



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **145164** (13) **U**  
(51) МПК (2020.01)  
**A61K 31/425** (2006.01)  
**C07D 277/00**  
A61P 25/00  
A61P 21/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

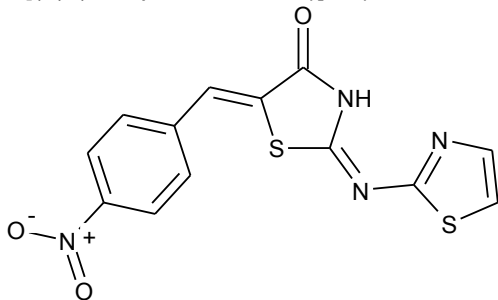
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: <b>u 2020 03629</b>	(72) Винахідник(и): <b>Міщенко Марія Віталіївна (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA), Лесик Роман Богданович (UA), Лозинський Андрій Володимирович (UA), Голота Сергій Миколайович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>17.06.2020</b>	(73) Володілець (володільці): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>26.11.2020</b>	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>25.11.2020, Бюл.№ 22</b>	

**(54) 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон, що виявляє протизапальну активність**

(57) Реферат:

5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон



що виявляє протизапальну активність.

UA 145164 U



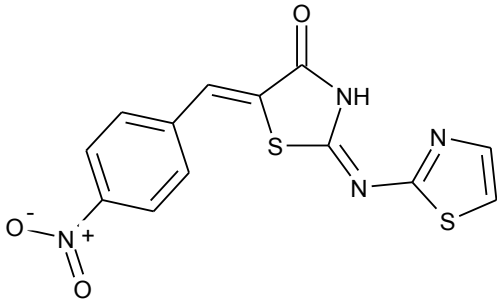
Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме нової індивідуальної хімічної сполуки з біологічною активністю, зокрема протизапальною.

Запалення є найбільш поширеним типовим патологічним процесом. Немає жодного напрямку медицини, який би не був пов'язаний з профілактикою, діагностикою та лікуванням запального процесу. За статистикою препарати з групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) є найпопулярнішими лікарськими засобами серед лікарів і населення для лікування м'язово-суглобного болю і займають провідне місце в світі за обсягами споживання [1]. Незважаючи на клінічну ефективність, навіть короточасне застосування НПЗЗ часто супроводжується розвитком ускладнень [1]. В основі як лікувальних, так і небажаних ефектів НПЗЗ полягає пригнічення циклооксигенази (ЦОГ) - ферменту у каскаді перетворень від арахідонової кислоти до простагландинів і тромбоксанів. Внаслідок цього відбувається інгібування синтезу простагландинів, які є не тільки основними медіаторами запалення, але й регулюють нормальні (фізіологічні) функції різних органів [3]. Спектр побічних ефектів НПЗЗ досить широкий. До найбільш частих і небезпечних побічних ефектів належать шлунково-кишкові ускладнення, яким властиві деякі особливості: поява виразок на фоні прийому НПЗЗ, гострі множинні ерозії чи виразки, локалізація виразок в антральному відділі шлунка, мало- чи асимптомний перебіг, часті маніфестації, зникнення після відміни препарату. Також для НПЗЗ характерна низка інших проявів побічної дії: затримка натрію та води і, як наслідок, підвищення АТ; схильність до кровотеч; алергічні реакції (бронхоспазм, анафілактичний шок, набряк Квінке) тощо. Практично всі НПЗЗ здатні змінювати динаміку препаратів інших фармакологічних груп і самі підпадають під не менш активний вплив з їхнього боку [4].

Тому пошук нових хімічних сполук з виразною протизапальною активністю, з високою ефективністю та низькою токсичністю є актуальною проблемою сучасної фармації.

В основу корисної моделі поставлена задача створення нової хімічної сполуки, що виявлятиме виразний протизапальний ефект та може використовуватись як активний фармацевтичний інгредієнт для створення нових лікарських засобів.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки 5 - [(2)-(4-нітробензиліден)] -2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону загальної формули:



що виявляє протизапальну активність.

Синтезована сполука є яскраво-помаранчевим кристалічним порошком, розчинним в ДМФА та ДМСО, малорозчинним в оцтовій кислоті та нерозчинним в етанолі, воді та діетиловому етері.

Для доказу складу і структури синтезованої сполуки були використані фізико-хімічні методи, зокрема елементний аналіз (прилад Perkin-Elmer 2400 CHN analyzer), спектроскопія  $^1\text{H}$  ЯМР (прилад Varian Gemini, 400 MHz) та хромато-мас-спектрометрія (прилад Agilent 1100). Результати досліджень свідчать про відповідність отриманої структури заявленій.

