



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111371** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)  
**C07D 513/00**  
**A61P 29/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

- (21) Номер заявки: **а 2014 01804**  
(22) Дата подання заявки: **24.02.2014**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.04.2016**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.08.2015, Бюл.№ 16**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.04.2016, Бюл.№ 8**

- (72) Винахідник(и):  
**Черних Валентин Петрович (UA),**  
**Яковлєва Лариса Василівна (UA),**  
**Коваленко Сергій Миколайович (UA),**  
**Литвиненко Ганна Леонідівна (UA),**  
**Власов Сергій Віталійович (UA)**
- (73) Власник(и):  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ**  
**УНІВЕРСИТЕТ,**  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
Zhao-Kui Wan et al.: "An efficient direct amination of cyclic amides and cyclic ureas" // Organic Letters, 2006, v.8, N11, pp.2425-2428  
Sharlow E.R. et al.: "Development and implementation of a miniaturized high-throughput time-resolved fluorescence energy transfer assay to identify small molecule inhibitors of polo-like kinase 1" // ASSAY and Drug Development Technologies, 2007, v.5, N6, pp.723-735  
Sumrit Wacharasindhu et al.: "Oxidative palladium catalysis in SNAr reactions leading to heteroaryl ethers from pyridotriazol-1-yloxy heterocycles with aryl boronic acids" // J. Am. Chem. Soc., 2009, v.131, pp.4174-4175  
US 2008280900 (A1), 13.11.2008  
DD 248593 (A1), 12.08.1987  
US 4054656 (A), 18.10.1977  
US 4159377 (A), 26.06.1979  
WO 2004022523 (A2) 18.03.2004  
WO 2005042537 (A1) 12.05.2005  
WO 2009058937 (A2) 07.05.2009  
WO 2011104340 (A1) 01.09.2011  
UA 86561 (13) C2, 27.04.2009  
Grinev A.N. and Kaplina N.V. "Transformation of 5-methyl-6-carbethoxy-3,4-dihydrothieno-[2,3-d]pyrimidine for synthesis of 4-methoxy-, 4-alkylamino-, and other derivatives of thieno[2,3-d]pyrimidine" // Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1985, v. 21, Issue 7, pp. 767-770  
Shvedov V.I., Ryzhkova V.K., Grinev A.N. "Synthesis of 4-hydroxythieno[2,3-d]pyrimidine derivatives" // Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1967, v. 3, Issue 3, pp. 367-368  
Baumgartner, R. Pech, R. Boehm. // Pharmazie. — 1993.— Vol.48, №3 p. 192-194  
Zhao-Kui Wan et al.: "The scope and mechanism of phosphonium-mediated SNAr reactions in heterocyclic amides and ureas" // J. Org. Chem., 2007, v.72, pp.10194-10210

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ МЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 5-МЕТИЛ-4-ОКСО-3,4-ДИГІДРОТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК АНАЛЬГЕТИЧНОГО ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ЗАСОБУ**

UA 111371 C2

---

**(57) Реферат:**

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до застосування засобів синтетичного походження, які можуть використовуватися для створення лікарських засобів з властивостями, що характерні для групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), для лікування патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом та/або запаленням.

Задачею винаходу є розширення арсеналу НПЗЗ за рахунок застосування метилового естеру 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, який має дію, що характерна для групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) для лікування патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом та/або запаленням, без характерних для НПЗЗ побічних ефектів.

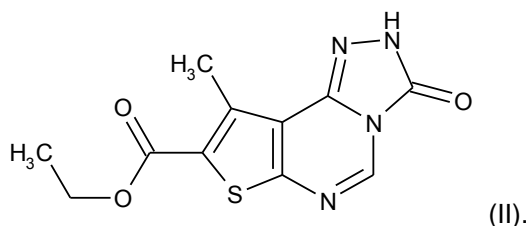
Задача вирішується шляхом застосування метилового естеру 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти як анальгетичного та протизапального засобу, який є відносно нешкідливим.

