УКРАЇНА

(19) UA (11) 121484 (13) U

(51) МПК (2017.01)
C07D 487/00
C07B 43/00
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 05449**

(22) Дата подання заявки: **02.06.2017**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **11.12.2017**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **11.12.2017, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):
Демченко Сергій Анатолійович (UA),
Єрьоміна Ганна Олександрівна (UA),
Перехода Ліна Олексіївна (UA),
Таран Андрій Вікторович (UA),
Єрьоміна Зінаїда Горигорівна (UA),
Сич Ірина Анатоліївна (UA),
Демченко Анатолій Михайлович (UA)

(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

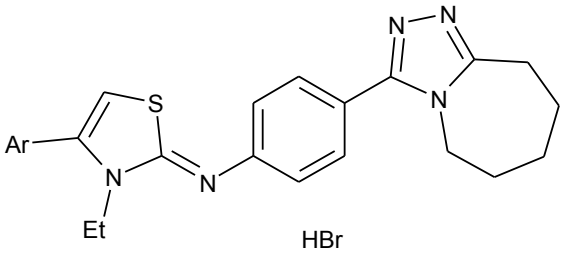
(54) ГІДРОБРОМІДИ (3-ЕТИЛ-4-АРИЛ-3Н-ТІАЗОЛ-2-ІЛІДЕН)-[4-(6,7,8,9-ТЕТРАГІДРО-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а]АЗЕПІН-3-ІЛ)ФЕНІЛ]АМІНУ, ЩО МАЮТЬ АНАЛЬГЕЗУЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ

(57) Реферат:

Гідроброміди(3-етил-4-арил-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну, де Ar=4-$CH_3C_6H_4$, 4-PhC_6H_4, 4-$EtOC_6H_4$, 3,4-CH_2OCH_2-C_6H_3, 4-BrC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, що мають анальгезуючі властивості.

UA 121484 U

Корисна модель належить до фармацевтичної хімії та медицини, зокрема до синтезу гідробромідів (3-етил-4-арил-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну формули:



,

де Ar=4-$CH_3C_6H_4$, 4-PhC_6H_4, 4-$EtOC_6H_4$, 3,4-CH_2OCH_2-C_6H_3, 4-BrC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, що мають анальгезуючу активність.

В останні роки пильну увагу до себе привертає проблема лікування болю, що обумовлено помітним зростанням хворих, особливо працездатного віку. Біль супроводжує багато захворювань внутрішніх органів і є однією з головних ознак запалення. З одного боку, біль розглядається як найважливіший захисно-пристосувальний механізм, з іншого - це причина страждань, часом тривалих і нестерпних, для мільярдів жителів нашої планети. Так, більше 70 % населення розвинених країн скаржиться на гострі і хронічні головні болі, близько 20 % дорослого населення і до 60-80 % осіб похилого віку обмежені в активному способі життя через біль, який супроводжують деформуючий остеоартроз. Незважаючи на великий арсенал фармакологічних засобів, у 30-70 % хворих не вдається повністю купірувати післяопераційні болі [1, 2]. При незначному болю та болю середньої інтенсивності застосовують ненаркотичні (неопіоїдні) анальгетики або їх поєднання з наркотичними анальгетиками з невисокою активністю, таких як кодеїн, дигідрокодеїн та ін. [3]. Арсенал сучасних анальгетиків досить широкий, однак призначення багатьох з них може супроводжуватися розвитком різних, в тому числі важких, небажаних побічних реакцій, що знижує якість життя пацієнтів і в більшості випадків обмежує їх застосування [4].

