



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118472** (13) **C2**

(51) МПК (2018.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2016 10824</p> <p>(22) Дата подання заявки: 28.10.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.01.2019</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.07.2017, Бюл.№ 14</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.01.2019, Бюл.№ 2</p>	<p>(72) Винахідник(и): Демченко Анатолій Михайлович (UA), Коваль Андрій Ярославович (UA), Янченко Віктор Олексійович (UA), Бобкова Людмила Станіславівна (UA), Ядловський Олег Євгенович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЧЕРНІГІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ Т.Г. ШЕВЧЕНКА, вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, 14013 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 109814 C2; 12.10.2015 UA 112372 C2; 25.08.2016 WO 2009/089027 A1, 16.07.2009 WO 2008/011045 A2, 24.01.2008 М. А. Ирадян и др.. «Синтез и антибактериальная активность 3,6-диарил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4- b][1,3,4]тиадиазинов», Химико-фармацевтический журнал, том 50, №1, 2016, стор.12-16</p>
--	--

**(54) ЗАМІЩЕНІ 3-(4'-МЕТОКСИФЕНІЛ)-6-АРИЛ-5,7-ДІАЦИЛ-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-
b][1,3,4]ТІАДІАЗИНИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ АНАЛЬГЕЗУЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ**

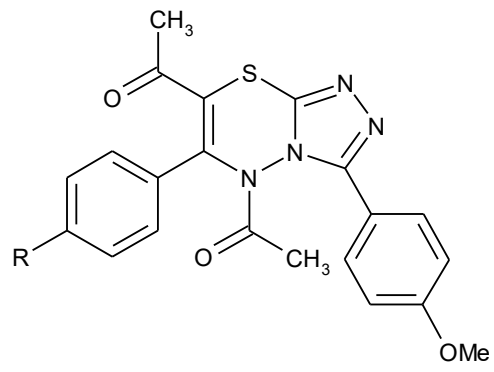
(57) Реферат:

Заміщені 3-(4'-метоксифеніл)-6-арил-5,7-діацил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-
b][1,3,4]тіадиазини, що проявляють анальгезуючі властивості. Патент на винахід належить до фармацевтичної хімії та медицини, зокрема одержання біологічно активних сполук, які виявляють анальгетичну активність і можуть стати основою для розробки нових анальгетичних засобів.

Показано, що на моделі термічної ноцицептивної стимуляції 3-(4'-метоксифеніл)-6-арил-5,7-діацил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-
b][1,3,4]тіадиазини проявляють більш високу активність, ніж кеторолак.

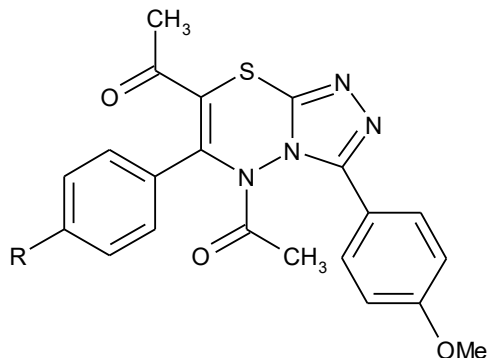
Так, активність сполуки IFT_377 в тесті "гаряча пластина" складає 193,4 % зміни латентного періоду реакції, в той час як у кеторолаку - 112,7 %. Вивчення протизапальної дії запропонованих сполук на моделі карагенінового набряку показало, що сполука IFT_378 проявляє суттєву протизапальну дію (-46.5 %), яка перевищує дію препарату-порівняння кеторолаку (-35.6 %).

UA 118472 C2



де R=H, OCH₃, OCHF₂

Винахід належить до фармацевтичної хімії та медицини, зокрема одержання біологічно активних 5,7-діацетил-6-арил-3-(4'-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів формули:



де R=H, OCH₃, OCHF₂

5

які виявляють аналгетичну активність і можуть стати основою для розробки нових аналгетичних засобів.

10 Аналгетичні засоби застосовують для боротьби з болем і поділяються на наркотичні та ненаркотичні. Перші діють на ЦНС та, зазвичай, викликають звикання, наприклад, опіоїди, останні діють на периферичні центри, знижуючи утворення простагландинів шляхом блокування циклооксигенази.

15 Біль є показником порушення процесів в організмі і сигналом небезпеки, що викликає захисні реакції, що забезпечують збереження даного індивіда. Однак тривала та сильна дія "больового" подразника перетворює захисну реакцію організму в шкідливий фактор, який є причиною вторинних порушень фізіологічних процесів.

