



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118552** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

**C07D 487/00**

**C07B 43/00**

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 02451**

(22) Дата подання заявки: **16.03.2017**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.08.2017**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.08.2017, Бюл.№ 15**

(72) Винахідник(и):

**Демченко Анатолій Михайлович (UA),  
Огородник Олексій Геннадійович (UA),  
Серединська Наталія Миколаївна (UA),  
Янченко Віктор Олексійович (UA),  
Бобкова Людмила Станіславівна (UA)**

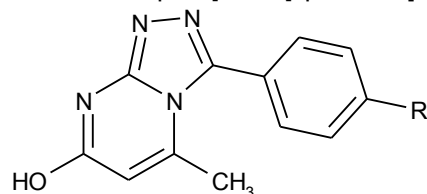
(73) Власник(и):

**ЧЕРНІГІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ Т.Г.  
ШЕВЧЕНКА,  
вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів,  
14013 (UA)**

(54) **5-МЕТИЛ-3-АРИЛ-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а]ПІРИМІДИН-7-ОЛИ, ЩО МАЮТЬ АНАЛЬГЕЗУЮЧУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

5-Метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-оли формули:



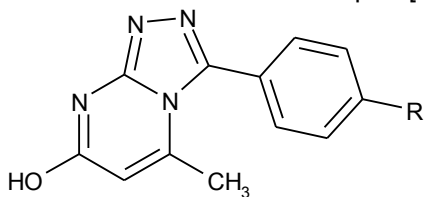
де R=H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Br, OCHF<sub>2</sub>,

що мають анальгезуючу активність.

UA 118552 U



Корисна модель належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до одержання біологічно активних 5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олів формули:



де R=H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Br, OCHF<sub>2</sub>,

які виявляють анальгетичну активність.

Відомо, що еталомом знеболювальної дії є опіоїди, що прямо діють на ноцицептивну систему. Теоретично периферичні анальгетики, що діють на окремі ланки патогенезу больової реакції, не можуть виявлятися більш ефективними. Водночас, численні дослідження свідчать про більш високу знеболювальну дію деяких нестероїдних протизапальних препаратів, що нині найширше застосовуються в медицині [1, 2]. Наприклад, у пацієнтів з гострою травмою виявлено, що кеторолак ефективніший за морфін, дія його триваліша, число побічних ефектів менше. Кеторолак не поступається у ефективності опіоїдному анальгетику меперидину за жовчної колики. Не виявлено суттєвої різниці в ефективності кеторолаку та комбінованого анальгетика (кодеїн+ парацетамол) у пацієнтів з болем в нижній частині спини. Співставна ефективність кеторолаку та морфіну і мепіридину була й після артроскопічних втручань. Кеторолак ефективніший лоноксикаму за стоматологічних операцій, отоларингологічних втручань [3-7].

У численних країнах (Північна Америка, Великобританія, Гонконг) кеторолак є єдиним нестероїдним протизапальним засобом, що дозволений до застосування за гострого больового синдрому. Порівняно до інших препаратів цього класу кеторолак проявляє більш виражену знеболюючу дію. Наприклад, кеторолак за силою знеболюючого ефекту переважає метамізол натрію; за швидкістю настання знеболювальної дії не поступається лорноксикаму, але переважає диклофенак та метамізол. Кеторолак є препаратом вибору для купірування інтенсивного болю, короточасне його застосування можливе за загострення хронічного болю [8].

Терапевтичний потенціал кеторолаку доведено для всіх галузей ургентної медицини, за ступенем анальгезії він переважає інші нестероїдні протизапальні препарати і належить до препаратів першої лінії для короточасного лікування вираженого больового синдрому [9-11].

