



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103803** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)

**C07D 243/14** (2006.01)

**C07C 209/00**

**C07D 243/24** (2006.01)

**C07D 243/26** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2011 14668**

(22) Дата подання заявки: **12.12.2011**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **25.11.2013**

(41) Публікація відомостей  
про заяву: **25.04.2012, Бюл.№ 8**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.11.2013, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):

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

Ukrainica Bioorganica Acta. - 2009 - Vol. 1. -  
р. 8 – 15

Журнал орг. та фарм. хімії. - 2009. - Т. 7. -  
№ 4(28). - с 70 – 76

Arch. Pharm. Chem. Life Sci. - 2006. - Vol.  
339. - 163 – 173

Goumri-Magnet, Stephanie; Guerret, Olivier;  
Gornitzka, Heinz; Cazaux, Jean Bernard; Bigg,  
Dennis; Palacios, Francisco; Bertrand, Guy  
Journal of Organic Chemistry, 1999, vol. 64,  
№ 10 р. 3741 – 3744

US 3 236 838 A; 22.02.1966

SU 953819A1; 23.09.1991

SU 1099575A1; 07.05.1991

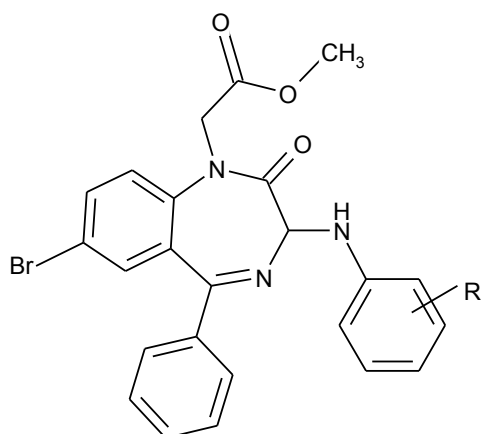
**(54) ЗАСТОСУВАННЯ 1-МЕТОКСИКАРБОНІЛМЕТИЛ-7-БРОМ-5-ФЕНІЛ-3-АРИЛАМІНО-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ ЯК АНАЛЬГЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ**

(57) Реферат:

Винахід належить до фармацевтичної та медичної хімії, до похідних 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Заявляється застосування 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-ариламіно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів загальної формули:

UA 103803 C2



де R = H; o, m, p-NO<sub>2</sub>,  
як анальгетичних засобів.

Винахід належить до фармацевтичної та медичної хімії, до похідних 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону, які можуть бути використані як анальгетичні лікарські засоби.

Профілактика та лікування хронічної і гострої болі є актуальною медичною проблемою, яка має важливе соціальне та економічне значення. Її вирішення пов'язане насамперед з потребами медицини у високоефективних та безпечних анальгетиках.

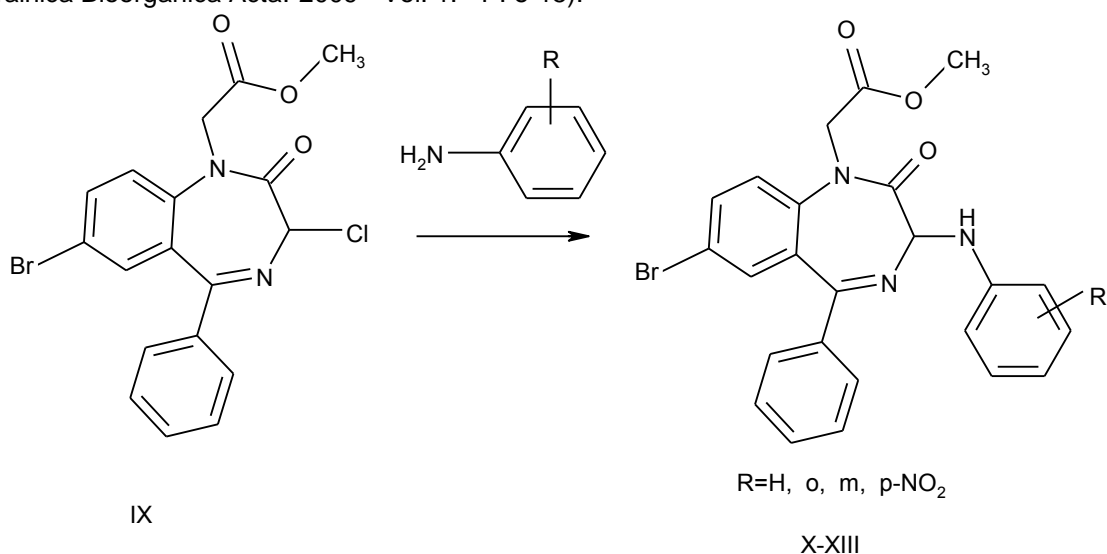
Серед раніше описаних 7-галогено-5-арил-3-аміно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів I-VIII (див. Табл. 1) лише сполуки I та II проявили анальгетичну активність у дозі 1 мг/кг 30 та 49 % за тестом інгибування кількості "корчів" відносно контролю та з анальгетичним індексом 0,13 та 0,25, відповідно (тест "гарячої пластини").

