

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 68451

**[(1-ФЕНІЛ-5-ФОРМІЛ-1Н-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ)ТІО]ОЦТОВА
КИСЛОТА ТА ЇЇ 5-АЛКЕНІЛПОХІДНІ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ
АНТИОКСИДАНТНУ АКТИВНІСТЬ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **26.03.2012.**

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України

М.В. Паладій



(19) UA

(51) МПК (2012.01)
A61K 31/00
C07D 233/00

(21) Номер заявки: **u 2011 10750**

(22) Дата подання заявки: **07.09.2011**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **26.03.2012**

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **26.03.2012, Бюл. № 6**

(72) Винахідники:
**Вовк Михайло
Володимирович, UA,
Чорноус Віталій
Олександрович, UA,
Паламар Аліна
Олександрівна, UA,
Яремій Ірина Миколаївна, UA**

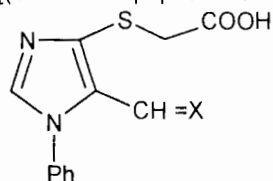
(73) Власники:
**ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ
НАН УКРАЇНИ,
вул.Мурманська, 5, м.Київ,
02660, UA,
БУКОВИНСЬКИЙ
ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пл.Театральна, 2, м.Чернівці,
58002, UA**

(54) Назва корисної моделі:

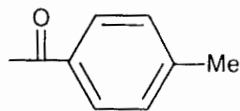
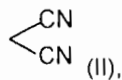
[(1-ФЕНІЛ-5-ФОРМІЛ-1Н-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ)ТІО]ОЦТОВА КИСЛОТА ТА ЇЇ 5-АЛКЕНІЛПОХІДНІ, ЯКІ ВІЯВЛЯЮТЬ АНТИОКСИДАНТНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Формула корисної моделі:

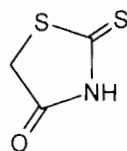
[(1-Феніл-5-форміл-1Н-імідазол-4-іл)тіо]оцтова кислота та її 5-алкенілпохідні загальної формули



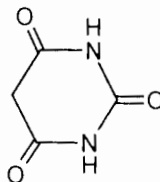
де X=O (I),



(III),



(IV),



(V),

які виявляють антиоксидантну активність.

(11) 68451

Пронумеровано, прошито металевими
люверсами та скріплено печаткою
2 арк.
26.03.2012



Уповноважена особа

(підпис)



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **68451** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61K 31/00
C07D 233/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

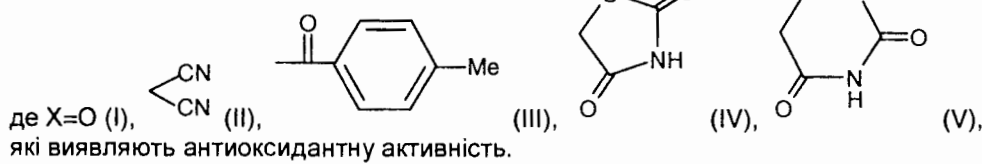
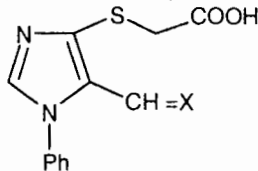
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 10750	(72) Винахідник(и): Вовк Михайло Володимирович (UA), Чорноус Віталій Олександрович (UA), Паламар Аліна Олександрівна (UA), Яремій Ірина Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 07.09.2011	(73) Власник(и): ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ, вул.Мурманська, 5, м.Київ, 02660 (UA), БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пл.Театральна, 2, м.Чернівці, 58002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.03.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.03.2012, Бюл.№ 6	

(54) [(1-ФЕНІЛ-5-ФОРМІЛ-1Н-ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ)ТІО]ОЦТОВА КИСЛОТА ТА ЇЇ 5-АЛКЕНІЛПОХІДНІ, ЯКІ ВІЯВЛЯЮТЬ АНТИОКСИДАНТНУ АКТИВНІСТЬ

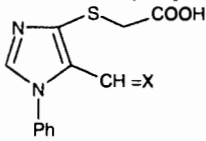
(57) Реферат:

[(1-Феніл-5-форміл-1Н-імідазол-4-іл)тіо]оцтова кислота та її 5-алкенілпохідні загальної формули

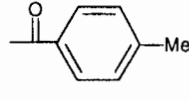
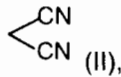


UA 68451 U

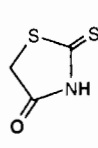
Корисна модель належить до органічної хімії, а саме до нової [(1-феніл-5-форміл-1Н-імідазо-4-іл)тіо]оцтової кислоти та її 5-алкенільних похідних загальної формули :



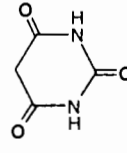
де X=O (I),



(III),



(IV),



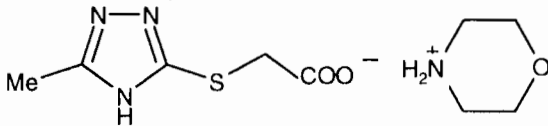
(V).

