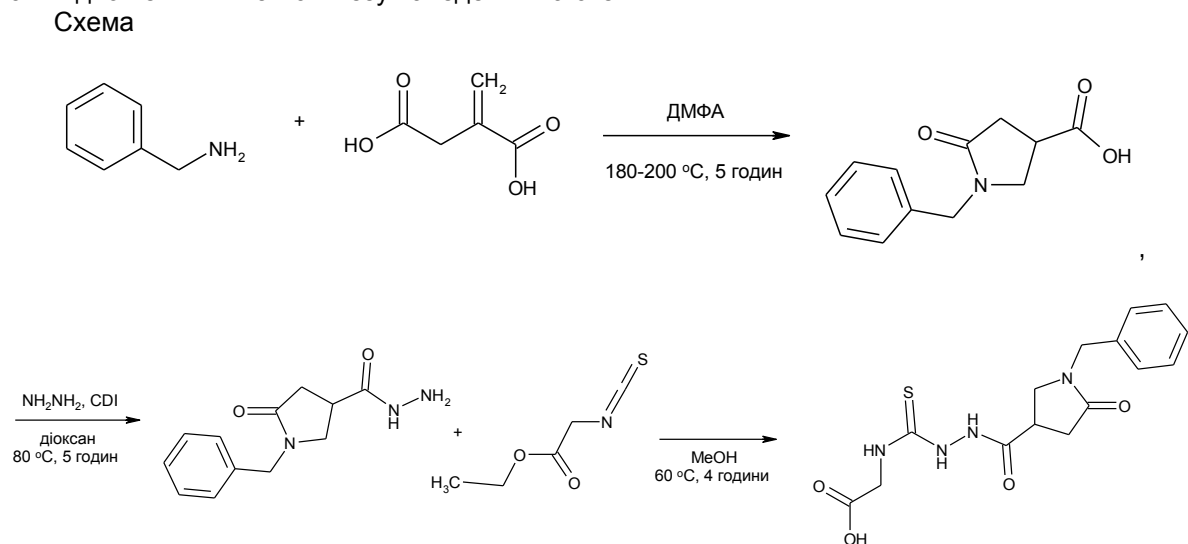
Задачею винаходу є одержання біологічно активної сполуки на основі піролідін-2-ону, яка виявляє ноотропну активність.

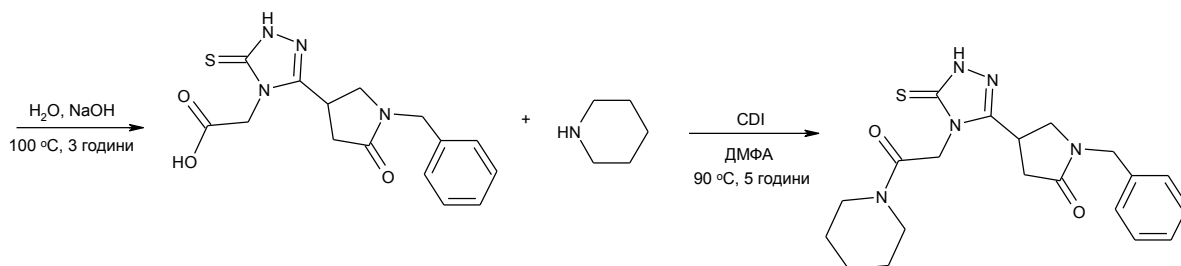
Поставлена задача вирішується шляхом синтезу 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл}піролідін-2-ону формули:



який виявляє ноотропну активність.

Синтез заявленої сполуки відбувався шляхом взаємодії бензиламіну з ітаконовою кислотою в еквімолярному співвідношенні при нагріванні впродовж 5 годин. Отриману і-бензил-5-окспіролідін-3-карбонову кислоту піддавали гідразинолізу з утворенням відповідного гідразиду шляхом послідовного додавання активатора карбоксильної групи карбонілдіімідазолу (CDI) та гідразингідрату в діоксані. Потім додавали відповідний етил-2-ізотіоціанату ацетат при нагріванні в метанолі. Циклізацію проміжного тіосемікарбазиду проводили при температурі 100 °C гідроксидом натрію впродовж 3 годин. До отриманої кислоти додавали карбонілдіімідазол (CDI) у диметилформаміді, а потім піперидин в еквімолярному співвідношенні. Хімізм синтезу наведений на схемі:





Вихід речовини складає 91 %.

