



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55835 (13) A

(51) 7 C07D277/08

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту(54) ПОХІДНІ 5-АРИЛІДЕН-3-АРИЛ-2-ТІОКСОТІАЗОЛІДИН-4-ОНІВ, ЩО ВИЯВЛЯЮТЬ АНТИЕКСУДАТИВ-
НУ ДІЮ

1

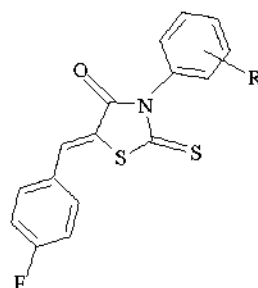
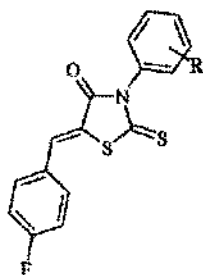
2

(21) 2002075528

(22) 05 07 2002

(24) 15 04 2003

(46) 15 04 2003, Бюл. №4, 2003 р.

(72) Роман Олександра Миронівна, Нектегаєв Ігор
Олексійович, Горішний Володимир Ярославович,
Лесик Роман Богданович(73) ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО(57) Похідні 5-ариліден-3-арил-2-тіоксотіазолідин-
4-онів загальної формулиде R=2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 3-Br,
які виявляють антиексудативну активністьВинахід стосується нових хімічних сполук, а
саме, похідних 5-ариліден-3-арил-2-
тіоксотіазолідин-4-онів загальної формули

де

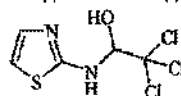
R = 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 3-Br

Похідні 2-тіоксотіазолідин-4-онів є фармаколо-
гічно активними сполуками і можуть бути викорис-
тані як нестероїдні протизапальні лікарські засоби.
Сполуки, що заявляються та їх властивості в літе-
ратурі не описані.

В медичній практиці застосовуються нестероїдні протизапальні лікарські засоби, наприклад, вольтарен [1]. Цей лікарський засіб за силою протизапальної і анальгетичної дії переважає аспірин, бутадіон і ібупрофен. За ефективністю при ревматизмі і хворобі Бехтерева не поступається преднізолону та індометацину. Проте вольтарен викликає побічні ефекти: болі в епігастральній області,

рвоту, пронос, алергічні реакції. При довготривалому застосуванні характерна виразкова дія і зміни в картині крові. Засіб має протипоказання при виразці 12-палої кишки і в перші 3 місяці вагітності.

Найбільш близьким до об'єкта, що заявляється, за складом, будовою і лікувальним ефектом є похідне тіазолідину - хлотазол формули



Однак і цей засіб має ряд недоліків, зокрема при його застосуванні спостерігаються шкірно-алергічні реакції, які проходять при відміні хлотазолу. Ще одним недоліком препарату є помірна протизапальна, анальгетична, антипіретична активності, що зумовлює обмежене застосування хлотазолу в клініці запальних станів [1].

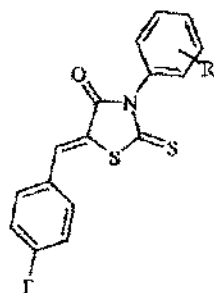
В основу винаходу поставлене завдання створення нових нестероїдних протизапальних засобів, що мають покращені властивості та не викликають побічних явищ.

Поставлене завдання вирішується тим, що синтезовані похідні 5-ариліден-3-арил-2-тіоксотіазолідин-4-онів загальної формули

(13) A

(11) 55835

(19) UA



де

R = 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 3-Br

Синтезовані сполуки є жовтими кристалічними порошками, нерозчинними у воді і спирті, розчинними при нагріванні в оцтовій кислоті і ДМСО

Для доказу складу і структури синтезованих сполук були використані відомі фізико-хімічні методи, зокрема ПМР-спектроскопія та елементний аналіз. Одержані результати свідчать про відповідність синтезованих сполук заявленим.

Похідні 5-ариліден-3-арил-2-тіоксотіазолідин-4-онів загальної формули (I) одержують з високими виходами за реакцією Кньюенагеля відповідних 3-арил-2-тіоксотіазолідин-4-онів з ароматичними альдегідами (середовище - оцтова кислота, каталізатор - ацетат натрію). Необхідні 3-арил-2-тіоксотіазолідин-4-они синтезують взаємодією тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти з відповідними ароматичними амінами у спиртово-водному середовищі [2].

Антиексудативна активність синтезованих сполук вивчалась на формаліновій моделі запального набряку лапи білого щура [3]. Експеримент проводили на непійних білих щурах обох статей вагою 180-220г. Запальний набряк викликали ін'єкцією в асептичних умовах 0,1мл 2% розчину формаліну під апоневроз підошви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали по зміні об'єму кінцівки онкометричним методом до початку досліду та через 4 год після введення флогенного агенту. За 0,5 год до ін'єкції розчину формаліну тваринам внутрішньочеревно вводили досліджувані речовини в дозі 100мг/кг ваги. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиексудативний ефект відомих лікарських засобів в середньо-терапевтичних дозах: вольтарен - 8мг/кг, бутадіон - 50мг/кг, аспірин - 100мг/кг, ібупрофен - 50мг/кг.

Гостру токсичність вивчали при однократному парентеральному введенні суспензії сполук білим мишам обох статей масою 18-22г. Сполуки вводили в дозах 500, 800, 1000, 1500, 2000мг/кг ваги тварини. За тваринами спостерігали протягом 14 днів. Як контроль використовували групу тварин, яким вводили дистильовану воду.

