



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110530** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 01709**
(22) Дата подання заявки: **21.02.2014**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.01.2016**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.08.2015, Бюл.№ 16**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.01.2016, Бюл.№ 1**

(72) Винахідник(и):
Черних Валентин Петрович (UA),
Коваленко Сергій Миколайович (UA),
Яковлєва Лариса Василівна (UA),
Журавель Ірина Олександрівна (UA),
Ткаченко Олена Валентинівна (UA),
Власов Сергій Віталійович (UA),
Леницька Олена Борисівна (UA)

(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2002064598, 22.08.2002
Di Rosa M. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenin and turpentine/ M. Di Rosa, J.P. Giroud, D.A. Willoughby// J. Pathol. - 1971. - Vol. 104. - № 15 (abstract).
UA 86561 C2, 27.04.2009
UA 87088 C2, 10.06.2009
Федосов А.І. Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти та 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти/Федосов А.І./Автореферат, Харків - 2009
Власов С.В. Синтез нових 3-заміщених 1-алкіл-5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H, 3H)-діонів та їх протимікробна активність/ С.В. Власов, С.М. Коваленко, А.І. Федосов, В.П. Черних// Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2011. - Т. 9, № 3(35). - С. 51-55

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 3-БЕНЗИЛ-5-МЕТИЛ-2,4-ДІОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК АНАЛГЕТИЧНОГО ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ЗАСОБУ**(57) Реферат:**

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до застосування засобів синтетичного походження, які можуть використовуватися для створення лікарських засобів з властивостями, що характерні для групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), для лікування патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом та/або запаленням. Задачею винаходу є розширення асортименту лікарських засобів з вираженими аналгетичними та протизапальними властивостями без характерних для НПЗЗ побічних ефектів.

UA 110530 C2

Суть винаходу полягає у використанні 3-бензил-5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти у терапевтичній практиці для лікування патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом та запаленням.

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до застосування засобів синтетичного походження, які можуть використовуватися для створення лікарських засобів з властивостями, що характерні для групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), для лікування патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом та/або запаленням.

Позитивні фармакологічні ефекти препаратів цієї групи (протизапальний, аналгетичний, жарознижувальний) спонукають до пошуку хімічних речовин з властивостями НПЗЗ, але більш нешкідливих та ефективних. Пошук нових ефективних НПЗЗ залишається актуальною проблемою сучасної фармакології.

У сучасній медичній практиці невідомі похідні тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонових кислот, які застосовуються як НПЗЗ.

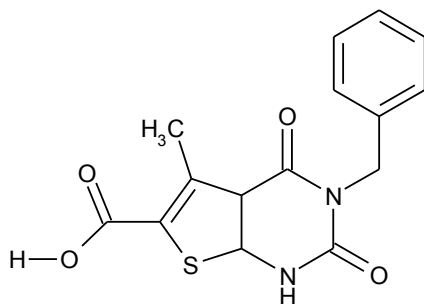
Найбільш вивченим із групи НПЗЗ вважається диклофенак натрію [1], який є похідним фенілоцтової кислоти (натрієва сіль 2-[(2,6-дихлорфеніл)-аміно]-фенілоцтової кислоти), який був синтезований в 1964 р. компанією "Гейг" (Ciba-Geigy) та застосовується в вже 50 років. Препарати, які містять диклофенак натрію, поєднують виражений протизапальний, аналгетичний та антипіретичний ефекти. Фармакологічна дія диклофенаку натрію реалізується через його здатність гальмувати біосинтез простагландинів у результаті інгібування фермента простагландинсинтетази. Блокуючи синтез та знижуючи концентрацію простагландинів, диклофенак натрію усуває чи значно зменшує вираженість симптомів запалення та біль. Диклофенак натрію знижує підвищену чутливість нервових закінчень, індуковану простагландінами, до механічних подразників і біологічно активних речовин, які утворюються в осередку запалення; попереджуючи дію простагландинів на гіпоталамічну ланку процесу терморегуляції - знижує температуру тіла.

