



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120847** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
C07B 43/00
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

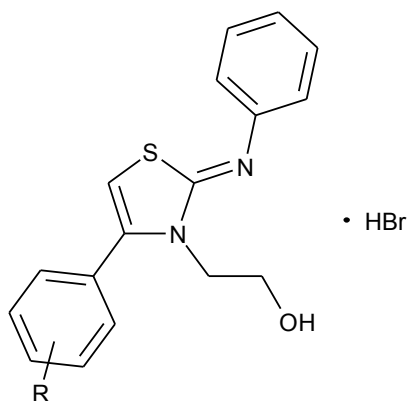
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2017 03579</p> <p>(22) Дата подання заявки: 12.04.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.11.2017</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.11.2017, Бюл.№ 22</p>	<p>(72) Винахідник(и): Срьоміна Ганна Олександрівна (UA), Кошова Олена Юріївна (UA), Щербініна Віталіна Станіславівна (UA), Юдкевич Тетяна Казимирівна (UA), Гращенко Світлана Анатоліївна (UA), Перехода Ліна Олексіївна (UA), Срьоміна Зінаїда Григорівна (UA), Демченко Анатолій Михайлович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</p>
--	---

(54) ПОХІДНІ 2-[4-АРИЛ-2-ФЕНІЛІМІНОТІАЗОЛ-3-ІЛ]-ЕТАНОЛУ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

Гідроброміди 2-[4-арил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу, загальної формули:

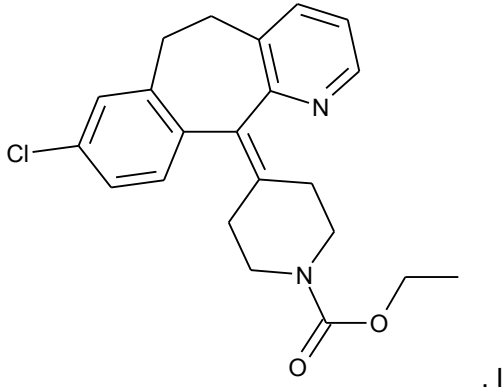


де R=H або 4-CH(CH₃)₂, або 4-OC₆H₅, або 4-Cl, які проявляють протизапальну активність.

UA 120847 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної хімії та медицини, зокрема до синтезу нових біологічно активних хімічних сполук у ряду похідних 1,3-тіазолу, і можуть бути використані як лікарські субстанції при створенні фармацевтичних препаратів з протизапальною активністю.

Аналогом заявлених сполук за фармакологічною дією є препарат "Кларитин", активною речовиною якого є лоратадин [1] формули:

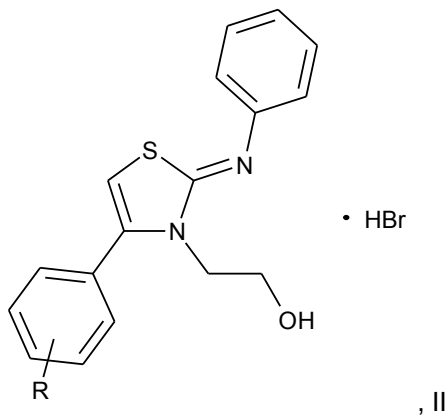


До недоліків "Кларитину" можна віднести ряд побічних ефектів: головний біль, нервозність, втома, розлади сну, підвищений апетит, що знижує його терапевтичну цінність.

В основу корисної моделі поставлена задача одержання нових індивідуальних хімічних сполук з вираженою протизапальною активністю.

