



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76716** (13) **U**
(51) МПК
C07D 277/08 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 08517**
(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**

(72) Винахідник(и):
Чабан Тарас Ігорович (UA),
Зіменковський Борис Семенович (UA),
Магльований Анатолій Васильович (UA),
Огурцов Володимир Вікторович (UA),
Чабан Ігор Григорович (UA)
(73) Власник(и):
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА
ГАЛИЦЬКОГО,
вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна
(UA)

(54) **5,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-6-ФЕНІЛАЗО-ТІАЗОЛО[4,5-b]ПІРИДИН-3-ІЛГІДРАЗОНІ АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ АНТИЕКСУДАТИВНУ ДІЮ**

(57) Реферат:

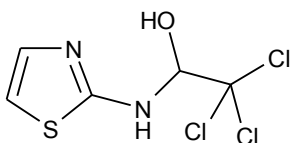
5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-ілгідразони ацетатної кислоти, що проявляють антиексудативну дію.

UA 76716 U

Корисна модель належить до нових хімічних сполук і фармації, зокрема одержання біологічно активних речовин, а саме 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-ілгідразонів ацетатної кислоти, що проявляють антиексудативну дію і можуть бути використані в клінічній медицині як нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

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 ульцерогенна дія і зміни в картині крові. Засіб має протипоказання при виразці дванадцятипалої кишки і в перші 3 місяці вагітності.

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:

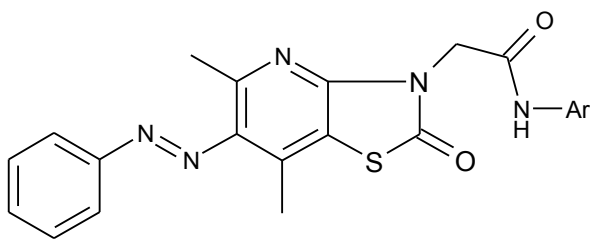


Однак цей лікарський засіб має ряд недоліків, зокрема, при його застосуванні спостерігаються шкірно-алергічні реакції, які проходять при відміні хлотазолу. Ще одним недоліком цього препарату є помірна протизапальна, анальгетична і антипіретична активність, що зумовлює обмежене застосування хлотазолу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

Похідні тіазолідону анельовані з піридиновим циклом, зокрема тіазоло[4,5-b]піридини, є об'єктом підвищеної зацікавленості дослідників, оскільки зазначені сполуки виявляють різні види біологічної активності. Вони 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.

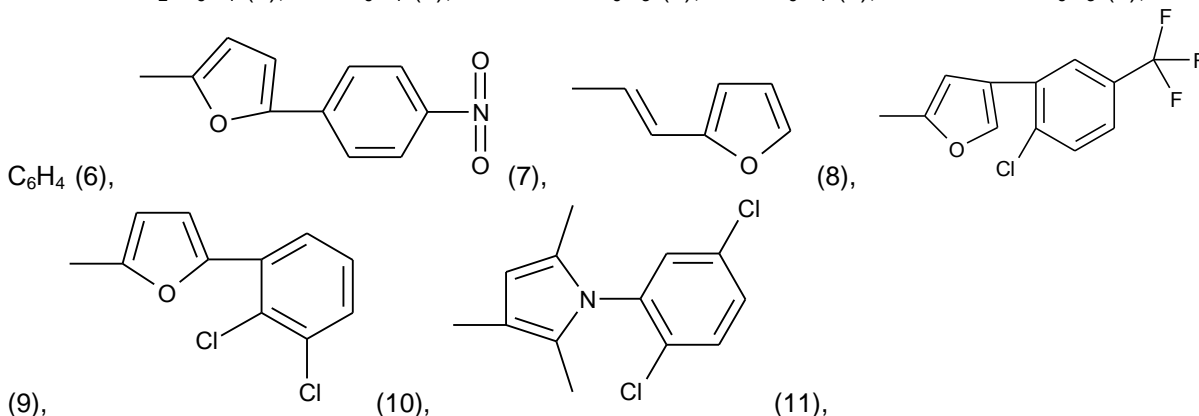
В основу корисної моделі поставлена задача створення нових нестероїдних протизапальних засобів, що мають покращені властивості та не викликають побічних явищ.