1-Бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл}піролідин-2-он - це сполука, що являє собою білий осад з температурою плавлення 207-209 °С, який добре розчиняється в пропанолі-2, етанолі, метанолі, ДМФА, ДМСО і нерозчинний у воді.

Структуру та чистоту сполуки було підтверджено елементним аналізом, ¹Н ЯМР спектроскопією та LCMS.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1. Одержання 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-іл}піролідин-2-ону.

До 1,07 г (0,01 моль) бензиламіну додають 1,3 г (0,01 моль) ітаконової кислоти у диметилформаміді при нагріванні до 180-200 °С протягом 5 годин. Отриманий осад промивають етанолом і фільтрують. Далі до 2,19 г (0,01 моль) отриманої 1-бензил-5-оксопіролідин-3-карбонової кислоти додають карбонілдіімідазол 1,78 г (CDI) (0,011 моль) у діоксані, а потім 0,36 мл гідазингідрату в еквімолярному співвідношенні. Реакційну суміш перемішують при нагріванні до 80 °С протягом 5 годин. Осад, що утворився, відфільтровують, сушать і кристалізують з етанолу. До 2,3 г (0,01 моль) 1-бензил-5-оксопіролідин-3-карбогідрозиду в 50 мл метанолу при перемішуванні додають 1,45 г (0,01 моль) етил-2-ізотіоціанату ацетат. Реакційну суміш нагрівають до 60 °С протягом 4 годин. Далі реакційну суміш охолоджують, додають 100 мл води. Осад, що утворився відфільтровують і сушать. Отриманий проміжний продукт 3,5 г (0,01 моль) розчиняють у воді, нагрівають до розчинення та додають 6 г (0,15 моль) гідроксиду натрію при нагріванні до 100 °С протягом 3 годин. Потім залишають охолоджуватися до кімнатної температури, після охолодження підкислюють суміш хлористоводневою кислотою до рН=6,5-7. До отриманої кислоти 3,32 г (0,01 моль) додають карбонілдіімідазол 1,78 г (CDI) (0,011 моль) у диметилформаміді, а потім 0,85 г піперидину в еквімолярному співвідношенні. Утворений осад відфільтровують і сушать. Кристалізацію проводять з суміші метанол-вода (5:1).

Вихід 3,63 г (91 %), Т_{пл.} 207-209 °С, М.м. 399.51

Брутто-формула: C₂₀H₂₅N₅O₂S

Розраховано: N, % 17,53; S, % 8,02 %.

Знайдено: N, % 17,34; S, % 8,42.

Спектр ¹Н ЯМР, м.ч. δ: піперидин 10H: 1,02-1,04 (д, 1H, 8 Hz), 1,32 (с, 2H) 1,49 (с, 4H), 2,52-2,53 (м, 1H), 2,54-2,69 (м, 1H), 3,52-3,55 (м, 1H), 2,49-2,51 (м, 2H CH₂-CH-CH₂- піролідин), 3,29-3,35 (м, 2H CH₂-CH-CH₂-піролідин), 3,40-3,48 (м, 1H CH₂-CH-CH₂- піролідин), 4,29-4,50 (CH₂ кв, 2H, 8 Hz), 4,93 (CH₂ с, 2H), ArH: 7,21-7,23 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,32-7,34 (м, 2H), 13,7 (с, 1H, NH- 1,2,4-тріазол).

LCMS m/z: 400,2 [(M+H)⁺].

Приклад 2. Основною фармакологічною моделлю для вивчення впливу речовин на консолідацію та відновлення пам'яті як одного із проявів ноотропної активності є тест умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) [3]. Тест полягає у реєстрації вихідного латентного часу входу з освітленого майданчика в затемнену камеру, де тварини зазнають електробольового подразнення (процедура навчання), і латентного часу через 24 години після навчання. Що більше латентний час входу після навчання, то краще тварина пам'ятає про небезпеку. Якщо тварина не входить у затемнену камеру протягом 3 хвилин, її вважають такою, що досягла критерію навченості.