Запропоновані нові сполуки, спосіб їх отримання, властивості і застосування в науковій літературі та патентних виданнях не описані.

Хронічні захворювання печінки обумовлені впливом різноманітних екзо та ендогенних факторів [1-3] і супроводжуються запальними процесами. При виникненні хронічної печінкової патології порушується проникність мембран гепатоцитів, їх осмотичні властивості, білково-синтетична функція та гемодинаміка [1, 4]. З'ясовано, що такі патологічні зміни виникають внаслідок процесів вільнорадикального окиснення ліпідів. Це супроводжується надмірним утворенням вільних радикалів, які ініціюють пероксидне окиснення поліненасичених жирних кислот, пошкодження ліпідних компонентів біологічних мембран та внутрішньоклітинної структури гепатоцитів. При цьому антиоксидантна система, яка нейтралізує вплив вільних радикалів, у хворих на хронічний гепатит перебуває у пригніченому стані.

Проблема лікування хронічних захворювань печінки є однією із найскладніших у гастроентерології, що викликано значними змінами функції та структури печінкової тканини. Класичними препаратами для лікування хронічних захворювань печінки є як рослинні, так і синтетичні гепатопротектори. В останні роки пошук нових синтетичних антиоксидантів стає актуальною хімічною та фармацевтичною проблемою [5].

Найближчим аналогом за фармакологічною дією сполук, які заявляються, є вітчизняний препарат Тіотриазолін формули:



Цей лікарський засіб має широкий спектр дії та виявляє антиоксидантну, гепатозахисну, кардіопротекторну, протишемичну, мембраностабілізуючу, імуномодулюючу, протизапальну, антиаритмічну та нейропротекторну активність, що дозволяє використовувати його у гепатології, кардіології, гінекології, неврології, педіатрії та хірургії. Він входить до переліку препаратів при комплексній терапії гепатитів різного генезу, інфаркту міокарда, стенокардії, інсульту тощо [6]. Експериментальні дослідження останніх років підтвердили ефективність застосування Тіотриазоліну при різноманітних ураженнях печінки (тетрацикліновому та ізоніазидрифампіциновому, доксорубіциновому, алкогольному) завдяки антиоксидантному впливу та запобіганню проявам цитолізу [7-9].

Значна антиоксидантна активність препарату, виявлена при моделюваннях різних патологічних процесів, свідчить, що однією із складових механізму антиоксидантної дії Тіотриазоліну є його здатність «захоплювати» активні форми кисню (АФК) [6]. У дослідях *in vivo* було встановлено, що Тіотриазолін у діапазоні концентрацій 10^{-5} - 10^{-7} М знижує концентрацію АФК, зокрема, супероксидного аніон-радикала (O_2^-) і пероксинітриту ($ONOO^-$) [11-13]. Наймовірніше, що така дія Тіотриазоліну проявляється завдяки наявності в структурі тільної групи, що надає всій молекулі високих відновлювальних властивостей.

Разом з тим, передозування Тіотриазоліну [14] в деяких випадках може приводити до загальної слабкості, головокружіння, тахікардії, задишки і навіть задухи. Враховуючи достатньо високі рекомендовані дози Тіотриазоліну (1% розчин), доцільним є пошук нових синтетичних антиоксидантів, які виявляють більшу ефективність при цій же концентрації, що дозволить знизити величину лікувальної дози і зменшить ризики передозування.

Задача корисної моделі є дизайн та синтез нових ефективних сполук з вираженими антиоксидантними властивостями.

Поставлена задача вирішується синтезом нової [(1-феніл-5-форміл-1Н-імідазо-4-іл)тіо]оцтової кислоти та її 5-алкенільпохідних.

(CH=), 8.49 с (1H, H²), 11.13 с (1H, NH), 11.33 с (1H, NH), 12.73 м (1H, COOH). Знайдено, %: C 51.59; H 3.22; N 15.09. [M+]⁺ 373. C₁₆H₁₂N₄O₂S. Вирахувано, %: C 51.61; H 3.25; N 15.05. M 372.36.

5 Приклад 6. Визначення антиоксидантної активності [(1-феніл-5-форміл-1H-імідазо-4-іл)тіо]оцтової кислоти та її 5-алкенілпохідних.

Антиоксидантну активність сполук в дослідженнях *in vitro* визначали за їх здатністю інгібувати індуковане Fe²⁺-аскорбатзалежне пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) (зменшення у досліджуваних пробах вмісту малонового альдегіду (МА) - одного з кінцевих продуктів ПОЛ). Вміст МА в пробах визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТК) [16].