20 При незначній та середній інтенсивності болю застосовують ненаркотичні (неопіодні) аналгетики, такі як анальгін, парацетамол, кеторолак або їх поєднання з наркотичними аналгетиками з невисокою активністю, таких як кодеїн, дигідрокодеїн та ін. При сильному болю використовують високоактивні опіоїди, такі як морфін [1].

Кеторолак - сполука з групи гетероциклічних похідних оцтової кислоти, є широко відомим знеболювальним нестероїдним протизапальним засобом та, зазвичай, використовується як аналгетик широкого спектра дії. Він пригнічує активність циклооксигенази (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) та блокує синтез простагландинів.

25 Кеторолак може застосовуватися або у вигляді пігулок, або у вигляді розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій і є рацемічною сумішшю (S)-(-)-форми (активна) та (R)-(+)-форми [2].

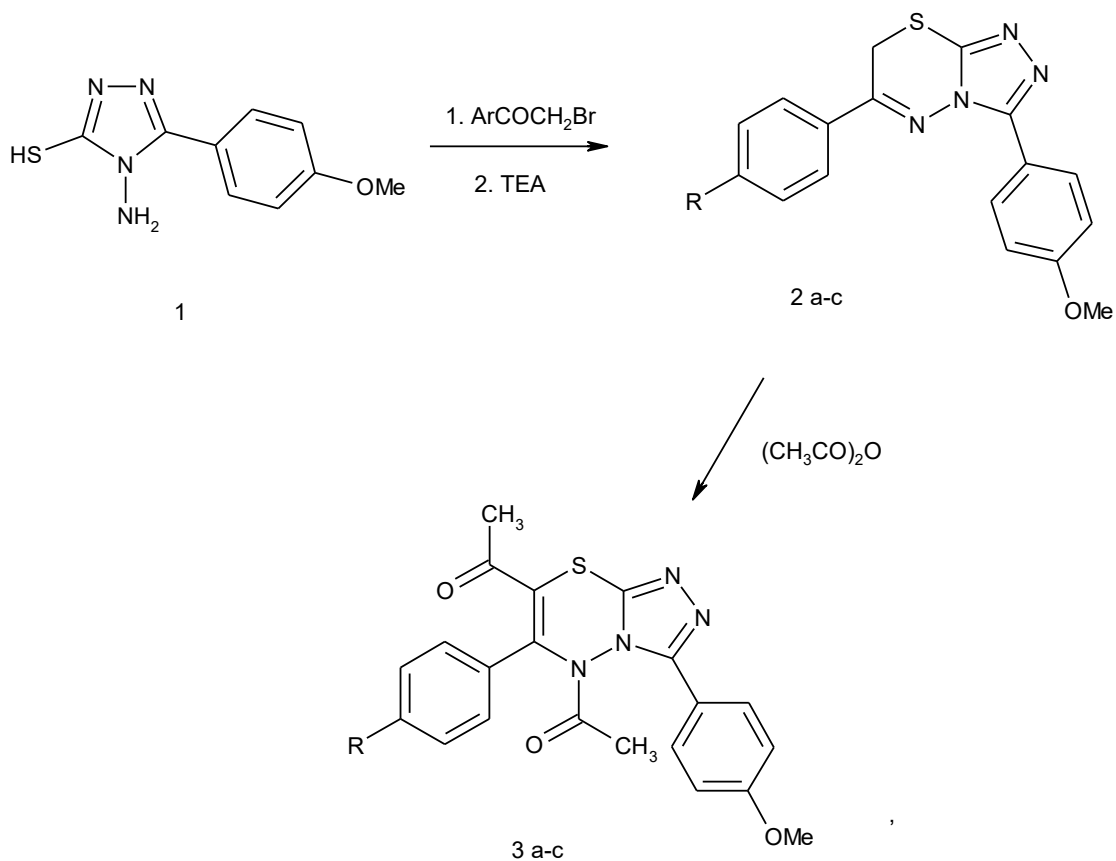
30 Як і інші аналгетики, кеторолак проявляє ряд негативних побічних ефектів, а саме з боку органів шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, гастралгія, диспепсія), з боку нервової системи (сонливість, головний біль, запаморочення) та інші. Також можливі прояви алергічних реакцій.

В основу винаходу поставлена задача пошуку нових біологічно активних нестероїдних сполук з аналгезуючою активністю.

35 Задача вирішується тим, що як нові біологічно активні сполуки запропоновано ряд 5,7-діацетил-6-арил-3-(4-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів.

