УКРАЇНА

(19) UA (11) 90547 (13) C2

(51) МПК
C07D 207/38 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

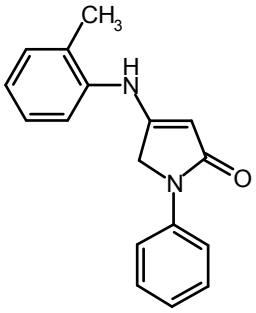
(54) 1-ФЕНІЛ-4-о-ТОЛІЛАМІНО-1,5-ДИГІДРОПІРОЛ-2-ОН, ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ АНТИОКСИДАНТНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) a200805672
(22) 30.04.2008
(24) 11.05.2010
(46) 11.05.2010, Бюл.№ 9, 2010 р.
(72) ЗУБКОВ ВАДИМ ОЛЕКСІЙОВИЧ, ТАРАН СВІТЛАНА ГРИГОРІВНА, КІЗЬ ОЛЬГА ВАЛЕРІЇВНА, ВОРОНІНА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА, СТРЕЛЬЧЕНКО КАТЕРИНА ВІКТОРІВНА, КРАСІЛЬНІКОВА ОКСАНА АНАТОЛІЇВНА
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
(56) UA 23664 U; 11.06.2007
UA 86231 C2; 10.04.2009
UA 200800088 C2; 25.04.2008
UA 33951 U; 25.07.2008
SU 470957, 15.05.1975
Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 ч. Ч.2. – 9 изд., перераб. и доп. – М::Медицина, 1984.-С.33-34

2

WO 01/19793 A1, 22.03.2001
(57) 1-Феніл-4-о-толіламіно-1,5-дигідропірол-2-он загальної формули:



,

який проявляє антиоксидантну активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до нових біологічно активних хімічних сполук, похідних з ряду 1-R-4-аріламіно-1,5дігідропірол-2-ону, з вираженою антиоксидантною активністю і можуть бути використані, як активна діюча речовина при одержанні лікарських засобів у різних лікарських формах.

Пошук нових вітчизняних, синтетичних, високоефективних, малотоксичних препаратів з антиоксидантною активністю є актуальною проблемою сучасної фармації.

У сучасній медичній практиці невідомі похідні 1-R-4-аріламіно-1,5дігідропірол-2-ону, які володіють антиоксидантною активністю.

Аналогом за хімічною структурою заявленої сполуки є 1-феніл-4-феніламіно-1,5-дігідропірол-2-он, 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.).

Аналогом за фармакологічною дією заявленої сполуки може бути токоферолу ацетат - синтетичний препарат вітаміну Є (Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. Т. 2. - М.: ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С.Б.Дивов, 2002. - С. 90.), який виявляє виражену антиоксидантну активність і вважається одним з найефективніших та найбезпечніших з групи антиоксидантів. При різноманітних патологічних процесах відбувається активація окислення ліпідів і накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в органах та тканинах. Оскільки токоферолу ацетат гальмує процеси ПОЛ, він використовується при різноманітних захворюваннях, таких як м'язові дистрофії, дерматоміозити, аміотрофічний боковий склероз і т.д.

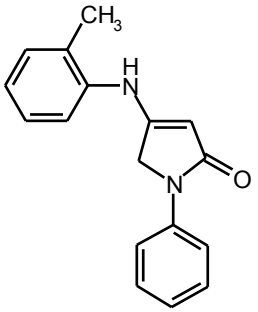
До недоліків токоферолу ацетата можна віднести складну технологію отримання даного лікарського засобу та можливість виникнення алергічних реакцій при застосуванні.

Завданням винаходу є створення нової хімічної сполуки з вираженою антиоксидантною активністю, що є нетоксичною і може бути використана як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу 1-феніл-4-о-толіламіно-1,5-дігідропірол-2-

(19) UA (11) 90547 (13) C2

ону(сполука I) індивідуальної хімічної сполуки загальної формули:



яка проявляє виражену антиоксидантну активність.

Заявлена сполука невідома з джерел інформації.

