



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90523** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
C07D 207/38 (2006.01)
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

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

1

(21) а200800088

(22) 02.01.2008

(24) 11.05.2010

(46) 11.05.2010, Бюл.№ 9, 2010 р.

(72) ЗУБКОВ ВАДИМ ОЛЕКСІЙОВИЧ, ТАРАН СВІТЛАНА ГРИГОРІВНА, КІЗЬ ОЛЬГА ВАЛЕРІЙВНА, ЯКОВЛЄВА ЛАРИСА ВАСИЛІВНА, ШАПОВАЛ ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА, ЛИТВИНЕНКО ГАННА ЛЕОНІДІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) UA 23664 U; 11.06.2007

UA 86231 C2; 10.04.2009

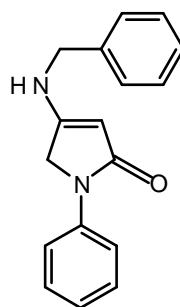
SU 470957, 15.05.1975

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

2

WO 01/19793 A1, 22.03.2001

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



який проявляє анальгетичну та протизапальну активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до нових біологічно активних хімічних сполук, похідних з ряду 1-Р-1,5дігідропірол-2-ону, які можуть бути використані при створенні лікарських засобів з групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) для лікування патологічних станів, які супроводжуються больовим синдромом та запаленням.

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-Р-1,5дігідропірол-2-ону, які застосовуються як НПЗЗ.

Аналогом за хімічною структурою заявленої сполуки є 1-феніл-4-феніл-аміно-1,5-дігідропірол-2-он (сполука II), що проявляє анальгетичну активність (Патент України на корисну модель №23664, Україна, МПК7 C07D207/26, A61K31/40. Заявл. 03.11.2006. Опубл. 11.06.2007; бюл. №8).

Недоліком сполуки (II) є вузький спектр фармакологічної активності (лише анальгетична).

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

(13) **C2**

(11) **90523**

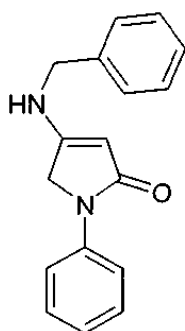
(19) **UA**

триту (хвороби Бехтерева), артрозів, спонділоартрозів.

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

Завданням винаходу є створення нової хімічної сполуки з вираженими анальгетичними та протизапальними властивостями, з низькою токсичністю, без характерних для НПЗЗ побічних ефектів, яка може бути використана як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

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



яка проявляє виражену анальгетичну, помірну протизапальну активність, низьку токсичність і може бути віднесена до групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ)

Заявлена сполука невідома з джерел інформації.

Заявлену речовину одержують шляхом взаємодії 1-фенілпіролідін-2,4-діону з бензиламіном у середовищі полярного чи неполярного розчинника (переважно ароматичного вуглеводню) у присутності кислотних каталізаторів (переважно п-толуолсульфокислоти, газу HCl, тощо). Вихід речовини складає 62%.

4-Бензіламіно-1-феніл-1,5-дігідропірол-2-ону - це кристалічна речовина білого кольору, стійка на повітрі, розчинна в диметилформаміді, диметилсульфоксиді, спирті, не розчинна у воді.

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

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Для отримання 4-бензіламіно-1-феніл-1,5-дігідропірол-2-ону розчинили 1,75г (0,01моль) 1-фенілпіролідін-2,4-діону в 100мл бензолу, додали 1,1г (0,01моль) бензиламіну та 0,1г п-толуолсульфокислоти. Суміш кип'ятили протягом 2 годин. Бензол відігнали у вакуумі водоструменного насоса досуху. Одержаний осад кристалізували з етанолу, толуолу або їх суміші з гексаном. Будова сполуки підтверджена спектральними даними та даними елементного аналізу.

Вихід: 1,64г (62%). Т.пл.=222°C

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

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

Вирахувано: С, %: 77,25; N, %: 10,60; H, %: 6,10.

В спектрі ЯМР ^1H (ДМСО - D_6) присутні сигнали: NH-групи (7,69 м.д., триплет), ароматичних протонів (7,62-6,92 м.д., мультиплет), протона у положенні С-3 (4,62 м.д., синглет) та метиленової групи пірольного кільця (4,36 м.д., синглет), метиленова група бензильного радикала (4,25 м.д., дублет).

В ІЧ спектрі у KBr, cm^{-1} спостережуються смуги поглинання при 3483cm^{-1} (NH - групи), 3194cm^{-1} (CH₂-груп), 1657cm^{-1} (CO-лактами), 1602cm^{-1} (C=C).

Приклад 2

Вивчення анальгетичної активності заявленої сполуки (I) у порівнянні з вольтареном та прототипом - сполукою (II) вивчали на моделі оцтовокислих корців у білих лабораторних мишей масою 18-20г. [Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // За редакцією: членкор. 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 4-бензіламіно-1-феніл-1,5-дігідропірол-2-ону (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	54,54±11,57	0,75
		5,0	83,33±3,89	
		10,0	67,61±7,02	
2.	Найближчий аналог 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 4-бензіламіно-1-феніл-1,5-дігідропірол-2-он проявляє виражену анальгетичну активність, причому в дозі 1,0мг/кг заявлена сполука перевершує анальгетичну активність вольтарену в аналогічній дозі у 3,87 рази, а в дозі 5,0мг/кг перевершує сполуку (II) за прототипом в аналогічній дозі у 1,95 рази, що дозволяє одержати високий терапевтичний ефект при мінімальній дозі засобу. За ЕД₅₀ (0,75мг/кг) заявлена сполука перевершує вольтарен (5,0мг/кг) у 6,6 рази та сполуку (II) за прототипом у 1,2 рази.

Приклад 3

Протизапальну дію заявленої сполуки в порівнянні з вольтареном та прототипом 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)
1.	Заявлена сполука (I)	1,0	30,89±3,18
2.	Найближчий аналог сполука (II)	1,0	5,93±5,62
3.	Вольтарен	8,00	52,66±3,15

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що протизапальну дію заявленої сполуки у дозі 1,0мг/кг (близької до ЕД₅₀ за анальгетичною активністю) - 30,89±3,18 можна вважати за помірну, яка за вираженістю ефекту перевершує прототип - 5,93±5,62 поступається протизапальній дії препарату порівняння вольтарену у дозі 8мг/кг - 52,66±3,15. Перевага 4-бензіламіно-1-феніл-1,5-дігідропірол-2-ону над вольтареном обумовлена тим, що для досягнення значимого протизапального ефекту необхідна доза нової сполуки - 1мг/кг, яка у 8 разів нижча за таку дозу вольтарена - 8мг/кг.

Приклад 4

Гостру токсичність заявленої сполуки вивчали з використанням стандартних загальноприйнятих методів на білих мишах масою 18-20г при одноразовому внутрішньошлунковому введенні сполуки у декількох дозах у діапазоні від 1000мг/кг до 20000мг/кг з метою знаходження середньосмертельної дози (ЛД₅₀). Для заявленої сполуки ЛД₅₀ до-

рівнює 21800мг/кг. Для порівняння ЛД₅₀ вольтарену дорівнює 370мг/кг.

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

Таким чином, заявлено нову хімічну сполуку - 4-бензіламіно-1-феніл-1,5-дігідропірол-2-он, що проявляє виражену анальгетичну, помірну протизапальну активність і є відносно нешкідливим. Заявлена сполука може знайти застосування у терапевтичній практиці для лікування патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом та запаленням. 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 як субстанцію для розробки високоефективних лікарських засобів у різних лікарських формах.