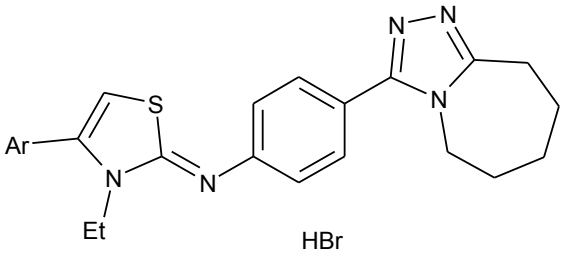
Аналогом заявлених сполук за фармакологічною дією є препарат кеторолак. Відомо, що у пацієнтів з гострою травмою кеторолак ефективніший за морфін, дія його триваліша, число побічних ефектів менше. Кеторолак не поступається у ефективності опіоїдному анальгетику меперидину за жовчної коліки. Не виявлено суттєвої різниці в ефективності кеторолаку та комбінованого анальгетика (кодеїн + парацетамол) у пацієнтів з болем в нижній частині спини. Співставна ефективність кеторолаку та морфіну і мепиридину була й після артроскопічних втручань. Кеторолак ефективніший лоноксикаму за стоматологічних операцій, отоларингологічних втручань [5-9].

Терапевтичний потенціал кеторолаку доведено для всіх галузей ургентної медицини, за ступенем анальгезії він переважає інші нестероїдні протизапальні препарати і належить до препаратів першої лінії для короткочасного лікування вираженого больового синдрому [10-12].

Водночас, не можна залишати без уваги прояви побічної дії такі, як нудота, блювота, диспепсія, анорексія, біль у животі, ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, кровотечі, перфорація виразки, діарея, закреп, гострий панкреатит, стоматит, гастрит, езофагіт, порушення функції печінки, сонливість, ейфорія, головний біль, тривожність, парестезії, брадикардія, бронхоспазм, кровотеча з післяопераційної рани, зниження швидкості згортання крові, гематоми, жіноче безпліддя, алергічні реакції, зниження слуху, порушення зору та ін. [11]

В основу корисної моделі поставлена задача пошуку нових біологічно активних сполук з анальгезуючою активністю.

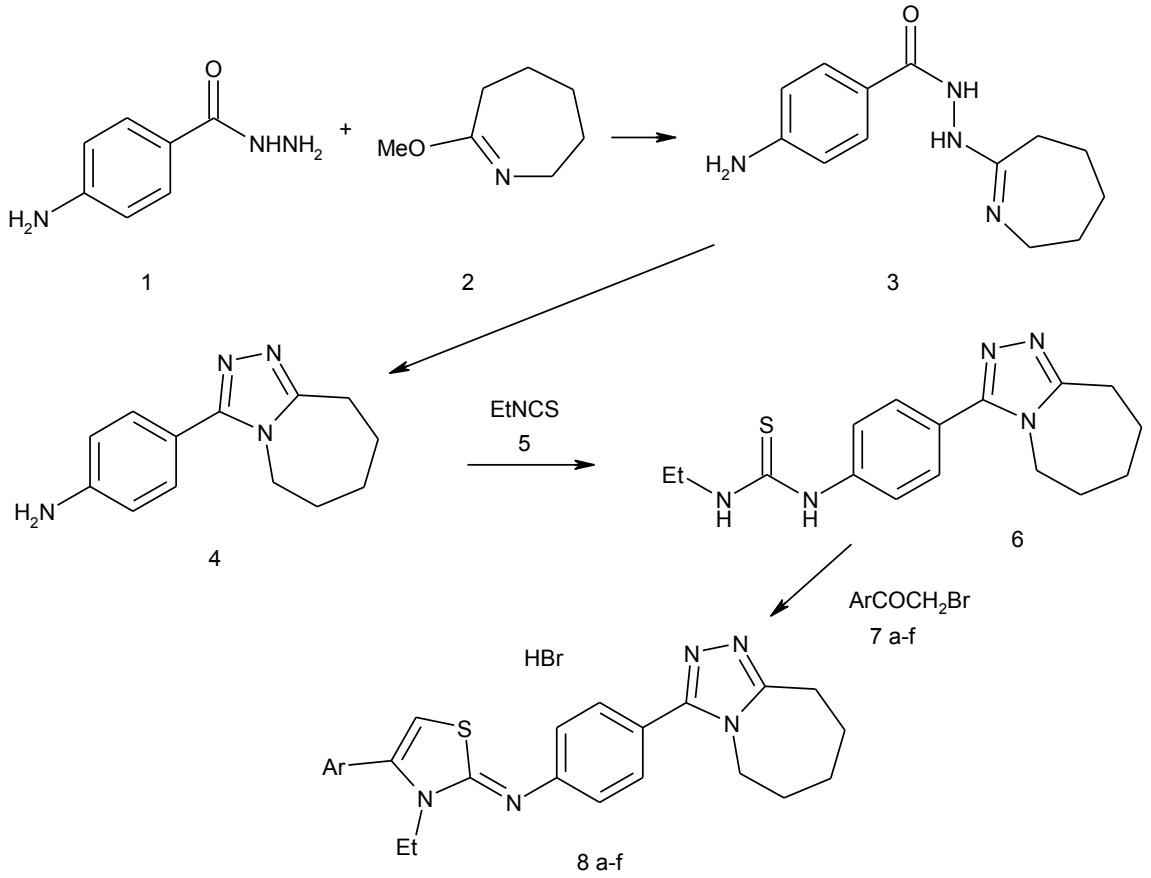
Поставлена задача вирішується шляхом одержання гідробромідів (3-етил-4-арил-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну формули:



,

де Ar=4-$CH_3C_6H_4$, 4-PhC_6H_4, 4-$EtOC_6H_4$, 3,4-CH_2OCH_2-C_6H_3, 4-BrC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, що мають анальгезуючі властивості.

Заявлені сполуки одержують відповідно до наступної схеми:



де 7, 8 Ar = a) 4-$CH_3C_6H_4$, b) 4-PhC_6H_4, c) 4-PhC_6H_4, d) 3,4-CH_2OCH_2-C_6H_3, e) 4-BrC_6H_4, f) 4-$NO_2C_6H_4$

Одержані цільові продукти 8 a-f - білі (8 a-e) та жовті (8 f) кристалічні речовини, розчинні у оцтовій кислоті, метанолі, етанолі, пропанолі-2; малорозчинні в воді.

Будова та чистота одержаних сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу та ^{1}H ЯМР-спектроскопії.

Корисна модель ілюструється прикладами.

2-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепін 2 одержано алкілуванням капролактаму диметилсульфатом за методом [13].

Приклад 1. Синтез 4-амінобензойної кислоти N^1-(4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіно-2-іл)гідразиду (3). Суміш 0,11 моль 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепіну (1) та 0,1 моль гідразиду 4-амінобензойної кислоти в 250 мл етанолу кип'ятили 1 годину. Після охолодження відфільтровували осад, що утворився, сушили. Вихід 18,5 г (75 %). Т.топл.=196-197 °С (з етанолу). Знайденого: N 22,5 $C_{13}H_{18}N_4O$. Розрахованого: N 22,8. Спектр ПМР (ДМСО-d_6): 1,50-1,61 (м, 6Н, $CH_2CH_2CH_2$), 2,43 (м, 2Н, CH_2), 3,20 (м, 2Н, CH_2), 5,43 (с, 2Н, NH_2), 6,50 та 7,59 (д-д, 4Н, C_6H_4), 6,76 (уш.с, 1Н, NH), 9,22 (уш.с, 1Н, NH).

Приклад 2. Синтез 4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніламіну (4). Кип'ятили розчин 12,3 г (0,05 моль) сполуки (3) в 50 мл крижаної оцтової кислоти 30 хвилин, після охолодження реакційну суміш виливали в 200 мл води з льодом. Відфільтровували осад, що утворився, сушили. Вихід - 9,46 г (83 %). Т.топл.=216-18 °С (з 2-пропанолу). Знайдено, %: N 24,8 $C_{13}H_{16}N_4$. Розрахованого: N 24.6. Спектр ПМР (ДМСО d_6): 1,64-1,82 (м, 611, $CH_2CH_2CH_2$), 2,91 (т, 2Н, CH_2), 3,95 (т, 211, CH_2), 5,42 (с, 2Н, NH_2), 6,68 та 7,17 (д-д, 4Н, C_6H_4).

