



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104274** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)**C07D 339/00****A61K 31/385** (2006.01)**A61P 29/00****C07C 327/00****C07C 331/00****C07D 209/28** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

- (21) Номер заявки: **а 2009 01338**
- (22) Дата подання заявки: **18.07.2007**
- (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.01.2014**
- (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **60/807,639, 60/887,188**
- (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **18.07.2006, 30.01.2007**
- (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **10.06.2009, Бюл.№ 11**
- (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.01.2014, Бюл.№ 2**
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/CA2007/001289, 18.07.2007**
- (72) Винахідник(и):
**Уоллейс Джон Л. (СА),
Чіріно Джузеппе (ІТ),
Сантагада Вінченцо (ІТ),
Календо Джузеппе (ІТ)**
- (73) Власник(и):
**АНТІБ ХОЛДІНГЗ ІНК.,
300, 2912 Memorial Drive S. E. Calgary,
Alberta T2A 6R1, Canada (CA)**
- (74) Представник:
**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.
№115**

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
- LI ET AL.: "Anti-inflammatory and gastrointestinal effects of a novel diclofenac derivative" FREE RADICAL BIOLOGY & MEDICINE 2007. - vol. 42, no. 5, pages 706 - 719.
- KOUROUNAKIS ET AL.: "Reduction of gastrointestinal toxicity of NSAIDs via molecular modifications leading to antioxidant anti-inflammatory drugs" TOXICOLOGY 2000. - vol. 144, no. 1-3, pages 205 - 210.
- GALANKIS ET AL.: "Synthesis and pharmacological evaluation of amide conjugates of NSAIDs with L-cysteine ethyl ester, combining potent antiinflammatory and antioxidant properties with significantly reduced gastrointestinal toxicity" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 2004. - vol. 14, pages 3639 - 3643.
- BHATIA ET AL.: "Treatment with H2S-releasing derivative of diclofenac reduces inflammation in corraageenan-induced hindpaw oedema" INFLAMMATION RESEARCH, SUPPL 2., 7TH WORLD CONGRESS ON INFLAMMATION, MELBOURNE AUSTRALIA 20 August 2005 - 24 August 2005.
- SZABO ET AL.: "Protection against aspirin-induced hemorrhagic erosions and mucosal vascular injury by co-administration of sulfhydryl drugs" GASTROENTEROLOGY 1985. - vol. 88, no. 5, PART 2, page 1604.
- FIORUCCI ET AL.: "the emerging roles of hydrogen sulfide in the gastrointestinal tract and liver" GASTROENTEROLOGY 2006. - vol. 131, no. 1, pages 259 - 271.
- WO 2006/066894 A1; 29.06.2006
- EP 1 645 288 A1; 12.04.2006
- EP 1 630 164 A1; 01.03.2006
- WO 2006/111791 A1; 26.10.2006
- WO 2006/125295 A1; 30.11.2006

UA 104274 C2**(54) СІРКОВОДНЕВІ ПОХІДНІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

(57) Реферат:

Даний винахід стосується похідних нестероїдних протизапальних лікарських препаратів (NSAID), що мають поліпшені протизапальні властивості, придатні для лікування запалення, болю і гарячкового стану. Більш конкретно, отримані NSAID похідні з фрагментом, що вивільняє сірководень (H_2S), для отримання нових протизапальних сполук, які мають ослаблені побічні дії.

Дана заявка подана як частково продовжена заявка PCT/CA2006/000484, подана 31 березня 2006, яка запитує пріоритет заявки PCT/CA2005/000819, поданої 27 травня 2005. Дана заявка додатково запитує пріоритет попередніх заявок на патент США №№ 60/807639, поданої 18 липня 2006 і 60/887188, поданої 30 січня 2007.

5 Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується похідних нестероїдних протизапальних лікарських засобів (NSAID), що мають поліпшені протизапальні властивості, корисні при лікуванні запалення, болю і гарячкового стану. Більш конкретно, NSAID модифікують сірководень (H_2S)-вивільняючим залишком з отриманням нових протизапальних сполук, що мають знижені побічні ефекти.

10 Попередній рівень техніки

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAID) широко використовують для лікування різних станів, пов'язаних з болем, гарячкою і запаленням, включаючи остеоартрит, ревматоїдний артрит, подагру і анкілозуювальний спондиліт. Їх також широко використовують для лікування гострого болю, пов'язаного з травмами і хірургічними процедурами (включаючи зубні процедури), і головного болю. В основному, вважається, що сприятлива дія NSAID може бути зумовлена їх здатністю пригнічувати синтез простагландинів за рахунок інгібування циклооксигенази-1 (COX-1) і циклооксигенази-2 (COX-2).

Однак тривале застосування NSAID значною мірою обмежується їх здатністю викликати клінічно значущі ушкодження в шлунково-кишковому тракті (Wallace, J. L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. Gastroenterology. 1997; 112:1000-1016). Селективні інгібітори COX-2 розглядалися як поліпшення в порівнянні з традиційними NSAID, оскільки, як виявилось, вони в меншій мірі викликають ушкодження шлунково-кишкового тракту. Однак виник неспокій відносно серцево-судинної токсичності вказаних препаратів і, можливо, також традиційних NSAID (Grosser et al., Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J Clin Invest. 2006; 116: 4-15).

Добре відомо, що NSAID стимулюють адгезію лейкоцитів і зменшення кровотоку в слизовій шлунку, і вказані дії являють собою важливий внесок в патогенез викликаного NSAID ушкодження шлунково-кишкового тракту (Wallace, 1997). Індукція адгезії лейкоцитів за рахунок неселективних і COX-2-селективних NSAID може також давати внесок в серцево-судинні ускладнення вказаних лікарських засобів.

Нещодавно помітили, що сірководень (H_2S) виявляє протизапальні і анальгезивні активності. H_2S являє собою ендогенну речовину, що продукується в багатьох тканинах, і діє на багато функцій (Wang, Two's company, three's a crowd: can H_2S be the third endogenous gaseous transmitter? FASEB J 2002; 16: 1792-1798). Також було показано, що він є судинорозширювальним засобом і може пригнічувати адгезію лейкоцитів до ендотелію судин (Wang, 2002; Fiorucci et al., Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. Gastroenterology. 2005; 129: 1210-1224). Додатково, Fiorucci et al. (2005) показали, що попередня обробка донором H_2S може зменшувати тяжкість індукованого NSAID ушкодження шлунково-кишкового тракту щура.

Несподівано, автори даного винаходу показали в даний заявці, що протизапальна активність різних NSAID значною мірою поліпшується або при ковалентному зв'язуванні, або при утворенні солей NSAID з фрагментом H_2S , що вивільняється. Додатково, було показано, що вказані похідні NSAID мають знижену побічну дію. Зокрема, автори показали, що NSAID похідні даного винаходу мають одну або декілька з наступних додаткових характеристик: (1) призводять до меншого ушкодження шлунково-кишкового тракту в порівнянні з традиційними NSAID; (2) прискорюють лікування виразок шлунку, що вже існували; і (3) в значно меншій мірі спричиняють підвищення системного кров'яного тиску в порівнянні з традиційними NSAID. Більше того, похідну NSAID даного винаходу знижують адгезію лейкоцитів до ендотелію судин, що може давати внесок в зниження побічної дії як на шлунково-кишковий тракт, так і на серцево-судинну систему.

Суть винаходу

В одному аспекті даного винаходу забезпечують похідні NSAID, причому вказані похідні включають H_2S -вивільняючий фрагмент, який або ковалентно зв'язаний з NSAID або утворює сіль з NSAID. Несподівано, сполуки даного винаходу демонструють поліпшену протизапальну активність в моделі індукованого карагінаном набряку лапи щура в порівнянні з одним NSAID, одним H_2S -вивільняючим фрагментом і комбінацією NSAID і H_2S -вивільняючого фрагмента, що вводяться окремо, але одночасно. Більше того, похідні NSAID даного винаходу призводять до помірного короткочасного збільшення концентрацій H_2S в плазмі. Без зв'язку з певною теорією,

короткочасне збільшення концентрацій H_2S в плазмі, яке все ще залишається в фізіологічному діапазоні, може давати внесок в їх поліпшену протизапальну активність.

Несподівано, сполуки даного винаходу можуть також демонструвати поліпшену здатність по пригнічення активності циклооксигенази-2 (COX-2) і/або активності циклооксигенази-1 (COX-1) в порівнянні з їх відповідними немодифікованими NSAID аналогами. Така поліпшена здатність по пригнічення активності COX-2 і/або COX-1 може також давати внесок в поліпшену протизапальну активність. Більше того, сполуки даного винаходу, що мають поліпшену здатність з пригнічення активності COX-1, демонструють значне пригнічення вироблення тромбоксану B_2 в тромбоцитах, що може давати внесок в знижену серцево-судинну токсичність.

Додатково, сполуки даного винаходу в меншій мірі демонструють побічні дії в порівнянні з їх відповідними немодифікованими NSAID аналогами. Наприклад, деякі сполуки несподівано викликають значною мірою менше пошкоджень шлунку, ніж самі NSAID, незважаючи на те, що сполуки помітно пригнічують синтез шлункового простагландину. При тому, що збереження шлунку спостерігається при вказаних H_2S -вивільняючих похідних NSAID, вказаний результат не досягається, якщо NSAID і H_2S -вивільняючий фрагмент вводять щуром окремо, але одночасно. Без зв'язку з певною теорією, було показано, що сполуки даного винаходу зменшують адгезію лейкоцитів до ендотелію судин, що може давати внесок в їх безпеку для шлунку. Додатково, знижена адгезія лейкоцитів до ендотелію судин може знижувати побічну дію на серцево-судинну систему, яка часто спостерігається при тривалому застосуванні NSAID.

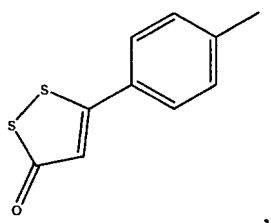
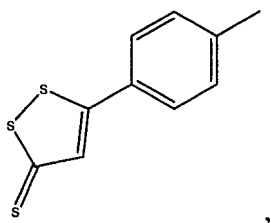
Додатково, сполуки даного винаходу несподівано спричиняють менше збільшення систолічного кров'яного тиску при введенні щуром, що страждають на гіпертензію, в порівнянні з тим, що спостерігається при введенні звичайних NSAID. Знижена схильність до підвищення кров'яного тиску може знижувати побічні дії на серцево-судинну систему, які часто спостерігаються при тривалому застосуванні NSAID.

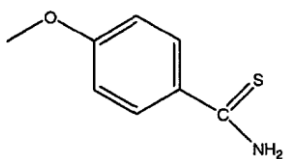
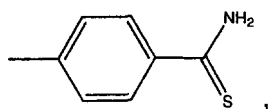
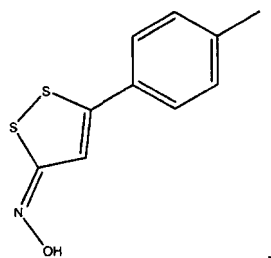
Відповідно до даного винаходу забезпечують сполуки загальної формули:

A-Y-X (Формула I),

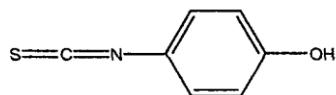
де A являє собою NSAID радикал, Y вибирають з групи, що складається з $-C(O)O-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)OC(O)-$, $-C(O)NHCH_2C(O)-$ або нуля, і X являє собою фрагмент, здатний вивільнювати сірководень, або сам по собі, або при зв'язуванні з NSAID (що тут далі позначається як H_2S -вивільняючий фрагмент), або його фармацевтично прийнятну сіль, таким чином, що якщо Y являє собою нуль, похідне NSAID може являти собою сіль A і X.

У переважному варіанті здійснення винаходу X в формулі I вибирають з групи, що складається з:





i

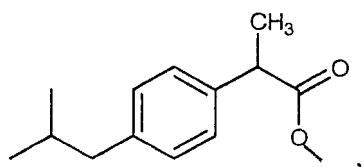
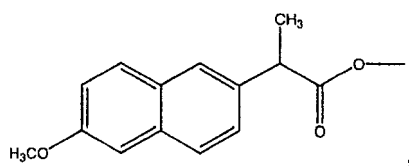
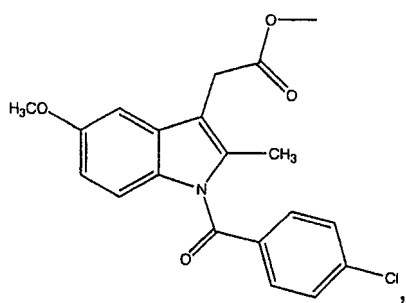
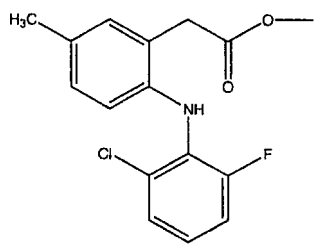
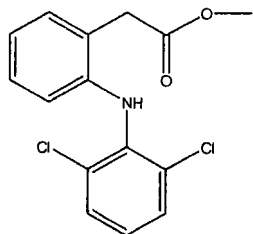
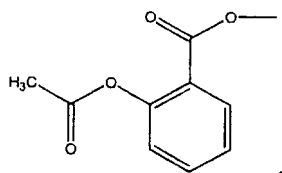


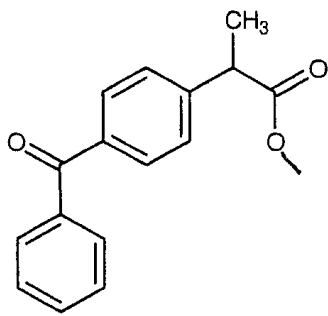
Однак, передбачається, що в даному винаході може бути використаний будь-який нетоксичний ефективний фрагмент, здатний до вивільнення H_2S , або сам по собі, або при зв'язуванні з NSAID.

В одному з варіантів здійснення сполуки за винаходом мають наступну загальну формулу B-C(O)O-X (Формула II)

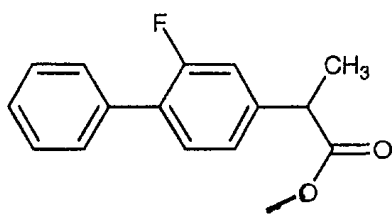
де B-C(O)O- являє собою похідне NSAID, що має вільну карбоксильну групу, або карбокси-заміщеного NSAID, і X являє собою H_2S -вивільняючий фрагмент, або його фармацевтично прийнятної солі.

В одному з варіантів здійснення B-C(O)O- в формулі II вибирають з групи, що складається з:





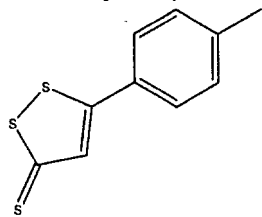
, i



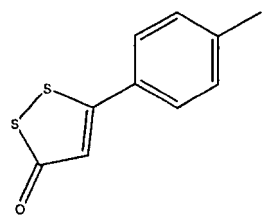
,

i X являє собою сірководень (H_2S) вивільняючий фрагмент.

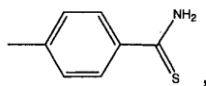
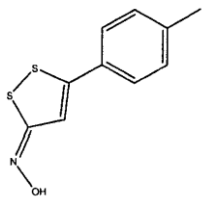
В одному з варіантів здійснення X в формулі II вибирають з групи, що складається з



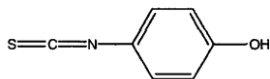
,



,



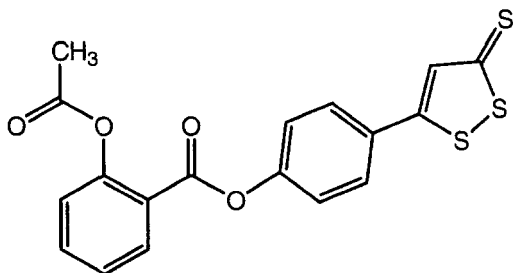
i



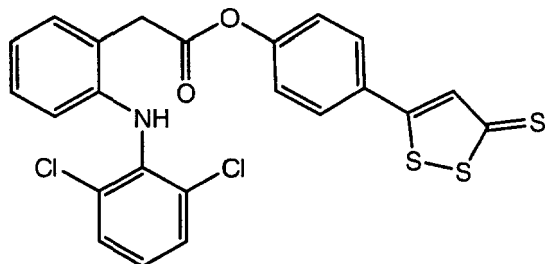
Однак, передбачається, що в даному винаході може бути використаний будь-який нетоксичний ефективний фрагмент, здатний до вивільнення H_2S , або сам по собі, або при зв'язуванні з NSAID.

- 5 NSAID, що розглядаються для включення в сполуки даного винаходу, включають ацетилсаліцилову кислоту (ASA), диклофенак, напроксен, індометацин, флурбіпрофен, суліндак, ібупрофен, ацеклофенак, ацетметацин, беноксапрофен, бензофенак, бромфенак, буклоксову кислоту, бутібуфен, карпрофен, целекоксиб, циклопрофен, цинметацин, кліденак, клопірак, дифлузінал, етодолак, еторикоксиб, фенбуфен, фенклофенак, фенклорак, фенпрофен, фентіазак, флуноксапрофен, фурапрофен, фуробуфен, фурафенак, ібуфенак, індпрофен, ізоксепак, кетопрофен, кеторолак, локсопрофен, лоназолак, люміракоксиб, метіазинік, мефенамову кислоту, меклофенамову кислоту, мелоксикам, набуметон, піромідову кислоту, салсалат, міропрофен, оксапрозин, оксепінак, паракоксиб, фенілбутазон, пірпрофен, піроксикам, пірозолак, протизинову кислоту, рофекоксиб, саліцилат натрію, супрофен, тіапрофенову кислоту, толметин, вальдекоксиб, зомепірак і т.п.

