



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105703** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)

C07D 243/14 (2006.01)

C07C 209/00

C07D 243/06 (2006.01)

C07D 243/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2012 13432**

(22) Дата подання заявки: **26.11.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **10.06.2014**

(41) Публікація відомостей
про заяву: **25.07.2013, Бюл.№ 14**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.06.2014, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):
**Павловський Віктор Іванович (UA),
Ушаков Ігор Юрійович (UA),
Андронаті Сергій Андрійович (UA),
Кабанова Тетяна Анатоліївна (UA),
Халімова Олена Ігорівна (UA)**

(73) Власник(и):
**ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. О.В.
БОГАТСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ,
Люстдорфська дорога, 86, м. Одеса, 65080
(UA)**

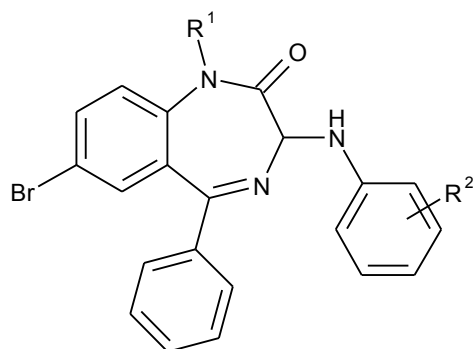
(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
UA 102273, C2, 25.06.2013, 8 арк
UA 103803, C2, 25.11.2013, 6 арк
Arch. Pharm. Chem. Life Sci.-Vol.339.-
163-173
US 2007/0185094 A1, 09.08.2007, 31 арк
PubChem Compound ID 6424214,
28.04.2006; PubChem Compound ID
6426586, 28.04.2006
Simonov, Yu., et al.: "A comparative analysis
of the crystal structure of R,S-racemate and R-
enantiomer of 7-bromo-3-(2-methoxy)ethoxy-
5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-
one exhibiting a high analgesic activity".
Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi
Khimii (2011), 9(4), 70-73

(54) 7-БРОМ-5-ФЕНІЛ-3-АРИЛАМІНО-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНИ ЯК АНАЛЬГЕТИЧНІ АГЕНТИ

(57) Реферат:

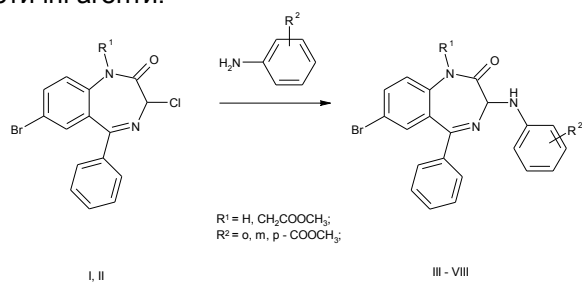
Винахід належить до фармацевтичної та медичної хімії, до похідних 1,2-дигідро-1,4-бенздіазепін-2-онів, які можуть бути використані як анальгетичні лікарські засоби. Заявляються 7-бром-5-феніл-3-ариламіно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они загальної формули:

UA 105703 C2



$R^1 = H, CH_2COOCH_3$, $R^2 = o, m, p - COOCH_3$

як високоактивні анальгетичні агенти.



Винахід належить до фармацевтичної та медичної хімії, до похідних 1,2-дигідро-1,4-бенздіазепін-2-онів, які можуть бути використані як анальгетичні лікарські засоби.

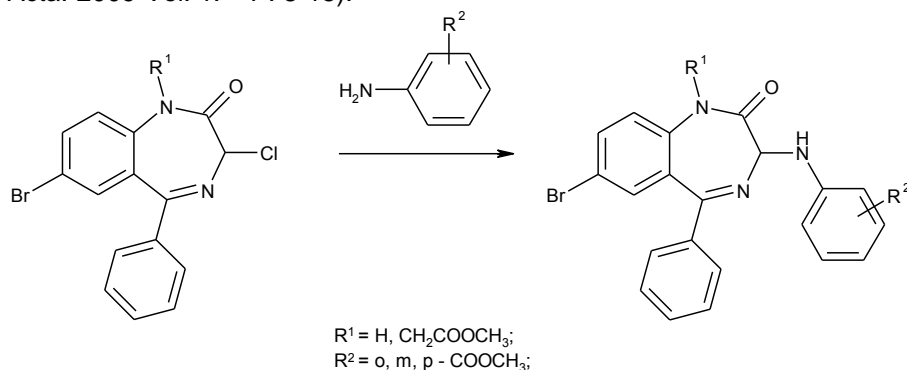
Профілактика та лікування хронічної і гострої болі залишаються актуальною медичною проблемою, яка має важливе соціальне та економічне значення. Її вирішення пов'язане насамперед з потребами медицини у високоефективних та безпечних анальгетиках. Серед 3-заміщених бенздіазепінів є сполуки з високою анальгетичною активністю з величинами ED_{50} у межах 0,06-1,60 мг/кг (див. Журнал Органічної Та Фармацевтичної Хімії. - 2011. - Vol. 9, № 4 (36). - Р. 70-73.)