Заявлені сполуки отримували за загальною схемою 1 кип'ятінням відповідних 6-арил-3-(4-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів (2) з ангідридом оцтової кислоти. Останні були синтезовані при конденсації 4-аміно-5-(4-метоксифеніл)-4Н-[1,2,4]триазол-3-тіолу (1) [3] з заміщеними фенацилбромідами та подальшою обробкою проміжних гідробромідів триетиламіном [4-5].

40 Схema 1. Синтез 5,7-діацетил-6-арил-3-(4'-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів (3).



Первинну оцінку анальгезуючої активності проведено на моделях термічної ("гаряча платівка") [7] та хімічної (оцтовокислі "корчі") [8] 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 кеторолак) вводили тваринам у тест-дозі 25 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.

Приклади конкретного виконання.

4-Аміно-5-(4-метоксифеніл)-4Н-[1,2,4]триазол-3-тіол 1 було одержано за методом [3] з гідразиду 4-метоксифенілової кислоти, CS₂ та гідразину.

3-(4'-Метоксифеніл)-6-феніл-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазин 2а одержано за методом [4], 6,3-ди(4'-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазин 2b та 6-(4'-дифторметоксифеніл)-3-(4'-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазин 2с одержані за методом [5].

Приклад 1

Синтез 5,7-діацетил-3-(4'-метоксифеніл)-6-феніл-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазину 3а: 3.22 г. (0.01 моля) 3-(4'-метоксифеніл)-6-феніл-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину 2а кип'ятили в 10 мл оцтового ангідриду протягом 3 годин зі зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджували і виливали в воду. Продукт відфільтровували та перекристалізували із ізопропанолу. Вихід 84 %. T_{пл.}=180-1 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (DMSO-d₆): 2.35 (с, 3H, NCOCH₃), 2.65 (с, 3H, CCOCH₃), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 7.23 та 7.40 (д-д, 4H, C₆H₄), 7.48-7.74 (м, 5H, C₆H₅). Знайдено, %: N-13.6; S-7.65. C₂₁H₁₈N₄O₃S. Вираховано, %: N-13.8; S-7.87.

Приклад 2

5,7-Діацетил-6,3-ди(4'-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазин 3b був одержаний згідно прикладу 1 з 6,3-ди(4'-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-б]тіадіазину 2b та оцтового ангідриду. Вихід 81 %. T_{пл.} =173-5 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (DMSO-d₆): 2.38 (с, 3H, NCOCH₃),

2.71 (с, 3H, CCOCH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 3.91 (с, 3H, OCH₃), 7.08 та 7.72 (д-д, 4H, C₆H₄), 7.26 та 8.46 (д-д, 4H, C₆H₄): Знайдено, %: N-12.6; S-7.26. C₂₂H₂₀N₄O₄S. Вираховано, %: N-12.8; S-7.33.

Приклад 3

5 5,7-Діацетил-6-(4'-дифторметоксифеніл)-3-(4'-метоксифеніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]тіадіазин 3с був одержаний згідно прикладу 1 з 6-(4'-дифторметоксифеніл)-3-(4-метоксифеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b]тіадіазину 2с та оцтового ангідриду. Вихід 76 %. T_{пл.} =176-7 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (DMSO-d₆): 2.36 (с, 3H, NCOCH₃), 2.66 (с, 3H, CCOCH₃), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 7.24 та 7.82 (д-д, 4H, C₆H₄), 7.32 та 8.42 (д-д, 4H, C₆H₄), 7.34 (т, 1H, OCHF₂, J=72.4 Гц). Знайдено, %: N - 11.6; S 6.61. C₂₂H₁₈F₂N₄O₄S. Вираховано, %: N-11.9; S-6.77.

10 Приклад 4

У тесті "гарячої платівки" на приладі Hot-plate metter (Ugo Basile, Італія) тестування проводили на мишах (по 5 у групі), у яких вихідне значення латентного періоду реакції "облизування" лапки не перевищувало 20 с. Латентний період реакції в секундах вимірювали через 1 год. після введення тест-речовин. Розраховували процент зміни до вихідного латентного періоду реакції в кожній групі.

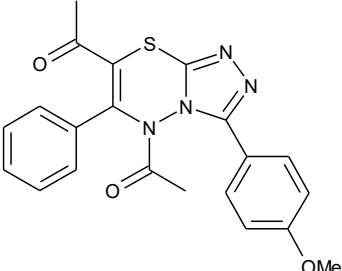
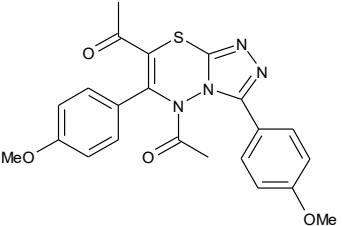
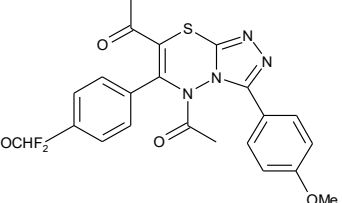
15 Моделювання вісцерального болю проводили шляхом внутрішньочеревинного введення мишам 0,6 % розчину оцтової кислоти із розрахунку 0,1 мл/10 г маси тіла через 1 год. після введення тваринам тест-речовин (дослідні групи, по 7 мишей у групі) або розчинника (контрольна група, 10 мишей в групі). Підрахунок кількості "корчів" проводили з 5 по 15 хв після введення оцтової кислоти. Вираховували процент інгібіції числа "корчів" у дослідних групах відносно контролю.

