



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **137528** (13) **U**
(51) МПК (2019.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 29/00
A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

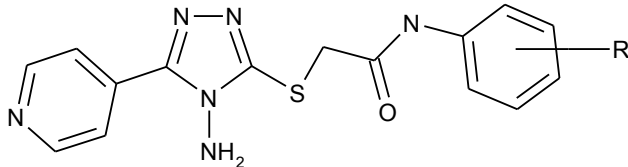
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2019 03852</p> <p>(22) Дата подання заявки: 15.04.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.10.2019</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.10.2019, Бюл.№ 20</p>	<p>(72) Винахідник(и): Сирова Ганна Олегівна (UA), Чаленко Наталія Миколаївна (UA), Демченко Анатолій Михайлович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр-кт Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)</p> <p>(74) Представник: Голданська Анна Вадимівна</p>
--	--

(54) ПОХІДНІ 4-АМІНО-5-(ПІРИДИН-4-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ(4Н)-3-ІЛ-ТІОАЦЕТАМІДІВ, ЯКІ ПРОЯВЛЯЮТЬ АНАЛЬГЕТИЧНУ ТА АНТИЕКСУДАТИВНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

Похідні 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол(4Н)-3-іл-тіоацетамідів загальної формули:

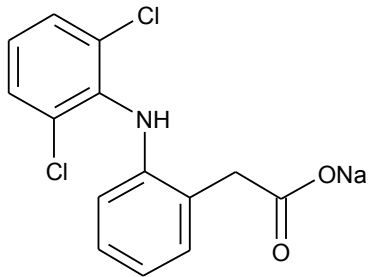


де: R=H або R=4-OMe,
які проявляють анальгетичну та антиексудативну активність.

UA 137528 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до синтезу індивідуальних хімічних сполук у ряду похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол(4Н)-3-іл-тіоацетамідів, які проявляють антиексудативну та анальгетичну активність.

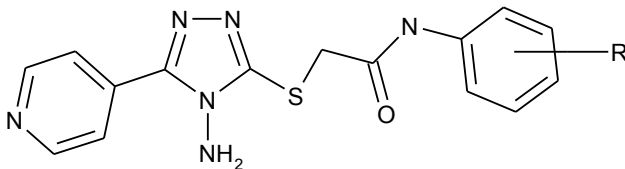
За препарат порівняння вибрано диклофенак натрію [натрієва сіль 2-(2,6-дихлорфеніл-аміно)-фенілоцтової кислоти], речовину, яка чинить виражену протизапальну, анальгетичну та жарознижувальну дію. Застосовується при запальних захворюваннях суглобів (ревматоїдний артрит, ревматизм, анкілозуючий спондиліт, подагра); невралгіях, міалгіях, тендовагінітах, посттравматичних, післяопераційних больових синдромах; запальних захворюваннях ЛОР-органів [Компендіум 2015 Лекарственные препараты / Под ред. В.П. Коваленко. - К., 2015].
 10 Сполука має загальну формулу:



Головним недоліком препарату є наявність побічної дії, а саме ерозійно-виразкові ураження, кровотеча у травневому тракті. У комплексному лікуванні виникає необхідність призначення хворому одночасно декількох лікарських засобів з моноспрямованою фармацевтичною дією, внаслідок чого загальна побічна дія підсилюється.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення нових хімічних сполук, що проявляють антиексудативну та анальгетичну активність.

Поставлену задачу вирішують шляхом синтезу похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол(4Н)-3-іл-тіоацетамідів загальної формули:



25 де: R=H або R=4-OMe.

які проявляють анальгетичну та антиексудативну активність.

Технічний ефект корисної моделі, а саме створення нових хімічних сполук, що проявляють антиексудативну та анальгетичну активність, обумовлений синергізмом складових засобів, які заявляється.

30 Антиексудативна (АеА) та анальгетична активність (Ана) похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол(4Н)-3-іл-тіоацетамідів встановлена експериментально.

Для вивчення АеА та Ана були проведені дослідження, задачею яких була порівняльна оцінка дії похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол(4Н)-3-іл-тіоацетамідів з референт-препаратом - диклофенаком натрію.

35 Досліди виконувались та дози препаратів підбирались згідно існуючих рекомендацій [Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / за редакцією О.В. Стефанова. - Київ, 2001. - 527 с.]. Перерахунок з доз людини на щурів здійснено із використанням коефіцієнту видової чутливості за Рыболовлевим Ю.Р. [Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. -1979. - № 6.- С. 1513-1516].

АеА та Ана вищенаведених речовин вивчалася на білих щурах-самцях за допомогою експериментальної моделі формалінового набряку.

45 Тварини були поділені на 4 групи по 6 тварин у кожній групі. В даному досліді у тварин викликали асептично-ексудативне запалення шляхом субплантарного введення у задню лапу 0,1 мл 2 % розчину формаліну. Тварини 1-ї групи були контролем, їм однократно перорально внутрішньошлунково вводили 3 % крохмальний слиз (2 мл на 200 г ваги тіла тварини) за 1

годину до розвитку максимального набряку. Аналогічно вводили вперше синтезовані сполуки та референс-препарат тваринам 2-ї - 4-ї груп однократно перорально внутрішньошлунково у вигляді 0,1 % завесу на 3 % крохмальному слизу: тваринам 2-ї і 3-ї групи похідні 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол(4Н)-3-іл-тіоацетамідів відповідно R=H (2-га група); R=4-OMe (3-тя група) в дозі 10 мг на 1 кг ваги тварини; 4-ї групи - диклофенак натрію (0,1 % завес) в дозі 8 мг на 1 кг ваги тварини.

