



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119273** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

A61P 29/00

C07D 223/14 (2006.01)

C07D 223/32 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2017 05436**

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

(24) Дата, з якої є
чинними права на
винахід: **27.05.2019**

(41) Публікація
відомостей про
заявку: **10.11.2017, Бюл.№
21**

(46) Публікація
відомостей про
видачу патенту: **27.05.2019, Бюл.№
10**

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

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

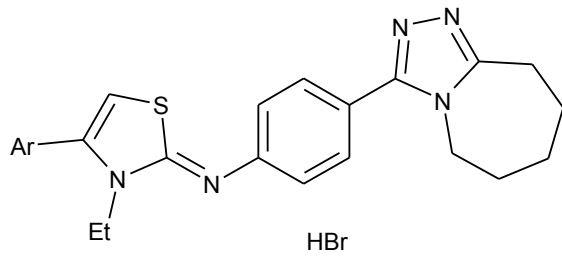
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
National Center for Biotechnology Information.
PubChem Compound Database; CID=44788673,
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44788673>
CID=44788672,
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44788672>
CID=44788644,
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44788644>
CID=44788643,
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44788643>
CID=18558501,
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18558501>
CID=44788646,
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44788646>
UA 111015 U; 25.10.2016
Синтез та аналіз властивості похідних (3-аллїл-4-арил-3Н-тіазол-2-їліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]азепін-3-їл)феніл]амінів / С. А. Демченко, Л. О. Перехода, Т. А. Бухтіарова, Л. С. Бобкова // Фармацевтичний журнал. - 2017. - № 1. - С. 67-73

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 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 ЯК СПОЛУК, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

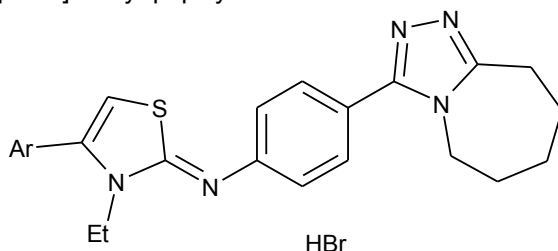
Винахід стосується застосування гідробромідів (3-етил-4-арил-3Н-тіазол-2-їліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]азепін-3-їл)феніл]аміну формули:

UA 119273 C2



де Ar=4-CH₃C₆H₄, 4-PhC₆H₄, 4-EtOC₆H₄, 3,4-CH₂OCH₂-C₆H₃, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄,
як сполук, що проявляють анальгетичну активність.

Винахід 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]тріазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну формули:



5 де Ar=4-CH₃C₆H₄, 4-PhC₆H₄, 4-EtOC₆H₄, 3,4-CH₂OCH₂-C₆H₃, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, що мають анальгезуючу активність.

В останні роки пильну увагу до себе привертає проблема лікування болю, що обумовлено помітним зростанням хворих, особливо працездатного піку. Біль супроводжує багато захворювань внутрішніх органів і є однією з головних ознак запалення. З одного боку, біль розглядається як найважливіший захисно-приспосувальний 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 (неопіодні) 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].

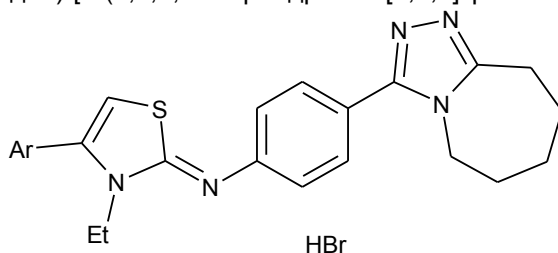
Аналогом заявлених сполук за фармакологічною дією є препарат кеторолак. Відомо, що у пацієнтів з гострою травмою кеторолак ефективніший за морфін, дія його триваліша, число побічних ефектів менше. Кеторолак не поступається у ефективності опіоїдному анальгетику меперидину за жовчної коліки. Не виявлено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

30 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, запор, 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]