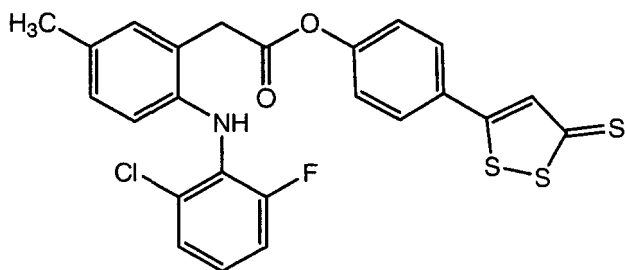
15 Переважні сполуки являють собою сполуки наступної формули:



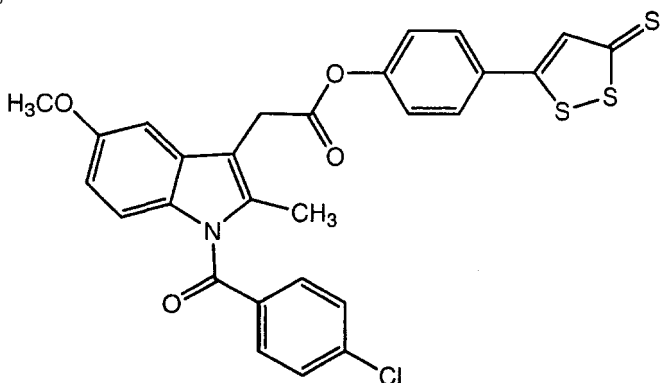
4-(5-тіоксо-5Н-1,2-дитіол-3-іл)феніл 2-ацетоксибензоат (I),



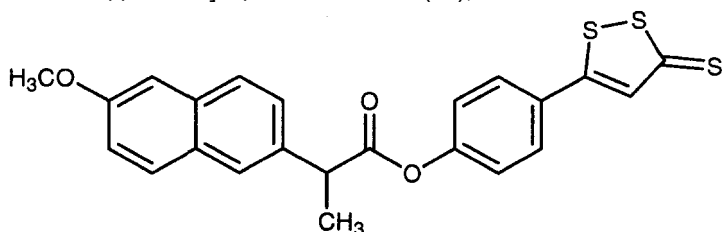
20 4-(5-тіоксо-5Н-1,2-дитіол-3-іл)феніл 2-(2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл)ацетат (II),



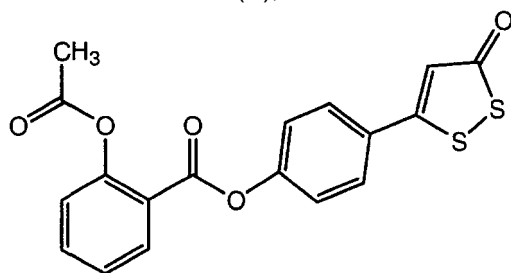
4-(5-тіоксо-5H-1,2-дитіол-3-іл)феніл 2-(2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-метилфеніл)ацетат (III),



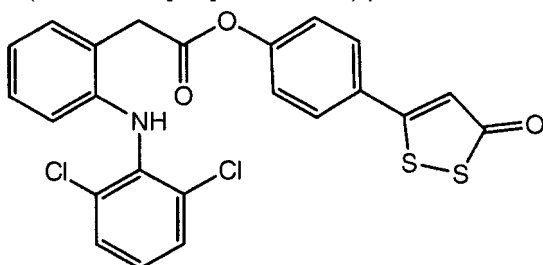
5 4-(5-тіоксо-5H-[1,2]дитіол-3-іл)феніловий складний ефір [1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метил-1H-індол-3-іл]оцтової кислоти (IV),



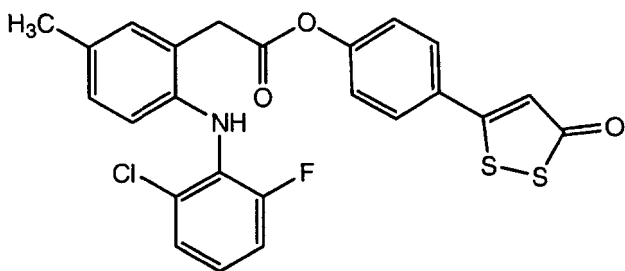
4-(5-тіоксо-5H-[1,2]дитіол-3-іл)феніловий складний ефір 2-(6-метоксинафталін-2-іл)пропіонової кислоти (V),



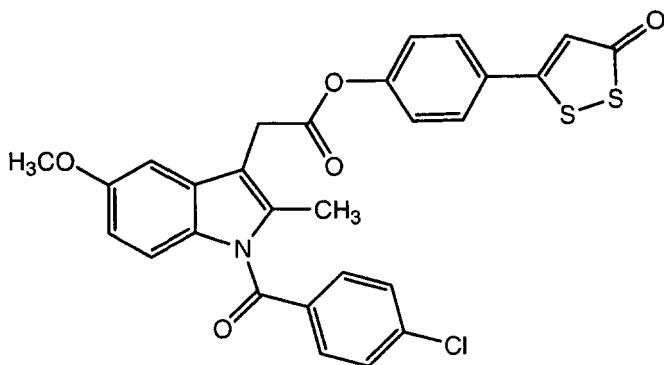
10 4-(5-оксо-5H-[1,2]дитіол-3-іл)феніловий складний ефір 2-ацетоксибензойної кислоти (VI),



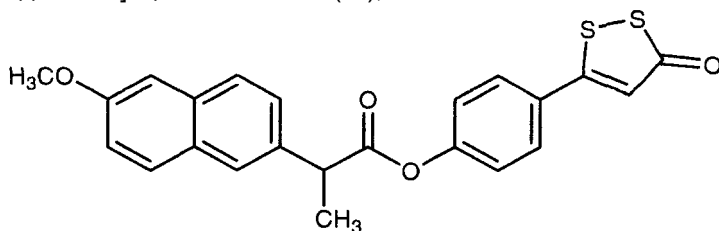
4-(5-оксо-5H-[1,2]дитіол-3-іл)феніловий складний ефір [2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]оцтової кислоти (VII),



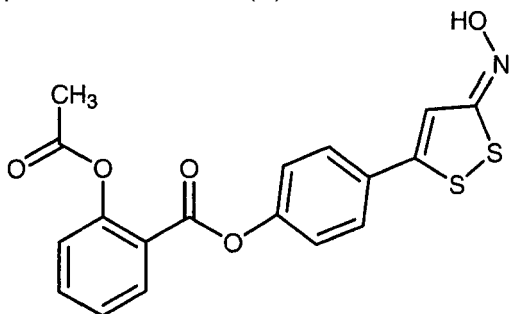
4-(5-оксо-5Н-[1,2]дитіол-3-іл)феніловий складний ефір [2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-метилфеніл]оцтової кислоти (VIII)



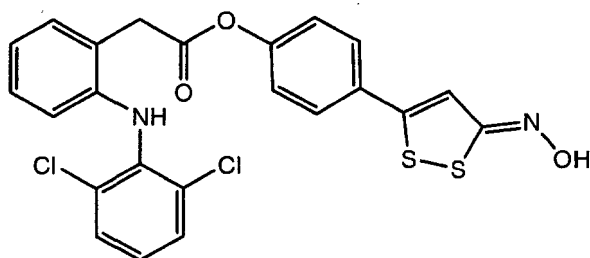
5 4-(5-оксо-5Н-[1,2]дитіол-3-іл)феніловий складний ефір [1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метил-1Н-індол-3-іл]оцтової кислоти (IX),



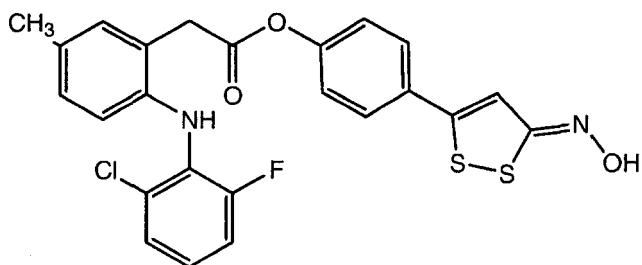
4-(5-оксо-5Н-[1,2]дитіол-3-іл)феніловий складний ефір 2-(6-метоксинафталін-2-іл)пропіонової кислоти (X),



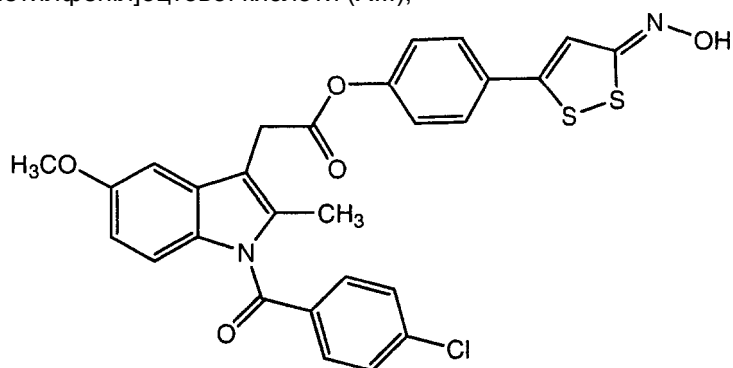
10 4-(5-гідроксііміно-5Н-[1,2]дитіол-3-іл)феніловий складний ефір 2-ацетоксибензойної кислоти (XI),



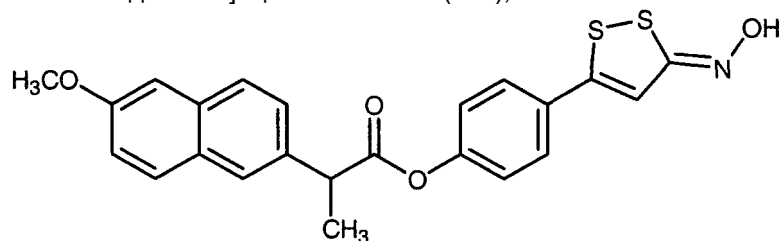
15 4-(5-гідроксііміно-5Н-[1,2]дитіол-3-іл)феніловий складний ефір [2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]оцтової кислоти (XII),



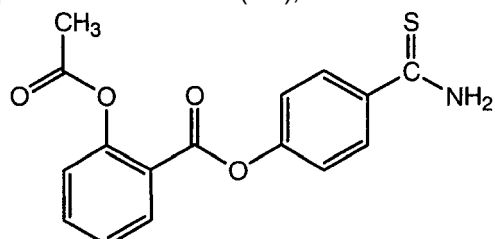
4-(5-гідроксііміно-5H-[1,2]дитіол-3-іл)феніловий складний ефір [2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-метилфеніл]оцтової кислоти (XIII),



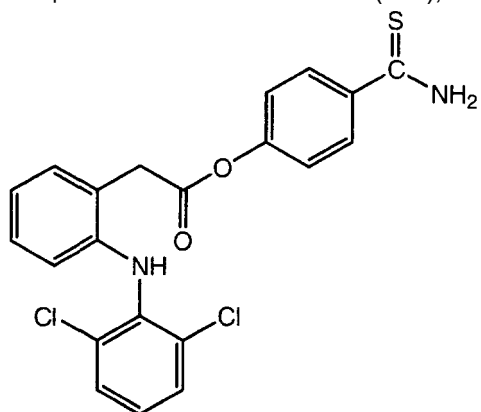
5 4-(5-гідроксііміно-5H-[1,2]дитіол-3-іл)феніловий складний ефір [1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метил-1H-індол-3-іл]оцтової кислоти (XIV),



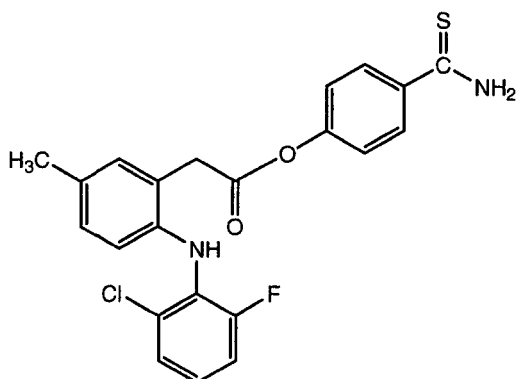
4-(5-гідроксііміно-5H-[1,2]дитіол-3-іл)феніловий складний ефір 2-(6-метоксинафталін-2-іл)пропіонової кислоти (XV),



10 4-тіокарбамоїлфеніловий складний ефір 2-ацетоксибензойної кислоти (XVI),



15 4-тіокарбамоїлфеніловий складний ефір [2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]оцтової кислоти (XVII),

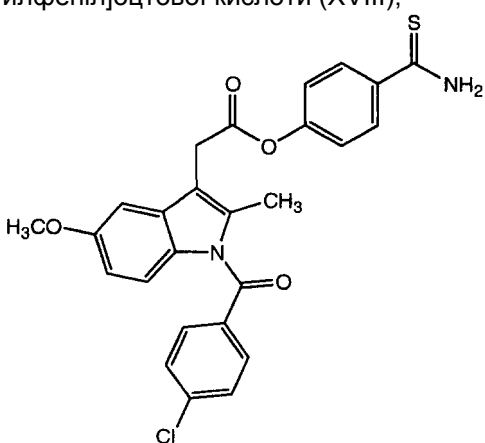


4-тіокарбамоїлфеніловий метилфеніл]оцтової кислоти (XVIII),

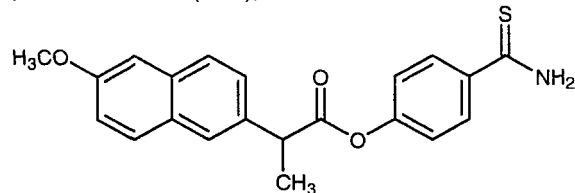
складний

ефір

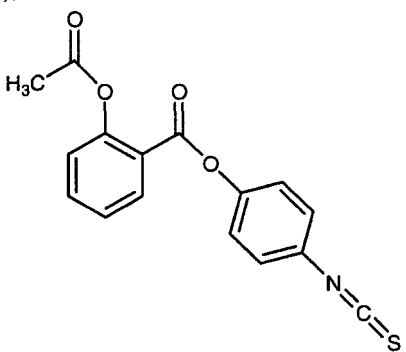
[2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-



5 4-тіокарбамоїлфеніловий складний ефір [1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метил-1H-індол-3-іл]оцтової кислоти (XIX),

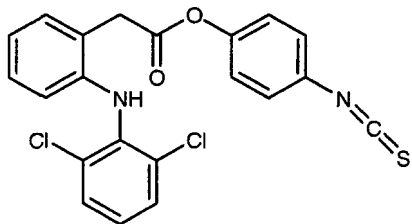


4-тіокарбамоїлфеніловий складний ефір 2-(6-метоксинафталін-2-іл)пропіонової кислоти (XX),

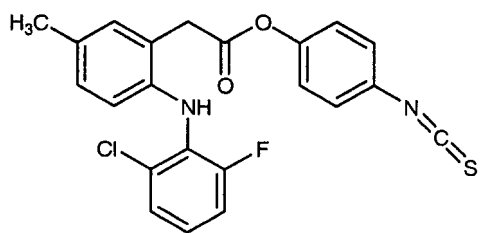


10

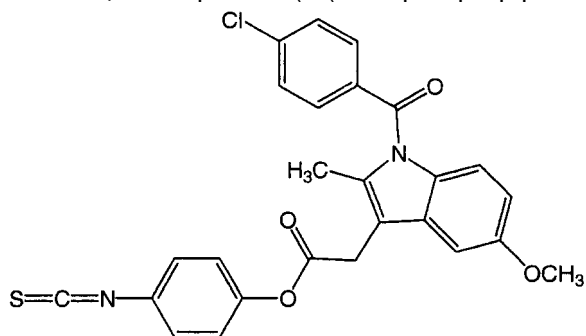
4-ізотіоціанатофеніл 2-ацетоксибензоат (XXI),



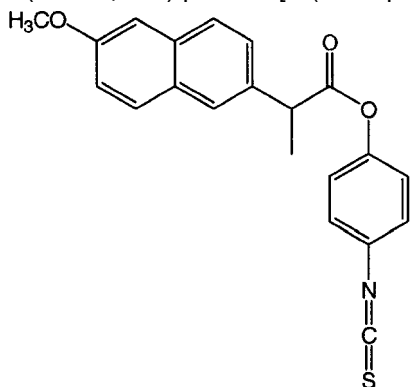
4-ізотіоціанатофеніл 2-(2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл)ацетат (XXII),



4-ізоціанатофеніл 2-(2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-метилфеніл)ацетат (XXIII),

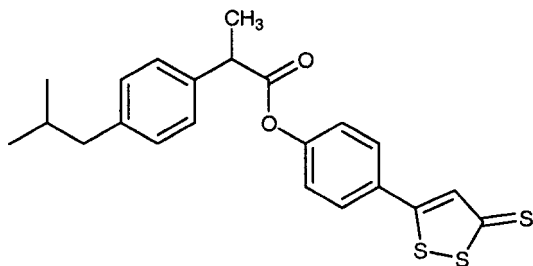


4-(ізоціано)феніл 2-[1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метиліндол-3-іл]ацетат (XXXIV),

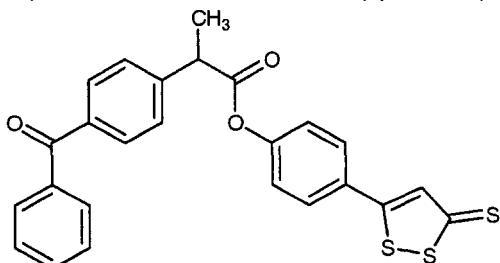


5

4-ізоціанатофеніл 2-(2-метоксинафталін-6-іл)пропіонат (XXV),

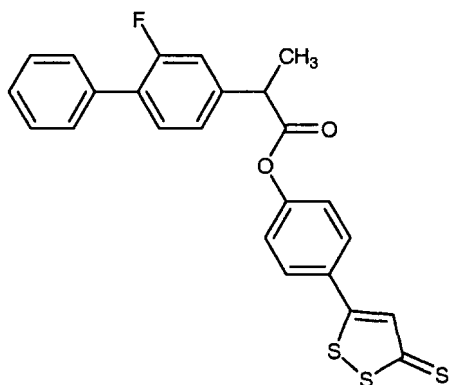


4-(5-тіоксо-5Н-1,2-дитіол-3-іл)феніл 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонат (XXVI),

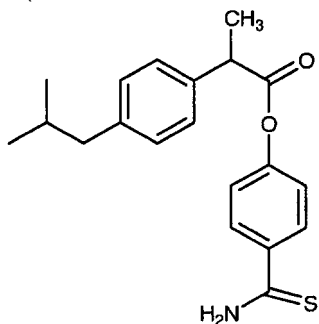


10

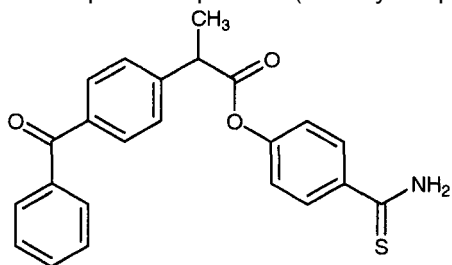
4-(5-тіоксо-5Н-1,2-дитіол-3-іл)феніл 2-(3-бензоїлфеніл)пропіонат (XXVII),



4-(5-тіоксо-5H-1,2-дитіол-3-іл)феніл 2-(2-фтор-4-біфеніліл)пропіонат (XXVIII),

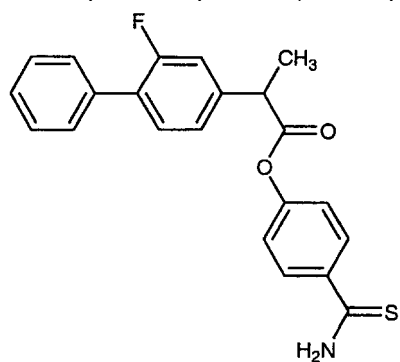


4-тіокарбамоїлфеніл 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонат (XXIX),

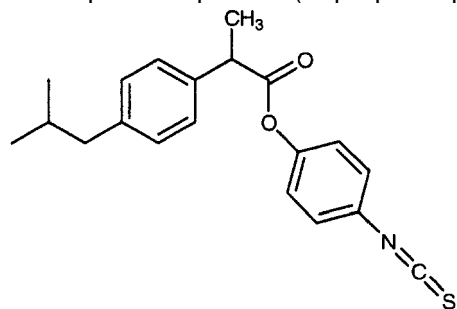


5

4-тіокарбамоїлфеніл 2-(4-оксофеніл)фенілпропіонат (XXX),

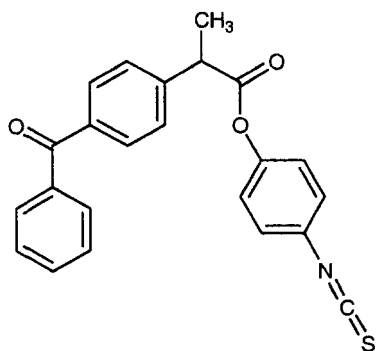


4-тіокарбамоїлфеніл 2-(2-фтор-4-біфеніліл)пропіонат (XXXI),

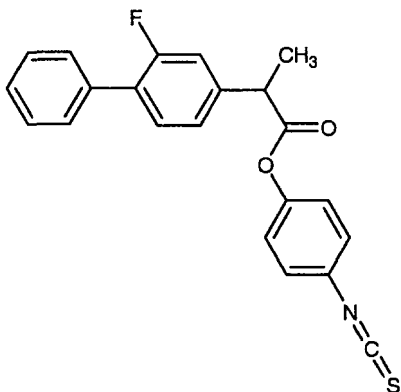


10

4-ізотіоціанатофеніл 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонат (XXXII),



4-(ізотіоціано)феніл 2-(4-оксофеніл)-фенілпропіонат (XXXIII) і



4-(ізотіоціано)феніл 2-(2-фтор-4-біфеніл)пропіонат (XXXIV).

5 Згаданий вище попередник NSAID (A) отримують згідно зі способами, відомими в попередньому рівні техніки. Дивись, наприклад, The Merck Index, 13th Edition (2001), Merck & Co., Whitehouse Station, N.J., включений тут як посилання. Якщо доступні, можуть бути використані відповідні ізомери, включаючи оптичні ізомери.

10 Фармацевтично прийнятні солі сполук даного винаходу, такі як, наприклад, солі лужних металів і лужно-земельних металів, нетоксичних амінів і амінокислот також являють собою частину даного винаходу. Переважні солі сполук даного винаходу являють собою солі аргініну і агматину. Також включені фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти.

