



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **46479** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 31/4196
A61K 31/505
A61P 21/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) **5-АМІНО-7-(4-ЗАМІЩЕНИЙ ФЕНІЛ)-4,7-ДИГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-а]ПІРИМІДИН-6-КАРБОНІТРИЛИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ**

1

2

(21) u200906575

(22) 23.06.2009

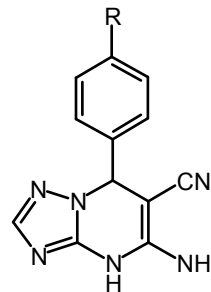
(24) 25.12.2009

(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

(72) ГЕОРГІЯНЦЬ ВІКТОРІЯ АКОПІВНА, СЕВЕРІНА ГАННА ІВАНІВНА, ПЕРЕХОДА ЛІНА ОЛЕКСІЇВНА, РИБАЛЬЧЕНКО ТЕТЯНА ЛЕОНІДІВНА, САВЧЕНКО ВІКТОР МИКОЛАЙОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) 5-аміно-7-(4-заміщений феніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло-[1,5-а]піримідин-6-карбонітрили, що проявляють протисудомну активність загальної формули:

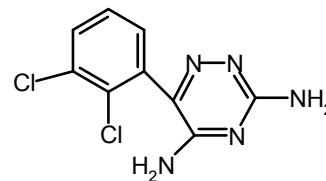


де R = або Cl, або OCH₃, або F, або CH₃.

Корисна модель відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до біологічно активних сполук, з триазолопіримідиновим скелетом, а саме 5-аміно-7-(4-заміщений феніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилів, що проявляють протисудомну активність.

Пошук нових синтетичних протисудомних засобів є актуальною проблемою сучасної фармації. Враховуючи такі факти, що протисудомні засоби пацієнт епілептик, повинен приймати впродовж всього життя, необхідним є створення менш токсичних пероральних протисудомних засобів пролонгованої дії.

Аналогом заявлених сполук за фармакологічною дією є препарат «Ламотриджин», активною речовиною якого є 3-аміно-(2,6-дихлорбензил)-6-метилтриазоло[4,3-а]піридазин загальної формули (I), який проявляє протисудомну активність [Машковський М.Д. Лекарственные средства: -15-е изд., - М.: 000 „Издательство Новая Волна“, 2005. - 1200 с. - С. 40.].



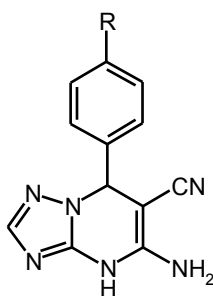
(I)

До недоліків наведеного препарату можна віднести ряд побічних ефектів (безсоння, головна біль, сонливість або збільшена роздратованість, тремор, шкіряні висипання, протипоказаний при печінковій недостатності та порушеннях функції нирок), які знижують його терапевтичну цінність. Тому, для забезпечення індивідуального підходу до лікування хворих необхідно розширяти арсенал протисудомних засобів.

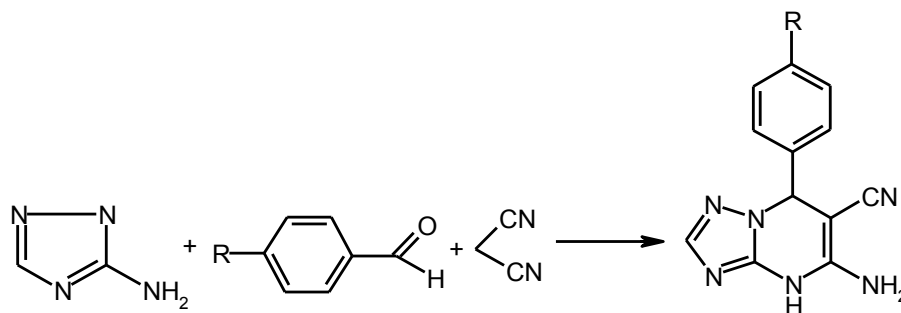
В основу корисної моделі поставлене завдання створення нових хімічних сполук з триазолопіримідиновим скелетом з вираженою протисудомною дією.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу 5-аміно-7-(4-заміщений феніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилів загальної формули

(19) **UA** (11) **46479** (13) **U**



(II)



Реакційну суміш кип'ятять протягом 2 годин. Як розчинник використано етиловий спирт. Отриманий осад відфільтровують, сушать та кристалізують із ДМФА. Отримані цільові продукти є світло-жовтими кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. Одержання заявленої сполуки - 5-аміно-7-(4-хлорофеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилу при R=Cl.

