



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85864** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 417/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

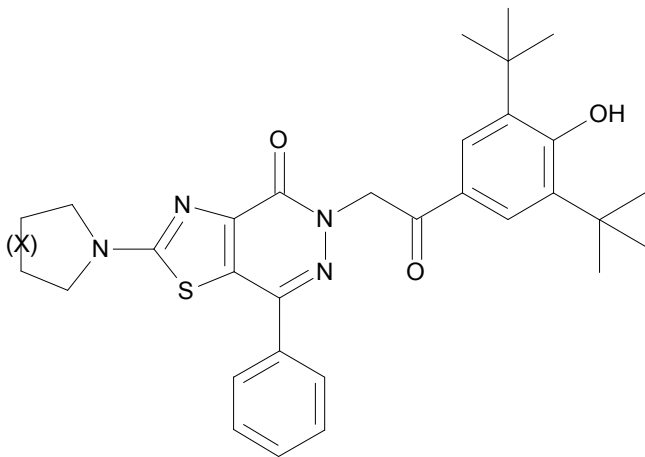
(21) Номер заявки: **u 2013 03145**
(22) Дата подання заявки: **15.03.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.12.2013**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.12.2013, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):
Демченко Сергій Анатолійович (UA),
Суховєєв Володимир Володимирович (UA),
Смольський Олександр Сергійович (UA),
Гриневич Олександр Йосипович (UA),
Демченко Анатолій Михайлович (UA)
(73) Власник(и):
НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ,
вул. Кропив'янського, 2, м. Ніжин, 16602
(UA),
ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА
"ДЕРЖАВНИЙ ЦЕНТР ІННОВАЦІЙНИХ
БІОТЕХНОЛОГІЙ",
вул. Донецька, 30, м. Київ, 03151 (UA)

(54) **2-ЦИКЛОАЛКІЛАМІНО-5-[2-(3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-4-ГІДРОКСИФЕНІЛ)-2-ОКСОЕТИЛ]-5Н-7-ФЕНІЛ[1,3]ТІАЗОЛО[4,5-d]ПІРИДАЗИН-4-ОНИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ**

(57) Реферат:

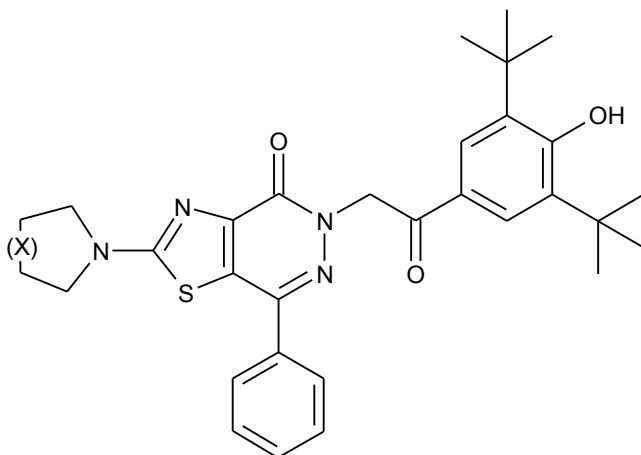
2-Циклоалкіламіно-5-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-5Н-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4-они:



де X=-CH₂- (1a), -CH₂CH₂- (1b), -O- (1c),
що проявляють антиоксидантні властивості.

