



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **43601** (13) **U**
 (51) МПК (2009)
C07D 241/00
A61K 31/495
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
 І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
 ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
 ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
 відповідальність
 власника
 патенту

(54) АНІЛІДИ 4-R-2,3-ДІОКСО-1,4-ДИГІДРОПІРАЗИН-1-ІЛ ОЦТОВИХ КИСЛОТ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) u200902539

(22) 23.03.2009

(24) 25.08.2009

(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

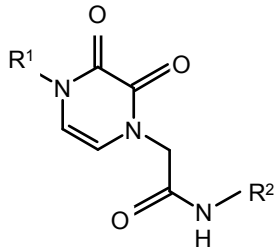
(72) ГЕОРГІЯНЦЬ ВІКТОРІЯ АКОПІВНА, ШИНЬОВА
 НАДІЯ ВАЛЕРІЇВНА, ПЕРЕХОДА ЛІНА ОЛЕКСІЇВ-
 НА, РИБАЛЬЧЕНКО ТЕТЯНА ЛЕОНІДІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
 ВЕРСИТЕТ

(57) Аніліди 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл
 оцтових кислот загальної формули:

де R¹=Вn або C₆H₄-C1 (4), або C₆H₅, або C₆H₃-
 (CH₃)₂(3,5), або C₆H₄-OCH₃(3), або C₆H₃-(OCH₃)₂
 (3,4);

R²=C₆H₃-(OCH₃)₂ або C₆H₄-OCH₃, або C₆H₃-
 (OCH₃)₂(2,4), або C₆H₃-(OCH₃)₂(3,5), або (CH₂)₂-
 C₆H₅, або C₆H₃-OCH₃(4)-Cl(5), або C₆H₄-Br, або
 C₆H₃-(OCH₃)₂(3,4), які виявляють протисудомну
 активність.



Корисна модель відноситься до хіміко-
 фармацевтичної промисловості, зокрема, до біо-
 логічно активних сполук, а саме похідних анілідів
 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кис-
 лот, що проявляють протисудомну активність.

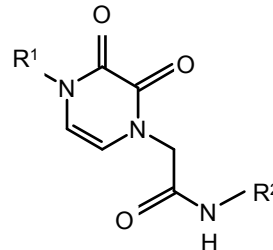
Аналогом заявлених сполук за фармакологіч-
 ною дією є препарат «Депакін», активною речови-
 ною якого є вальпроєва кислота. [1]

Основним недоліком зазначеного препарату є
 серйозні побічні ефекти, такі як порушення функції
 печінки, підшлункової залози, зниження згортання
 крові, диспептичні явища, алергічні шкірні висип-
 ання. [2]

Завданням корисної моделі є створення нових
 хімічних сполук похідних 4-R-2,3-діоксо-1,4-
 дигідропіразин-1-іл оцтових кислот з вираженою
 протисудомною активністю.

Поставлене завдання вирішується шляхом си-

нтезу анілідів 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-
 іл оцтових кислот загальної формули:



де R¹= Вn або C₆H₄-Cl (4) або C₆H₅ або C₆H₃-
 (CH₃)₂(3,5) або C₆H₄-OCH₃(3) або C₆H₃-
 (OCH₃)₂(3,4);

R²=C₆H₃-(OCH₃)₂ або C₆H₄-OCH₃ або C₆H₃-
 (OCH₃)₂(2,4) або C₆H₃-(OCH₃)₂(3,5) або (CH₂)₂-C₆H₅
 або C₆H₃-OCH₃(4)-Cl(5) або C₆H₄-Br або C₆H₃-

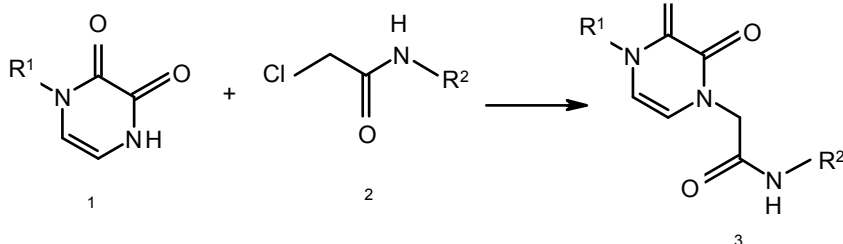
(13) **U**

(11) **43601**

(19) **UA**

(OCH₃)₂(3,4), які виявляють протисудомну активність.