Суміш 0,01 моль (0,84г) 3-аміно-1,2,4-триазолу та 0,01 моль (1,40г) п-хлорбензальдегіду розчиняють у 10мл етанолу, додають 0,01 моль (1,54г) малонодинітрилу, 3-4 краплі триетиламіну та кип'ятять протягом 3 годин. Осад, що виділився, відфільтровують, сушать та кристалізують із ДМФА.

Вихід 1,77г (65%), Т_{пл.} 260-262°C, М.м. 272,696

Бруто-формула: C₁₂H₉N₆Cl

Розраховано: С, % 52,85; N, % 30,81; H, % 3,32.

Знайдено: С, % 52,80; N, % 30,78; H, % 3,30.

Спектр ПМР, м.д.: 5,34, (1H, с, СН-7); 7,23, (2H, с, NH₂); 7,30, (2H, д, Ar-H³, H⁵); 7,30, (2H, д, Ar-H², H⁶); 7,69, (1H, с, СН-2); 8,75, (1H, с, NH).

Приклад 2. За аналогічною схемою при використанні 4-метоксибензальдегіду отримують 5-аміно-7-(4-метоксифеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрил (R=OCH₃).

Вихід 1,78г (66%), Т. пл. 252-254°C, М.м. 268,277.

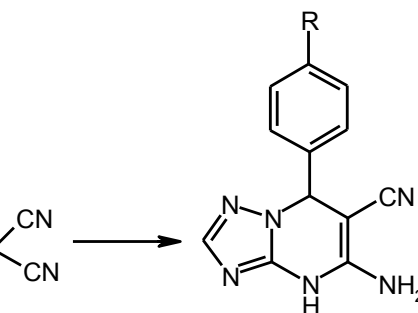
Бруто-формула: C₁₃H₁₂N₆O

Розраховано: С, 58,20 %; N, % 31,34; H, % 4,50.

Знайдено: С, 58,15%; N, % 31,30; H, % 4,44.

де R = або Cl або OCH₃ або F або CH₃.

Заявлені сполуки одержують реакцією взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу із п-заміщеними бензальдегідами та малонодинітрилом в умовах трикомпонентної циклоконденсації у присутності каталітичних кількостей триетиламіну відповідно схеми:



Спектр ПМР, м.д.: 3,76 (3H, с, OCH₃); 5,25, (1H, с, СН-7); 7,20, (2H, с, NH₂); 7,24-7,42, (4H, м, Ar-H); 7,71, (1H, с, СН-2); 8,72, (1H, с, NH).

Приклад 3. За аналогічною схемою при використанні 4-фторбензальдегіду отримують 5-аміно-7-(4-фторфеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрил (R=F).

Вихід 1,56г (61%), Т. пл. 259-261°C, М.м. 256,2417.

Бруто-формула: C₁₂H₉N₆F

Розраховано: С, 56,24 %; N, % 32,79; H, % 3,54.

Знайдено: С, 56,19%; N, % 32,70; H, % 3,50.

Спектр ПМР, м.д.: 5,36, (1H, с, СН-7); 7,19, (2H, с, NH₂); 7,23-7,49, (4H, м, Ar-H); 7,68, (1H, с, СН-2); 8,75, (1H, с, NH).

Приклад 4. За аналогічною схемою при використанні 4-метилбензальдегіду отримують 5-аміно-7-(4-метилфеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрил (R=CH₃).

Вихід 1,69г (67%), Т. пл. 265-267°C, М.м. 252,278.

Бруто-формула: C₁₃H₁₂N₆

Розраховано: С, 61,89 %; N, % 33,32; H, % 4,79.

Знайдено: С, 61,85; N, % 33,30; H, % 4,75.

