

Корисна модель відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до нових біологічно активних хімічних сполук, похідних з ряду 1-*R*-1,5-дигідропірол-2-ону, які можуть бути використані при створенні лікарських засобів з анальгетичною активністю, зокрема, ненаркотичних анальгетиків (ННА) для лікування патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом.

Відомо, що застосування препаратів групи ННА, особливо тривале, часто супроводжується розвитком таких побічних ефектів, як гастротоксичність, гепатотоксичність, гемотоксичність, нефротоксичність тощо. Тому в Україні залишається гострою проблема забезпечення населення препаратами цієї групи: номенклатура сучасних вітчизняних ННА представлена в основному генеричними препаратами і не відповідає потребам охорони здоров'я, а сучасні імпорتنі лікарські засоби є дорогими та малодоступними для широкого кола населення. Таким чином, актуальним є пошук нових вітчизняних високоефективних малотоксичних препаратів із властивостями ННА.

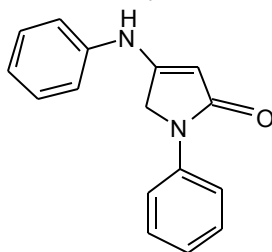
У сучасній медичній практиці невідомі похідні 1-*R*-1,5-дигідропірол-2-ону, які застосовуються як ННА.

Аналогів заявленій речовині за хімічною структурою немає. Аналогом за фармакологічною дією може бути препарат „Вольтарен” [Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т.1. - Изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1997. - С. 172], який проявляє виражену анальгетичну активність і є ненаркотичним засобом. Вольтарен є похідним фенілоцтової кислоти (натрієва сіль 2-[(2,6-дихлорфеніл)-аміно]-фенілоцтової кислоти) і призначений для лікування запальних захворювань, які супроводжуються больовим синдромом: гострого ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондилоартриту (хвороби Бехтерева), артрозів, спонділоартрозів.

До недоліків вольтарену можна віднести гастротоксичну, гепатотоксичну та нефротоксичну побічну дію.

Завданням корисної моделі є створення нової хімічної сполуки що проявляє високу анальгетичну активність при низькій токсичності і може бути використана як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дигідропірол-2-ону загальної формули:



яка проявляє виражену анальгетичну активність і може бути віднесена до ненаркотичних анальгетиків.

Заявлена сполука невідома з джерел інформації.

Заявлену речовину одержують шляхом взаємодії 1-фенілпіролідін-2,4-діону з аніліном у середовищі полярного чи неполярного розчинника (переважно ароматичного вуглеводню) у присутності кислотних каталізаторів (переважно *p*-толуолсульфокислоти, газу HCl, тощо). Вихід речовини складає 85%.

1-феніл-4-феніламіно-1,5-дигідропірол-2-он - це кристалічна речовина білого чи світло-жовтого кольору, стійка на повітрі, розчинна в диметилформаміді, диметилсульфоксиді, не розчинна у воді, та важко розчинна у спиртах.

Структура та індивідуальність заявленої хімічної речовини підтверджені за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії та ¹H ЯМР-спектроскопії.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1

Для отримання 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дигідропірол-2-ону розчиняють 1,75г (0,01моль) 1-фенілпіролідін-2,4-діону в 100мл бензолу, додають 0,93г (0,01моль) аніліну та 0,1г *p*-толуолсульфокислоти. Суміш кип'яють протягом 2 годин. Одержаний осад відфільтровують, промивають спиртом, висушують. Будова сполуки підтверджена спектральними даними та даними елементного аналізу.

Вихід: 2,12г (85%). Т.пл. > 300°C

C₁₆H₁₄N₂O М.м 250,299

Знайдено: С, %: 76,71; N, %: 11,25; H, %: 5,58;

Виразовано: С, %: 76,78; N, %: 11,19; H, %: 5,64

В спектрі ЯМР ¹H (ДМСО - D₆) присутні сигнали: NH-групи (9,45 м.д., синглет), ароматичних протонів (7,52-6,9 м.д., мультиплет), протона у положенні С-3 (5,38 м.д., синглет) та метиленової групи пірольного кільця (4,64 м.д., синглет).

В ІЧ спектрі у KBr, см⁻¹ спостережуються смуги поглинання при 3452см⁻¹ (NH-групи), 3256-3024 см⁻¹ (CH₂-групи), 1643см⁻¹ (CO-лактама), 1603см⁻¹ (C=C).

Приклад 2

Анальгетична активність 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дигідропірол-2-ону у порівнянні з вольтареном вивчали на моделі оцтовокислих корчів у білих лабораторних мишей масою 18-20г. [Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // За редакцією: член-кор. АМН України ОБ. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С.307-320]. Анальгетичну активність (%) оцінювали за здатністю наведених засобів зменшувати кількість корчів у дослідній групі мишей у порівнянні з контрольною. Результати експерименту наведені у таблиці.

Таблиця 1

Вивчення анальгетичної активності заявленої сполуки та препарату порівняння

№ п/п	Варіанти досліду	Доза, мг/кг	Анальгетична дія, %	ЕД ₅₀ , мг/кг
1.	заявлена сполука	1,0	61,64±6,84	0,90 (0,83 ÷ 0,99)

		5,0	42,59±10,029	
		10,0	46,97±6,84	
		1,0	14,1±2,46	
2.	Вольтарен	5,0	42,2±3,21	5,00 (3,00 ÷ 8,00)
		10,0	70,4±8,06	

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дигідропірол-2-он проявляє виражену анальгетичну активність, причому у дозі 1,0мг/кг заявлена сполука перевершує анальгетичну активність вольтарену у аналогічній дозі у 4,37 рази, що дозволяє одержати високий терапевтичний ефект при мінімальній дозі засобу. За ED_{50} (0,90мг/кг) заявлена сполука перевершує вольтарен (5,0мг/кг) у 8,9 рази.

Приклад 3

Гостру токсичність заявленої сполуки вивчали з використанням стандартних загальноприйнятих методів на білих мишах масою 18-20г при одноразовому внутрішньо-шлунковому введенні сполуки у декількох дозах у діапазоні від 1000 до 15000 з метою знаходження середньо-смертельної дози (LD_{50}). Для заявленої сполуки LD_{50} дорівнює 17400мг/кг. Для порівняння LD_{50} вольтарену дорівнює 370мг/кг.

Згідно з загальноприйнятою класифікацією токсичності речовин 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дигідропірол-2-он належить до VI класу відносно нешкідливих речовин ($LD_{50} > 15000$ мг/кг).

Таким чином, заявлено нову хімічну сполуку - 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дигідропірол-2-он, що проявляє виражену анальгетичну активність, є нетоксичним і може бути віднесений до ненаркотичних анальгетиків. Заявлена сполука може знайти застосування у терапевтичній практиці для лікування патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом. При синтезі заявленої сполуки використовують доступні реактиви, дозволені у фармацевтичній практиці. Речовина одержується за простою технологією, яка може бути відтворена у промислових умовах, є стійкою, що підвищує термін її зберігання. Таким чином, перелічені фактори дозволяють рекомендувати заявлену речовину в якості субстанції для розробки високоефективних лікарських засобів у різних лікарських формах.