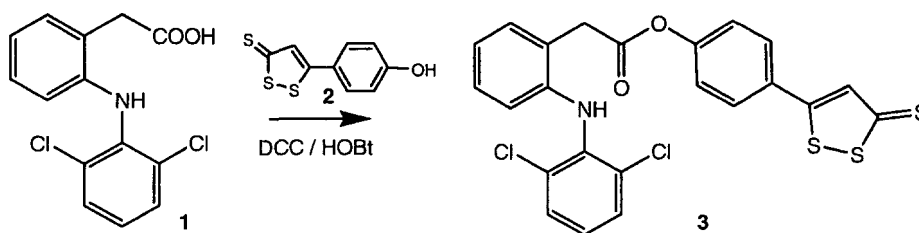
У переважному варіанті здійснення винаходу NSAID даного винаходу являють собою модифікований H₂S-вивільняючий фрагмент 4-гідрокситіобензамід (що означається тут як TBZ).
15 TBZ похідні рівним чином демонструють кращу загальну протизапальну активність і знижені побічні дії в порівнянні з похідними 5-п-гідроксифеніл-1,2-дитіол-3-тіону (ADT-OH). Несподівано, TBZ похідні генерують значною мірою більше H₂S в порівнянні з ADT-OH похідними, що може давати внесок як в збільшення протизапальної активності, так і в зменшення побічної дії.

Додатково, TBZ похідні зберігають здатність більш стабільно інгібувати COX-1/COX-2 в порівнянні з ADT-OH похідними. Фактично, багато TBZ похідних дійсно демонструють посилення інгібування COX-1 або інгібування COX-2, або обох. Більш того сполуки XX (TBZ похідне напроксену) показували значною мірою кращі результати в інгібуванні синтезу тромбоксану B₂ в порівнянні з еквівалентним похідним ADT-OH, сполукою V (напроксен-ADT-OH), і сполука XIX (TBZ похідне індометацину) показувала значною мірою кращі результати в інгібуванні синтезу
25 тромбоксану B₂ в порівнянні з еквівалентним похідним ADT-OH, сполукою IV (ADT-OH похідне індометацину). Поліпшене інгібування тромбоксану B₂ може впливає на безпеку даних похідних відносно серцево-судинної системи.

Сполуки даного винаходу можуть бути отримані, як показано на двох наступних схемах:

Схема 1

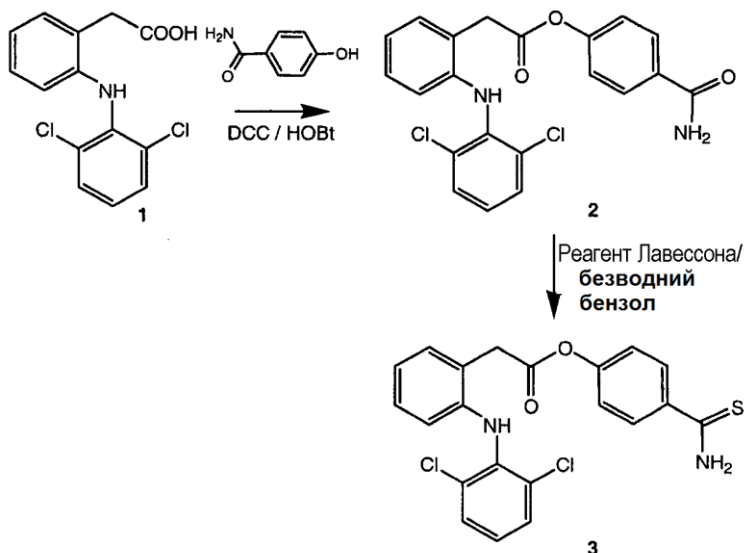
30 Схема 1 нижче представлена при використанні як прикладу синтезу 4-(5-тіоксо-5Н-1,2,-дитіол-3-іл)феніл 2-(2-(2,6-дихлорфеніламін)феніл)ацетату (Сполука II)



NSAID, що мають вільну карбоксильну групу (або карбоксизаміщене NSAID), наприклад, диклофенак (1), спочатку розчиняли в диметилформаміді і додавали гідроксибензотриазол (HOBT) і 1,3-дициклогексилкарбодіїмід (DCC). До вказаної суміші додавали фрагмент, що вивільняє сірководень, такий як 5-п-гідроксифеніл-1,2-дитіол-3-тіон (ADT-OH) (2) за умов, придатних для отримання сполук даного винаходу, таких як 4-(5-тіоксо-5H-1,2-дитіол-3-іл)феніл 2-(2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл)ацетат (3). Очевидно, що в даній схемі можна використовувати інші фрагменти, що вивільняють сірководень, такі як 4-гідроксифенілізотіоціанат (що тут позначається як HPI).

Схема 2

Схема 2 нижче представлена при використанні як прикладу синтезу 4-тіокарбамоїлфенілового складного ефіру [2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]оцтової кислоти (XVII). На вказаній схемі використовують реагент Лавессона для приєднання сірковмісної групи до фрагмента, що вивільняє сірководень, після його ковалентного зв'язування з NSAID.



NSAID, що має вільну карбоксильну групу (або карбоксизаміщене NSAID), наприклад, диклофенак (1), спочатку розчиняли в диметилформаміді і додавали гідроксибензотриазол (HOBT) і 1,3-дициклогексилкарбодіїмід (DCC). До вказаної суміші додавали попередник, що вивільняє сірководень, такий як 4-гідроксифеніл-1,2-дитіол-3-тіон (ADT-OH) (2) за умов, придатних для утворення попередника (наприклад, 4-карбамоїлфеніл 2-(2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл)ацетату (2)) сполуки даного винаходу, причому вказаний попередник не містить сірки. Додають відповідну сполуку, яка може додати сірковмісну групу, таку як реагент Лавессона, для отримання сполуки даного винаходу (наприклад, 4-тіокарбамоїлфенілового складного ефіру [2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]оцтової кислоти (3)).

У додатковому аспекті даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію сполуки даного винаходу і фармацевтично прийняттого ексципієнта або носія, особливо фармацевтичну композицію для застосування при лікуванні запального стану шлунково-кишкового (GI) тракту.

Сполуки даного винаходу придатні для застосування для, не обмежуючись перерахованим, лікування запалення у пацієнта і для лікування інших захворювань, пов'язаних із запаленням, наприклад, як анальгетика при лікуванні болю і головного болю, або як жарознижуючого засобу для лікування гарячкового стану. Наприклад, сполуки даного винаходу корисні для лікування артриту, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, ревматоїдний артрит, спондилоартропатії, подагричний артрит, остеоартрит, системний червоний вовчак і ювенільний артрит. Такі сполуки за винаходом придатні при лікуванні астми, бронхіту, спазмів при менструаціях, тендиніті, бурситі, шкіряних хвороб, таких як псоріаз, екзема, опіки і дерматит, і післяопераційних запалень, включаючи очну хірургію, таку як операції з видалення катаракти і

рефракційну хірургію. Сполуки за винаходом також корисні для лікування шлунково-кишкових захворювань, таких як запальне захворювання кишечника, хвороба Крона, гастрит, синдром роздратованого кишечника і виразковий коліт, а також для запобігання або лікування раку, такого як колоректальний рак. Сполуки за винаходом придатні при лікуванні запалень при таких

5 захворюваннях, як судинні захворювання, мігрень, вузликовий періартерит, тиреоїдит, апластична анемія, хвороба Ходжкіна, склеродом, ревматична атака, діабет I типу, захворювання нервово-м'язових з'єднань, включаючи злоякісну міастенію, захворювання білої речовини, включаючи множинний склероз, саркоїдоз, нефротичний синдром, синдром Бехчета, поліміозит, гінгівіт, нефрит, гіперчутливість, післятравматична пухлина, ішемія міокарда і т.п.

10 Сполуки також корисні для лікування очних захворювань, таких як ретиніт, ретинопатія, увеїт, очна світлобоязнь і гостра травма тканин ока. Сполуки також придатні для лікування легеневих запалень, таких як пов'язані з вірусними інфекціями, і кістозного фіброзу. Сполуки також корисні для лікування певних порушень центральної нервової системи, таких як кортикальне недоумство, включаючи хворобу Альцгеймера. Сполуки за винаходом придатні як

15 протизапальні засоби, такі як для лікування артриту, з додатковою перевагою, що перебуває в значно менш шкідливій побічній дії. Вказані сполуки також корисні для лікування алергічного риніту, синдрому ускладненого дихання, синдрому ендотоксичного шоку, атеросклерозу і ушкодження центральної нервової системи внаслідок удару, ішемії і травм. Сполуки також корисні при лікуванні болю, такого як, але не обмежуючись перерахованим, післяопераційний

20 біль, зубний біль, м'язовий біль і біль внаслідок ракового захворювання. Крім корисності для лікування людини, вказані сполуки також придатні для лікування ссавців, включаючи коней, собак, кішок, щурів, мишей, овець, свиней і т.д.

Залежно від конкретного стану або захворювання, що піддається лікуванню, пацієнту можуть бути введені сполуки даного винаходу в будь-якій придатній терапевтично ефективній і

25 безпечній дозі, як може бути легко визначено фахівцем в даній галузі. Вказані сполуки найбільш бажано вводити в дозах в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 2000 мг на день, у вигляді однієї дози або розділених доз, хоча неминуче будуть спостерігатися варіації залежно від маси і стану пацієнта, що піддається лікуванню, і конкретного вибраного шляху введення. Зрозуміло, що дози будуть залежати від конкретного NSAID, що використовується для отримання сполук

30 даного винаходу. Однак найбільш бажане дозування, що лежить в діапазоні від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг/кг, переважно, в діапазоні приблизно від 5 до 90 мг/кг, і, більш переважно, в діапазоні приблизно від 5 до 50 мг. Проте можуть спостерігатися варіації залежно від маси і стану пацієнтів, що піддаються лікуванню, і їх індивідуальної реакції на вказаний лікарський засіб, а також від типу вибраного фармацевтичного препарату і періоду часу і інтервалу, в ході якого проводять таке введення. У деяких випадках дози нижче межі вказаного діапазону можуть виявитися більше ніж адекватними, тоді як в інших випадках можуть застосовуватися ще більші

35 дози, що не викликають ніякої шкідливої побічної дії, за умови, що такі великі дози спочатку розділяють на декілька невеликих доз для введення протягом дня.

Сполуки даного винаходу можна вводити в формі будь-якого фармацевтичного препарату, природа якого буде залежати від шляху введення. Фармацевтичні композиції можуть бути

40 отримані звичайними способами, при використанні сумісних фармацевтично прийнятних ексципієнтів або носіїв. Приклади таких композицій включають капсули, таблетки, черезшкірні пластирі, льодяники, пастилки, спреї, сиропи, порошки, гранули, гелі, еліксири, супозиторії і т.п., препарати розчинів для негайного прийому, препарати для ін'єкцій, ректальні, назальні, очні,

45 вагінальні препарати і т.д. Переважний шлях введення являє собою пероральний і ректальний шлях введення.

Для перорального введення можуть застосовуватися таблетки, що містять різні ексципієнти, такі як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, дикальційфосфат і гліцин, спільно з різними дезінтегрантами, такими як крохмаль (переважно, кукурудзяний, картопляний

50 крохмаль або тапіокі), альгінова кислота і певні складні силікати, разом із зв'язувальними для гранулювання, такими як полівінілпіролідон, сахароза, желатин і гуміарабік. Додатково, в цілях таблетування, можуть бути використані лубриканти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. Тверді композиції схожого типу можна також застосовувати як наповнювачі в желатинових капсулах; переважні матеріали, пов'язані з вказаним застосуванням, також

55 включають лактозу або молочний цукор, а також поліетиленгліколи з високою молекулярною масою. Якщо для перорального введення бажана водна суспензія і/або еліксир, активні інгредієнти можна комбінувати разом з підсолоджувальними або смаковими агентами, фарбувальною речовиною і, при бажанні, емульгуючими і/або суспендувальними агентами, разом з такими розріджувачами як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин і їх різні комбінації.

Дозована форма може бути призначена для негайного вивільнення, контрольованого вивільнення, тривалого вивільнення, відстроченого вивільнення або цільового відстроченого вивільнення. Визначення вказаних термінів відомі фахівцям в даній галузі. Крім того, на профіль вивільнення дозованої форми може впливати склад полімерної суміші, склад матриксу з покриттям, склад з множини частинок, склад з множини частинок з покриттям, склад на основі іонообмінної смоли, осмотичний склад або склад біоруйнованих полімерів. Поза зв'язком з будь-якою теорією, вважається, що на вивільнення може бути наданий вплив за рахунок сприятливої дифузії, розчинення, ерозії, іонного обміну, осмосу або їх комбінації.

У випадку парентерального введення можна використовувати розчин активної сполуки або в кунжутній або в арахісовій олії або у водному розчині пропіленгліколю. Водний розчин повинен бути відповідним чином забуферений (переважно, рН більше 8), і, при необхідності, рідкий розріджувач спочатку приводять в ізотонічний стан. Водні розчини придатні для внутрішньовенного введення. Отримання всіх таких розчинів при стерильних умовах легко здійснювати звичайними фармацевтичними технологічними способами, добре відомими фахівцям в даній галузі.

Наступні приклади далі описують і дозволяють звичайному фахівцеві в даній галузі застосовувати і використовувати винахід. Однак потрібно розуміти, що дані варіанти здійснення представлені з метою ілюстрації винаходу і не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг вимог винаходу, який визначений формулою винаходу.

Короткий опис малюнків

На фігурі 1 показана оцінка ушкодження шлунку, виміряна у щурів, що піддаються лікуванню носієм, диклофенаком і двом похідним диклофенаку даного винаходу, сполукою II і сполукою XVII.

На фігурі 2 показана кількість шлункового простагландину E_2 (PGE_2), продукувана у щурів, що піддаються лікуванню носієм, диклофенаком, сполукою II і сполукою XVII.

На фігурі 3 показана оцінка ушкодження шлунку, виміряна у щурів, що піддаються лікуванню носієм, напроксеном, і двома похідними напроксену за даним винаходом, сполукою V і сполукою XX.

На фігурі 4 показана кількість тромбосану B_2 , що синтезується в крові щурів, які згадуються на фігурі 3.

На фігурі 5 показана загальна довжина виразок тонкого кишечника у щурів, що піддаються лікуванню носієм, диклофенаком і сполукою II.

На фігурі 6 показаний процент гематокриту у щурів до і після лікування носієм, диклофенаком і сполукою II.

На фігурі 7 показана кількість ексудативного PGE_2 , продукovanого в підшкірній кишені щурів, при використанні аналізу повітряної кишені у щурів, що піддаються лікуванню носієм, диклофенаком, сполукою II і сполукою XVII.

На фігурі 8 показана кількість тромбосану B_2 (TXB_2) цільної крові у щурів, представлених на фігурі 7.

На фігурі 9 показане інгібування збільшення об'єму лапи у щурів, що піддаються лікуванню носієм, диклофенаком і сполукою II.

На фігурі 10 показане інгібування збільшення об'єму лапи у щурів, що піддаються лікуванню носієм, диклофенаком і сполукою XVII.

На фігурі 11 показана кількість ексудативного PGE_2 , продукovanого в підшкірній кишені щурів, при використанні аналізу повітряної кишені у щурів, що піддаються лікуванню носієм, напроксеном, сполукою V і сполукою XX.

На фігурі 12 показаний синтез тромбосану (нг/мл) в крові людини (in vitro) як функція від концентрації індометацину, сполуки IV і сполуки XIX.

На фігурі 13 показана площа поверхні в mm^2 виразок шлунку у щурів на наступний день після лікування протягом одного тижня носієм, диклофенаком, сполукою XVII і сполукою XX.

На фігурі 14 показане підвищення систолічного кров'яного тиску (мм ртутного стовпа) у щурів, що піддаються лікуванню носієм, диклофенаком, сполукою II, напроксеном і сполукою XX.

На фігурі 15 показана концентрація сірководню в плазмі при пероральному лікуванні щурів 50 мкмоль/кг сполукою II.

На фігурі 16 показана кількість сірководню, що отримується зі сполуки II і сполуки XVII при інкубації в буфері і гомогенаті печінки.

Детальний опис винаходу

Отримання сполук

Проводили тонкошарову хроматографію на пластинках Macherey-Nagel силікагелю 50 з флуоресцентним індикатором, і пластинки виявляли УФ світлом (254 нм). Для колонкової хроматографії використовували Kieselgel 60. Всі реагенти для синтезу придбали від Aldrich-Sigma Chemical Company і використовували без очищення. Розчинники були аналітичної міри чистоти або вище і були використані в тому вигляді, як отримувались. Роторний випарник Buchi R-114 використовували для видалення розчинників у вакуумі. Структури сполук підтверджували спектроскопічно протонним ^1H -ЯМР і ^{13}C -ЯМР. Спектри реєстрували при використанні приладу Varian Mercury Plus 400. Хімічні зсуви співвідносили з Me_4Si як внутрішнім стандартом. Маса-спектри синтезованих продуктів отримували на мас-спектрометрі Applied Biosystem API 2000. Точку плавлення вимірювали на апараті Buchi B-540. Чистоту кінцевої сполуки визначали при використанні зворотно-фазовою ВЕРХ. Колонку приєднували до інжектору Rheodyne model 7725, ВЕРХ системи Waters 600, настроюваного детектору абсорбції Waters 486, встановленого на 215 або 235 нм, і самописця Waters 746. Синтезовані сполуки показали задовільні результати елементного аналізу; якщо аналізи представлені виключно символами елементів, то результати лежать в діапазоні $\pm 0,4\%$ від теоретичних величин.

Приклад 1

Синтез 4-(5-тіоксо-5Н-[1,2]-дитіол-3-іл)фенілового складного ефіру [2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]оцтової кислоти (Сполука II)

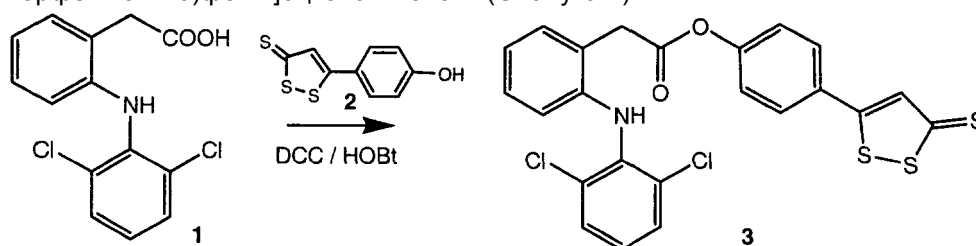
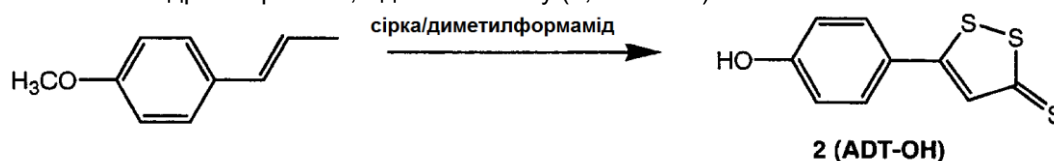


Схема 1

Синтез 5-п-гідроксифеніл-1,2-дитіол-3-тіону (2; ADT-OH)



Анезол (31 г, 0,21 моль) і сірку (44,8 г, 1,40 моль) нагрівали в N,N-диметилформаміді (250 мл) протягом 8 годин; після видалення розчинника залишок практично повністю був розчинний в толуолі. Спроба екстрагувати розчин в толуолі 2н-водним гідроксидом натрію призвела до оранжевого твердого осаду (8,5 г, т. пл. вище 300 °С). Вказаний продукт розчиняли в киплячій воді і, після додавання соляної кислоти, отримували 2 у вигляді оранжевого осаду (6,2 г, вихід 13%) т.пл. 188-189 °С.

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ : 6,86 (д, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,75 (д, 2H), 10,51 (с, -OH); MS (ESI), m/z 225(M $^-$).

Синтез 4-(5-тіоксо-5Н-[1,2]дитіол-3-іл)фенілового складного ефіру [2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]оцтової кислоти (3)

До розчину 1 (диклофенак, 890 мг, 3,0 ммоль) в 50 мл N,N-диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °С протягом 1 год гідроксибензотриазол (445 мг, 3,3 ммоль) і DCC (дициклогексилкарбодіімід) (680 мг, 3,3 ммоль). До реакційної суміші додавали 5-п-гідроксифеніл-1,2-дитіол-3-тіон (2; 678 г, 3 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °С і 3 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску і Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті; органічний шар промивали розсолем, сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували і випарювали розчинник. Неочищений продукт 3 завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1), з отриманням 4-(5-тіоксо-5Н-[1,2]дитіол-3-іл)фенілового складного ефіру [2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]оцтової кислоти (1,1 г, 74% вихід).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 4,12 (с, 2H), 6,21 (д, 1H), 6,87 (т, 1H), 7,14 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,22 (т, 1H), 7,34 (д, 2H), 7,54 (д, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,97 (д, 2H);

^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ 37,4, 116,1, 121,0, 122,3, 123,5, 123,7, 127,0, 128,7, 129,3, 129,8, 132,0, 132,2, 136,4, 137,7, 143,8, 154,2, 170,3, 173,3, 213,2.