Заявлені сполуки одержують методом алкілу-



Для отримання цільових продуктів синтезу до розчину відповідного 1-R-1,4-дигідропіразин-2,3-діону в розчині диметилформаміду додавали безводний карбонат калію і відповідний амід хлороцтової кислоти. Вихідні аніліди (арилалкіламіди) хлороцтових кислот були попередньо отримані загальноприйнятою реакцією амідування галогенкарбонів кислот. Корисна модель ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1

Одержання заявленої сполуки анілід 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при R¹ = Bn, R² = C₆H₃-(OCH₃)₂ (3,4) (Сполука 1). До розчину 2,02г (1моль) 1-бензил-1,4-дигідропіразин-2,3-діону в 5мл диметилформаміду додають 0,4г (3моль) безводного карбонату калію та 1,2моль 3,4-диметоксифеніламіду хлороцтової кислоти. Отриману суміш нагрівають при 90°C впродовж 2 годин. Після охолодження додають 10мл води та відфільтровують осад, який утворився. Продукт перекристалізують з диметилформаміду.

Вихід: 1,52г (75%), T_{пл} 168-170°C, М.м. 395,4

Брутто-формула: C₂₀H₁₉N₃O₅

Розраховано: С 62,65%, Н 5,52%, N 10,96%, O 20,86%

Знайдено: С 62,59%, Н 5,47%, N 10,87 %, O 20,94%

Спектр ПМР δ, м.д, ДМСО-Д₆: 10,22, 1Н, с; 7,35-6,85, 8Н, м; 6,65, 2Н, м; 4,92 2Н, с; 4,55, 2Н, с; 3,62, 6Н, д.

Згідно до наведеної схеми отримують 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при R¹ = C₆H₄-Cl(4), R² = C₆H₄-OCH₃(3), вихідними речовинами виступають 1-хлорфеніл-1,4-дигідропіразин-2,3-діон та м-метоксифеніламід хлороцтової кислоти (Сполука 2).

Вихід: 1,58г (71%), T_{пл} 158-160°C, М.м. 385,8

Брутто-формула: C₁₉H₁₈ClN₃O₄

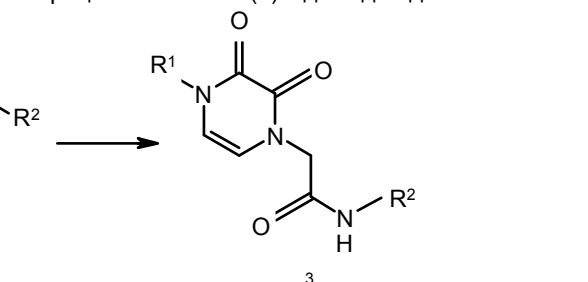
Розраховано: С 58,84%, Н 4,68%, N 10,83%, O 16,50%, Cl 9,14%

Знайдено: С 58,79%, Н 4,61%, N 10,76%, O 16,61%, Cl 9,22%

Спектр ПМР δ, м.д, ДМСО-Д₆: 10,25, 1Н, с; 7,27, 7Н, м, 6,67, 3Н, м; 4,95 2Н, с; 4,55, 2Н, с; 3,72, 3Н, д.

Згідно до наведеної схеми отримують 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при R¹ = C₆H₅, R² = C₆H₃-(OCH₃)₂ (2,4), вихідними речовинами виступають 1-феніл-1,4-дигідропіразин-2,3-діон та 2,4-диметоксифеніламід хлороцтової кислоти (Сполука 3).