Найбільша ефективність його дії відзначається при болях запального характеру (ревматоїдний артрит, остеоартрит; ревматичні ураження м'яких тканин (тендовагініт, бурсит); остеохондроз хребта, радикуліт; міалгія, невралгія; травми (удари, розтягнення зв'язок, м'язів і сухожилів); запальні набряки м'яких тканин, біль у м'язах і суглобах, викликана важкими фізичними навантаженнями).

До недоліків препаратів диклофенаку натрію можна віднести гастротоксичну, гепатотоксичну та нефротоксичну побічну дію.

Також найпоширенішим серед препаратів НПЗЗ групи є похідний піразолону - метамізол натрію, відомий під торговою назвою "Аналгін" ([[(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-N-метиламін]метан-сульфонат натрію), який проявляє знеболювальну, жарознижувальну, спазмолітичну (на гладку мускулатуру сечовивідних і жовчних шляхів) дію. Його протизапальна дія виражена слабо. Механізм дії обумовлений інгібуванням циклооксигенази, що приводить до зниження синтезу простагландинів, які обумовлюють в осередку запалення розвиток болю, підвищення температури і збільшення тканинної проникності, а також порушення проведення больових екстра та пропріорецептивних імпульсів, підвищенням порога збудливості таламічних центрів больової чутливості та тепловіддачі. Недоліками препарату "Аналгін" є побічні ефекти: з боку сечовидільної системи - олігурія, анурія, протеїнурія, інтерстиціальний нефрит, фарбування сечі в червоний колір, з боку системи кровотворення - агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, алергічні реакції: кропив'янка, кон'юнктивіт, набряк Квінке, рідко - синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла, бронхоспастичний синдром, анафілактичний шок.

З джерел інформації відома 3-бензил-5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота загальної формули (I)



яка використовується як напівпродукт для синтезу сполук, що містять гетероцикл у положенні 6 тієно[2,3-d]піримідинової гетероциклічної системи [2]. Близьким по структурі біологічно активним аналогом є 3-бензил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-

карбонова кислота, яку досліджували як інгібітор матричних металопротеаз [3], проте, даних щодо її протизапальної та інших видів активності не відомо.

Дані про протизапальну та аналгетичну активність для сполуки (I) невідомі з джерел інформації.

5 Задачею винаходу є розширення асортименту лікарських засобів з вираженими аналгетичними та протизапальними властивостями без характерних для НПЗЗ побічних ефектів.

10 Поставлена задача вирішується шляхом застосування 3-бензил-5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (I), як аналгетичного та протизапального засобу.

Авторами вперше було експериментально встановлено протизапальну та аналгетичну активність у сполучі (I). Винахід пояснюється прикладами.

15 Приклад 1. Вивчення аналгетичної активності сполуки (I) у порівнянні з диклофенаком натрію вивчали за зміною під їх впливом порогу больової чутливості у тварин при хімічному больовому подразненні (модель оцтовокислих корчів у мишей) [4].

Модель оцтово-кислих корчів дозволяє виявити периферичний компонент аналгетичної дії, пов'язаний з пригніченням ендогенних альгогенів: кінінів, простагландинів, біогенних амінів, виділення яких викликане оцтовою кислотою. [4].

20 При вивченні впливу сполук на перебіг оцтово-кислих корчів в експерименті використовували білих мишей обох статей масою 18-20 г. Корчі - судомні скорочення очеревинних м'язів, що супроводжуються витягуванням задніх кінцівок і прогинанням спини, викликали внутрішньоочеревинним введенням 0,67 % розчину кислоти оцтової, із розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тіла тварини, через 1 годину після внутрішньошлункового введення досліджуваних речовин. Досліджувану речовину вводили внутрішньошлунково в дозах 0,5, 1 та 15 мг/кг, у вигляді тонкодиспергованої суспензії, стабілізованої емульгатором, твін-80. Як препарат порівняння використовували препарат диклофенаку натрію - таблетки "Ортофен", (виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", м. Харків, Україна, серія 571112) в дозі 8 мг/кг, яку розраховували по методу Ю.П. Риболовлева [4], виходячи з добової дози для людини. Контрольній групі мишей вводили розчинник (дистильовану воду) у кількості, еквівалентній масі тіла. Підрахунок кількості "корчів" починали через 15 хв після введення розчину кислоти оцтової та проводили впродовж 20 хв. По закінченні експерименту тварин наркотизували ефіром і виводили із дослідження дислокацією шийних хребців.