Найближчим аналогом за структурою та дією до сполук, що заявляються, є сполуки I-VIII. Вибір аналога обумовлений наявністю загальних ознак, таких як спільні структурні фрагменти (наявність бенздіазепінового циклу), біологічна дія (анальгетична активність).

Дані сполуки вибрано прототипом.

В основу винаходу поставлено задачу - розширити спектр сполук, які мають високу анальгетичну активність.

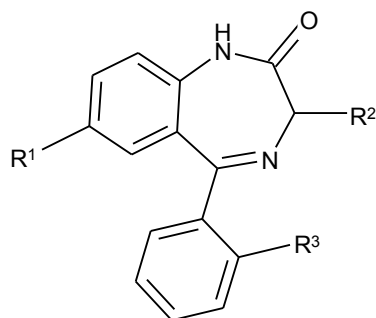
Поставлена задача була вирішена синтезом похідних 1-метоксикарбонілметил-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів X-XIII (див. Табл. 2), синтезованих нами за способом (див. Ukrainica Bioorganica Acta.-2009 - Vol. 1. - P. 8-15).



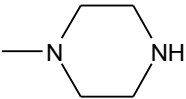
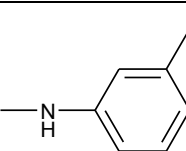
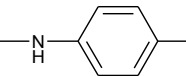
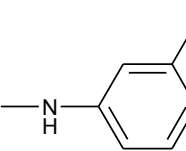
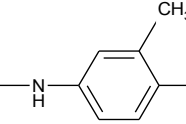
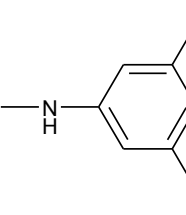
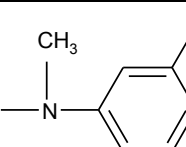
На відміну від сполук I-VIII, 1-метоксикарбонілметил-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они X-XIII проявили високу анальгетичну активність (див. Табл. 3). Сполуки X-XIII мають високу анальгетичну активність у дозах від 0,1 до 0,7 мг/кг.

Таблиця 1

Анальгетична активність похідних 7-галоген-5-арил-3-аміно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів за тестом "гарячої пластини" та "корчів"



I-VIII

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Доза мг/кг	AI*	% інгібування кількості "корчів" відносно контролю
I*	Br	-NH <sub>2</sub>	Cl	1	0,13	30,10
II*	Br		Cl	1	0,25	49,30
III**	Cl		H	0,05-20	HA	-
IV**	Cl		H	0,05-20	HA	-
V**	Cl		H	0,05-20	HA	-
VI**	Cl		H	0,05-20	HA	-
VII*	Cl		H	0,05-20	HA	-
VIII*	Cl		H	0,05-20	HA	-
Диклофенак-натрій				10	0,25	51,70

\* - анальгетичний індекс, що розраховується, як описано (Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)/ За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: МОЗ України, ДФЦ. - 2001. - С. 312. - 530 с).

НА - сполука не проявляє активності у вказаному діапазоні доз

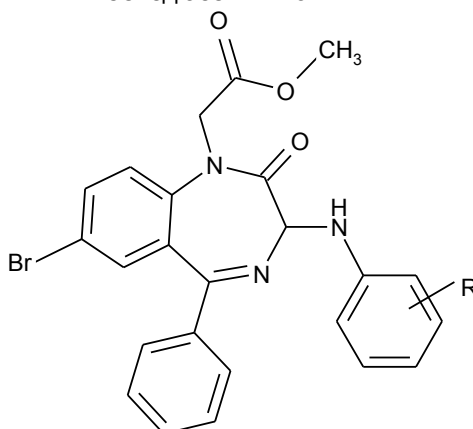
• - Журнал орг. та фарм. хімії. - 2009. - Т. 7. - № 4(28). - С. 70-76

\*\* - Arch. Pharm. Chem. Life Sci. - 2006. - Vol. 339. - 163-173

Чистоту усіх синтезованих сполук підтверджено тонкошаровою хроматографією, будова - даними спектроскопії <sup>1</sup>H-ЯМР та мас-спектрометрії.

