



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85891 (13) C2  
(51) МПК (2009)  
C07D 249/06 (2008.04)  
A61K 31/4192

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) МЕТИЛОВІ ЕФІРИ 1-АРИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛ-(1Н)-4,5-ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

1

2

(21) а200701556

(22) 14.02.2007

(24) 10.03.2009

(46) 10.03.2009, Бюл.№ 5, 2009 р.

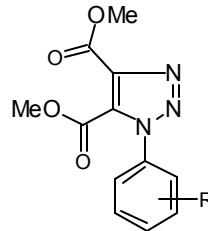
(72) ГЕОРГІЯНЦЬ ВІКТОРІЯ АКОПІВНА, UA, ПЛИС СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA, ПЕРЕХОДА ЛІНА ОЛЕКСІЙВНА, UA, САВЧЕНКО ВІКТОР МИКОЛАЙОВИЧ, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA

(56) Anderson, Wayne K., Jones, Allen N.; Journal of Medicinal Chemistry; English; 27; 12; 1984; 1559-1565

Lalezari, I; Gomez, L.A.; Khorshidi, M.; Journal of Heterocyclic Chemistry; 27; 3; 1990; 687-689

(57) 1. Метилловий ефір 1-арил-1,2,3-триазол-(1Н)-4,5-дикарбонової кислоти загальної формули:

де R = 3-C1 або 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, або 3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, або 2,3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, або 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, або 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, або 4-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

2. Метилловий ефір за п. 1, який відрізняється тим, що виявляє протисудомну активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до біологічно активних сполук, а саме метилових ефірів 1-арил-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонових кислот, що проявляють протисудомну активність.

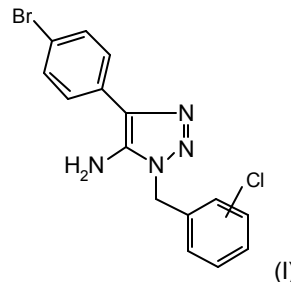
Пошук нових синтетичних протисудомних засобів є актуальною проблемою сучасної фармації. Враховуючи такі факти, що протисудомні засоби пацієнт повинен приймати впродовж всього життя, необхідним є створення менш токсичних пероральних протисудомних засобів пролонгованої дії.

Аналогами заявлених сполук за фармакологічною дією є препарати «Ацедіпрол» та «Вальпро-мід», активною речовиною яких є вальпроєва кислота. [Машковский М.Д. Лекарственные средства: - М.: ООО „Издательство Новая Волна“: - 15-е изд., - М.: - 1200 - 2005. - С.38.]

До недоліків наведених препаратів (діючої речовини) можна віднести ряд побічних ефектів (тератогенна, гепатотоксична дії, гематологічні порушення), які знижують їх терапевтичну цінність.

В якості прототипу вибраний 4-броманілід 1-хлорбензил-5-аміно-1,2,3-триазол-1Н-4-карбонової кислоти(I) [В.А.Георгіянц, Л.А. Перехода, С.В. Плис „Синтез и противосудорожные средства анилидов 1-хлорбензил-5-аміно-1,2,3-

триазол(1Н)-4-карбонової кислоти»// Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2006. - №3. - С.30-32] загальної формули



який проявляє протисудомну активність. Проте, для забезпечення індивідуального підходу до лікування хворих необхідно розширяти арсенал протисудомних засобів.

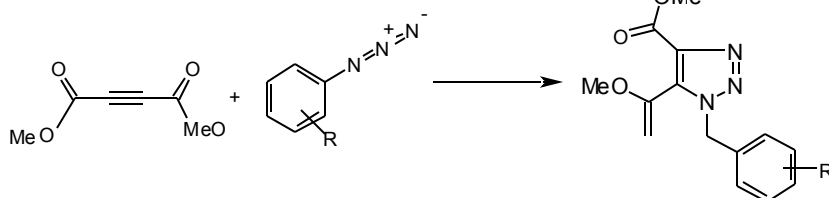
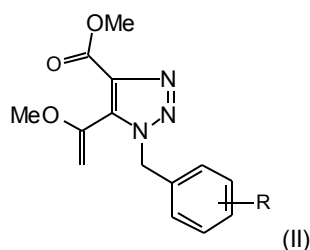
В основу винаходу поставлене завдання створення нових хімічних сполук з ряду дикарбонових кислот з вираженою протисудомною дією.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу метилових ефірів 1-арил-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонових кислот загальної формули

C2 (13)

85891 (11)

UA (19)



Реакційну суміш щільно закривають та витримують 48 годин при 50°C. Як розчинник використано етилацетат, який по закінченні реакції відганяють на роторному випарювачі. Маслоподібний осад зтирають з діетиловим ефіром до отримання кристалічного залишку. Осад відфільтровують, промивають 2-3 порціями діетилового ефіру на фільтрі та висушують. Отримані цільові продукти є білими кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення.

