



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **80686** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 249/00
A61K 31/41 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

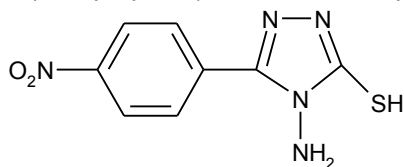
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2012 14001</p> <p>(22) Дата подання заявки: 10.12.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2013</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2013, Бюл.№ 11</p>	<p>(72) Винахідник(и): Каплаушенко Андрій Григорович (UA), Лук'янчук Віктор Дмитрович (UA), Щербак Марина Олексіївна (UA), Самелюк Юрій Геннадійович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Каплаушенко Андрій Григорович, вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA), Лук'янчук Віктор Дмитрович, вул. Ватутіна, 75, кв. 9, м. Луганськ, 91034 (UA), Щербак Марина Олексіївна, вул. Республіканська, 185, кв. 81, м. Запоріжжя, 69067 (UA), Самелюк Юрій Геннадійович, бул. Шевченка, 42, кв. 18, м. Запоріжжя, 69001 (UA)</p>
--	--

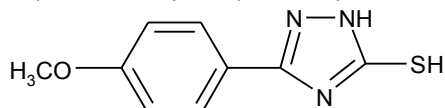
(54) 5-(4-НІТРО-, (4-МЕТОКСИ), (3,4,5-ТРИМЕТОКСИ)ФЕНІЛ)-4-АМІНО(Н)-3-ТІО-1,2,4-ТРИАЗОЛИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ АНТИОКСИДАНТНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

5-(4-нітро-, (4-метокси), (3,4,5-триметокси)феніл)-4-аміно(Н)-3-тіо-1,2,4-триазоли:
5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіон формули:

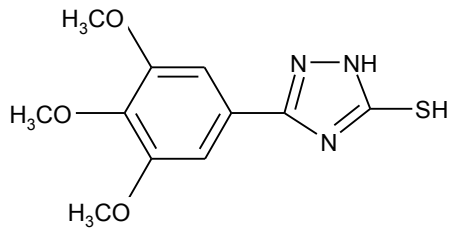


5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон формули:



5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон формули:

UA 80686 U

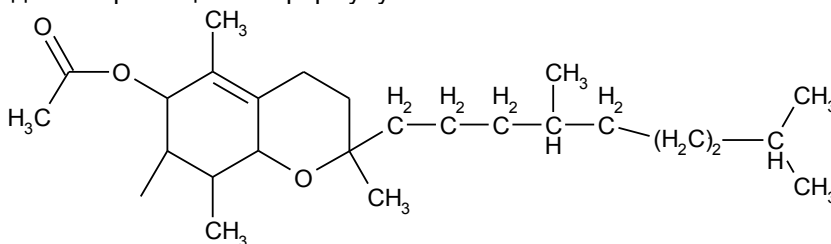


що проявляють антиоксидантну активність.

Корисна модель належить фармації, медицині та ветеринарії, та може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-триазолу і застосованою для фармакокорекції станів, що викликані наявністю вільних радикалів, які приводять до росту пухлин, а також ішемічної хвороби серця, цукрового діабету, ожиріння, тощо.

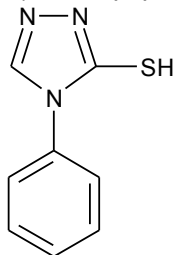
Найактивнішими антиоксидантами є вітаміни А, С, Е, селен, рутин, кверцетин. Але застосування вітамінів може призвести до їх кумуляції в тканинах організму (вітаміни А і Е), що викликає діарею. Слід зазначити, що для отримання вираженого антиоксидантного ефекту необхідне довготривале застосування вищевказаних засобів в кількостях, які перевищують середні терапевтичні дози, що приводить до гіпервітамінозу, а також викликає алергічні реакції.

Найбільш близьким аналогом речовин, що заявляються, по фармакологічному ефекту є токоферолу ацетат (вітамін Е), що має високу антиоксидантну активність (Машковський М.Д. Лекарственные средства. - Х.: Торсинг, 1998. -Т. 2.-592 с. (с. 95-96)), він широко застосовується в медичній практиці і має формулу:



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

Прототипом для речовин, що заявляються, є 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіон, що виявляє антиоксидантну активність (Пат. України №43771; Заявл. 27.04.2009; Опубл. 25.08.2009, Бюл. № 16.) і має формулу:



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

наявність в структурі циклічних органічних фрагментів ароматичного і гетероциклічного характеру;

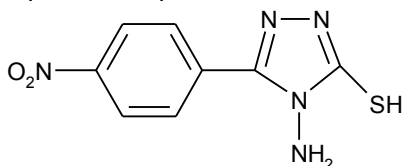
наявність у складі двовалентного атому сірки;

молекули даних речовин містять атоми вуглецю, що мають ступінь окиснення -3, -2 і -1.