Заявлену сполуку синтезовано шляхом взаємодії 2-хлороацетамідотіазолу з тіоціанатом амонію з наступними спонтанними реакціями гетероциклізації та перегрупування в похідне 4-тіазолідинону.

Для розуміння запропонованої корисної моделі нижче наведено приклад одержання 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону.

2-(Тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон. У круглодонну колбу із зворотним холодильником помішують 10 ммоль 2-хлороацетамідотіазолу (1,76 г, 10 ммоль), тіоціанату амонію (1,52 г, 20 ммоль) і 30 мл ацетону. Реакційну суміш кип'ятять протягом трьох годин і охолоджують. Надлишок ацетону відганяють у вакуумі водоструйного насоса і залишок розтирають з 50 мл води. Продукт реакції відфільтровують, промивають спиртом і перекристалізують з бутанолу або оцтової кислоти. Вихід 78 %,  $T_{\text{топл.}} = 188-191$  °C.  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{OS}_2$ : вираховано (%): C 36,17, H 2,53, N 21,09; знайдено (%): C 36,10, H 2,40, N, 21,30. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.ч.; J, Гц): 4,00 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,40 (д, 1H, J=5.1 Гц, тiaz.), 7,60 (д, 1H, J=5.1 Гц, тiaz.), 12,10 (шс, 1H, NH).

5-[(Z)-(4-Нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон. Суміш 2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (1,0 г, 5 ммоль), 4-нітробензальдегіду альдегіду (0,76 г, 5 ммоль) та безводного ацетату натрію (0,41 г, 5 ммоль) у оцтовій кислоті (30 мл) кип'ячать у колбі із зворотним холодильником протягом 3 год. Осад, одержаний після повного охолодження, відфільтровують, промивають метанолом і перекристалізують з суміші ДМФА - етанол (1:2). Вихід 80 %,  $T_{\text{топл.}} = >230$  °C.  $C_{13}H_8O_3S_2$ : вираховано (%): С 46,98, Н 2,43, N 16,86; знайдено (%): С 47,10, Н 2,30, N, 16,70. Спектр  $^1H$  ЯМР (5, м.ч. J, Гц): 7,52 (шс, 1H, тіаз.), 7,72 (шс, 1H, тіаз.), 7,81 (с, 1H, =CH), 7,88 (д, 2H, J=8.4 Гц, аром.), 8,38 (д, 2H, J=8,4 Гц, аром.), 12,86 (шс, 1H, NH); LCMS: m/z 333,0 (100,0 %, [M+H]<sup>+</sup>).

Протизапальну активність заявленої сполуки вивчали відповідно до методичних рекомендацій [5, 6] на моделі ексудативного запалення - карагенінового набряку, у розвитку якого беруть участь простагландини, гістамін, серотонін та кініні.

Досліди проводили на 24 білих нелінійних мишах обох статей масою 18-25 г, яких утримували за стандартних санітарно-гігієнічних умов у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Під час виконання експерименту дотримано норми та принципи, затверджені Гельсінською декларацією щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Директивою Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, що використовуються з науковою метою (2010 р.). Роботу виконано на базі Навчально-наукового тренінгового центру медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації.

Тварин випадковим чином розподілено на групи: 1 група - контроль патології (запалення без лікування); 2 група - миші, що отримували референс-препарат та 3 група - тварини, яким вводили заявлену сполуку.

У групі контрольної патології тварини отримували воду, очищену у відповідному об'ємі. Як препарат порівняння використано нестероїдний протизапальний засіб диклофенак натрію (Вольтарен, таб. 50 мг, NOVARTIS PHARMA AG, Швейцарія). Тварини отримували препарат внутрішньошлунково у дозі 14 мг/кг у вигляді суспензії, стабілізованої твіном-80. Заявлену сполуку вводили одноразово у вигляді тонкої суспензії, стабілізованої твіном-80, у дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково.

Через 30 хв після введення досліджуваних препаратів тваринам у ліву задню лапу субплантарно під апоневроз вводили 0,05 мл 1 % розчину карагеніну, права (інтактна) кінцівка служила контролем.