Таким чином, препарат кеторолак має достатню сильну анальгетичну активність, що дозволяє його застосування за больових синдромів високої інтенсивності (онкопатологія), хронічних запальних процесах, наприклад, ревматоїдний артрит, остеоартрит тощо, для усунення або зменшення післяопераційного болю. Препарат реалізує протибольову активність через відповідні власні властивості: висока біодоступність (80-100 %), швидке проникнення в судинне русло за різних шляхів надходження в організм (пероральний, парентеральний), швидке настання анальгезії та тривалість дії (понад 6 год.). За анальгетичною дією кеторолак переважає відомі ненаркотичні анальгетики, навіть, тих, що у відповідних лікарських формах мають дуже швидке всмоктування [12]. Водночас, дані численних дослідників свідчать про прояв побічної дії за застосування найефективнішого на сьогоднішній день нестероїдного протизапального засобу. За даними [13] відзначається однаковий профіль безпечності за застосування кеторолаку, диклофенаку, кетопрофену для усунення болю після хірургічних втручань.

Водночас, не можна залишати без уваги прояви побічної дії - нудота, блювота, диспепсія, анорексія, біль у животі, ерозивно-виразкові ураження ШКТ, кровотечі, перфорація виразки, діарея, закреп, гострий панкреатит, стоматит, гастрит, езофагіт, порушення функції печінки, сонливість, ейфорія, головний біль, тривожність, парестезія, брадикардія, бронхоспазм, кровотеча з післяопераційної рани, зниження швидкості згортання крові, гематоми, жіноче безпліддя, алергічні реакції, зниження слуху, порушення зору та ін. [10].

В основу корисної моделі поставлена задача пошуку нових біологічно активних сполук з анальгезуючою активністю.

Поставлена задача вирішується тим, що як нові біологічно активні сполуки запропоновано 5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-оли.

Заявлені 5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-оли "3 а-е" отримують при конденсації та подальшої циклізації 6-метил-2-метилсульфанілпіримідин-4-олу "1" з відповідними замішеними гідразидами бензойної кислоти "2 а-е" (схема. 1).



введення тваринам тест-речовин (дослідні групи, по 7 мишей в групі) або розчинника (контрольна група, 10 мишей в групі). Підрахунок кількості "корчів" проводили з 5 по 15 хв. після введення оцтової кислоти. Виразували відсоток інгібіції числа "корчів" в дослідних групах відносно контролю.

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

Таблиця

Аналгезуюча активність 5-метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олів "3 а-е" в тесті "гаряча платівка"

| Речовина, шифр | Доза, мі 7кг | Латентний період реакції, М±m сек. |            | Відсоток зміни латентного періоду реакції, % |
|----------------|--------------|------------------------------------|------------|--|
|                |              | Вихідне значення                   | 60 хв.     |  |
| 3а             | 25,0         | 9,70±1,59                          | 23,70±5,86 | +144,32*                                     |
| 3b             | 25,0         | 12,54±2,71                         | 27,98±4,81 | +123,12*                                     |
| 3с             | 25,0         | 9,42±0,86                          | 26,78±6,32 | +184,28*                                     |
| 3d             | 25,0         | 9,52±1,34                          | 20,22±6,21 | +112,40*                                     |
| 3е             | 25,0         | 11,04±2,21                         | 21,82±3,71 | +97,64*                                      |
| Кеторолак      | 25,0         | 9,28±1,13                          | 19,74±2,18 | +112,71*                                     |

Примітка: \* $P < 0,05$

- 10 Таким чином, показано, що на моделі термічної ноцицептивної стимуляції заявлена сполука значно переважає препарат порівняння - кеторолак. Так, активність сполук "3 а", "3 b" та "3 с" в тесті "гаряча пластина" складають 144,32 %, 123,12 % та 184,28 % зміни латентного періоду реакції відповідно, в той час як у кеторолаку лише 112,71 %. Все це може стати основою для створення нового аналгетичного засобу.

