



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98446** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)
C07D 207/00
A61K 31/40 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2008 05674	(72) Винахідник(и): Зубков Вадим Олексійович (UA), Таран Світлана Григорівна (UA), Гриценко Іван Семенович (UA), Кізь Ольга Валеріївна (UA), Яковлева Лариса Василівна (UA), Шаповал Ольга Миколаївна (UA), Литвиненко Ганна Леонідівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 30.04.2008	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м.Харків, 61002, Україна (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.05.2012	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA23664, 11.06.2007 Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т. 1. - Изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1997. - с. 172 С.Г.Таран та інші, Синтез та дослідження протимікробних властивостей 1-феніл-4-ариламінозаміщених 1,5-дигідропірол-2-онів. Фармацевтичний журнал. (Київ, Україна) 2009. №3. с. 55-59
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.08.2008, Бюл.№ 15	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2012, Бюл.№ 10	

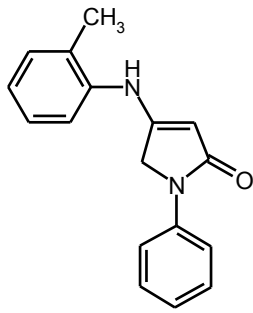
(54) 1-ФЕНІЛ-4-о-ТОЛІЛАМІНО-1,5-ДИГІДРОПІРОЛ-2-ОН, ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ АНАЛЬГЕТИЧНУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ**(57) Реферат:**

Винахід стосується хіміко-фармацевтичної галузі, а саме 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, що супроводжуються запаленням, лихоманкою та/або больовим синдромом.

Завданням винаходу є створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу анальгетичну та протизапальну активність при низькій токсичності і може бути використана як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу 1-феніл-4-о-толїламіно-1,5-дигідропірол-2-ону загальної формули:

UA 98446 C2



який проявляє анальгетичну, протизапальну активність і є відносно нешкідливим.

Винахід стосується хіміко-фармацевтичної галузі, а саме 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-феніламіно-1,5-дигідропірол-2-он (сполука II), що проявляє анальгетичну активність (Патент України на корисну модель № 23664, Україна, МПК7 C07D 207/26, A61K 31/40. Заявл. 03.11.2006. Опубл. 11.06.2007; бюл. № 8.).

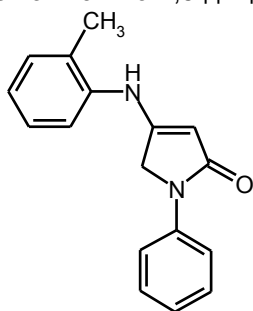
До недоліків відомої сполуки (II) можна віднести недостатньо високий рівень активності та вузький спектр фармакологічної дії (лише анальгетична).

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.

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

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки 1-феніл-4-о-толіламіно-1,5-дигідропірол-2-ону (сполука I) загальної формули:



яка проявляє анальгетичну та протизапальну активність і може бути віднесена до 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 n-толуолсульфокислоти). Вихід речовини складає 81 %.

1-Феніл-4-о-толіламіно-1,5-дигідропірол-2-он - це кристалічна речовина білого чи світло-жовтого кольору, стійка на повітрі, розчинна в диметилформаміді, диметилсульфоксиді, не розчинна у воді та важкорозчинна у спиртах.

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

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Для отримання 1-феніл-4-о-толіл-1,5-дигідропірол-2-ону розчиняють 1,75 г (0,01моль) 1-фенілпіролідін-2,4-діону в 50 мл бензолу, додають 1,1 мл (0,01 моль) орто-толуїдину та 0,1 г 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 °С.

C₁₇H₁₆N₂O М.м. 264,33.

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

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

В спектрі ¹Н ЯМР (ДМСО-D₆) присутні сигнали: NH-групи (8,72 м.ч., синглет), ароматичних протонів (7,67-6,94 м.ч., мультиплет), протона у положенні С-3 (4,89 м.ч., синглет) та метиленою групи пірольного кільця (4,56 м.ч., синглет), метильна група о-толуїдину (2,25 м.ч., синглет).

В ІЧ-спектрі у КBr, см⁻¹ спостерігаються смуги поглинання при 3514-3439 см⁻¹ (NH-групи), 3246-3055 см⁻¹ (CH₂-групи), 1651 см⁻¹ (CO-лактаму), 1614-1585 см⁻¹ (C=C).

Приклад 2

Вивчення анальгетичної активності заявленої сполуки (I) у порівнянні з вольтареном та прототипом - сполукою (II) вивчали на моделі оцтовокислих корчів у білих лабораторних мишей масою 18-20 г [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 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-дигідропірол-2-он проявляє виражену анальгетичну активність, яка в 1,2 разу перевищує анальгетичну активність сполуки (II) за прототипом. В дозі 1,0 мг/кг заявлена сполука перевершує анальгетичну активність вольтарену в аналогічній дозі у 4,3 разу, що дозволяє одержати високий терапевтичний ефект при мінімальній дозі засобу. За ЕД₅₀ (0,75 мг/кг) заявлена сполука перевершує у 6,6 разу вольтарен (5,0 мг/кг) та в 1,2 разу сполуку (II) за прототипом (ЕД₅₀=0,90 мг/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 180-200 г [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 вольтарену, 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-толіл-1,5-дигідропірол-2-он (I) (ЕД₅₀=1,18 мг/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=8 мг/кг) у 7,2 рази.

Приклад 4

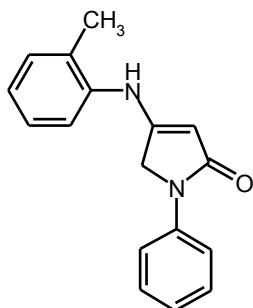
Гостру токсичність заявленої сполуки вивчали з використанням стандартних загальноприйнятих методів на білих мишах масою 18-20 г при одноразовому внутрішньошлунковому введенні сполуки у діапазоні доз від 5000 до 20000 мг/кг з метою знаходження середньосмертельної дози (ЛД₅₀). Для заявленої сполуки ЛД₅₀ дорівнює 21800 мг/кг. Для порівняння ЛД₅₀ вольтарену дорівнює 370 мг/кг.

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

Таким чином, заявлено нову хімічну сполуку - 1-феніл-4-о-толіламіно-1,5-дигідропірол-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 як субстанцію для розробки високоефективних лікарських засобів у різних лікарських формах.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1-Феніл-4-о-толіламіно-1,5-дигідропірол-2-он загальної формули:



який проявляє анальгетичну та протизапальну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

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