MS (EI), m/e 504 (M $^+$)

т.пл.: 83-86 °С

Приклад 2

Синтез 4-тіокарбамоїлфенілового складного ефіру [2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]оцтової кислоти (Сполука XVII)

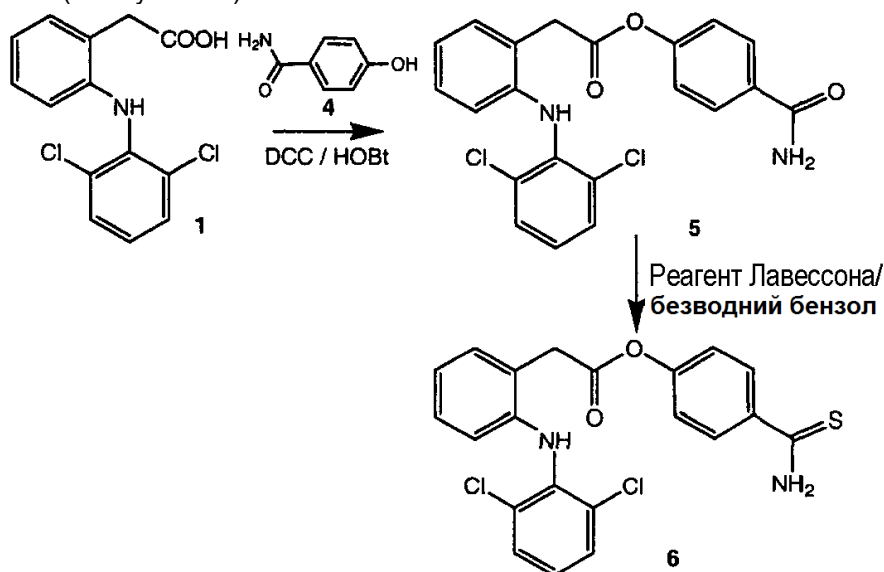


Схема 2

5 Синтез 4-карбамоїлфеніл 2-[2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]ацетату (5)

До розчину 1 (диклофенак, 890 мг, 3,0 ммоль) в 50 мл N,N-диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °С протягом 1 год гідроксибензотриазол (445 мг, 3,3 ммоль) і DCC (680 мг, 3,3 ммоль). До реакційної суміші додавали 4-гідроксибензамід (4, 616, мг, 4,5 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °С і 3 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску і отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в хлороформі; органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували і випарювали розчинник. Неочищений продукт 5 завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали $CH_2Cl_2/MeOH$ (9/1) з отриманням 4-карбамоїлфеніл 2-[2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]ацетату (5) (212 мг, 17% вихід).

Синтез 4-тіокарбамоїлфенілового складного ефіру [2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]оцтової кислоти (6)

4-карбамоїлфеніл 2-[2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]ацетат (5, 480 мг, 1,14 ммоль) і реагент Лавессона (460 мг, 1,14 ммоль) розчиняли в 20 мл безводного бензолу. Реакційну суміш нагрівали до 50 °С і перемішували протягом 6 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску; неочищений залишок очищували на колонці з силікагелем (дихлорметан/метиловий спирт 9,5/0,5) з отриманням чистої сполуки 6 (446 мг, 91% вихід).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 4,07 (с, 2H), 6,59 (д, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,98 (т, 1H), 7,14 (т, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,28 (т, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,97 (д, 2H);

^{13}C -ЯМР ($DMCO-d_6$): δ 38,8, 118,8, 121,8, 122,6, 123,7, 124,4, 128,7, 129,1, 129,6, 131,2, 137,2, 137,8, 142,9, 153,5, 170,5, 193,2, 201,7.

MS (EI), m/e 431 (M^+)

т.пл.: 170-172 °С

Приклад 3

Синтез 4-(5-тіоксо-5H-[1,2]дитіол-3-іл)фенілового складного ефіру [2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)феніл]оцтової кислоти (Сполука III)

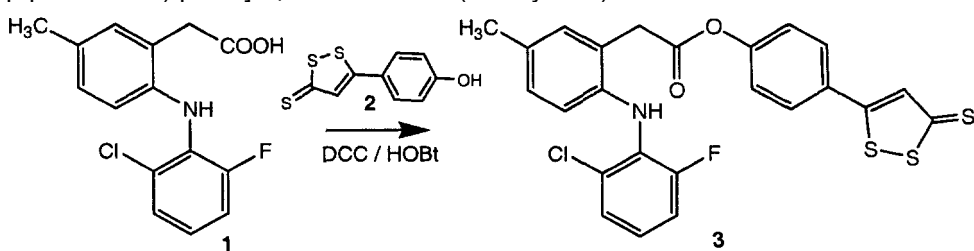


Схема 1

Синтез 4-(5-тіоксо-5H-1,2-дитіол-3-іл)феніл-2-(2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-метилфеніл)ацетату (3)

До розчину 1 (люміракоксиб, 600 мг, 2,03 ммоль) в 40 мл диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °С протягом 1 год гідроксибензотриазол (301 мг, 2,23 ммоль) і DCC (459 мг, 2,23 ммоль). До реакційної суміші додавали 5-п-гідроксифеніл-1,2-дитіол-3-іон (2, 504 мг, 2,23 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °С і 3 год при кімнатній температурі. Після

фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті; органічний шар промивали розсолон, сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували і випарювали розчинник. Неочищений продукт 3 завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали CH_2Cl_2 з

отриманням 4-(5-тіоксо-5Н-1,2-дитіол-3-іл)феніл-2-(2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-метилфеніл)ацетату (3) (299 мг, 37% вихід).

1H -ЯМР (ДМСО): δ 2,32 (с, 3H), 4,02 (с, 2H), 6,41 (с, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,93 (т, 1H), 6,95 (д, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,19 (д, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,66 (д, 2H);

^{13}C -ЯМР (ДМСО): δ 20,8, 38,7, 115,2, 119,2, 122,5, 123,2, 124,0, 126,1, 127,2, 129,3, 130,3, 131,7, 132,2, 133,6, 136,4, 140,3, 153,7, 154,4, 156,8, 170,3, 171,6, 215,7.

MS (EI), m/e 503 (M^+)

т.пл.: 131-133 °С

Приклад 4

Синтез 4-тіокарбамоїлфеніл 2-(2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-метилфеніл)ацетату (Сполука XVIII)

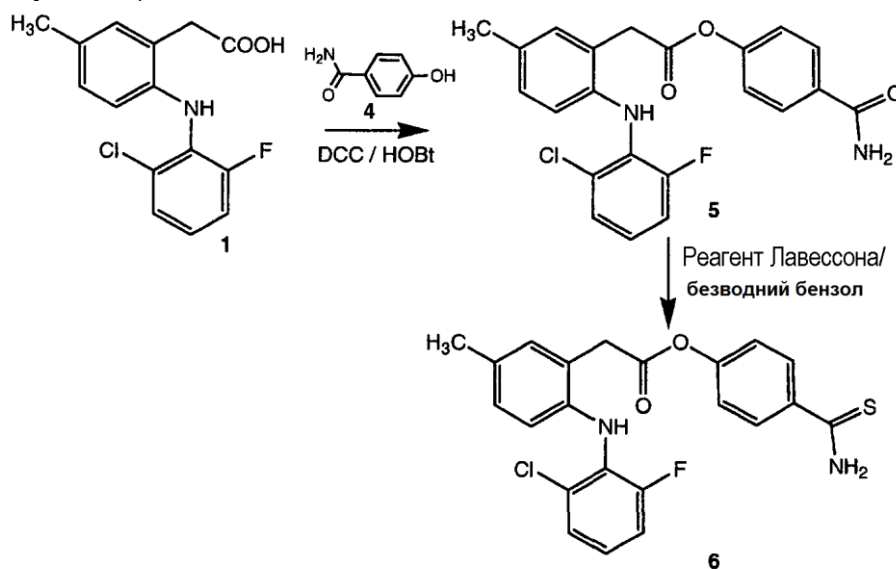


Схема 2

Синтез 4-карбамоїлфеніл 2-(2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-метилфеніл)ацетату (5)

До розчину 1 (люміракоксиб, 223 мг, 0,75 ммоль) в 15 мл диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °С протягом 1 год гідроксибензотриазол (111 мг, 0,825 ммоль) і DCC (170 мг, 0,825 ммоль). До реакційної суміші додавали 4-гідроксибензамід (4, 154 мг, 1,125 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °С і 3 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в хлороформі; органічний шар промивали розсолон, сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували і випарювали розчинник. Неочищений продукт 5 завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали $CH_2Cl_2/MeOH$ (9/1) з отриманням 4-карбамоїлфеніл-2-(2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-метилфеніл)ацетату (5) (111 мг, 35% вихід).

Синтез 4-тіокарбамоїлфеніл 2-(2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-метилфеніл)ацетату (6)

Розчиняли 4-карбамоїлфеніл 2-(2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-метилфеніл)ацетат, 5 (110 мг, 0,27 ммоль) і реагент Лавессона (109 мг, 0,27 ммоль) в 15 мл безводного бензолу. Реакційну суміш нагрівали до 60 °С і перемішували протягом 3 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску; неочищений залишок очищували на колонці з силікагелем (дихлорметан/метиловий спирт 9,5/0,5) з отриманням чистої сполуки 6 (59 мг, 51% вихід).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,32 (с, 3H), 4,01 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,92 (т, 1H), 7,01 (д, 2H), 7,11 (д, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,62 (з, NH), 7,84 (д, 2H);

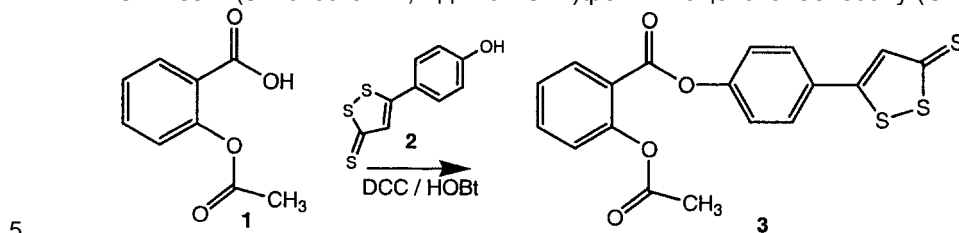
^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 20,8, 30,7, 115,1, 119,2, 122,0, 122,3, 124,1, 124,9, 126,1, 128,2, 129,2, 132,3, 134,8, 138,6, 140,9, 153,7, 154,6, 156,2, 170,4, 201,7.

MS (EI), m/e 429 (M⁺)

т.пл.: 120-122 °C.

Приклад 5

Синтез 4-(5-тіоксо-5Н-1,2-дитіол-3-іл)феніл 2-ацетоксибензоату (Сполука I)



Синтез 4-(5-тіоксо-5Н-1,2-дитіол-3-іл)феніл 2-ацетоксибензоату (3)

До розчину 1 (ацетилсаліцилова кислота, 416 мг, 2,31 ммоль) в 40 мл диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °C протягом 1 год гідроксибензотриазол (343 мг, 2,54 ммоль) і DCC (523 мг, 2,54 ммоль). До реакційної суміші додавали 5-п-гідроксифеніл-1,2-дитіол-3-тіон (2, 574 мг, 2,54 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °C і 3 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті; органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним MgSO₄, фільтрували і випарювали розчинник. Неочищений продукт завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали сумішшю етиловий ефір/петролейний ефір (1/1) з отриманням 4-(5-тіоксо-5Н-1,2-дитіол-3-іл)феніл 2-ацетоксибензоату (3) (354 мг, 40% вихід).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 2,32 (с, 3H), 7,20 (д, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,41 (т, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,73 (д, 2H), 8,21 (д, 1H).

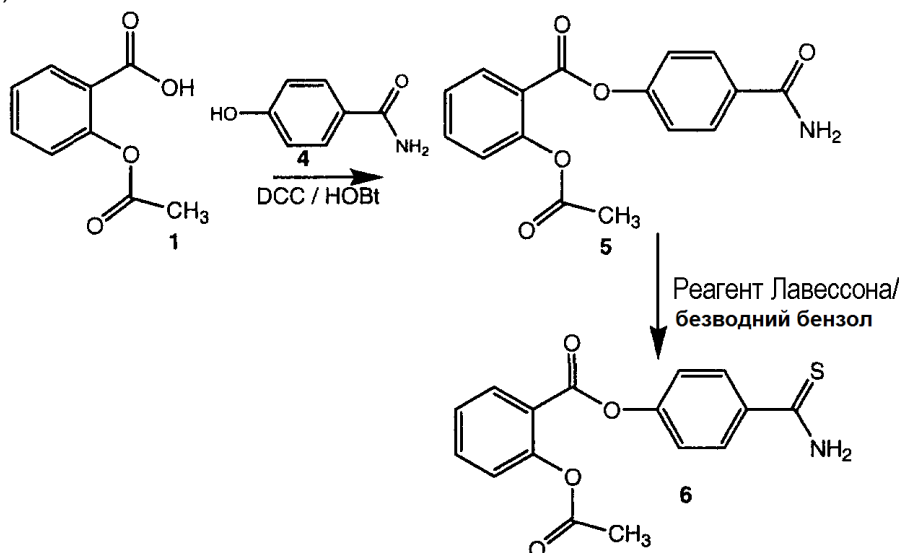
¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 21,3, 122,1, 123,4, 124,4, 126,6, 128,6, 129,7, 132,4, 135,4, 136,4, 151,6, 153,7, 162,6, 169,8, 171,9, 215,7.

MS (EI), m/e 389 (M⁺)

т.пл.: 120-122 °C

Приклад 6

Синтез 4-тіокарбамоїлфенілового складного ефіру 2-ацетоксибензойної кислоти (Сполука XVI)



Синтез 4-карбамоїлфеніл 2-ацетоксибензоату (5)

До розчину 1 (ацетилсаліцилова кислота, 500 мг, 2,77 ммоль) в 15 мл диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °C протягом 1 год гідроксибензотриазол (412 мг, 3,05 ммоль) і DCC (628 мг, 3,05 ммоль). До реакційної суміші додавали 4-гідроксибензамід (4, 418 мг, 3,05 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °C і 3 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в хлороформі; органічний шар промивали розсоллом, сушили над безводним MgSO₄, фільтрували і випарювали розчинник.

Неочищений продукт 5 завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1), з отриманням 4-карбамоїлфеніл 2-ацетоксибензоату (5) (410 мг, 47% вихід).

Синтез 4-тіокарбамоїлфеніл 2-(2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-метилфеніл)ацетату (6)

Розчиняли 4-карбамоїлфеніл 2-ацетоксибензоат, 5 (410 мг, 1,37 ммоль) і реагент Лавессона (554 мг, 1,37 ммоль) в 35 мл безводного бензолу. Реакційну суміш нагрівали до 60 °C і перемішували протягом 3 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску; неочищений залишок очищували на колонці з силікагелем (дихлорметан/метиловий спирт 9,5/0,5) з отриманням 470 мг неочищеної сполуки 6. Отриману сполуку очищували зворотно-фазовою ВЕРХ, що проводиться при використанні двох систем розчинників: А: 100% ацетонітрил в 0,1% ТФО (ТФА), В: 100% H_2O в 0,1% ТФО (лінійний градієнт від 10% А до 60% А через 35 хв, УФ-детектування при 254 нм, швидкість потоку 30 мл/хв) з отриманням чистої сполуки 6 (324 мг, 71% вихід).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 2,30 (с, 3H), 7,17 (д, 1H), 7,21 (д, 2H), 7,40 (т, 1H), 7,66 (т, 1H), 7,94 (д, 2H), 8,2 (д, 1H).

^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ 21,2, 121,9, 122,4, 124,3, 126,4, 128,7, 132,4, 135,1, 137,3, 151,5, 153,7, 162,7, 169,8, 201,8.

MS (EI), m/e 316 (M^+)

т.пл.: 154-156 °C

Приклад 7

Синтез 4-(5-тіоксо-5H-[1,2]дитіол-3-іл)фенілового складного ефіру [1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метил-1-H-індол-3-іл]оцтової кислоти (Сполука IV)

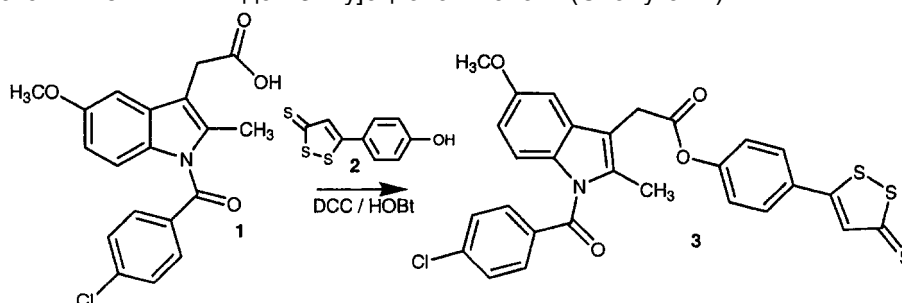


Схема 1

Синтез 4-[4-(5-тіоксо-5H-1,2-дитіол-3-іл)]феніл-2-[1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метиліндол-3-іл]ацетату (3)

До розчину 1 (індометацин, 720 мг, 2,01 ммоль) в 30 мл диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °C протягом 1 год гідроксибензотриазол (301 мг, 2,21 ммоль) і DCC (456 мг, 2,21 ммоль). До реакційної суміші додавали 5-п-гідроксифеніл-1,2-дитіол-3-іон (2, 500, мг, 2,21 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °C і 2 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті; органічний шар промивали розсоллом, 5% NaHCO_3 , 10% лимонною кислотою і потім сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували і випарювали розчинник. Неочищений продукт завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали сумішшю дихлорметан/метиловий спирт (98/2) з отриманням 4-[4-(5-тіоксо-5H-1,2-дитіол-3-іл)]феніл-2-[1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метиліндол-3-іл]ацетату (3) (257 мг, 23% вихід).

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 2,47 (с, 3H), 3,84 (с, 3H, OCH_3), 3,93 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,21 (д, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,48 (д, 2H), 7,65 (д, 2H), 7,67 (д, 2H)

^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6): δ 13,6, 30,8, 56,0, 101,5, 111,6, 111,9, 115,3, 122,9, 128,4, 129,4, 129,6, 130,6, 131,1, 131,4, 133,9, 136,3, 136,6, 139,7, 153,8, 156,4, 167,5, 168,9, 170,4, 215,7.

MS (EI), m/e 567 (M^+)

т.пл.: 90-92 °C

Приклад 8

Синтез 4-тіокарбамоїлфенілового складного ефіру [1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метил-1-H-індол-3-іл]оцтової кислоти (Сполука XIX)

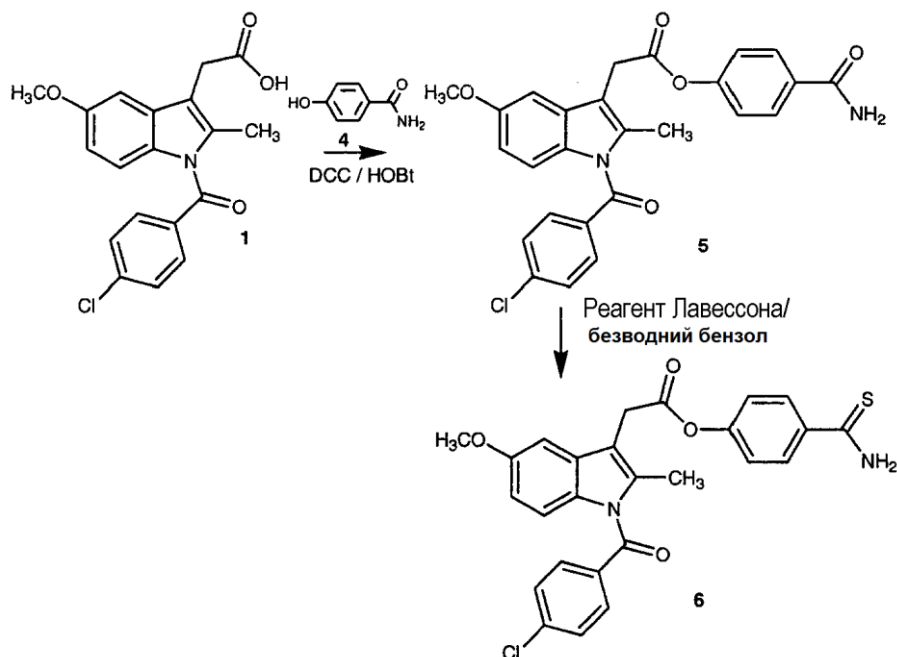


Схема 2

Синтез 4-карбамоїлфеніл-2-[1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метиліндол-3-іл]ацетату (5)

До розчину 1 (індометацин, 3 г, 8,38 ммоль) в 60 мл диметилформаміду додавали при
 5 перемішуванні при 0 °С протягом 1 год гідроксибензотриазол (1,25 г, 9,22 ммоль) і DCC (1,9 г, 9,22 ммоль). До реакційної суміші додавали 4-гідроксибензамід (4, 1,72 г, 12,6 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °С і 2 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті; органічний шар промивали розсоллом, 5%
 10 NaHCO₃, 10% лимонною кислотою і потім сушили над безводним MgSO₄, фільтрували і випарювали розчинник. Неочищений продукт 5 завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали сумішшю CH₂Cl₂/MeOH (9,5/0,5) з отриманням 4-карбамоїлфеніл-2-[1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метиліндол-3-іл]ацетату (5) (479 мг, 12% вихід).