вання відповідних 1-бензилзаміщених 1,4-дигідропіразин-2,3-діонів (1) похідними амідами хлороцтової кислоти (2) відповідно до схеми:



Вихід: 1,47г (78%), T_{пл} 182-184°C, М.м. 381,4

Брутто-формула: C₂₀H₂₁N₃O₅

Розраховано: С 62,65%, Н 5,52%, N 10,96%, O 20,86%

Знайдено: С 62,58%, Н 5,64%, N 11,07%, O 20,92%

Спектр ПМР δ, м.д, ДМСО-Д₆: 9,42, 1Н, с; 7,67-7,45, 6Н, м; 4,65, 2Н, с; 6,67-6,42, 4Н, м; 3,82, 3Н, с; 3,72, 3Н, с

Згідно до наведеної схеми отримують 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при R¹ = C₆H₃-(CH₃)₂ (3,5), R² = C₆H₃-(OCH₃)₂ (2,4), вихідними речовинами виступають 1-(3',5'-диметілфеніл)-1,4-дигідропіразин-2,3-діон та 2,4-диметоксифеніламід хлороцтової кислоти (Сполука 4).

Вихід: 1,73г (80%), T_{пл} 96-98°C, М.м. 409,5

Брутто-формула: C₂₂H₂₃N₃O₅

Розраховано: С 64,22%, Н 6,12%, N 10,21%, O 19,44%

Знайдено: С 64,18%, Н 6,21%, N 10,18%, O 19,51%

Спектр ПМР δ, м.д, ДМСО-Д₆: 9,48, 1Н, с; 7,32-6,51, 8Н, м; 4,58, 2Н, с; 2,28, 6Н, м; 2,27, 6Н, с

Згідно до наведеної схеми отримують 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при R¹ = C₆H₃-(CH₃)₂ (3,5), R² = C₆H₃-(OCH₃)₂ (3,5), вихідними речовинами виступають 1-(3',5'-диметілфеніл)-1,4-дигідропіразин-2,3-діон та 3,5-диметоксифеніламід хлороцтової кислоти (Сполука 5).

Вихід: 1,62г (75%), T_{пл} 221-223°C, М.м. 409,2

Брутто-формула: C₂₂H₂₃N₃O₅

Розраховано: С 64,22%, Н 6,12%, N 10,21%, O 19,44%

Знайдено: С 64,18%, Н 6,18%, N 10,31%, O 19,38%

Спектр ПМР δ, м.д, ДМСО-Д₆: 10,25, 1Н, с; 7,08, 3Н, д; 6,84-6,23, 5Н, м; 4,55 2Н, с; 3,72, 6Н, с; 2,28, 6Н, с

Згідно до наведеної схеми отримують 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при R¹ = C₆H₃-(CH₃)₂ (3,5), R² = C₆H₃-(OCH₃)₂ (3,4), вихідними речовинами виступають 1-(3',5'-диметілфеніл)-1,4-дигідропіразин-2,3-діон та 3,4-диметоксифеніламід хлороцтової кислоти (Сполука 6).

Вихід: 1,68г (78%), T_{пл} 198-200°C, М.м. 409,2

Брутто-формула: C₂₂H₂₃N₃O₅

Розраховано: С 64,22%, Н 6,12%, N 10,21%, O 19,44%

Знайдено: С 64,18%, Н 6,21%, N 10,15%, O 19,38%

Спектр ПМР δ , м.д, ДМСО- D_6 : 10,15 1Н, с; 7,33-6,84, 6Н, м; 6,68, 2Н, м; 4,58 2Н, с; 3,68, 6Н, д; 2,28, 6Н, с.

Згідно до наведеної схеми отримують 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при $R^1 = C_6H_4-OCH_3(3)$, $R^2 = (CH_2)_2-C_6H_5$, вихідними речовинами виступають 1-(3'-метоксіфеніл)-1,4-дигідропіразин-2,3-діон та метилбензиламід хлороцтової кислоти (Сполука 7).

Вихід: 1,53г (70%), $T_{пл}$ 202-204°C, М.м. 379,2

Брутто-формула: $C_{21}H_{21}N_3O_4$

Розраховано: С 66,13%, Н 6,08%, N 11,02%, O 16,78%

Знайдено: С 66,18%, Н 6,18%, N 11,09%, O 16,69%

Спектр ПМР δ , м.д, ДМСО- D_6 : 8,28, 1Н, с; 7,48-6,98, 9Н, м; 6,58, 2Н, т; 4,38, 2Н, с; 3,72, 3Н, с; 3,35, 2Н, т, 2,71, 2Н, т.

