



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 43993

(13) U

(51) МПК (2009)

C07D 249/00

A61K 31/41

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) S-ПОХІДНІ 5-R-4-R₁-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ, ЩО ВИЯВЛЯЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) u200904117

(22) 27.04.2009

(24) 10.09.2009

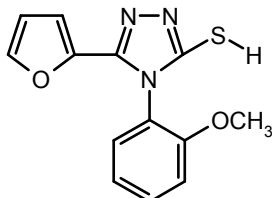
(46) 10.09.2009, Бюл. № 17, 2009 р.

(72) КНИШ ЄВГЕНІЙ ГРИГОРОВИЧ, ПАРЧЕНКО
ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ, ПАНАСЕНКО
ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, КАПЛАУШЕНКО АНДРІЙ
ГРИГОРОВИЧ, КАПЛАУШЕНКО ТЕТЯНА МИКО-
ЛАЇВНА, ГОЦУЛЯ ТЕТЯНА СЕРГІЇВНА, ГОЦУЛЯ
АНДРІЙ СЕРГІЙОВИЧ, СИКІН ВАЛЕНТИН ОЛЕК-
САНДРОВИЧ

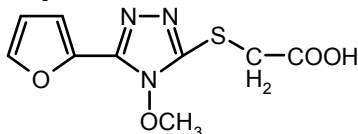
(73) ПАРЧЕНКО ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ

(57) S-похідні 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіону:

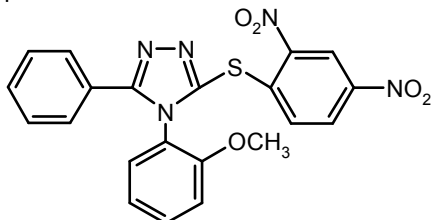
5-(фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіол



2-[5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатна кислота

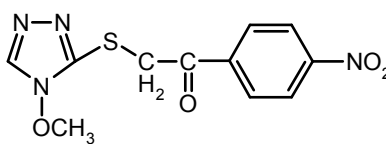


3-(2,4-динітрофенілтіо)-5-(4-піридин-2-іл)-1,2,4-триазол

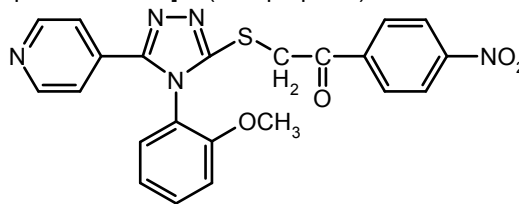


2-(4-метил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-1-(4-нітрофеніл)-етанон

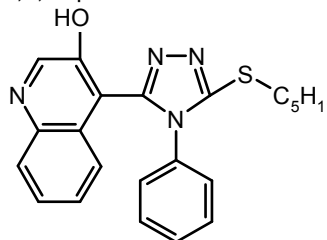
2



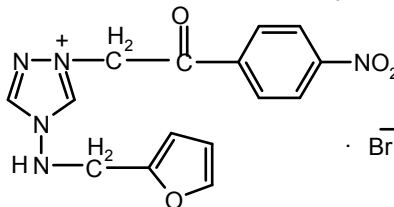
2-[5-(піридин-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-(4-нітрофеніл)-етанон



3-пентилтіо-5-(3-гідроксикінолін-4-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол



4-(фуран-2-ілметиламіно)-1-(2-(4-нітрофеніл)-2-оксоетил)-4H-1,2,4-триазол-1-іум бромід



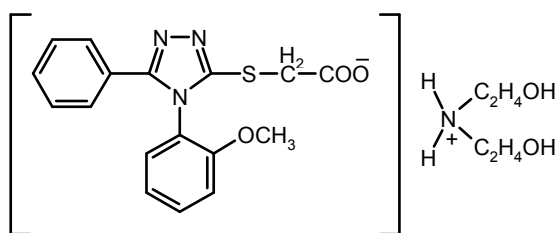
діетаноламоній 2-[5-феніл-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат

(13) U

(11) 43993

(19) UA

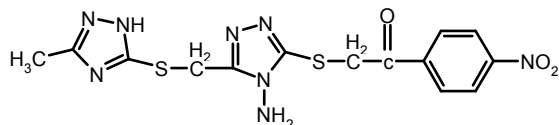
3



43993

4

2-[(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ілітіометил)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-ілітіо]-1-(4-нітрофеніл)-етанон

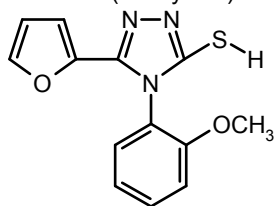


що виявляють протизапальну активність.