Досліджувана речовина була протестована на антиамнестичні властивості в тесті УРПУ у моделі амнезії, спричиненої скополаміном.

Для визначення впливу досліджуваної речовини та пірацетаму на І фазу пам'яті (процес отримання та первинної обробки інформації) у мишей моделювали амнезію скополаміном у дозі 1,5 мг/кг внутрішньочеревинно (в/о) [3]. Скополамін вводили за 20 хвилин до тренування (електроподразнення стопи після переходу в темний відсік). На другий день, через 24 години

після тренування, перевіряли збереження пам'ятного сліду. Реєстрували латентний час входу в темний відсік і визначали кількість (відсоток) тварин, які досягли критерію навченості.

Антиамнестичну активність (АА) розраховували за модифікованою формулою Баттлера [4]:

$$AA = (\Delta LP_{\text{П}} - \Delta LP_{\text{КА}}) / (\Delta LP_{\text{ІК}} - \Delta LP_{\text{КА}}) \times 100 (\%),$$

де АА - антиамнестична активність, %;

$\Delta LP_{\text{П}}$ - різниця латентного періоду входу в неосвітлену камеру під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи препарату досліджуваної речовини або пірацетаму;

$\Delta LP_{\text{КА}}$ - різниця латентного періоду входу в неосвітлену камеру під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи контролю амнезії;

$\Delta LP_{\text{ІК}}$ - різниця латентного періоду входу в неосвітлену камеру під час навчання та під час відтворення УРПУ для групи інтактного контролю.

Мишей випадковим чином розподілили на 4 групи по 6 особин у кожній: група 1 - група інтактного контролю, тваринам якої для стандартизації умов експерименту внутрішньошлунково (в/ш) вводили воду за 15 хв до в/о введення 0,9 % розчину NaCl, а ще через 20 хвилин проводили навчання; 2 група - тварини контролю амнезії (КА), яким вводили розчинник в/ш, а через 15 хвилин моделювали амнезію шляхом в/о введення скополаміну 1,5 мг/кг за 20 хвилин до навчання; 3 група - тварини препарату порівняння, яким в/ш вводили стабілізовану твіном-80 водну суспензію пірацетаму (Фармак, Україна) в дозі 300 мг/кг [5], через 15 хвилин моделювали амнезію, ще через 20 хвилин проводили навчання; тваринам 4 групи за 15 хвилин до відтворення скополамінової амнезії вводили в/ш стабілізовану твіном-80 водну суспензію досліджуваної речовини в дозі 94 мг/кг, а ще через 20 хвилин проводили навчання. Воду мишам 1 та 2 груп і суспензії пірацетаму й досліджуваної речовини тваринам 3 і 4 груп вводили в/ш в об'ємі 0,1 мл на 10 г маси тіла. Пірацетам вибрано як препарат порівняння на підставі хімічної спорідненості до синтезованої речовини та доведених антиамнестичних властивостей [6].

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми Statistica v. 12.0 методами варіаційної статистики. Результати були представлені як середнє $\pm$ стандартна помилка середнього ($M \pm SEM$) або у відсотковому вираженні. Достовірність відмінностей між групами оцінювали за критерієм Стюдента (t) у разі нормального розподілу та за непараметричним критерієм Манна-Вітні (U) у разі відсутності нормального розподілу. Результати, які визначали в альтернативній формі (наявність/відсутність певної ознаки), оцінювали за критерієм Фішера (ф). Рівень статистичної значущості вважався $p < 0,05$.