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

25 Показано, що на моделі термічної ноцицептивної стимуляції заявлена сполука 3а проявляє більш високу активність, ніж кеторолак. Процент зміни до вихідного латентного періоду реакції та проценти інгібіції числа "корчів" у дослідних групах відносно контролю наведені в Таблиці.

Таблиця

Анальгезуюча та протизапальна дія похідних 5,7-діацетил-6-арил-3-(4'-метоксифеніл)-5H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину

№	шифр	Сполука	Гаряча пластина	Оцтовокислі корчі	Карагеніновий набряк
3а	IFT_377		193.4*	-46.4*	-11.3
3b	IFT_378		54.6	-	-46.5*
3с	IFT_379		108.4*	-43.3	-16.9
		Кеторолак	112.7*	-68.0	-35.6*

5,7-Діацетил-6-арил-3-(4'-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини проявляють анальгетичні властивості. Так, активність сполук IFT_377 в тесті "гаряча пластина" складає 193,4 % зміни латентного періоду реакції, в той час як у кеторолаку - 112,7 %.

5 В тесті "оцтовокислі корчі" процент інгібіції числа "корчів" у досліджуваних сполук не перевищує дію кеторолаку.

Вивчення протизапальної дії запропонованих сполук на моделі карагенінового набряку показало, що сполука IFT_378 проявляє суттєву протизапальну дію (-46.5 %), яка перевищує дію препарату-порівняння кеторолаку (-35.6 %).

10 Джерела інформації:

1. Analgesic // Encyclopaedia Britannica Online. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/22403/analgesic>.

2. Toradol (ketorolac tromethamine) product information. Roche Laboratories, Nutley, NJ. 2002.

15 3. Chhabria, Mahesh T.; Suhagia, Bhanubhai N.; Brahmshatriya, Pathik S.; Raval, Priyasha M. Synthesis and antihyperlipidemic activity of some novel 4-(substitutedamino)-5-substituted-3-mercapto-(4H)-1,2,4-triazoles. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 2011, vol. 61, #8 p. 452-457

4. El Dawy; Omar; Ismail; Hazzaa. Potential broad spectrum anthelmintics. IV: Design, synthesis, and antiparasitic screening of certain 3,6-disubstituted-(7H)-s-triazolo-[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1983, vol. 72, #1 p. 45-50

20 5. Khan, Imtiaz; Bakht, Syeda Mahwish; Ibrar, Aliya; Abbas, Saba; Hameed, Shahid; White, Jonathan M; Rana, Usman Ali; Zaib, Sumera; Shahid, Mohammad; Iqbal, Jamshed. Exploration of a library of triazolothiadiazole and triazolothiadiazine compounds as a highly potent and selective family of cholinesterase and monoamine oxidase inhibitors: Design, synthesis, X-ray diffraction analysis and molecular docking studies. *RSC Advances*, 2015, vol.5, #27 p. 21249-21267

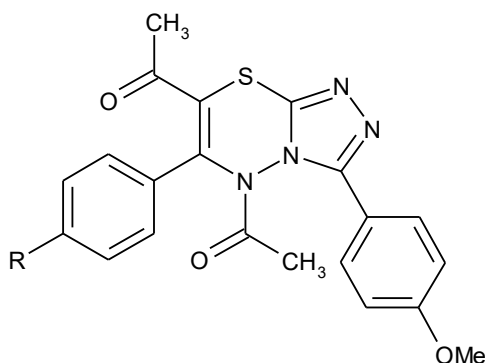
25 6. Komlos E., Porsresr J., Knole J. Morfin-prostigmin synergismus // *Az. Acta. Physiologica. Acad. Scient. Hungaricae.* - 1950. - №1. - P. 77-83.

7. 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.

30

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Заміщені 3-(4'-метоксифеніл)-6-арил-5,7-діацил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини:



де R=H, OCH₃, OCHF₂

35

що проявляють анальгезуючі властивості.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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