Згідно до наведеної схеми отримують 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при $R^1 = C_6H_4-OCH_3(3)$, $R^2 = C_6H_3-(OCH_3)_2(3,5)$, вихідними речовинами виступають 1-(3'-метоксіфеніл)-1,4-дигідропіразин-2,3-діон та 3,5-диметоксіфеніламід хлороцтової кислоти (Сполука 8).

Вихід: 1,68г (77%), $T_{пл}$ 216-218°C, М.м. 412,2

Брутто-формула: $C_{21}H_{21}N_3O_6$

Розраховано: С 61,01%, Н 5,61%, N 10,16%, O 23,22%

Знайдено: С 61,09%, Н 5,58%, N 10,25%, O 23,18%

Спектр ПМР δ , м.д, ДМСО- D_6 : 10,22, 1Н, с; 7,45-6,22, 9Н, м; 4,53, 2Н, с; 3,72, 3Н, с; 3,62, 6Н, д.

Згідно до наведеної схеми отримують 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при $R^1 = C_6H_4-OCH_3(3)$, $R^2 = C_6H_3-(OCH_3)_2(3,4)$, вихідними речовинами виступають 1-(3'-метоксіфеніл)-1,4-дигідропіразин-2,3-діон та 3,4-диметоксіфеніламід хлороцтової кислоти (Сполука 9).

Вихід: 1,68г (77%), $T_{пл}$ 198-200°C, М.м. 412,2

Брутто-формула: $C_{21}H_{21}N_3O_6$

Розраховано: С 61,01%, Н 5,61%, N 10,16%, O 23,22%

Знайдено: С 60,95%, Н 5,71%, N 10,25%, O 23,18%

Спектр ПМР δ , м.д, ДМСО- D_6 : 10,15, 1Н, с; 7,42-6,88, 7Н, м; 6,73, 2Н, т; 4,58, 2Н, с; 3,68, 9Н, д.

Згідно до наведеної схеми отримують 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при $R^1 = C_6H_3-(OCH_3)_2(3,4)$, $R^2 = (CH_2)_2-C_6H_5$, вихідними речовинами виступають 1-(3'4'-диметоксіфеніл)-1,4-дигідропіразин-2,3-діон та метилбензиламід хлороцтової кислоти (Сполука 10).

Вихід: 1,81г (73%), $T_{пл}$ 196-198°C, М.м. 409,2

Брутто-формула: $C_{22}H_{23}N_3O_5$

Розраховано: С 64,22%, Н 6,12%, N 10,21%, O 19,44%

Знайдено: С 64,18%, Н 6,18%, N 10,31%, O 19,34%

Спектр ПМР δ , м.д, ДМСО- D_6 : 8,25, 1Н, с; 7,28-6,95, 8Н, м; 6,55, 2Н, т; 4,35, 2Н, с; 3,72, 6Н, д;

3,27, 2Н, с, 2,22, 2Н, т.

Згідно до наведеної схеми отримують 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при $R^1 = C_6H_3-(OCH_3)_2(3,4)$, $R^2 = C_6H_3-OCH_3(4)-Cl(5)$, вихідними речовинами виступають 1-(3'4'-диметоксіфеніл)-1,4-дигідропіразин-2,3-діон та 5-хлор-4-метоксіфеніламід хлороцтової кислоти (Сполука 11).

Вихід: 1,79г (72%), $T_{пл}$ 208-210°C, М.м.

Брутто-формула: $C_{21}H_{20}ClN_3O_6$

Розраховано: С 56,32%, Н 4,95%, N 9,38%, O 21,43%, Cl 7,92%

Знайдено: С 56,38%, Н 4,87%, N 9,42%, O 21,51%, Cl 7,84%

Спектр ПМР δ , м.д, ДМСО- D_6 : 10,28, 1Н, с; 7,72-7,02, 6Н, м; 6,62, 2Н, м; 4,58, 2Н, с; 3,78, 9Н, т.

