



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105273** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
C07D 249/00
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 09065	(72) Винахідник(и): Книш Євгеній Григорович (UA), Панасенко Олександр Іванович (UA), Пругло Євген Сергійович (UA), Сафонов Андрій Андрійович (UA), Щербина Роман Олександрович (UA), Саліонов Володимир Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.09.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.03.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2016, Бюл.№ 5	(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA)

(54) ПОХІДНІ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ АНАЛГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ**(57) Реферат:**

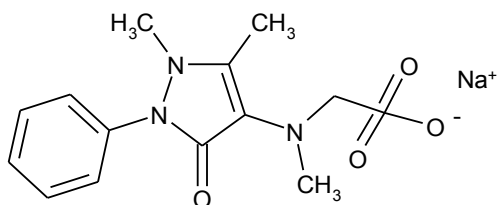
Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, вибрані з групи, яка складається з:
4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу,
4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу,
4-((3,5-диметоксибензиліден)аміно)-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу,
2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N'-(4-(диметиламіно)бензиліден)ацетогідрозиду,
піперидинію 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату, які проявляють аналгетичну активність.

UA 105273 U

Корисна модель належить до фармацевтичної хімії і медицини та може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряду похідних 1,2,4-триазолу і застосована для фармакокорекції захворювань, що обумовлені больовим синдромом.

Сучасні аналгетичні засоби поділяють на такі групи: опіюїдні (наркотичні) аналгетики, які мають найбільш сильний ефект; ненаркотичні аналгетики і нестероїдні протизапальні засоби; речовини змішаного механізму дії. Одним із основних завдань сучасних хіміків-фармакологів є створення такого препарату, який за аналгетичною дією перевищував би активність наркотиків, не викликав звикання та був нетоксичним.

Прототипом речовин, що заявляються, є препарат "Анальгін", формули:



що використовується як аналгетичний засіб (Машковский М.Д. Лекарственные средства. -Х.: Торсинг, 2002. - Т. 1.-540 с. (с. 159-160)).

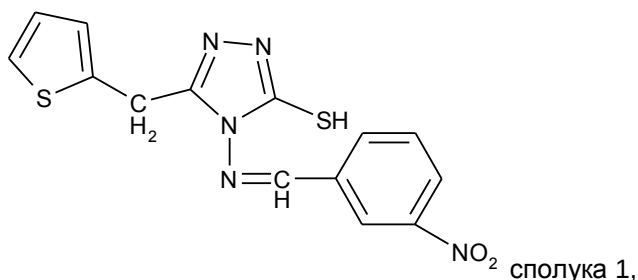
Суттєві ознаки найближчого аналога і корисної моделі, що збігаються, є такі: в структурі прототипу і корисної моделі присутні групи C-N, C=N. наявність в структурі нітрогенвмісних гетероциклів.

Корисна модель у порівнянні з найближчим аналогом дещо активніше проявляє аналгетичну активність.

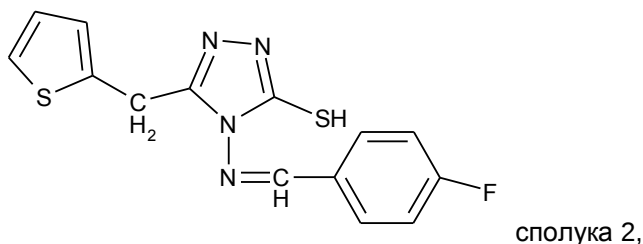
В основу корисної моделі поставлено задачу створення нових біологічно активних сполук, які мають у своєму складі ядро 1,2,4-триазолу, проявляють аналгетичну активність і можуть застосовуватись як діюча речовина для створення оригінальних лікарських засобів.

Поставлена задача вирішується тим, що створено нові похідні 1,2,4-триазол-3-тіолу, що проявляють аналгетичну дію:

4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол містить в п'ятому положенні тіофен-2-ілметильний замісник, 3-нітробензиліденовий радикал сполучений з аміногрупою, SH-групу і має формулу:

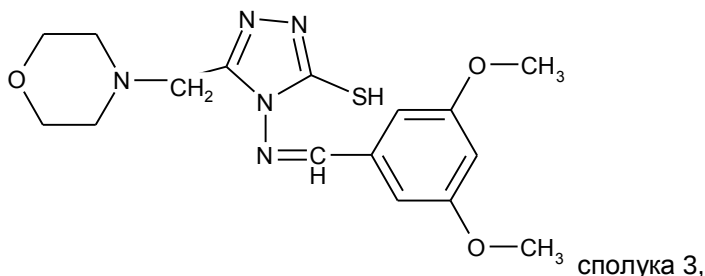


4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол містить в п'ятому положенні тіофен-2-ілметильний замісник, 4-фторбензиліденовий радикал сполучений з аміногрупою, SH-групу і має формулу:



4-((3,5-диметоксибензил іден)аміно)-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіол, що містить ядро 1,2,4-триазолу, фрагмент морфоліну за С3 положенням, залишок 3,5-

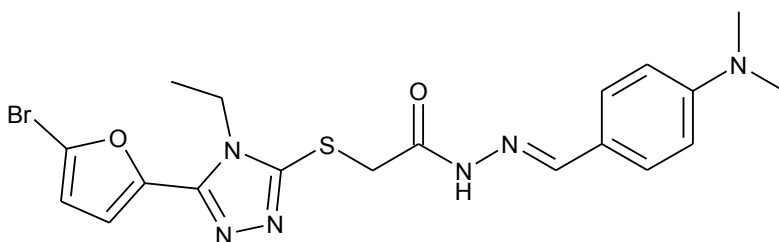
диметоксибензальдегіду, який з'єднаний з аміногрупою за N₄ положенням 1,2,4 - триазолового циклу і має формулу:



5

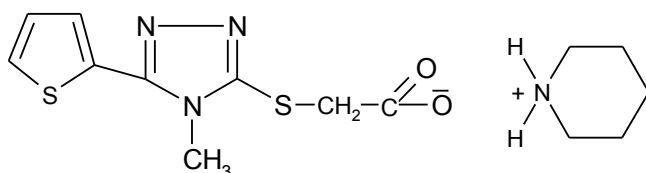
2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-N'-(4-(диметиламіно)бензиліден)ацетогідразид містить в п'ятому положенні бромфуран-2-ільний замісник, етильний радикал за 4 положенням 1,2,4-триазолового циклу, 4-диметиламінобензиліденовий замісник сполучений з ацетогідразидною групою і має формулу

10



піперидиній 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат містить тіофеновий замісник в 5 положенні, в положенні 4 ядра 1,2,4-триазолу метильний радикал, в положенні 3 ядра 1,2,4-триазолу двовалентний атом сірки, карбоксильну групу, з'єднану іонним зв'язком з піперидинієм, і має формулу:

15



Сполуку 1, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу з 3-нітробензальдегідом в середовищі ацетатної кислоти.

Приклад 1

В круглодонну колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 0,01 моль (2,12 г) 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу у 20 мл ацетатної кислоти нагрівають до кипіння, додають 0,01 моль (1,51 г) 3-нітробензальдегіду. Поступово нагрівають до розчинення осаду. Через 24 години утворюється осад жовтого кольору. Для аналізу сполука очищена перекристалізацією з н-бутанолу.

Кристалічна речовина жовтого кольору з Тпл. 194-196 °С.

Вихід 4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу складає 86,42 %.

Вираховано: С 48,68 %, Н 3,21 %, N 20,28 %, S 18,57 %. C₁₄H₁₁N₅O₂S₂.

Знайдено: С 48,48 %, Н 3,22 %, N 20,22 %, S 18,54 %.

На мас-спектрі 4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу спостерігається пік псевдомолекулярного іону [MН]⁺ з m/z 345, що підтверджує наявність синтезованої структури.

Сполуку 2, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу з 4-фторбензальдегідом в середовищі ацетатної кислоти.

Приклад 2

В круглодонну колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 0,01 моль (2,12 г) 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу у 20 мл ацетатної кислоти нагрівають до кипіння, додають 0,01 моль (1,24 г) 4-фторбензальдегідом. Поступово нагрівають до розчинення осаду, Через 24 години утворюється осад св.-жовтого кольору. Для

аналізу сполука очищена перекристалізацією з н-бутанолу.

Кристалічна речовина св.-жовтого кольору з Тпл. 196-198 °С.

Вихід 4-((-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу складає 80,35 %.

Вираховано: С 52,81 %, Н 3,48 %, N 17,60 %, S 20,14 %. $C_{14}H_{11}FN_4S_2$.

Знайдено: С 52,86 %, Н 3,48 %, N 17,59 %, S 20,11 %.