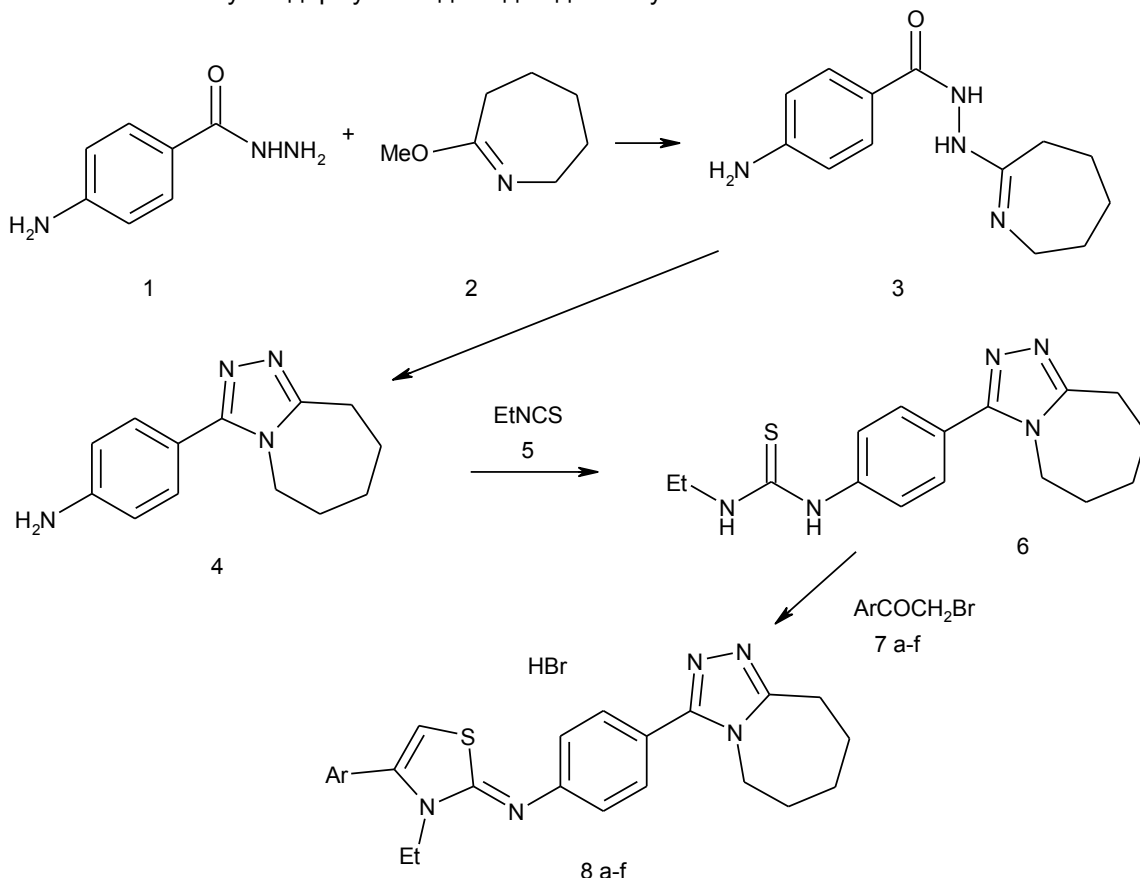
40 В основу винаходу поставлена задача пошуку нових біологічно активних сполук з анальгезуючою активністю.

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



45 де Ar=4-CH₃C₆H₄, 4-PhC₆H₄, 4-EtOC₆H₄, 3,4-CH₂OCH₂-C₆H₃, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, що мають анальгезуючі властивості.

Заявлені сполуки одержують відповідно до наступної схеми:



де 7,8 Ar= а) 4-CH₃C₆H₄, б) 4-PhC₆H₄, в) 4-EtOC₆H₄, г) 3,4-CH₂OCH₂-C₆H₃, д) 4-BrC₆H₄, е) 4-NO₂C₆H₄.

5 Одержані цільові продукти 8a-f- білі (8a-e) та жовті (8f) кристалічні речовини, розчинні у оцтовій кислоті метанол, етанол, пропанол-2; мало розчинні в воді.

Будова та чистота одержаних сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу та ¹H ЯМР-спектроскопії. Винахід ілюструється прикладами.

10 2-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепін 2 одержано алкілуванням капролактаму диметилсульфатом за методом [13].

Приклад 1

15 Синтез 4-амінобензойної кислоти N¹-(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). Знайдено, %: N-22,5 C₁₃H₁₈N₄O. Розраховано, %: N-22,8. Спектр ПМР (ДМСО-d₆): 1,50 1,61 (м, 6Н, CH₂CH₂CH₂), 2,43 (м, 2Н, CH₂), 3,20 (м, 211, CH₂), 5,43 (с, 2Н, NH₂), 6,50 та 7,59 (д-д, 4Н, C₆H₄), 6,76 (уш.с, 1Н, NH), 9,22 (уш.с, 1Н, NH).

