



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **28396** (13) **U**
(51) МПК
C07D 277/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) **N-(1,5-ДИМЕТИЛ-3-ОКСО-2-ФЕНІЛ-2,3-ДИГІДРО-1Н-ПІРАЗОЛ-4-ІЛ)-4-(5-АРИЛІДЕН-4-ОКСО-2-ТІОКСОТІАЗОЛІДІН-3-ІЛ)АЛКАНАМІДИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ АНТИЕКСУДАТИВНУ ДІЮ**

1

2

(21) u200707731

(22) 09.07.2007

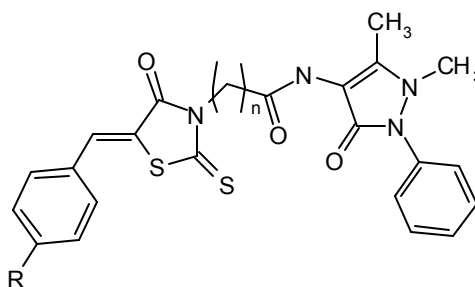
(24) 10.12.2007

(72) ДЕМЧУК ІННА ЛЕОНІДІВНА, UA, НЕКТЕГАСЬ
ІГОР ОЛЕКСІЙОВИЧ, UA, ЗІМЕНКОВСЬКИЙ
БОРИС СЕМЕНОВИЧ, UA, ЛЕСИК РОМАН
БОГДАНОВИЧ, UA, ГОРИШНИЙ ВОЛОДИМИР
ЯРОСЛАВОВИЧ, UA

(73) ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, UA

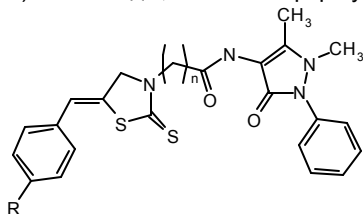
(56)

(57) N-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1Н-
піразол-4-іл)-4-(5-ариліден-4-оксо-2-
тіоксотіазолідин-3-іл)алканаміди загальної
формули



де R = H, OCH₃; n = 1,3, які проявляють
антиексудативну дію.

Корисна модель стосується нових хімічних
сполук і фармації, зокрема одержання біологічно
активних речовин, а саме N-(1,5-диметил-3-оксо-
2-феніл-2,3-дигідро-1Н-піразол-4-іл)-4-(5-
ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-
іл)алканамідів, загальної формули



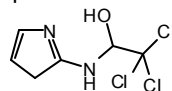
де R=H, OCH₃; n=1,3.

що проявляють антиексудативну дію і можуть
бути використані в клінічній медицині як
нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

Похідні 4-оксо-2-тіоксотіазолідину є
фармакологічно активними сполуками і можуть
бути використані як нестероїдні протизапальні
засоби. З іншого боку, в молекулах заявлених
речовин міститься також і піразолоновий цикл,
який обумовлює анальгетичну, антипіретичну і
протизапальну дію відомих лікарських засобів
(антипирин, анальгін, бутадіон). Сполуки, що
заявляються, та їх властивості в літературі не
описані.

В медичній практиці застосовуються
нестероїдні протизапальні лікарські засоби, похідні
різних класів хімічних речовин, наприклад,
бутадіон, ібупрофен, вольтарен, аспірин,
індометацин та ін [1]. Зокрема, вольтарен як
лікарський засіб за силою протизапальної і
анальгетичної дії переважає аспірин, бутадіон і
ібупрофен. За ефективністю при ревматизмі та
хворобі Бехтерева не поступається преднізолону
та індометацину. Проте вольтарен викликає
побічні ефекти: болі в епігастральній області,
блювоту, діарею, алергічні реакції. При
довготривалому застосуванні характерна
ульцерогенна дія і зміни в картині крові. Засіб має
протипокази при виразці 12-ти палої кишки і в
перші 3 місяці вагітності.