Поставлена задача вирішується синтезом 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-ілгідразонів ацетатної кислоти загальної формули:



, де

Ar=4-NO₂-C₆H₄ (1), 4-F-C₆H₄ (2), 2-OH-5-Cl-C₆H₃ (3), 4-Cl-C₆H₄ (4), 3-OEt-4-OH-C₆H₃ (5), 2-Cl-



що проявляють антиексудативну дію.

Заявлені сполуки - оранжеві та червоні кристалічні порошки, розчинні у спиртах та ацетатній кислоті, нерозчинні у воді.

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

Заявлені 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-ілгідрозони ацетатної кислоти одержують з високим виходом взаємодією гідразиду-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло [4,5-b] піридин-3-ілу)-ацетатної кислоти з відповідними ароматичними та гетероциклічними альдегідами в середовищі 96 %-ого етанолу.

Антиексудативна активність заявлених сполук (1-11) вивчалась на карагеновій моделі запального набряку лапи білого щура за загальновідомою методикою [2]. Експеримент проводили на нелінійних білих щурах обох статей масою 180-220 г. Запальний набряк викликали ін'єкцією в асептичних умовах 0,1 мл 2 % розчину карагенину під апоневроз підшви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали по зміні об'єму кінцівки онкометричним методом до початку досліду та через 4 год. після введення флогогенного агенту. За 0,5 год. до ін'єкції розчину карагенину 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.

Гостру токсичність заявлених сполук вивчали за загальноприйнятою методикою [2] при однократному парентеральному введенні суспензії речовин білим мишам обох статей масою 18-22 г. Речовини вводили в дозах 500, 800, 1000, 1500 мг/кг ваги тварини. За тваринами спостерігали протягом 14 днів. Як контроль використовували групу тварин, яким вводили дистильовану воду.

У результаті проведених токсиметричних досліджень встановлено, що значення LD₅₀ дозволяє віднести сполуки, що заявляються, до V класу безпеки, тобто за ступенем токсичності і небезпеки вони відповідають вимогам до лікарських засобів. Одержані експериментальні результати представлені в таблиці.

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
Сполука 1	100	220	42
Сполука 2	100	505	42
Сполука 3	100	380	45
Сполука 4	100	500	55
Сполука 5	100	330	41
Сполука 6	100	510	50
Сполука 7	100	410	47
Сполука 8	100	430	45
Сполука 9	100	450	53
Сполука 10	100	280	67
Сполука 11	100	250	71

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

Для розуміння запропонованої корисної моделі нижче наведено приклад одержання 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-ілгідрозонів ацетатної кислоти.

Синтез 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло [4,5-b]піридин-3-ілгідрозонів ацетатної кислоти. 0,005 моль 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-ілгідрозиду ацетатної кислоти розчиняють в 30 мл етанолу. При перемішуванні до отриманого розчину вносять киплячий розчин, приготований з 0,005 моль альдегіду та 20 мл етанолу. Спостерігається

випадання оранжевого осаду. Суміш нагрівають протягом 1 год. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують спочатку на повітрі, а потім при 100-110 °С. Перекристалізують з етанолу. Одержані речовини - оранжеві та червоні кристалічні порошки, розчинні у спиртах та ацетатній кислоті, нерозчинні у воді.

5 4-Нітро-бензиліден-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-гідразид ацетатної кислоти (1). Вихід 95 %. Т.топл. 252 °С. Знайдено, %: N 20,20; S 6,46. $C_{23}H_{19}N_7O_4S$. Обчислено, %: N 20,03; S 6,55. Спектр 1H ЯМР 5, м.ч.: 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,63 (с, 3H, CH_3), 5,25 (с, 2H, CH_2), 7,61 (д, 3H, Ar), 7,88 (д, 2H, Ph), 8,00 (д, 2H, Ph), 8,20 (с, 1H, CH), 8,27 (д, 2H, Ar), 11,93 (с, 1H, NH).

10 4-Фтор-бензиліден-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*] піридин-3-іл)-гідразид ацетатної кислоти (2). Вихід 90 %. Т.топл. 280 °С. Знайдено, %: N 18,25; S 6,96. $C_{23}H_{19}FN_6O_4S$. Обчислено, %: N 18,17; S 6,93. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,19 (с, 2H, CH_2), 7,29 (т, 2H, Ar), 7,63 (д, 3H, Ph), 7,82 (т, 2H, Ar), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,09 (с, 1H, CH), 11,73 (с, 1H, NH).

