УКРАЇНА

(19) UA (11) 111015 (13) U

(51) МПК (2016.01)
C07B 43/00
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 04704**

(22) Дата подання заявки: **26.04.2016**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.10.2016**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.10.2016, Бюл.№ 20**

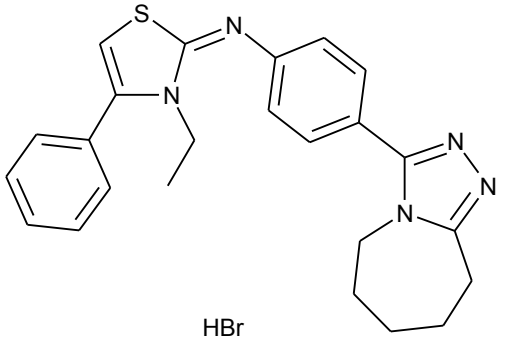
(72) Винахідник(и):
Демченко Сергій Анатолійович (UA),
Єрьоміна Ганна Олександрівна (UA),
Перехода Ліна Олексіївна (UA),
Ядловський Олег Євгенович (UA),
Бобкова Людмила Станіславівна (UA),
Демченко Анатолій Михайлович (UA)

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

(54) ГІДРОБРОМІД (3-ЕТИЛ-4-ФЕНІЛ-3Н-ТІАЗОЛ-2-ІЛІДЕН)-[4-(6,7,8,9-ТЕТРАГІДРО-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а] АЗЕПІН-3-ЇЛ)ФЕНІЛ]АМІНУ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ АНАЛЬГЕЗУЮЧУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

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



,

що проявляє анальгезуючу активність.

UA 111015 U

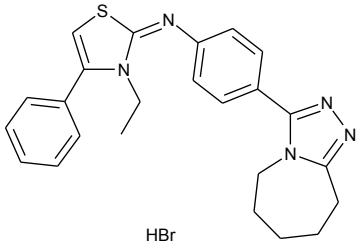
Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до синтезу нових біологічно активних хімічних сполук похідних тіазолу, і може бути використана як лікарська субстанція при створенні фармацевтичних препаратів з анальгезуючою активністю.

Аналогом заявленої сполуки за фармакологічною дією є препарат кеторолак [1]. Сполука з групи гетероциклічних похідних оцтової кислоти, є широко відомим знеболювальним нестероїдним протизапальним засобом та, зазвичай, використовується як анальгетик широкого спектра дії. Кеторолак може застосовуватися або у вигляді пігулок, або у вигляді розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій і є рацемічною сумішшю (S)-(-)-форми (активна) та (R)-(+)-форми. Також кеторолак використовується у вигляді очних крапель.

Кеторолак пригнічує активність циклооксигенази (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) та блокує синтез простагландинів. Подібно до інших анальгетиків, кеторолак проявляє ряд негативних побічних ефектів, а саме, з боку органів шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, гастралгія, диспепсія), з боку нервової системи (сонливість, головний біль, запаморочення) та інші. Також можливі прояви алергічних реакцій.

Задачею корисної моделі є одержання індивідуальної хімічної сполуки, що проявляє виражену анальгезуючу активність.

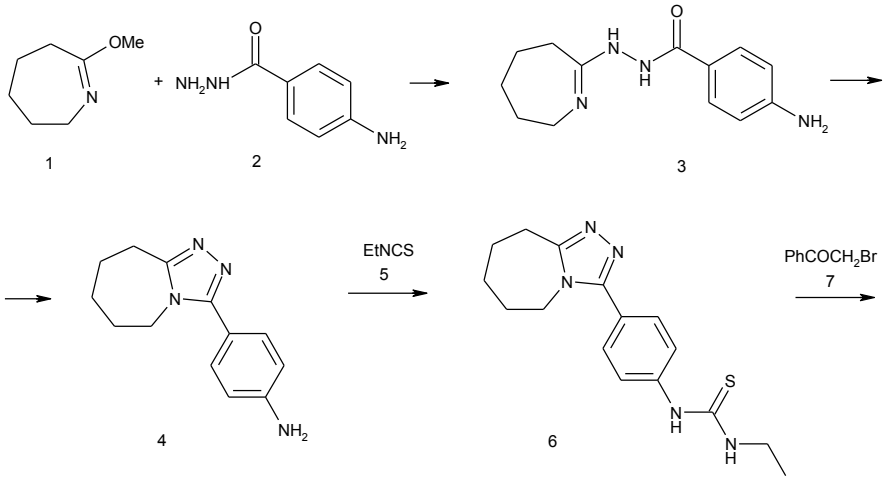
Поставлена задача вирішується шляхом одержання гідроброміду (3-етил-4-феніл-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)феніл]аміну формули:



,

що проявляє виражену анальгезуючу активність.

Заявлену сполуку одержують відповідно до схеми:



.

Отриманий цільовий продукт - білий кристалічний порошок без запаху, малорозчинний у воді та розчинний у полярних органічних розчинниках.

Корисна модель ілюструється прикладами:

Приклад 1. Одержання гідроброміду (3-етил-4-феніл-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)феніл]аміну.

Суміш 0,011 моль 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепіну (1) та 0,01 моль гідразиду 4-амінобензойної кислоти (2) нагрівають в 50 мл етанолу і кип'ятять протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, осад 4-амінобензойної кислоти N'-(4,5,6,7-тетрапдро-3Н-азепіно-2-їл)-гідразиду (3), що утворився, відфільтровують та сушать. 12,3 г (0,05 моль) одержаного 4-амінобензойної кислоти N'-(4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіно-2-їл)-гідразиду (3) кип'ятять у 50 мл крижаної оцтової кислоти протягом 30 хвилин. Після охолодження реакційну суміш виливають в 200 мл води з льодом. Осад 4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)феніламіну (4), що утворився, відфільтровують та сушать. До розчину 2,28 г (0.01 моля) 4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)феніламіну (4) в 80 мл сухого діоксану при перемішуванні додають 872 мг (0.01 моля) етилізотіоціанату (5). Реакційну суміш кип'ятять 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-їл)феніл]тіосечовини (6) без виділення з реакційної суміші додають розчин 1.99 г (0.01 моля) феніцил броміду (7) в 30 мл діоксану та кип'ятять ще 3 години. Розчинник випаровують при пониженому тиску, залишок кристалізують із суміші пропанол-2 - етанол (1:1).

Вихід - 3,13 г (63 %). Т.пл. = 233-35 °С.

Брутто-формула: $C_{24}H_{26}BrN_5S$.

Розраховано, %: N 14.1, Br 16,1.

Знайдено, %: N 14.4, Br 16,3.

Спектр ПМР (ДМСО-d6): 1,15 (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), 4,23 (м, 2Н, CH_2), 6,50 (с, 1Н, 5Н-тіазол), 7,41 та 7,69 (д-д, 4Н, C_6H_4), 7,54 (м, 5Н, Ph).

Приклад 2. Первинну оцінку анальгезуючої активності проведено на моделях термічної ("гаряча пластина") [2] та хімічної (оцтовокислі "корчі") [3] стимуляції.

Дослідження виконано на білих нелінійних мишах-самках, розпліднених у віварії ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМИ України" масою 20±2 г. Тварини утримувались на стандартному харчовому раціоні, отримували їжу та воду ad libitum.

Тест-речовини (заявлена речовина та речовина порівняння кеторолак) вводили тваринам у тест-дозі 25 мг/кг маси тіла внутрішньошлунково з використанням як розчинника водно-спиртової суміші (5 % спирту) з додаванням як емульгатора 5 % твіну-20. Об'єм отриманої водно-спиртової емульсії, що вводилася тваринам, не перевищував 0,2 мл на тварину.

У тесті "гарячої пластини" на приладі Hot-plate metter (Ugo Basile, Італія) тестування проводили на мишах (по 5 у групі), у яких вихідне значення латентного періоду реакції "облизування" лапки не перевищувало 20 с. Латентний період реакції в секундах вимірювали через 1 год. після введення тест-речовин. Розраховували процент зміни до вихідного латентного періоду реакції в кожній групі.