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до застосування засобів синтетичного походження, які можуть використовуватися для створення лікарських засобів з властивостями, що характерні для групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) для лікування патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом та/або запаленням.

Актуальність пошуку нових ефективних НПЗЗ, у яких би була відсутня побічна дія (гастротоксичність, гепатотоксичність, нефротоксичність, гематотоксичність) при збереженні потужного протизапального ефекту, залишається актуальною проблемою сучасної фармакології. Це та позитивні фармакологічні ефекти препаратів цієї групи: протизапальний, анальгетичний, жарознижувальний та антиагрегантний - спонукають до пошуку хімічних речовин з властивостями НПЗЗ, але більш нешкідливих та ефективних. Важливим напрямком у вирішенні цієї проблеми є створення і впровадження у медичну практику нових протизапальних препаратів з іншими, ніж у класичних НПЗЗ, механізмами протизапальної дії.

У сучасній медичній практиці невідомі похідні тієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, які застосовуються як НПЗЗ.

Відома сполука - етиловий естер 9-метил-3-оксо-2,3-дигідротієно[3,2-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]піримідин-8-карбонової кислоти (сполука II), що проявляє анальгетичну та протизапальну активність [1]:



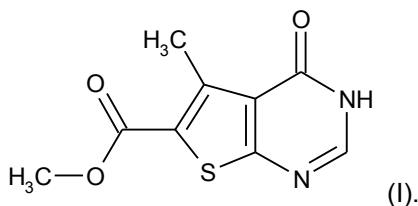
Недоліком сполуки (II) є нижчий спектр фармакологічної активності (анальгетичної та протизапальної).

Відомий препарат "Ортофен", діючою речовиною якого є диклофенак натрію [2], який вважається одним із найбільш вивчених з групи НПЗЗ і застосовується в клінічній практиці вже понад 25 років, та в якому поєднані виражений протизапальний і знеболюючий ефекти. Препарат "Ортофен" (диклофенак натрію) є похідним фенілоцтової кислоти (натрієва сіль 2-[(2,6-дихлорфеніл)-аміно]-фенілоцтової кислоти), який синтезований в 1964 р. компанією "Геїг" (Ciba-Geigy). Позитивні якості диклофенаку обумовлені оптимальними фізико-хімічними та структурними характеристиками, здатністю проникати і накопичуватися в осередках запалення, а також сумісністю з багатьма іншими лікарськими засобами. Виражена протизапальна дія диклофенаку зумовлена пригніченням активності циклооксигенази -1 і -2 (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) - ключових ферментів метаболізму арахідонової кислоти. Препарат порушує метаболізм арахідонової кислоти і зменшує кількість простагландинів (ПГ) як у вогнищі запалення, так і в здорових тканинах, пригнічує ексудативну і проліферативну фази запалення. Найбільша ефективність його дії відзначається при болях запального характеру (ревматоїдний артрит, остеоартрит; ревматичні ураження м'яких тканин (тендовагініт, бурсит); остеохондроз хребта, радикуліт; міалгія, невралгія; травми (удари, розтягнення зв'язок, м'язів і сухожилів); запальні набряки м'яких тканин, біль у м'язах і суглобах, викликана важкими фізичними навантаженнями).

До недоліків препарату "Ортофен" (диклофенак натрію) можна віднести гастротоксичну, гепатотоксичну та нефротоксичну побічну дію.

Задачею винаходу є розширення арсеналу НПЗЗ за рахунок застосування метилового естеру 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти, який має дію що характерна для групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), для лікування патологічних станів що супроводжуються больовим синдромом та/або запаленням, без характерних для НПЗЗ побічних ефектів.