15 5-Хлоро-2-гідрокси-бензиліден- (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*] піридин-3-іл)-гідразид ацетатної кислоти (3). Вихід 95 %. Т.топл. 274 °С. Знайдено, %: N 16,75; S 6,56. $C_{23}H_{19}ClN_6O_3S$. Обчислено, %: N 16,98; S 6,48. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2,51 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,19 (с, 2H, CH_2), 6,94 (д, 1H, Ar), 7,30 (т, 1H, Ar), 7,63 (д, 3H, Ph), 7,79 (с, 1H, Ar), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,33 (с, 1H, CH), 11,80 (с, 1H, NH).

20 4-Хлор-бензиліден-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-гідразид ацетатної кислоти (4). Вихід 77 %. Т.топл. 280 °С. Знайдено, %: N 17,70; S 6,51. $C_{23}H_{19}ClN_6O_2S$. Обчислено, %: N 17,55; S 6,69. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,19 (с, 2H, CH_2), 7,52 (д, 2H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,79 (д, 2H, Ar), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,01 (с, 1H, CH), 11,86 (с, 1H, NH).

25 3-Етоксид-4-гідрокси-бензиліден-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-гідразид ацетатної кислоти (5). Вихід 82 %. Т.топл. 253 °С. Знайдено, %: N 16,52; S 6,20. $C_{25}H_{24}N_6O_4S$. Обчислено, %: N 16,66; S 6,35. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 1,36 (с, 1H, OCH_2CH_3), 2,51 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 4,09 (с, 2H, OCH_2CH_3), 5,17 (с, 2H, CH_2), 6,85 (д, 1H, Ar), 7,10 (с, 1H, Ar), 7,34 (с, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,92 (д, 2H, Ph), 7,94 (с, 1H, CH), 9,45 (с, 1H, OH), 11,66 (с, 1H, NH).

30 2-Хлор-бензиліден-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*] піридин-3-іл)-гідразид ацетатної кислоти (6). Вихід 85 %. Т.топл. 270 °С. Знайдено, %: N 17,70; S 6,51. $C_{23}H_{19}ClN_6O_2S$. Обчислено, %: N 17,55; S 6,69. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,21 (с, 2H, CH_2), 7,40-7,49 (м, 2H, Ar), 7,54 (д, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,01 (д, 1H, CH), 8,46 (с, 1H, Ar), 11,97 (с, 1H, NH).

35 5-(4-Нітро-феніл)-фуран-2-іл-метилден-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-гідразид ацетатної кислоти (7). Вихід 82 %. Т.топл. 255 °С. Знайдено, %: N 17,70; S 5,69. $C_{27}H_{21}N_7O_5S$. Обчислено, %: N 17,65; S 5,77. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,20 (с, 2H, CH_2), 7,14 (с, 1H, Ar), 7,43 (с, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,88 (д, 2H, Ph), 8,02 (д, 1H, CH), 8,04 (д, 2H, Ar), 8,28 (с, 2H, Ar), 11,83 (с, 1H, NH).

40 3-Фуран-2-іл-алілден-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*] піридин-3-іл)-гідразид ацетатної кислоти (8). Вихід 77 %. Т.топл. 265 °С. Знайдено, %: N 17,70; S 5,69. $C_{27}H_{21}N_7O_5S$. Обчислено, %: N 17,65; S 5,77. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,63 (с, 3H, CH_3), 5,04 (с, 2H, CH_2), 6,60-6,74 (м, 2H, Ar), 6,95-7,01 (м, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,78 (с, 1H, CH), 7,84 (д, 1H, CH), 7,90 (д, 2H, Ph), 11,76 (с, 1H, NH).

45 5-(2-Хлор-5-трифлуорметил-4-феніл)-фуран-2-іл-метилден-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-гідразид ацетатної кислоти (9). Вихід 75 %. Т.топл. 283 °С. Знайдено, %: N 13,79; S 5,31. $C_{28}H_{20}ClF_3N_6O_3S$. Обчислено, %: N 13,71; S 5,23. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,63 (с, 3H, CH_3), 5,16 (с, 2H, CH_2), 7,15 (с, 1H, Ar), 7,41 (с, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,73 (с, 1H, Ar), 7,84 (д, 1H, Ar), 7,89 (д, 2H, Ph), 8,06 (с, 1H, CH), 8,17 (с, 1H, Ar), 11,74 (с, 1H, NH).

