



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76719** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 277/08 (2006.01)
A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 08531	(72) Винахідник(и): Чабан Тарас Ігорович (UA), Огурцов Володимир Вікторович (UA), Чабан Ігор Григорович (UA), Комариця Йосиф Дмитрович (UA), Нєкєтєєв Ігор Олексійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 10.07.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.01.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2013, Бюл.№ 1	(73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)

(54) **3-(5,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-6-ФЕНІЛАЗО-ТІАЗОЛО[4,5-b]ПІРИДИН-3-ІЛ)-ПРОПІОНІТРИЛ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ АНТИЕКСУДАТИВНУ ДІЮ**

(57) Реферат:

3-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-пропіонітрил, який проявляє антиексудативну дію.

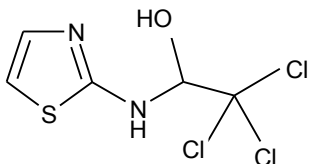
UA 76719 U

Корисна модель належить до нових хімічних сполук і фармації, зокрема одержання біологічно активних речовин, а саме 3-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонітрилу, що проявляє антиексудативну дію і може бути використаний в клінічній медицині як нестероїдний протизапальний лікарський засіб.

5 Тіазоло[4,5-*b*]піридини є ізостерами та азоаналогами біологічно важливих сполук типу пурину, тому представляють інтерес для пошуку серед його похідних речовин з фармакологічною активністю і можуть бути використані як нестероїдні протизапальні засоби. Сполука, що заявляється та її властивості в літературі не описані.

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

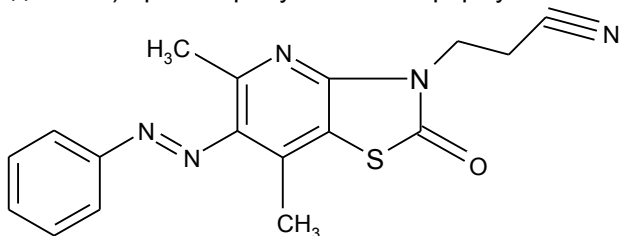
15 В молекулі об'єкта що заявляється, міститься тіазолідиновий гетероцикл, тому близьким за складом і будовою до заявлених сполук є похідне тіазолу - лікарський нестероїдний протизапальний засіб - хлотазол [1] формули:



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

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

Поставлена задача вирішується синтезом 3-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонітрилу загальної формули:



30 що проявляє антиексудативну дію.

Синтезована сполука є оранжево-червоним кристалічним порошком. 3-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонітрил є добре розчинний у ДМФА, ДМСО, розчинах лугів і мінеральних кислот, бензені, толуені, спиртах; погано - в інших органічних розчинниках і воді.

35 Для доказу складу і структури синтезованої сполуки були використані відомі фізико-хімічні методи, зокрема ПМР-спектроскопія та елементний аналіз. Одержані результати свідчать про відповідність синтезованої сполуки заявленій.

Заявлений 3-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонітрил одержують з високим виходом взаємодією 5,7-диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону з акрилонітрилом у середовищі піридину і води у співвідношенні 5:1.

40 Антиексудативна активність досліджуваної речовини вивчалась за відомою методикою [2] на карагеніновій моделі запального набряку лапи білого щура. Зазначений експеримент був проведений на нелінійних білих щурах обох статей масою 180-220 г. Запальний набряк викликали ін'єкцією в асептичних умовах 0,1 мл 2 % розчину карагеніну під апоневроз підошви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом до початку досліду та через 4 год. після введення флогогенного агенту. За 0,5 год до ін'єкції розчину карагеніну тваринам внутрішньочеревно вводили досліджувані речовини в дозі 100 мг/кг маси тварини. Для порівняння в аналогічних умовах

вивчали антиексудативний ефект відомих лікарських засобів в середньотерапевтичних дозах: вольтарен - 8 мг/кг, бутадіон - 50 мг/кг, ібупрофен - 50 мг/кг.

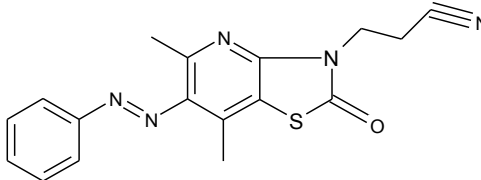
Токсикометричні дослідження синтезованої сполуки вивчали за відомою методикою [2]. Речовину вводили в дозах 500, 800, 1000, 1500 мг/кг маси тварини, при одноразовому парентеральному введенні суспензії речовини білим мишам обох статей масою 18-22 г. За тваринами спостерігали впродовж 14 днів. Як контроль використовували групу тварин, яким було введено воду очищену.

У результаті проведених токсикометричних досліджень встановлено, що значення LD₅₀ дозволяє віднести синтезовану сполуку до V класу безпеки, тобто за ступенем токсичності і небезпеки вона відповідає вимогам до лікарських засобів.

Одержані експериментальні результати представлені в таблиці.

Таблиця

Фармакологічна активність синтезованих сполук та еталонних препаратів

Сполука або еталонний лікарський засіб	Доза мг/кг	LD ₅₀ мг/кг	Показник пригнічення запальної реакції, %
Вольтарен	8	-	52
Бутадіон	50	-	45
Ібупрофен	50	-	40
	100	270	54

Таким чином, сполука, що заявляється, проявляє стійку антиексудативну активність, яка переважає в експерименті відомі нестероїдні протизапальні лікарські засоби при низькому токсикометричному профілі.

Для розуміння запропонованої корисної моделі нижче наведено приклад одержання 3-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-б]піридин-3-іл)-пропіонітрилу.

Синтез 3-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-б]піридин-3-іл)-пропіонітрилу. До 0,01 моля 5,7-диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-б]піридин-2-ону додають суміш 50 мл піридину і 10 мл води, що містить 3 мл акрилонітрилу. Реакційну суміш нагрівають 5 год. в колбі зі зворотним холодильником. Кристалічний осад, одержують осадженням за допомогою суміші петролейний ефір-вода (3:1). Після перекристалізації з ацетатної кислоти оранжево-червоний кристалічний порошок розчинний у етанолі, хлороформі, діоксані, ДМФА, ацетатній кислоті. Вихід - 72 %, т. топл. - 127-128 °С.

Брутто формула C₁₇H₁₅N₅OS.

Знайдено, %: N 20,87; S 9,41.

Вирахувано, %: N 20,76; S 9,50.

Спектр ¹H ЯМР δ, м.д. J Гц (ДМСО-d₆, 400МГц): Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,44 (с, 3Н, CH₃), 2,66 (с, 3Н, CH₃), 3,10 (т, 2Н, CH₂), 4,27 (т, 2Н, CH₂), 7,61 (д, 3Н, Ph), 7,87 (д, 2Н, Ph).

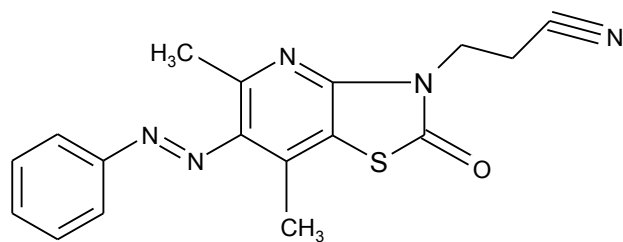
Джерела інформації:

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

2. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів / Методичні рекомендації. - Київ: Авіцена, 2001. - 527 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

3-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-б]піридин-3-іл)-пропіонітрил загальної формули:



що проявляє антиексудативну дію.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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