



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120509** (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 03567</p> <p>(22) Дата подання заявки: 12.04.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.11.2017</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2017, Бюл.№ 21</p>	<p>(72) Винахідник(и): Єрьоміна Ганна Олександрівна (UA), Кошова Олена Юріївна (UA), Щербініна Віталіна Станіславівна (UA), Перехода Ліна Олексіївна (UA), Єрьоміна 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:

Похідні 2-[4-арил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу, які проявляють виражену протизапальну активність.

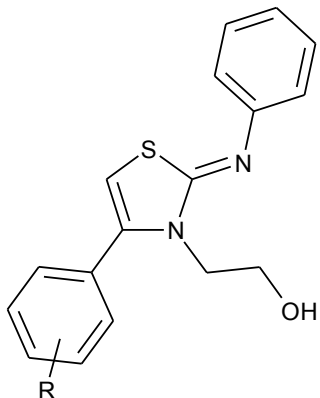
UA 120509 U

Корисна модель належить до фармацевтичної хімії і медицини, зокрема до синтезу нових біологічно активних хімічних сполук у ряду похідних 1,3-тіазолу, а саме синтезу біологічно активних похідних 2-[4-арил-2-феніл імінотіазол-3-іл]-етанолу.

Аналогом заявлених сполук за фармакологічною дією є препарат «Кларитин», активною речовиною якого є лоратадин [1]. До недоліків «Кларитину» (діючої речовини) можна віднести ряд побічних ефектів (головний біль, нервозність, втома, розлади сну, підвищений апетит), які знижують його терапевтичну цінність.

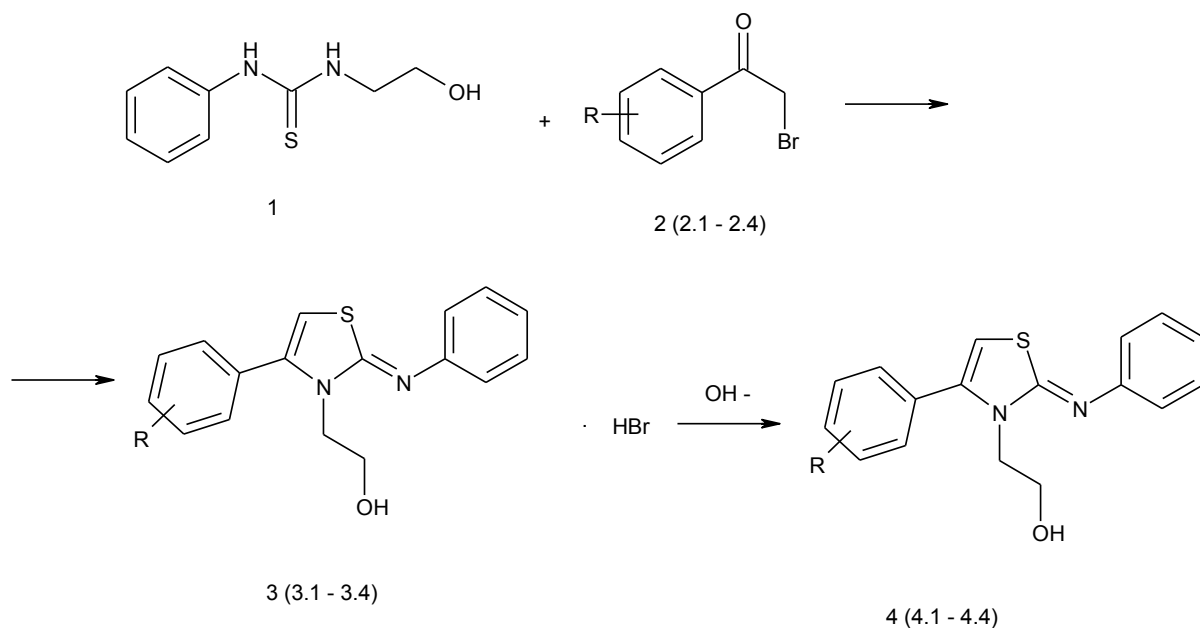
Задача корисної моделі є одержання індивідуальних хімічних сполук, що проявляють виражену протизапальну активність, і можуть бути використані в якості лікарських субстанцій при створенні фармацевтичних препаратів з протизапальною дією.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу похідних 2-[4-арил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу загальної формули:



де R = H або 4-CH₃, або 3,4-(OCH₃)₂, або 4-OC₂H₅, які проявляють виражену протизапальну активність.

Заявлені сполуки одержують відповідно до схеми:



Одержані цільові продукти 4.1-4.4 - білі кристалічні речовини, розчинні в метанолі, етанолі, пропанолі-2, малорозчинні в гептані, нерозчинні в хлороформі, воді.

