



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120011** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
C07D 417/00
C07B 43/00
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

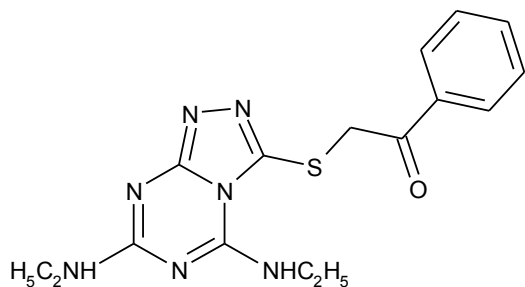
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 01125	(72) Винахідник(и): Демченко Анатолій Михайлович (UA), Барчина Олена Ігорівна (UA), Ядловський Олег Євгенович (UA), Абу Шарк Амжад Ібрагім (UA), Голубов Михайло Іванович (UA), Бухтіарова Тетяна Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 07.02.2017	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", вул. Е. Потьє, 14, м. Київ, 03680 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.10.2017	(74) Представник: Шаповаленко Світлана Лазарівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.10.2017, Бюл.№ 20	

**(54) 2-(5,7-БІСЕТИЛАМІНО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а][1,3,5]ТРИАЗИН-3-ІЛСУЛЬФАНИЛ)-1-ФЕНІЛЕТАНОН,
ЩО МАЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ ДІЮ**

(57) Реферат:

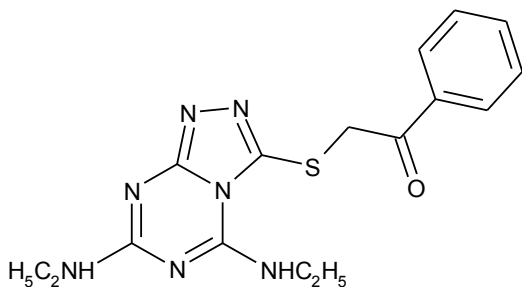
2-(5,7-Бісетиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-ілсульфаніл)-1-фенілетанон



що має протизапальну дію.

UA 120011 U

Корисна модель належить до фармацевтичної хімії та медицини, зокрема одержання біологічно активного 2-(5,7-бісетиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-ілсульфаніл)-1-фенілетанону формули:



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

В сучасній медичній практиці в наявності є досить широкий арсенал протизапальних засобів з різним механізмом дії.

Так, дія індометацину пов'язана зі зниженням запалення в зоні ушкодження за рахунок пригнічення простагландинів (ПГ) (циклооксигенази (ЦОГ)-1 і ЦОГ-2), що обумовлюють у вогнищі запалення розвиток болю, підвищення температури і збільшення тканинної проникності. Препарат має антиагрегатну дію. Зменшує проникність капілярів і має стабілізуючий вплив на лізосомальні мембрани [1]. Викликає послаблення або зникнення больового синдрому ревматичного та неревматичного характеру (наприклад, при болях в суглобах у спокої і при русі, сприяє збільшенню обсягу рухів; при запальних процесах, що виникають після операцій і травм, швидко полегшує як спонтанний біль, так і біль при русі, зменшує запальний набряк на місці рани).

Побічні ефекти індометацину пов'язані із системним впливом групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ): з боку нервової системи (НС) - головний біль, запаморочення, депресія, периферична невралгія, порушення смаку, зниження слуху, диплопія і ін. З боку серцево-судинної системи (ССС): збільшення хронічної серцевої недостатності, тахіаритмія, набряки, підвищення артеріального тиску, кровотеча, та ін. З боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) можливий розвиток панкреатиту, НПЗЗ-гастропатія, нудота, блювання, біль у животі, печія, ерозивно-виразкові ураження (ШКТ) та ін. Крім того, алергічні реакції, фотосенсибілізація, порушення секреторної функції нирок та ін. [2].

Ібупрофен (бруфен) неселективно пригнічує ЦОГ-1 і ЦОГ-2, зменшує синтез ПГ [1]. Протизапальний ефект пов'язаний із зменшенням проникності судин, поліпшенням мікроциркуляції, зниженням вивільнення з клітин медіаторів запалення і пригніченням енергозабезпечення запального процесу [3]. Аналгезуюча дія обумовлена зниженням інтенсивності запалення, зменшенням вироблення брадікініну. У порівнянні з індометацином препарат менш впливає на затримування рідини в організмі. Препарату притаманні побічні ефекти з системним впливом групи НПЗЗ. Крім того, з боку респіраторної системи можливе виникнення задишки і бронхоспазму [4].

