



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

(19) KZ (13) U (11) 7263
(51) A61K 31/417 (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
C07C 209/16 (2006.01)
C07D 233/04 (2006.01)
C07D 233/16 (2006.01)
C07F 13/00 (2006.01)
C07F 9/74 (2006.01)
C07F 209/16 (2006.01)

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ОПИСАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

(21) 2022/0431.2

(22) 18.05.2022

(45) 08.07.2022, бюл. №27

(72) Қалдыбаева Алтынай Бекболқызы; Сердалиева Дания Маратқызы; Пралиев Калдыбай Джайлович; Ю Валентина Константиновна; Малмакова Айгул Ербосыновна; Сатбаева Эльмира Маратовна; Кадырова Диляра Мулдашевна; Хайитова Малика Давранбековна; Сейлханов Тулеген Муратович

(73) Акционерное общество «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова»

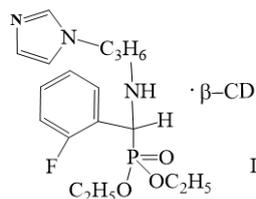
(56) https://www.vidal.ru/drugs/lido-caine__37440

(54) **КОМПЛЕКС ДИЭТИЛ[(3-(1Н-ИМИДАЗОЛ-1-ИЛ)ПРОПИЛАМИНО)(О-ФТОРФЕНИЛ)МЕТИЛ]ФОСФОНАТА С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ, ОБЛАДАЮЩИЙ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(57) Полезная модель относится к области фармакологически активных веществ, именно к комплексу диэтил [(3-(1Н-имидазол-1-ил)пропиламино)(о-фторфенил)метил]фосфоната с β -циклодекстрином, обладающему местноанестезирующей активностью. Заявляемое соединение предложено получать взаимодействием диэтил [(3-(1Н-имидазол-1-ил)пропиламино)(о-фторфенил)метил]фосфоната с эквимолярным количеством β -циклодекстрина, а диэтил [(3-(1Н-имидазол-1-ил)пропиламино)(о-фторфенил)метил]фосфонат предложено получать 1-(3-аминопропил)имидазола с о-фторбензальдегидом и диэтилфосфитом кипячением в бензоле. Комплекс диэтил[(3-(1Н-имидазол-1-ил)пропиламино)(о-фторфенил)-метил]фосфоната с β -циклодекстрином по длительности полной анестезии превышают препараты сравнения новокаина и лидокаина. ЛД₅₀ заявляемого соединения составляет 1235 мг/кг.

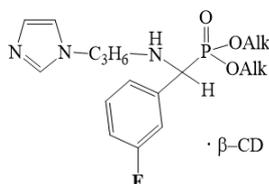
(19) KZ (13) U (11) 7263

Полезная модель относится к области фармакологически активных веществ, именно к комплексу диэтил[(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино)(*o*-фторфенил)метил]фосфоната с β -циклодекстрином, формулы I:



обладающему местноанестезирующей активностью.

Наиболее близким известным структурным аналогом заявляемого соединения I является комплекс диалкил[(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино)(*m*-фторфенил)метил]фосфоната с β -циклодекстрином обладающий ростстимулирующей активностью, формулы:

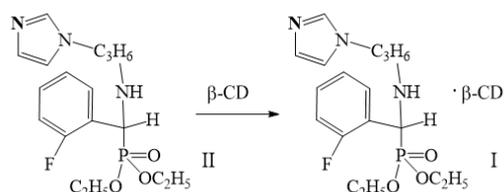
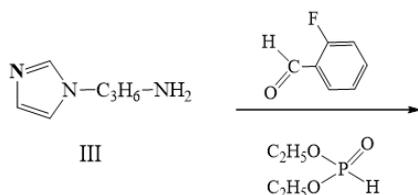


/ Пралиев К.Д., Ю.В.К., Малмакова А.Е., Қалдыбаева А.Б., Токсеитова А.Д., Ли Т. Комплекс диалкил[(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино)(3-фторфенил)метил]фосфоната с β -циклодекстрином обладающий ростстимулирующей активностью // Патент на изобретение №34932. Оpubл. 05.03.2021. Бюл. №9, 6с.

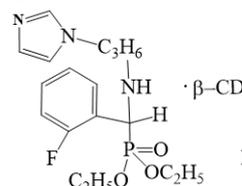
Из используемых в настоящее время в качестве местноанестезирующих средств наиболее близкими по применению к заявляемому средству является новокаин и лидокаин. Недостатком применяемых препаратов является их низкая обезболивающая активность и продолжительность анестезии / https://www.vidal.ru/drugs/-novocaine__5727, https://www.vidal.ru/drugs/lido-caine__37440.

Задачей полезной модели является синтез комплекса диэтил[(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино)(*o*-фторфенил)метил]фосфоната с β -циклодекстрином (I), обладающего местноанестезирующей активностью Технический результат – увеличение местноанестезирующей активности и снижение токсичности.

