



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121854** (13) **C2**

(51) МПК (2020.01)

C07B 43/00**C07D 249/08** (2006.01)**A61K 31/427** (2006.01)

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2016 04706****(22)** Дата подання заявки: **26.04.2016****(24)** Дата, з якої є чинними
права на винахід: **10.08.2020****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **10.11.2017, Бюл.№ 21****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.08.2020, Бюл.№ 15****(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)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

1. INTRODUCTION OF SELENIUM TO
HETEROCYCLIC COMPOUNDS. PART III.
SYNTHESIS OF 4-THIAZOLINE-2-
SELENONES FROM 4-THIAZOLINE-2-
THIONES AND 2-IMINO-4-THIAZOLINES.
Korohoda, Maria Jolanta [Polish Journal of
Chemistry, 1983, vol. 57, # 7/8/9, p. 875 - 880]
No titleHampel,W.; Mueller,I. [Journal fur
praktische Chemie (Leipzig 1954), 1969, vol.
311, p. 684 - 686]
No titleDash; Mahapatra [Journal and
Proceedings of the Institution of Chemists
(India), 1967, vol. 39, # 4, p. 178,179-
182][Chem.Abstr., 1968, vol. 68, # 68924p]
Машковский М.Д. Лекарственные средства.
- 15-е изд. - М.: Новая Волна, 2005. - С. 162.
- 1200 с.

RU2183451, C2, 20.06.2002

(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-ІЛ)ФЕНІЛ]АМІНУ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ АНАЛГЕЗИВНУ 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-іл)феніл]аміну, що проявляє аналгезивну активність.

UA 121854 C2

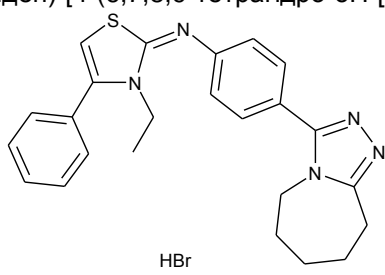
Винахід належить до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до синтезу нових біологічно активних хімічних сполук похідних тiazолу, і може бути використаний як лікарські субстанції при створенні фармацевтичних препаратів з анальгезивною активністю.

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.

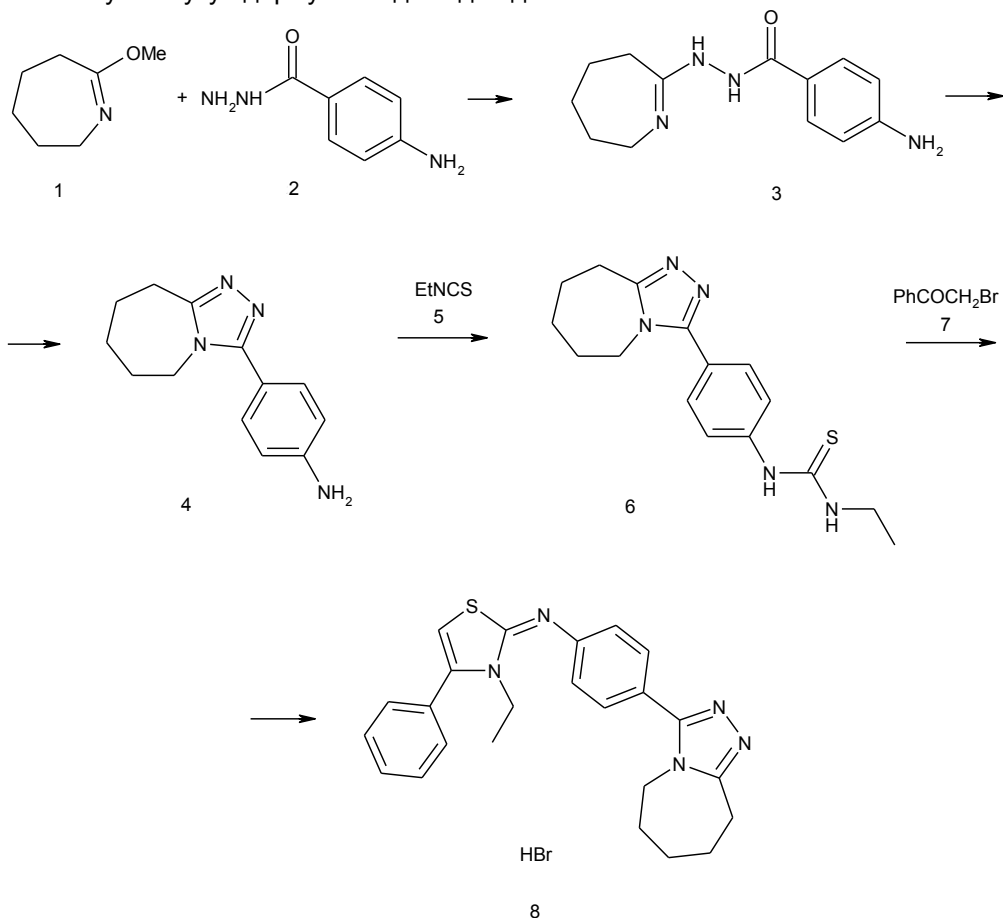
Задача винаходу є одержання індивідуальної хімічної сполуки, що проявляє виражену анальгезивну активність.

