



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **136980** (13) **U**

(51) МПК (2019.01)

**C07D 417/00**

**C07B 43/00**

**A61P 29/00**

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

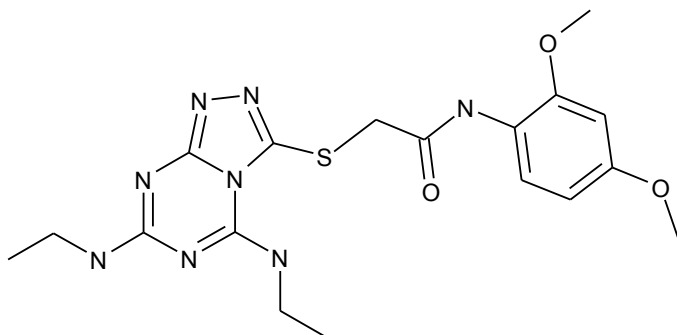
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2019 02082</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>01.03.2019</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.09.2019</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.09.2019, Бюл.№ 18</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Демченко Анатолій Михайлович (UA), Барчина Олена Ігорівна (UA), Суховєєв Володимир Володимирович (UA), Ядловський Олег Євгенович (UA), Москаленко Олег Вадимович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ, вул. Графська, 2, м. Ніжин, 16602 (UA)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Москаленко Олег Вадимович</b></p>
--	---

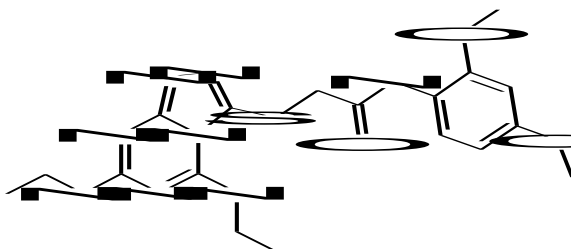
(54) **2-(5,7-БІС-ЕТИЛАМІНО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а][1,3,5]ТРИАЗИН-3-ІЛ-СУЛЬФАНІЛ)-N-(2,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-АЦЕТАМІД, ЩО МАЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ ДІЮ**

(57) Реферат:

2-(5,7-Біс-етиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-іл-сульфаніл)-N-(2,4-диметоксифеніл)-ацетамід



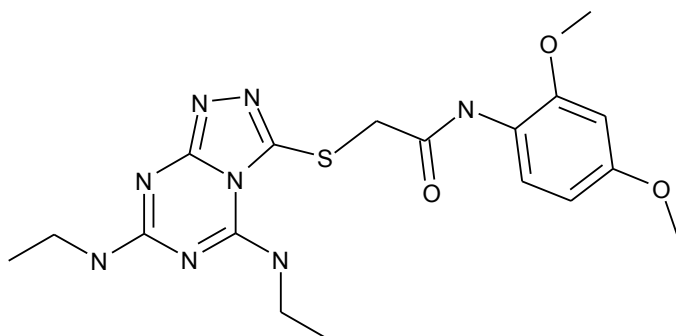
має протизапальну дію.



UA 136980 U



Корисна модель належить до фармацевтичної хімії та медицини, зокрема, одержання біологічно активного 2-(5,7-біс-етиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-іл-сульфаніл)-N-(2,4-диметоксифеніл)-ацетаміду, формули:



5 який виявляє протизапальну дію і може стати основою для розробки нового протизапального засобу.

Лікарські препарати, що пригнічують запальну реакцію організму, належать до протизапальних засобів. Усі протизапальні препарати поділяють на наступні групи: стероїдні (преднізон, преднізолон, дексаметазон, триамцинолон та інші); нестероїдні (саліцилати, антранілати, похідні піразолону, піразолідину, індолу) [1]; базисні, тривалодіючі протизапальні лікарські засоби з імуномодулюючим ефектом [2].

На сьогодні не існує єдиної класифікації нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП). Їх розподіляють: за хімічною структурою; тривалістю і силою протизапального, анальгезивного ефекту; селективністю; впливом на метаболізм суглобового хряща та ін. [3].

