



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94135** (13) **C2**

(51) МПК (2011.01)

A61K 31/4196

A61K 31/505

A61P 21/00

C07D 239/70 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 249/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(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) a200906576**(22)** 23.06.2009**(24)** 11.04.2011**(46)** 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.**(72)** ГЕОРГІЯНЦЬ ВІКТОРІЯ АКОПІВНА, СЕВЕРІНА
ГАННА ІВАНІВНА, ПЕРЕХОДА ЛІНА ОЛЕКСІЇВНА,
РИБАЛЬЧЕНКО ТЕТЯНА ЛЕОНІДІВНА, САВЧЕН-
КО ВІКТОР МИКОЛАЙОВИЧ**(73)** НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ**(56)** UA 82 621 C2, 25.04.2008

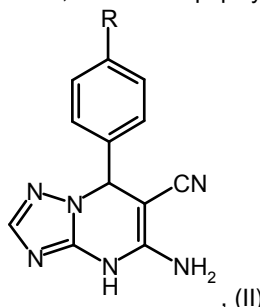
RU 2 360 905 C2, 10.07.2009

RU 2007 123 697 A, 10.01.2009

SU 511001, 15.04.1976

WO 2005/121107 A1, 22.12.2005

JP 2002-37787 A, 06.02.2002

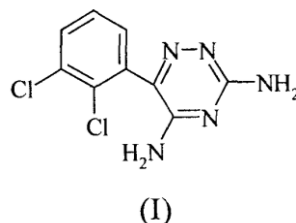
Машковский М.Д. Лекарственные средства: -15-е
изд., -М.: ООО «Издательство Новая Волна»,
2005.-1200 с.-С.40**(57)** 5-Аміно-7-(4-заміщений феніл)-4,7-
дигідро[1,2,4]триазоло-[1,5-а]піримідин-6-
карбонітрили, що проявляють протисудомну акти-
вність, загальної формули:де R = або Cl, або OCH₃, або F, або CH₃.

Винахід 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 усього 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 (Машковский М.Д. Лекарственные средства: -15-е изд., -М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. - 1200 с. - С. 40.)



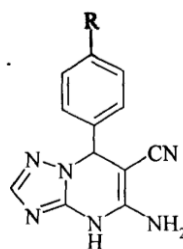
До недоліків наведеного препарату можна віднести ряд побічних ефектів (безсоння, головна

(13) C2**(11) 94135****(19) UA**

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 винаходу поставлене завдання створення нових хімічних сполук з триазолопіримідиновим скелетом з вираженою проти судомною дією.

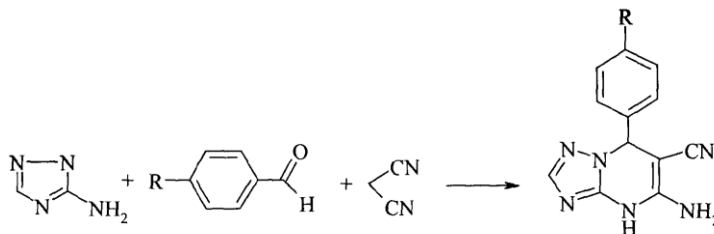
Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу 5-аміно-7-(4-заміщений феніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилів загальної формули



(II)

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 малондинітрилом в умовах трикомпонентної циклоконденсації у присутності каталітичних кількостей триетиламіну відповідно до схеми:



Реакційну суміш кип'яють 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.

Винахід ілюструється наступними прикладами:

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

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

Вихід 1,77 г (65%), T_{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, CH-7); 7,23, (2H, с, NH₂); 7,30, (2H, д, Ar-H³, H⁵); 7,30, (2H, д, Ar-H², H⁶); 7,69, (1H, с, CH-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 1,78 г (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.

Спектр ПМР, м.д.: 3,76 (3H, с, OCH₃); 5,25, (1H, с, CH-7); 7,20, (2H, с, NH₂); 7,24-7,42, (4H, м, Ar-H); 7,71, (1H, с, CH-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 1,56 г (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, CH-7); 7,19, (2H, с, NH₂); 7,23-7,49, (4H, м, Ar-H); 7,68, (1H, с, CH-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 1,69 г (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, CH-7); 7,10, (2H, с, NH₂); 7,15-7,30, (4H, м, Ar-H); 7,69, (1H, с, CH-2); 8,72, (1H, с, NH).

Приклад 5. Гостру токсичність всіх варіантів заявлених сполук визначали на інтактних білих мишах масою 18-24 г 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 ($LD_{50}=2250-2500$). Для сполуки порівняння - ламотриджину $LD_{50}=650$ (Antiepileptic drugs/ editors, Rene H. Levy, Richard H. Mattson, Brian S. Meldrum: - Reven Press, ltd, New York, 1995. - 1185 p. - P. 877.) Приклад б. Вивчення протисудомної активності заявлених сполук проводили на безпородних білих щурах вагою 180-220 г (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 80x40x30 см з кришкою з прозорого оргскла. Як звуковий подразник використовували електричний дзвінок з тривалістю звучання 120с. Гучність на рівні підлоги камери становила 96 дБ.

Реакцію тварин оцінювали в балах за наступною шкалою:

0 балів - відсутність рухливого збудження та судомної реакції;

1 бал - здригання 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 аудіогенною судомною готовністю (3-4 бали).

Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково через зонд у вигляді тонкої водної суспензії, солюбілізованої твіном-80 за 30 хвилин у розрахунку 50,0 мг на 1 кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили по 0,3 мл ізотонічного розчину 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-a]піримідин-6-карбонітрилів (II), 3-аміно-(2,6-дихлорбензил)-6-метилтриазоло[4,3-a]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.