Але прототип у порівнянні зі сполуками, що заявляються, менш активно пригнічує процеси вільнорадикального окиснення. Таким чином, прототип відповідно має менші показники антиоксидантної активності.

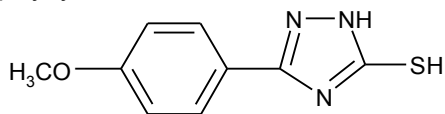
В основу корисної моделі поставлено задачу створення нових біологічно активних сполук, що можуть знайти своє застосування як оригінальні лікарські засоби в ряду 1,2,4-триазолу і проявляють антиоксидантну активність.

Поставлена задача вирішується тим, що 5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіон містить при N₄-атомів ядра 1,2,4-триазолу аміногрупу, в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу нітрофенільний радикал, а також має в своєму складі двовалентний атом сірки і має формулу:



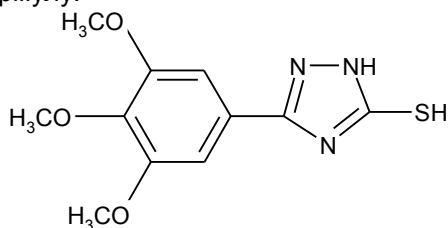
сполука 1,

5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон містить при N₅-атомі ядра 1,2,4-триазолу метоксифенільний радикал, а також має в своєму складі двовалентний атом сірки і має формулу:



5 сполука 2,

5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон містить при N₅-атомі ядра 1,2,4-триазолу триметоксифенільний радикал, а також має в своєму складі двовалентний атом сірки і має формулу:



10 сполука 3.

Сполуку 1, що заявляється, отримують взаємодією 2-(4-нітробензоїл)гідразинкорботіону з гідразин гідратом та подальшою циклізацією утвореного N'-(гідразинкарботіоїл)-4-нітробензогідразиду при температурі 100-105 °С.

Приклад.

15 В літрову колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 25,7 г (0,1 моль) 2-(4-нітробензоїл)гідразинкорботіону, 15 мл гідразин гідрату. Суміш при постійному перемішуванні нагрівають до 100 С, витримують 2 години (при 100-105 °С), охолоджують до 50 С, додають 5мл води та кислоти хлоридної до рН=7, залишають на 24 години. Осад відфільтровують, промивають водою і висушують на повітрі. Вихід складає 20,6 г (86 % в розрахунку на 2-(4-нітробензоїл)гідразинкорботіон). Жовта кристалічна речовина з Тпл. 220-222 °С (з кислоти ацетатної), мало розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 40,37, Н 2,92, N 29,48, S 13,50. C₈H₇N₅O₂S.

Вираховано, % С 40,50, Н 2,97, N 29,52, S 13,52.

25 В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється наявні смуги поглинання -C=N-груп при 1527 см⁻¹, C-S-групи при 607см⁻¹, смуги коливання NH₂-групи при 3563 см⁻¹, при 1180 см⁻¹ наявна смуга поглинання, що характерна для тіокетонів, які містять групу C=S.

Сполуку 2, що заявляється, отримують шляхом циклізації 2-(4-метоксибензоїл)гідразинкарботіоаміду в лужному середовищі при температурі 100-105 °С.

Приклад.

30 В літрову колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 22 г (0,1 моль) 2-(4-метоксибензоїл)гідразинкарботіоаміду, 100 мл 10 % розчину натрій гідроксиду. Суміш при постійному перемішуванні нагрівають до 100 °С, витримують 1 годину (при 100-105 °С), охолоджують до 50 С, додають кислоти ацетатної до рН=7, залишають на 24 години. Осад відфільтровують і висушують. Вихід складає 19,3 г (95 % в розрахунку на 2-(4-метоксибензоїл)гідразинкарботіоамід). Біла кристалічна речовина з Тпл. 138-140 °С (із кислоти ацетатної), мало розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 52,08, Н 4,39, N 20,23, S 15,47. C₉H₉N₃OS.

Вираховано, % С 52,16, Н 4,38, N 20,27, S 15,47.

40 В ІЧ-спектрах сполуки, що заявляється наявні смуги поглинання -C=N-груп при 1545 см⁻¹, C-S-групи при 618 см⁻¹, смуги коливання фенільного кільця при 1611 см⁻¹, валентні коливання ароматичних СН - груп при 3090 см⁻¹, а також наявна смуга поглинання при 2845 см⁻¹, характерна для ароматичної метоксигрупи.

Сполуку 3, що заявляється, отримують шляхом циклізації 2-(3,4,5-триметоксибензоїл)гідразинкарботіоаміду у в лужному середовищі при температурі 100-105 °С.

45 Приклад.