Задача вирішується шляхом застосування метилового естеру 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (I) як анальгетичного та протизапального засобу, який є відносно нешкідливим:



Метилловий естер 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (I) використовується у якості напівпродукту для синтезу сполук, які можна застосовувати для профілактики чи лікування захворювань, пов'язаних з активністю кіназ MNK1 та Mnk2 [3]. Також він є вихідною речовиною у синтезі сполук для лікування онкологічних захворювань, які отримані на основі триазол-1-ілокси та триазол-1-іл гетероциклів шляхом їх взаємодії з борними кислотами [4,5]. Застосовується як вихідна речовина в синтезі 4-амінотієно[2,3-d]піримідин-6-карбоксилатів [6,7]. Також ця сполука є інгібітором Polo-like кінази (Plk) 1, яку було визначено як фермент, що грає ключову роль у регуляції клітинного циклу ссавців та був визначений як мішень для протиракових лікарських засобів [8]. Сполука (I) може бути вихідною речовиною для синтезу блокаторів кальцієвих каналів Т-типу [9].

Дані про протизапальну та анальгетичну активність для сполуки (I) не відомі з джерел інформації. Авторами вперше було експериментально встановлено протизапальну та анальгетичну активність у сполуки (I). Винахід ілюструється прикладами.

#### Приклад 1

Вивчення анальгетичної активності сполуки (I) у порівнянні з вольтареном та прототипом - сполукою (II) вивчали на моделі оцтовокислих корчів у білих лабораторних мишей масою 18-20 г [10].

Анальгетичну активність досліджуваних сполук та препарату порівняння оцінювали за здатністю зменшувати кількість корчів у дослідних групах мишей у порівнянні з контрольною і виражали у відсотках (%). Результати експерименту наведені у таблиці.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що метилловий естер 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (I) проявляє виражену анальгетичну активність, причому в дозі 1,0 мг/кг сполука (I) перевищує анальгетичну активність препарату порівняння "Ортофен" в аналогічній дозі у 2,12 разу, а сполуку (II) в аналогічній дозі у 4,95 разу, що дозволяє одержати високий терапевтичний ефект при мінімальній дозі засобу. За  $ED_{50}$  (0,10 мг/кг) сполука (I) перевершує препарат ортофен (5,0 мг/кг) у 50 разів та сполуку (II) за прототипом у 35 разів.

Таблиця 1

Вивчення анальгетичної дії метилового естеру 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та препарату порівняння

№ п/п	Варіанти дослідів	Доза, мг/кг	Анальгетична дія, %	$ED_{50}$ , мг/кг
1.	Заявлена сполука (I)	0,1	29,96±12,40	0,10
		0,5	64,40±2,39	
		1,0	75,50±6,95	
		5,0	24,16±2,20	
2.	Найближчий структурний аналог сполуки (II)	1,0	6,05±15,33	3,5
		5,0	7,15±16,53	
		10,0	74,14±3,52	
		20,0	61,78±2,79	
3.	Ортофен	1,0	14,1±2,46	5,00
		5,0	42,2±3,21	
		10,0	70,4±8,06	

#### Приклад 2

Протизапальну дію заявленої сполуки (I) в порівнянні з ортофеном та прототипом (II) вивчали на моделі гострого ексудативного карагенінового набряку лапи у білих щурів масою 180-200 г [11]. Протизапальну дію нової сполуки, препарату порівняння та прототипу виражали у % і визначали за здатністю зменшувати набряки у дослідних тварин у порівнянні з контрольними. Результати дослідження наведені у таблиці 2.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що протизапальну дію заявленої сполуки у дозі 1,0 мг/кг (близької до  $ED_{50}$  за анальгетичною активністю) - 75,50±6,95 можна вважати такою, яка за виразністю ефекту перевершує прототип - 17,23±6,69, не поступається протизапальній дії препарату порівняння "Ортофен" у дозі 8 мг/кг - 66,62±4,34. Перевага метилового естеру 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти над ортофеном обумовлена тим, що для досягнення значимого протизапального ефекту необхідна доза нової сполуки - 1 мг/кг, яка у 8 разів нижча за таку дозу ортофену - 8 мг/кг.