UA 85864 U

Корисна модель належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до фармакології засобів, зокрема одержання біологічно активних похідних тіазоло[4,5-d]піридазину, що містять фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенолу, загальної формули:



де X=-CH₂- (1a), -CH₂CH₂- (1b), -O- (1c)

які виявляють антиоксидантну активність, що дозволяє передбачити їх використання у практичній медицині, а саме: для лікування оксидативного стресу. Розвиток патологічних процесів у живому організмі пов'язаний з оксидативним стресом, який виникає внаслідок зміщення окисно-відновного гомеостазу в бік прооксидантної компоненти. Складовою частиною оксидативного стресу є "нітрозуючий стрес". За патології ЦНС NO виступає як патогенетичний фактор при станах, пов'язаних з нейродегенеративними хворобами, інсультами, епілепсією, ішемією мозку. У гострий період ішемії в процесі активації нейрональної NO-синтази нітроген (II) оксид відіграє нейропротекторну функцію. Але в період рециркуляції ефект NO набуває властивості нейротоксичності, особливо у разі активації індукцибельної NO-синтази і дефіциту L-аргініну.

Тому в умовах оксидативного стресу активуються компенсаторно-адаптивні реакції, що забезпечують зниження рівня продуктів вільнорадикального окиснення речовин та підтримання їх вмісту в нормі.

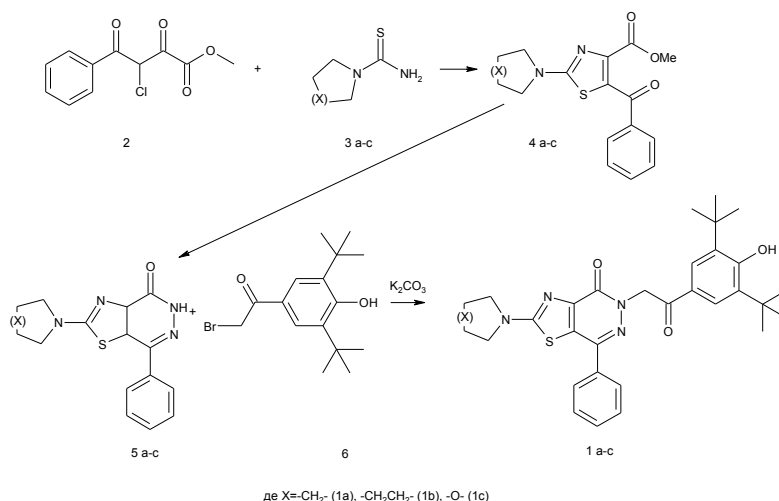
Не зважаючи на велику кількість лікарських препаратів з антиоксидантними властивостями, актуальним залишається пошук нових ефективних сполук, що відповідали б критеріям безпечності та потенційної селективності, бо препарати цієї групи часто використовуються в комбінованому лікуванні.

Як аналоги за фізіологічною активністю використовували мексидол (етилметилгідроксипіридину сукцинат) [1], кверцетин [2] та іонол [3]. Найбільш близьким за структурою до об'єкту корисної моделі є іонол (2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол).

В основу корисної моделі поставлена задача пошуку нових біологічно активних сполук з антиоксидантними властивостями. Як біологічно активні сполуки запропоновано похідні 2-R-5-[2-(3,5-дитретбутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-5H-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4-ону.

Заявлені сполуки отримували за загальною схемою 1.

Схема 1



При конденсації метилового естеру 3-хлор-2,4-діоксо-4-фенілмасляної кислоти 2 з відповідним карботіоамідом 3 а-с [4-6] утворювались естери 4 а-с, які без виділення та ідентифікації були зациклізовані у відповідні 2-піролідино- (або піперидино, або морфоліно)-5Н-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4-они 5 а-с. Останні алкілували α-бром-2,6-ди-трет-бутил-4-гідрокси-ацетофеноном 6 в розчині сухого ДМФА в присутності калію карбонату.

Антиоксидантну активність (АОА) синтезованих сполук оцінювали за ступенем інгібування активних форм NO[•] - *in vitro* за методом [7]. Метод заснований на здатності натрію нітропрусиду до автоокиснення за дії світла з утворенням NO[•].