10 Вивчення антиоксидантної активності сполук в системі *in vivo* проводили на загальновідомій моделі тетрахлорметанового гепатиту в щурів, який викликали шляхом дворазового (через день) внутрішньошлункового введення тваринам CCl₄ із розрахунку 0,25 мл/100 г маси щура у вигляді 50%-ного олійного розчину [16]. Дослідні тварини були розділені на чотири групи: I - контрольна (інтактні щури); II - тварини інтоксиковані CCl₄; III - щури, яким на фоні інтоксикації CCl₄ упродовж 7 днів вводили сполуку 6 (100 мг/кг); IV - щури, яким на фоні інтоксикації CCl₄ упродовж 7 днів вводили Тіотриазолін (100 мг/кг). Тварин забивали декапітацією під легким ефірним наркозом. Кров відбирали в присутності гепарину. У плазмі крові щурів визначали вміст окисно-модифікованих білків (ОМБ), вільних HS-груп і загальну антиоксидантну активність (АОА); в еритроцитах крові визначали вміст МА, глутатіону відновленого (Г-SH) та активності каталази (КАТ) за загальноприйнятими методиками описаними в роботі [16].

20 Дослідження антиоксидантної активності синтезованих сполук *in vitro* показало, що в діапазоні концентрацій 10⁻¹-10⁻³ всі сполуки є активними. Найбільшу антиоксидантну активність в системі *in vitro* виявили сполуки I, III та IV, які при концентрації 10⁻² моль/л мають вищі показники загальної антиоксидантної активності порівняно з Тіотриазоліном відповідно на 5,7%, 3,9% та 5,6%.

Таблиця 1

Антиоксидантна активність синтезованих сполук *in vitro* (у % від контролю)

Конц. моль/л	Антиоксидантна активність (% від контролю)					
	I	II	III	IV	V	Тіотриазолін
1×10 ⁻¹	63.2	80.4	66.2	67.7	73.1	65.4
5×10 ⁻¹	69.2	79.1	71.2	75.8	73.3	71.9
1×10 ⁻²	80.2	78.4	78.2	80.1	73.5	74.5
5×10 ⁻²	81.5	80.4	80.2	79.0	72.3	76.9
1×10 ⁻³	81.3	82.1	79.0	81.7	71.2	78.3

Вивчення антиоксидантної дії *in vivo* на прикладі сполуки I при експериментальному токсичному гепатиті підтверджує потенційну активність всієї серії (табл. 2).

30

Таблиця 2

Вплив сполуки I на показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в крові щурів за умов токсичного гепатиту ((M±m; n=5-7))

Показники/групи щурів	Контроль (інтактні щури)	CCl ₄	CCl ₄ + сполука I	CCl ₄ +тіотриазолін
МА, мкмоль/л	13,06±1,21	18,85±1,7*	16,35±1,51	16,30±1,62*
ОМБ, о.о.г/мл	1,42±0,11	1,92±0,17*	1,47±0,14	1,67±0,12*
АОА, %	80,3±7,4	54,4±5,2*	78,3±6,5	77,1±7,1
Вільні HS-групи, мкмоль/мл	0,85±0,05	0,62±0,04*	0,83±0,07	0,89±0,07
Г-SH, мкмоль/мл	1,05±0,08	0,80±0,05*	1,15±0,09	1,23±0,08*
КАТ, мкмоль/хв-л	26,3±2,1	21,3±1,9*	25,8±2,4	24,7±1,8

Примітка: * - зміни достовірні порівняно з контролем (P ≤ 0,05).

Токсичний тетрахлорметановий гепатит у щурів приводить до суттєвих порушень оксидантно-антиоксидантної рівноваги. Так, у проведеному нами експерименті, в тварин з CCl₄-

індукованим гепатитом зріс вміст МА в еритроцитах крові та ОМБ в плазмі крові на 44 і 35% відповідно порівняно з показниками інтактних щурів. Посилення процесів ВРОЛ і ОМБ у організмі гепатитних щурів супроводжувалося пригніченням функціонування систем антиоксидантного захисту, на що вказує зниження, порівняно з показниками інтактних тварин, в плазмі щурів загальної АОА і вмісту вільних HS-груп (на 32 і 30,3%) та в еритроцитах крові вмісту Г-SH та активності каталази (на 24% і 19%).

Поєднана дія тетрахлоретану і сполуки I нормалізувала стан оксидантно-антиоксидантної системи і за деякими показниками показала кращі результати ніж тіотриазолін. Зокрема, вміст ОМБ в плазмі крові досліджуваних тварин знизився до 1,47 о.о.г/мл, що на 14% перевищив показники, отримані при використанні тіотриазоліну. Величина загальної АОА сполуки I була вищою ніж величина АОА тіотриазоліну і практично дорівнювала величині загальної АОА контрольної групи тварин.

