



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112615** (13) **C2**  
(51) МПК**C07D 249/08** (2006.01)  
**C07D 285/135** (2006.01)  
**C07D 307/34** (2006.01)  
**C07D 333/04** (2006.01)  
**C07C 13/615** (2006.01)  
**A61K 31/4196** (2006.01)  
**A61P 31/10** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>a 2015 08341</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>25.08.2015</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>26.09.2016</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.02.2016, Бюл.№ 4</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.09.2016, Бюл.№ 18</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Книш Євгеній Григорович (UA), Панасенко Олександр Іванович (UA), Сафонов Андрій Андрійович (UA), Щербина Роман Олександрович (UA), Одинцова Віра Миколаївна (UA), Саліонов Володимир Олександрович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,</b> пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Синтез та фізико-хімічні властивості 3-алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів / О. А. Сугак, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2015. - N 2(18). - С. 21-24 Synthesis and biological evaluation of some novel 1,2,4-triazole derivatives / Dharmesh S. Dayama [et al.] // Der Pharma Chemica. - 2014. - № 6(5) - p. 123-127 Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity of 4-Substituted-5-Aryl-1,2,4-Triazoles / Katica Colanceska-Ragenovic [et al.] // Molecules. - 2001. - № 6 - p. 815-824 Synthesis and antifungal potential of 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole thiol substituted strobilurin derivatives / Preeti M Chaudhary [et al.] // Indian Journal of Chemistry. - July 2015. - Vol. 54B - p. 908-917 UA 98156 U; 27.04.2015 UA 96415 U; 10.02.2015 Флуконазол – високоефективний вітчизняний протигрибковий препарат / Ю.В. Федорчук // Дерматологія та венерологія. - 2004. - № 3(25) – С. 59-60 Протимікробна та протигрибкова активність похідних 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів / О. А. Сугак [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2015. - № 3 (19) - С. 67-70 Дослідження антимікробної та протигрибкової активності серед галогенів дів 1-алкіл-4-(5-нітрофуран-2-іл)-метиленаміно-4H-1,2,4-тріазолу та їх диметильних аналогів / Т.С. Гоцуля [та ін.] // Запоріжський медичний журнал . - 2011. - Т. 13. - № 3 - С. 140-142</p>
--	--

UA 112615 C2

**(54) 5-ГЕТЕРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИГРИБКОВУ АКТИВНІСТЬ**

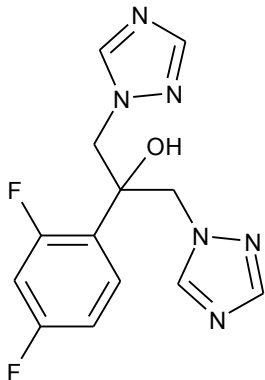
---

**(57) Реферат:**

Об'єктом винаходу є 5-гетерил-1,2,4-триазол-3-тіоли, що проявляють протигрибкову активність. Галузь застосування винаходу - фармацевтична хімія і медицина. 3. Суть винаходу: 5-(тіофен-2-ілметил)-4-((тіофен-2-ілметил)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол містить тіофен-2-ілметильний замісник за С<sub>5</sub>-положенням ядра 1,2,4-триазолу, тіофен-2-ілметиленовий радикал сполучений з аміногрупою; 5-(((3-(адамантан-1-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-1,3,4-тіодіазол-2-амін, що містить адамантан за С<sub>3</sub>-положенням ядра 1,2,4-триазолу, двовалентний атом сірки, ядро 1,3,4-тіодіазолу з вільною аміногрупою за С<sub>2</sub>-положенням; 5-(((3-(адамантан-1-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-1,3,4-тіодіазол-2-амін, що містить адамантан за С<sub>3</sub>-положенням та етильний радикал за N<sub>4</sub>-положенням ядра 1,2,4-триазолу, двовалентний атом сірки, ядро 1,3,4-тіодіазолу з вільною аміногрупою за С<sub>2</sub>-положенням; 2-(3-(тіофен-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-ілтіо)-N'-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)ацетогідразид, що містить тіофен за С<sub>3</sub>-положенням ядра 1,2,4-триазолу, двовалентний атом сірки, а також залишок 3-(5-нітрофуран-2-іл)акриральдегіду сполучений з ацетогідразидом. Технічний результат: забезпечується доступність реактивів для синтезу, нескладна методика отримання, низька гостра токсичність, а також здатність проявляти більш високу протигрибкову активність.