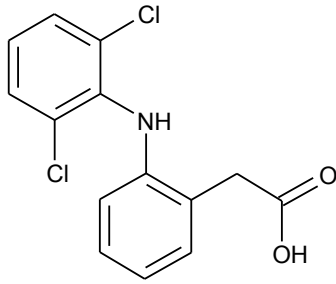
15 Нестероїдні протизапальні засоби виявляють широкий спектр знеболювальної дії, що забезпечує їх застосування в фармакотерапії неврологічних, травматологічних, гінекологічних, ревматичних і онкологічних захворювань [1-4]. Вони показані для лікування гострих або хронічних станів, які характеризуються болем і запаленням, а саме: при гострому нападі подагри, дисменореї з больовими відчуттями, при головному болю, мігренях і післяопераційному болю, ниркових кольках, запаленнях і пошкодженнях тканин, запальних артропатіях, ревматоїдному артриті, остеоартриті, ригідності та болю у м'язах внаслідок хвороби Паркінсона, при гарячці, непрохідності кишечника, у лікуванні різних хвороб, зокрема таких, як рак і серцево-судинні захворювання тощо [1].

25 Сучасний арсенал нестероїдних протизапальних засобів налічує понад 350 препаратів. Щоденно у світі понад 30 млн. людей приймають зазначені ліки, хоча лише третина пацієнтів застосовує їх за призначенням лікаря [5,6]. При тривалому вживанні нестероїдних протизапальних препаратів виникає специфічне ураження слизової оболонки шлунка - НПЗП-гастропатії [4-9].

30 Застосування нестероїдних протизапальних засобів зумовлюють понад 40 % побічних ефектів фармакотерапії в Україні, 90 % з яких становлять гастродуоденальні ускладнення [6, 10-12]. НПЗП збільшують також ризик розвитку інфаркту міокарда та інсульту. Окрім цього у людей із серцевою недостатністю при використанні зазначених препаратів збільшується ризик смертності (приблизно в 1,2-1,3 рази при вживанні Напроксену або Ібупрофену, у 1,7 рази - при використанні Рофекоксибу і Целекоксибу та 2,1 рази - Диклофенаку) [2, 3]. Довготривале (понад 3 місяці) застосування Ібупрофену підвищує в 1,4 рази ризик еректильної дисфункції. Він також здатен викликати симптоми синдрому подразненого кишківника, а в дуже рідкісних випадках - спричинити асептичний менінгіт [3].

40 Використання нестероїдних протизапальних засобів пов'язані з відносно високою частотою побічних реакцій і з боку нирок (затримка рідини і солі, гіпертонія тощо). До загальних побічних реакцій при використанні НПЗП належать: підвищений рівень ферментів печінки, запаморочення. Менш поширеними є: гіперкаліємія, порушення свідомості, бронхоспазм, висип, набряки тіла, прояв синдрому Стівенса-Джонсона [1-3].

Як найближчий аналог за протизапальною дією нами вибраний відомий лікарський засіб - Диклофенак натрію:



Протибольовий ефект Диклофенаку обумовлений пригніченням (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) - ферменту, що регулює перетворення арахідонової кислоти в простагландини, які є медіаторами запалення, болю та лихоманки [13].

5 Диклофенак натрію здатний в значній мірі стримувати міграцію лейкоцитів у осередок запалення, впливати на баланс цитокінів, знижувати концентрацію інтерлейкіну-6 і підвищувати вміст інтерлейкіну-10. Він зменшує вироблення вільних кисневих радикалів, сприяє зниженню активності запального процесу, обмеженню його шкідливої дії на тканини. Має як центральний, так і периферичний антиноцицептивний вплив [14].