25 Аналгетичну активність (АА) досліджуваних сполук оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість "корчів" у дослідній групі тварин у порівнянні з контрольною і виражали у відсотках, розрахунок проводили за формулою:

$$AA = (C_k - C_o / C_k) \times 100\% \quad (1),$$

де:

C_k - середня кількість "корчів" у тварин контрольної групи;

C_o - середня кількість "корчів" у тварин дослідної групи.

40 За результатами проведеного дослідження, які представлені в табл. 1, встановлено, що однократне внутрішньошлункове введення сполуки (I) в дозі 1 мг/кг приводить до достовірного зниження кількості корчів у мишей у порівнянні з тваринами групи позитивного контролю. Аналгетична активність сполуки (I) в дозі 1 мг/кг була на рівні 34 %, що в 2 рази поступається активності референтного препарату "Ортофен". Рівень аналгетичної активності сполуки (I) в дозі 0,5 мг/кг дорівнював 33 %, однак достовірного відносно позитивного контролю зниження кількості корчів у тварин даної групи не спостерігали. Підвищення дози до 15 мг/кг не призводило до підвищення активності, а навпаки, відбувалося зниження аналгетичної активності в 2 рази порівняно з показниками груп тварин, яким вводили більш низькі дози.

Таблиця 1

Аналгетична активність 3-бензил-5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піридин-6-карбонової кислоти (I) на моделі оцтово-кислих корчів у мишей (n=6)

групи		Кількість корчів	Аналгетична активність, %
Позитивний контроль		35±2	
Таблетки "Ортофен", 8 мг/кг		14±3*	60
Сполука (I)	Доза 0,5 мг/кг	24±7	33
	Доза 1 мг/кг	23±3**	34
	Доза 15 мг/кг	30±3**	15

Примітки:

1. n=6 - кількість тварин в кожній групі;

2. * - відхилення показника достовірні щодо показника групи позитивного контролю, $p \leq 0,05$;

3. ** - відхилення показника достовірні щодо показника групи референтного препарату "Ортофен", $p \leq 0,05$

Приклад 2. Вивчення аналгетичної активності сполуки (I) у порівнянні з аналгіном вивчали за зміною під їх впливом порогу больової чутливості у тварин при контактнo-тепловому подразненні (модель термічного подразнення хвоста у щурів) [4].

Визначення впливу досліджуваних сполук на перебіг ноцецептивної реакції проводили на моделі термоподразнення хвоста у щурів [4], що характеризується центральними механізмами формування болю. Експеримент проводили на статевозрілих щурах самцях масою 180-200 г.

Експеримент відтворювали таким чином: спочатку визначали вихідний поріг больової чутливості у всіх тварин під впливом ноцецептивного подразника - гаряча вода при $t=60^\circ\text{C}$, із врахуванням латентного періоду відповідної реакції у секундах (витягування хвоста з гарячої води); далі - дослідним тваринам внутрішньошлунково вводили досліджувану сполуку (I) в дозах 0,5, 1 та 15 мг/кг, у вигляді тонкодиспергованих суспензій, стабілізованих емульгатором, твін-80, та препарат порівняння - таблетки "Аналгін" в дозі 1000 мг/кг (дозу референс-препарату розраховували по методу Ю.П. Риболєвєва [4], виходячи з добової дози для людини), контрольній групі щурів вводили розчинник (дистильовану воду) у кількості, еквівалентній масі тіла; далі - реєстрували динаміку порогу больової чутливості впродовж 3-х годин кожні 30 хвилин у дослідних та контрольній групі тварин.