Винахід стосується фармацевтичної хімії і медицини та може бути використаним у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряду похідних 1,2,4-триазолу і застосованим для фармакокорекції захворювань, спричинених грибовими інфекціями.

- 5 Наряду зі збільшенням інфекцій, спричинених грибами, виникає питання в створенні нових ефективних, малотоксичних вітчизняних протигрибкових лікарських засобів. Існуючі препарати потребують удосконалення, пов'язане зі збільшенням активності та зменшенням токсичності. Вирішення цієї проблеми полягає в синтезі нових субстанцій, на основі систем, які вже зарекомендували себе як протигрибкові засоби. Однією з таких систем є 1,2,4-триазолове ядро.
- 10 Прототипом речовин, що заявляються, є препарат "Флуконазол", формули



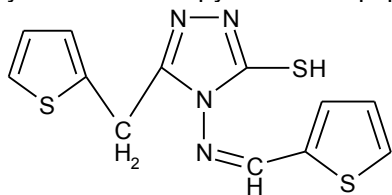
виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Дарниця", що використовується як протигрибковий засіб (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Х.: Торсинг, 2002. - Т. 2. - 608 с. (с. 361)).

- 15 Суттєві ознаки прототипу і винаходу моделі, що збігаються, є такі:  
в структурі прототипу і винаходу присутні групи C-N, C=N;  
наявність в структурі 1,2,4-триазолу.
- Винахід у порівнянні з прототипом дещо активніше проявляє протигрибкову активність відносно *Candida albicans* ATCC 885-653.

- 20 В основу винаходу поставлено задачу створення нових біологічно активних сполук, які можуть застосовуватись при створенні оригінальних, малотоксичних, вітчизняних лікарських засобів у ряду 5-гетерил-1,2,4-триазол-3-тіолів і проявляти значно вищу протигрибкову активність у порівнянні з відомими препаратами.

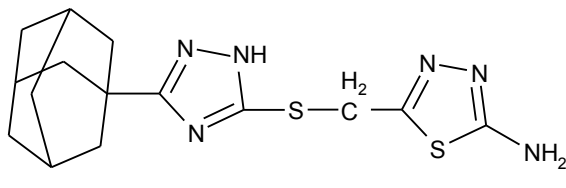
- 25 Поставлена задача вирішується тим, що створено 5-гетерил-1,2,4-триазол-3-тіоли, які проявляють протигрибкову дію:

5-((тіофен-2-ілметил)-4-((тіофен-2-ілметил)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол містить тіофен-2-ілметильний замісник за С<sub>5</sub>-положенням ядра 1,2,4-триазолу, тіофен-2-ілметиленовий радикал, сполучений з аміногрупою і має формулу:



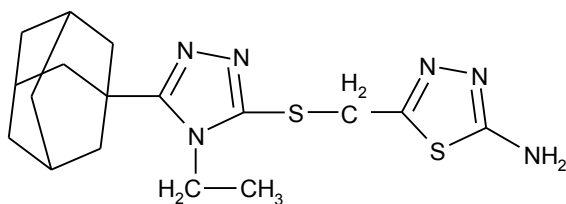
, сполука 1

- 30 5-(((3-(адамантан-1-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-1,3,4-тіодіазол-2-амін, що містить адамантан за С<sub>3</sub>-положенням ядра 1,2,4-триазолу, двовалентний атом сірки, ядро 1,3,4-тіодіазолу з вільною аміногрупою за С<sub>2</sub>-положенням і має формулу:



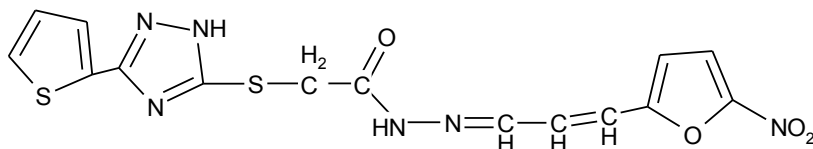
, сполука 2

- 35 5-(((3-(адамантан-1-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-1,3,4-тіодіазол-2-амін, що містить адамантан за С<sub>3</sub>-положенням та етильний радикал за Н<sub>4</sub>-положенням ядра 1,2,4-триазолу, двовалентний атом сірки, ядро 1,3,4-тіодіазолу з вільною аміногрупою за С<sub>2</sub>-положенням і має формулу:



, сполука 3

2-(3-(тіофен-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-ілтіо)-N'-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліл-іден)ацетогідразид, що містить тіофен за C<sub>3</sub>-положенням ядра 1,2,4-триазолу, двовалентний атом сірки, а також залишок 3-(5-нітрофуран-2-іл)акриальдегіду сполучений з ацетогідразидом і має формулу:



. сполука 4

5

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

## Приклад 1

0,01 моль (2,12 г) 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу у 20 мл ацетатної кислоти нагрівають до кипіння, додають 0,01 моль (1,12 г) тіофен-2-карбальдегіду. Поступово нагрівають до розчинення осаду. Через 24 години утворюється осад світло-жовтого кольору. Для аналізу сполука очищена перекристалізацією з н-бутанолом.

