



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125793** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)
C07D 417/00
C07B 43/00
A61P 29/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2019 02084</p> <p>(22) Дата подання заявки: 01.03.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 09.06.2022</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.09.2020, Бюл.№ 17</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 08.06.2022, Бюл.№ 23</p>	<p>(72) Винахідник(и): Демченко Анатолій Михайлович (UA), Барчина Олена Ігорівна (UA), Суховєєв Володимир Володимирович (UA), Ядловський Олег Євгенович (UA), Москаленко Олег Вадимович (UA)</p> <p>(73) Володілець (володільці): НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ, вул. Графська, 2, м. Ніжин, 16602 (UA)</p> <p>(74) Представник: Москаленко Олег Вадимович</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Данилов А.Б. Диклофенак в лечении болевых синдромов // Лечащий врач, 2009, №5. - С.35-39. 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. Vogel H.G. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. - Berlin: Springer; 2008. - P. 2071. Шварц Г.Я. Анализ основных факторов риска гастротоксичности современных противовоспалительных препаратов // Укр. ревматол. журн. - 2007. - № 3. - С. 52-57. Протизапальні засоби. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/ Нестероїдні протизапальні препарати. Фармацевтична енциклопедія. Режим доступу: https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1232/nesteroidni-protizapalni-preparati</p>
---	--

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

(57) Реферат:

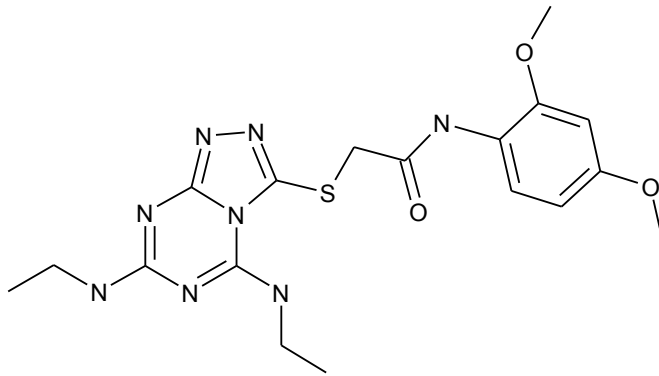
2-(5,7-Біс-етиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-іл-сульфаніл)-N-(2,4-диметоксифеніл)-ацетамід, що має протизапальну дію (DAM003168), що має протизапальну дію.
Винахід належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до фармакологічно активних речовин, що проявляють протизапальну дію. Дослідження виконані на білих нелінійних мишах-

UA 125793 C2

самках, розпліднених у віварії ДУ "Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України" масою 20 ± 2 г. Тварини утримувались на стандартному харчовому раціоні, отримували їжу та воду *ad libitum*.

Показано, що на моделі карагенінового набряку сполука DAM003168 проявляє більш високу активність ніж Диклофенак, Індометацин, Ібупрофен (бруфен), Натрію мефенамінат та Натрію саліцилат. 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 %.

Винахід 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, триам-цинолон 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].

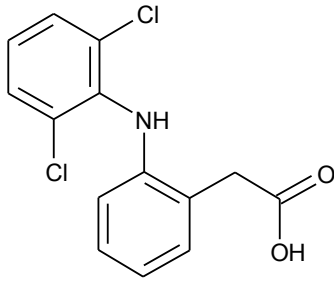
Нестероїдні протизапальні засоби виявляють широкий спектр знеболювальної дії, що забезпечує їх застосування в фармакотерапії неврологічних, травматологічних, гінекологічних, ревматичних і онкологічних захворювань [1-4]. Вони показані для лікування гострих або хронічних станів, які характеризуються болем 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].

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 шлунку - НПЗП-гастропатії [4-9].

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 того, 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 кишечника, а в дуже рідкісних випадках - спричинити асептичний менінгіт [3].

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 прототип 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].

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].

