



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103378** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 21/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

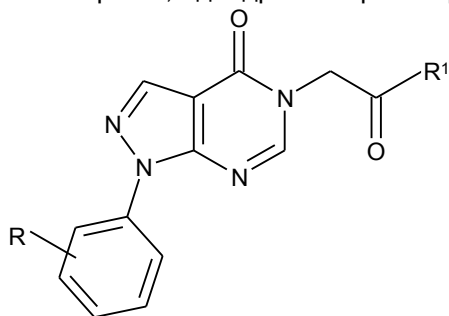
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

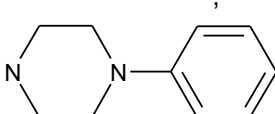
(21) Номер заявки: <b>u 2015 06663</b>	(72) Винахідник(и): <b>Северіна Ганна Іванівна (UA), Каврайський Дмитро Павлович (UA), Штриголь Сергій Юрійович (UA), Георгіянц Вікторія Акопівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>06.07.2015</b>	(73) Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.12.2015</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.12.2015, Бюл.№ 23</b>	

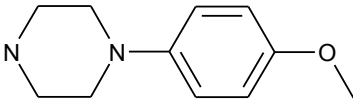
**(54) 5-R-1-АРИЛ-1,5-ДИГІДРО-4Н-ПІРАЗОЛО[3,4-d]ПІРИМІДИН-4-ОНІВ, ЩО ВІДНОСЯТЬСЯ ДО ПРОТИСУДОМНОЇ АКТИВНОСТІ**

**(57) Реферат:**

5-R-1-арил-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів загальної формули:



де R = OMe-4, R<sup>1</sup> =  (а);  
R = Cl-2, R<sup>1</sup> = -NMe-Ph (б); R = OMe-4,

R<sup>1</sup> =  (в), які виявляють протисудомну активність.

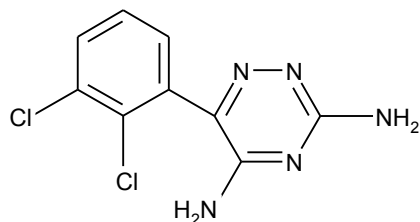
UA 103378 U



Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до біологічно активних сполук з піразолопіримідиновим скелетом, а саме 5-R-1-арил-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів, що виявляють протисудомну активність.

За останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я близько 0,68 % населення Землі страждає на епілепсію, і ця цифра постійно зростає [1]. Пошук нових синтетичних протисудомних засобів є актуальною проблемою сучасної фармації. Враховуючи той факт, що протисудомні засоби хворий на епілепсію повинен приймати впродовж всього життя, необхідним є створення менш токсичних пероральних протисудомних засобів пролонгованої дії.

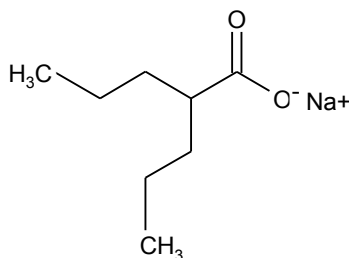
Аналогом заявлених сполук за фармакологічною дією є препарат «Ламотриджин» («Ламотригін»), активною речовиною якого є 3-аміно-(2,6-дихлорбензил)-6-метилтриазоло[4,3-a]піридазин формули:



який виявляє протисудомну активність [2].

До недоліків цього препарату можна віднести численні побічні ефекти, а саме шкірний висип, особливо у дітей, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія, апластична анемія, агранулоцитоз, лімфаденопатія, синдром гіперчутливості (висока температура тіла, лімфаденопатія, набряк обличчя, порушення з боку печінки і крові, дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові, поліорганна недостатність), психічні порушення дратівливість, агресивність, галюцинації та сплутаність свідомості; головний біль, запаморочення; ністагм, тремор, сонливість, безсоння; атаксія; асептичний менінгіт, тривожне збудження, втрата рівноваги, рухові розлади, загострення хвороби Паркінсона, екстрапірамідні розлади, хореоатетоз, почастищення судомних нападів; диплопія, зниження гостроти зору; кон'юнктивіт; нудота, блювання, діарея, сухість у роті, порушення функції печінки, печінкова недостатність, симптоми системного червоного вовчачка; артралгія, біль у спині; стомлюваність [2].