Згідно до наведеної схеми отримують 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при $R^1 = C_6H_3-(OCH_3)_2(3,4)$, $R^2 = C_6H_4-Br(4)$, вихідними речовинами виступають 1-(3'4'-диметоксіфеніл)-1,4-дигідропіразин-2,3-діон та 4-бромфеніламід хлороцтової кислоти (Сполука 12).

Вихід: 1,91г (77%), $T_{пл}$ 272-274°C, М.м. 460,2

Брутто-формула: $C_{20}H_{18}BrN_3O_5$

Розраховано: С 51,96%, Н 4,36%, N 9,09%, O 17,30%, Br 17,28%

Знайдено: С 51,91%, Н 4,28%, N 9,14%, O 17,37%, Br 17,36%

Спектр ПМР δ , м.д, ДМСО- D_6 : 10,41, 1Н, с; 7,52-7,02, 7Н, м; 6,62, 2Н, м; 4,60, 2Н, с; 3,78, 6Н, д.

Згідно до наведеної схеми отримують 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при $R^1 = C_6H_3-(OCH_3)_2(3,4)$, $R^2 = C_6H_3-(OCH_3)_2(3,5)$, вихідними речовинами виступають 1-(3'4'-диметоксіфеніл)-1,4-дигідропіразин-2,3-діон та 3,5-диметоксіфеніламід хлороцтової кислоти (Сполука 13).

Вихід: 1,81г (73%), $T_{пл}$ 198-200°C, М.м. 441,2

Брутто-формула: $C_{22}H_{23}N_3O_7$

Розраховано: С 59,59%, Н 5,68%, N 9,48%, O 25,25%

Знайдено: С 59,64%, Н 5,74%, N 9,56, O 25,34%

Спектр ПМР δ , м.д, ДМСО- D_6 : 10,28, 1Н, с; 7,05-6,22, 8Н, м; 4,61, 2Н, с; 3,78, 12Н, т.

Згідно до наведеної схеми отримують 4-R-2,3-діоксо-1,4-дигідропіразин-1-іл оцтових кислот при $R^1 = C_6H_3-(OCH_3)_2(3,4)$, $R^2 = C_6H_3-(OCH_3)_2(3,4)$, вихідними речовинами виступають 1-(3'5'-диметоксіфеніл)-1,4-дигідропіразин-2,3-діон та 3,4-диметоксіфеніламід хлороцтової кислоти (Сполука 14).

Вихід: 1,86г (75%), $T_{пл}$ 182-184°C, М.м. 441,2

Брутто-формула: $C_{22}H_{23}N_3O_7$

Розраховано: С 59,59%, Н 5,68%, N 9,48%, O 25,25%

Знайдено: С 59,64%, Н 5,74%, N 9,54%, O 25,34%

Спектр ПМР δ , м.д, ДМСО- D_6 : 10,15, 1Н, с; 7,32-7,02, 6Н, м; 6,61, 2Н, м; 3,72, 12Н, т.

Приклад 2

Вивчення проявів протисудомної активності ряду заявлених сполук проводили на білих безпо-

родних щурах вагою 200г на широкоживаній моделі судом, викликаних аналептиком кордіаміном.

Лабораторних тварин розподілили на групи відповідно до препарату, що вони одержували:

1. Контрольна патологія - кордіамін - 1 група.

2. Тварини, що отримали сироп Депакін, що містить вальпроат натрію у дозі 5,764г/100мл - 2 група.

3. Тварини, яким було введено синтезовані сполуки - 3-20 групи

Препарати, що досліджувалися, вводили в шлунок щурів через зонд у розчині 2мл 1% крахмального гелю із розрахунку 0,05мг препарату на 1кг маси тіла. Депакин сироп вводили також в шлунок щурів через зонд, як і досліджувані сполуки, у вигляді готового перорального розчину у дозі 30мг/кг маси тіла (згідно до інструкції до застосування). Кордіамін вводили внутрішньо-м'язово у дозі 300мг/кг маси тіла через 30 хвилин після введення досліджуваної сполуки Латентний період виникнення судом визначали безпосередньо після

введення кордіаміну. Рівень судомної готовності оцінювали через 1 годину після виникнення судом [4]. В якості показників досліджувалися латентний період прояву судом, після введення досліджуваних сполук та сила конвульсій за наступною шкалою:

0 балів - відсутність рухливого збудження та судомної реакції;

1 бал - здригання та незначна бігова реакція;

2 бали - виражена бігова реакція з наступним падінням на бік та клонічними судомами

3 бали - клоніко-тонічна екстензія

4 бали - судомний напад з тонічною напругою всієї мускулатури.