Кристалічна речовина світло-жовтого кольору з Тпл. 201-203 °С, розчинна у воді, ізопропанолі, н-бутанолі та малорозчинна в неполярних розчинниках.

15 Вихід 5-(тіофен-2-ілметил)-4-((тіофен-2-ілметил)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол складає 68,45 %.

Вираховано: С - 47,03 %, Н - 3,29 %, N-18,28 %, S-31,39 %. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S<sub>3</sub>.

Знайдено: С - 47,16 %, Н - 3,29 %, N-18,32 %, S-31,32 %.

20 На мас-спектрі сполуки 5-(тіофен-2-ілметил)-4-((тіофен-2-ілметил)аміно)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу спостерігається пік псевдомолекулярного йону [MH]<sup>+</sup> з m/z 306, що підтверджує наявність синтезованої структури.

Сполуку 2, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 2-(2-((3-(адамantan-1-іл)-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетил)гідразинокарботіоаміду з сульфатної кислотою (50 %) при 6 год. нагріванні.

## 25 Приклад 2

В круглодонну колбу, обладнану зворотним холодильником, завантажують 3,67 г (0,01 моль) 2-(2-((3-(адамantan-1-іл)-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетил)гідразинокарботіоаміду та 10 мл сульфатної кислоти (50 %). Суміш кип'ять протягом 6 год., охолоджують, нейтралізують натрій гідроген карбонатом до рН=7. Випадає осад, який відфільтровують та промивають дистильованою водою. Отриману речовину перекристалізують із суміші ацетатна кислота: вода (2:1) і висушують на повітрі. Вихід складає 2,65 г (76 %). Біла кристалічна речовина з Тпл. 153-155 °С розчинна у диметилформаміді, практично не розчинна в воді.

Знайдено, %: С - 51,94; Н - 5,79; N-24,14; S-18,36, C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub>.

Вираховано, %: С - 51,70; Н - 5,78; N-24,12; S-18,40.

35 При проведенні хромато-мас-спектрометричних досліджень встановлений індивідуальний пік синтезованої речовин, а теоретичний розрахунок атомної маси відповідає отриманим даним.

Сполуку 3, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 2-(2-((3-(адамantan-1-іл)-4-етил-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетил)гідразинокарботіоаміду з сульфатної кислотою (50 %) при 6 год. нагріванні.

## 40 Приклад 3

В круглодонну колбу, обладнану зворотним холодильником, завантажують 3,94 г (0,01 моль) 2-(2-((3-(адамantan-1-іл)-4-етил-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетил)гідразинокарботіоаміду та 10 мл сульфатної кислоти (50 %). Суміш кип'ять протягом 6 год., охолоджують, нейтралізують натрію гідроген карбонатом до рН=7. Випадає осад, який відфільтровують та промивають дистильованою водою. Отриману речовину перекристалізують із суміші ацетатна кислота: вода (3:1) і висушують на повітрі. Вихід складає 1,17 г (31 %). Біла кристалічна речовина з Тпл. 134-136 °С розчинна у диметилформаміді, практично не розчинна в воді.

45 Знайдено, %: С - 54,67; Н - 6,44; N-22,29; S-17,09, C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

Вираховано, %: С - 54,23; Н - 6,42; N-22,32; S-17,03.

При проведенні хромато-мас-спектрометричних досліджень встановлений індивідуальний пік синтезованої речовин, а теоретичний розрахунок атомної маси відповідає отриманим даним.

Сполуку 4, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 2-((3-(тіофен-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетогідразиду з 3-(5-нітрофуран-2-іл)акриральдегідом в середовищі ацетатної кислоти.

#### Приклад 4

В круглодонну колбу, обладнану зворотним холодильником, завантажують 0,01 моль (2,55 г) 2-((3-(тіофен-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетогідразиду у 20 мл ацетатної кислоти нагрівають до кипіння, додають 0,01 моль (1,67 г) 3-(5-нітрофуран-2-іл)акриральдегіду та продовжують нагрівати до розчинення осаду. Через 12 години утворюється осад темно-коричневого кольору. Для аналізу сполука очищена перекристалізацією з оцтовою кислотою.