Оцінку АеА проводили за допомогою цифрового плетизмографу, об'єм лапи щурів вимірювали до введення препаратів та на фоні максимального набряку через 4 години після моделюючої ін'єкції формаліну [Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / за редакцією О.В. Стефанова. - Київ. 2001. - 527 с.].

Збільшення набряку виражали у мілілітрах. Відсоток пригнічення запалення розраховували за формулою:

$$\% \text{ пригнічення запалення} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \cdot 100\%$$

де: V_k - об'єм лапи у контролі мінус вихідний об'єм цієї лапи до набряку, мл;

V_o - об'єм лапи, яка набрякла в досліді мінус вихідний об'єм цієї лапи, мл.

Результати вивчення антиексудативної дії речовин представлено у таблиці 1.

Таблиця 1

Антиексудативна активність похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол(4Н)-3-іл-тіоацетамідів та референт - препарату

№ з/п	Група	Початковий об'єм лапи, мл	Об'єм лапи через 4 години після моделювання набряку, мл	Пригнічення набряку (АеА), %
1.	Контрольна патологія	0,58±0,012	0,76±0,032	-
2.	R=H	0,58±0,033	0,61±0,027	83,33
3.	R=4-OMe	0,6±0,05	0,62±0,03	88,88
4.	Диклофенак натрію	0,57±0,03	0,67±0,51	44,00

Відомо, що поєднання таких фармакодинамічних складових, як протизапальний і противобольовий ефекти, є доцільним при лікуванні запальних процесів, тому нами вивчено АНА синтезованих сполук.

Оцінку АНА проводили на приладі вимірювання порогу тактильної чутливості методом фон Фрея з використанням алгезиметра (ІІТС Life Science (США)).

Суть експерименту полягала у дії наконечником сенсору на задню лапу тварини в області центральної складки. Відсмикування лапи при цьому реєструвалося як відповідь на подразнення. Виміри порогу тактильної чутливості болю проводили в грамах перед та через 4 години після субплантарного введення флогогену (формаліну). Досліджувані сполуки та референс-препарат при вивченні АНА вводилися аналогічно вивченню АеА. Отримані дані перераховували у відсоток активності за формулою [Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity of diospyros cordifolia extract / S. Das, P. K. Haldar, G. Pramanik et al. // J. Tradit. Complement. Altern. Med. - 2011. - Vol. 1, № 8. - P. 11-14.]:

$$АНА = \frac{\Delta H_k - \Delta H_d}{\Delta H_k} \cdot 100\%$$

де АНА - анальгетична активність (%);

ΔH_k - навантаження на лапу у групі контрольної патології (г);

ΔH_d - навантаження на лапу у дослідній групі (г).

Результати вивчення анальгетичної активності представлені в таблиці 2.

Анальгетична активність похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол(4Н)-3-іл-тіоацетамідів та референс-препарату

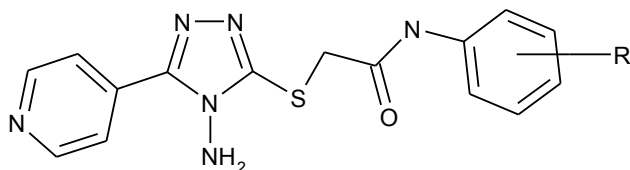
№ з/п	Група	Навантаження на лапу початкове, г	Навантаження на лапу через 4 години після моделювання набряку, г	АНА, %
1.	Контрольна патологія	33,83±2,26	13,05±0,791	-
2.	R=H	30,1±1,17	21,23±2,9	57,33
3.	R=4-ОМе	32,2±1,17	25,4±2,9	67,43
4.	Диклофенак натрію	37,45±0,94	28,93±2,24	59,6

5 Таким чином, вперше синтезовані 2 нові сполуки похідні 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол(4Н)-3-іл-тіоацетамідів з радикалами R=H або R=4-ОМе діяли значно ефективніше, ніж референт - препарат. Сполука R=4-ОМе ефективніше усувала запалення (88,88 %) і біль (67,43 %) ніж сполука R=H (83,33 %, 57,33 %) відповідно, тому введення ОМе радикалу в сполуку R (2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]тіо-N-феніл-N-(пропан-2-іл)ацетамід) в четверте положення вважаємо доцільним відносно АеА та АНА.

10 Отримані дані вказують на перспективність для подальшого поглибленого вивчення сполуки R=4-ОМе (2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]тіо-N-(4-метоксифеніл) ацетаміду, як потенційного нестероїдного протизапального засобу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Похідні 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол(4Н)-3-іл-тіоацетамідів загальної формули:



де: R=H або R=4-ОМе,
які проявляють анальгетичну та антиексудативну активність.

Комп'ютерна верстка В. Юкін

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