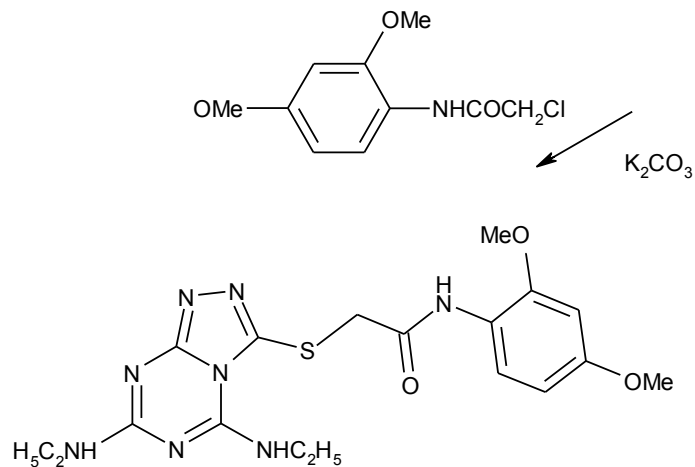
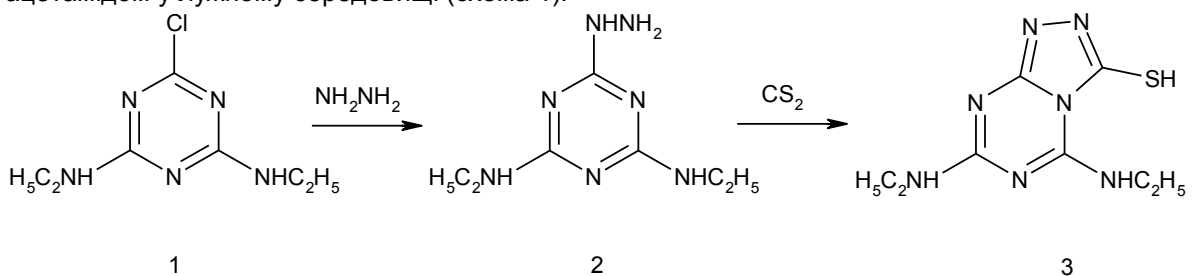
10 Диклофенак має низку побічних ефектів, а саме: з боку шлунково-кишкового тракту - ульceraція слизової оболонки, гастралгія, нудота, диспепсія, діарея; з боку нервової системи - головний біль, безсоння, запаморочення, судоми, розлад зору та інші [14]; з боку серцево-судинної системи - збільшення ризику інфаркту міокарда [15]. Можливі також і прояви алергічних реакцій [2].

15 Тому розробка нових, більш безпечних, нестероїдних протизапальних засобів є актуальною проблемою фармацевтичної хімії.

В основу корисної моделі поставлена задача пошуку нових біологічно активних нестероїдних сполук з протизапальною дією.

20 Поставлена задача вирішується тим, що як нову біологічно активну сполуку запропоновано 2-(5,7-біс-етиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-іл-сульфаніл)-N-(2,4-диметоксифеніл)-ацетамід (ВАМ003168).

Сполука, що заявляється, була одержана конденсацією 5,7-ді(етиламіно)-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-тіону 3 з 2-хлор-N-(2,4-диметоксифеніл)-ацетамідом у лужному середовищі (схема 1):



DAM003168

В таблиці наведені експериментальні дані щодо протизапальної та анальгезуючої активності 2-(5,7-біс-етиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-іл-сульфаніл)-N-(2,4-диметоксифеніл)-ацетаміду (DAM003168) в порівнянні з відомими протизапальними ліками.

Приклади конкретного виконання.

5 N,N-діетил-6-хлоро-[1,3,5]триазин-2,4-діамін 1 був виділений екстракцією метанолом з некондиційного гербіциду "Симазин" 80 % - змочуваного порошку [16]. N,N-Діетил-6-гідразино-[1,3,5]триазин-2,4-діамін 2 був одержаний з N,N-діетил-6-хлоро-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну 1 та гідразингідрату в діоксані за методом [17].