Моделювання вісцерального болю проводили шляхом внутрішньочеревинного введення мишам 0,6 % розчину оцтової кислоти із розрахунку 0,1 мл/10 г маси тіла через 1 год. після введення тваринам тест-речовин (дослідні групи, по 7 мишей у групі) або розчинника (контрольна група, 10 мишей в групі). Підрахунок кількості "корчів" проводили з 5 по 15 хв після введення оцтової кислоти. Вирахували процент інгібіції числа "корчів" у дослідних групах відносно контролю.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за методом Стьюдента. Достовірними вважали зміни при $P<0,05$.

Результати дослідження наведено в таблицях 1 і 2.

Таблиця 1

Анальгезуюча активність заявленої сполуки в тесті "гаряча пластина"

Речовина, шифр	Доза, мг/кг	Латентний період реакції, M ± m сек.		Процент зміни латентного періоду реакції, %
		Вихідне значення	60 хв	
Заявлена сполука	25,0	10,8±2,3	25,8±6,8	+139,25*
Кеторолак	25,0	8,72±1,10	15,4±1,2	+77,29*

Примітка: *P<0,05

Таблиця 2

Анальгезуюча активність заявленої сполуки в тесті "оцтовокислі корчі"

Речовина, шифр	Доза, мг/кг	Число "корчів" в контролі: M±m	Число "корчів" в досліді: M±m	Процент інгібіції числа "корчів", %
Заявлена сполука	25,0	27,2±2,0	7,02±2,01	-74,26*
Кеторолах	25,0	27,2±2,0	10,6±2,7	-61,02*

Примітка: *P<0,05

Згідно з даними таблиці 1, в тесті "гаряча пластина" у дозі 25,0 мг/кг анальгезуюча активність гідроброміду (3-етил-4-феніл-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)феніл]аміну складає 139,25 % зміни латентного періоду реакції, в той час як у кеторолаку 77,29 %, тобто заявлена сполука змінює латентний період реакції на 61,96 % більше, ніж кеторолак.

Дані таблиці 2 демонструють, що в тесті "оцтовокислі корчі" у дозі 25,0 мг/кг процент інгібіції числа "корчів" складає 74,26 % для гідроброміду (3-етил-4-феніл-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)феніл]аміну та 61,02 % для кеторолаку, відповідно. Таким чином, процент інгібіції числа "корчів" у заявленій сполуці на 13,24 % більше, ніж у кеторолаку.

Аналіз даних таблиць 1 та 2 свідчить про більш високу анальгезуючу активність гідроброміду (3-етил-4-феніл-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)феніл]аміну порівняно з кеторолаком.

Предметом корисної моделі є індивідуальна хімічна сполука: гідробромід (3-етил-4-феніл-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)феніл]аміну, що проявляє виражену анальгезуючу активність.

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

Заявлена сполука представляє інтерес для подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою створення на їх основі нових ефективних анальгетичних засобів.

Джерела інформації:

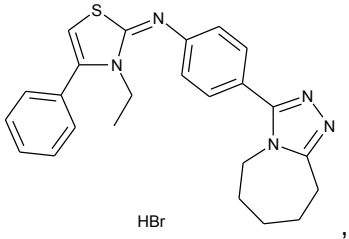
1 Машковский М. Д. Лекарственные средства.-15-е изд. - М.: Новая Волна, 2005. - С. 162. - 1200 с.

2 Komlos E., Porsresr J., Knole J. Morfin-prostigmin synergismus // Az. Acta. Phisiologica. Acad. Scient. Hungaricae.-1950. - № 1.- P. 77-83.

3 Wood R. L. Animal models in analgesic testing // Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical perspectives. Kuhar M, Pasternak J. (Eds) Raven Press / New-York.-1941. - V.42. - P. 74.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

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



,

що проявляє анальгезуючу активність.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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

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