Винахід ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. Одержання заявленої сполуки - метиловий ефір 1-феніл-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонової кислоти при R=H.

1,14г (0,01 моль) ацетилендикарбонової кислоти розчиняють в 10мл етилацетату та додають 1,30г (0,011 моль) фенілазиду. Після закінчення реакції залишок етилацетату відганяють на роторному випарювачі при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють підкисленою водою (рН 4-5). Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою та сушать.

Вихід 2,15г (87%),  $T_{пл}$ . 128-130°C, М.м. 261,235

Бруто-формула:  $C_{12}H_{11}N_3O_4$

Розраховано: С, 55,17%; N, % 16,09; H, % 4,24, O, 24,50%.

Знайдено: С, % 55,16; N, % 16,01; H, % 4,22, O, 24,45%.

Спектр ПМР, м.д.: 3,80(3H, с,  $COOCH_3$ ); 3,90, (3H, с,  $COOCH_3$ ); 7,60, (5H, с, Ar-H).

Аналогічно отримують метиловий ефір 1-(3-хлорфеніл)-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонової кислоти при R=3-C1

Вихід 2,53г (86%),  $T_{пл}$ . 116-18°C, М.м. 295, 680.

Бруто-формула:  $C_{12}H_{10}ClN_3O_4$

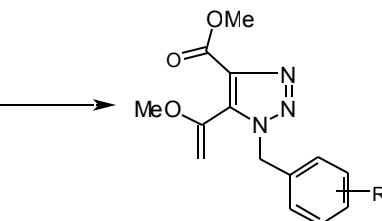
Розраховано: С, 48,75%; N, % 14,21; H, % 3,41, O, 21,64%, Cl, % 11,99.

Знайдено: С, 48,73%; N, % 14,23; H, % 3,40, O, 21,64%, Cl, % 11,97. Спектр ПМР, м.д.: 3,85(3H, с,  $COOCH_3$ ); 3,95, (3H, с,  $COOCH_3$ ); 7,50-7,90, (4H, м, Ar-H).

Аналогічно отримують метиловий ефір 1-(4-хлорфеніл)-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонової кислоти при R=4-C1.

де R=H або 3-C1 або 4-C1 або 4-Br або 3,5-( $OCH_3$ )<sub>2</sub> або 3,4-( $OCH_3$ )<sub>2</sub> або 2,3-( $CH_3$ )<sub>2</sub> або 3,4-( $CH_3$ )<sub>2</sub> або 3,5-( $CH_3$ )<sub>2</sub> або 4- $OC_2H_5$ ,

Заявлені сполуки одержують реакцією взаємодії арилазидів та метилового ефіру ацетилендикарбонової кислоти при 50°C протягом двох діб відповідно схеми:



Вихід 2,47г (84%),  $T_{пл}$ . 134-36°C, М.м. 295, 680.

Бруто-формула:  $C_{12}H_{10}ClN_3O_4$

Розраховано: С, 48,75%; N, % 14,21; H, % 3,41, O, 21,64%, Cl, % 11,99.

Знайдено: С, 48,74%; N, % 14,22; H, % 3,42, O, 21,63%, Cl, % 11,98. Спектр ПМР, м.д.: 3,80(3H, с,  $COOCH_3$ ); 3,90, (3H, с,  $COOCH_3$ ); 7,60-7,75, (4H, дд, Ar-H).

Аналогічно отримують метиловий ефір 1-(4-бромфеніл)-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонової кислоти при R=4-Br.

Вихід 2,68г (79%),  $T_{пл}$ . 129-131°C, М.м. 340, 131.

Бруто-формула:  $C_{12}H_{10}BrN_3O_4$

Розраховано: С, 42,38%; N, % 12,35; H, % 2,96, O, 18,82%, Br, % 23,49.

