



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **36741** (13) **U**
(51) МПК (2006)
C07D 207/00
A61K 31/40

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 1-ФЕНІЛ-4-О-ТОЛІЛАМІНО-1,5-ДИГІДРОПІРОЛ-2-ОН, ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ АНАЛЬГЕТИЧНУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) u200805676

(22) 30.04.2008

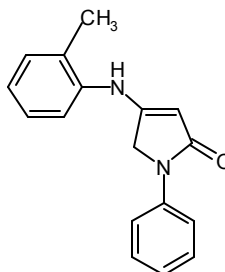
(24) 10.11.2008

(46) 10.11.2008, Бюл.№ 21, 2008 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, ЛИТВИНЕНКО ГАННА ЛЕОНІДІВНА, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA

(57) 1-феніл-4-о-толїламіно-1,5-дигідропірол-2-он загальної формули:



який проявляє анальгетичну та протизапальну активність.

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 групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) для лікування патологічних станів, які супроводжуються запаленням, лихоманкою та/або больовим синдромом.

Відомо, що застосування препаратів групи НПЗЗ, 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 НПЗЗ 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 НПЗЗ.

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

Аналогом за хімічною структурою заявленої сполуки є 1-феніл-4-феніл-аміно-1,5-дигідропірол-2-он (сполука II), що проявляє анальгетичну активність [Патент України на корисну модель

№23664,У країна, МПК7 C07D207/26 A61K31/40. Заявл. 03.11.2006. Опубл. 11.06.2007; бюл. №8.].

До недоліків відомої сполуки (II) можна віднести недостатньо високий рівень активності та вузький спектр фармакологічної дії (лише анальгетична).

Аналогом за фармакологічною дією заявленої сполуки може бути препарат „Вольтарен“ [Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т.1. - Изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.172], який має виражені анальгетичні та протизапальні властивості та вважається одним з найефективніших та найбезпечніших з групи НПЗЗ. Вольтарен є похідним фенілоцтової кислоти (натрієва сіль 2-[(2,6-дихлорфеніл)-аміно]-фенілоцтової кислоти), як і всі НПЗЗ він призначений для лікування запальних захворювань, які супроводжуються больовим синдромом: гострого ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондилоартриту (хвороби Бехтерева), артрозів, спондилоартрозів, тощо.

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

Завданням корисної моделі є створення нової хімічної сполуки з вираженими анальгетичними та протизапальними властивостями без характерних для НПЗЗ побічних ефектів, яка може бути вико-

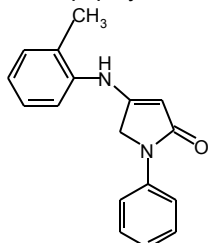
(13) **U**

(11) **36741**

(19) **UA**

ристана як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки 1-феніл-4-о-то-ліламіно-1,5-дігідропірол-2-ону (сполука I) загальної формули:



яка проявляє анальгетичну та протизапальну активність і може бути віднесена групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ)

Заявлена сполука невідома з джерел інформації. Заявлену сполуку одержують шляхом взаємодії 1-фенілпіролідін-2,4-діону з орто-толуїдином у середовищі переважно неполярного розчинника (переважно ароматичного вуглеводню, наприклад бензолу) у присутності кислотних каталізаторів (наприклад п-толуолсульфокислоти). Вихід речовини складає 81%.

1-Феніл-4-о-толіламіно-1,5-дігідропірол-2-ону - 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-спектrophотометрії та ^1H ЯМР-спектроскопії.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1.

Для отримання 1-феніл-4-о-толіл-1,5-дігідропірол-2-ону розчиняють 1,75г (0,01моль) 1-фенілпіролідін-2,4-діону в 50мл бензолу, додають 1,1 мл (0,01моль) орто-толуїдину та 0,1г п-толуолсульфокислоти. Суміш кип'ятять протягом 2 годин. Одержаний осад відфільтровують, промивають спиртом, висушують. Будова сполуки підтверджена спектральними даними та даними елементного аналізу.