В молекулах об'єктів, що заявляються,
міститься тіазолідиновий гетероцикл, тому
близьким за складом і будовою до заявлених
сполук є похідне тіазолу - лікарський нестероїдний
протизапальний засіб - хлотазол формули:



Однак цей лікарський засіб має ряд недоліків,
зокрема, при його застосуванні спостерігаються
шкірно-алергічні реакції, які проходять при відміні

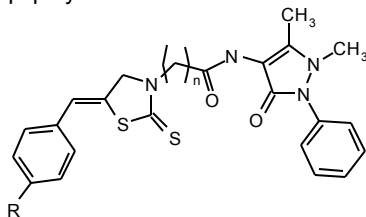
(13) **U**(11) **28396**(19) **UA**

хлотазолу. Ще одним недоліком цього препарату є помірні протизапальна, анальгетична і антипіретична активність, що зумовлює обмежене застосування хлотазолу в клініці запальних станів [1].

З іншого боку, піразолонова складова заявленого об'єкту ріднить його за будовою молекули з іншим нестероїдним протизапальним засобом - бутадіоном, який виявляє анальгезуючу, жарознижувальну і протизапальну дію, а за останньою значно переважає аспірин, а також сильніший від аспірину. Але при лікуванні бутадіоном часто виникають побічні дії: нудота, блювота, улцерогенна дія, діарея, алергічні реакції, лейкопенія, анемія та інші гематологічні зміни, геморагія, неврити та ін. Бутадіон також протипоказаний при виразковій хворобі шлунку, дванадцятипалої кишки та хворобах кровотворних органів, при порушеннях функції печінки та нирок, серцевого ритму.

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

Поставлене завдання вирішується синтезом N-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-4-(5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)алканамідів загальної формули:



де R=H, OCH₃; n=1,3.

Синтезовані сполуки є жовтими кристалічними порошками, розчинними при нагріванні у спиртах, ацетатній кислоті та ДМСО, нерозчинними в воді.

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.

Заявлені N-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-4-(5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)алканаміди одержують з високими виходами взаємодією хлорангідридів 5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілалканових кислот з 4-аміно-2-феніл-1,5-диметил-2,3-дигідро-1H-піразол-3-оном в середовищі безводного діоксану. Для одержання необхідних хлорангідридів 5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілалканових кислот спочатку на основі аліфатичних амінокислот синтезують 4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілалканові кислоти, які взаємодією з ароматичними альдегідами (середовище - ацетатна кислота, каталізатор - ацетат натрію) перетворюються в 5-арилідензаміщені відповідних кислот і далі при дії тіонілхлориду - в хлорангідриди [2].

Антиексудативна активність синтезованих сполук вивчалась на формаліновій моделі

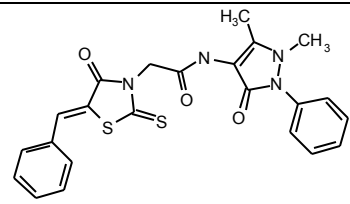
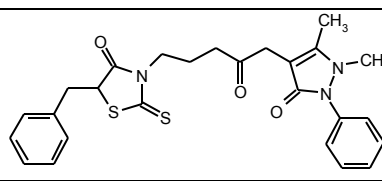
запального набряку лапи білого щура за загальноприйнятою методикою [3]. Експеримент проводили на нелінійних білих щурах обох статей вагою 180-220г. Запальний набряк викликали ін'єкцією в асептичних умовах 0,1мл 2% розчину формаліну під апоневроз підшви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали по зміні об'єму кінцівки онкометричним методом до початку досліду та через 4год. після введення флогогенного агенту. За 0,5год. 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 середньотерапевтичних дозах: вольтарен - 8мг/кг, бутадіон - 50мг/кг, аспірин - 100мг/кг, ібупрофен - 50мг/кг.

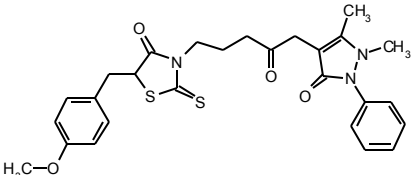
Гостру токсичність заявлених сполук вивчали за загальноприйнятою методикою [3] при однократному парентеральному введенні суспензії речовин білим мишам обох статей масою 18-22г. Речовини вводили в дозах 500, 800, 1000, 1500мг/кг ваги тварини. За тваринами спостерігали протягом 14 днів. Як контроль використовували групу тварин, яким вводили дистильовану воду.