Індукцію NO[•] викликали дією на проби з натрію нітропрусидом світла з люмінесцентного джерела потужністю 40 Вт. Опромінення проводили протягом 60 хв. при 20 °С. Інкубаційна суміш містила натрію нітропрусид, аскорбінову кислоту та досліджувані речовини з кінцевим титром 0,03 мг/мл у інкубаційному середовищі. Як речовини-порівняння використовували загальноприйняті антиоксиданти - іонол (1-[3,5-ди(трет-бутил)-4-гідроксифеніл]-толуол), мексидол та кверцетин.

Ефективність гальмування утворення активних форм NO[•] визначали за мірою інгібування окиснення аскорбінової кислоти шляхом реєстрації оптичної густини розчину при 265 нм на спектрофотометрі СФ-46. АОА виражали у відсотках інгібування окиснення аскорбату. Для врахування поглинання світла досліджуваними речовинами оптичну густину розчинів вимірювали до та після інкубації.

Приклади конкретного виконання

Приклад 1. Загальна методика одержання 2-циклоалкіламіно-5-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-5Н-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4-онів 1 а-с.

До розчину (0,003 моля) відповідного 2-піролідино- (або піперидино, або морфоліно)-7-феніл-5Н-тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4-они 5 а-с в 40 мл сухого диметилформаміду при перемішуванні додавали 0,414 г (0,003 моль) калію карбонату. Через 5 хвилин додавали 0,982 г (0,003 моль) α-бром-2,6-ди-трет-бутил-4-гідроксиацетофенону 6. Перемішували при 80 °С протягом 40 хвилин. Суміш охолоджували та виливали в 200 мл води. Осад, що утворився, відфільтровували та промивали 200 мл води. Кристалізували із суміші етанолу та диметилформаміду. Вихід речовин, їх температури топлення, дані елементного аналізу та ПМР-спектроскопії наведені в табл. 1, 2.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості 2-циклоалкіламіно 5-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-5Н-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-*d*]піридазин-4-онів 1 а-с

Сполука	Замісник X	Тпл., °С	Вихід, %	Емпірична формула	Знайдено, %		Вирахувано, %	
					N	S	N	S
1a	-CH ₂ -	240-2	67	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₃ S	10,1	5,75	10,3	5,89
1b	-CH ₂ CH ₂ -	225-7	59	C ₃₂ H ₃₈ N ₄ O ₃ S	10,2	5,84	10,0	5,74
1c	-O-	141-3	72	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₄ S	10,3	5,80	9,99	5,72

Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота 300 МГц, розчинник DMSO-d_6 , внутрішній стандарт - ТМС (табл. 2).

Таблиця 2

Спектри ЯМР ^1H 2-циклоалкіламіно 5-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-5Н-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4-онів 1 а-с

Сполука	Хімічні зсуви, δ , м.ч. (DMSO-d_6)
1a	1,45 (с, 18Н, 2С (CH_3) ₃), 2,10 (м, 4Н, (CH_2) ₂), 3,57 (м, 4Н, CH_2NCH_2), 5,67 (с, 2Н, CH_2), 7,50-7,75 (дд, 4Н, C_6H_4), 7,82 (с, 2Н, C_6H_2), 7,92 (с, 1Н, ОН).
1b	1,44 (с, 18Н, 2С (CH_3) ₃), 1,69 (м, 6Н, (CH_2) ₃), 3,68 (м, 4Н, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 5,70 (с, 2Н, CH_2), 7,50-7,76 (дд, 4Н, C_6H_4), 7,81 (с, 2Н, C_6H_2), 7,86 (с, 1Н, ОН).
1c	1,44 (с, 18Н, 2С(CH_3) ₃), 3,67 (м, 4Н, CH_2NCH_2), 3,77 (м, 4Н, CH_2OCH_2), 5,71 (с, 2Н, CH_2), 7,51-7,77 (дд, 4Н, C_6H_4), 7,81 (с, 2Н, C_6H_2), 7,84 (с, 1Н, ОН).

5 Приклад 2. Антиоксидантна активність 2-циклоалкіламіно-5-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-5Н-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4-онів 1 а-с.