Вихід: 81%. Т.пл. > 300°C

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ М.м 264,33

Знайдено: С, %: 77,18; N, %: 10,55; Н, %: 6,02;

Виразовано: С, %: 77,25; N, %: 10,60; Н, %: 6,10

В спектрі ЯМР ^1H (ДМСО - D_6) присутні сигнали: NH-групи (8,72м.д., синглет), ароматичних протонів (7,67-6,94м.д., мультиплет), протона у положенні С-3 (4,89м.д., синглет) та метиленової групи пірольного кільця (4,56м.д., синглет), метильна група о-толуїдину (2,25м.д., синглет)

В ІЧ спектрі у KBr , cm^{-1} спостерігаються смуги поглинання при 3514-3439 cm^{-1} (NH - групи), 3246-3055 cm^{-1} (CH_2 - групи), 1651 cm^{-1} (СО-лактама), 1614-1585 cm^{-1} (C=C).

Приклад 2.

Вивчення анальгетичної активності заявленої сполуки (I) у порівнянні з вольтареном та прототипом - сполукою (II) вивчали на моделі оцтових корців 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 корців у дослідній групі мишей у порівнянні з контрольною. Результати експерименту наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення анальгетичної дії заявленої сполуки (I), сполуки за прототипом (II) та препарату порівняння

№ п/п	Варіанти досліджу	Доза, мг/кг	Анальгетична дія, %	ЕД ₅₀ , МГ/КГ
1.	Заявлена сполука (I)	1,0	60,00±3,46	0,75
		5,0	85,00±4,12	
		10,0	72,20±8,02	
2.	Прототип сполука (II)	1,0	61,64±6,84	0,90
		5,0	42,59±10,029	
		10,0	46,97±6,84	
3.	Вольтарен	1,0	14,1±2,46	5,00
		5,0	42,2±3,21	
		10,0	70,4±8,06	

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що заявлена сполука 1-феніл-4-о-толіл-1,5-дігідропірол-2-он проявляє виражену анальгетичну активність, яка в 1,2 рази перевищує анальгетичну активність сполуки (II) за прототипом. В дозі 1,0мг/кг заявлена сполука перевершує анальгетичну активність вольтарену в аналогічній дозі у 4,3 рази, що дозволяє одержати високий терапевтичний ефект при мінімальній дозі засобу. За ЕД₅₀ (0,75мг/кг) заявлена сполука перевершує у 6,6

рази вольтарен (5,0мг/кг) та в 1,2 рази - сполуку (II) за прототипом (ЕД₅₀=0,90мг/кг).

Приклад 3.

Протизапальну дію заявленої сполуки (I) у порівнянні з вольтареном та прототипом (сполука II) вивчали на моделі ексудативного карагенінового набряку стопи у білих щурів масою 180-200г. [Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // За редакцією: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С.

292-306]. Протизапальну дію нової сполуки, препарату порівняння та прототипу виражали у % і визначали за здатністю зменшувати набряки у

дослідних тварин у порівнянні з контрольними. Результати дослідження наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вивчення протизапальної дії заявленої сполуки (I), сполуки за прототипом (II) та препарату порівняння

№ п/п	Назва речовини	Доза, мг/кг	Протизапальна дія, % (середня за 5 годин)	ЕД ₅₀ , мг/кг
1.	Заявлена сполука (I)	1,0	60,00±3,46	1,18
		5,0	85,00±4,12	
		10,0	72,20±8,02	
2.	Прототип (II)	5,0	15,43±11,45	-
3.	Вольтарен	8,00	52,66±3,15	8.00*

* - ЕД₅₀ вольтарена, яка розрахована нами в інших дослідженнях та підтверджується даними літератури [Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // За редакцією: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С. 292-306].

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що 1-феніл-4-о-толil1,5-дігідропірол-2-он (I) (ЕД₅₀=1,18мг/кг) проявляє протизапальну дію, яка за вираженістю ефекту значно перевершує сполуку (II) за прототипом, для якої характерна практична відсутність протизапального ефекту - 15,4%, і за значенням ЕД₅₀ має перевагу над препаратом порівняння вольтареном (ЕД₅₀=8мг/кг) у 7, 2 рази.

Приклад 4.

Гостру токсичність заявленої сполуки вивчали з використанням стандартних загальноприйнятих методів на білих мишах масою 18-20г при одноразовому внутрішньошлунковому введенні сполуки у діапазоні доз від 500мг/кг до 20000мг/кг з метою знаходження середньосмертельної дози (ЛД₅₀). Для заявленої сполуки ЛД₅₀ дорівнює 21800мг/кг. Для порівняння ЛД₅₀ вольтарену дорівнює 370мг/кг.

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

Таким чином, заявлено нову хімічну сполуку - 1-феніл-4-о-толilаміно-1,5-дігідропірол-2-он, що проявляє виражену анальгетичну та протизапальну активність, і є відносно нешкідливим. 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.