Приклад 3. Синтез гідроброміду [3-етил-4-(пара-толіл)-3Н-тіазол-2-іліден]-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну (8а). До розчину 2,28 г (0,01 моля) 4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а|азепін-3-іл)феніламіну (4) в 80 мл сухого діоксану при перемішуванні додавали 957 мг (0.011 моля) етилізотіоціанату (5). Реакційну суміш кип'ятили протягом 30 хвилин. До одержаного розчину 1-етил-3-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]тіосечовини (6) без виділення з реакційної суміші додавали розчин 2,13 г (0,01 моля) 4-метилфенацилброміду (7 а) в 30 мл діоксану та кип'ятили ще 3 години. Розчинник випаровували при пониженому тиску, залишок кристалізували із

етанолу. Вихід - 3.47 г (68 %). Т.топл. =257-258 °С Знайдено, %: N 13,5, Br 15,4. $C_{25}H_{28}BrN_5S$. Розраховано, %: N 13,7, Br 15,7. Спектр ПМР (ДМСО-d_6): 1,14 (т, 3Н, CH_3), 1,78-1,88 (м, 6Н, $CH_2CH_2CH_2$), 2,39 (с, 3Н, CH_3), 3,14 (м, 211, CH_2), 3,88 (кв, 2Н, CH_2), 4,22 (м, 2Н, CH_2), 6,42 (с, 1Н, СН), 7,33 та 7,40 (д-д, 4Н, C_6H_4), 7,37 та 7,67 (д-д, 411, C_6H_4).

Приклад 4. Гідробромід [3-етил-4-(пара-дифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]амін (8b) одержували аналогічно до прикладу 3. 2,28 г (0,01 моля) 4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4)триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніламіну (4) та 2,75 г (0,01 моля) 4-фенілфенацилброміду (7 b). Вихід - 4,07 г (71 %). Т.топл.=187-188 °С (з пропанолу-2). Знайдено, %: N 12,5, Br 14,3. $C_{30}H_{30}BrN_5S$. Розраховано, %: N 12,2, Br 14,0. Спектр ПМР (ДМСО-d_6): 1,19 (т, 3Н, CH_3), 1,79-1.89 (м, 6Н, $CH_2CH_2CH_2$), 3,15 (м, 2Н, CH_2), 3,95 (кв, 2Н, CH_2), 4,23 (м, 2Н, CH_2), 6,53 (с, 1Н, СН), 7,38-7,86 (м, 13Н, ароматичні протони).

Приклад 5. Гідробромід [3-етил-4-(пара-етоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл] амін (8c) одержували аналогічно до прикладу 3. 2,28 г (0,01 моля) 4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніламіну (4) та 2,43 г (0,01 моля) 4-етоксифенацилброміду (7 с). Вихід - 3,51 г (65 %) Т.топл.=190-192 °С (з пропанолу-2). Знайдено, %: N 12,8, Br 14,7. $C_{26}H_{30}BrN_5OS$. Розраховано, %: N 13,0, Br 14,8. Спектр ПМР (ДМСО-d_6): 1,14 (т, 3Н, CH_3), 1,36 (т, 3Н, CH_3), 1,78-1,89 (м, 6Н, $CH_2CH_2CH_2$), 3,14 (м, 2Н, CH_2), 3,89 (кв, 2Н, CH_2), 4,10 (кв, 2Н, CH_2), 4,22 (м, 2Н, CH_2), 6,42 (с, 1Н, СН), 7,07 та 7,43 (д-д, 4Н, C_6H_4), 7,39 та 7,68 (д-д, 4Н, C_6H_4).