Синтез 4-тіокарбамоїлфеніл-2-[1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метиліндол-3-іл]ацетату (6)

Розчиняли 4-карбамоїлфеніл-2-[1-(4-хлорбензоїл)-5-метокси-2-метиліндол-3-іл]ацетат, 5
 15 (340 мг, 0,71 ммоль) і реагент Лавессона (287 мг, 0,71 ммоль) в 15 мл безводного бензолу. Реакційну суміш нагрівали до 60 °С і перемішували протягом 4 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску; неочищений залишок очищували на колонці з силікагелем (дихлорметан/метиловий спирт 9,5/0,5) з отриманням 178 мг неочищеної сполуки 6. Отриману
 20 сполуку очищували зворотно-фазовою ВЕРХ, що проводиться при використанні двох систем розчинників: А: 100% ацетонітрил в 0,1% ТФО (TFA), В: 100% H₂O в 0,1% ТФО (лінійний градієнт від 10% А до 80% А через 30 хв, УФ-детектування при 254 нм, швидкість потоку 30 мл/хв) з отриманням чистої сполуки 6 (56 мг, 16% вихід).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2,45 (с, 3H), 3,83 (с, 3H, OCH₃), 3,91 (с, 2H), 6,70 (д, 1H), 6,88 (д, 1H), 7,04
 25 (с, 1H), 7,11 (д, 2H), 7,47 (д, 2H), 7,67 (д, 2H), 7,88 (д, 2H).

¹³C-ЯМР (DMCO-d₆): δ 13,6, 30,8, 56,0, 101,5, 111,9, 112,0, 115,3, 121,7, 128,6, 129,4, 130,8, 131,2, 131,4, 134,0, 136,8, 137,1, 139,7, 156,2, 157,9, 167,6, 169,8, 201,8.

MS (EI), m/e 493 (M⁺)

т.пл.: 224-226 °С

Приклад 9

Синтез 4-(5-тіоксо-5Н-[1,2]дитіол-3-іл)фенілового складного ефіру 2-(6-метоксинафталін-2-іл)пропіонової кислоти (Сполука V)

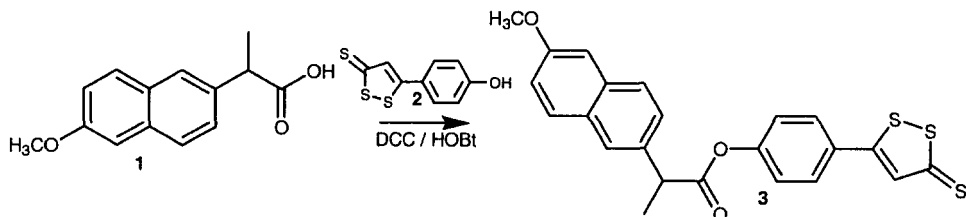


Схема 1

Синтез 4-(5-тіоксо-5Н-1,2-дитіол-3-іл)феніл 2-(2-метоксинафталін-6-іл)пропіонату (3)

До розчину 1 (напроксен, 595 мг, 2,58 ммоль) в 20 мл диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °С протягом 1 год гідроксибензотриазол (388 мг, 2,87 ммоль) і DCC (593 мг, 2,87 ммоль). До реакційної суміші додавали 5-п-гідроксифеніл-1,2-дитіол-3-іон (2, 650, мг, 2,87 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °С і 2 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті; органічний шар промивали розсолем, 5% NaHCO₃, 10% лимонною кислотою і потім сушили над безводним MgSO₄, фільтрували і випарювали розчинник. Неочищений продукт завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали дихлорметаном з отриманням 4-(5-тіоксо-5Н-1,2-дитіол-3-іл)феніл 2-(2-метоксинафталін-6-іл)пропіонату (3) (406 мг, 36% вихід).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,59 (д, 3H), 3,86 (с, 3H, OCH₃), 4,24 (дд, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,22 (д, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,77 (с, 1H) 7,85 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,91 (д, 2H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 19,1, 45,2, 55,9, 106,5, 119,6, 123,5, 126,6, 126,9, 128,0, 129,2, 129,4, 129,5, 129,6, 129,9, 134,2, 135,6, 136,5, 154,2, 158,1, 173,2, 216,2.

MS (EI), m/e 439 (M⁺)

т.пл.: 111-113 °С

Приклад 10

Синтез 4-тіокарбамоїлфенілового складного ефіру 2-(6-метоксинафталін-2-іл)пропіонової кислоти (Сполука XX)

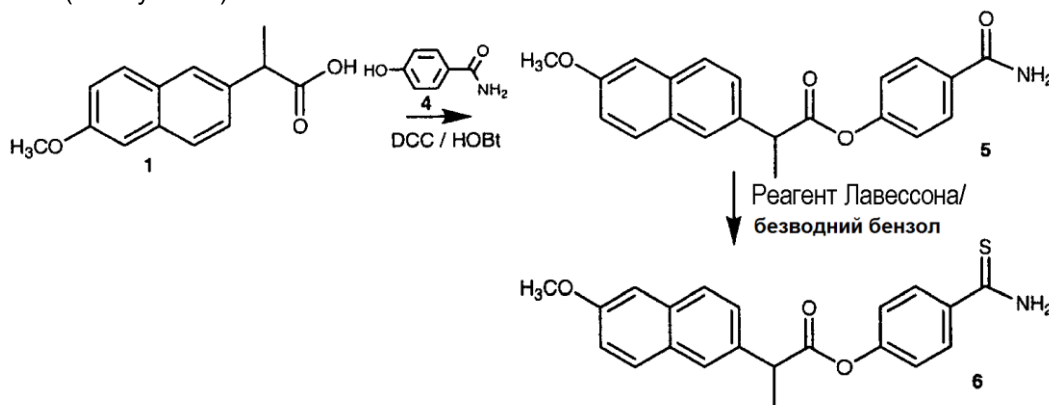


Схема 2

Синтез 4-карбамоїлфеніл 2-(2-метоксинафталін-6-іл)пропіонату (5)

До розчину 1 (напроксен, 4 г, 17,4 ммоль) в 80 мл диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °С протягом 1 год гідроксибензотриазол (2,59 г, 19,14 ммоль) і DCC (2,59 г, 19,14 ммоль). До реакційної суміші додавали 4-гідроксибензамід (4, 3,58 г, 26,1 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °С і 2 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті; органічний шар промивали розсолем, 5% NaHCO₃, 10% лимонною кислотою і потім сушили над безводним MgSO₄, фільтрували і випарювали розчинник. Неочищений продукт 5 завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали сумішшю CH₂Cl₂/MeOH (9,5/0,5), з отриманням 4-карбамоїлфеніл-2-(2-метоксинафталін-6-іл)пропіонату (5) (1,91 г, 32% вихід).

Синтез 4-тіокарбамоїлфеніл 2-(2-метоксинафталін-6-іл)пропіонату (6)

Розчиняли 4-карбамоїлфеніл-2-(2-метоксинафталін-6-іл)пропіонат 5 (1,80 г, 4,34 ммоль) і реагент Лавессона (1,75 г, 4,34 ммоль) в 130 мл безводного бензолу. Реакційну суміш нагрівали до 60 °С і перемішували протягом 4 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску; неочищений залишок очищували на колонці з силікагелем (дихлорметан/метиловий спирт 9,75/0,25) з отриманням 2,9 г неочищеної сполуки 6. Отриману сполуку очищували на відкритій колонці з силікагелем і елюювали сумішшю CH₂Cl₂/MeOH (9,5/0,5), з отриманням чистої сполуки 6 (970 мг, 61% вихід).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,59 (д, 3H), 3,86 (с, 3H, OCH₃), 4,24 (дд, 1H), 7,06 (д, 2H), 7,18 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,84 (с, 1H) 7,85 (д, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,89 (д, 2H), 9,47 і 9,84 (с, 2H, NH₂).

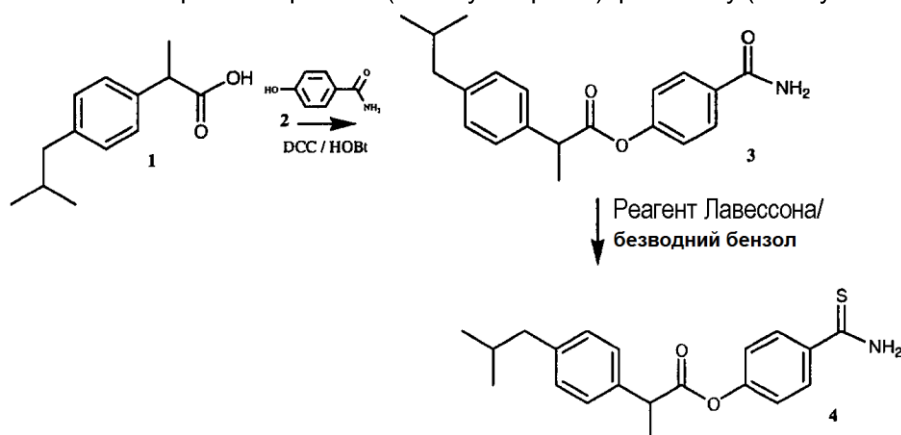
¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 19,1, 45,2, 55,9, 106,5, 119,6, 121,6, 126,6, 126,9, 128,0, 129,4, 129,9, 134,2, 135,6, 137,8, 153,4, 158,1, 173,3, 199,7.

MS (EI), m/e 366 (M⁺)

т.пл.: 196-198 °C

Приклад 11

Синтез 4-тіокарбамоїлфеніл 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонату (Сполука XXIX)



До розчину 1 (ібупрофен, 3,87 г, 18,8 ммоль) в 80 мл диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °C протягом 1 год гідроксибензотриазол (2,8 г, 20,7 ммоль) і DCC (4,27 г, 20,7 ммоль). До реакційної суміші додавали 4-гідроксибензамід (2, 3,9 г, 28 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °C і 2 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті; органічний шар промивали розсолем, 5% NaHCO₃, 10% лимонною кислотою і потім сушили над безводним MgSO₄, фільтрували і випарювали розчинник. Неочищений продукт 3 завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали сумішшю CH₂Cl₂/MeOH (9,5/0,5) з отриманням 4-карбамоїлфеніл-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонату (3) (2,48 г, 40% вихід).

Синтез 4-тіокарбамоїлфеніл 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонату (4)

Розчиняли 4-карбамоїлфеніл 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонат 3 (2,48 г, 7,62 ммоль) і реагент Лавессона (3,1 г, 7,62 ммоль) в 130 мл безводного бензолу. Реакційну суміш нагрівали до 60 °C і перемішували протягом 4 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищували на відкритій колонці з силікагелем сумішшю CH₂Cl₂/MeOH (9,5/0,5) з отриманням чистої сполуки 4 (1,45 г, 55% вихід).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 0,84 (д, 6H), 1,48 (д, 3H), 1,79-1,82 (м, 1H), 2,42 (д, 2H), 4,05 (дд, 1H), 7,05 (д, 2H), 7,15 (д, 2H), 7,28 (д, 2H), 7,88 (д, 2H), 9,49 і 9,87 (с, 2H, NH₂).

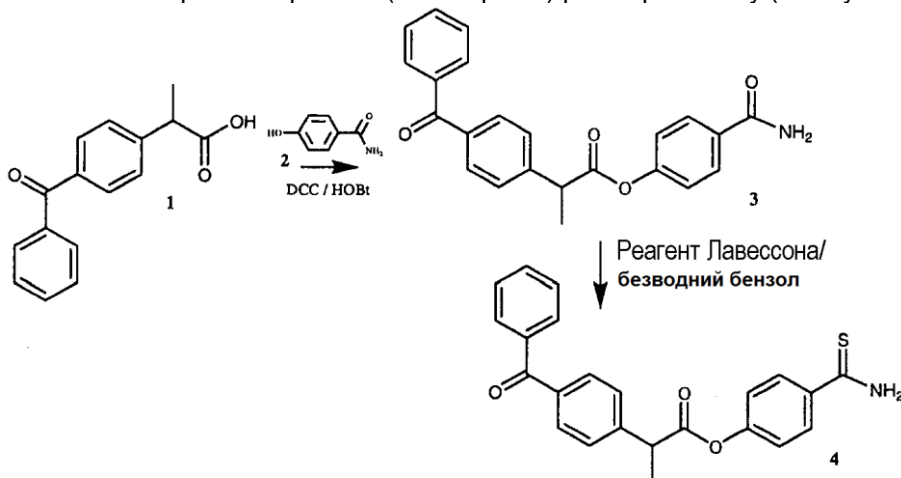
¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 19,2, 22,9, 30,3, 44,9, 121,6, 127,9, 129,5, 130,0, 137,8, 138,0, 140,8, 153,3, 173,3, 199,6.

MS (EI), m/e 341 (M⁺)

т.пл.: 121-123 °C

Приклад 12

Синтез 4-тіокарбамоїлфеніл 2-(4-оксофеніл)фенілпропіонату (Сполука XXX)



Синтез 4-карбамоїлфеніл 2-(4-оксофеніл)фенілпропіонату (3)

До розчину 1 (кетопрофен, 3 г, 11,8 ммоль) в 80 мл диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °С протягом 1 год гідроксибензотриазол (1,76 г, 13 ммоль) і DCC (2,68 г, 13 ммоль). До реакційної суміші додавали 4-гідроксибензамід (2, 2,43 г, 17,7 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °С і 2 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті; органічний шар промивали розсолон, 5% NaHCO₃, 10% лимонною кислотою і потім сушили над безводним MgSO₄, фільтрували і випарювали розчинник. Неочищений продукт 3 завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали сумішшю CH₂Cl₂/MeOH (9,5/0,5) з отриманням 4-карбамоїлфеніл 2-(4-оксофеніл)фенілпропіонату (3) (1,84 г, 42% вихід).

Синтез 4-тіокарбамоїлфеніл 2-(4-оксофеніл)фенілпропіонату (4)

Розчиняли 4-карбамоїлфеніл 2-(4-оксофеніл)фенілпропіонат (3) (1,84 г, 4,93 ммоль) і реагент Лавессона (2 г, 4,93 ммоль) в 100 мл безводного бензолу. Реакційну суміш нагрівали до 60 °С і перемішували протягом 4 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриману сполуку очищували на відкритій колонці з силікагелем і елюювали сумішшю CH₂Cl₂/MeOH (9,5/0,5) з отриманням чистої сполуки 4 (0,45 г, 23% вихід).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,53 (д, 3H), 4,25 (дд, 1H), 7,08 (д, 2H), 7,54-7,73 (м, 9H), 7,90 (д, 2H), 9,51 і 9,88 (с, 2H, NH₂).

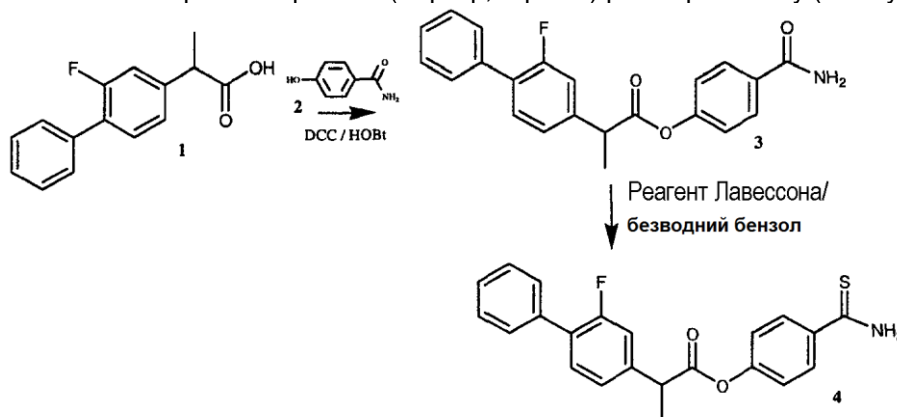
¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 19,2, 44,9, 121,6, 129,3, 129,5, 129,8, 130,3, 132,6, 133,5, 137,6, 137,9, 138,1, 141,2, 153,3, 154,5, 156,1, 163,8, 172,9, 199,6.

MS (EI), m/e 390 (M⁺)

т.пл.: 114-116 °С

Приклад 13

Синтез 4-тіокарбамоїлфеніл 2-(3-фтор,4-феніл)фенілпропіонату (Сполука XXXI)



Синтез 4-карбамоїлфеніл 2-(3-фтор,4-феніл)фенілпропіонату (3)

До розчину 1 (флурбіпрофен, 2 г, 8,2 ммоль) в 80 мл диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °С протягом 1 год гідроксибензотриазол (1,22 г, 9,02 ммоль) і DCC (1,86 г, 9,02 ммоль). До реакційної суміші додавали 4-гідроксибензамід (2, 1,7 г, 12,2 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °С і 2 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті; органічний шар промивали розсолон, 5% NaHCO₃, 10% лимонною кислотою і потім сушили над безводним MgSO₄, фільтрували і випарювали розчинник. Неочищений продукт 3 завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали сумішшю CH₂Cl₂/MeOH (9,5/0,5) з отриманням 4-карбамоїлфеніл 2-(3-фтор,4-феніл)фенілпропіонату (3) (1,09 г, 37% вихід).

Синтез 4-тіокарбамоїлфеніл 2-(3-фтор,4-феніл)фенілпропіонату (4)

Розчиняли 4-карбамоїлфеніл 2-(3-фтор,4-феніл)фенілпропіонат 3 (1,09 г, 3 ммоль) і реагент Лавессона (1,21 г, 3 ммоль) в 70 мл безводного бензолу. Реакційну суміш нагрівали до 60 °С і перемішували протягом 4 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Отриману сполуку очищували на відкритій колонці з силікагелем і елюювали сумішшю CH₂Cl₂/MeOH (9,5/0,5) з отриманням чистої сполуки 4 (0,35 г, 31% вихід).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,55 (д, 3H), 4,21 (дд, 1H), 7,32-7,55 (м, 8H), 7,90 (д, 2H), 9,51 і 9,88 (с, 2H, NH₂).

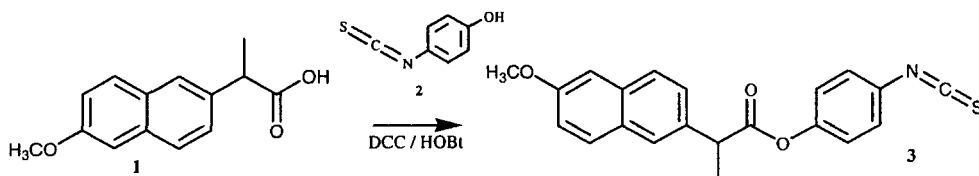
¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 19,1, 44,7, 115,9, 116,2, 121,7, 124,8, 128,6, 129,3, 129,4, 129,5, 131,7, 135,8, 137,7, 142,6, 153,7, 158,3, 163,5, 173,1, 199,6.