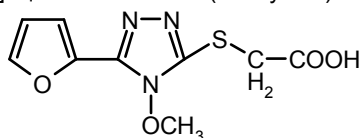
Корисна модель стосується фармацевтичної хімії, фармації і медицини, та може бути використаною у створенні нових біологічно активних сполук у ряді S - похідних 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіону і застосованою в лікуванні запальних процесів.

Найбільш близьким структурним аналогом S - похідних 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіону, що заявляються, є морфоліній 5-метил-1,2,4-триазол-3-ілітіоацетат, що виявляє протизапальну активність (патент України № 1988 від 22.12.86р., опубл. 20.12.94р., М.Кл.⁴ C07D 413/12, A61K 31/41, A61K 31/535). Торгове найменування морфолінію 5-метил-1,2,4-триазол-3-ілітіоацетату - тіотриазолін. Найближчий аналог хоча і виявляє протизапальну активність, однак її величина недостатньо висока. Крім того, збільшення дози тіотриазоліну приводить до зниження функцій імунної системи організму і зниженню його резистентності. В основу корисної моделі поставлена задача створення нових біологічно активних хімічних сполук - S - похідних 1,2,4-триазолу, структура яких забезпечує більш високу протизапальну активність при низькій токсичності. Поставлена задача вирішується тим, що створено ряд нових S - похідних 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіону:

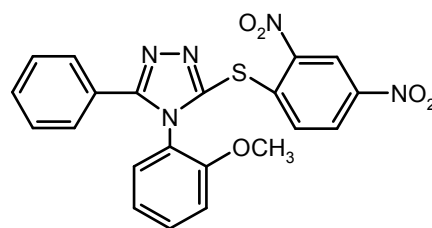
5-(Фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіол (сполука 1)



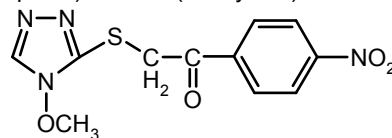
2-[5-(Фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-ілітіо]ацетатна кислота (сполука 2)



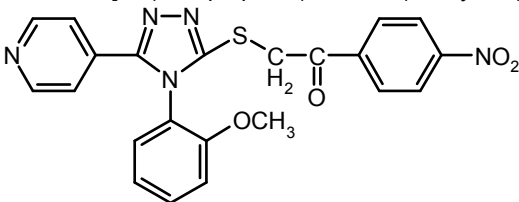
3-(2,4-Динітрофенілтіо)-5-(4-піридин-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол (сполука 3)



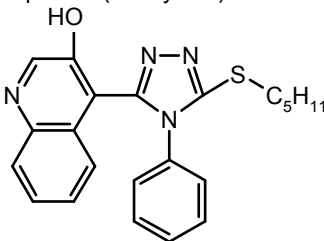
2-(4-Метил-1,2,4-триазол-3-ілітіо)-1-(4-нітрофеніл)-етанон (сполука 4)



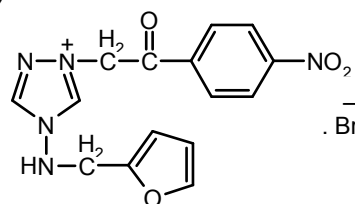
2-[5-(Піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілітіо]-1-(4-нітрофеніл)-етанон (сполука 5)



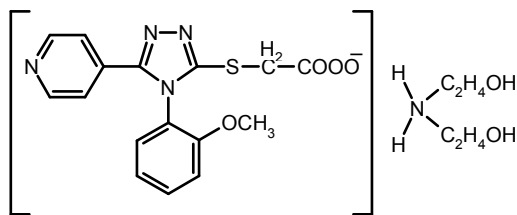
3-Пентілітіо-5-(3-гідроксифеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол (сполука 6)



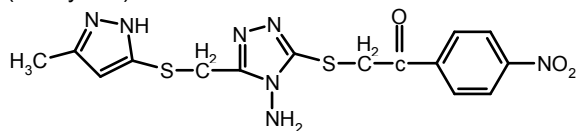
4-(Фуран-2-ілметиламіно)-1-(2-(4-нітрофеніл)-2-оксоетил)-4Н-1,2,4-триазол-1-іум бромід (сполука 7)



Диетаноламоній 2-[5-феніл-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілітіо]ацетат (сполука 8)



2-[5-(5-Метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-(4-нітрофеніл)-етанон (сполука 9)



що виявляють протизапальну активність.

Хімічна структура сполук, що заявляються, забезпечує: високу протизапальну активність сполук, низьку гостру токсичність, нескладну методику отримання, а також доступність реактивів для синтезу.

Таким чином, *s* - похідні 5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-тіону, що заявляються, виявляють високу протизапальну активність при низькій токсичності, внаслідок чого можуть бути використані у фармакології для створення нових лікарських препаратів зазначеної дії.