Знайдено: С, 42,36%; N, % 12,33; H, % 2,96, O, 18,81%, Br, % 23,50. Спектр ПМР, м.д.: 3,85(3H, с,  $COOCH_3$ ); 3,95, (3H, с,  $COOCH_3$ ); 7,84, 2H, д ( $H^3, H^5$ ); 7,60(2H, д, ( $H^2, H^6$ )).

Аналогічно отримують метиловий ефір 1-(3,5-метоксифеніл)-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонової кислоти при R=3,5-( $OCH_3$ )<sub>2</sub>. Вихід 2,53(79%),  $T_{пл}$ . 101-103°C, М.м. 321, 287.

Бруто-формула:  $C_{14}H_{15}N_3O_6$

Розраховано: С, 52,34%; N, % 13,08; H, % 4,71, O, 29,88%.

Знайдено: С, 52,32%; N, % 13,06; H, % 4,70, O, 29,87%.

Спектр ПМР, м.д.: 3,85(3H, с,  $COOCH_3$ ); 3,90, (3H, с,  $COOCH_3$ ); 6,60-6,80, (3H, м), 3,80(6H, с,  $OCH_3$ ).

Аналогічно отримують метиловий ефір 1-(3,4-метоксифеніл)-1,2,3-триазол(1H)-4,5-дикарбонової кислоти при R=4,5-( $OCH_3$ )<sub>2</sub>.

Вихід 2,47г (77%),  $T_{пл}$ . 124-126°C, М.м. 321, 287.

Бруто-формула:  $C_{14}H_{15}N_3O_6$

Розраховано: С, 52,34%; N, % 13,08; H, % 4,71, O, 29,88%.

Знайдено: С, 52,33%; N, % 13,08; H, % 4,70, O, 29,87%.

Спектр ПМР, м.д.: 3,80-3,90, (6H, с,  $COOCH_3$ ); 7,20-7,25, м, (3H, м, Ar-H); 3,75-3,80 (6H, м,  $OCH_3$ ).

Аналогічно отримують метиловий ефір 1-(4-етоксифеніл)-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонової кислоти при R=4-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. Вихід 2,92г (91%), Т. пл. 97-99°C, М.м. 321, 287.

Бруто-формула: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

Розраховано: С, 55,08%; N, % 13,76; H, % 4,95, O, 26,20%.

Знайдено: С, 55,06%; N, % 13,74; H, % 4,75, O, 29,19%.

Спектр ПМР, м.д.: 3,70 (3Н, с, COOCH<sub>3</sub>), 3,80, (3Н, с, COOCH<sub>3</sub>); 7,20,

2Н,д,(Н<sup>3</sup>,Н<sup>5</sup>), 7,50, 2Н, д (Н<sup>2</sup>,Н<sup>6</sup>), 4,20 (2Н, к, ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>СН<sub>3</sub>), 1,40, (3Н, т, ОСН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>).

Аналогічно отримують метиловий ефір 1-(3,4-диметилфеніл)-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонової кислоти при R=3,4-(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Вихід 2,28г (79%), Т. пл. 105-107°C, М.м. 289, 289.

Бруто-формула: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Розраховано: С, 58,13%; N, % 14,53; H, % 5,23, O, 22,12%.

Знайдено: С, 58,06%; N, % 14,51; H, % 5,22, O, 22,11%. Спектр ПМР, м.д.: 3,60 (3Н, с, COOCH<sub>3</sub>), 3,80, (3Н, с, COOCH<sub>3</sub>); 7,40, 1Н, с (Н<sup>2</sup>), 7,30, 1Н, д (Н<sup>5</sup>), 7,45, 1Н, д (Н<sup>6</sup>), 2,30, 6Н, с, (СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Аналогічно отримують метиловий ефір 1-(2,3-диметилфеніл)-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонової кислоти при R=2,3-(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Вихід 2,48г (86%), Т. пл. 104-06°C, М.м. 289, 289.

Бруто-формула: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Розраховано: С, 58,13%; N, % 14,53; H, % 5,23, O, 22,12%.

