



УКРАЇНА

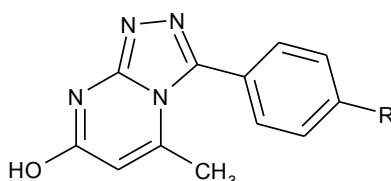
(19) **UA** (11) **119070** (13) **C2**  
(51) МПК**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 239/70** (2006.01)  
**C07D 249/16** (2006.01)  
**A61K 31/4196** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2017 02450</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЧЕРНІГІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ Т.Г. ШЕВЧЕНКА,</b> вул. Гетьмана Полуботка, 53, м. Чернігів, 14013 (UA)
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>16.03.2017</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 94135 C2; 11.04.2011 SYNTHESIS OF [1,2,4]TRIAZOLO[4,3- a]PYRIMIDIN-7(8H)-ONE DERIVATIVES BY NUCLEOPHILIC SUBSTITUTION OF THE METHYLMERCAPTO GROUP IN 4- HYDROXY-6-METHYL-2- METHYLTHIOPYRIMIDINE / V. A. Yanchenko, A. N. Gur'eva, A. R. Khairulin, and A. M. Demchenko// Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 38, No. 9, 2002, pages 1138-1139
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.04.2019</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>11.09.2017, Бюл.№ 17</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2019, Бюл.№ 8</b>	
<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Демченко Анатолій Михайлович (UA), Огородник Олексій Геннадійович (UA), Серединська Наталія Миколаївна (UA), Янченко Віктор Олексійович (UA), Бобкова Людмила Станіславівна (UA)</b>	

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ 5-МЕТИЛ-3-АРИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а]ПІРИМІДИН-7-ОЛІВ ЯК СПЛУК, ЩО  
МАЮТЬ АНАЛГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ****(57) Реферат:**

5-Метил-3-арил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-оли, що мають аналгетичну активність. Винахід належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до застосування біологічно активних речовин, які мають аналгетичну активність. Первинну оцінку аналгетичної активності проведено на моделях термічної («гаряча пластина») стимуляції у порівнянні з препаратом кеторолаком. Тест-речовини (досліджувана речовина та речовина порівняння кеторолак) вводили тваринам в 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.

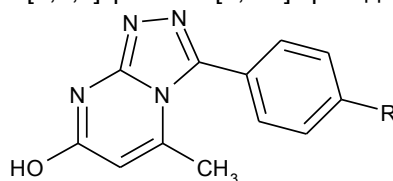
Показано, що активність сполук 3a, 3b та 3c в тесті "гаряча пластина" складають 144,32, 123,12 та 184,28 % зміни латентного періоду реакції відповідно, в той час як у кеторолаку лише 112,71 %.



UA 119070 C2



Патент на винахід 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 еталоном 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 коліки. Не виявлено суттєвої різниці в ефективності кеторолаку та комбінованого анальгетику (кодеїн + парацетамол) у пацієнтів з болем в нижній частині спини. Співставна ефективність кеторолаку та морфіну і мепиридину була й після артроскопічних втручань. Кеторолак ефективніший за лоноксикам за стоматологічних операцій, отоларингологічних втручань [3-7].

У багатьох країнах (Північна Америка, Великобританія, Гонконг) кеторолак є єдиним не стероїдним 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, короткочасне 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 короткочасного лікування вираженого больового синдрому [9-11].

Таким чином, препарат кеторолак володіє достатньо сильною анальгетичною активністю, 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.

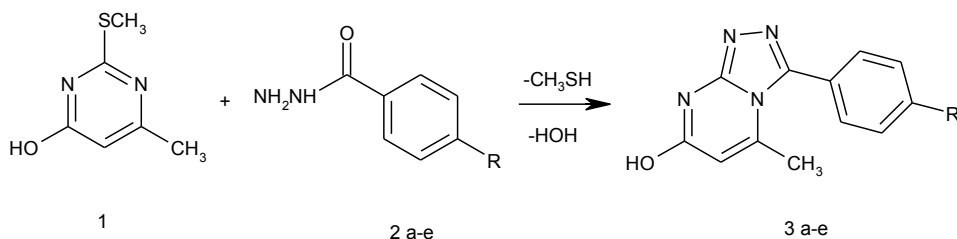
Водночас, не можна залишати без уваги прояви побічної дії - нудота, блювота, диспепсія, анорексія, біль у животі, ерозивно-виразкові ураження ШКТ, кровотечі, перфорація виразки, діарея, запор, гострий панкреатит, стоматит, гастрит, езофагіт, порушення функції печінки, сонливість, ейфорія, головний біль,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