Заявлені *S*-похідні 1,2,4-тріазолу одержують:

Сполука 1. 5-(Фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіол. Одержують при циклізації в 25% водному розчині натрій гідроксиду 0,5 моль 2-(2-фуроіл)-*N*-(2-метоксифеніл)-гідразинокарботіоаміду з наступним охолодженням, нейтралізацією розчину ацетатною кислотою та фільтрацією. Отримують 5-(фуран-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіол.

Вихід: 73%. Біла кристалічна речовина, розчинна в органічних розчинниках, водному розчині натрій гідрогенкарбонату.

*T*_{пл} – 150–152°C

Знайдено, %: С 56,98, Н 4,07, N 15,32, S 11,77

Обчислено, %: С 57,13, Н 4,06, N 15,37, S 11,73

ІЧ-спектр, см⁻¹: γ_{CN} - 1650 - 1580, : $\gamma_{\text{C=S}}$ - 1220 - 1180, : $\gamma_{\text{кільце фурана}}$ - 1550-1510

Сполука 2. 2-[5-(Фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатна кислота. Одержують при взаємодії 0,5 моль 5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіола в лужному водному розчині з 0,5 моль монохлорацетатною кислотою. Суміш кип'яють 3 години, охолоджують та фільтрують. Отримують 2-[5-(фуран-2-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатну кислоту.

Вихід: 67%. Біла кристалічна речовина, розчинна в органічних розчинниках, водному розчині натрій гідрогенкарбонату.

*T*_{пл} = 202-203°C

Знайдено, %: С 44,27, Н 3,77, N 17,62, S 13,35

Обчислено, %: С 45,18, Н 3,79, N 17,56, S 13,40

ІЧ-спектр, см⁻¹: γ_{COO^-} - 1615-1630.

Сполука 3. 3-(2,4-Динітрофенілтіо)-5-(4-піридин-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол. Одержують: суміш 0,1 моль 5-(4-піридин-2-іл)-4-(2-

метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону і 0,1 моль 2,4-динітрохлорбензолу розчиняють в 250 мл. диметилформаміду, додають розчин 0,1 моль натрій гідроксиду в 50 мл. води. Суміш нагрівають до рН=7 (5 годин), охолоджують, фільтрують. Додають 300 мл. води, через 48 годин відфільтровують. Отримують 3-(2,4-динітрофенілтіо)-5-(4-піридин-2-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол.

Вихід: 64%. Жовта кристалічна речовина, розчинна в органічних розчинниках.

*T*_{пл} = 185- 187°C

Знайдено, %: С 52,95, Н 3,15, N 18,91, S 7,05

Обчислено, %: С 53,33, Н 3,11, N 18,67, S 7,11

ІЧ-спектр, см⁻¹: γ_{CN} - 1594, : $\gamma_{\text{C=S}}$ - 744, : γ_{NO_2} -

1500, 1334 Сполука 4. 2-(4-Метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(4-нітрофеніл)-етанон. Одержують: суміш 0,1 моль 4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіону і 0,1 моль 4-нітрофенацилброміду розчиняють в 250 мл. етанолу, додають розчин 0,1 моль натрій гідроксиду в 50 мл. води. Суміш нагрівають до рН = 7 (5 годин), охолоджують, фільтрують. Додають 200 мл. води, через 48 годин відфільтровують. Отримують 2-(4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(4-нітрофеніл)-етанон.

Вихід: 59%. Жовта кристалічна речовина, розчинна в органічних розчинниках.

*T*_{пл} = 150-152°C

Знайдено, %: С 47,31, Н 3,67, N 20,14, S 11,29

Обчислено, %: С 47,48, Н 3,62, N 20,13, S 11,52

ІЧ-спектр, см⁻¹: $\gamma_{\text{C=O}}$ - 1740.

Сполука 5. 2-[5-(Піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-(4-нітрофеніл)-етанон. Суміш 0,1 моль 5-(шридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону і 0,1 моль 4-нітрофенацилброміду розчиняють в 250 мл. етанолу, додають розчин 0,1 моль натрій гідроксиду в 50 мл. води. Суміш нагрівають до рН = 7 (5 годин), охолоджують, фільтрують. Додають 200 мл. води, через 48 годин відфільтровують. Отримують 2-[5-(піридин-4-іл)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-(4-нітрофеніл)-етанон.

Вихід: 75%. Коричнева кристалічна речовина, розчинна в органічних розчинниках.

*T*_{пл} = 145–147 °C

Знайдено, %: С 53,01, Н 3,83, N 15,67, S 7,11

Обчислено, %: С 53,05, Н 3,83, N 15,65, S 7,17

ІЧ-спектр, см⁻¹: $\gamma_{\text{C=O}}$ - 1740.