Аналгетичну активність (АА) виражали у відсотках (%) і визначали за здатністю досліджуваних сполук змінювати поріг больової чутливості дослідних тварин у порівнянні з контрольними, розрахунок проводили за вищенаведеною формулою (1).

Сполука (I) в дозі 15 мг/кг проявила аналгетичну активність (табл. 2), динаміка розвитку якої була аналогічною активності референтного препарату: на 60-й хвилині тесту АА була максимальною і склала 55 %, що достовірно в 1,5 разу перевищує активність референтного препарату, на 90-й - 40 %, що не поступається активності референтного препарату та відзначалося у достовірному підвищенні латентного періоду больової реакції на подразнення хвоста у тварин даної групи порівняно з контрольною групою тварин. На 120-й хв тесту за досліджуваними показниками сполука (I) в дозі 15 мг/кг достовірно не відрізнялася від контрольної групи, однак в 2 рази перевищувала активність референтного препарату.

Як показало проведене тестування сполуки під шифром (I) в дозі 15 мг/кг АА тривала 2 години (120 хв), а анальгін лише 1,5 години (90 хв). При цьому впродовж тестування була більш виразніша АА у сполуці (I), перевищуючи значення анальгін у два рази на 60-й та 120-й хвилині досліді. Отримані дані дозволяють передбачити центральний компонент впливу досліджуваної речовини на ноцецептивну систему, який пов'язують з пригніченням в області таламусу міжнейронної передачі больових імпульсів.

Таблиця 2

Аналгетична активність 3-бензил-5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (I) на моделі термічного подразнення хвоста у щурів

групи		Досліджувані показники											
		30 хв		60 хв		90 хв		120 хв		150 хв		180 хв	
		ЛП, сек	АА, %	ЛП, сек	АА, %	ЛП, сек	АА, %	ЛП, сек	АА, %	ЛП, сек	АА, %	ЛП, сек	АА, %
Позитивний контроль		2,53±0,14	-	1,92±0,12	-	2,04±0,16	-	1,85±0,08	-	1,56±0,06	-	1,43±0,07	-
Таблетки "Анагін" 1000 мг/кг		2,93±0,17	16	2,63±0,33*	37	2,94±0,23*	44	2,07±0,09	12	1,61±0,08	3	1,40±0,07	-2
Спол ука (I)	0,5 мг/кг	2,26±0,16	-10	2,41±0,09	25	2,25±0,17	10	2,01±0,13	9	2,57±0,33 *	65	1,64±0,17	15
	1 мг/кг	2,71±0,43	7	2,34±0,14	22	2,29±0,07	12	1,80±0,15	-2	1,24±0,11	-20	1,70±0,22	20
	15 мг/кг	2,24±0,18	-11	2,98±0,07*/**	55	2,85±0,22*	40	2,31±0,19	25	1,66±0,10	7	1,39±0,33	-3

Примітки:

1. n=6 - кількість тварин в кожній групі;

2. * - відхилення показника достовірні щодо показника групи позитивного контролю, $p \leq 0,05$;

3. ** - відхилення показника достовірні щодо показника групи референтного, препарату "Ортофен", $p \leq 0,05$

Таким чином, в результаті проведених досліджень була встановлена ефективна доза сполуки під шифром (I) - 15 мг/кг, як та, що виявляє найбільшу аналгетичну активність, ніж таблетки "Анальгін" в дозі 1000 мг/кг, та заслуговує на увагу при створенні нових лікарських засобів на її основі.