Будова та чистота одержаних сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу та хромато-мас-спектрометрії.

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 заявлених сполук.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Одержання 2-[4-феніл-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу (4.1). Суміш 0,01 моль (1,96 г) N-[-(2-гідроксіетил)-N'-фенілтіосечовини (1) та 0,01 моль (1,20 г) 2-бromo-1-фенілетанолу (2.1) кип'ятили в етанолі протягом 1-3 год. Реакційну суміш упарювали до об'єму 15-20 мл і додавали 20 мл 10% розчину амоніаку. Одержаний твердий продукт (4.1) сушили і

5 перекристалізували з гексану.

Вихід - 2.40 г (81%). Т.пл =84-85 °С.

Брутто-формула: $C_{17}H_{16}N_2OS$. Розраховано, %: N 9,45.

Знайдено, %: N 9,48. МС m/z: 297,2 [(M+H)⁺].

Приклад 2. Одержання 2-[4-(4¹-метилфеніл)-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу (4.2). Суміш 0,01 моль (1,96 г) N-(2-гідроксіетил)-N'-фенілтіосечовини (1) та 0,01 моль (2,13 г) 2-бromo-1-(4¹-метилфеніл)етанолу (2.2) кип'ятили в етанолі протягом 1-3 год. Реакційну суміш упарювали до об'єму 15-20 мл і додавали 20 мл 10% розчину амоніаку. Одержаний твердий продукт (4.2) сушили і перекристалізували з гексану.

15 Вихід - 2.61 г (84 %). Т.пл.= 86-87 °С.

Брутто-формула: $C_{18}H_{18}N_2OS$. Розраховано, %: N 9,02.

Знайдено, %: N 9,06. МС m/z: 311,1 [(M+H)⁺].

Приклад 3. Одержання 2-[4-(3¹,4¹-диметоксифеніл)-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу (4.3). Суміш 0,01 моль (1,96 г) N-[-(2-гідроксіетил)-N'-фенілтіосечовини (1) та 0,01 моль (2,59 г) 2-бromo-1-(3¹,4¹-диметоксифеніл)етанолу (2.3) кип'ятили в етанолі протягом 1-3 год. Кінець реакції контролювали методом ТШХ. Реакційну суміш кип'ятили, упарювали до об'єму 15-20 мл і додавали 20 мл 10 % розчину амоніаку. Одержаний твердий продукт (4.3) сушили і перекристалізували з гексану.

20 Вихід - 2.42 г (68 %). Т.пл.=94-95 °С.

Брутто-формула: $C_{19}H_{20}N_2O_3S$. Розраховано, %: N 7,86.

25 Знайдено, %: N 7,92. МС m/z: 357,5 [(M+H)⁺].

Приклад 4. Одержання 2-[4-(4¹-етоксифеніл)-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу (4.4). Суміш 0,01 моль (1,96 г) N-(2-гідроксіетил)-N'-фенілтіосечовини (1) та 0,01 моль (2,43 г) 2-бromo-1-(4¹-етоксифеніл)етанолу (2.4) кип'ятили в етанолі протягом 1-3 год. Кінець реакції контролювали методом ТШХ. Реакційну суміш кип'ятили, упарювали до об'єму 15-20 мл і додавали 20 мл 10% розчину амоніаку. Одержаний твердий продукт (4.4) сушили і перекристалізували з гексану.

30 Вихід - 2.83 г (83 %). Т.пл = 116-117 °С.

Брутто-формула: $C_{19}H_{20}N_2O_2S$. Розраховано, %: N 8,23.

Знайдено, %: N 8,26. МС m/z: 341,3 [(M+H)⁺].

Приклад 5. Протизапальні властивості заявлених похідних 2-[4-арил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу під шифрами 4.1, 4.2, 4.3 і 4.4 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 максимільний 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 тестовані зразки (ТЗ) вводили у вигляді водної суспензії з додаванням твіну 80 за 40 хвилин до введення екзогенного гістаміну у діапазоні доз 1-Ю мг/кг. Як препарат порівняння використовували таблетки «Кларитин» виробництва ШЕРІНГ ПЛАО, Бельгія.

45 Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при t°18-24 °С, 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].

Отримані експериментальні дані виражали через середнє та мінімальне і максимільне 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 «Statistics v. 6,0» та «Excel, 2007» [4, 5].

55 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).

60 Відповідно до отриманих даних (табл. 1) статистично достовірне зниження виразності набряку лапи на 30-120 хвиликах тесту спостерігали за профілактичного застосування речовин

під шифрами 4.3 та 4.4 у дозах 1, 5 і 10 мг/кг. Середня активність речовини 4.3 у зазначених дозах складала 50, 44, 21 % відповідно, що свідчить про дозозалежний характер протизапальної дії (табл. 2). Проте речовина 4.4 у діапазоні досліджених доз чинила стабільну протизапальну дію протягом всього експерименту (табл. 1). У середньому її протизапальна активність дорівнювала 56-61 % і за ефективністю не поступалася 1111 таблеткам «Кларитин», протизапальна активність якого у дозі 1 мг/кг складала 71 % (табл. 2).