Приклад 2

20 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 C₁₃H₁₆N₄. Розраховано, % N-24,6. Спектр ПМР (ДМСО-d₆): 1,64-1,82 (м, 6Н, CH₂CH₂CH₂), 2,91 (т, 2Н, CH₂), 3,95 (т, 2Н, CH₂), 5,42 (с, 2Н, NH₂), 6,68 та 7,17 (д-д, 4Н, C₆H₄)

Приклад 3

30 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. C₂₃H₂₈BrN₅S. Розраховано, %: N-13,7, Br-15,7. Спектр ПМР (ДМСО-d6): 1,14 (т, 3H, CH₃), 1,78-1,88 (м, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2,39 (с, 3H, CH₃), 3,14 (м, 2H, CH₂), 3,88 (кв, 2H, CH₂), 4,22 (м, 2H, CH₂), 6,42 (с, 1H, CH), 7,33 та 7,40 (д-д, 4H, C₆H₄), 7,37 та 7,67 (д-д, 4H, C₆H₄).

Приклад 4

Гідробромід [3-етил-4-(пара-дифеніл)-5H-тіазол-2-іліден]-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[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-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніламіну (4) та 2,75 г (0,01 моля) 4-фенілфенацилброміду (7b). Вихід - 4,07 г (71 %). Т.топл.=187-188 °С (з пропанолу-2). Знайдено, %: N 12,5, Br 14,3. C₃₀H₃₀BrN₅S. Розраховано, %: N 12,2, Br 14,0. Спектр І МР (ДМСО-d6): 1,19 (т, 3H, CH₃), 1,79-1,89 (м, 6H, CH₂CH₂CH₂), 3,15 (м, 2H, CH₂), 3,95 (кв, 2H, CH₂), 4,23 (м, 2H, CH₂), 6,53 (с, 1H, CH), 7,38-7,86 (м, 13H, ароматичні протони).

Приклад 5

Гідробромід [3-етил-4-(пара-етоксіфеніл)-5H-тіазол-2-іліден]-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]амін (8с) одержували аналогічно до прикладу 3. 2,28 г (0,01 моля) 4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніламіну (4) та 2,43 г (0,01 моля) 4-етоксифенацилброміду (7с). Вихід - 3,51 г (65 %) Т.топл.=190-192 °С (з пропанолу-2). Знайдено, %: N-12,8, Br 14,7. C₂₆H₃₀BrN₅OS. Розраховано, %: N-13,0, Br-14,8. Спектр ПМР (ДМСО-d6): 1,14 (т, 3H, CH₃), 1,36 (т, 3H, CH₃), 1,78-1,89 (м, 6H, CH₂CH₂CH₂), 3,14 (м, 2H, CH₂), 3,89 (кв, 2H, CH₂), 4,10 (кв, 2H, CH₂), 4,22 (м, 2H, CH₂), 6,42 (с, 1H, CH), 7,07 та 7,43 (д-д, 4H, C₆H₄) 7,39 та 7,68 (д-д, 4H, C₆H₄).

Приклад 6

Гідробромід [3-етил-4-(бензо[1,3]діоксол-5-іл)-3H-тіазол-2-іліден]-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[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-5H-[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-іл-2-брометанону (7d). Вихід - 3,30 г (61 %). Т. топл.= 219-221 °С (з пропанолу-2). Знайдено, %: N-13,1, Br-14,6. C₂₅H₂₆BrN₅O₂S. Розраховано, %: N-13,0, Br 14,8. Спектр ПМР (ДМСО-d6): 1,15 (т, 3H, CH₃), 1,78-1,88 (м, 6H, CH₂CH₂CH₂), 3,15 (м, 2H, CH₂), 3,89 (кв, 2H, CH₂), 4,22 (м, 2H, CH₂), 6,13 (с, 2H, OCH₂O), 6,41 (с, 1H, CH), 6,97-7,1 1 (м, 3H, C₆H₃), 7,37 та 7,67 (д-д, 4H, C₆H₄).