Приклад 3. Визначення протизапальної активності сполуки (I) на моделі карагенінового набряку лапи у щурів. Гострий карагеніновий набряк викликали у щурів масою 180-200 г субплантарним введенням у праву задню лапу 0,1 мл 1 % розчину карагеніну [4]. Як референтний препарат використовували таблетки "Ортофен" (виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", м. Харків, Україна, серія 571112) у дозі 8 мг/кг, яка дорівнює ЕД₅₀ за антиексудативним ефектом. Дозу ортофену 8 мг/кг розраховували по методу Ю.П. Риболівлєва [4], виходячи з добової дози для людини. Досліджувану сполуку вводили щурам внутрішньошлунково в дозі 10 мг/кг, у вигляді тонкодиспергованої суспензії, стабілізованої емульгатором, твін-80, за 1 годину до ін'єкції флоготропного агента. Тваринам групи позитивного контролю вводили дистильовану воду в кількості, еквівалентній масі тіла. За розвитком набряку спостерігали в динаміці через 1, 2, 3, 4 та 5 годин, для чого вимірювали об'єм лап за допомогою механічного онкометра за Захаревським А.С. Протизапальну активність (ПЗА) визначали за ступенем зменшення набряку у дослідних тварин у порівнянні з контрольними і виражали в %. Результати розраховували за формулою 2:

$$ПЗА = \frac{P_k - P_d}{P_k} \times 100\% , (2)$$

де:

P_k - середня різниця в об'ємі набряклої і ненабряклої лапи в контролі;

P_d - середня різниця в об'ємі набряклої і ненабряклої лапи в дослідній групі.

Результати дослідження, наведені в табл. 3, показали, що таблетки "Ортофен" достовірно перевершують досліджувані сполуки за виразністю антиексудативної дії. Починаючи з 1-ої години та до кінця досліду, ортофен достовірно знижував запалення відносно позитивного контролю, на 3-тю годину експерименту спостерігали протизапальну активність на рівні 77 %, в період виділення простагландинів [4, 5], що підтверджує антицикло-оксигеназний механізм протизапальної дії препарату.

Таблиця 3

Результати скринінгових досліджень з визначення протизапальної активності похідних тієно[2,3-d]піримідину на моделі карагенінового набряку у щурів, (n=6)

Групи		Динаміка набряку лапи, мм									
		через 1 годину	ПЗА, %	через 2 години	ПЗА, %	через 3 години	ПЗА, %	через 4 години	ПЗА, %	через 5 годин	ПЗА, %
Позитивний контроль		20,00±2,92	-	24,50±2,59	-	25,00±1,77	-	22,83±1,99	-	24,83±2,10	-
Ортофен, 8 мг/кг		3,00±0,97*	85	4,50±1,12*	82	5,67±1,63*	77	8,17±1,97*	64	14,50±1,12*	42
Сполука (I)	Доза 10 мг/кг	7,17±1,82*	64	18,17±1,99**	26	22,50±2,59**	10	24,83±3,26	-9	21,33±3,32	14

Примітки:

1. * - відхилення показника достовірне відносно позитивного контролю, $p < 0,05$;
2. ** - відхилення показника достовірне відносно референтного препарату, таблеток "Ортофен", $p < 0,05$;
3. n - кількість тварин у кожній групі

Скринінгові дослідження показали, що досліджувана сполука (I) в дозі 10 мг/кг проявляє протизапальну дію лише на 1-й годині досліду. При введенні досліджуваної сполуки (I) в зазначеній дозі спостерігали достовірне зниження набряку відносно контрольної патології, а її протизапальна активність була майже на рівні 63 %, відповідно.

Отримані дані свідчать про те, що протизапальна дія сполуки (I) реалізується у період виділення медіаторів запалення - біогенних амінів (1 година) та кінінів, що передбачає вплив досліджуваних сполук на синтез та вивільнення кінінів та біогенних амінів.

Аналіз динаміки протизапальної активності досліджуваної сполуки (I) на моделі карагенінового набряку свідчить про те, що вона передбачає відсутність антициклооксигеназного механізму протизапальної дії.

Відсутність впливу досліджуваних сполук на простагландинову фазу запалення забезпечує відсутність ульцерогенного ефекту, який притаманний інгібіторам ЦОГ [5], що є важливою їх позитивною властивістю.