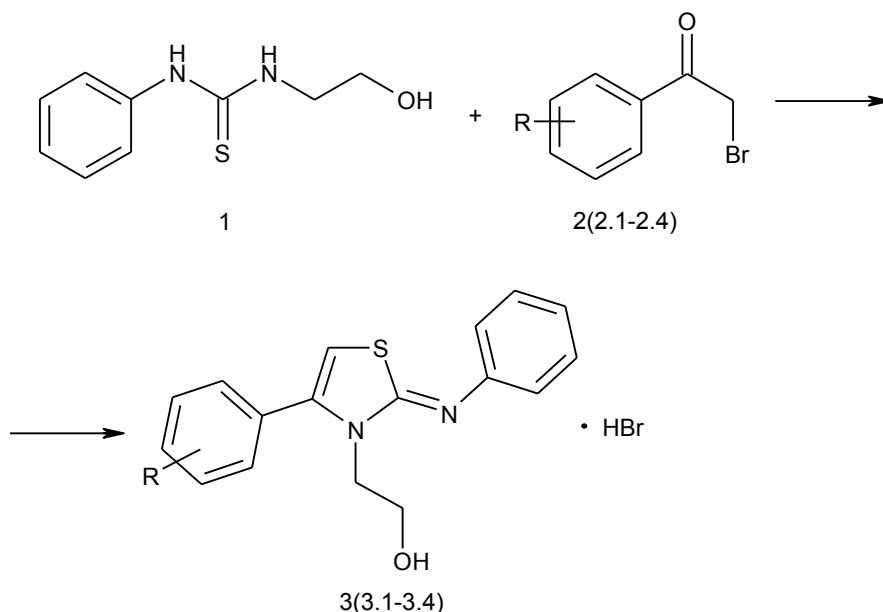
Поставлена задача вирішується тим, що виконують синтез гідробромідів 2-[4-арил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу загальної формули:

15



де
R=H або 4-CH(CH₃)₂, або 4-OC₆H₅, або 4-Cl, що проявляють протизапальну активність.
Заявлені сполуки одержують відповідно до схеми:

20



Одержані цільові продукти 3.1-3.4 - білі кристалічні речовини, розчинні у воді, метанолі, етанолі, пропанолі-2, малорозчинні в гептані, не розчинні в хлороформі.

Будова та чистота одержаних сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу та ^1H ЯМР-спектроскопії.

Одержані похідні 2-[4-арил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу та їх протизапальні властивості не відомі з джерел літератури.

Винахідниками вперше було синтезовано та виявлено протизапальну активність гідробромідів 2-[4-арил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Одержання гідроброміду 2-[4-феніл-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу (3.1)

Суміш 0,01 моль (1,96 г) N-(2-гідроксіетил)-N'-фенілтіосечовини (1) та 0,01 моль (1,20 г) 2-бromo-1-фенілетанону (2.1) кип'ятили в етанолі протягом 1-3 год. Одержаний твердий продукт (3.1) фільтрували, промивали водою і перекристалізували з пропанолу-2.

Вихід - 3.10 г (82 %).

Тпл. = 197-198 °С.

Брутто-формула: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS HBr}$.

Розраховано, %: N - 7,42.

Знайдено, %: N - 7,54.

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,63 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,21 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 7,02 (с, 1H, CH-S), 7,41-7,62 (м, 10H, Ar-H).

Приклад 2. Одержання гідроброміду 2-[4-(4¹-ізопропілфеніл)-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу (3.2)

Суміш 0,01 моль (1,96 г) N-(2-гідроксіетил)-N'-фенілтіосечовини (1) та 0,01 моль (2,41 г) 2-бromo-1-(4¹-ізопропілфеніл)етанону (2.2) кип'ятили в етанолі протягом 1-3 год. Одержаний твердий продукт (3.2) фільтрували, промивали водою і перекристалізували з етанолу.

Вихід - 3.36 г (80 %). Т.пл. = 206-208 °С.

Брутто-формула: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS HBr}$.

Розраховано, %: N - 6,68.

Знайдено, %: N - 6,89.

^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,24 (д, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,99 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,65 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,20 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 6,99 (с, 1H, CH-S), 7,42-7,61 (м, 9H, Ar-H).

Приклад 3. Одержання гідроброміду 2-[4-(4¹-феноксифеніл)-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу (3.3).