Натрію мефенамінат пригнічує синтез медіаторів запалення (ПГ, серотонін, кініни та ін.), знижує активність протеаз лізосом, що беруть участь у запальній реакції. Впливає на фази ексудації та проліферації. Стабілізує білкові ультраструктури та клітинні мембрани, зменшує проникність судин і набряклість тканин. Порушує окисне фосфорилування, пригнічує синтез муко-полісахаридів. Аналгетичний ефект обумовлений, поряд з впливом на центральні механізми больової чутливості, місцевим впливом на осередок запалення, здатність пригнічувати альгогенні ендогенні речовини (кініни, гістамін, серотонін). Жарознижувальна дія пов'язана з пригніченням синтезу ПГ і впливом на центр терморегуляції. Стимулює утворення інтерферону [5].

Мефенамінат натрію має побічну дію, яка притаманна препаратам групи НПЗЗ: нудота, печія, діарея, біль у черевній порожнині, анорексія, метеоризм, шлунково-кишкові кровотечі, запор, загальна слабкість, сонливість, нервозність, безсоння, порушення зору, альбумінурія, алергічні реакції (свербіж шкіри, набряк обличчя, висип) [6].

Натрію саліцилат також належить до препаратів групи НПЗЗ. Його жарознижувальна дія, яка супроводжується збільшенням тепловіддачі через розширення судин шкіри й посилення потовиділення, пов'язана значною мірою з заспокійливим впливом на збудливість центрів терморегуляції. Протизапальний ефект зумовлений впливом на різні ланки регуляції гомеостазу. Одним з основних елементів дії є нормалізуючий вплив на підвищену проникність капілярів и на

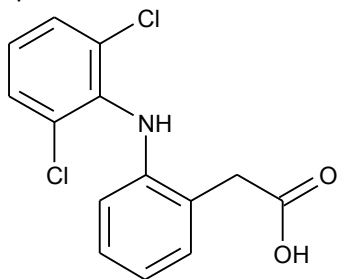
процеси мікроциркуляції. Натрію саліцилат має значну антигіалуронідазну активність, гальмує утворення АТФ зменшує енергетичне забезпечення біохімічних процесів, які приймають участь у запаленні [1].

Побічні ефекти натрію саліцилату пов'язані з впливом на слизову шлунку та комплексним впливом на ШКТ (нудота, ульцерація, кровотечі та ін.). Іноді розвиваються алергічні реакції у вигляді висипу, можливі напади бронхіальної астми, анафілактичний шок [7].

В якості прототипу за протизапальною дією нами обраний відомий засіб - диклофенак натрію, який зазвичай використовується як НПЗЗ. Протибольовий ефект диклофенаку обумовлений зниженням запалення в зоні ушкодження за рахунок пригнічення (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) - ферменту, що регулює перетворення арахідонової кислоти в простагландини - медіатори запалення, болю, лихоманки [8].

Диклофенак натрію здатний значною мірою стримувати міграцію лейкоцитів у осередок запалення. Певною мірою може впливати і на баланс цитокінів, знижує концентрацію інтерлейкіну-6 і підвищує вміст інтерлейкіну-10. Зменшує вироблення вільних кисневих радикалів, також може сприяти зниженню активності запального процесу і обмеженню його шкідливої дії на тканини. Препарат має як центральний, так і периферичний антиноцицептивний вплив [9].

Диклофенак, як і інші НПЗЗ, має низку побічних ефектів, зокрема, з боку органів ШКТ в першу чергу це ульцерація слизової, гастралгія, нудота, диспепсія, діарея, з боку нервової системи (головний біль, запаморочення, сонливість, безсоння, судоми, розлад зору, запаморочення) та інші [7]. Також можливі прояви алергічних реакцій [1]. З боку ССС одним з ефектів названо збільшення ризику інфаркту міокарда [4].