Аналогом заявлених сполук за фармакологічною дією є також препарати вальпроєвої кислоти, зокрема вальпроат натрію, активною речовиною якого є натрію 2-пропілвалерат формули:

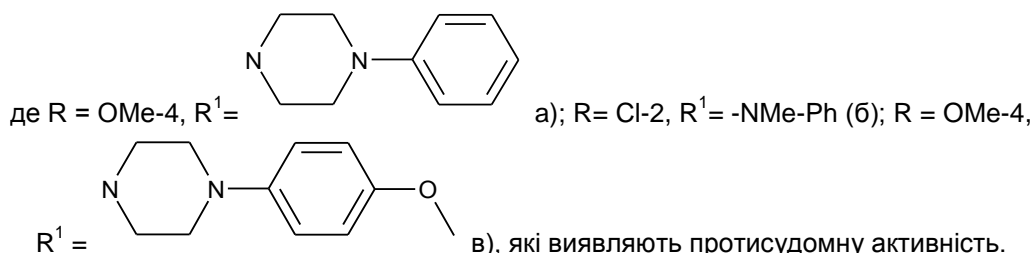
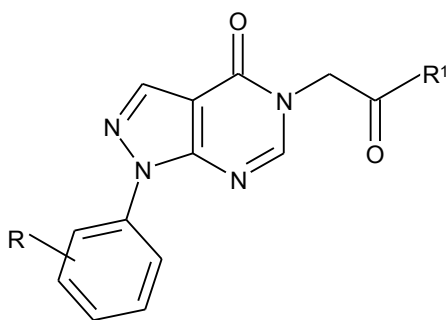


який виявляє протисудомну активність [3].

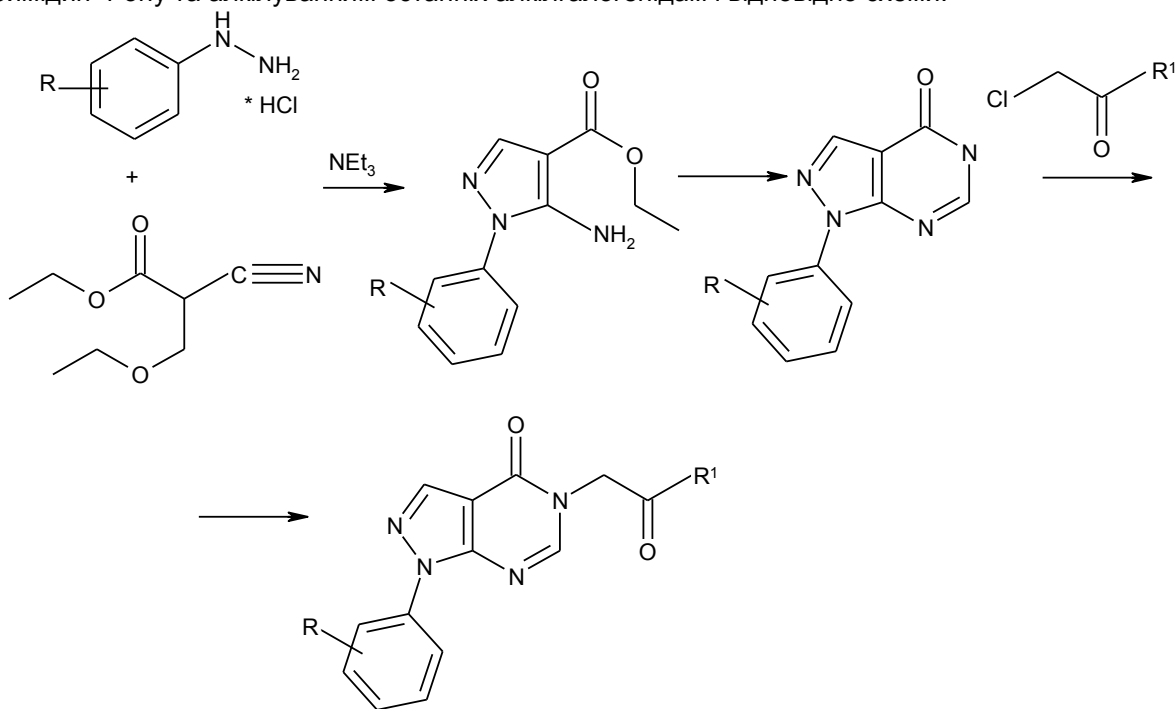
До недоліків вальпроатів належить низка побічних ефектів, а саме: нудота, блювання, діарея, порушення функції печінки та підшлункової залози, ізольований ступорозний стан, атаксія, тремор, шкірний висип, ангіоневротичний набряк, анемія, тромбоцитопенія, подовження часу кровотечі, лейкопенія, алопеція, підвищення апетиту, збільшення маси тіла, аменорея і порушення менструального циклу [3].