Кристалічна речовина темно-коричневого кольору з Тпл. 161-163 °С, розчинна у ДМФА та не розчинна у воді та більшості спиртів.

Вихід 2-(3-(тіофен-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-ілтіо)-N'-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)ацетогідразиду складає 73,2 %.

Вираховано: С - 44,55 %, Н - 2,99 %, N-20,78 %, S-15,86 %. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>.

Знайдено: С - 44,68 %, Н - 2,98 %, N-20,75 %, S-15,88 %.

На мас-спектрі сполуки 2-(3-(тіофен-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-ілтіо)-N'-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)ацетогідразиду спостерігається пік псевдомолекулярного іона [МН]<sup>+</sup> з m/z 405, що підтверджує наявність синтезованої структури.

Під час досліджень, з вихідної концентрації препарату 1 мг/мл, готували ряд двократних серійних розведень у бульйоні Мюлер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожен пробір по 0,1 мл мікробної завісі (10<sup>6</sup> м.к./мл). МІК визначали за відсутності видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію (МБ<sub>ц</sub>К, МФ<sub>ц</sub>К) - за відсутності росту на агарі після висіву з прозорих пробірок. Як розчинник сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид. Як набір стандартних тест-штамів *Candida albicans* ATCC 885-653. Додатково проведено контроль поживних середовищ і розчинника з використанням загальноприйнятих методик.

Результати наведені в таблиці.

Таблиця

#### Протимікробна та протигрибкова активність

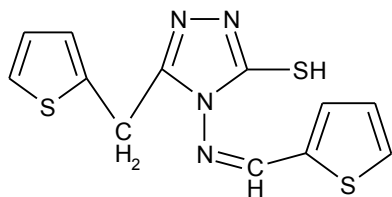
Сполука	<i>Candida albicans</i>	
	МІК, мкг/мл	МФ <sub>ц</sub> К, мкг/мл
Флуконазол	16	32
5-(тіофен-2-ілметил)-4-((тіофен-2-ілметил)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол	15,6	15,6
5-(((3-(адамantan-1-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-1,3,4-тіодіазол-2-амін	7,8	15,6
5-(((3-(адамantan-1-іл)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-1,3,4-тіодіазол-2-амін	15,6	15,6
2-(3-(тіофен-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-ілтіо)-N'-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)ацетогідразид	15,6	15,6

Таким чином 5-гетерил-1,2,4-триазол-3-тіоли у порівнянні з прототипом дещо активніше проявляють протигрибкову активність відносно *Candida albicans*, а також забезпечується доступність реактивів для синтезу, нескладна методика отримання, низька гостра токсичність.

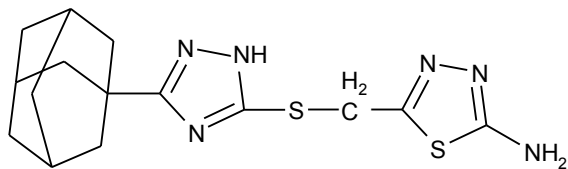
#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Похідна 1,2,4-триазолу, вибрана з групи, яка складається з:

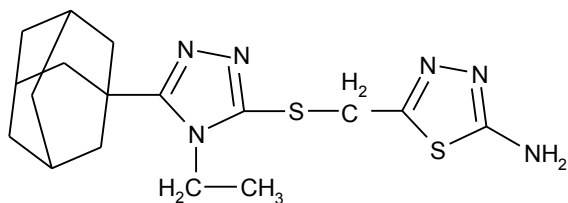
5-(тіофен-2-ілметил)-4-((тіофен-2-ілметил)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу формули:



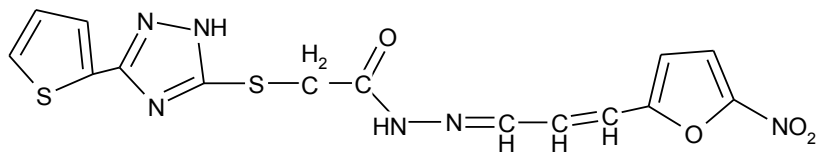
5-(((3-(адамантан-1-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метилен)-1,3,4-тіодіазол-2-аміну формули:



5 5-(((3-(адамантан-1-іл)-4-етил-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метилен)-1,3,4-тіодіазол-2-аміну формули:



10 2-(3-(тіофен-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-ілтіо)-N'-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)ацетогідрозиду формули:



15 яка проявляє протигрибкову активність.