Через 3 год., коли відбувався пік набряку, тварин виводили з експерименту шляхом дислокації шийних хребців. Виконували екзартикуляцію стоп (інтактної та набряклої) у гомілковостопному суглобі та зважували їх на торсійних вагах. Протизапальну активність визначали за здатністю зменшувати набряк у порівнянні з групою контрольної патології, розраховуючи за формулою [5]:

$$PA = (M_{\text{кп}} - M_{\text{д}}) / M_{\text{кп}} * 100 \%,$$

де ПА - протизапальна активність, %;

$M_{\text{кп}}$  - середньогрупові значення різниці між вихідною масою стопи та масою запаленої стопи в групі контрольної патології;

$M_{\text{д}}$  - середньогрупові значення різниці між вихідною масою стопи та масою запаленої стопи тварин, які отримували досліджувану сполуку.

Статистичну обробку даних проводили з використанням комп'ютерної програми Statistica 10.0, розраховуючи середнє значення та його стандартну похибку. Достовірність відмінностей між групами оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t) у разі нормального розподілу та за непараметричним критерієм Манна-Вітні (U) при його відсутності [7]. Результати дослідження наведені у таблиці 1.

Вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на перебіг карагені нового у мишей (M±m)

Група	Маса, мг			Приріст маси лапи, %	ПА, %
	Інтактна лапа	Набрякла лапа	Різниця		
Контрольна патологія, n=8	113,38±4,71	198,88±8,22	85,50±4,76	75,78±3,99	-
Диклофенак натрію (14 мг/кг), n=8	114,13±4,51	174,38±8,48	60,25±5,27*	52,64±4,1*	29,53
Заявлена сполука (100 мг/кг), n=8	117,38±5,79	182,13±9,54	64,75±6,54*	55,68±5,43*	24,27

Примітка. \* - статистично значущі відмінності порівняно з групою контрольної патології, p<0,05.

Через три години після введення карагеніну у всіх тварин спостерігався виразний набряк, що свідчило про розвиток ексудативного запалення. У групі контрольної патології різниця між набряклою та інтактною лапою склала 85,50 мг, а приріст маси лапи склав 75,78 %.

Під дією препарату порівняння диклофенаку натрію різниця у масі набряклої та інтактної лапи достовірно (p<0,05) зменшилася у 1,42 разу, а приріст маси лапи був статистично значуще (p<0,05) менше на 23,14 % порівняно з контрольною патологією. Протизапальна активність диклофенаку натрію склала 29,53 %.

Заявлена сполука порівняно з групою контрольної патології статистично значуще (p<0,05) зменшувала різницю між масою інтактної та набряклої лапи у 1,32 разу, приріст маси лапи достовірно (p<0,05) зменшувала на 20,10 %. Протизапальна активність заявленої сполуки склала 24,27 %. За усіма досліджуваними показниками не виявлено статистично достовірної різниці між заявленою сполукою та препаратом порівняння диклофенаком натрію.

Отже, на основі результатів проведених досліджень заявлена сполука 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон у дозі 100 мг/кг виявила протизапальні властивості за рахунок впливу на прозапальні ефекти простагландинів, так як патогенез моделі карагенінового набряку пов'язаний з порушенням циклооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти.

Джерела інформації:

1. The rate of NSAID-induced endoscopic ulcers increases linearly but not exponentially with age: a pooled analysis of 12 randomised trials. / M. Boers, M. J.Tangelder, H. Van Ingen, et al. // Ann Rheum Dis. - 2007. - Vol. 66. - P. 417-418.

2. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and metaanalysis. / L. Mason, R. A. Moore, J. E. Edwards et al. // BMC Musculoskeletal Disorders. - 2004. DOI: 10.1186/1471-2474-5-28

3. Нестероїдні протизапальні препарати: ефективність, доступність і прийнятність до пацієнта. Фармаконагляд за безпекою застосування /1. С. Чекман, О. П. Вікторов, Н. О. Горчакова [та ін.]. - К.: Поліграф плюс, 2011. -117с.

4. Дзяк Г.В., Вікторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты. — К., 1999; Клиническая фармакология: В 2 т. / Под ред. И.А. Зупанец, СВ. Налетова, А.П. Викторова. — Х., 2005;

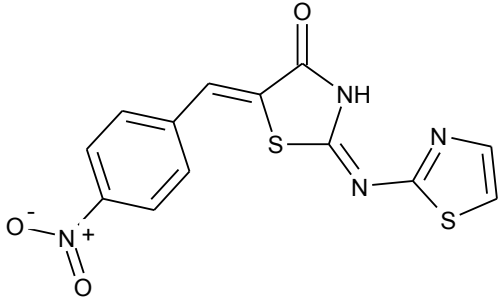
5. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств: методические рекомендации. К.: Авиценна, 2002. 528 с.

6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева и др. - М.: Гриф и К. - 2012. - 944 с.

7. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. -М.: Практика. - 1998. - 459 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон



5

що виявляє протизапальну активність.