Спектр ПМР, м.д.: 2,25 (3H, с, CH₃); 5,25, (1H, с, СН-7); 7,10, (2H, с, NH₂); 7,15-7,30, (4H, м, Ar-H); 7,69, (1H, с, СН-2); 8,72, (1H, с, NH).

Приклад 5. Гостру токсичність всіх варіантів заявлених сполук визначали на інтактних білих мишах масою 18-24г по 5 тварин у серії. Всі варіанти сполук вводили у вигляді 3% водної суспензії, яку стабілізували твіном-80, внутрішньоочеревинно. Середньосмертельні дози (ЛД₅₀) розраховували за методом Кербера. Всі заявлені сполуки є практично не токсичними (ЛД₅₀=2250-2500). Для сполуки порівняння - ламотриджину ЛД₅₀=650 [Antiepileptic drugs/ editors, Rene H. Levy, Richard H.

Mattson, Brian S. Meldrum: - Reven Press, Ltd, New York, 1995. - 1185 p. - P. 877.].

Приклад 3. Вивчення проти судомної активності заявлених сполук проводили на безпородних білих щурах вагою 180-220г (по 6 тварин в кожній групі) на моделі аудіогенних судом. Піддослідні тварини попередньо були відібрані за рівнем судомної готовності. Відбір тварин здійснювали у металевій камері розміром 80×40×30см з кришкою з прозорого оргскла. Як звуковий подразник використовували електричний дзвінок з тривалістю звучання 120с. Гучність на рівні підлоги камери становила 96дБ.

Реакцію тварин оцінювали в балах за наступною шкалою:

0 балів - відсутність рухливого збудження та судомної реакції

1 бал - здригивання та незначна бігова реакція;

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

3 бали - клоніко-тонічна екстензія

4 бали - судомний напад з тонічним напруженням усієї мускулатури.

З тестованих тварин групи сформовані наступним чином: контрольна група - тварини з високим порогом аудіогенних судом (0 балів) та 2 група - тварини з яскраво висловленою епілептиформною реакцією і відповідно високою аудіо генною судомною готовністю (3-4 бали)

Досліджувані речовини вводили внутрішньолунково через зонд у вигляді тонкої водної суспензії, солюбілізованої твіном-80 за 30 хвилин у розрахунку 50,0мг на 1кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили по 0,3мл ізотонічний розчин натрію хлориду. Рівень протисудомної активності оцінювали за наведеними вище балами через 1, 2, 3 та 4 години. Протисудомну активність заявлених сполук порівнювали з активністю ламотриджину, який вводили аналогічно. Результати досліджень наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Протисудомна активність 5-аміно-7-(4-заміщений феніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилів (II), 3-аміно-(2,6-дихлорбензил)-6-метилтриазоло[4,3-а]піридазину (ламотриджин) (I)

№ п/п	Сполука	Вихідні дані у балах	Протисудомна активність через годин			
			1	2	3	4
			у балах	у балах	у балах	у балах
1	Контроль	3,7±0,35	3,7±0,35	2,7±0,28	3,7±0,38	3,7±0,41
2	R=Cl	3,7±0,31	2,7±0,29	2,0±0,22	2,0±0,21	2,3±0,27
3	R=OCH ₃	3,8±0,33	2,6±0,24	2,3±0,27	2,3±0,25	2,6±0,31
4	R=F	3,8±0,32	2,7±0,32	2,7±0,31	2,6±0,33	3,4±0,31
5	R=CH ₃	3,7±0,38	2,7±0,27	2,6±0,25	2,3±0,26	2,9±0,29
6	ламотриджин	3,7±0,36	2,7±0,28	2,6±0,34	2,5±0,37	3,3±0,38

Всі заявлені сполуки за протисудомною активністю перевищують відомий протисудомний засіб, а також є менш токсичними. Це дозволяє передбачити можливість їх застосування у медичній практиці для лікування нервово-психічних захворювань, які супроводжуються судомами. Заявлені сполуки можуть бути одержані в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств за доступною технологією без використання токсичних реагентів.

рювань, які супроводжуються судомами. Заявлені сполуки можуть бути одержані в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств за доступною технологією без використання токсичних реагентів.