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]. 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].

Таблиця 1

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

Групи тварин	Дози	Термін спостереження					
		30 хв.		60 хв.		120 хв.	
		Δ, мм	ПЗА, %	Δ, мм	ПЗА, %	Δ, мм	ПЗА, %
1	2	3	4	5	6	7	8
ПК(n=19)	-	0,25 (0,0;0,5)	-	0,19(0,1;0,5)	-	0,19 (0,10;0,40)	-
4.1 (n=6)	5	0,26(0,25;0,30)	-5 (-20;0,0) #	0,18(0,1;0,25)	10(-29;49)#	0,18(0,10;0,25)	8(-31;48)#
	10	0,27(0,20;0,35)	-8 (-40;20) #	0,06(0,0;0,15)*	69(21;100)	0,05(0,00;0,16)*	73(15;100)
4.2 (n=6)	5	0,23(0,0;0,35)	8(-40;100)#	0,24(0,1 ;0,35)	-23 (-80;23) #	0,24(0,15;0,35)	-26(-83;21)#
	10	0,23(0,0;0,50)	8 (-100;100)	0,18(-0,1;0,35)	7(-80;151)	0,18 (-0,10;0,35)	6 (-83; 152)
4.3 (n=7)	1	0,18 (0,05;0,25)	23# (-0;80)	0,11*(0,05;0,15)	44* (22,9;74,3)	0,04*(0,0;0,1)	81* (48; 100)
	5	0,19 (0,1;0,25)	25# (-0;60)	0,13 (0,0;0,35)	34* (-80,0; 100,0)	0,05*(-0,05;0,15)	72* (21; 100)
	10	0,28 (0,2;0,5)	-13#(-100;20)	0,20 (0,05;0,4)	-2,9#(-105,7;74,3)	0,04* (-0,05;0,25)	81* (-30; 126)
4.4 (n=7)	1	0,11 (0,05;0,2)	54* (20;80)	0,11 (0,05;0,2)	45* (-3;74)	0,06(0,0;0,1)	70* (48; 100)
	5	0,19(0,15;0,2)	27a # (20;40)	0,05 (0,0;0,1)	74* (49; 100)	0,04 (0,0;0,1)	81* (48; 100)
	10	0,21 (0,1;0,3)	16a#(-20;60)	0,05(0,0;0,15)	74* (23; 100)	0,02 (-0,05;0,05)	91* (74; 126)
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», $p < 0,05$;

α - відмінності статистично значущі щодо ТЗ під шифром 4.4 у дозі 1 мг/кг, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Середня протизапальна активність похідних 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 4.1	5	4 (-20; 25)*
	10	44 (19; 60)*
ТЗ під шифром 4.2	5	-14 (-68; 48)*
	10	7 (-54; 108)*
ТЗ під шифром 4.3	1	50 (32; 85)*
	5	44 (-20; 65)*
	10	21 (-79; 65)*
ТЗ під шифром 4.4	1	56 (28; 76)
	5	61 (45; 73)
	10	61 (26; 87)
Таблетки "Кларитин"	1	71 (59; 93)

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

Предметом корисної моделі є індивідуальні хімічні сполуки - похідні 2-[4-арил-2-фенілімінотіазол-3-іл]-етанолу, що проявляють 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, рекоменд. за ред. О. В. Стефанова. - Київ: "Авіцена". - 2001. - С 292-307.

3. Надлежащая производственная практика лекарственных средств // Под ред. Н. А. Ляпунова и др. - 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.

25

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

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.

30

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

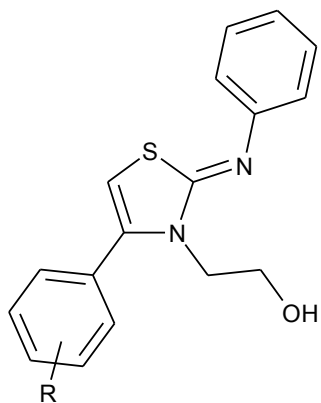
10. Shimonene G. Экспериментальные исследования антигистаминной активности нового фитопрепарата Хелепин Д. / G. Shimonene, A. Laukjavichene // Immunopathol., allergol., infectol. - 2002. - Vol 52, № 3: - 56.

35

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

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

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



де R=H або 4-CH₃, або 3,4-(OCH₃)₂, або 4-OC₂H₅, які проявляють виражену протизапальну активність.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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