Найближчим аналогом за структурою та дією до сполук, що заявляються, є сполуки, які описані у (див. Arch. Pharm. Chem. Life Sci.- 2006. - Vol. 339.-163-173). Але ці сполуки у дозах, нижчих за 20 мг/кг, не проявляють анальгетичної активності. Вибір аналога обумовлений наявністю загальних ознак, таких як спільні структурні фрагменти (наявність бенздіазепінового циклу), біологічна дія (антиноцицептивна активність).

Даний спосіб вибрано прототипом.

В основі винаходу, що заявляється, поставлена задача - розширити спектр сполук, які мають високу анальгетичну активність.

Поставлена задача була вирішена синтезом 7-бром-5-феніл-3-ариламіно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів (див. Табл. 1), синтезованих нами за способом (див. Ukrainica Bioorganica Acta.-2009-Vol. 1. – Р. 8-15).



1-Метоксикарбонілметил-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они III-VIII, проявили високу анальгетичну активність (див. Табл. 2).

Новим у винаході є те, що отримані сполуки загальної формули III-VIII є новими та мають високу анальгетичну активність у дозах від 3,16 до 0,007 мг/кг.

Чистоту синтезованих сполук підтверджено тонкошаровою хроматографією, будову - даними спектроскопії ^1H -ЯМР та мас-спектрометрії.

Причинно-наслідковий зв'язок між структурою об'єктів, які заявляються, та отриманим технічним результатом полягає в наступному: наявність бенздіазепінового циклу з відповідними замісниками у положенні 1, 3 та 7 дозволяє отримувати сполуки з високою анальгетичною активністю.

Анальгетичні властивості сполук, що заявляються, встановлено методом "оцтовокислих корчів", який здійснювався за нижчеописаною методикою.

Приклад 1

7-Бром-3-(2-метоксикарбонілфеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он (III). Суміш 2 г (6 ммоль) I, г (ммоль) метилового естеру о-амінобензойної кислоти та 50 см³ абсолютного хлороформу кип'ятять зі зворотним холодильником, протікання реакції контролюють методом ТШХ. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують, промивають водою (3×20 см³), осад, що випав, відфільтровують, промивають хлороформом (3×20 см³). Осад очищують методом колоночної хроматографії. Діаметр колонки 1 см, сорбент силікагель з розміром частинок 40-100 мкм, товщина шару сорбенту 20 см, елюент - хлороформ. Вихід: 0,33 г (12 %).

Сполуки IV-VIII були отримані аналогічним способом (див. Табл. 1).

Приклад 2

Первинне дослідження анальгетичної активності синтезованих сполук проводили за методом "оцтовокислих корчів", який застосовується для вивчення периферичної анальгетичної

дії препаратів (Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: МОЗ України, ДФЦ. - 2001. - 530 с).

Первинне дослідження анальгетичної активності проводили на моделі периферичного болю, в основі якої лежить хімічне больове подразнення, спричинене внутрішньоочеревинним введенням оцтової кислоти, що призводить до виникнення мимовільних скорочень черевних м'язів живота - "корчів", які супроводжуються витягуванням задніх кінцівок та вигинанням спини. "Корчі" у мишей викликали 0.75 % розчином оцтової кислоти, який вводили внутрішньоочеревинно через 40 хвилин після внутрішньоочеревинного введення досліджуваних речовин у спектрі доз від 0,001 до 5 мг/кг. За тваринами спостерігали протягом 20 хвилин і підраховували кількість корчів кожної тварини. Анальгетичну активність оцінювали за здатністю сполук зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин порівняно з контролем і виражали у відсотках, розрахунок проводили за нижченаведеною формулою:

$$AA = C_k - C_d / C_k \times 100 \%,$$

де AA - анальгетична активність у %;

C_k - середня кількість корчів у контрольній групі;

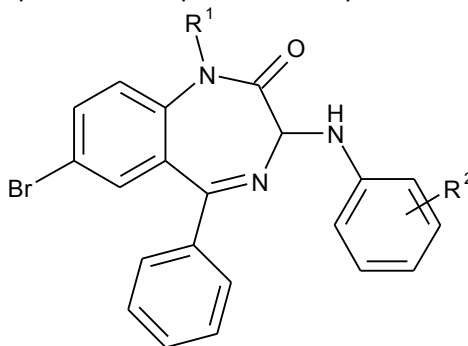
C_d - середня кількість корчів у дослідній групі.