На мас-спектрі 4-((-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу спостерігається пік псевдомолекулярного іону $[MH]^+$ з m/z 318, що підтверджує наявність синтезованої структури.

Сполуку 3, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 4-аміно-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу з 3,5-диметоксибензальдегідом в середовищі етилового спирту та присутності каталітичної кількості хлористоводневої кислоти.

Приклад 3.

В круглодонну колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 0,01 моль 4-аміно-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу в 20 мл етанолі. Додають 2 краплі хлоридної кислоти (38 %), 0,01 моль 3,5-диметоксибензальдегіду. Нагрівають до повного розчинення речовини та залишали при кімнатній температурі на 24 год. Після охолодження розчину випадає осад, який відфільтровують. Для аналізу речовину перекристалізовують із н-бутанолу. Вихід складає 2,87 г (79 %). Жовта, кристалічна речовина з Тпл. 163-165 °С, розчинна у оцтовій кислоті, диметилформамід та нерозчинна у воді.

Знайдено, % С, 52.96; Н, 5.81; N, 19.31; S, 8.79

Вирахувано, % С, 52.88; Н, 5.82; N, 19.27; S, 8.82

На мас-спектрі 4-((3,5-диметоксибензиліден)аміно)-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу спостерігається пік псевдомолекулярного іону $[MH]^+$ з m/z 364, що підтверджує наявність синтезованої структури.

Сполуку 4, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразид з 4-диметиламінобензальдегідом в середовищі ацетатної кислоти.

Приклад 4

В круглодонну колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 0,01 моль 2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду у 20 мл ацетатної кислоти нагрівають до кипіння, додають 0,01 моль 4-диметиламінобензальдегіду. Поступово нагрівають до розчинення осаду, Через 24 години утворюється осад червоного кольору. Для аналізу сполука очищена перекристалізацією з н-бутанолу.

Кристалічна речовина червоного кольору з Тпл. 190-192 °С.

Вихід 2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(4-(диметиламіно)бензиліден)ацетогідразиду складає 92,8 %.

Вираховано: С 47,80 %, Н 4,43 %, N 17,60 %, S 6,72 %. $C_{19}H_{21}BrN_6O_2S$.

Знайдено: С 47,92 %, Н 4,41 %, N 17,65 %, S 6,70 %.

На мас-спектрі 2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(4-(диметиламіно)бензиліден)ацетогідразиду спостерігається пік псевдомолекулярного іону $[MH]^+$ з m/z 477, що підтверджує наявність синтезованої структури.

Сполуку 5, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти з піперидинієм у середовищі ізопропілового спирту та розчинення осаду на водяному огрівнику.

Приклад 5.

В круглодонну колбу, обладнану змішувачем, холодильником, термометром завантажують 2,55 г (0,01 моль) 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, 40 мл ізопропанолу та 0,85 г піперидинію. Суміш при постійному перемішуванні нагрівають на водяному огрівнику до розчинення осаду, охолоджують, випаровують до сухого залишку. Осад перекристалізовують із суміші етанол:ацетон (1:1) і висушують на повітрі. Вихід складає 2,65,3 г (78 %). Світло-жовта кристалічна речовина з Тпл. 121-124 °С розчинна у воді та спиртах.

Вирахувано, % С 49,39, Н 5,92, N 16,46, O 9,40, S 18,84. $C_{14}H_{20}N_4O_2S_2$

Знайдено, % С 49,54, Н 5,94, N 16,44, O 9,40, S 18,86

На мас-спектрі піперидиній 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату спостерігається пік псевдомолекулярного іону $[MH]^+$ з m/z 341, що підтверджує наявність синтезованої структури.

Вплив нових похідних 1,2,4-триазолу на центральний компонент ноцицептивної системи вивчалась на моделі термічного подразнення кінцівок - "гаряча пластина".

Дослідження проведене на групі білих нелінійних щурів обох статей вагою 160-230 г.

При визначенні початкового порогу больової чутливості досліджуваних речовин на моделі "гаряча пластина" як подразник використовувалась закріплена металева пластина з температурою 55 °С (дана температура підтримується за допомогою термостата). Обчислюється час відповідної реакції в секундах (облизування лапок, виплигування, писк). Потім швидкість цієї ж реакції враховується після введення тваринам досліджуваної речовини, і її зміни виражаються у відсотках від вихідної.