- 15 Джерела інформації:

1. Верткин АЛ., Тополянский А.В., Вовк Е., Наумов А.В. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе // "CONSILIUM medicum". - 2006. - Т. 8, № 2.
2. Каратеев А. Б. Кеторолак в клинической практике Ж-л Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. ГРНТИ: 76.29 - Клиническая медицина. - С. 81-89.
- 20 3. Boyer K., McDonald P., Zoetis T. A novel formulation of ketorolac trometharaine for intranasal administration: Preclinical safety evaluation. Int. J. Toxicol. - 2010. - № 29(5). - P. 467-478.
4. Calmet J., Esteve C, Boada S. et al. Analgesic effect of intra-articular ketorolac in knee arthroscopy: comparison of morphine and bupivacaine. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. - 2004. - № 12. - P. 552-555.
- 25 5. Innes G.D., Groskerry P., Worhigton J. et al. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department of acute pain. J Emerg Med. -1998. - № 16. - P. 549-556.
6. Mattia C, Ciarcia S., Muhindo A. et al. Nimesulide: 25 years later. Minerva Med. - 2010. - № 101(4). - P. 285-293.
7. McGuire D.A., Sanders K., Hendricks S.D. Comparison of ketorolac and opioid analgesics in postoperative ACL reconstruction outpatient pain control // Arthroscopy. - 1993. - № 9. - P. 653-661.
- 30 8. Кукушкин МЛ. Нейрофизиология боли и обезболивания /Журнал "Боли, . Суставы. Позвоночник". - 2011. - № 2 (02).
9. Беловол А. И. Нестероидные противовоспалительные препараты: фокус на кеторолак / А. И. Беловол, И. И. Князькова // Мистецтво лікування. - 2012. - № 1. - С. 15-19.
- 35 10. Зайченко А.В., Супрун Э.В., Пиминов Л.Ф. Клиническая фармакология кеторолака. Что нового? // Аптека. - 2016. - № 11 (1032).
11. Квант В. П., Легенький О. Г. Кеторолак, диклофенак и кетопрофен одинаково безопасны при лечении боли после обширных хирургических вмешательств.
12. Аньков С. В. Фармакологические свойства наноаэрозольной формы ибупрофена // Автореферат дис. канд. биол. н. - Томск. - 2016. - 20 с.
- 40 13. Franceschi F., Buccelletti F., Marsiliani I), et al. Acetaminophen plus codeine compared to ketorolac in polytrauma patients. Eur Rev Med Pharmacol. Sci. - 2010. - № 14(7). - P. 629-634.
14. Davey, David D.; Adler, Marc; Arnaiz, Damian; Eagen, Keith; Erickson, Shawn; Guilford, William; Kenrick, Margaret; Morrissey, Michael M.; Ohlmeyer, Mike; Pan, Gonghua; Paradkar, Vidyadhar M.; Parkinson, John; Polokoff, Mark; Saionz, Kurt; Santos, Cecile; Subramanyam, Babu; Vcrgona, Ron; Wei, Robert G. | Whitlow, Marc; Ye, Bin; Zhao, Zuchun; Devlin, James J.; Phillips,
- 45

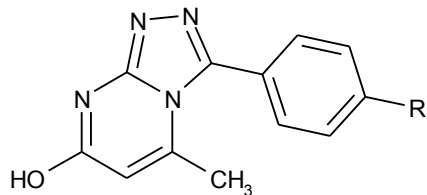
Gary/ Design, synthesis, and activity of 2-imidn.ol-l-ylpyrimidine derived inducible nitric oxide synthase dimerization inhibitors/ Journal of Medicinal Chemistry, 2007. - Vol. 50. - P. 1146-1157.

15. Fahmy, Mona M.; Mohamed, Riham R.; Mohamed, Nadia A. Novel antimicrobial organic thermal stabilizer and co-stabilizer for rigid PVC/ Molecules, 2012. - Vol. 17. - P. 7927-7940/

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

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10 5-Метил-3-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-оли формули:



де R=H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Br, OCHF<sub>2</sub>,

що мають анальгезуючу активність.

15

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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

---

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