Приклад 4. Поряд з фармакологічною активністю найважливішою властивістю нових сполук є їх нешкідливість, що обумовило дослідження токсикологічних властивостей сполуки (I), а саме показника ЛД₅₀, який визначали при вивченні гострої токсичності експрес-методом Пастушенко Т.В. і співавт. [6]. Клас токсичності, до якого належить досліджувана сполука (I), визначали за класифікацією Сидорова К.К. [7]. Досліди поставлені на 18-ти білих безпородних мишах самицях масою 22-26 г при однократному внутрішньошлунковому введенні. Спостереження за тваринами вели впродовж 2-х тижнів. Результати проведеного дослідження гострої токсичності сполуки (I) наведені в таблиці 4.

Через 30 хвилин після введення досліджуваної сполуки у всіх тварин спостерігали прояви інтоксикації: зниження рухової активності, порушення рухової координації, порушення дихання, відсутність апетиту, тварини не споживали води. Загибель усіх тварин спостерігали при введенні досліджуваної сполуки (I) в інтервалі доз 5000-2820 мг/кг. При введенні дози 5000 мг/кг загибель наступала через 2-2,5 години, при введенні менших доз загибель тварин спостерігали впродовж 3-х днів. При введенні дози 2500 мг/кг спостерігали загибель 2-х тварин з групи, а при введенні в дозах 1500 та 2000 мг/кг загинуло лише по 1-й тварині з кожної групи. У тварин, що вижили, ознаки інтоксикації минали впродовж 1-3 діб. При подальших спостереженнях за тваринами (мишами) впродовж двох тижнів ознак інтоксикації та летальності також не спостерігали.

Таблиця 4

Результати дослідження з визначення ЛД₅₀ сполуки (I) на мишах при внутрішньошлунковому введенні за методом Пастушенко Т.В. і співавт.

Доза, мг/кг	Кількість тварин	Ефект, який спостерігався: летальність тварин/кількість тварин
1580	3	1/3
2000	3	1/3
2500	3	2/3
2820	3	3/3
3550	3	3/3
5000	3	3/3

Таким чином, в результаті проведених досліджень значення ЛД₅₀ досліджуваної речовини (I) для мишей при внутрішньошлунковому введенні дорівнює 2180 мг/кг. За цих умов досліджувану сполуку (I) можна віднести до класу малотоксичних речовин при внутрішньошлунковому введенні (IV клас токсичності 500<ЛД₅₀<5000 мг/кг) згідно з класифікацією токсичності речовин за Сидоровим К.К. [7].

Таким чином, результати проведених досліджень біологічної активності 3-бензил-5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти дозволяють зробити висновок про те, що ця сполука проявляє виразну аналгетичну та протизапальну активність, є практично нетоксичною. 3-Бензил-5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонова кислота (I) може знайти застосування у терапевтичній практиці для лікування патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом та запаленням. Таким чином, перелічені фактори дозволяють рекомендувати заявлену речовину для застосування як аналгетичний та протизапальний засіб.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т. 1. - Изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1997. - С. 172.

2. Власов С.В. Синтез нових 3-заміщених 1-алкіл-5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H, 3H)-діонів та їх протимікробна активність/ С.В. Власов, С.М. Коваленко, А.І. Федосов, В.П. Черних// Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2011. - Т. 9, № 3(35). - С. 51-55.

3. Міжнар. патент WO 2002064598, МПК⁷ C07D 495/04, A61K 31/505, A61P 29/00, 35/00. Заявл. 18.01.2002. Опубл. 22.08.2002.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації.// За ред. О.В. Стефанова. - Київ. - 2001. - 528 с.

5. Di Rosa M. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenin and turpentine/ M. Di Rosa, J.P. Giroud, D.A. Willoughby// J. Pathol. - 1971. - Vol. 104. - № 15. - P. 29.

6. Пастушенко Т.В. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ/ Т.В. Пастушенко, П.Б. Маруший, А.А. Жуков// Гигиена и санитария. - 1985. - № 6. - С. 46-49.

7. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения// Токсикология новых промышленных химических веществ. -М.: Медицина. - 1973. - Вып. 13. - С. 47-57.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

Застосування 3-бензил-5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти як аналгетичного та протизапального засобу.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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