Задача достигается синтезом комплекса диэтил[(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино)(*o*-фторфенил)метил]фосфоната с β -циклодекстрином (I), получаемых по схеме:



Технический результат достигается соединением I, описываемым формулой:



обладающим местноанестезирующей активностью

Фармакологическая активность заявляемого соединения I предполагает использование его в медицине в качестве местноанестезирующего средства.

Заявляемое соединение I предложено получать взаимодействием диэтил[(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино)(*o*-фторфенил)метил]фосфоната (II) с эквимолярным количеством β -циклодекстрина, соединение II – диэтил[(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино)(*o*-фторфенил)метил]фосфонат предложено получать 1-(3-аминопропил) имидазола с *o*-фторбензальдегидом и диэтилфосфитом кипячением в бензоле.

Индивидуальность и строение заявляемых соединений подтверждены данными элементного анализа, тонкослойной хроматографии, спектроскопией ЯМР и ИКС.

Полученные соединения представляют собой: I – аморфный порошок, плавящийся выше 240°C с разложением.

Пример: в плоскодонную трехгорлую коническую колбу, снабженную насадкой Дина-Старка с обратным холодильником, помещают 2,1 мл (0,018 моль) 1-(3-аминопропил) имидазола в 185 мл абс. бензола. Затем последовательно добавляют 1,9 мл (0,018 моль) *o*-фторбензальдегида и 2,3 мл (0,018 моль) диэтилфосфита. Смесь перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре. При постоянном перемешивании нагревают реакционную смесь при температуре кипения бензола в течение 37 ч. По окончании реакции растворитель упаривают. Продукт очищают перекристаллизацией из гексана. Получают 3,8 г (58% от теоретического) диэтил[(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино)(*o*-фторфенил)метил]фосфоната (II) в виде вязкого масла с R_f 0,11 (гексан:хлороформ = 1:3).

Найдено, % : C 55,28; H 6,82; N 11,38; P 8,39; F 5,14; $C_{17}H_{25}N_3O_3PF$

Вычислено, % : C 55,25; H 6,80; N 11,41; P 8,36; F 5,16.

ИК спектр, cm^{-1} : 1047 (P=O); 1456 (C=C аром.кольцо); 1085 (C-F).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (ДМСО- d_6): 16.5, 63.0 ((P)OC $_2$ H $_5$); 61.5 (СНР); 27.5, 44.9, 51.8 (NCH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ N); 120.0, 133.2, 137.3 (СН $_{im}$); 115,3-162,2 (С $_6$ H $_4$ F).

Для получения комплекса смешивают растворы 2 г (0,005 моль) диэтил[(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино)(*o*-фторфенил)метил]фосфоната в 25 мл этилового спирта и 6,14 г (0,005 моль) β -циклодекстрина в 40 мл дистиллированной воды. Смесь помещают в сушильный шкаф, выпаривают этанол и воду при 50–55°C. Получают 7,88 г комплекса диэтил[(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино)(*o*-фторфенил)метил]фосфоната с β -циклодекстрином в виде белого порошка, плавящегося с разложением выше 240°C.

Найдено, %: С 47,09; Н 6,32; N 2,79; P 2,06; F 1,26; C $_{59}$ H $_{95}$ N $_3$ O $_3$ PF.

Вычислено, %: С 47,13; Н 6,28; N 2,82; P 2,03; F 1,24.

Исследование биологической активности

Комплекс диэтил[(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино)(*o*-фторфенил)-метил]фосфоната с β -циклодекстрином под лабораторным шифром МАВ-262 изучен на местноанестезирующую активность. Данные сопоставлялись с показателями новокаина. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Изучение острой токсичности соединений были проведены на здоровых половозрелых нелинейных мышцах, обоего пола одного возраста, с разбросом по исходной массе, не превышающей $\pm 10\%$. Лабораторные животные были разделены на группы по 6 животных в каждый случайный образ. Водные растворы исследуемых соединений и эталонных препаратов (лидокаин, новокаин) в 3-х разных концентрациях (300 мг/кг, 500 мг/кг, 1000 мг/кг) однократно введены животным подкожно в боковую поверхность тела. Для каждой группы животных было предусмотрено однократное введение изучаемого соединения только в одной концентрации. Процедура не требовало проведения обезболивания. В первый день после введения за животными осуществлялся непрерывное наблюдение, а затем ежедневно. Общая продолжительность наблюдения за животными составило 14 дней. Погибшие животные подвергнуты вскрытию с изъятием органов (печень, почки) для гистологического исследования. Для взятия органов животных контрольной группы на гистологическое исследование умерщвление проведено методом цервикальной дислокации. По итогам исследования рассчитано LD $_{50}$ одним из графических методов по Бренсу и проведен анализ клинической картины интоксикации.