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



що проявляє виражену анальгезивну активність.

Заявлену сполуку одержують відповідно до схеми:



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

Винахід пояснюється 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-іл)феніл]аміну.

Суміш 0,011 моль 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепіну (1) та 0,01 моль гідразида 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 N¹-(4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіно-2-іл)-гідразида (3), що утворився, відфільтровують та сушать. 12,3 г (0,05 моль) одержаного 4-амінобензойної кислоти N¹-(4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіно-2-іл)-гідразида (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-іл)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-іл)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-іл)феніл]тіосечовини (6) без виділення з реакційної суміші додають розчин 1,99 г (0,01 моля) феніцилброміду (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.

Бруто-формула: C₂₄H₂₆BrN₅S.

Розраховано, %: N 14,1, Br 16,1.

Знайдено, %: N 14,4, Br 16,3.

Спектр ПМР (ДМСО-d₆): 1,15 (т, 3Н, CH₃), 1,79-1,89 (м, 6Н, CH₂CH₂CH₂), 3,16 (м, 2Н, CH₂), 3,90 (кв, 2Н, CH₂), 4,23 (м, 2Н, CH₂), 6,50 (с, 1Н, 5Н-тіазол), 7,41 та 7,69 (д-д, 4Н, C₆H₄), 7,54 (м, 5Н, Ph).

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

Дослідження виконано на білих нелінійних мишах-самках, розпліднених у віварії ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН 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 "облизання" 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. Виразували 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.

Таблица 1

Аналгезивна активність заявленої сполуки в тесті "гаряча пластина"

Речовина, шифр	Доза, мг/кг	Латентний період реакції, М±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

Таблица 2

Аналгезивна активність заявленої сполуки в тесті "оцтовокислі корчі"

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

Примітка: *P<0,05

5 Згідно з даними таблиці 1, в тесті "гаряча пластина" у дозі 25,0 мг/кг аналгезивна активність гідроброміду (3-етил-4-феніл-3Н-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]азепін-3-іл)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.

10 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]тріазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну та 61,02 % для кеторолаку, відповідно. Таким чином, процент інгібіції числа "корчів" у заявленій сполуки на 13,24 % більше, ніж у кеторолаку.

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

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

20 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.

25 Джерела інформації:

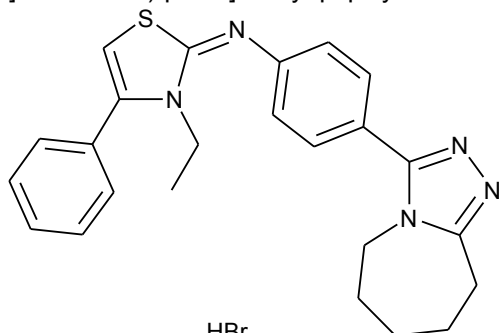
1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд. - М.: Новая Волна, 2005. - С. 162. – 1200 с.

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

30 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 ВИНАХОДУ

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



HBr

5

що проявляє анальгезивну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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