Знайдено: С, 58,06%; N, % 14,51; H, % 5,22, O, 22,11%. Спектр ПМР, м.д.: 3,75(3Н, с, COOCH<sub>3</sub>), 3,95, (3Н, с, COOCH<sub>3</sub>); 7,45, 1Н, т, (Н<sup>6</sup>), 7,27, 1Н, д, (Н<sup>4</sup>), 7,30, 1Н, д, (Н<sup>5</sup>), 2,30 (3Н, с, СН<sub>3</sub>), 1,80, 3Н, с, (СН<sub>3</sub>).

Аналогічно отримують метиловий ефір 1-(3,5-диметилфеніл)-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонової кислоти при R=3,5-(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Вихід 2,51г (87%), Т. пл. 117-19°C, М.м. 289, 289.

Бруто-формула: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Розраховано: С, 58,13%; N, % 14,53; H, % 5,23, O, 22,12%.

Знайдено: С, 58,10%; N, % 14,52; H, % 5,22, O, 22,11%. Спектр ПМР, м.д.: 3,80(3Н, с, COOCH<sub>3</sub>); 3,90, (3Н, с, COOCH<sub>3</sub>); 7,15, 2Н, с, (Н<sup>2</sup>,Н<sup>6</sup>), 7,25, 1Н, с, (Н<sup>4</sup>), 2,30 (6Н, с, СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Приклад 2. Гостру токсичність всіх варіантів заявлених сполук визначали на інтактних білих мишах масою 18-24г по 5 тварин в серії. Всі варіанти сполук вводили у вигляді 3% водної суспензії, яку стабілізували твіном-80, внутрішньоочеревинно. Середньосмертельні дози (ЛД<sub>50</sub>) розраховували за методом Кербера. Всі заявлені сполуки є практично не токсичними (ЛД<sub>50</sub>=2950-3100). Для прототипу ЛД<sub>50</sub>=2850. Для вальпроєвої кислоти ЛД<sub>50</sub>=670 [Bidavari Sed. The Merck index, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, 11<sup>th</sup> ed. Rahway, new Jersey, Merck and Go, Inc-1989].

Приклад 3. Вивчення протисудомної дії заявлених сполук проводили на дослідних тваринах вагою 185-215г. Всі тварини було поділено на групи (по 6 щурів у кожній). Щурам першої групи перорально вводили 0,3мл твіну-80 (контроль), щурам інших груп перорально вводили відповідно варіанти заявлених сполук у дозах 0,1 ЛД<sub>50</sub> у вигляді розчину у твіні-80. Клоніко-тонічні судоми викликалися підшкірним введенням 10%-ного розчину коразолу у дозі 50,0мг/кг через одну годину після введення препаратів. Протисудомну активність заявлених сполук порівнювали зі сполукою прототипом - 4-броманлідом-1-хлорбензил-5-аміно-1,2,3-триазол-1Н-4-карбонової кислоти (I), вальпроєвою кислотою, які вводили аналогічно у дозі 0,1 ЛД<sub>50</sub>. Результати досліджень наведені у таблиці 1. Синтезовані сполуки здатні захищати тварин від гибелі при судомома, що визвані коразолом на рівні препаратів порівняння.

Таблиця 1

Протисудомна активність метилових ефірів 1-арил-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбоновоїкислоти (II), 4-броманлідиду 1-хлорбензил-5-аміно-1,2,3-триазол-1Н-4-карбонової кислоти (I), вальпроєвої кислоти

№ п/п	Сполука	Латентний період, с	Кількість тварин, що вижили, %
1	Контроль	120,0±9,41	0
2	R=H	704,0±18,33	100
3	R=3-C1	625,0±24,41	100
4	R=4-C1	580,0±20,13	100
5	R=4-Br	597,0±28,73	100
6	R=3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	604,0±18,33	100
7	R=3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	598,0±24,57	100
8	R=2,3-(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	614,0±18,33	100
9	R=3,4-(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	596,0±24,41	100
10	R=3,5-(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	583,0±18,18	100
11	R=4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	598,0±24,41	100
12	I	589,2±11,42	80
13	Вальпроєва кислота	584,6±11,04	100

Всі заявлені сполуки за фармакологічною активністю перевищують відомі протисудомні засоби і прототип, а також є менш токсичними. Заявлені сполуки можуть бути одержані в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств за доступною тех-

нологією без використання токсичних реагентів. Це дозволяє передбачити можливість їх застосування у медичній практиці для лікування нервово-психичних захворювань, які супроводжуються судомами.