10 Приклад 1. 5,7-Ді(етиламіно)-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5] триазин-3-тіон (3). В 150 мл спиртового розчину 5,6 г (0,1 моль) калій гідроксиду розчиняли при перемішуванні 18,1 г (0,1 моль) N,N-діетил-6-гідразино-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну 2. Далі при перемішуванні повільно добавляли 7,25 мл (0,12 моль) карбондисульфїду. Реакційну суміш кип'ятили до припинення виділення дигідрагенсульфуру. Після цього виливали в 500 мл води та кип'ятили з активованим вугіллям, фільтрували. Після охолодження до фільтрату добавили оцтову кислоту до рН=6, осад, що випав відфільтрували, промивали водою та сушили. Вихід 18,4 г (77 %).  $T_{пл}=210-212\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

20 Приклад 2. 2-(5,7-Біс-етиламіно-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-іл-сульфаніл)-N-(2,4-диметоксифеніл)-ацетамід (DAM003168). До суспензії 1,2 г (0,005 моль) 5,7-ді(етиламіно)-2,3-дигідро[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-тіону в 80 мл сухого ацетонїтрилу послідовно додавали 1,38 г (0,01 моль) калій карбонату та 1,49 г (0,005 моль) 2-хлор-N-(2,4-диметоксифеніл)-ацетаміду. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні 3 години, охолоджували та виливали в 250 мл води з льодом. Осад, що випав, фільтрували та перекристалізовували з диметилформаміду. Вихід 1,71 г (79 %).  $T_{пл}=196-198\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Знайдено, N=25,6 %.  $C_{18}H_{24}N_8O_3S$ . Розраховано N=25,9 %. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 1,20 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,29 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,38 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,46 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,72 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,49-7,72 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6,69-7,22 (м, 1H, NH) 8,00-8,17 (м, 1H, NH), 9,28 (м, 1H, CONH).

25 Приклад 3. Первинну оцінку протизапальної та анальгезуючої дії проведено на моделях карагенінового набряку [18] та хімічної (оцтовоїкисли "корчі") [19] стимуляції. Дослідження виконані на білих нелінійних мишах - самках, розпліднених у віварії ДУ "Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України" масою 20±2г. Тварини утримувались на стандартному харчовому раціоні, отримували їжу та воду ad libitum.

35 Тест-речовини (досліджувана речовина та речовина порівняння) вводили тваринам у тест-дозі 10 % від LD<sub>50</sub> мг/кг маси тіла внутрішньошлунково з використанням як розчинника водно-спиртової суміші (5 % спирту) з додаванням у якості емульгатора 5 % твіну-20. Об'єм отриманої водно-спиртової емульсії, що вводилася тваринам, не перевищував 0,2 мл на тварину.

40 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. Розраховано відсоток інгібіції числа "корчів" у дослідних групах відносно контролю.

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

45

Таблиця

Протизапальна дія та анальгезуюча активність сполуки DAM002381 в тестах карагеніновий набряк та "оцтовоїкисли корчі"

Сполука	ЛД <sub>50</sub> мг/кг	Протизапальна дія, процент інгібування карагеніновий набряку	Анальгезуюча активність "оцтовоїкисли корчі", %
DAM003168	>2500	61,4	33,5
Диклофенак	130	56,8	58,2
Індометацин	160	26,0	50,3
Ібупрофен (Бруфен)	800	50,6	40,9
Натрію мефенамінат	150	33,0	55,1
Натрію саліцилат	650	14,0	45,6

Показано, що на моделі карагенінового набряку сполука DAM003168 виявилась більш ефективною, ніж усі відомі на сьогодні нестероїдні протизапальні засоби, а саме: Диклофенак, Індометацин, Ібупрофен (бруфен), Натрію мефенамінат та Натрію саліцилат при значно меншій токсичності. Заявлена сполука на 61,4 % зменшує набряк, який був створений дією карагеніну.