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

Одержані експериментальні результати представлені в таблиці.

Фармакологічна активність синтезованих: сполук та

Сполука або еталонний лікарський засіб	Доза мг/кг	LD ₅₀ мг
Вольтарен	8	-
Аспірин	100	-
Бутадіон	50	-
Ібупрофен	50	-
	100	1100
	100	1050

	100	ілбутанову кислоту. Вихід 93%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл.}} = 199-200^{\circ}\text{C}$. Знайдено, %: N 4,60; S 20,90. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$. Виразовано, %: N 4,40; S 20,80. Приклад 5. Синтез 5-(4-метоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілбутанової кислоти.
---	-----	---

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

Для розуміння даної корисної моделі нижче наведено приклади одержання N-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-4-(5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)алканамідів та вихідних речовин для їх синтезу.

Приклад 1 Синтез 4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілетанової кислоти.

50ммоль аміноацетатної кислоти, 55ммоль вуглецю дисульфід, 100ммоль калію гідроксиду в 15мл води перемішують на магнітній мішалці під зворотнім холодильником до утворення розчину, додають крапельно при перемішуванні розчин 55ммоль монохлорацетатної кислоти, нейтралізованої 55ммоль натрію гідрокарбонату в 25мл води і залишають при температурі $\sim 20^{\circ}\text{C}$ на 2 доби. До утвореного розчину додають 20мл 6н. хлоридної кислоти і поміщають на водний огрівник. Поступово нагріваючи його до кипіння і витримуючи в цьому режимі ~ 1 год. Продукт реакції одержують у вигляді осаду після повного охолодження суміші і двічі перекристалізують (з розбавленої ацетатної кислоти і спирту). Вихід 77%. Жовті кристали з $T_{\text{топл.}} = 145-147^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, %: N 7,30; S 33,50. $\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_3\text{S}_2$.

Виразовано, %: N 7,50; S 33,40.

Приклад 2. Синтез 4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілбутанової кислоти.

Синтез проводять аналогічно до прикладу 1, використовуючи 4-амінобутанову кислоту. Вихід 84%. Жовті кристали з $T_{\text{топл.}} = 117-119^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, %: N 6,40; S 29,20. $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}_2$.

Виразовано, %: N 6,20; S 29,00.

Приклад 3. Синтез 5-(фенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілетанової кислоти.

У круглодонну колбу із зворотнім холодильником поміщують 50ммоль 4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілетанової кислоти, 60ммоль бензальдегіду, 50ммоль безводного ацетату натрію і 50мл ацетатної кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 3-х годин і охолоджують. Продукт реакції відфільтровують, промивають ацетатною кислотою, водою, висушують і перекристалізують з ацетатної кислоти. Вихід 88%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл.}} = 240-242^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, %: N 5,00; S 22,90. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}_2$.

Виразовано, %: N 4,80; S 22,80.

Приклад 4. Синтез 5-(фенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілбутанової кислоти.

Синтез проводять аналогічно до прикладу 3, використовуючи 4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-

ілбутанову кислоту. Вихід 93%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл.}} = 199-200^{\circ}\text{C}$.
 Знайдено, %: N 4,60; S 20,90. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$.
 Виразовано, %: N 4,40; S 20,80.
 Приклад 5. Синтез 5-(4-метоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілбутанової кислоти.

Синтез проводять аналогічно до прикладу 3, використовуючи 4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілбутанову кислоту і 4-метоксибензальдегід. Вихід 95%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл.}} = 173-175^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, %: N 4,20; S 19,00. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$.

Виразовано, %: N 4,30; S 18,90.

Приклад 6. Синтез хлорангідриду 5-(фенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілетанової кислоти.

50ммоль 5-(фенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілетанової кислоти кип'ятять в суміші 50мл CCl_4 і 25мл SOCl_2 до розчинення, охолоджують, додають 50мл гексану, осад відфільтровують і перекристалізують з суміші CCl_4 -гексан (1:1). Вихід 91%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл.}} = 136,5-138^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, %: N 4,70; S 21,50. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNO}_2\text{S}_2$.