MS (EI), m/e 380 (M⁺)

т.пл.: 142-144 °C

Приклад 14

Синтез 4-(ізотіціано)феніл 2-(2-метоксинафталін-6-іл)пропіонату (Сполука XXV)



5 До розчину 1 (напроксен, 691 мг, 3 ммоль) в 20 мл диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °C протягом 1 год гідроксибензотриазол (446 мг, 3,3 ммоль) і DCC (619 мг, 3,3 ммоль). До реакційної суміші додавали 4-гідроксифенілізотіціанат (2, 500 мг, 3,3 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °C і 2 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином

10 маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті і видаляли осад. Випарювали розчинник і неочищений продукт завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елювали дихлорметаном з отриманням 4-(ізотіціано)феніл 2-(2-метоксинафталін-6-іл)пропіонату (3) (230 мг, 21% вихід).

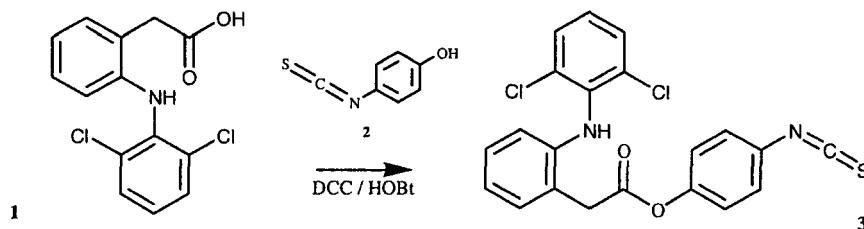
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,57 (д, 3H), 3,86 (с, 3H, OCH₃), 4,20 (дд, 1H), 7,10 (д, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,43 (д, 2H), 7,48 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,83 (д, 1H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 19,1, 45,2, 55,9, 106,5, 119,6, 123,8, 126,6, 126,9, 128,0, 128,3, 129,2, 129,9, 134,2, 134,6, 135,7, 150,2, 158,1, 173,2, 215,1.

т.пл.: 66-68 °C; MS (EI), m/e 364 (M⁺)

Приклад 15

Синтез 4-ізотіціанатофеніл 2-(2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл)ацетату (Сполука XXII)



4-ізотіціанатофеніл 2-(2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл)ацетат (3)

До розчину 1 (диклофенак, 1717 мг, 5,8 ммоль) в 60 мл диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °C протягом 1 год гідроксибензотриазол (862 мг, 6,38 ммоль) і DCC (1316 мг, 6,38 ммоль). До реакційної суміші додавали 4-гідроксифенілізотіціанат (2, 965 мг, 6,38 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °C і 2 год при кімнатній температурі. Після фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті і видаляли осад. Випарювали розчинник і неочищений продукт завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елювали сумішшю хлороформ/н-гексан в співвідношенні 9:1 з отриманням 4-ізотіціанатофеніл 2-(2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл)ацетату (3) (580 мг, 23% вихід).

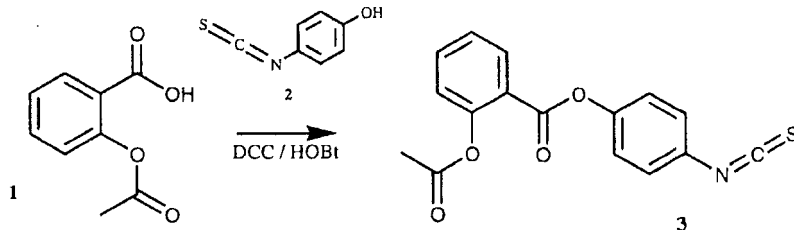
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 4,09 (с, 2H), 6,19 (д, 1H), 6,83 (т, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,14 (шир.с, 1H, NH), 7,21 (д, 2H), 7,25 (д, 2H), 7,47-7,54 (м, 3H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 37,4, 116,1, 121,0, 122,7, 124,0, 127,1, 127,8, 128,3, 128,7, 129,8, 132,0, 132,2, 137,7, 144,0, 150,3, 170,5, 215,1.

т.пл.: 132-134 °C; MS (EI), m/e 364 (M⁺)

Приклад 16

Синтез 4-ізотіціанатофеніл 2-ацетоксибензоату (Сполука XXI)



4-ізотіціанатофеніл 2-ацетоксибензоат (3)

До розчину 1 (аспірин, 1200 мг, 6,67 ммоль) в 60 мл диметилформаміду додавали при перемішуванні при 0 °C протягом 1 год гідроксибензотриазол 992 мг, 7,34 ммоль) і DCC (1520 мг, 7,34 ммоль). До реакційної суміші додавали 4-гідроксифенілізотіоціанат (2, 1109 мг, 7,34 ммоль) і перемішували протягом 1 год при 0 °C і 2 год при кімнатній температурі. Після

фільтрування фільтрат випарювали при зниженому тиску для видалення розчинника. Отриманий таким чином маслянистий залишок розчиняли в етилацетаті і видаляли осад. Випарювали розчинник і неочищений продукт завантажували на відкриту колонку з силікагелем і елюювали сумішшю хлороформ/н-гексан в співвідношенні 6:4, з отриманням 4-ізотіоціанатофеніл 2-ацетоксибензоату (3) (150 мг, 7% вихід).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2,31 (с, 3H), 7,17 (д, 1H), 7,19 (д, 2H), 7,29 (д, 2H), 7,38 (т, 1H), 7,66 (т, 1H), 8,20 (д, 1H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃): δ 21,3, 122,2, 123,3, 124,4, 126,6, 127,2, 129,4, 132,4, 135,2, 149,3, 151,5, 163,0, 170,0, 215,1.

т.пл.: 84-86 °C; MS (EI), m/e 272 (M⁺)

Приклад 17

Безпека сполук даного винаходу відносно шлунково-кишкового тракту

Два похідних диклофенаку за даним винаходом, сполуки II і сполуки XVII оцінювали у відношенні їх безпеки для шлунково-кишкового тракту у щурів. Зокрема, вимірювали ушкодження шлунку, синтез шлункового PGE₂, покриття виразками тонкого кишечника і гематокрит.

Самці щурів Wistar вагою 175-200 г голодували протягом 18 годин до перорального введення 1% карбоксиметилцелюлози (носії; 0,2 мл) самої по собі або з однією з наступних речовин, розчинених у вказаному носії: диклофенак (20 мг/кг), сполуки II (32 мг/кг), ADT-OH (12 мг/кг), диклофенак і ADT-OH, сполуки XVII (27,3 мг/кг) 4-гідрокситіобензамід (TBZ) (7,3 мг/кг), фрагмент, що вивільняє сірководень на сполуці XVII, або диклофенак і TBZ. Дози сполуки II і сполуки XVII являють собою дози, еквімолярні дозі 20 мг/кг диклофенаку. Схожим чином, дози ADT-OH і TBZ являють собою дози, еквімолярні дозам сполуки II і сполуки XVII, відповідно.

У кожній групі було по 5 щурів. Через три години після введення сполук щурів, що досліджуються, умертвляли і сліпим способом вимірювали геморагічне ушкодження шлунку (в мм). «Результат ушкодження шлунку» отримували, підсумовуючи довжину всіх пошкоджень в шлунку. З посиланням на фігуру 1, ушкодження шлунку не спостерігалось в групах «носії», «сполука II» або «сполука XVII». Сполуки II і сполуки XVII призводили до значною мірою меншого пошкодження шлунку в порівнянні з диклофенаком. Більш того, щадна відносно шлунку дія не спостерігалась при окремому введенні NSAID фрагмента (диклофенак) і H₂S-вивільняючого фрагмента сполуки II і сполуки XVII (ADT-OH і TBZ, відповідно), але тільки в один і той же час.

Вказані спостереження були підтверджені при подальшому сліпому гістологічному аналізі. Зразки (100-200) тканини шлунку досліджували для вимірювання синтезу простагландину E₂ (PGE₂), як детально описано раніше (Wallace et al., Cyclooxygenase 1 contribute to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. Gastroenterology 1998; 115: 101-109, включено тут як посилання). Стисло, зразки тканини подрібнювали ножицями протягом 30 хвилин, потім поміщували в 1 мл буфери натрію фосфату (pH 7,4) і поміщували на водяну баню (37 °C), що струшується, на 20 хв. Безпосередньо після цього зразки центрифугували протягом 1 хв при 9000 g і надосадову рідину негайно заморожували при -80 °C для подальшого вимірювання концентрації PGE₂ при використанні специфічного ELISA (Wallace et al., 1998).

З посиланням на фігуру 2, можна побачити, що диклофенак (з або без супутнього введення ADT-OH або TBZ), сполуки II і сполуки XVII, всі, значно знижують рівень синтезу шлункового PGE₂, що вказує на інгібування COX-1 і/або COX-2. ADT-OH і TBZ самі по собі не знижували синтез шлункового PGE₂ в порівнянні з носієм. Таким чином, відсутність ушкодження шлунку у щурів, яким вводили сполуки II і сполуки XVII, як показано на фігурі 1, не пояснювалася змінами в здатності вказаних лікарських засобів пригнічувати синтез шлункового простагландину. Пригнічення синтезу шлункового PGE₂ було практично повним при використанні вказаних лікарських препаратів в дозі, еквімолярній дозі використаного диклофенаку.

На фігурі 3 видно, що два похідних напроксену даного винаходу (сполука V і XX) викликали значною мірою менше пошкоджень в порівнянні з самим напроксом. Вказане дослідження проводили абсолютно таким же чином, як показано на фігурі 1. Напроксен, сполука V і сполука XX, кожен, вводили перорально в дозі 60 мкмоль/кг, і через 3 години сліпим методом оцінювали ушкодження шлунку. Ушкодження шлунку не піддавалося виявленню жодного з щурів, яким вводили сполуку V або сполуку XX. Кожна група складалася з 5 щурів. Вказані спостереження підтверджували при подальшому сліпому гістологічному аналізі.

Інгібування COX-1 також вимірювали при використанні тих же щурів. Безпосередньо після збору ексудату з кишені у кожного щура з нижньої порожнистої вени відбирали 1 мл крові і поміщували в скляну пробірку і залишали скипатися протягом 45 хвилин, як описано раніше (Wallace et al. Gastroenterology 1998). Зразки потім центрифугували протягом 3 хв при 9000 g, надосадову рідину заморожували при -80°C для подальшого вимірювання концентрацій тромбоксану B_2 при використанні специфічного ELISA. Як показано на фігурі 4, напроксен, сполука V і сполука XX, всі, значно ($*p<0,05$) інгібували активність COX-1 в порівнянні з групою, якій вводили носій. Ступінь інгібування COX-1 сполукою V була трохи нижче, ніж напроксомом або сполукою XX.

NSAID можуть також викликати значне ушкодження тонкого кишечника, і дія диклофенаку, що викликає ушкодження тонкого кишечника після повторного введення, порівнювала з дією сполуки II. Групам по 5 самців щурів Wistar вводили диклофенак або сполуку II в дозі 50 мкмоль/кг в момент часу 0 і знову через 12 і 24 години. Інша група щурів отримувала носій (1% карбоксиметилцелюлоза).

Гематокрит, частина крові, що складається з упакованих червоних кров'яних телець, виражених в процентах за об'ємом, вимірювали в зразку кров, відібраної з хвостової вени на початку експерименту і через 24 год після кінцевої дози лікарського препарату. Щурів умиротворяли через 24 год після кінцевої дози лікарського препарату і розкривали черевну порожнину. Дослідник, якому не були відомі подробиці терапії щурів, отримував вимірювання довжини всіх геморагічних ерозій/виразок тонкого кишечника. Результат ушкодження тонкого кишечника розраховували, підсумовуючи довжини всіх пошкоджень у кожного щура.

Як показано на фіг. 5, трикратне введення диклофенаку протягом періоду 24 год призводило до розвитку численних ерозій і виразок тонкого кишечника. З іншого боку, міра пошкодження, що спостерігається у щурів, оброблених сполукою II, була більше ніж на 90% менше, ніж у щурів, оброблених диклофенаком. Більше того, як показано на фігурі 6, обробка диклофенаком призводила до сильного зниження гематокриту ($*p<0,05$), очевидно, внаслідок кровотечі в тонкому кишечнику, тоді як обробка сполукою II не надавала значного ефекту на гематокрит.

Приклад 18

Інгібування циклооксигенази-2 (COX-2) і циклооксигенази-1 (COX-1)

Інгібування COX-2 in vivo визначали при використанні модифікованої версії раніше описаної моделі (Wallace et al. Limited anti-inflammatory efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition in carrageenan-airpouch inflammation. Br. J. Pharmacol; 126: 1200-1204, включена тут як посилання). Стисло, створювали підшкірну «кишеню» ін'єкціями повітря, що повторюються протягом декількох днів. Після утворення запалення в кишені може бути індуковано ін'єкцією 1 мл 1% зимозану. Це спричиняло значне збільшення простагландину E_2 (PGE_2) в кишені, що було викликано, як показано, практично винятково COX-2. Групам по 5 щурів вводили перорально за 30 хв до ін'єкції карагану носій (1% карбоксиметилцелюлоза), диклофенак (3 мг/кг), сполуку II (4,8 мг/кг) або сполуку XVII (4,1 мг/кг). Інша група з 5 щурів отримувала носій, але їм вводили в кишеню замість зимозану 0,9% стерильний фізіологічний розчин.

Як можна бачити на фігурі 7, попереднє введення диклофенаку, сполуки II або сполуки XVII помітно знижувало концентрацію PGE_2 в кишені, яка вироблялася у відповідь на ін'єкцію зимозану, $*p<0,05$ в порівнянні з групами, обробленими носієм + зимозан. Вказані результати показують, що всі три сполуки значною мірою інгібують COX-2. Навпаки, жоден з вивільняючих сірководень фрагментів (ADT-OH і TBZ) не надавав значного впливу на активність COX-2.

Інгібування COX-1 також вимірювали при використанні тих же щурів, при використанні того ж способу, який описаний для фігури 4. Як показано на фігурі 8, диклофенак, сполука II і сполука XVII, кожна, інгібувала синтез тромбоксану в цільній крові, який відбувається через COX-1, більше ніж на 80%. Навпаки, жоден з вивільняючих сірководень фрагментів (ADT-OH і TBZ) не надавав значного впливу на активність COX-1.

Приклад 19

Дія NSAID похідних на ушкодження шлунку, COX-1 і COX-2 активність in vivo.

Протизапальну дію (інгібування COX-1 і COX-2) і безпеку відносно шлунку для великої кількості сполук порівнювали при використанні аналізів, описаних вище. Результати представлені в таблиці 1. Всі вихідні NSAID викликали значне ушкодження шлунку. Однак похідні даного винаходу, що вивільняють H_2S , демонстрували поліпшену безпеку відносно шлунку в порівнянні з вихідними лікарськими препаратами. Також з таблиці 1 можна бачити, що TBZ похідні або зберігають або дійсно збільшують свою здатність інгібувати COX-1 і/або COX-2, в порівнянні з вихідними лікарськими препаратами.

Таблиця 1

Дія NSAID похідних на ушкодження шлунку,
COX-1 і COX-2 активність in vivo

Сполука	NSAID фрагмент	H ₂ S фрагмент	Доза (мкмоль/кг)	Ушкодження шлунку	Інгібування COX-1	Інгібування COX-2
II	Диклофенак	ADT-OH	30	↓	↓	↔
XVII	Диклофенак	TBZ	30	↓	↔	↔
V	Напроксен	ADT-OH	60	↓	↓	↔
XX	Напроксен	TBZ	60	↓	↔	↑
IV	Індометацин	ADT-OH	30	↓	↔	↔
XIX	Індометацин	TBZ	30	↓	↑	↔

Визначення

↑: статистично значуще збільшення в порівнянні з вихідними препаратом (p<0,05)

↓: статистично значуще зменшення в порівнянні з вихідними препаратом (p<0,05)

↔: немає значущої зміни в порівнянні з вихідними препаратом

ADT-OH: 5- п-гідроксифеніл-1,2-дитіол-3-тіон

TBZ: 4-гідрокситіобензамід

Приклад 20

Дія сполук даного винаходу на запалення

- Протизапальну дію сполуки II і сполуки XVII і дія диклофенаку оцінювали при використанні моделі індукованого карагінаном набряку лапи щура, як раніше описано в Wallace et al., Gastroenterology 1998. Самцям щурів Wistar вагою 175-200 г вводили перорально досліджувані сполуки за 30 хв до введення в підшву 100 мкл 1% лямбда-карагану. Об'єм лапи вимірювали при використанні Ugo Basile гідроплетизмометру до ін'єкції карагану і через 1-год інтервали після протягом 5 год. Кожній групі, яка складалася з 5 щурів, вводили диклофенак в дозах 1, 3 або 10 мг/кг, або сполуку II, або сполуку XVII в дозах, еквімолярних дозі 3 мг/кг диклофенаку.

- Як показано на фігурі 9, диклофенак, залежним від дози чином, зменшував набряк лапи, викликаний введенням в підшву карагану. Сполука II, що вводиться в дозі, еквімолярній дозі 3 мг/кг диклофенаку, в більшій мірі зменшувала набряк лапи. Дійсно, дія сполуки II на набряк лапи була порівнянною з дією диклофенаку в дозі 10 мг/кг. Схожим чином, як показано на фігурі 10, сполука XVII, яку також вводили в дозі, еквімолярній дозі 3 мг/кг диклофенаку, в більшій мірі зменшувала набряк лапи в порівнянні з диклофенаком в дозі 10 мг/кг.

- Оскільки обидві, сполука II і сполука XVII, пригнічують синтез простагландину в тій же мірі, що і диклофенак, краща активність нових сполук за винаходом в моделі набряку лапи, очевидно, пов'язана з іншою властивістю вказаних сполук. Раніше було показано, що донори сірководню можуть значною мірою зменшувати індукований карагінаном набряк лапи щура (Zanardo et al., Hydrogen sulphide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. FASEB J 2006; 20: 2118-2120, включена тут як посилання), так що, не пов'язуючи себе з певною теорією, можна передбачити, що вивільнення H₂S із сполуки II і сполуки XVII відповідає за поліпшену протизапальну дію в порівнянні з диклофенаком.

- Не зв'язуючи себе певною теорією, можна також передбачити, що додаткова активність сполук даного винаходу в запальних моделях може відноситися і на рахунок поліпшеного інгібування COX-2 активності. Дію носія, напроксену, сполуки V і сполуки XX порівнювали на моделі повітряної кишені у щурів (як описано на фігурі 7). Кожна група складалася з 5 щурів. Напроксен, сполуку V і сполуку XX, кожну, вводили в дозі 60 мкмоль/кг. Як показано на фігурі 11, всі три лікарські препарати значно пригнічували COX-2 активність в порівнянні з групою, якій вводили носій (*p<0,05, **p<0,01). Однак сполука XX спричиняла значною мірою більше зниження COX-2 активності в порівнянні з тією, що спостерігається при введенні напроксену або сполуки V (^up<0,05).

- Не зв'язуючи себе теорією, також можна передбачити, що додаткову активність сполук даного винаходу в запальних моделях можна віднести за рахунок підвищеного інгібування активності COX-1. Дію носія, індометацину і двох сполук даного винаходу, сполуки IV і сполуки XIX, порівнювали у відношенні їх дії на синтез тромбоксану B₂ в цільній крові людини in vitro. Аліквоти (0,5 мл) людської крові здорових волонтерів додавали в скляну пробірку, що містить 10 мкл тільки метанолу або одного з отриманих лікарських препаратів, що досліджуються, так що

кінцева концентрація становила 0,1, 0,3, 1 або 3 мкМ. Пробірки поміщували на водяну баню (37 °C) з легким струшуванням на 45 хв, після чого їх центрифугували (1000 × g) протягом 10 хвилин. Потім визначали концентрацію тромбоксану В₂ в кожному зразку при використанні специфічного ELISA, як в дослідженнях, показаних на фігурі 4. Як показано на фігурі 12, всі три лікарські препарати призводили до інгібування, що залежить від концентрації, активності COX-1 в порівнянні з групою, якій вводили носій. Однак при концентрації 1 і 3 мкМ сполуки XIX призводило до значно більшого (*p<0,05) інгібування активності COX-1 в порівнянні з інгібуванням індометацином.

Приклад 21

Адгезія лейкоцитів до ендотелію судин під дією сполук даного винаходу

Адгезія лейкоцитів до ендотелію судин являє собою ранню подію при запальних реакціях і бере участь в утворенні тромбу. Було показано, що донори сірководню ослаблюють адгезію лейкоцитів, що викликається аспірином або протизапальним трипептидом, fMLP (Zanardo et al., FASEB J 2006; 20: 2118-2120). Дію декількох похідних NSAID даного винаходу на адгезію лейкоцитів оцінювали при використанні прижиттєвої мікроскопії у щурів, як детально описане Zanardo et al., FASEB J 2006; 20: 2118-2120.