Антиоксидантна активність 2-циклоалкіламіно 5-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-5Н-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4-онів 1 а-с наведена в табл. 3.

Таблиця 3

Антиоксидантна активність 2-циклоалкіламіно 5-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-5Н-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4-онів 1 а-с.

Сполука	% АРА розчинник ДМСО
Іонол	32,00
Мексидол	29,40
Кверцетин	38,70
1a	37,50
1b	64,30
1c	29,70

10

Відповідно до таблиці 3 2-піперидино-5-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-5Н-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4-он 1b на моделі фотоіндукування нітроген(II) оксиду в порівнянні зі стандартними антиоксидантами (іонол, мексидол, кверцетин) проявляє майже вдвічі вищу антиоксидантну активність. Показники АОА інших речовин є близькими або не вірогідно відрізняються від значень іонолу та кверцетину і перевищують мексидол, який в умовах експерименту виявив себе як прооксидант.

15

Отже, 2-піперидино-5-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксо-етил]-5Н-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4-он 1b виявляє виражену антиоксидантну активність, яка значно перевищує аналоги (мексидол, кверцетин та іонол) і може мати практичний інтерес для створення нових лікарських засобів протекторної дії.

20

Джерела інформації:

1. Этилметилгидроксипиридина сукцинат: инструкция и применение - Режим доступу до журн.: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3049.htm

2. Кверцетин - Режим доступу до журн.: <http://ru.wikipedia.org/wiki/>

25

3. Ионол - Режим доступу до журн.: <http://ru.wikipedia.org/wiki/>

4. Synthesis of mesoionic triazoline nucleosides / Masataka Yokoyama, Toshihiro Ikuma, Nobutoshi Obara, Hideo Togo // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999).-1990. - № 12. - P. 3243-3247.

5. New method for converting amines into 1,1-disubstituted thioureas by using a combined reagent of triphenylphosphine and thiocyanogen / Y. Tamura, M. Adachi, T. Kawasaki, Y. Kita // Tetrahedron Letters.-1978. - Vol. 19, Is. 20. - P. 1753-1754.

30

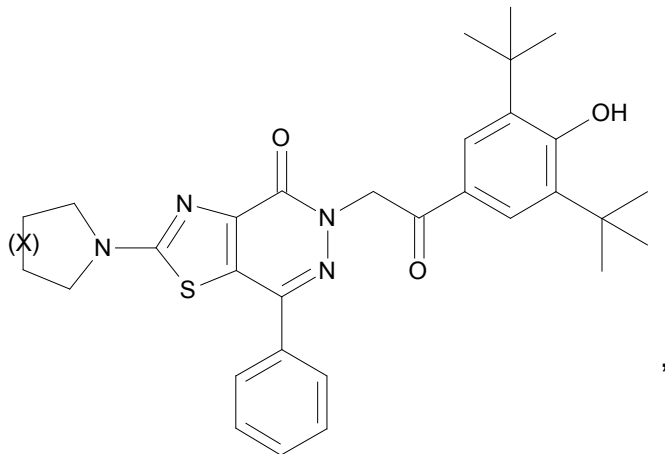
6. New 7-substituted quinolone antibacterial agents. The synthesis of 1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo-7-(2-thiazolyl and 4-thiazolyl)-3-quinolinecarboxylic acids / Townley P. Culbertson, John M. Domagala, Phred Peterson [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry.-1987. - Vol. 24. - P. 1509-1520.

7. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідях *in vitro*. - Метод. реком., Київ: ДФЦ МОЗ України, 2002. - 26 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

2-Циклоалкіламіно-5-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-5Н-7-феніл[1,3]тіазоло[4,5-d]піридазин-4-они:



де X=CH₂- (1a), -CH₂CH₂- (1b), -O- (1c),
що проявляють антиоксидантні властивості.

10

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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