В основу корисної моделі поставлена задача одержання індивідуальних хімічних сполук з піразолопіримідиновим скелетом із вираженою протисудомною активністю.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу 5-R-1-арил-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів загальної формули:



Заявлені сполуки одержують шляхом синтезу вихідних похідних етил 5-аміно-1-арил-1H-піразол-4-карбоксилату, з наступною їх циклізацією у похідні 1-арил-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону та алкілюванням останніх алкілгалогенідами і відповідно схеми:



Отримані цільові продукти є білими та світло-жовтими кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення.

Корисна модель ілюструється такими прикладами:

Приклад 1. Одержання заявленої сполуки а - 1-(4-метоксифеніл)-5-[2-оксо-2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етил]-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону.

Суміш 0,1 моль (17,46г) 4-метоксифенілгідразинугідрохлориду та 0,1 моль (15,73 мл) етилтоксиметиленціаноцетату нагрівають у ізопропіловому спирті із триетиламіном (1,1 моль, 15,28 мл) при 60 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, ізопропіловий спирт упарюють під вакуумом, а залишок розводять 200 мл води. Осад етил 5-аміно-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксилату, що утворився, фільтрують, промивають водою, сушать. 0,1 моль (26,12г) одержаного 5-аміно-1-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-карбоксилату нагрівають у 200 мл формаміду при 120 °С протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, осад 1-(4-метоксифеніл)-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону, що виділився, розводять ізопропіловим спиртом, фільтрують та сушать при

60-70 °C 12 годин. До розчину 0,001 моль (0,24г) 1-(4-метоксифеніл)-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-ону у 10 мл диметилформаміду додають 0,0015 моль (0,12г) натрію гідрокарбонату та 0,001 моль (0,24г) 2-хлоро-1-(4-фенілпіперазин-1-іл)етанону та нагрівають 5 годин при 70 °C. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, осад, що виділився, розводять ізопропіловим спиртом, фільтрують та сушать. При необхідності кристалізують з ізопропанолу.

Вихід 0,34 г (78%), Тпл. 230-232 °C, М.м. 444,485

Бруто-формула:  $C_{24}H_{24}N_6O_3$ ,

Розраховано: С, % 64,85; N, % 18,91; H, % 5,44.

Знайдено: С, % 64,78; N, % 18,88; H, % 5,36.

Спектр  $^1H$  ЯМР, м.д.: 3,05-3,35, (4Н, м,  $2CH_2$ ); 3,52-3,75, (4Н, м,  $2CH_2$ ); 3,75, (3Н, с,  $OCH_3$ ); 5,02, (2Н, с,  $CH_2$ ); 6,70-6,85, (1Н, м, Ar); 6,95, (2Н, д, Ar); 7,1 1, (2Н, д, Ar); 7,22-7,41, (2Н, м, CH-3, CH-6); 7,88, (2Н, д, Ar); 8,32, (2Н, д, Ar).

Приклад 2. За аналогічною схемою при використанні хлорофенілгідразину гідроксидиду та 2-хлоро-N-метил-N-фенілацетаміду отримують сполуку б 2-[1-(2-хлорофеніл)-4-оксо-1,4-дигідро-5Н-піразоло[3,4-д]піримідин-5-іл]-N-метил-N-фенілацетамід.

Вихід 0,32 г (83%), Т. пл. 223-225 °C, М.м. 393,8263.

Бруто-формула:  $C_{20}H_{16}ClN_5O_2$

Розраховано: С, 20,99%; N, % 17,78; H, % 4,09.

Знайдено: С, 20,90%; N, % 17,69; H, % 4,00.

Спектр  $^1H$  ЯМР, м.д.: 3,15, (3Н, с,  $CH_3$ ); 4,55, (2Н, с,  $CH_2$ ); 7,40-7,81, (9Н, м, Ar); 8,21, (1Н, с, CH-3); 8,33, (1Н, с, CH-6).