Ці дані вказують на здатність досліджуваного класу сполук більш ефективно пригнічувати процеси ВРОЛ і біополімерів, зокрема ОМБ. У плазмі крові тварин цієї групи також нормалізувався вміст вільних HS-груп, а у еритроцитах крові тварин, які на фоні гепатиту отримували сполуку I - показники Г-SH і активності КАТ.

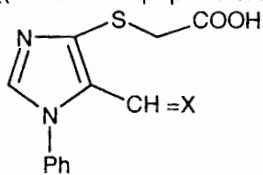
Таким чином результати дослідження біологічних властивостей [(1-феніл-5-форміл-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтової кислоти свідчать, що в експериментах *in vitro* та *in vivo* вказана речовина характеризується вираженою антиоксидантною активністю. Введення в її структуру функціональних алкенільних фрагментів в цілому посилює антиоксидантну дію і дозволяє кваліфікувати цей тип сполук як новий клас антиоксидантів гетероциклічного ряду.

Джерела інформації:

1. Губергріц Н. Б. Хронічні гепатити і цирози печінки. Сучасні класифікація, діагностика, лікування. - Донецьк : ТОВ «Лебідь», 2002. - 158 с.
2. Подымова С. Д. Болезни печени.- М.: Медицина, 1993. - 544 с.
3. Харченко Н. В. Хронические гепатиты: достижения, нерешенные проблемы // Сучасна гастроентерологія. - 2000. - № 1. - С. 50-53.
4. Бабак О. Я. Эффективность использования препарата циброгинин в терапии хронических гепатитов // Сучасна гастроентерологія і гепатологія, 2001.- № 1. - С. 64-65.
5. Омелянич Л. О., Генчева В. І., Федоряк Д. М., Бражко О. А., Завгородній М. П., Лабенська І. Б., Корнет Н. Н. Пошук біорегуляторів з антиоксидантною дією серед S-похідних 4-меркаптохінолінів // *Українська Біоорганіка Acta*.- 2007.- Т.2.- С. 17-24.
6. Беленічев І. Ф., Мазур І. А., Волошин М. А., Горчакова Н. О., Чекман І. С. // *Новости медицины и фармации в Украине*. - 2007. - № 2. - С. 206-210. // <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-3396/article-3421>
7. Гудивок Я. С., Голубева М. Г. // *Ліки України*. - 2005. - Додаток: 36. наук, праць І Націон. конгресу лікарів внутрішньої медицини. - С. 41.
8. Гудивок Я. С., Купновицька І. Г., Голубева М. Г. // *Вісн. фармакол. та фармації*. - 2005. - № 7. - С. 7-9.
9. Стародуб Є. М., Самогальська О. Є. Використання антиоксидантів у лікуванні хронічних захворювань печінки. *Новости медицины и фармации*. - 2007. - № 2. - С. 226- 230.
10. Тиотриазолин / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман та ін. - Львов: Наутилус, 2005. - 156 с.
11. Беленічев І. Ф., Мазур І. А., Коваленко С. І. // *Акт. питання фармац. та мед. науки і практики*. - 2002. - Вип. VIII. - С. 43-48.
12. Беленічев І. Ф., Коваленко С. І., Мазур І. А. та ін. // *Ліки*. - 2001. - № 5. - С. 28-36.
13. Беленічев І. Ф., Кучеренко Л. І., Мазур І. А. // *Експер. фізіол. та біохімія*. - 2002. - № 12. - С. 24-29.
14. <http://compendium.com.ua/info/7043>.
15. Черноус В. А., Братенко М. К., Вовк М. В. Полифункциональные имидазолы. I. Синтез 1-замещенных 4-хлор-1H-имидазол-5-карбальдегидов по Вильсмайеру-Хааку // *Журн. орган. Химии*. - 2009. - Т.45, № 8. - С. 1219-1222.
16. Давидова Н. В. Біохімічні механізми антиоксидантної дії екстракту родіоли рідкого: дис. ...канд. мед. наук: 03.00.04 / Давидова Наталія Валентинівна. - К., 2005. - 182 с.

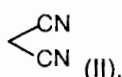
ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

[(1-Феніл-5-форміл-1Н-імідазол-4-іл)тіо]оцтова кислота та її 5-алкенілпохідні загальної формули

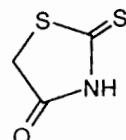


5

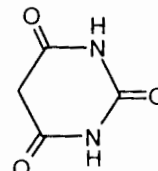
де X=O (I),
які виявляють антиоксидантну активність.



(III),



(IV),



(V),

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

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