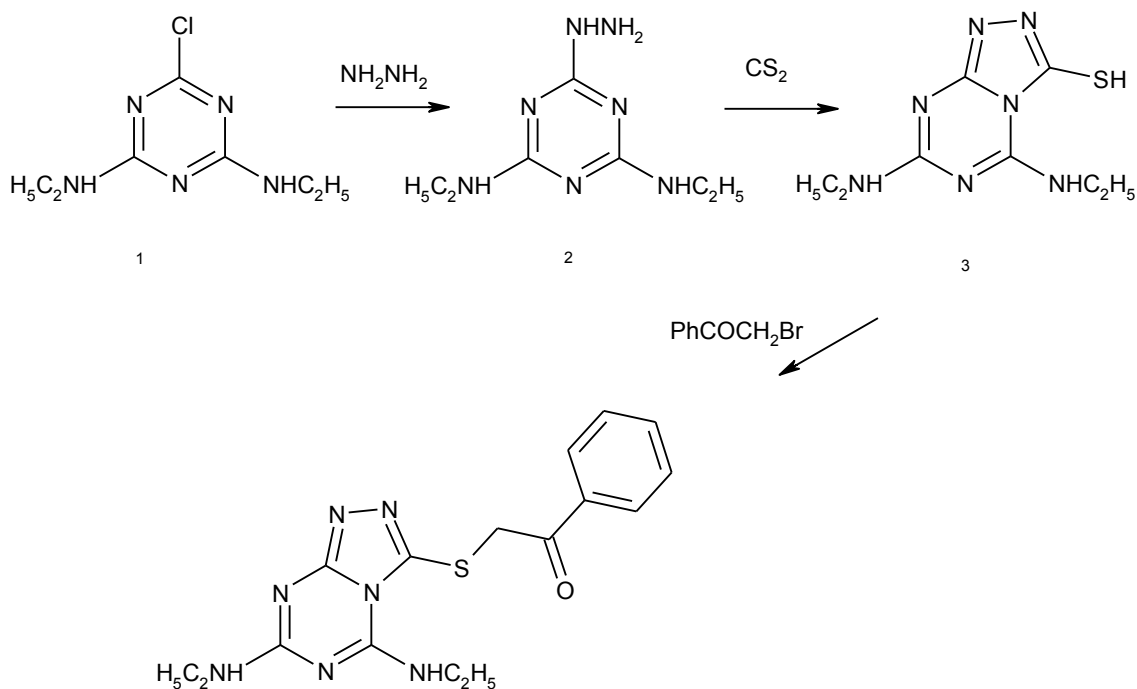
Формула диклофенаку

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

Поставлена задача вирішується тим, що як нової біологічно активної сполуки запропоновано 2-(5,7-бісетиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-ілсульфаніл)-1-фенілетанон (DAM002381).

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-тіону 3 з фенацил-бромідом в лужному середовищі (схема 1).

Схема 1. Синтез 2-(5,7-бісетиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-ілсульфаніл)-1-фенілетанону (DAM002381).



(DAM002381).

В таблиці наведені експериментальні дані щодо протизапальної та анальгезуючої активності 2-(5,7-бісетиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-ілсульфаніл)-1-фенілетанону (DAM002381) в порівнянні з відомими протизапальними ліками.

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 [10]. 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-діамну 1 та гідразингідрату в діоксані за методом [11].

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) гідроксиду калію розчиняли при перемішуванні 18,1 г (0,1 моль) N, N-діетил-6-гідразино-[1,3,5]триазин-2,4-діамну 2. Далі при перемішуванні повільно добавляли 7,25 мл (0,12 моль) сірковуглецю. Реакційну суміш кип'ятили до припинення виділення сірководню. 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 %). Т.топл.=210-12 °С.