В трилітрову колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 28,5 г (0,1 моль) 2-(3,4,5-триметоксибензоїл)гідразинкарботіоамід у, 100 мл 10 % розчину натрій гідроксиду. Суміш при постійному перемішуванні нагрівають до 100 °С, витримують 1 годину (при 100-105 °С), охолоджують до 50 °С, додають кислоти ацетатної до рН=7, залишають на 24 години. Осад відфільтровують і висушують. Вихід складає 24,8 г (93 % в розрахунку на 2-(3,4,5-

триметоксибензоіл)гідразинкарботіоамід). Біла кристалічна речовина з Тпл. 223-225 С (із кислоти ацетатної), мало розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, % С 54,29, Н 4,03, N 23,78, S 18,07. СН₁₃N₃O₃S.

Вирахувано, % С 54,22, Н 3,98, N 23,71, S 18,09.

5 В ІЧ-спектрах сполуки, що заявляється наявні смуги поглинання -С=N-груп при 1545 см⁻¹, С-S-групи при 618 см⁻¹, смуги коливання фенільного кільця при 1611 см⁻¹, валентні коливання ароматичних СН - груп при 3090 см⁻¹, а також наявна смуга поглинання при 2863 см⁻¹, характерна для ароматично зв'язаної метоксигрупи.

10 Дослідження антиоксидантної активності сполук, що заявляються, проводили in vitro методом неферментативного ініціювання вільнорадикального окислення, яку оцінювали за концентрацією ТБК-реактантів (ТБК - тіобарбітурова кислота).

Реактиви та їх приготування:

а) суспензія яєчних ліпопротеїдів - до 1 яєчного жовтка додають 1 л фосфатного буферного розчину с рН 7,4 (визначають за допомогою рН-метра);

15 б) 20 % розчин трихлоретанової кислоти - 20 г трихлоретанової кислоти розчиняють в 80 г води очищеної;

в) 0,8 % розчин тіобарбітурової кислоти - 800 мг тіобарбітурової кислоти поміщають в мірну колбу на 100 мл і доводять до мітки водою очищеною.

20 г) 10 % розчин ферум (II) сульфату - 10 г ферум (II) сульфату розчиняють в 90 мл води очищеної.

Хід проведення експерименту.

25 До 4 мл суспензії яєчних ліпопротеїдів додають 0,5 мл розчину сполук 1-9 в димексиді в концентрації 1-10⁻³ моль/л, 1 мл 10 % розчину ферум (II) сульфату. Суміш перемішують і витримують 1 годину при 37 °С в термостаті. До 1 мл суміші додають 1 мл 20 % розчину трихлоретанової кислоти і обертають в центрифугі 15 хв при 3000 об/хв. Надосадну рідину змішують з 1 мл 0,8 % розчину тіобарбітурової кислоти і поміщають на 1 годину в парову баню, після чого додають 4 мл бутанолу-1 і обертають в центрифугі 15 хв при 3000 об/хв. Відбирають 2 мл верхнього бутанольного шару і вимірюють його оптичну густина при довжині хвилі 532 нм.

30 Контрольну пробу готували аналогічно, але без додавання досліджуваних сполук. В якості препарату порівняння використовували токоферолу ацетат, що вводили в аналогічних дозах.

Антиоксидантну активність розраховували за формулою:

$$AOA = \frac{E_{\text{контроль}} - E_{\text{дослід}}}{E_{\text{контроль}}} \cdot 100 \%$$

де АОА - антиоксидантна активність, %

E_{контроль} - оптична густина контрольного розчину;

35 E_{дослід} - оптична густина розчину, що містив досліджувані сполуки (або токоферолу ацетат).

Результати антиоксидантної активності наведені в таблиці.

Таблиця

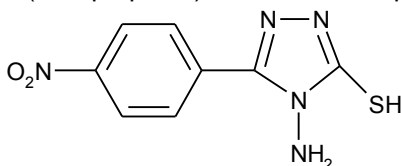
№ з/п	Речовина	E	АОА, %
1	Контроль	0,110	-
2	5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіон (сполука 1)	0,012	89,1
3	5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон (сполука 2)	0,012	89,1
4	5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон (сполука 3)	0,011	90,0
5	Токоферолу ацетат (вітамін Е)	0,023	79,0

40

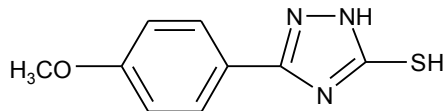
ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5-(4-нітро-, (4-метокси), (3,4,5-триметокси)феніл)-4-аміно(Н)-3-тіо-1,2,4-триазоли:

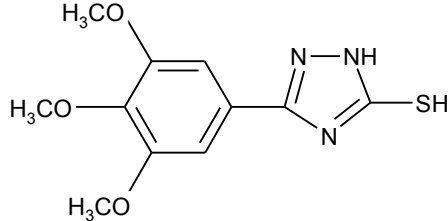
5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіон формули:



5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон формули:



5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон формули:



5 що проявляють антиоксидантну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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