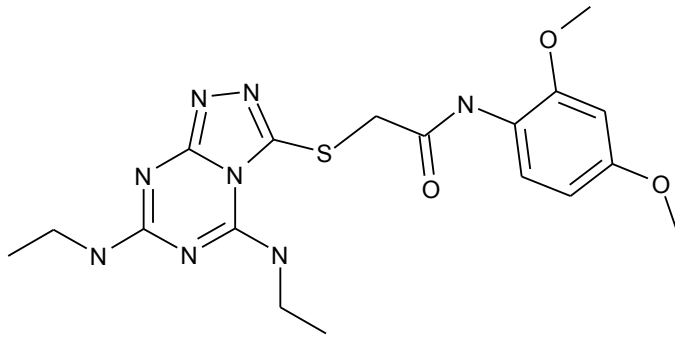
В той же час Диклофенак зменшував набряк на 56,8 %, Індометацин - на 26,0 %, Ібупрофен - на 50,6 %, Натрію мефенамінат - на 33 % та Натрію саліцилат - на 14,0 %. Оскільки у сполуки DAM003168 не містить карбоксильної групи, то це дає підставу зробити висновок щодо відсутності ульцерогенної дії, яка характерна для всіх сучасних НПЗЗ.

Джерела інформації:

1. Протизапальні засоби. Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/>
2. Побічна дія протизапальних засобів. Режим доступу: [http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/u\\_nurse/lectures\\_stud/](http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/u_nurse/lectures_stud/)
3. Нестероїдні протизапальні препарати. Фармацевтична енциклопедія. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1232/nesteroidni-protizapalni-preparati>
4. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І. Ревматичні хвороби і синдроми. - К.: Книга плюс, 2006. - 680 с.
5. Helin-Salmivaara A., Huupponen R., Virtanen A. Frequent prescribing of drugs with potential gastrointestinal toxicity among continuous users of non-steroidal anti-inflammatory drugs // Eur. J. Clin. Pharmacol. - 2005. - Vol. 61, № 5-6. - P. 425-431.
6. Свінціцький А.С. НПЗП-гастропатії: сучасний стан проблеми // Кримський терапевт, журн. - 2010. - № 2 (Т. 2). - С. 280-286.  
Режим доступу: <http://crimtj.ru/Journal.files/15-2010-2-v.2/280.pdf>.
7. Шварц Г.Я. Анализ основных факторов риска гастротоксичности современных противовоспалительных препаратов // Укр. ревматол. журн. - 2007. - № 3. - С. 52-57.
8. Яременко О.Б. Рациональное применение НПВП с учетом желудочно-кишечного и сердечно-сосудистого рисков // Здоров'я України. - 2006. - № 8. - С. 37-38.
9. Ткач С.М., Середа М.П. Современные подходы к профилактике и лечению НПВП-гастропатий // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - № 3(23). - С. 66-71.
10. Зборовская И.Л. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, лечение, профилактика / Метод, пособие для практ. врачей. - Волгоград, 2005. - 16 с.
11. Каратеев А.Е. Профилактика опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при лечении НПВП в клинической практике: проблемы и их решение // Клини. фармакол. и терапия. - 2007. - № 1(16). - С. 81-84.
12. Свінціцький А.С., Хомченкова Н.І., Таран А.Л., Пузанова О.Г. Гастродуоденальні ускладнення фармакотерапії нестероїдними протизапальними препаратами як актуальна проблема медицини // Сучасна гастроентерологія. - 2001. - № 1(3). - С. 22-28.
13. Данилов А.Б. Диклофенак в лечении болевых синдромов // Лечащий врач, 2009, № 5. - С. 35-39.
14. Katzung B.G. Basic and clinical pharmacology / Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. 12 ed. New York: Mcgraw Hill Lange, 2012. - 1229 p.
15. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Suppress Glioma via 15-Hydroxy-prostaglandin Dehydrogenase / [Wakimoto N., Wolf I., Yin D., O'Kelly J., and oth.] // Cancer research, 2008. - V. 68,1. 17. - P. 6978-6986.
16. Симазин [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Симазин> - Назва з екрана.
17. Joshi, Naillesh; Vapodra, Atul; Parekh, Hansa; Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry. - 1994. - Vol. 33, № 7. - P. 662-665.
18. Vogel H.G. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. - Berlin: Springer; 2008. - P. 2071.
19. 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

2-(5,7-Біс-етиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-іл-сульфаніл)-N-(2,4-диметоксифеніл)-ацетамід



що має протизапальну дію.

---

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

---

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