Виразовано, %: N 4,90; S 21,70.

Приклад 7. Синтез хлорангідриду 5-(фенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілбутанової кислоти.

Синтез проводять аналогічно до прикладу 6, використовуючи 5-фенілметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілбутанову кислоту. Вихід 86%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл.}} = 108-109^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, %: N 4,30; S 19,70. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}_2$.

Виразовано, %: N 4,40; S 19,90.

Приклад 8. Синтез хлорангідриду 5-(4-метоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілбутанової кислоти.

Синтез проводять аналогічно до прикладу 6, використовуючи 5-(4-метоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілбутанову кислоту. Вихід 86%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл.}} = 108-109^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, %: N 3,90; S 18,00. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}_2$.

Виразовано, %: N 4,00; S 18,20.

Приклад 9. N-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-4-(5-фенілметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)етанамід.

Розчин 10ммоль хлорангідриду 5-фенілметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілетанової кислоти в безводному діоксані додають до розчину 20ммоль 4-аміно-2-феніл-1,5-диметил-2,3-дигідро-1H-піразол-3-ону в безводному діоксані. Реакційну суміш витримують при температурі $\sim 100^{\circ}\text{C}$ при періодичному перемішуванні протягом 10хв. Після охолодження та розбавлення водою продукт реакції відфільтровують, промивають послідовно водою, розбавленою хлоридною кислотою, водою, 2% розчином натрію гідрокарбонату, водою та перекристалізують з бутанолу. Вихід 96,5%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл.}} = 248-250^{\circ}\text{C}$.

Знайдено, %: N 12,00; S 13,80. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$.

Виразовано, %: N 12,30; S 14,00.

ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,09с (3H, =C-CH₃), 3,04с (3H, NCH₃), 4,83с (2H, CH₂), 7,33-7,35м, 7,50т, 7,53-7,60с, 7,69д (10H, 2*С₆H₅), 7,90с (1H, =CH).

Приклад 10. N-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-Дигідро-1Н-піразол-4-іл)-4-(5-фенілметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)бутанамід.

Синтез проводять аналогічно до прикладу 9, використовуючи хлорангідрид 5-фенілметиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілбутанової кислоти. Вихід 93,6%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл.}} = 224-226^\circ\text{C}$.

Знайдено, %: N 11,40; S 13,00. C₂₅H₂₄N₄O₃S₂.

Вирахувано, %: N 11,60; S 13,20.

ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,94квінт., 2,35т, 4,10т (6H, CH₂CH₂CH₂), 2,11с (3H, =C-CH₃), 3,02с (3H, NCH₃), 7,30т, 7,34д, 7,46-7,59м, 7,65д (10H, 2*С₆H₅), 7,82с (1H, =CH).

Приклад 11. N-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-Дигідро-1Н-піразол-4-іл)-4-[5-(4-метоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]бутанамід.

Синтез проводять аналогічно до прикладу 9, використовуючи хлорангідрид 5-(4-метоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілбутанової кислоти. Вихід 94,2%. Жовтий кристалічний порошок з $T_{\text{топл.}} = 198-200^\circ\text{C}$.

Знайдено, %: N 10,7; S 12,30. C₂₆H₂₆N₄O₄S₂.

Вирахувано, %: N 10,50; S 12,00.

ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,93квінт., 2,33т, 4,09т (6H, CH₂CH₂CH₂), 2,11с (3H, =C-CH₃), 3,02с (3H, NCH₃), 7,13т, 7,63д, (2H, 4-OCH₃-C₆H₄, J = 8,8Гц), 7,30т, 7,33д, 7,49т (5H, C₆H₅), 7,79с (1H, =CH).

Джерела інформації:

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

2. Горішній В.Я. Синтез нових фізіологічно активних речовин на основі β -аланіну // Фармац. журнал. - 1990. - №5. - С.40-43.

3. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. -Методичні рекомендації. - Київ, 2001. - 527с.