50 5-(2,3-Дихлоро-феніл)-фуран-2-іл-метилден-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-гідразид ацетатної кислоти (10). Вихід 80 %. Т.топл. 276 °С. Знайдено, %: N 13,99; S 5,51. $C_{27}H_{20}Cl_2N_6O_3S$.

55 Обчислено, %: N 14,50; S 5,53. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,17 (с, 2H, CH_2), 7,07-7,15 (м, 2H, Ar), 7,36 (д, 1H, Ar), 7,50 (д, 2H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,02 (с, 1H, CH), 11,85 (с, 1H, NH).

60 1-(2,5-Дихлоро-феніл)-2,5-диметил-1H-пірол-3-іл-метилден-(5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-гідразид ацетатної кислоти (11). Вихід 79 %. Т.топл. 255 °С. Знайдено, %: N 16,79; S 5,22. $C_{29}H_{25}Cl_2N_7O_2S$. Обчислено, %: N 16,16; S 5,29. Спектр 1H ЯМР δ ,

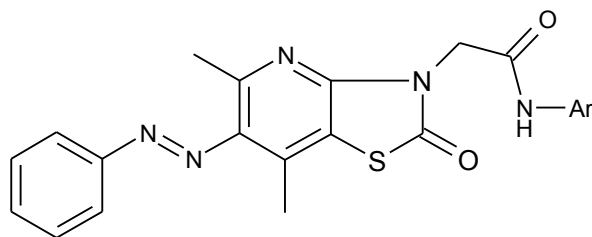
м.ч.: 1,92 (с, 3H, ArCH₃), 2,04 (с, 3H, ArCH₃), 2,55 (с, 3H, CH₃), 2,64 (с, 3H, CH₃), 5,08 (с, 2H, CH₂), 6,30 (с, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,68 (д, 1H, Ar), 7,73 (с, 1H, Ar), 7,78 (д, 1H, Ar), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,04 (с, 1H, CH), 11,32 (с, 1H, NH).

Джерела інформації:

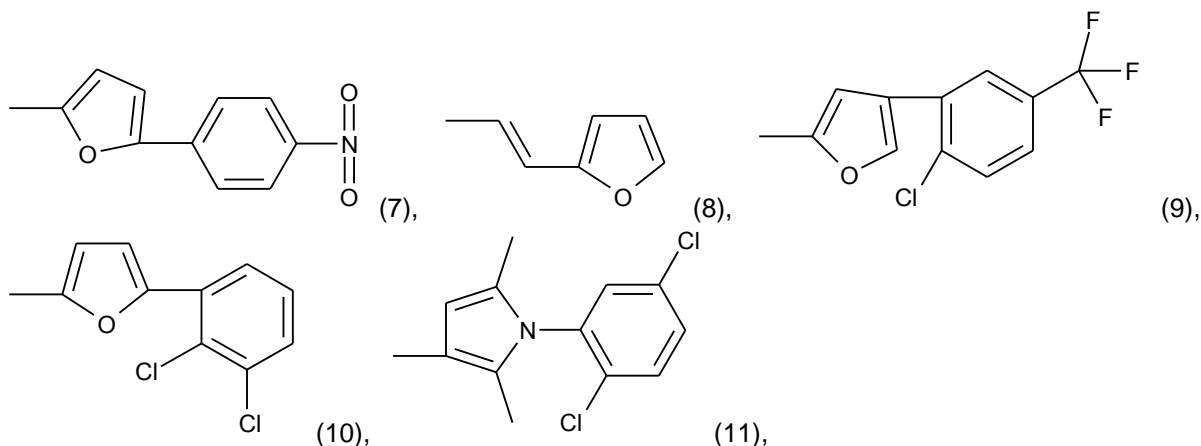
1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т.І - Изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1998.-560 с.
2. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів /Методичні рекомендації. - Київ: Авіцена, 2001.-527 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-ілгідразони ацетатної кислоти загальної формули:



Ar=4-NO₂-C₆H₄ (1), 4-F-C₆H₄ (2), 2-OH-5-Cl-C₆H₃ (3), 4-Cl-C₆H₄ (4), 3-OEt-4-OH-C₆H₃ (5), 2-Cl-C₆H₄ (6),



що проявляють антиексудативну дію.

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