Приклад 2. 2-(5,7-бісетиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-ілсульфаніл)-1-фенілетанон (DAM002381). До розчину 1,38 г (0,01 моль) гідроксиду калію в 60 мл етанолу послідовно додавали 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 3 та 0,995 г (0,005 моль) фенацилброміду. Реакційну суміш кип'ятили 30 хвилин, охолоджували та виливали в 250 мл води з льодом. Осад, що випав, фільтрували та перекристалізовували з диметилформаміду. Вихід 1,48 г (83 %). Т.топл. = 240-ГС. Знайдено, N=27,1 %. C₁₆H₁₉N₇OS Розраховано N=27,4 %. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 1,16 (т, 3H, CH₃), 1,24 (т, 3H, CH₃), 3,33 (м, 2H, CH₂), 3,50 (м, 2H, CH₂), 4,70 (с, 2H, CH₂), 7,25 (м, 1H, NH) 7,45-7,95 (м, 5H, C₆H₅), 8,04 (м, 1H, NH).

Приклад 3. Первинну оцінку протизапальної та анальгезуючої дії проведено на моделях карагенового набряку [12] та хімічної (оцтової кислоти "корчі") [13] 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.

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 процент інгібіції числа "корчів" у дослідних групах відносно контролю.

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

5

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»
DAM002381	>2500	60,9	38,6
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 карагені нового набряку сполука DAM002381 виявилась більш ефективною, ніж всі відомі на сьогодні нестероїдні протизапальні засоби: диклофенак, індометацин, ібупрофен (бруфен), натрію мефенамінат та натрію саліцилати при значно меншій токсичності. Заявлена сполука на 60.9 % 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 %, мефенамінат натрію - на 33 % та саліцилат натрію - на 14,0 %. Оскільки у сполуки DAM002381 нема карбоксильної групи, то це дає підставу робити висновок про відсутність ульцерогеної дії, яка характерна для всіх сучасних НПЗЗ.

Джерела інформації:

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. Ради та автор передмови В.П. Черних. - 3-те вид., переробл. і доповн. - К.: МОПОН, 2016. - 1952 с.

2. Buer J.K. Rigins and impact of the term 'NSAID' // Inflammopharmacology, 2014. - vol. 22, № 5. - p. 263-267.

3. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications Project, Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) (2012-12-13). / [Cas-tellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B., Varas-Lorenzo C. et oth.] // Drug Safety, 2012.-V.35,1. 12. - p. 1127-1146.

4. 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.

5. Differential sensitivity and mechanism of inhibition of COX-2 oxygenation of arachidonic acid and 2-arachidonoylglycerol by ibuprofen and mefenamic acid / [Prusakiewicz J.J., Duggan K.C., Rouzer C.A., Mamett L.J.] // Biochemistry, 2009. - № 48(31). - p. 7353-7355.

6. Fenamate NSAIDs inhibit the NLRP3 inflammasome and protect against Alzheimer's disease in rodent models / [Daniels M.J., Rivers-Auty J., Schilling T., Spencer N.G.] // Nat Commun, 2016. - № 11(7). - p. 12504.

7. 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.

8. Данилов А.Б. Диклофенак в лечении болевых синдромов // Лечащий врач, 2009, №5.-С.35-39.

9. Rao P. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclo-oxygenase (COX) inhibition and beyond // Rao P., Knaus E.E. // Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 2008.-№1 1 (2).-p. 81-110.

10. Симазин [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Симазин> - Назва з екрана.

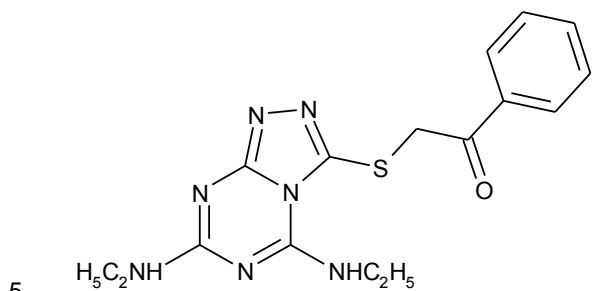
11. Joshi, Nailesh; Bapodra, Atul; Parekh, Hansa; Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry-1994-vol. 33; nb. 7; p. 662-665.

12. Vogel H.G. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. -Berlin: Springer; 2008. - P. 2071.

13. Wood R.L. Animal models in analgesic testing// Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical perspectives. Kuhar M., Pasternak J. (Eds) Raven Press/ New-York. - 1991. - V.42. - P. 74.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

2-(5,7-Бісетиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-ілсульфаніл)-1-фенілетанон



що має протизапальну дію.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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