Сполука 6. 3-Пентілтіо-5-(3-гідроксигінолін-4-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол. Суміш 0,1 моль 5-(3-гідроксигінолін-4-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону і 0,1 моль бромістого пентилу розчиняють в 250 мл. етанолу, додають розчин 0,1 моль натрій гідроксиду в 25 мл. води. Суміш нагрівають до рН=7 (1,5 години), охолоджують, фільтрують. Фільтрат випаровують, залишок кристалізують з етанолу. Отримують 3-пентілтіо-5-(3-гідроксигінолін-4-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол.

Вихід: 72%. Світло коричневий кристалічна речовина, розчинна в органічних розчинниках.

*T*_{пл} = 230°C з розкладом.

Знайдено, %: С 67,70, Н 5,67, N 14,32, S 8,19

Обчислено, %: С 67,69, Н 5,64, N 14,36, S 8,21

ІЧ-спектр, см⁻¹: γ_{CN} - 1594, : $\gamma_{\text{C=S}}$ - 744.

Сполука 7. 4-(Фуран-2-ілметиламіно)-1-(2-(4-нітрофеніл)-2-оксоетил)-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум

бромід. Суміш 0,01 моль N-(фуран-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-4-аміну і 0,01 моль 4-нітрофенацилброміду розчиняють в 30 мл. етанолу. Суміш нагрівають до рН = 7 (8 годин), охолоджують, фільтрують. Осад кристалізують з етанолу. Отримують 4-(фуран-2-ілметиламіно)-1-(2-(4-нітрофеніл)-2-оксоетил)-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум бромід.

Вихід: 87%. Жовта кристалічна речовина, розчинна в органічних розчинниках.

$T_{пл}$ - 194-196°C.

Знайдено, %: С 44,09, Н 3,44, N 17,15

Обчислено, %: С 44,13, Н 3,46, N 17,16

ІЧ-спектр, cm^{-1} : γ_{CN} - 1600, : $\gamma_{C=O}$ - 1700

Сполука 8. Диетаноламоній 2-[5-феніл-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат. До суміші 0,01 моль 2-[5-феніл-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо] ацетатної кислоти і 0,01 моль диетаноламіну додають 30 мл. етанолу. Суміш нагрівають на водяній бані до повного розчинення, охолоджують, фільтрують. Отримують диетаноламоній 2-[5-феніл-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат.

Вихід: 66%. Біла кристалічна речовина, розчинна в воді.

$T_{пл}$. = 227-2300°C.

Знайдено, %: С 56,51, Н 5,88, N 12,54, S 7,21

Обчислено, %: С 56,49, Н 5,87, N 12,55, S 7,18

ІЧ-спектр, cm^{-1} : γ_{COO} - 1620.

Сполука 9. 2-[5-(5-Метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-(4-нітрофеніл)-етанон. Суміш 0,01 моль 5-(5-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіону і 0,01 моль 4-нітрофенацилброміду розчиняють в 250 мл. етанолу, додають розчин 0,01 моль натрій гідроксиду в 50 мл. води. Суміш нагрівають до рН = 7 (5 годин), охолоджують, фільтрують. Отримують 2-[5-(5-Метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-(4-нітрофеніл)-етанон.

Вихід: 40%. Світло - жовта кристалічна речовина, розчинна в органічних розчинниках

$T_{пл}$ = 225-227°C.

Знайдено, %: С 41,41, Н 3,45 N 27,59 S 15,81
Обчислено, %: С 41,37, Н 3,47, N 27,57, S 15,78

ІЧ-спектр, cm^{-1} : $\gamma_{C=O}$ - 1740.

Вивчення протизапальної активності синтезованих сполук проводилось на експериментальних моделях ексудативного асептичного запалення. Ексудативне асептичне запалення викликали у білих пацюків лінії Вістар введенням під апоневроз долонної поверхні задніх кінцівок розчину формаліну. Реєстрація набряку здійснювалася волюметричним методом. Вимір об'єму кінцівки проводили на 5-ій годині після введення агента, що викликав запальну реакцію. Досліджувану речовину вводили в дозі 1/10 від LD_{50} одноразово за 2 години до ін'єкції формаліну. Водонерозчинні сполуки стабілізувались твіном-80 і вводились через металевий зонд в шлунок. Контролем слугували інтактні тварини і тварини, яким за годину до введення формаліну вводили в шлунок тіотриазолін. Спостереження проводились через 24 години. Результати наведені в таблиці.

Таблиця

Результати протизапальної активності
S-похідних 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів

№ п/п	Назва S-похідних 5-R-4-R ₁ -1,2,4-тріазол-3-тіонів та сполуки порівняння	% активності
Контроль		0
Тіотриазолін		48,3
1	Сполука 1	50,6
2	Сполука 2	54,3
3	Сполука 3	60,0
4	Сполука 4	57,7
5	Сполука 5	59,0
6	Сполука 6	58,8
7	Сполука 7	56,9
8	Сполука 8	50,0
9	Сполука 9	52,6