В основу винаходу поставлена задача пошуку нових біологічно активних сполук з анальгетичною 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 за-е отримують при конденсації та подальшої циклізації 6-метил-2-метилсульфанілпіримідин-4-олу 1 з відповідними заміщеними гідразидами бензойної кислоти 2а-е (схема 1).

55



де R = а) Н, b) OCH<sub>3</sub>, с) CH<sub>3</sub>, d) Br, е) OCHF<sub>2</sub>

Схема 1. Схема синтезу 5-метил-3-арил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олів 3а-е

5 Приклади конкретного виконання.

6-Метил-2-метилсульфанілпіримідин-4-ол 1 був одержаний за методом [14]. Гідразиди заміщених бензойних кислот 2а-е були одержані обробкою відповідних естерів гідразингідратом в етанолі за методом [15].

Приклад 1

10 Синтез 5-метил-3-феніл[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олу 3а. Суміш 1.56 г (0.01 моля) 6-метил-2-метилсульфанілпіримідин-4-олу 1 та 1.36 г (0.01 моль) гідразиду бензойної кислоти 2а нагрівають без розчинника протягом 1 години при температурі 170-180 °С. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розтирають з 50 мл пропанолу-2, відфільтровують та сушать. Вихід 1.76 г (78 %). Знайдено, %: N-25.3 C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O. Вирахувано, %: N-24.8. Спектр ПМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 2.34 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.69 (с, 1H, CH), 7.43-8.14 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 13.0 (уш. с., 1H, OH).

Приклад 2

15 5-Метил-3-(4<sup>1</sup>-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олу 3b був одержаний аналогічно прикладу 1 із 1.56 г (0.01 моля) 6-метил-2-метилсульфанілпіримідин-4-олу 1 та 1.66 г (0.01 моль) гідразиду 4-метоксibenзойної кислоти 2 b. Вихід 1.77 г (69 %). Знайдено, %: N-21.5 C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вирахувано, %: N-21.8. Спектр ПМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 2.32 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.68 (с, 1H, CH), 6.96 та 8.03 (д-д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 13.0 (уш. с., 1H, OH).

Приклад 3

20 5-Метил-3-(4<sup>1</sup>-метилфеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олу 3c був одержаний аналогічно прикладу 1 із 1.56 г (0.01 моля) 6-метил-2-метилсульфанілпіримідин-4-олу 1 та 1.50 г (0.01 моль) гідразиду 4-метилбензойної кислоти 2 c. Вихід 1.77 г (83 %). Знайдено, %: N 23.5 C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вирахувано, %: N-23.3. Спектр ПМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 2.33 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.84 (с, 1H, CH), 7.33 та 8.00 (д-д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 13.2 (уш. с., 1H, OH).

Приклад 4

30 5-Метил-3-(4<sup>1</sup>-бромфеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олу 3d був одержаний аналогічно прикладу 1 із 1.56 г (0.01 моля) 6-метил-2-метилсульфанілпіримідин-4-олу 1 та 2.15 г (0.01 моль) гідразиду 4-бромбензойної кислоти 2 d. Вихід 1.77 г (85 %). Знайдено, %: N-18.2 C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вирахувано, %: N-18.4. Спектр ПМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 2.35 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.81 (с, 1H, CH), 7.69 та 8.03 (д-д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 13.2 (уш. с., 1H, OH).