Поведінку дослідних тварин оцінювали за наступними показниками: збудливість, реактивність, спонтанна активність, положення тіла, положення кінцівок, тонус кінцівок. Відсутність судом (не приймаючи до уваги тремор) є показником протисудомної активності досліджуваної сполуки [4].

Таблиця 1

Вивчення протисудомної активності досліджуваних сполук на моделі кордіамінових судом у щурів

Речовина	Латентний період, хв..	Прояв судом після латентного періоду, бали	Прояв судом через 1 год., бали	Тварини, що вижили, %	Вага тварин, г
Кордіамін	3±0,5	3,4±0,5	3,8±0,2	16,7	194±4,3
Депакін сироп	48±4	2,0±0,3	2,1±0,3	100	197±5,2
Сполука 1	5±1,5	2,3±0,3	3,6±0,4	70	204±2,1
Сполука 2	5±1,5	2,1±0,3	3,4±0,4	87	198±4,1
Сполука 3	5±0,4	2,8±0,3	1,7±0,4	100	197±2,3
Сполука 4	13±4,0	1,8±0,5	1,4±0,5	100	198±3,7
Сполука 5	6±0,5	3,7±0,4	3,2±0,4	16,7	199±3,6
Сполука 6	15±2	1,5±0,2	2,2±0,5	100	198±3,5
Сполука 7	5±1,2	3,4±0,4	3,0±0,4	50	205±3,4
Сполука 8	13±3,5	2,2±0,7	1,5±0,4	100	201±2,3
Сполука 9	15±2	2,0±0,3	1,5±0,3	100	202±3,5
Сполука 10	15±2,7	2,3±0,3	1,8±0,4	100	197±3,4
Сполука 11	25±2,5	1,2±0,2	1,4±0,2	100	196±3,2
Сполука 12	15±3,2	3,2±0,6	2,2±0,3	100	196±2,7
Сполука 13	3±0,4	3,7±0,4	2,6±0,5	50	204±2,4
Сполука 14	25±3,0	1,5±0,2	0,9±0,2	100	201±2,7

Аналіз даних таблиці 1 свідчить про наявність протисудомної активності у заявлених сполук. Більшість досліджуваних сполук здатні відстрочувати судомні напади у порівнянні з контролем та захищати тварин від загибелі при судамах, викликаних аналептиком кордіаміном. Так, сполуки 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14 суттєво подовжують латентний період виникнення судом (13-25хв.).

Найбільш активними виявились сполука 11 та сполука 14, які подовжують латентний період виникнення судомного нападу до 25хв. та після закінчення латентного періоду піддослідні тварини демонстрували незначну збудливість, що виявляє кращі результати, ніж у препараті порівняння сиропу Депакін.

Всі заявлені сполуки проявляють протисудомну активність на рівні або перевищують дію препарату порівняння. Заявлені сполуки можуть бути

одержані в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств за доступною технологією без використання токсичних реагентів. Проведені авторами дослідження свідчать про доцільність їх застосування в якості лікарських субстанцій протисудомних препаратів у медичній практиці для лікування нерво-психічних захворювань, які супроводжуються судомами.

Джерела інформації

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. - М.: ООО «Издательство Новая Волна»: - 14-е изд. 2003. - Т.1. - С. 45.

2. Компендиум 2007 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2007. - Т. 1. - С.Л-410-Л-411).

3. Методические указания по изучению протисудорожной активности фармакологических веществ / Т.А. Воронина, Л.Н. Неробкова // Руко-

водство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - Москва: Ремедиум, 2005. - 138-146;

4. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. - М.: Медицина. - 1974. - 143с.