Приклад 3. За аналогічною схемою при використанні 4-метоксифенілгідразину гідроксидиду та 2-хлоро-1-(4-фенілпіперазин-1-іл)етанону отримують сполуку в 1-(4-метоксифеніл)-5-{2-[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-он.

Вихід 0,37 г (79%), Т. пл. 245-247 °C, М.м. 474,51 17.

Бруто-формула:  $C_{25}H_{26}N_6O_4$

Розраховано: С, 63,28%; N, % 17,71; H, % 5,52.

Знайдено: С, 63,17%; N, % 17,66; H, % 5,498.

Спектр  $^1H$  ЯМР, м.д.: 3,05-3,35, (4Н, м,  $2CH_2$ ); 3,52-3,75, (4Н, м,  $2CH_2$ ); 3,75, (6Н, с,  $2OCH_3$ ); 5,02, (2Н, с,  $CH_2$ ); 6,75-6,95, (4Н, м, Ar); 7,05-7,28, (2Н, м, CH-3, CH-6); 7,85, (2Н, д, Ar); 8,34, (2Н, д, Ar).

Приклад 4. Вивчення протисудомної активності заявлених сполук проводили на моделі коразолових судом у мишей [4]. У дослідження взято 41 рандомбредну білу мишу масою 15-22 г. Тварин розподілили на групи відповідно до препарату, що вони одержували:

1. Контрольна патологія (коразол), n=17.

2. Вальпроат натрію (300 мг/кг) + коразол, n=6.

3. Сполука а (100 мг/кг) + коразол, n=6.

4. Сполука б (100 мг/кг) + коразол, n=6.

5. Сполука в (50 мг/кг) + коразол, n=6.

З метою визначення протисудомної активності використано режим профілактичного введення досліджуваних сполук. Сполуки а і б у вигляді водного розчину з твіном-80 у дозі 100 мг/кг, сполуку в - у дозі 50 мг/кг, а також препарат порівняння - вальпроат натрію (Депакін «Sanofi-Aventis», Франція) у вигляді сиропу в дозі 300 мг/кг [5] вводили внутрішньошлунково за 30 хв. до введення конвульсанту. Мишам групи контрольної патології у такому ж режимі вводили інтрагастрально воду очищену з твіном-80 в аналогічному об'ємі (0,1 мл на К) г маси тіла). Водний розчин пентилентетразолу (коразол, «Sigma», США) у дозі 80 мг/кг вводили підшкірно [4].

Оцінку протисудомної дії проводили за такими показниками: латентний період клонічних або тонічних судом, кількість клонікотонічних пароксизмів на 1 мишу, кількість тварин із клонічними та тонічними нападами, тяжкість пароксизмів у балах, тривалість судомного періоду, час загибелі та летальність. Якщо судоми не наставали протягом 1 год., вважали, що латентний період дорівнює 60 хв. Тяжкість судом визначали в балах: 1 здригання, 2 - маневний біг, 3 - клонічні напади, 4 - клонікотонічні судоми з боковим положенням, 5 - тонічна екстензія, 6 - тонічна екстензія, що призводить до загибелі тварин [5]. Для оцінки статистичної значущості відмінності результатів використовували t-критерій Стьюдента, а при обліку в альтернативній формі (виживання -- загибель, % мишей з клонічними та тонічними судомами) - кутове перетворення Фішера.

Результати дослідження наведено в таблиці.

Аналіз даних таблиці 1 свідчить, що вальпроат натрію вірогідно запобігає загибелі тварин ( $p < 0,05$ ), зменшує тяжкість судом у середньому на 1,33 бала ( $p < 0,05$ ) та скорочує тривалість судомного періоду в середньому в 4 рази ( $p < 0,05$ ).

Сполука а чинить виразний протисудомний ефект (табл.), який полягає у достовірному зменшенні летальності у 3,5 разу ( $p < 0,05$ ), збільшенні латентного періоду судом у середньому у 4,7 разу ( $p < 0,05$ ), кількості клонікотонічних нападів на 1 тварину у середньому у 2,6 разу ( $p < 0,05$ ), кількості мишей із клонічними пароксизмами в 1,2 разу ( $p < 0,05$ ), із тонічними - у 2,3 разу ( $p < 0,05$ ), тривалості судомного періоду у середньому у 4,9 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками групи контрольної патології.