Таблица 2

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



R=H, o, m, p-NO<sub>2</sub>

№	R <sup>3</sup>	T <sub>топл.</sub> , °C	Вихід, %	M/Z	CH аліфат.	CH аромат.	(C <sub>3</sub> )H	NH
X	H	178-182	85	478	CDCl <sub>3</sub> c, 3,69 3H CH <sub>3</sub> ), c, 4,63 2H CH <sub>2</sub> )	6,59-7,61 13H	5,16	-
XI	2-NO <sub>2</sub>	242-244	65	523	CDCl <sub>3</sub> c, 3,71 3H CH <sub>3</sub> ), c, 4,60 2H CH <sub>2</sub> )	6,50-8,72 12H	4,69	Д 9,56
XII	3-NO <sub>2</sub>	186-190	75	523	CDCl <sub>3</sub> c, 3,72 3H CH <sub>3</sub> ), c, 4,65 2H CH <sub>2</sub> )	6,90-8,72 12H	5,22	
XIII	4-NO <sub>2</sub>	240-244	70	523	CDCl <sub>3</sub> c, 3,72 3H CH <sub>3</sub> ), 2д, 4,59, 4,67 CH <sub>2</sub> )	4,49-8,86 12H	5,21	Д 9,34

Таблица 3

Анальгетична активність синтезованих сполук та еталонного препарату за тестом "оцтовокислих корчів"

№	% інгібування кількості "корчів" відносно контролю (в дозі 1 мг/кг)	ED <sub>50</sub> , мг/кг
X	63,2	0,67±0,12
XI	78,5	0,10±0,03
XII	72,7	0,25±0,12
XIII	67,0	0,54±0,08
Контроль: диклофенак-натрій (10 мг/кг)	51,7	

Приклад 1

3-Аніліно-7-бром-1-метоксикарбонілметил-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он (X).

У колбу поміщають 1,0 г (2,3 ммоль) 7-бром-1-метоксикарбонілметил-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он (IX), додають 0,42 г (4,6 ммоль) аніліну. Залишають на 10 годин. Декантують, випаровують, додають 10 см<sup>3</sup> бензолу. Із розчину кристалізується осад X, його відфільтровують, промивають бензолом (3×3 см<sup>3</sup>). Вихід: 0,8 г (73 %); C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>; М.М. = 478,35; T<sub>топл</sub> = 144-146 °С.

Сполуки XI-XIII були отримані аналогічним способом (див. Табл. 2).

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

#### Приклад 2

Первинне дослідження анальгетичної активності синтезованих сполук проводили за методом "оцтовокислих корчів", який застосовується для вивчення периферичної анальгетичної дії препаратів (див. 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 внутрішньо-очеревинним 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 внутрішньо-очеревинного введення досліджуваних речовин у спектрі доз від 0,01 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<sub>к</sub> - середня кількість корчів у контрольній групі;

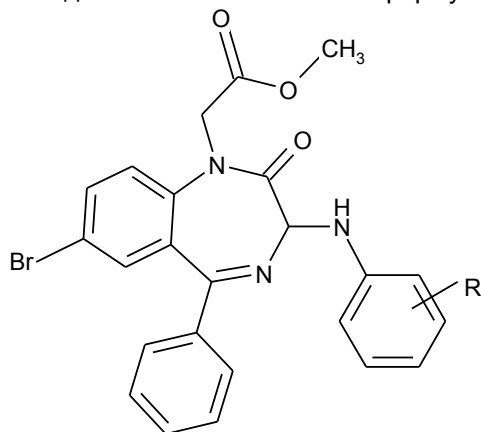
C<sub>д</sub> - середня кількість корчів у дослідній групі.

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

ЕД<sub>50</sub> розраховували за методом Прозоровського В.Б. (див. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. - 2007. - Т.7, вып. 3-4. - С. 2090-2120).

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Застосування 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-ариламіно-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів загальної формули:



де R = H; o, m, p-NO<sub>2</sub>,  
як анальгетичних засобів.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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