Заявлену речовину одержують шляхом взаємодії 1-фенілпіролідин-2,4-діону з орто-толуїдином у середовищі полярного чи неполярного розчинника (переважно ароматичного вуглеводню) у присутності кислотних каталізаторів (переважно n-толуолсульфокислоти, газу HCl, тощо). 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-спектрофотометрії та ^{1}H ЯМР-спектроскопії.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Для отримання 1-феніл-4-о-толіл1,5-дігідропірол-2-ону розчиняють 1,75 г (0,01 моль) 1-фенілпіролідин-2,4-діону в 50 мл бензолу, додають 1,1 мл (0,01моль) орто-толуїдина та 0,1 г n-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

$C_{17}H_{16}N_{20}$ М.м 264,33

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

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

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

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

Приклад 2.

Антиоксидантну активність заявленої сполуки (I) вивчали у порівнянні з токоферолом ацетатом за їх спроможністю блокувати процеси спонтанного та аскорбат-індукованого перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) in vitro при інкубації гомогенату печінки щурів при t=37°. Інкубацію проводили протягом 10 та 15 хвилин. Інтенсивність процесів ПОЛ оцінювали за накопиченням у середовищі інкубації ТБК- реактивних продуктів (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. В кн. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. -М.: Наука. 1972. - С. 241-243).

Результати досліду наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Антиоксидантна активність 1-феніл-4-о-толіламіно-1,5-дігідропірол-2-ону(сполуки I) у порівнянні з токоферолу ацетатом та контролем

Сполука	Спонтанне ПОЛ			Аскорбат-індуковане ПОЛ	
	Накопичення ТБК реактивних продуктів (нмоль/г)		Швидкість накопичення ТБК реактивних продуктів (нмоль/хвл.)	Накопичення ТБК реактивних продуктів за 10 хвл. інкубації (нмоль/г)	Швидкість накопичення ТБК реактивних продуктів (нмоль/хвл)
	10 хвл. інкубації	15 хвл. інкубації			
Сполука I	0,11±0,011*	0,13±0,017*	0,011	0,32±0,015*	0,032
Токоферолу ацетат	0,13±0,081*	0,28±0,030*	0,017	0,39±0,009	0,039
контроль	0,21±0,013	0,35±0,016*	0,023	0,42±0,015	0,042

* - p<0,05 відносно інтакту.

Аналіз даних таблиці 1 свідчить про те, що додавання заявленої сполуки до середовища інкубації у дозі, яка відповідає 0,5 мг/г печінки ефективно пригнічувало інтенсивність процесів як спонтанного, так і аскорбат-індукованого ПОЛ в усі досліджувані терміни. Заявлена сполука перевершує рівень антиоксидантної активності препарату порівняння - токоферола ацетата а також сповільняє швидкість накопичення ТБК-реактивних продуктів у середовищі інкубації у порівнянні з контролем. Отримані дані свідчать про наявність високої антиоксидантної активності 1-феніл-4-о-толіламіно-1,5-дігідропірол-2-ону.

Приклад 3.

Гостру токсичність заявленої сполуки вивчали з використанням стандартних загальноприйнятих

методів на білих мишах масою 18-20 г при одноразовому внутрішньошлунковому введенні сполуки у декількох дозах у діапазоні від 5000 мг/кг до 20000 мг/кг з метою знаходження середньосмертельної дози ($ЛД_{50}$). Для заявленої сполуки $ЛД_{50}$ дорівнює 21800 мг/кг.

Згідно з загальноприйнятою класифікацією токсичності речовин-1-феніл-4-о-толіламіно-1,5-дігідропірол-2-он (I), належить до VI класу відносно нешкідливих речовин ($ЛД_{50}$>15000 мг/кг).

Таким чином, заявлено нову хімічну сполуку - 1-феніл-4-о-толіламіно-1,5-дігідропірол-2-он, що проявляє виражену антиоксидантну активність і практично є нешкідливою. 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. Перелічені фактори дозволяють рекомендувати заявлену речовину в якості субстанції для розробки високоефективних лікарських засобів у різних лікарських фоформах.

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко Підписне Тираж 26 прим.

Міністерство освіти і науки України

Державний департамент інтелектуальної власності, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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