



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86231 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61P 29/00

C07D 207/38 (2009.01)

C07D 207/30 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 1-ФЕНІЛ-4-ФЕНІЛАМІНО-1,5-ДІГІДРОПІРОЛ-2-ОНУ ЯК ЗАСОБУ, ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) а200611602

(22) 03.11.2006

(24) 10.04.2009

(46) 10.04.2009, Бюл.№ 7, 2009 р.

(72) ЗУБКОВ ВАДИМ ОЛЕКСІЙОВИЧ, UA, ТАРАН СВІТЛАНА ГРИГОРІВНА, UA, ГРИЦЕНКО ІВАН СЕМЕНОВИЧ, UA, КІЗЬ ОЛЬГА ВАЛЕРІЙВНА, UA, ЯКОВЛЄВА ЛАРИСА ВАСИЛІВНА, UA, ШАПОВАЛ ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA

(56) SU 470957, 15.05.1975

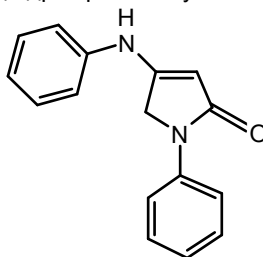
WO 01/19793 A, 22.03.2001

JP2000119250(A), 25.04.2000

2

Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 ч. Ч.1. – 9 изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1984.-С.172

(57) Застосування 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дігідропірол-2-ону загальної формули:



як засобу, що проявляє анальгетичну активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до похідних з ряду 1-R-1,5-дігідропірол-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 імпортовані 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-дігідропірол-2-ону, які застосовуються як ННА.

Аналогом заявленого засобу 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 спонділоартриту (хвороби Бехтерева), артрозів, спонділоартрозів.

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

Відома хімічна сполука 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дігідропірол-2-он як один з похідних 4-амінопіролін-3-ону-2 [Патент РФ 470957, заявл. 22.03.72, опубл.15.05.75, Бюл.№18].

Проте дана сполука визначена як проміжний продукт у синтезі гербіцидів.

Завданням винаходу є розширення арсеналу засобів, які проявляють високу анальгетичну акти-

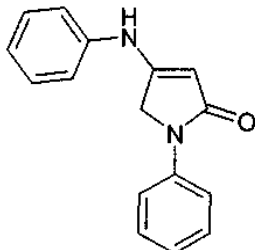
(13) C2

(11) 86231

(19) UA

вність при низькій токсичності і можуть бути використані як діючі речовини у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дігідропірол-2-ону загальної формули:



в якості сполуки, яка проявляє виражену анальгетичну активність і може бути віднесена до ненаркотичних анальгетиків.

Авторами вперше була виявлена і підтверджена невідома раніше неочевидна анальгетична активність 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дігідропірол-

2-ону. Проведені дослідження довели низьку токсичність даної сполуки.

1-Феніл-4-феніламіно-1,5-дігідропірол-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.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Анальгетична активність 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дігідропірол-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 О.В. 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 1.

Таблиця 1

Вивчення анальгетичної активності досліджуваної сполуки та препарату порівняння

№ п/п	Варіанти дослідів	Доза, мг/кг	Анальгетична дія, %	ЕД ₅₀ , мг/кг
1.	досліджувана 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	
2.	Вольтарен	1,0	14,1±2,46	5,00 (3,00÷8,00)
		5,0	42,2±3,21	
		10,0	70,4±8,06	

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дігідропірол-2-он проявляє виражену анальгетичну активність, причому у дозі 1,0мг/кг дана сполука перевершує анальгетичну активність вольтарену у аналогічній дозі у 4,37 рази, що дозволяє одержати високий терапевтичний ефект при мінімальній дозі засобу. За ЕД₅₀ (0,90мг/кг) заявлена сполука перевершує вольтарен (5,0мг/кг) у 8,9 рази.

Приклад 2

Гостру токсичність 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дігідропірол-2-ону вивчали з використанням стандартних загальноприйнятих методів на білих мишах масою 18-20г при одноразовому внутрішньошлунковому введенні сполуки у декількох дозах у діапазоні від 1000 до 15000 з метою знаходження середньосмертельної дози (ЛД₅₀). Для даної спо-

луки ЛД₅₀ дорівнює 17400мг/кг. Для порівняння ЛД₅₀ вольтарену дорівнює 370мг/кг.

Згідно з загальноприйнятою класифікацією токсичності речовин 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дігідропірол-2-он належить до VI класу відносно нешкідливих речовин (ЛД₅₀>15000мг/кг).

Таким чином, запропоновано застосування 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дігідропірол-2-ону в якості засобу, що проявляє виражену анальгетичну активність, є нетоксичним і може бути віднесений до ненаркотичних анальгетиків. Дана сполука може знайти застосування у терапевтичній практиці для лікування патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом. Проведені дослідження дозволяють рекомендувати 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дігідропірол-2-он в якості субстанції для розробки високоефективних лікарських засобів у різних лікарських формах.