Таблиця 2

Вивчення протизапальної дії заявленої сполуки (I),  
сполуки за прототипом (II) та препарату порівняння

№ п/п	Назва речовини	Доза, мг/кг	Протизапальна дія, % (середня за 5 годин)	ЕД, мг/кг
1.	Заявлена сполука (I)	1,0	75,4±4,44	ЕД <sub>50</sub> =0,98
2.	Найближчий структурний аналог сполуки (II)	1,0	17,23±6.69	ЕД <sub>40</sub> =2,30
3.	Ортофен	8,00	66,62±4,34	ЕД <sub>50</sub> =8,00*

\* - ЕД<sub>50</sub> ортофену, яка розрахована нами в інших дослідженнях та підтверджується даними літератури [11].

### Приклад 3

Гостру токсичність заявленої сполуки вивчали з використанням стандартних загальноприйнятих методів на білих мишах масою 18-20 г при одноразовому внутрішньошлунковому введенні сполуки у декількох дозах у діапазоні від 500 мг/кг до 5000 мг/кг з метою знаходження середньо-смертельної дози (ЛД<sub>50</sub>). Для заявленої сполуки ЛД<sub>50</sub> складає 5860 мг/кг. Для порівняння ЛД<sub>50</sub> препарату "Ортофен" дорівнює 370 мг/кг.

Згідно з загальноприйнятою класифікацією токсичності речовин метиловий естер 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (I) належить до V класу практично нетоксичних речовин (ЛД<sub>50</sub>>5000 мг/кг).

Таким чином, результати проведених досліджень біологічної активності метилового естеру 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти дозволяють зробити висновок про те, що ця сполука проявляє виразну анальгетичну та протизапальну активність, є практично нетоксичною. Метиловий естер 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (I) може знайти застосування у терапевтичній практиці для лікування патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом та запаленням. Таким чином, перелічені фактори дозволяють рекомендувати заявлену речовину для застосування як анальгетичного та протизапального засобу, який є відносно нешкідливим.

Джерела інформації:

1. Патент на винахід 86561, Україна, C07D417/00 (2009.01), A61K31/185 (2009.01). Заявл. 20.10.08. Опубл. 27.04.09. - Бюл. № 8.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т. 1. - Изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1997. - С. 172

3. Міжнар. патент WO2011104340, МПК(2006) A61K31/381, A61P9/00, C07D495/04. Заявл. 25.02.2011. Опубл. 01.09.2011.

4. Міжнар. патент WO2009058937. Заявл. 30.10.2008. Опубл. 07.05.2009.

5. Z.-K. Wan. An efficient direct amination of cyclic amides and cyclic ureas. / Wan Z.-K., Wacharasindhu S., Binnun E., Mansour T. // Organic Letters. - 2006. - Vol. 8. № 11. - 2425-2428.

6. Z.-K. Wan. The Scope and Mechanism of Phosphonium-Mediated S<sub>N</sub>Ar Reactions in Heterocyclic Amides and Ureas. Wan Z.-K., Wacharasindhu S., Levins C G., Lin M., Tabei K., Mansour T. S. // Journal of Organic Chemistry. - 2007. - Vol. 72, № 26. - p. 10194-10210.

7. S. Wacharasindhu. Oxidative Palladium Catalysis in S<sub>N</sub>Ar Reactions Leading to Heteroaryl Ethers from Pyridotriazol-1-yloxy Heterocycles with Aryl Boronic Acids. / Wacharasindhu S., Bardhan S., Wan Z.-K., Tabei K., Mansour, T.S. // Journal of the American Chemical Society. - 2009. - Vol. 131, № 12. - p. 4174-4175.

8. E. R. Sharlow. Development and Implementation of a Miniaturized High-Throughput Time-Resolved Fluorescence Energy Transfer Assay to Identify Small Molecule Inhibitors of Polo-Like Kinase 1. / Sharlow E.R., Leimgruber S., Shun T.Y., Lazo J.S. // Assay and Drug Development Technologies. - 2007. -Vol. 5, № 6. -p. 723-736.

9. Пат. США US20080280900, США, МПК (2006) A61K31/496; A61K31/5377; A61P35/00. Заявл. 09.05.2008. Опубл. 13.11.2008.

10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // За редакцією: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С. 312.

11. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // За редакцією: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С. 292-294.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 Застосування метилового естеру 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти як анальгетичного та протизапального засобу.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

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