Стисло, досліджували посткапілярні венули брижі в анестезованих щурів при використанні світлового мікроскопа. Після основного періоду запису, що продовжувався 5 хв, внутрішньочеревинно вводили одну зі сполук, що досліджуються, перерахованих в таблиці 2 нижче, в дозі 30 мкмоль/кг, за винятком напроксену і похідних напроксену (сполука V і XX), які вводили в дозі 60 мкмоль/кг. Всі сполуки, що досліджуються, отримували в носії 1% карбоксиметилцелюлози. Зміни в адгезії лейкоцитів у венулі реєстрували за допомогою відеокамери, якою був оснащений мікроскоп, і кількісну оцінку кількості осілих лейкоцитів проводили сліпим способом за допомогою оцінки зображень з відеозапису. Кожна група складалася з 5 самців щурів Wistar вагою 150-175 г. Лейкоцит вважали «прилиплим», якщо він залишався нерухомим протягом 30 секунд або більше (результати нижче представлені як середнє ±SEM). У кінці експерименту розкривали шлунок і перевіряли під бінокуляром на предмет наявності пошкоджень шлунку.

Таблиця 2

Адгезія лейкоцитів до ендотелію судин

Досліджувана сполука	Кількість прилиплих лейкоцитів (на 100 мкм довжини судини)	Процент випадків ушкодження шлунку
Носій (1%)	2,0±0,2	0
Аспірин	7,1±0,4	80
Сполука I	2,5±0,3	20
Сполука XVI	2,3±0,3	0
Диклофенак	8,6±0,6	100
Сполука II	3,0±0,5	0
Сполука XVII	2,8±0,5	20
Люміраоксиб	9,3±1,0	0
Сполука III	1,7±0,3	0
Сполука XVIII	2,3±0,4	0
Індометацин	14,4±0,7	100
Сполука IV	3,6±0,7	20
Сполука XIX	3,0±0,4	0
Напроксен	10,2±0,4	100
Сполука V	3,5±0,7	0
Сполука XX	2,3±0,5	0

*p<0,05 в порівнянні з групою, якій вводили носій (ANOVA і Критерій множинного порівняння Даннета).

З таблиці 2 можна бачити, що похідні аспірину за даним винаходом, зокрема, сполука XVI і сполука I, обидві, значною мірою знижують кількість прилиплих лейкоцитів на 100 мкм довжини судини, в порівнянні з одним аспірином. Додатково, сполука XVI і сполука I значно знижують процент випадків ушкодження шлунку в порівнянні з одним аспірином. Схожим чином, з таблиці 2 додатково видно, що похідні диклофенаку за даним винаходом, зокрема, сполука II і сполука

XVII, значною мірою знижують кількість прилиплих лейкоцитів на 100 мкм довжини судини і значно знижують процент випадків ушкодження шлунку в порівнянні з одним диклофенаком. Таким же чином, з таблиці 2 додатково видно, що похідні напроксену за даним винаходом, зокрема, сполука V і сполука XX, значною мірою знижують кількість прилиплих лейкоцитів на 100 мкм довжини судини і значно знижують процент випадків ушкодження шлунку в порівнянні з одним напроксом.

Примітно, що похідні люміракоксибу, селективного інгібітору COX-2, що має ослаблену побічну дію на шлунок, сполука III і сполука XVIII, також не показували випадків ушкодження шлунку, але обидва похідні значно знижували кількість прилиплих лейкоцитів на 100 мкм довжини судини, в порівнянні з одним люміракоксибом. Таким чином, ковалентне зв'язування фрагмента, що вивільняє сірководень, з COX-2 селективним NSAID може також знижувати побічну дію вказаних інгібіторів COX-2 на серцево-судинну систему.

Таким чином, похідні NSAID даного винаходу можуть призводити до зниження побічної дії NSAID на серцево-судинну систему за рахунок зниження адгезії лейкоцитів.

Приклад 22

Дія сполук за винаходом на загоєння виразки шлунку

NSAID, включаючи COX-2 селективні NSAID, часто інгібують загоєння існуючих виразок шлунку (Stadler et al., Diclofenac delays healing of gastroduodenal mucosal lesions. Double blind, placebo-controlled endoscopic study in healthy volunteers. Digestive Diseases and Sciences 1991; 36:594-600). Для визначення дії двох сполук даного винаходу (сполука XVII і сполука XX) в порівнянні з диклофенаком і напроксом, відповідно, на загоєння виразки, щурам вводили вказані лікарські препарати після індукції виразки в їх шлунках. Виразки шлунку індукували серозним нанесенням оцтової кислоти, як описано Elliott et al., A nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats. Gastroenterology 1995; 109: 524-530. Починаючи з третього дня, групам, по 5 щурів кожна, вводили двічі на день перорально носій, диклофенак (30 мкмоль/кг) сполуку XVII (30 мкмоль/кг), напроксен (60 мкмоль/кг) або сполуку XX (60 мкмоль/кг). Через 4 дні після такого введення щурів умертвляли і шлунок вирізали і фотографували. Площу виразки (в мм²) визначав планіметрично дослідник, якому не були відомі подробиці терапії щурів. У підгрупі з 5 щурів, умертвлених через 3 дні після індукції виразки шлунку (тобто перед початком введення лікарського препарату), середня площа поверхні виразки становила 24±2 мм². Як показано на фігурі 13, щури, яким вводили носій, диклофенак або напроксен, демонстрували ту ж міру загоєння. Однак, щури, яким вводили сполуки XVII або сполуки XX, демонстрували значною мірою більше загоєння (*p<0,05 в порівнянні з диклофенаком і напроксом, відповідно). Обробка вивільняючими сірководень фрагментами цих двох сполук (TBZ) не вплинула значним чином на загоєння виразки шлунку в порівнянні з групою, якій вводили носій.

Приклад 23

Дія сполук за винаходом на кров'яний тиск

NSAID, включаючи COX-2 селективні NSAID, що демонструють селективність по відношенню до COX-2, можуть посилювати вже існуючу гіпертензію і впливати на ефективність деяких типів протигіпертензивного лікування (Whelton, A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am. J. Med. 1999; 106 (5B): 13S-24S). Для визначення дії двох сполук даного винаходу (сполука II і сполука XX) в порівнянні з диклофенаком і напроксом, відповідно, на кров'яний тиск, щурам вводили вказані лікарські препарати внутрішньочеревинно, після того як викликали гіпертензію. Щурам давали питну воду з домішкою метилового ефіру Nω-нітро-L-аргініну (400 мг/л) протягом 7 днів до експерименту, як описано раніше Ribeiro et al. (Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: A new model of arterial hypertension. Hypertension 1992; 20: 298-303). Щурів (від 5 до 8 в групі) анестезували галотаном і вводили катетер в сонну артерію для вимірювання кров'яного тиску, який реєстрували безперервно за допомогою самописця. Після вимірювання стабільного кров'яного тиску протягом щонайменше 15 хвилин один з лікарських препаратів (напроксен, диклофенак, сполука II або сполука XX) вводили внутрішньочеревинно у вигляді болусу (диклофенак і сполуку II вводили в концентрації 30 мкмоль/кг, тоді як напроксен і сполуку XX вводили в концентрації 60 мкмоль/кг). Зміни кров'яного тиску реєстрували протягом 60 хвилин після введення. Середній базальний кров'яний тиск становив 150±6 мм Hg. На фігурі 14 показано, що диклофенак і напроксен спричиняли значне підвищення систолічного кров'яного тиску. Навпаки, сполуки II і сполуки XX не збільшували систолічний кров'яний тиск в порівнянні з групою, якій вводили тільки носій, і зміна кров'яного тиску була значною мірою більш низькою в порівнянні з індукованим диклофенаком і напроксом, відповідно.

Приклад 24

Вимірювання концентрації H_2S в плазмі

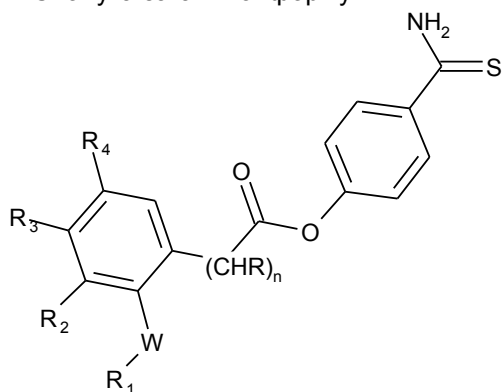
Для визначення кінетики вивільнення H_2S із сполуки II, групам по 5 щурів вводили сполуку II в дозах 50 мкмоль/кг перорально і умертвляли через 10, 30, 60 і 180 хвилин. Потім будували залежність концентрації H_2S в плазмі від часу. Концентрацію H_2S в плазмі вимірювали, як описано раніше (Ubuka, T. Assay methods and biological role of labile sulfur in animal tissues J. Chromatogr. B Analyt Technol Biomed Life Sci 2002; 781: 227-249 і Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H_2S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. EMBO J. 2001; 20: 60008-6016, які обидві включені тут як посилання) з модифікаціями. Стисло, 250 мкл плазми додавали до 250 мкл охолодженого льодом 0,1 н NaOH в запаяному 3-горлому реакторі. Через суміш пропускали постійний потік азоту за допомогою капілярного входу для газу. Реактор підтримували при 37 °C і починали екстракцію H_2S введенням 1 мл 10% розчину трихлороцтової кислоти. Потік азоту переносив сірководень в інший реактор по охолодженому з'єднанню і проходив через в 2 мл розчин антиоксидантного буфера для сульфідів (SAOB), що складається з 2 М KOH, 1 М саліцилової кислоти і 0,22 М аскорбінової кислоти при pH 12,8. Через 30 хвилин розчин SAOB видаляли і вимірювали концентрацію сульфідів при використанні чутливого до сульфідів електрода (модель 9616 S^{2-}/Ag^+ електрод, Orion Research, Beverly, MA, USA) і виражали через H_2S (Ubuka, 2002; Khan et al., 1980).

Для порівняння вивільнення H_2S in vitro індуковане сполукою XVII і сполукою II, і TBZ і ADT-OH, що вивільняють H_2S фрагментами сполуки XVII і сполуки II, відповідно, 100-150 мг ізольованої печінки гомогенізували в 1 мл охолодженого льодом екстрактора білка T-PER. Вивільнення H_2S проводили в тому ж реакторі, що і аналіз плазми. Два мл досліджуваної реакційної суміші вводили в реактор. Суміш містила 1 мМ сполуки II, 1 мМ сполуки XVII, 1 мМ TBZ або 1 мМ ADT-OH, розчинених в PEG I 100 мМ фосфатного буферу (pH=7,4). Інкубування проводили в присутності або за відсутності 10% (мас./об.) гомогенату печінки і 2 мМ піридоксаль 5'-фосфату. Постійний потік азоту пропускали через суміш за допомогою капілярного входу для газу. Реакції ініціювали при перенесенні пробірки з льодяної бані у водяну баню 37 °C. Потік азоту переносив сірководень у другий реактор, що містить 2 мл SAOB, як описано вище. Після інкубації при 37 °C протягом 90 хвилин до реакційної суміші для зупинки реакції додавали 1 мл 50% трихлороцтової кислоти. H_2S , що залишився в суміші, переносився потоком азоту протягом подальших 30 хвилин інкубації при 37 °C. Концентрацію сульфідів в розчині SAOB вимірювали при використанні чутливого до сульфідів електрода, як описано вище (за Ubuka, 2002; Khan et al., 1980).

Як показано на фігурі 15, пероральне введення сполуки II призводило до значного ($p < 0,05$) збільшення концентрації H_2S в плазмі. Невелике, але постійне збільшення H_2S в плазмі спостерігали протягом 180 хвилин після однократного введення сполуки II. На фігурі 16 показано, що інкубація сполуки II або сполуки XVII в буфері, призводила до значною мірою більшого вивільнення H_2S в порівнянні з еквівалентною кількістю ADT-OH або TBZ, відповідно. Схожим чином, спостерігалось більше вивільнення H_2S із сполуки II або сполуки XVII в порівнянні з ADT-OH або TBZ при інкубації з гомогенатом печінки.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули:



де

W є простим зв'язком, N або O;

R є воднем або метилом;

R_1 є воднем; ацетилом або фенілом, необов'язково заміщеним 2-3 замісниками, вибраними з галогену або метилу;

R_2 є воднем;

R_3 є воднем; C_{1-6} алкілом; фенілом або бензоїлом;

5 R_4 є воднем, галогеном або метилом;

R_2 і R_3 разом утворюють ароматичне вуглеводневе кільце, заміщене метоксигрупою;

$n=0$ або 1.

2. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-тіокарбамоїлфеніловий складний ефір 2-(6-метоксинафталін-2-іл)пропіонової кислоти.

10 3. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-тіокарбамоїлфеніловий складний ефір 2-ацетоксибензойної кислоти.

4. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-тіокарбамоїлфеніловий складний ефір [2-(2,6-дихлорфеніламіно)феніл]оцтової кислоти.

5. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-тіокарбамоїлфеніловий складний ефір [2-(2-хлор-6-фторфеніламіно)-5-метилфеніл]оцтової кислоти.

15 6. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-тіокарбамоїлфеніл 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонат.

7. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-тіокарбамоїлфеніл 2-(4-оксофеніл)фенілпропіонат.

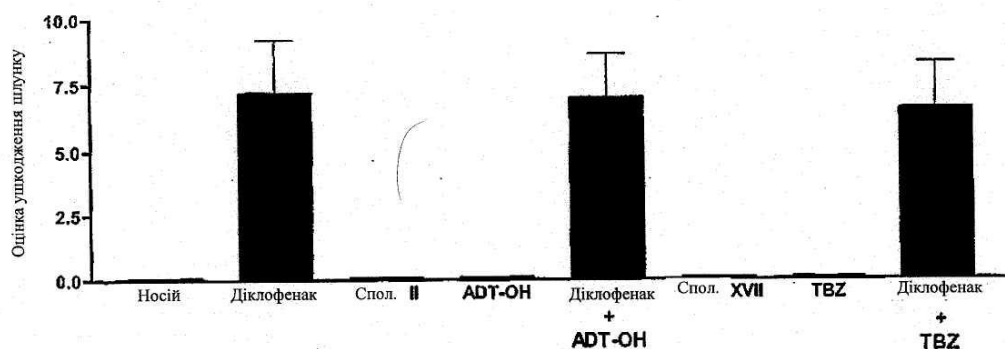
8. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-тіокарбамоїлфеніл 2-(3-фтор-4-біфеніліл)пропіонат.

20 9. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-8 і фармацевтично прийнятний ексципієнт або носій.

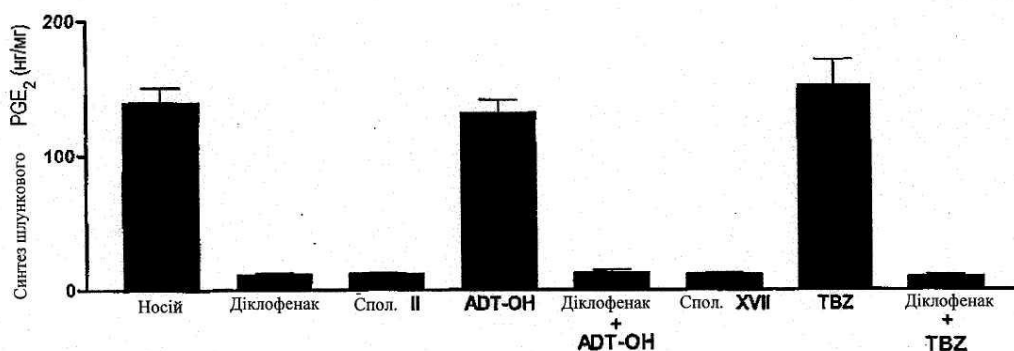
10. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-8 для лікування запалення у пацієнта, який потребує такого лікування, що включає введення пацієнту полегшуючої запалення кількості сполуки.

25 11. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-8 для лікування болю у пацієнта, який потребує такого лікування, що включає введення пацієнту полегшуючої біль кількості сполуки.

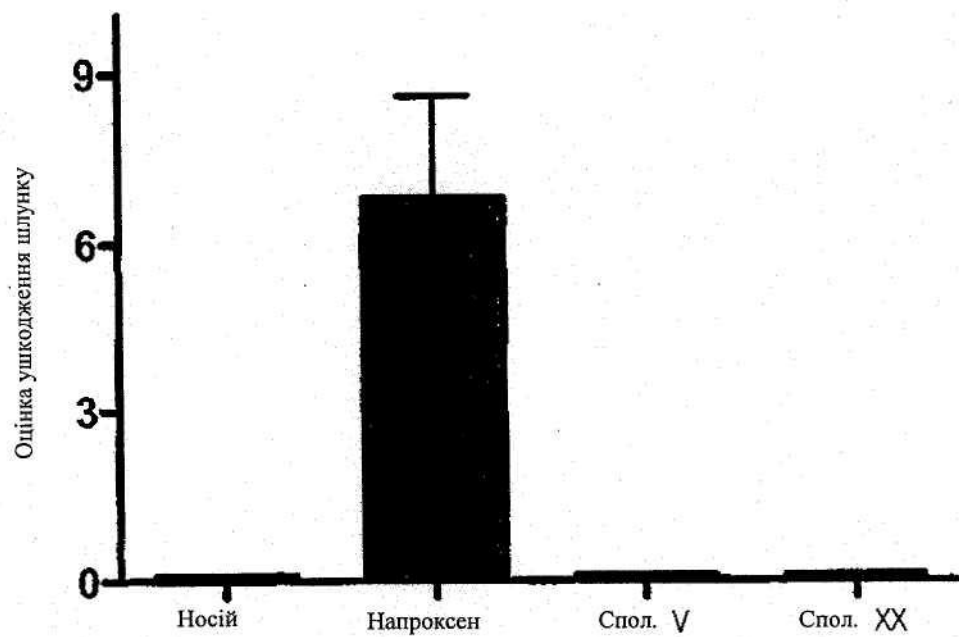
12. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-8 для лікування гарячкового стану у пацієнта, який потребує такого лікування, що включає введення пацієнту полегшуючої гарячковий стан кількості сполуки.