Аналгетична активність визначається за здатністю досліджуваних речовин змінювати поріг больової чутливості дослідних тварин порівняно з контрольними і виражається у відсотках. На моделі "гаряча пластина" аналгетичну активність розраховували за формулою

$$AA = \frac{\Delta T_d}{\Delta T_k} \times 100\%$$

де AA - аналгетична активність у %;

ΔT_d - різниця у латентному періоді відповідної реакції у групі дослідних тварин до та після введення потенційного аналгетика;

ΔT_k - різниця у латентному періоді відповідної реакції у групі контрольних тварин до та після введення розчинника.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою методів параметричної статистики (t-критерію Стюдента).

Результати наведені в таблиці.

Таблиця

Аналгетична активність

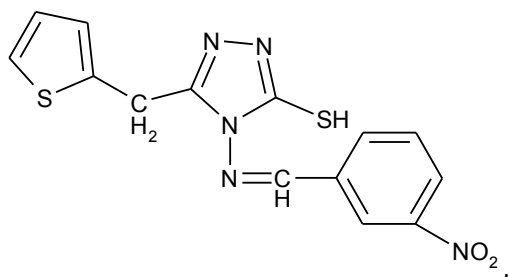
№ з/п	Сполука	Середня різниця у латентному періоді до відповідної реакції, $M \pm m$	Аналгетична активність, А%
1	Контроль	1,87±0,24	0
2	Анальгін	4,30±0,162	129,34
3	4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол	5,95±0,28	217,53
4	4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол	4,32±0,45	130,64
5	Піперидиній 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	6,59±0,66	205,29
6	Контроль	2,45±0,17	0
7	Анальгін	5,54±0,37	126,20
8	2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-N'-(4-(диметиламіно)бензиліден)ацетогідрази	9,33±0,46	281,16
9	Контроль	1,29±0,44	0
10	Анальгін	2,91±0,65	126,67
11	Піперидиній 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат	3,00±0,59	133,33

Таким чином, похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів дещо активніше проявляють аналгетичну активність, ніж препарат порівняння анальгін.

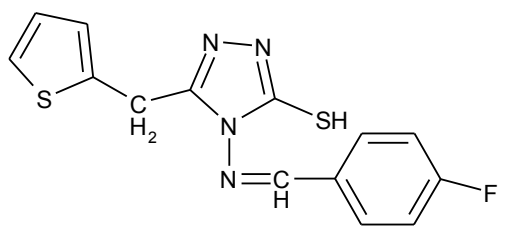
ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, вибрані з групи, яка складається з:

4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу формули:

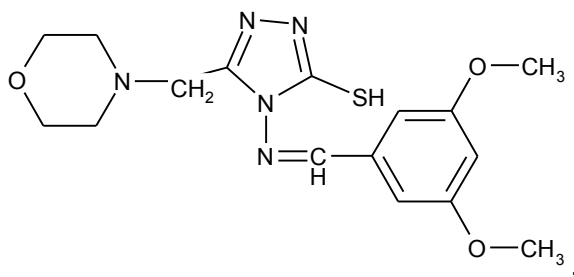


5 4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу формули:



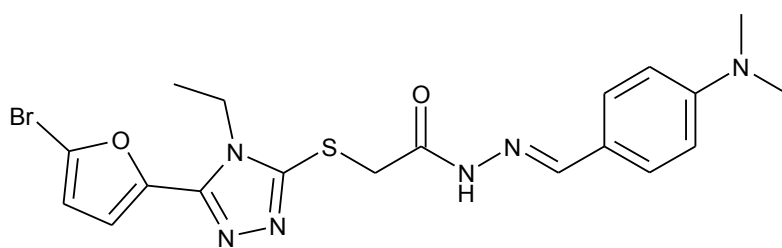
10

4-((3,5-диметоксибензиліден)аміно)-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу формули:

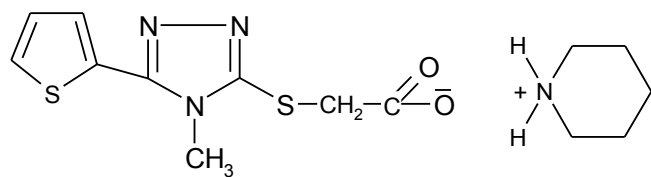


15

2-((5-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(4-(диметиламіно)бензиліден)ацетогідрозиду формули:



піперидинію 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату формули:



20

які проявляють аналгетичну активність.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601