Суміш 0,01 моль (1,96 г) N-(2-гідроксіетил)-N'-фенілтіосечовини (1) та 0,01 моль (2,91 г) 2-бromo-1-(4¹-феноксифеніл)етанону (2.3) кип'ятили в етанолі протягом 1-3 год. Одержаний твердий продукт (3.3) фільтрували, промивали водою і перекристалізували з метанолу.

Вихід - 3.81 г (81 %). Тпл. = 188-189 °С.

Брутто-формула: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S HBr}$.

Розраховано, %: N - 5,97.

Знайдено, %: N - 6,23.

^1H ЯМР (400 МНз, DMSO- d_6) δ : 3,65 (т, 2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,21 (т, 2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 6,95 (с, 1Н, CH-S), 7,00-7,72 (м, 14Н, Ar-H).

5 Приклад 4. Одержання гідроброміду 2-[4-(4¹-хлорофеніл)-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу (3.4).

Суміш 0,01 моль (1,96 г) N-(2-гідроксіетил)-N'-фенілтіосечовини (1) та 0,01 моль (2,34 г) 2-бromo-1-(4¹-хлорофеніл)етанолу (2.4) кип'ятили в етанолі протягом 1-3 год. Одержаний твердий продукт (3.4) фільтрували, промивали водою і перекристалізували з метанолу.

Вихід - 3.51 г (85 %). Тпл=223-225 °С.

10 Брутто-формула: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{OS HBr}$.

Розраховано, %: N - 6,80.

Знайдено, %: N - 6,92.

^1H ЯМР (400 МНз, DMSO- d_6) δ : 3,63 (т, 2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,18 (т, 2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 7,05 (с, 1Н, CH-S), 7,41-7,67 (м, 9Н, Ar-H).

15 Приклад 5. Протизапальні властивості одержаних похідних 2-[4-арил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу під шифрами 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 досліджували *in vivo* на мишах. Для скринінгового дослідження була обрана модель локального запалення, викликаного введенням 1 % розчину гістаміну у лапу мишей. Введення екзогенного гістаміну різко збільшує проникність стінок капілярних судин, що викликає обмежений набряк тканин у місці введення. За даними літератури максимальний набряк після введення гістаміну спостерігається на 0,5-1 годину [2]. Товщину стоп (мм) вимірювали до і через 0,5, 1, 2 години після введення флогогену. Досліджувані протестовані зразки (ТЗ) вводили у вигляді водної суспензії за 40 хвилин до введення екзогенного гістаміну у діапазоні доз 1-10 мг/кг. Як препарат порівняння використовували таблетки "Кларитин" виробництва ШЕРІНГ ПЛАО, Бельгія.

25 Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при $t^\circ=18-24\text{C}$, вологості 50-60 %, природному світловому режимі "день-ніч", у пластикових клітках, на збалансованому харчовому раціоні відповідно до діючих норм. Дослідження проведені з дотриманням правил "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей" (Страсбург, 1986 р) [3].

30 Отримані експериментальні дані виражали через середнє та мінімальне і максимальне значення варіаційного ряду. Статистичний аналіз отриманих даних проводили із застосуванням непараметричного методу Крускала-Уоліса та критерію Вілкоксона Мана-Уїтні. Відмінності між контрольною та дослідними групами вважали статистично значущими при $p<0,05$, при рівні значущості $0,05<p<0,1$ вважали, що відмінності прямують до достовірних. Експериментальні дані обробляли за допомогою статистичної програми "Statistica, v. 6,0" та "Excel, 2007" [4, 5].

Результати дослідження наведені у таблицях 1 та 2.

Введення екзогенного гістаміну під апоневротичну пластинку лапи тваринам з групи позитивного контролю через 30 хвилин призводило до розвитку набряку, виразність якого повільно знижувалася (табл. 1).