Приклад 6. Гідробромід [3-етил-4-(бензо[1,3]діоксол-5-їл)-тіазол-2-іліден]-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну (8d) був одержаний аналогічно прикладу 3 із 2,28 г (0,01 моля) 4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніламіну (4) та 2,43 г (0,01 моля) 1-бензо[1,3]діоксол-5-їл-2-брометанону (7 d). Вихід - 3,30 г (61 %). Т. топл=219-221 °С (з пропанолу-2). Знайдено, %: N 13,1, Br 14,6. $C_{25}H_{26}BrN_5O_2S$. Розраховано, %: N 13,0, Br 14,8. Спектр ПМР (ДМСО-d_6): 1,15 (т, 3Н, CH_3), 1,78-1,88 (м, 6Н, $CH_2CH_2CH_2$), 3,15 (м, 2Н, CH_2), 3,89 (кв, 2Н, CH_2), 4.22 (м, 2Н, CH_2), 6,13 (с, 2Н, OCH_2O), 6,41 (с, 1Н, СН), 6,97-7,11 (м, 3Н, C_6H_3), 7,37 та 7,67 (д-д, 4Н, C_6H_4).

Приклад 7. Гідробромід [3-етил-4-(пара-бромфеніл)-3Н-тіазол-2-ілі-ден]-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну (8e) одержували аналогічно до прикладу 3. 2,28 г (0,01 моля) 4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніламіну (4) та 2,78 г (0,01 моля) 4-бромфенацилброміду (7є). Вихід - 4,86 г (78 %) Т. топл.=202-203 °С (з етанолу). Знайдено, %: N 12,4, Br 27,5. $C_{24}H_{25}Br_2N_5S$. Розраховано, %: N 12,2, Br 27,8. Спектр ПМР (ДМСО-d_6): 1,14 (т, 3Н, CH_3), 1,79-1,89 (м, 6Н, $CH_2CH_2CH_2$), 3,16 (м, 2Н, CH_2), 3,90 (кв, 2Н, CH_2), 4,24 (м, 2Н, CH_2), 6,51 (с, 1Н, СН), 7,37 та 7,68 (д-д, 4Н, C_6H_4), 7,49 та 7,75 (д-д, 4Н, C_6H_4).

Приклад 7. Гідробромід [3-етил-4-(пара-нітрофеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну (8f) одержували аналогічно до прикладу 3. 2,28 г (0.01 моля) 4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,$2_9$4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніламіну (4) та 2,44 г (0,01 моля) 4-нітрофенацилбромілу (7 f). Вихід - 4,28 г (75 %). Т.топл.=256-257 °С (з диметилформаміду). Знайдено, %: N 15,3, Br 14,5. $C_24H_25BrN_6O_2S$. Розраховано, %: N 15,5, Br 14,8. Спектр ПМР (ДМСО-d_6): 1,16 (т, 3Н, CH_3), 1,77-1,88 (м, 6Н, $CH_2CH_2CH_2$), 3,12 (м, 2Н, CH_2), 3,90 (кв, 2Н, CH_2), 4,21 (м, 2Н, CH_2), 6,63 (с, 1Н, СН), 7,31 та 7,66 (д-д, 4Н, C_6H_4), 7,84 та 8,37 (д-д, 4Н, C_6H_4).

Приклад 8. Вивчення аналгетичної активності заявлених сполук здійснювали за тестом "Оцтові корчі", який проводили in vivo на білих мишах масою 20-25 гр. Цей тест спрямований на дослідження гострого вісцерального і соматичного глибокого болю [14]. Специфічну больову реакцію "корчі" методом хімічного подразнення очеревини (специфічна больова реакція, що супроводжується характерними рухами тварин і включає скорочення черевних м'язів, що чергуються з їх розслабленням, витягуванням задніх кінцівок і прогинання спини (Acetic acid-induced writhing test, "Writhing" test, Abdominal constriction test), викликали внутрішньоочеревинним введенням 0,6 % оцтової кислоти (0,1 мл / 10 г маси тіла) [15]. Критерієм ефективності при скринінгу слугувало зниження больової реакції не менше ніж на 50 % [16]. Досліджувані тестовані зразки вводили у вигляді водної суспензії з додаванням твіну-80 за 40 хвилин до введення 0.6 % оцтової кислоти у дозі 25 мг/кг. Як препарат порівняння використовували кеторолак у дозі 25 мг/кг виробництва Здоров'я, Україна.

Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при t°18-24 °С, вологості 50-60 %, природному світловому режимі "день-ніч", у пластикових клітках, на збалансованому харчовому раціоні відповідно до діючих норм. Дослідження проведені з дотриманням правил "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей" (Страсбург, 1986 р) [17].

Отримані експериментальні дані виражали через середнє та мінімальне і максимальне значення варіаційного ряду. Статистичний аналіз отриманих даних проводили із застосуванням непараметричного методу Крускала-Уоліса та критерію Вілкоксона Мана-Уїтні. Відмінності між контрольною та дослідними групами вважали статистично значущими при $p<0,05$, при рівні значущості $0,05<p<0,1$ вважали, що відмінності прямують до достовірних. Експериментальні дані обробляли за допомогою статистичної програми "Statistica, v. 6,0" та "Excel, 2007" [18, 19].

Результати дослідження наведені у Таблиці.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що статистично достовірно найвищу анальгезуючу активність виявили сполуки 8b і 8d - 58,61 % та 60,25 % відповідно, у той час як у препарату порівняння кеторолаку - 54,51 %. Сполуки 8a, 8c та 8f виявили помірну активність в межах 35,25-42,21 %. Сполука 8 є майже не проявила знеболювальної дії (13,93 %).

Таким чином, в експерименті на моделі "оцтові корчі" для більшості гідробромідів (3-етил-4-феніл-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну в дозі 25 мг/кг характерні виражені анальгезуючі властивості.

Таблиця

Анальгезуюча активність гідробромідів (3-етил-4-арил-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну в тесті "Оцтові корчі"

Сполука	Доза мг/кг	Кількість корчів M±m	Анальгезуюча активність, %
8a	25.0	28,2±1,36 */**	42,21
8b	25.0	19,4±0,81 *	60,25
8c	25.0	31,6±3,54 *	35,25
8d	25,0	20,2±1,98*	58,61
8e	25,0	42,0±5,64**	13,93
8f	25,0	30,4±1,63 */**	37,70
Контроль	-	48,8±1,8	-
Кеторолак	25,0	22,2±1,66*	54,51

Примітка: відмінності статистично значущі ($p < 0,05$): * - з групою контролю, ** - з групою препарату порівняння кеторолак

Предметом корисної моделі є гідроброміди (3-етил-4-арил-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну, що проявляють виражену анальгезуючу активність.

Заявлені сполуки одержують з використанням доступних хімічних реактивів за простим технологічним способом, який може бути здійснений в умовах хіміко-фармацевтичного підприємства на стандартному обладнанні.

Заявлені сполуки представляють інтерес для подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою створення на їх основі нових ефективних протизапальних засобів.

Джерела інформації:

1. Усенко Л.В. Современные аспекты рационального обезболивания в общеврачебной практике / Л.В. Усенко, Э.Э. Звартау, М.Л. Макарьянц // Провизор. - 2000. - № 7 - С. 36-37.

2. Викторов А.П. НПВЛС и фармакотерапия хронической боли: проблемы эффективности и безопасности // Раціональна фармакотерапія. - 2010. - № 4(17). - С. 5-12.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2012. - С. 151-187.

4. Щекина Е.Г. Механизмы действия и перспективы применения современных НПВС // Провизор. - 2007. - № 11. - С. 38-41.

5. Boyer K. Novel formulation of ketorolac tromethamine for intranasal administration: Preclinical safety evaluation / K. Boyer, P. McDonald, T.A. Zoetis // Int. J. Toxicol. - 2010. - № 29 (5). - P. 467-478.