Результати дослідження наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив речовин на мишей з амнезією, спричиненою скополаміном, у тесті умовної реакції пасивного уникнення ($M \pm SEM$)

Групи, n	Латентний час входу в затемнену камеру, с			Кількість тварин, що досягли критерію навченості		АА, %
	Тренування (1-й день)	тест на збереження (через 24 години)	різниця	Абсолютне значення	%	
Інтактний контроль (n=6)	38,50 $\pm$ 6,25	180,00 $\pm$ 0,00	141,50 $\pm$ 6,25	6/6	100	-
Контроль амнезії (n=6)	68,83 $\pm$ 15,54	153,00 $\pm$ 14,59*	84,16 $\pm$ 15,23*	2/6	33,33**&	-
Пірацетам, 300 мг/кг (n=6)	47,17 $\pm$ 13,08	159,66 $\pm$ 20,33	112,50 $\pm$ 20,10	5/6	83,33#	40,39
Досліджувана сполука, 94 мг/кг (n=6)	34,83 $\pm$ 3,60	180,00 $\pm$ 0,00#	145,17 $\pm$ 3,60##	6/6	100##	106,40

Примітки: n – кількість тварин; АА - антиамнестична активність; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ у порівнянні з інтактним контролем; # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ у порівнянні з контролем амнезії; & - $p < 0,05$ порівняно з пірацетамом.

Скополамін викликав типовий амнезувальний ефект: критерію навченості досягли лише 33,33 % мишей, що на 66,67 % менше порівняно з групою інтактного контролю ($p < 0,01$), 100 % тварини якої зберегли пам'ятний слід через 24 години.

У групі препарату порівняння пірацетам критерію навченості досягли 83,33 % мишей, що на 50 % більше, ніж у групі контролю амнезії ($p < 0,05$), а АА становила 49,4 %.

Досліджувана сполука повністю усунула амнезувальний ефект скополаміну: критерію навченості досягли 100 % тварин, АА становила 106,4 %. Таким чином, досліджувана сполука перевершила пірацетам за ноотропною (антиамнестичною) активністю.

Зіставлення отриманих даних дає підставу для висновку, що синтезована речовина 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл}піролідин-2-он має виразну ноотропну (антиамнестичну) активність і є перспективною для подальших досліджень.

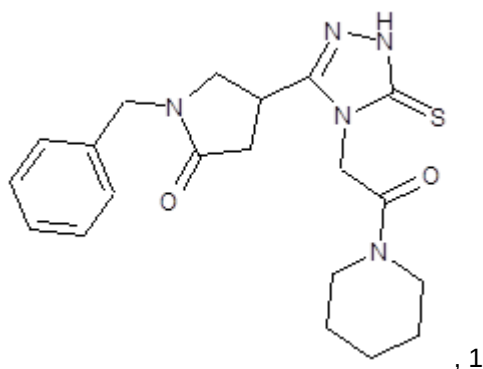
Заявлена сполука може бути одержана в умовах хіміко-фармацевтичного підприємства за доступною технологією без використання токсичних реагентів. Це дозволяє передбачити можливість її застосування у медичній практиці для лікування когнітивних дисфункцій.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

1. F. Tali, J. Ajaltouni, Probable Nootropicinduced Psychiatric Adverse Effects: A Series of Four Cases, Innovations in clinical neuroscience. 12 (11-12)(2015) 21-25.
2. S. Zaami, R. Rinaldi, G. Bersani, A. Del Rio, C. Ciallella, E. Marinelli, Nootropics use in the workplace: psychiatric and ethical aftermath towards the new frontier of bioengineering, Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 24 (4) (2020) 2129-2139. https://doi.org/10.26355/eurrev_202002_20393
3. Vogel H.G. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays 3rd ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2007. 2071 p.
4. Radionova, K., Belnik, A., & Ostrovskaya, R. (2008). The original nootropic drug "Noopept" eliminates memory deficit caused by blockade of M- and N-cholinergic receptors in rats. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 146. (1). 65-68.
5. Podolsky I., Shtrygol' S. (2019). The memory and learning enhancing effects of Atristamine. Pharmacia 66(1): 13-18. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35048>.
6. He, Z., Liao, Y., Zheng, ML, Zeng, F. D., & Guo, L. J. (2008). Piracetam improves cognitive deficits caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats. Cellular and molecular neurobiology, 28(4), 613-627. <https://doi.org/10.1007/s10571-007-9165-x>.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1-Бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол-3-іл}піролідин-2-он, який має хімічну структурну формулу 1:



як засіб з ноотропною дією.