40 Відповідно до отриманих даних (табл. 1) статистично достовірне зниження виразності набряку лапи на 30-120 хвилинах тесту спостерігали за профілактичного застосування речовин під шифрами 3.1 у дозах 5 і 7 мг/кг, 3.3 і 3.4 у дозі 5 мг/кг. Середня активність вищенаведених речовин у зазначених дозах склала 36-46 % (табл. 2). У більшості досліджених речовин виразність протизапальної дії мала дозозалежний характер (табл. 1). Динаміка протизапальної дії речовини під шифром 3.1 також була достатньо виразною протягом всього експерименту: 30-58 % у дозі 5 мг/кг та 36-62 % у дозі 7 мг/кг (табл. 1), але тільки у дозі 7 мг/кг дана речовина за середньою активністю не поступалася препарату порівняння (табл. 2).

50 Слід зазначити, що гістамін є одним з найважливіших медіаторів алергії. Відомо, що його алергічні ефекти реалізуються через Ні-рецептори. Головними ефектами гістаміну є підвищення проникності судин, скорочення гладкої мускулатури бронхів, кишечника та судин малого кола кровообігу, підсилення секреції слизу у дихальних шляхах, хемотаксис еозинофілів, нейтрофілів, утворення простагландинів та підвищення супресорної дії Т-лімфоцитів [6, 7, 8, 9].

Таблиця 1

Вплив гідробромідів 2-[4-арил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу на розвиток локального запалення у відповідь на введення гістаміну (M (min; max))

Групи тварин	Дози, мг/кг	Термін спостереження					
		30 хв.		60 хв.		120 хв.	
		Δ, мм	ПЗА, %	Δ, мм	ПЗА, %	Δ, мм	ПЗА, %
ПК(n=19)	-	0,25 (0,0;0,5)	-	0,19(0,1;0,5)	-	0,19 (0,10;0,40)	-
3.1 (n=7)	5	0,19(0,13;0,25)	30(20;49,1)#	0,14(0,1;0,25)	26(-29;49) #	0,08(0,00;0,15)*	58(21;100)#
	7	0,16(0,05;0,35)	36(-40;80) #	0,10(0,0;0,20)*	51(-3;100)	0,07(0,00;0,15)*	62(21;100)
	10	0,17(0,15;0,20)	31(20;40)#	0,14(0,0;0,20)	28(-3;100)	0,15(0,10;0,20)	23,5(-5;48) #
	20	0,21(0,10;0,35)*	17(-40;60)#	0,15(0,0;0,25)	23(-29;100) #	0,12(0,05;0,15)*	38(21;74)#
3.2 (n=6)	5	0,25(0,10;0,40)	1(-60;60) #	0,23(0,2;0,35)	-17(-80;23)#	0,27(0,20;0,35)*	-42(-83;-5) #
	10	0,18(0,05;0,30)	28(-20;80) #	0,16(0,1;0,25)	16(-29;49)#	0,13(0,00;0,25)	35(-31;100) #
3.3 (n=6)	5	0,13(0,00;0,25)*	46(0,0;100,0)	0,13(0,0;0,25)	32(-29;74)	0,10(0,05;0,20)*	50 (-5;74)
	10	0,18(-0,05;0,4)	28(-60; 120)	0,17(0,1;0,30)	12(-54;74)	0,26(0,15;0,40)	-36(-109;21)
3.4 (n=6)	5	0,04(0,00;0,10)*	84(60;100,0)	0,14(0,0;0,30)	28(-54;100)	0,14(0,00;0,30)	27(-57;100) #
	10	0,18(0,00;0,35)	28(-40;100,0)	0,11(0,0;0,20)	43(-3;100)	0,11(0,00;0,20)	42(-5; 100)
Кларитин (n=6)	1	0,10 (0,05;0,15)	80*(60;80)	0,05(0,05;0,1)	74*(49;74)	0,02(0; 0,05)	87*(74;100)

Примітки: * - відмінності статистично значущі щодо позитивного контролю, p<0,05; # - відмінності статистично значущі щодо ПП таблеток "Кларитин", p<0,05.