Приклад 5

35 5-Метил-3-(4<sup>1</sup>-дифлуорометоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-7-олу 3e був одержаний аналогічно прикладу 1 із 1.56 г (0.01 моля) 6-метил-2-метилсульфанілпіримідин-4-олу 1 та 2.02 г (0.01 моль) гідразиду 4-дифлуорометоксibenзойної кислоти 2e. Вихід 2.01 г (69 %). Знайдено, %: N-19.5 C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вирахувано, %: N-19.2. Спектр ПМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 2.34 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.82 (с, 1H, CH), 7.34 та 8.11 (д-д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.45 (т, 1H, OCHF<sub>2</sub>, J=73.5 Гц), 13.2 (уш. с., 1H, OH).

Приклад 6

45 Первинну оцінку анагетичної активності проведено на моделях термічної ("гаряча пластина") [16]. 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.

50 Тест-речовини (досліджувана речовина та речовина порівняння кеторолак) вводили тваринам в тест-дозі 25 мг/кг маси тіла внутрішньошлунково з використанням у якості розчинника водно-спиртової суміші (5 % спирту) з додаванням у якості емульгатора 5 % твіну-20. Об'єм отриманої водно-спиртової емульсії, що вводилася тваринам, не перевищував 0,2 мл на тварину.

В тесті "гарячої пластини" 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 після 1 год. після введення тест-речовин. Розраховували процент зміни до вихідного латентного періоду реакції в кожній групі.

5 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 в групі) або розчинника (контрольна група, 10 мишей в групі). Підрахунок кількості "корчів" проводили з 5 по 15 хв. після введення оцтової кислоти. Виразували процент інгібіції числа "корчів" в дослідних групах відносно контролю.

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

Таблиця

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

Речовина, шифр	Доза, мг/кг	Латентний період реакції, М±m сек.		Процент 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: \* $P < 0,05$ .

15 Таким чином, показано, що на моделі термічної ноцицептивної стимуляції заявлена сполука значно переважає препарат порівняння - кеторолак. Так, активність сполук 3а, 3b та 3с 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.

Джерела інформації:

- 20 1. Верткий А.Л., Тополянський 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.Е. Кеторолак в клинической практике Ж-л Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2011 ГРНТИ: 76.29 - Клиническая медицина, С. 81-89.
- 25 3. Boyer K., McDonald P., Zoetis T. A novel formulation of ketorolac tromethamine 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.
- 30 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.
- 35 8. Кукушкин М.Л. Нейрофизиология боли и обезболивания //Журнал "Боль. Суставы. Позвоночник". - 2011. - № 2 (02).
9. Беловол А.Н. Нестероидные противовоспалительные препараты: фокус на кеторолак / А.Н. Беловол, И.И. Князькова //Мистецтво лікування. - 2012. - № 1. - С. 15-19.
10. Зайченко А.В., Супрун Э.В., Пиминов А.Ф. Клиническая фармакология кеторолака. Что нового? //Аптека. - 2016. - № 11 (1032).
- 40 11. Кваша 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 дисс...канд. биол. н.,- Томск. - 2016. - 20 с.

13. Franceschi F., Buccelletti F., Marsiliani D. 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; Amaiz, 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; Vergona, Ron; Wei, Robert G.; Whitlow, Marc; Ye, Bin; Zhao, Zuchun; Devlin, James J.; Phillips, Gary/ Design, synthesis, and activity of 2-imidazol-1-ylpyrimidine derived inducible nitric oxide synthase dimerization inhibitors/ *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, vol. 50, # 6 p. 1146-1157.

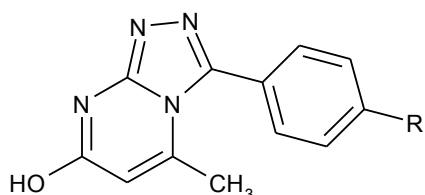
15. Fahmy, Mona M.; Mohamed, Riham R.; Mohamed, Nadia A. Novel antimicrobial organic thermal stabilizer and co-stabilizer for rigid PVC/ *Molecules*, 2012, vol. 17, #7 p. 7927-7940.

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

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15

Застосування 5-метил-3-арил[1,2,4]триазоло[4,3-а]піримидин-7-олів формули:



20

де R=H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Br, OCHF<sub>2</sub>,  
як сполук, що проявляють анальгетичну активність.