Досліджувані сполуки вивчали у порівнянні з еталонним препаратом - диклофенак-натрієм, взятим у дозі 10 мг/кг.

ED_{50} розраховували за методом Прозоровського В.Б. (Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. - 2007. - Т. 7, вып. 3-4. - С. 2090-2120).

Таблица 1

7-Бром-5-феніл-3-ариламіно-7-бром-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они



№	R ¹	R ²	T _{топл.} °C	Вихід, %	M/Z	ЯМР- ¹ H				
						CH аліфат.	CH аромат.	C(3)H	N(1)H	C(3)NH
III	H	o-COOCH ₃	252-254	12	463*	(CDCl ₃) 3,60 (с, 3H, COOCH ₃)	6,14-7,65 12H	4,75 (д, 5,71 Гц)	10,67 (с)	9,11 (д, 5,71 Гц)
IV	H	m-COOCH ₃	240-242	54	463*	(DMSO-d ₆) 3,80 (с, 3H, COOCH ₃)	6,91-7,83 12H	5,08 (д, 7,34 Гц)	11,08 (с)	6,91 (д, 7,33 Гц)
V	H	p-COOCH ₃	244-246 (розкл.)	40	463*	(DMSO-d ₆) 3,76 (с, 3H, COOCH ₃)	6,76-7,84 13H#	5,12 (д, 7,06 Гц)	11,08 (с)	#
VI	CH ₂ COOCH ₃	o-COOCH ₃	178-180	57	535*	(CDCl ₃) 3,71 (с, 3H, CH ₂ COOCH ₃), 3,93 (с, 3H, C ₆ H ₄ COOCH ₃), 4,67 (с, 2H, CH ₂ COOCH ₃)	6,38-8,00 12H		-	9,46 (д, 5,87 Гц)
VII	CH ₂ COOCH ₃	m-COOCH ₃	168-	60	536**	(CDCl ₃) 3,72 (с,	6,80-	5,23	-	-

			172			3H, CH ₂ COOCH ₃), 3,89 (с, 3H, C ₆ H ₄ COOCH ₃), 4,66 (с, 2H, CH ₂ COOCH ₃)	7,74 12H	(с)		
VIII	CH ₂ COOCH ₃	п-COOCH ₃	200- 202	54	536**	(CDCl ₃) 3,70 (с, 3H, CH ₂ COOCH ₃), 3,84 (с, 3H, C ₆ H ₄ COOCH ₃), 4,62 (с, 2H, CH, COOCH ₃)	6,15- 7,87 13H#		-	#

* мас-спектр методом електронного удару ** мас-спектр методом БША (M+1) # - сигнали NH протонів знаходяться у області сигналів ароматичних протонів, тому неможливо їх однозначно ідентифікувати.

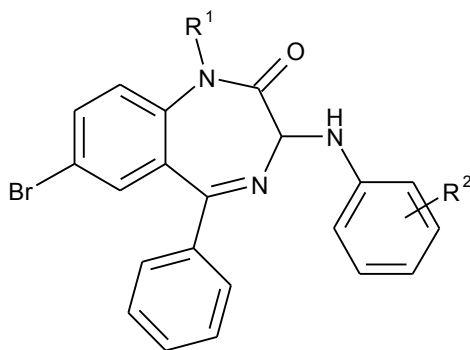
Таблиця 2

Анальгетична активність синтезованих сполук за тестом "оцтовокислих корчів"

№	% інгібування кількості "корчів" відносно контролю (в дозі 1 мг/кг)	ED ₅₀ , мг/кг
III	12	
IV	54	0,95±0,3
V	40	3,16±0,8
VI	57	0,47±0,15
VII	60	0,007±0,0018
VIII	54	0,03±0,008
Контроль: диклофенак-натрій (10 мг/кг)	51,7	

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 7-Бром-5-феніл-3-ариламіно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они загальної формули:



R¹ = H, CH₂COOCH₃, R² = о, м, п - COOCH₃

як анальгетичні агенти.

10

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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

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