Таблиця 2

Середня протизапальна активність гідробромідів 2-[4-арил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу на моделі гістамінового набряку лапи мишей (M (min; max))

Групи тварин	Дози, мг/кг	Середня активність, %
ТЗ під шифром 3.1	5	36 (11; 56)*
	7	50 (-7; 93)
	10	28 (4; 54)*
	20	26 (-7;78)*
ТЗ під шифром 3.2	5	-20 (-48; 0)*
	10	26 (-27; 56)*
ТЗ під шифром 3.3	5	43 (-4; 83)*
	10	2 (-68; 72)*
ТЗ під шифром 3.4	5	46 (-4; 93)*
	10	38 (-16; 100)*

Примітка. * - відмінності статистично значущі щодо ПП таблеток "Кларитин", p<0,05.

- 5 Показано, що під час розвитку алергічних реакцій підвищується рівень гістаміну в крові та тканинах, тому при лікуванні більшості алергічних захворювань застосовують антигістамінні препарати [10, 11]. При аналізі отриманих у скринінговому дослідженні результатів нашу увагу

привернула речовина під шифром 3.4, яка у перші 30 хвилин чинила виразну ефективність у дозі 5 мг/кг на рівні 84 % (табл. 1).

Таким чином, результати дослідження свідчать, що одержані сполуки чинять виражену протизапальну активність.

5 Заявлені сполуки одержують з використанням доступних хімічних реактивів за простим технологічним способом, який може бути здійснений в умовах хіміко-фармацевтичного підприємства на стандартному обладнанні.

Заявлені сполуки представляють інтерес для подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою створення на їх основі нових ефективних протизапальних засобів.

10 Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2012. - С. 151-187.

15 2. Дроговоз С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А., Яковлева Л.В. та ін. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби // Доклінічні дослідження лікарських засобів / Метод. рекомендації за ред. О.В. Стефанова. - Київ: "Авіцена". - 2001. - С. 292-307.

3. Надлежащая производственная практика лекарственных средств // Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. - К.: МОРИОН, 1999. - С. 508-545.

20 4. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник. - М.: ООО "Бином-Пресс", 2007. - 512 с.

5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel, 2001. - Вид-во: Моріон. - 320 с.

6. Клиническая аллергология / Под ред. Р.М. Хаитова. - М.: Медпрессинформ, 2002. - 624 с.

25 7. Ильина Н.И. Кожные проявления аллергии / Н.И. Ильина, Е.С. Феденко // Физиология и патол. иммунной системы. - 2004. - № 2. - С. 125-135.

8. Chuch K. Martin. H1-antihistamines and inflammation // Clin. Exp. Allergy. - 2001. - Vol. 3. - P. 1341-1343.

9. Сергеев П.В. Рецепторы физиологически активных веществ (Монография) / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский, В.И. Петров; Волгоград: Семь ветров, 1999. - 640 с.

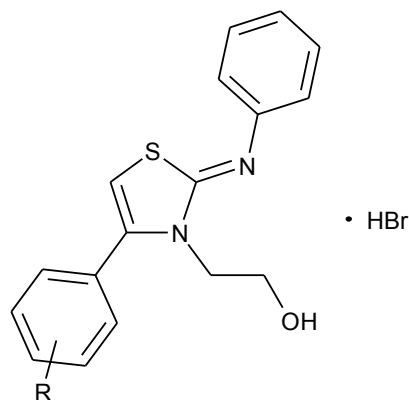
30 10. Shimonene G. Экспериментальные исследования антигистаминной активности нового фитопрепарата Хелепин Д. / G. Shimonene, A. Laukjavichene // Immunopathol., allergol., infectol. - 2002. - Vol 52, № 3. - 56.

11. Immediate hypersensitivity reaction to date. / M. A. Gonzalo, I. Moneo, P. Ventas et al. // Allergy. - 1997. - Vol 52, № 5. - P. 598-599.

35

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Гідроброміди 2-[4-арил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу, загальної формули:



40 де R=H або 4-CH(CH₃)₂, або 4-OC₆H₅, або 4-Cl, які проявляють протизапальну активність.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601