Приклад 7

Гідробромід [3-етил-4-(пара-бромфеніл)-3H-тіазол-2-іліден]-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну (8с) одержували аналогічно до прикладу 3. 2,28 г (0,01 моля) 4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніламіну (4) та 2,78 г (0,01 моля) 4-бромфенацилброміду (7с). Вихід - 4,86 г (78 %) Т. топл.=202-203 °С (з етанолу). Знайдено, %: N-12,4, Br-27,5. C₂₄H₂₅Br₂N₅S. Розраховано, %: N-12,2, Br-27,8. Спектр ПМР (ДМСО-d6): 1,14 (т, 3H, CH₃), 1,79-1,89 (м, 6H, CH₂CH₂CH₂), 3,16 (м, 2H, CH₂), 3,90 (кв, 2H, CH₂), 4,24 (м, 2H, CH₂), 6,51 (с, 1H, CH), 7,37 та 7,68 (д-д, 4H, C₆H₄), 7,49 та 7,75 (д-д, 4H, C₆H₄).

Приклад 8

Гідробромід [3-етил-4-(пара-нітрофеніл)-3H-тіазол-2-іліден]-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[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-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніламіну (4) та 2,44 г (0,01 моля) 4-нітрофенацилброміду (7 f). Вихід - 4,28 г (75 %). Т. топл.= 256-257 °С (з диметилформаміду). Знайдено, %: N 15,3, Br 14,5. C₂₄H₂₅BrN₆O₂S. Розраховано, %: N-15,5, Br-14,8. Спектр ПМР (ДМСО-d6): 1,16 (т, 3H, CH₃), 1,77-1,88 (м, 6H, CH₂CH₂CH₂), 3,12 (м, 2H, CH₂), 3,90 (кв, 2H, CH₂), 4,21 (м, 2H, CH₂), 6,63 (с, 1H, CH), 7,31 та 7,66 (д-д, 4H, C₆H₄), 7,84 та 8,37 (д-д, 4H, C₆H₄).

Приклад 9

Вивчення анальгетичної 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.

5 Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при $t^{\circ}18-24^{\circ}C$, 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].

10 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 1.

15 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 препараті порівняння кеторолаку - 54,51 %. Сполуки 8a, 8c та 8 f виявили помірну активність в межах 35,25-42,21 %. Сполука 8e майже не проявила знеболювальної дії (13,93 %).

20 Таким чином, в експерименті на моделі "оцтові корчі" для більшості гідробромідів (3-етил-4-феніл-5Н-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 1

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

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

25 Предметом винаходу 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:

35 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. НПВС и фармакотерапия хронической боли: проблемы эффективности и безопасности //Рациональна 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.

40 4. Щекіна 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: Prclinical 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 emergency department of acute pain /G.I. Innes, P. Groskerry, J. Worhigton et al. //J. Emerg Mcd. - 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. McGuirc 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.П. Нестероидные противовоспалительные препараты: фокус на кеторолак /А.П. Беловол, И.И. Князькова //Мистецтво лікування. 2012. - № 1. - С. 15-19.

11. Зайченко А.В. Клиническая фармакология кеторолака. Что нового? /Л.В. Зайченко, Э.В. Супрун, Л.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 //Региональная 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 Narendra R. AMG 9810 [(E)-3-(4-t-Butylphenyl)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4] dioxin-6-yl)acrylamide], a Novel Vanilloid Receptor 1 (TRPV1) Antagonist with Antihyperalgesic Properties /Narendar R. Gavva, Rami Tamir, Yusheng Qu et al. //The journal of pharmacology and experimental therapeutics. - 2005. - Vol. 313. - № 1. - P. 474-484.

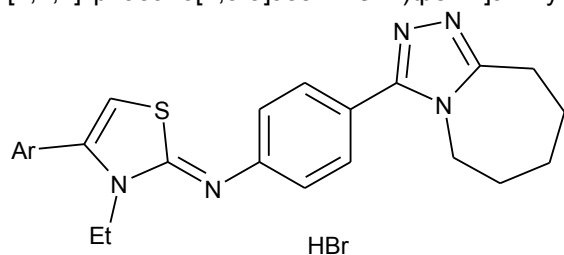
17. Надлежащая производственная практика лекарственных средств //Под ред. П.А. Ляпунова и др. - К.: МОРИОН, 1999. - С. 508-545.

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. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник. МЛ: ООО "Бином-Пресс", 2007. - 512 с.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

Застосування 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:



40 де Ar=4-CH₃C₆H₄, 4-PhC₆H₄, 4-EtOC₆H₄, 3,4-CH₂OCH₂-C₆H₃, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, як сполук, що проявляють анальгетичну активність.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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