В результаті проведених токсикометричних досліджень встановлено, що значення LD₅₀ дозволяє віднести сполуки, що заявляються, до третього класу безпеки, тобто за ступенем токсичності і безпеки вони відповідають вимогам до лікарських засобів.

Одержані експериментальні результати представлені в таблиці

Таблиця

Фармакологічна активність синтезованих сполук та еталонних препаратів

Сполука або еталонний лікарський засіб	Доза	LD ₅₀	Показник пригнічення запальної реакції, %
Вольтарен	8	-	52
Аспірин	100	-	38
Бутадіон	50	-	43
Ібупрофен	50	-	40
	100	1500	70
	100	1600	70
	100	1750	60
	100	1250	65

Таким чином, сполуки, що заявляються, проявляють стійку антиексудативну активність, яка переважає в експерименті відомі нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

Для розуміння даного винаходу нижче наведено приклади одержання 5-ариліден-3-арил-2-тіоксотіазолідин-4-онів.

Приклад 1 Синтез 3-(2-хлорфеніл)-2-тіоксотіазолідин-4-ону. По 30 ммоль тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти і 2-хлораніліну в суміші 30мл етанолу і 30мл води кип'ятять протягом 8 годин в колбі із зворотнім холодильником. Продукт реакції одержують у вигляді осаду після повного охолодження і перекристалізовують із спирту. Вихід 56%. Безбарвні кристали з T_{топл} = 113-115°C.

Знайдено, % N 5,90, S 26,50 C₉H₆ClNOS₂

Вираховано, % N 5,75, S 26,31

Приклад 2 Синтез 3-(3-хлорфеніл)-2-тіоксотіазолідин-4-ону. Синтез проводять аналогічно як приклад 1, використовуючи 3-хлоранілін. Вихід 90%. Безбарвні кристали з T_{топл} = 161-162°C.

Знайдено, % N 5,80, S 26,20 C₉H₆ClNOS₂

Вираховано, % N 5,75, S 26,31

Приклад 3 Синтез 3-(4-хлорфеніл)-2-тіоксотіазолідин-4-ону. Синтез проводять аналогічно як приклад 1, використовуючи 4-хлоранілін. Вихід 88%. Безбарвні кристали з T_{топл} = 122-124°C.

Знайдено, % N 5,80, S 26,45 C₉H₆ClNOS₂

Вираховано, % N 5,75, S 26,31

Приклад 4 Синтез 3-(3-бромфеніл)-2-тіоксотіазолідин-4-ону. Синтез проводять аналогічно як приклад 1, використовуючи 3-броманілін. Вихід 70%. Безбарвні кристали з T_{топл} = 172-174°C.

Знайдено, % N 4,90, S 22,40 C₉H₆BrNOS₂

Вираховано, % N 4,88, S 22,24

Приклад 5 Синтез 3-(2-хлорфеніл)-5-(4-фторфеніл)метиліден-2-тіоксотіазолідин-4-ону. У круглодонну колбу із зворотнім холодильником помішують 5 ммоль 3-(3-хлорфеніл)-2-

тіоксотіазолідин-4-ону, 5 ммоль безводного ацетату натрію, 6,25 ммоль п-фторбензальдепду і 8 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'яють протягом 5 годин і охолоджують. Продукт реакції відфільтровують у вигляді осаду після повного охолодження реакційної суміші, перекристалізують з оцтової кислоти. Вихід 77%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл}} = 193-194^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, % N 4,10, S 18,45 $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{FCINOS}_2$

Вирахувано, % N 4,00, S 18,33

Спектр ПМР: 7 23д, 7 30-7 46м, 7 70-7 74м (8H, Ar), 7 85с (1H, =CH)

Приклад 6 Синтез 3-(3-хлорфеніл)-5-(4-фторфеніл)метиліден-2-тіоксотіазолідин-4-ону

Синтез проводять аналогічно як приклад 5, використовуючи 3-(3-хлорфеніл)-2-тіоксотіазолідин-4-он. Вихід 86%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл}} = 172-173^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, % N 3,90, S 18,50 $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{FCINOS}_2$

Вирахувано, % N 4,00, S 18,33

Спектр ПМР: 7 15-7 52м, 7 70-7 74м (8H, Ar), 7 80с (1H, =CH)

Приклад 7 Синтез 3-(4-хлорфеніл)-5-(4-фторфеніл)метиліден-2-тіоксотіазолідин-4-ону. Синтез проводять аналогічно як приклад 5, вико-

ристовуючи 3-(4-хлорфеніл)-2-тіоксотіазолідин-4-он. Вихід 94%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл}} = 205-206^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, % N 3,95, S 18,50 $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{FCINOS}_2$

Вирахувано, % N 4,00, S 18,33

Приклад 8 Синтез 3-(3-бромфеніл)-5-(4-фторфеніл)метиліден-2-тіоксотіазолідин-4-ону

Синтез проводять аналогічно як приклад 5, використовуючи 3-(3-бромфеніл)-2-тіоксотіазолідин-4-он. Вихід 96%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл}} = 177-178^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, % N 3,70, S 16,40 $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{FBrNOS}_2$

Вирахувано, % N 3,55, S 16,26

Спектр ПМР: 7 10-7 55м, 7 70-7 80м (8H, Ar), 7 85с (1H, =CH)

Джерела інформації

1 Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т.1. -Изд. 13-е, новое. -Харьков: Торсинг, 1998. -560с.

2 I. Nektegayev, R. Lesyk. 3-Oxyarylthiazolidones-4 and their choleretic activity // Sei Pharm. -1999. -67. -P. 227-230.

3 Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. -К. "Здоров'я". -1975. -239с.