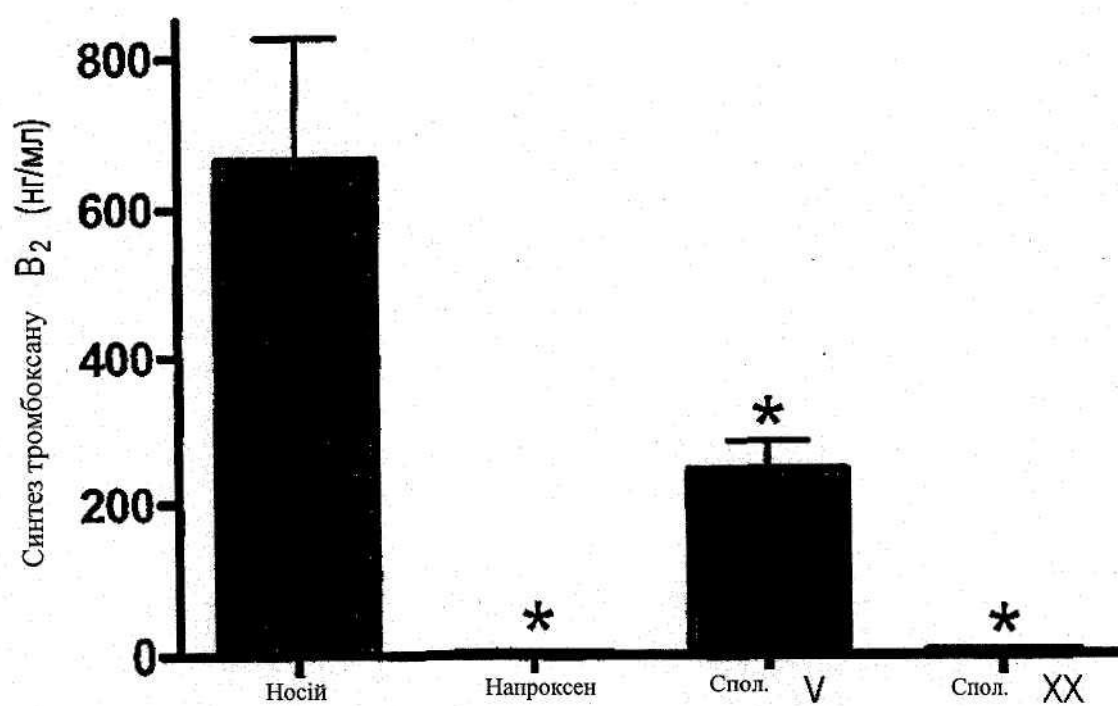
Фіг. 1



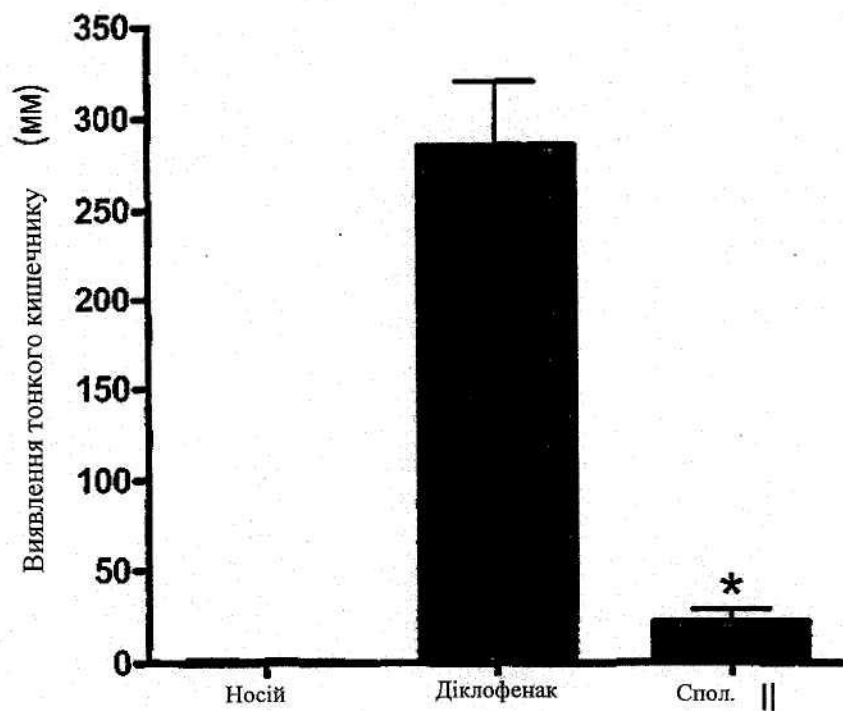
Фіг. 2



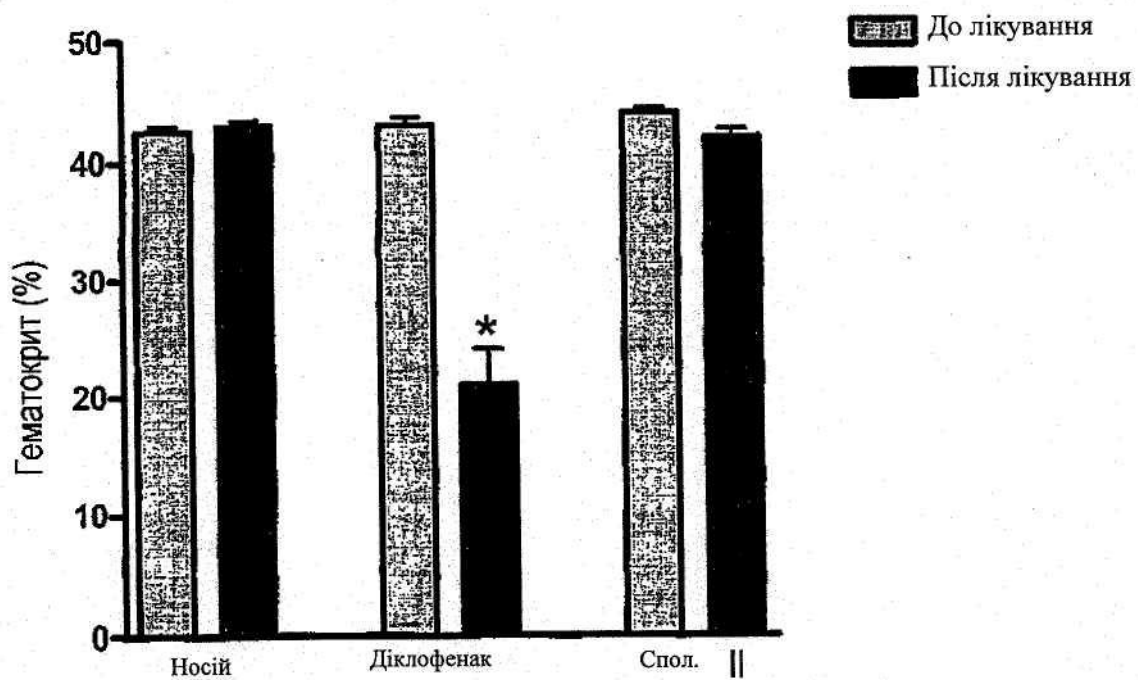
Фіг. 3



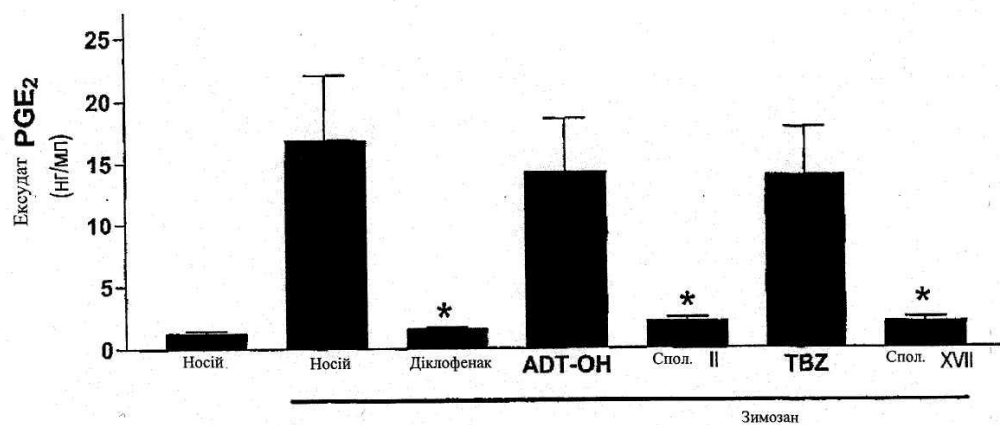
Фіг. 4



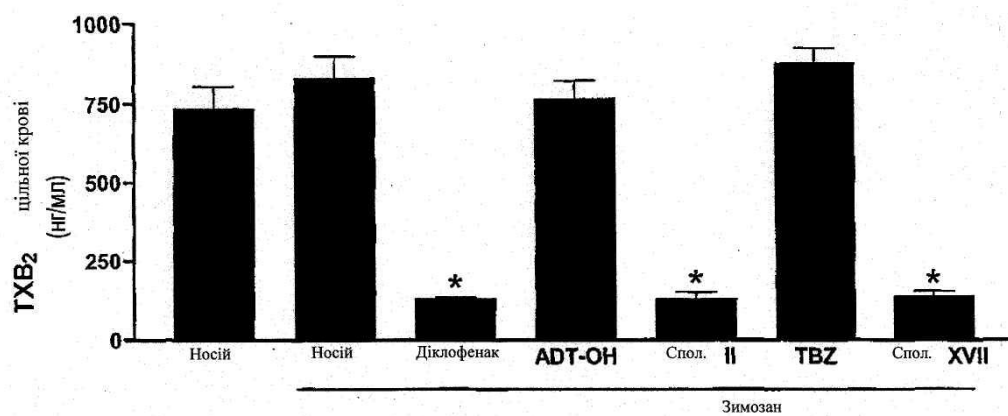
Фіг. 5



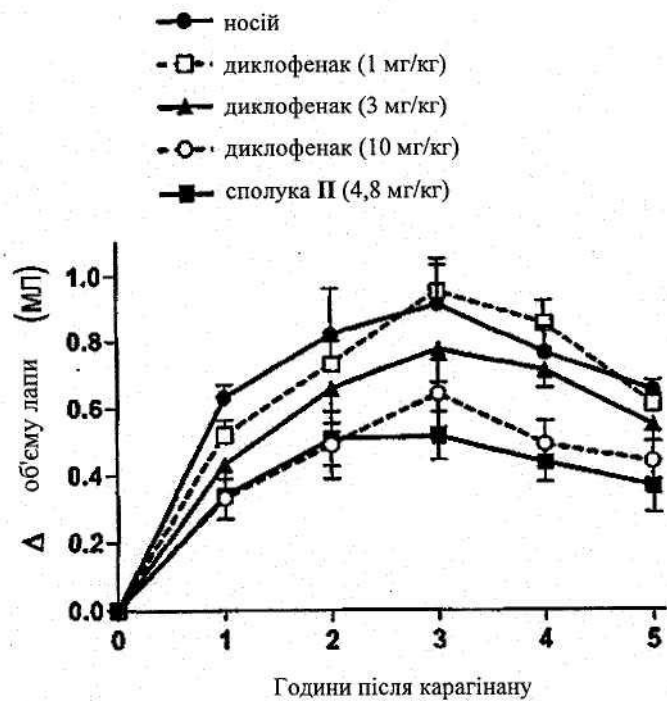
Фіг. 6



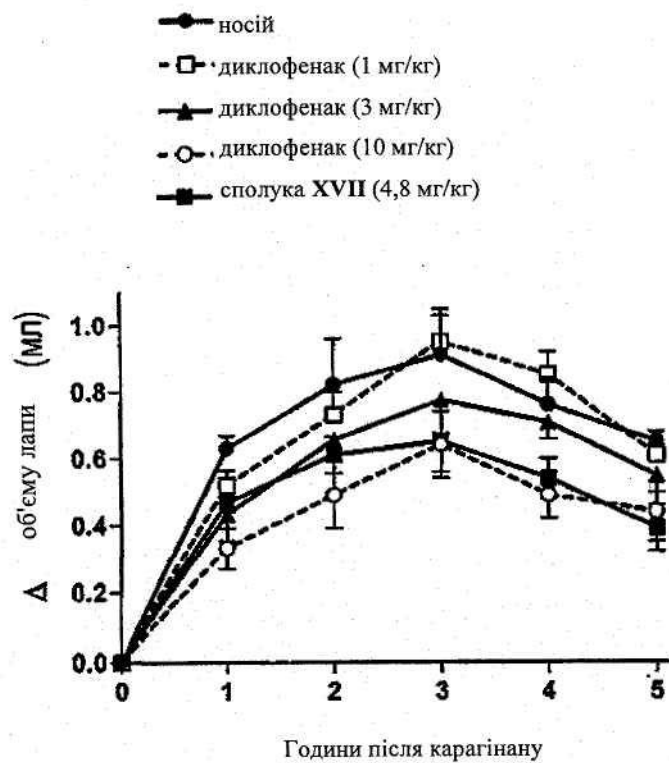
Фіг. 7



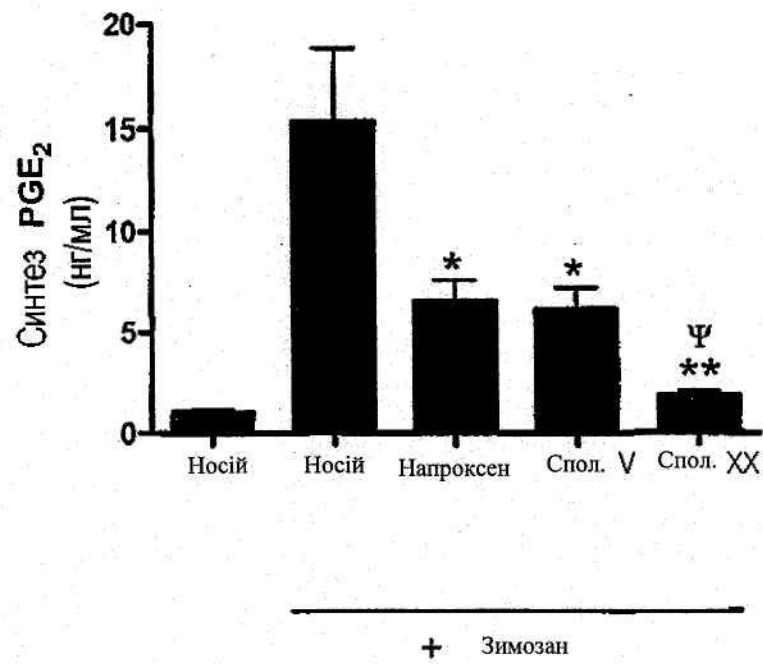
Фіг. 8



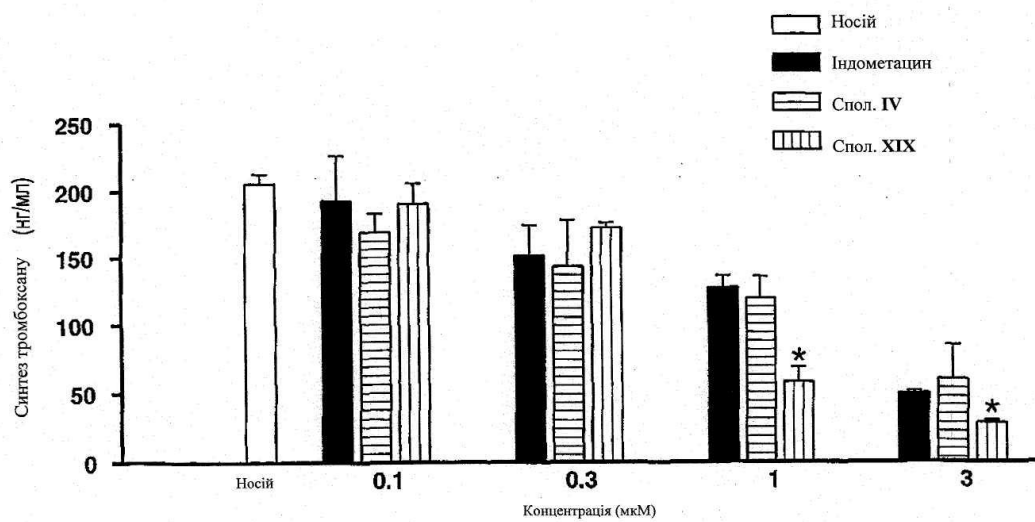
Фіг. 9



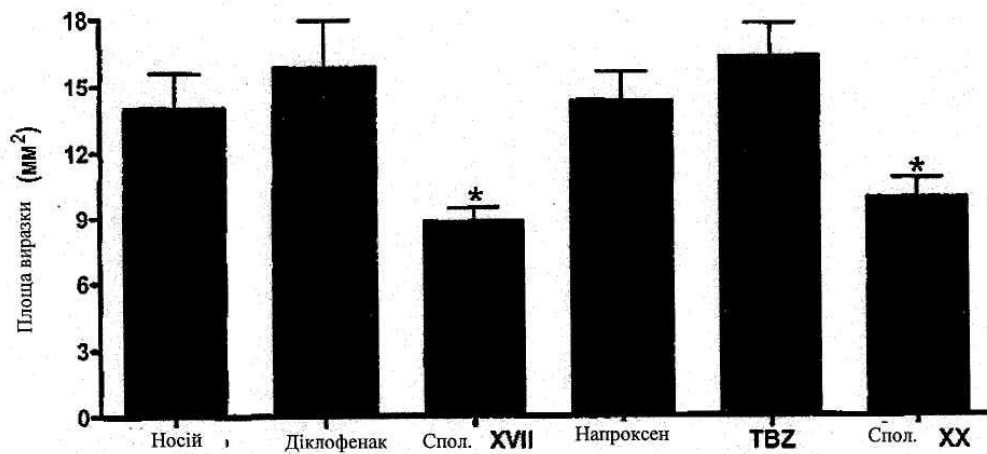
Фіг. 10



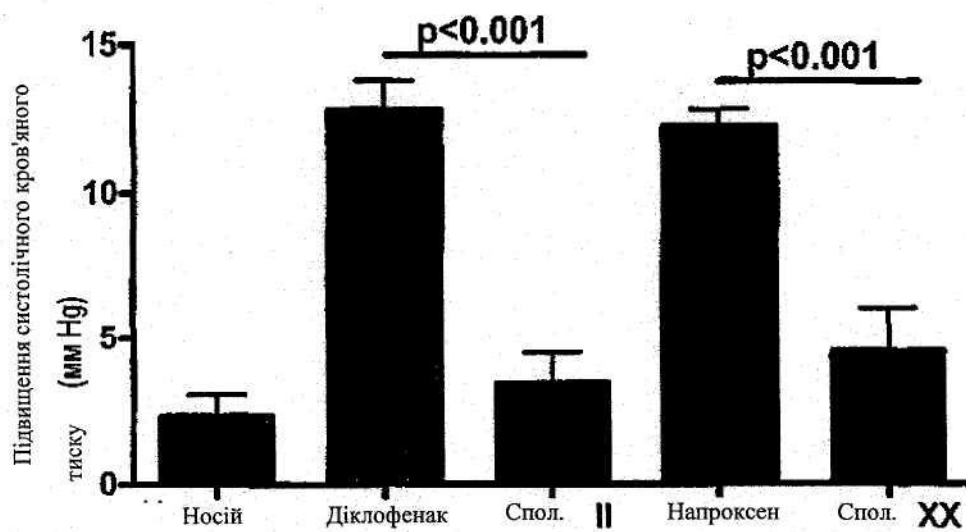
Фиг. 11



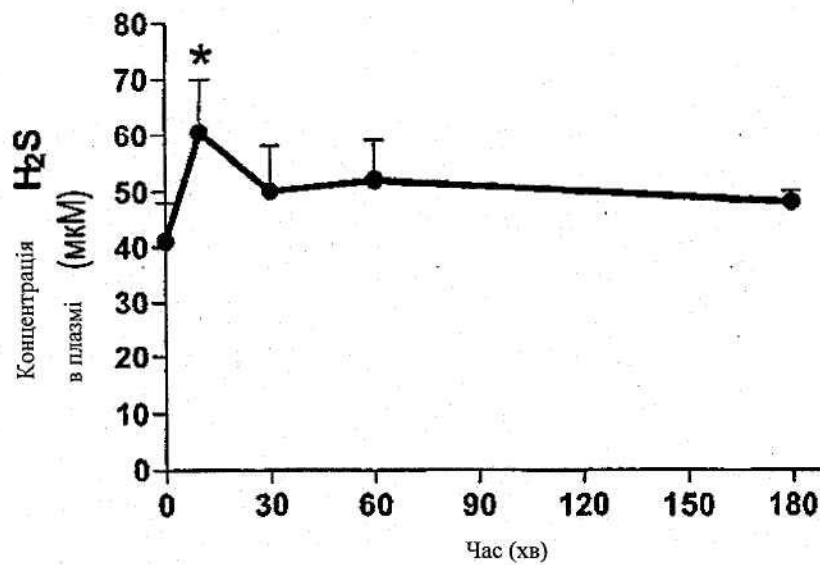
Фиг. 12



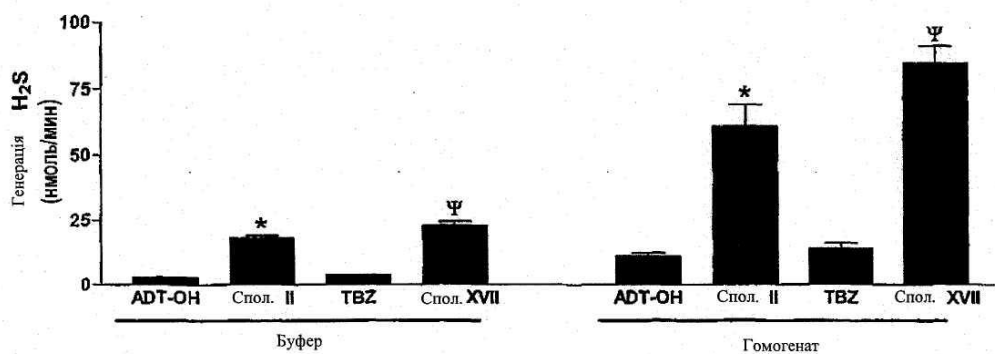
Фіг. 13



Фіг. 14



Фіг. 15



Фіг. 16

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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