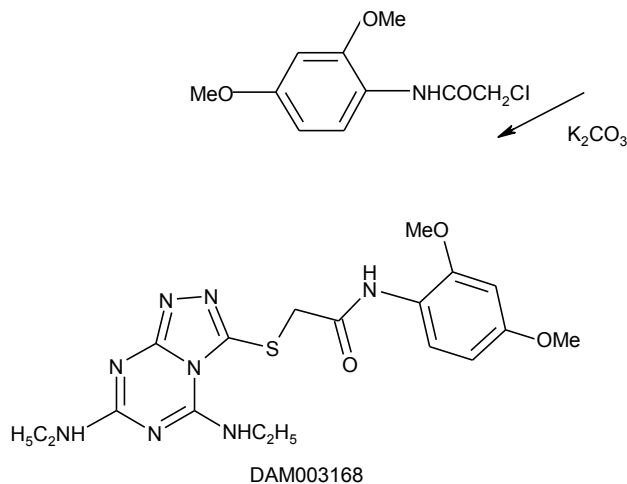
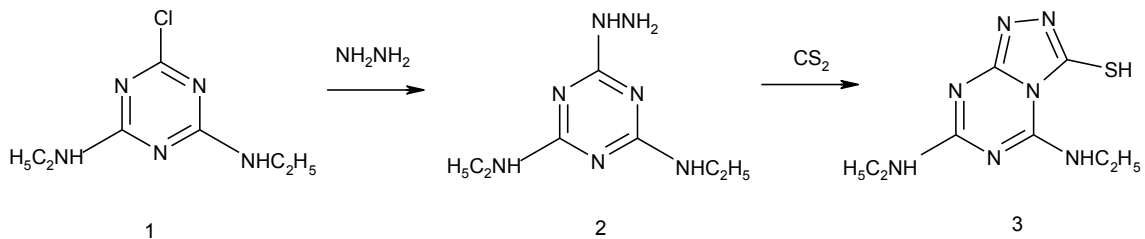
Диклофенак має низку побічних ефектів, а саме: з боку шлунково-кишкового тракту - улцерация слизової оболонки, гастралгія, нудота, диспепсія, діарея; з боку нервової системи - головний біль, безсоння, запаморочення, судоми, розлад зору та інші [14]; з боку серцево-судинної системи - збільшення ризику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

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

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

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 (DAM003168).

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



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.

5 Приклади конкретного виконання.

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 чого виливали в 500 мл води та кип'ятили з активованим вугіллям, фільтрували. Після охолодження до фільтрату добавили оцтову кислоту до pH=6, осад, що випав відфільтрували, промивали водою та сушили. Вихід - 18.4 г (77 %). T_{пл.}=210-212 °C.

Приклад 2

20 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 °C. Знайдено, N=25.6 %. C₁₈H₂₄N₈O₃S Розраховано N=29 %. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 1,20 (т, 3H, CH₃), 1,29 (т, 3H, CH₃), 3,38 (м, 2H, CH₂), 3,46 (м, 2H, CH₂), 3,72 (с, 3H, OCH₃), 3,74 (с, 3H, OCH₃), 3,97 (с, 2H, CH₂), 6.49-7.72 (м, 3H, C₆H₃), 6.69-7.22 (м, 1H, NH) 8.00-8.17 (м, 1H, NH), 9.28 (м, 1H, CONH).

30 Приклад 3

Первинну оцінку протизапальної та анальгезуючої дії проведено на моделях карагенінового набряку [18] та хімічної (оцтовокислі "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±2 г. Тварини утримувались на стандартному харчовому раціоні, отримували їжу та воду ad libitum.

Тест-речовини (досліджувана речовина та речовина порівняння) вводили тваринам у тест-дозі 10 % від LD₅₀ 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.

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.

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

Таблиця

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

Сполука	лд ₅₀ мг/кг	Протизапальна дія, процент ігібування карагенінового набряку	Анальгезуюча активність "оцтовокислі 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

Сполука	лд ₅₀ мг/кг	Протизапальна дія, процент ігібування карагенінового набряку	Аналгезуюча активність "оцтовокислі корчі", %
Натрію мефенамінат	150	33,0	51
Натрію саліцилат	650	14,0	46

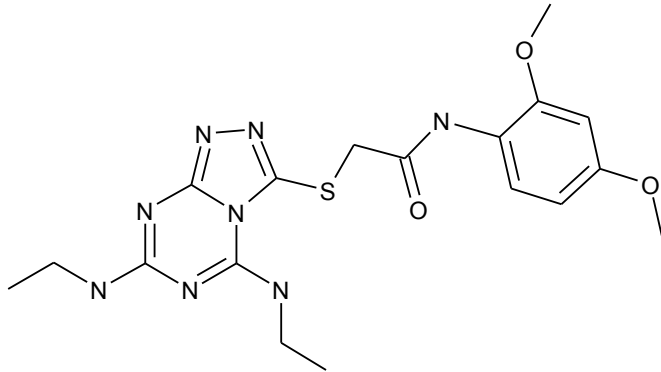
Показано, що на моделі карагенінового набряку сполука DAM003168 виявилась більш ефективною, ніж усі відомі на сьогодні нестероїдні протизапальні засоби, а саме: Диклофенак, Індометацин, Ібупрофен (бруфен), Натрію мефенамінат та Натрію саліцилат при значно меншій токсичності. Заявлена сполука на 61,4 % 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/intemal/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://crimjtj.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 // Клин, фармакол. и терапия. - 2007. - № 1(16). - С. 81-84.
12. Свінціцький А.С., Хомченкова Н.І., Таран А.І., 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 екрану.
17. Joshi, Nailesh; Bapodra, Atul; Parekh, Hansa; Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry-1994-vol. 33; nb. 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 ВИНАХОДУ

5 2-(5,7-Бісетиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-ілсульфаніл)-N-(2,4-диметоксифеніл)-ацетамід:



що має протизапальну дію.