Для экспериментального изучения местноанестезирующей активности при проводниковой анестезии использован метод tail flick. Исследование проведено на беспородных

белых крысах-самцах. Лабораторные животные были разделены на группы случайным образом по 6 животных в каждой для изучения одного соединения. Принцип метода заключался в регистрации латентного периода отдергивания хвоста при термическом воздействии на его среднюю часть сфокусированным пучком света от оптоэлектронного аналгезиметра ТФ - 003 до и после анестезии. Вначале был определен порог болевой чувствительности. Затем равномерное с четырех сторон произведено обкалывание корня хвоста крыс раствором испытуемых соединений и эталонных препаратов. Увеличение латентного периода рефлекса одергивания хвоста в 2 раза было оценено как полная анестезия.

Исследование местноанестезирующей активности при инфильтрационной анестезии было проведено по методу Vulbring и Wajda. Исследование проводилось на морских свинках-самцах. Лабораторные животные были разделены случайным образом на группы по 6 животных в каждой для изучения одного соединения. Процедура относительно безболезненна и не требовало проведения обезболивания. В область спины каждого животного, предварительно удалив с нее волосяной покров, в 4 точках (А, Б, В, Г) по углам квадрата со стороной 3 см внутрикожно вводили свежеприготовленные изотонические растворы изучаемого соединения в объеме 0,25 мл. Растворы введены таким образом, чтобы исследуемое соединение в каждой концентрации инъецировалось в одну переднюю (А) и одну заднюю (Г) точки, а эталонный препарат в соответствующих концентрациях — в точки Б и В. Местноанестезирующую активность оценивали 6–8 раз для каждой из выбранных концентраций. Чувствительность в месте введения определяли прикосновением инъекционной иглой сериями по 6 прикосновений с промежутками 3–4 с, через каждые 5 мин, в течение 30 мин. Суммарное число прикосновений иглы, не вызывающих реакции животного (подергивание кожи) в течение 30 мин, расценивали как индекс инфильтрационной анестезии для раствора исследуемого соединения в данной концентрации.

Исследования проводились в лаборатории кафедры фармакологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова. Местноанестезирующее действие и острая токсичность нового комплекса диэтил[(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино)(*o*-фторфенил)метил]фосфоната с β -циклодекстрином изучено под шифром МАВ-262.

Острая токсичность МАВ-262 представлена в таблице 1.

Острая токсичность МАВ-262

№	Соединение, препарат	ЛД ₅₀ при подкожном введении	Токсичность относительно	
			Лидокаин	Новокаин
		мг/кг		
1	МАВ-262	1235±31,9; p ₁ <0,001 p ₂ <0,001,	0,19	0,39
Препараты сравнения				
2	Лидокаин	230±35,7		
3	Новокаин	480±1,0		
Примечание: p ₁ – коэффициент корреляции по сравнению с лидокаином; p ₂ – коэффициент корреляции по сравнению с новокаином				

Картина отравления при введении токсических доз соединений отличалась в зависимости от состава и скорости нарастания токсических проявлений с увеличением дозы.

У производных имидазола симптомы интоксикации начинались через 10-12 ч. Отравления проявлялись общим угнетением животных: мышцы становились заторможенными, снижалась двигательная активность, отсутствовали ответные реакции на внешние раздражения, дыхание

становилось сначала частым и поверхностным, далее глубоким и судорожным. При дальнейшем наблюдении начинались мышечные подергивания, а затем тонико-клонические судороги. Смерть наступала от первичной остановки дыхания через 12-24 ч.

ЛД₅₀ указанного вещества превышали показатели лидокаина и новокаина.

Таблица 2

Активность и длительность действия 0,5% концентрации МАВ-262 при инфльтрационной анестезии

Соединения, препараты	Индекс анестезии M±m	Длительность полной анестезии, мин	Продолжительность анестезии, мин
МАВ-262	20,5±1,55 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	15,0±2,03 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	30,7±4,0 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Лидокаин	23,1±0,9	14,2±0,8	30,8±0,8
Новокаин	25,0±1,0	10,0±1,2	29,1±1,5
Примечание: p ₁ – коэффициент корреляции по сравнению с лидокаином, p ₂ – коэффициент корреляции по сравнению с новокаином.			

Индекс анестезии МАВ-262 равен 20,5±1,55 (таблица 2). Кроме того, он вызывал более длительную полную анестезию 15,0±2,03 мин, при этом общая продолжительность действия составила 30,7±4,0 мин.

Таким образом, МАВ-262 по длительности полной анестезии превысил новокаин и лидокаин. Более того, он является более безвредным (ЛД₅₀ составляет 1235 мг/кг).

ФОРМУЛА ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ

Комплекс диэтил[(3-(1H-имидазол-1-ил)пропиламино)(о-фторфенил)-метил]фосфоната с β-циклодекстрином, формулы:

обладающий
активностью.

местноанестезирующей