6. Calmet J. Analgesic effect of intra-articular ketorolac in knee arthroscopy: comparison of morphine and bupivacaine / J. Calmet, C. Esteve, S. Boada et al. // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. - 2004. - № 12. - P. 552-555.

7. Innes G.D. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergancy department of acute pain / G.D. Innes, P. Groskerry, J. Worhigton et al. // J. Emerg Med. - 1998. - № 16. - P. 549-556.

8. Mattia C. Nimesulide: 25 years later / C. Mattia, S. Ciarcia, A. Muhindo et al. // Minerva Med. - 2010. - № 101 (4). - P. 285-293.

9. McGuire D.A., Sanders K., Hendricks S.D. Comparison of ketorolac and opioid analgesics in postoperative ACL reconstruction outpatient pain control // Arthroscopy. - 1993. - № 9. - P. 653-661.

10. Беловол А.Н. Нестероидные противовоспалительные препараты: фокус на кеторолак / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Мистецтво лікування. - 2012. - № 1. - С. 15-19.

11. Зайченко А.В. Клиничекая фармакология кеторолака. Что нового? / А.В. Зайченко, Э.В. Супрун, А.Ф. Пиминов // Аптека. - 2016. - № 11 (1032). - С. 1-5.

12. Кваша В.П., Легенький О. Г. Кеторолак, диклофенак и кетопрофен одинаково безопасны при лечении боли после обширных хирургических вмешательств // Регионарная анестезия и лечение острой боли. - 2013. - № 4 (7). - С. 35-43.

13. Граник В.Г. Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом / В.Г. Граник, А.М. Жидкова, Н.С. Курятов и др. // ХГС. - 1973. - № 11. - С. 1532-1535.

14. Бондаренко Д.А. In vivo модели для изучения анальгетической активности // Д.А. Бондаренко, И.А. Дьяченко, Д.И. Скобцов, А.Н. Мурашев / Биомедицина. - 2011. - № 2. - С. 84-94.

15. Yu Lu. The role of TRPV1 in different subtypes of dorsal root ganglion neurons in rat chronic inflammatory nociception induced by complete Freund's adjuvant / Lu Yu, Fei Yang, Hao Luo, Feng-Yu Liu et al. // Molecular Pain. - 2008. - 4:61. doi: 10.1186/1744-8069-4-61.

16. Gavva Narender R. AMG 9810 [(L)-3-(44-Butylphenyl)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4] dioxin-6-yl)acrylamide], a Novel Vanilloid Receptor 1 (TRPV1) Antagonist with Antihyperalgesic Properties / Narender R. Gavva, Ram i Tamir, Yusheng Qu et al. // The journal of pharmacology and experimental therapeutics. - 2005. - Vol. 313. - № 1. - P. 474-484.

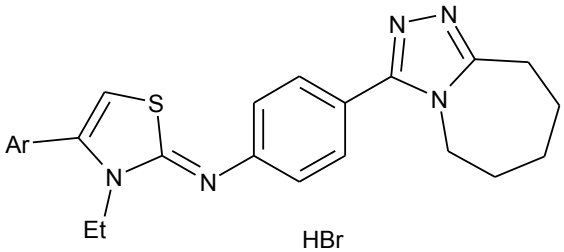
17. Надлежащая производственная практика лекарственных средств // Под ред. Н.А. Ляпунова и др. - К.: МОРИОН, 1999. - С.508-545.

18. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.: Моріон, 2001. 320 с.

19. Халафян А.А. STATISTIC A 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник. - М.: ООО "Бином-Пресс", 2007. - 512 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Гідроброміди (3-етил-4-арил-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну формули:



,

де Ar=4-$CH_3C_6H_4$, 4-PhC_6H_4, 4-$EtOC_6H_4$, 3,4-CH_2OCH_2-C_6H_3, 4-BrC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, що мають анальгезуючі властивості.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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