Таблиця

Вплив похідних 5-R-1-арил-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону та препарату порівняння на перебіг коразолових судом у мишей ( $M \pm m$ )

Група	n	Доза, мг/кг	Латентний період, хв.	Кількість клонікотоні- чних судом на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв.	Час загибелі, хв.	Леталь- ність, абс/ %
					Клоніч- ними	Тонічн- ими				
Контрольна патологія	17	-	5,24±1,74	3,06±0,34	100	76,5	5,00±0,20	9,74±1,84	11,95±1,39	10/58,8
Вальпроат натрію	6	300	7,62±0,98	1,67±0,65	100	66,7	3,67±0,16*	2,43±2,02*	-	0/0*
Сполука а	6	100	24,71±8,90*	1,17±0,32^	83,3*#	33,3*	3,17±0,97	1,98±1,19*	12,17	1/16,7*
Сполука б	6	100	5,06±1,09	1,80±0,48*	100	66,7	4,00±0,48	8,40±3,95	5,73*	1/16,7*
Сполука в	6	50	14,13±9,12	1,0±0,32*	83,3*#	50,0	3,67±0,97	1,80±1,49*	10,42±8,03	2/33,3#

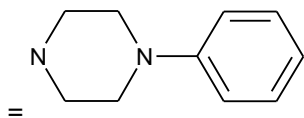
Примітка. Статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ): \* - відносно контрольної патології, # - відносно препарату порівняння натрію вальпроату.

Крім того, на тлі сполуки а має місце тенденція до зниження тяжкості судом на 1,83 бала. Сполука а за протисудомною дією не поступається, а за деякими показниками перевершує препарат порівняння вальпроат натрію, а саме достовірно зменшує кількість мишей із клонічними пароксизмами в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ), а також у 3,2 рази збільшує латентний період судом, у 2 рази - кількість тварин із тонічними нападами. При цьому виразний антиконвульсивний ефект сполуки а спостерігається в дозі втричі меншій за дозу вальпроату натрію, що свідчить про її вищу протисудомну активність.

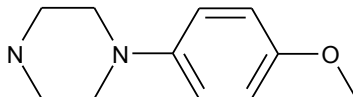
Як видно з таблиці, сполука б також чинить виразний антиконвульсивний ефект на рівні вальпроату натрію. Порівняно з групою контрольної патології у тварин, яким вводили сполуку б, летальність зменшується у 3,5 рази ( $p < 0,05$ ), а кількість клоніко-тонічних нападів на 1 мишу - у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ). Час загибелі скорочується в 2,1 рази ( $p < 0,05$ ). Спостерігається також тенденція до зменшення тяжкості судом на 1 бал.

Дані таблиці демонструють, що сполука в також виявляє протисудомну активність. Остання полягає у зменшенні в 1,8 рази летальності порівняно з контрольною патологією, а також достовірним у 3,1 рази ( $p < 0,05$ ), зниженні кількості клоніко-тонічних судом на 1 тварину та кількості тварин із клонічними пароксизмами в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ), скороченні судомного періоду у 5,3 рази ( $p < 0,05$ ). Крім того, на тлі сполуки в спостерігається тенденція до збільшення латентного періоду судом у 2,7 рази, зменшенні кількості тварин із тонічними нападами в 1,53 рази та тяжкості судом на 1,33 бала. Антиконвульсивний ефект сполуки в спостерігається у дозі в 6 разів нижчій проти дози вальпроату натрію, при цьому за інтегральним захисним ефектом зниженням летальності досліджувана сполука не поступається препарату порівняння.

Таким чином, заявлено похідних 5-R-1-арил-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону, де R = OMe-4, R<sup>1</sup> =



(а)- R=Cl-2, R<sup>1</sup>= -NMe-Ph (б); R=OMe-4, R<sup>1</sup> =



(в), які виявляють виражену протисудомну активність.

Заявлені сполуки представляють інтерес для подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою створення на їх основі нових ефективних протисудомних засобів.

Заявлені сполуки одержують з використанням доступних реагентів за простим технологічним способом, який може бути здійснений в умовах хіміко-фармацевтичного виробництва на стандартному обладнанні.

Джерела інформації:

1. Эпилепсия. Информац. бюл. №999 [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения [сайт]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/ru/> (16.05.2014).

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: -15-е изд. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - 1200 с. - С. 877.

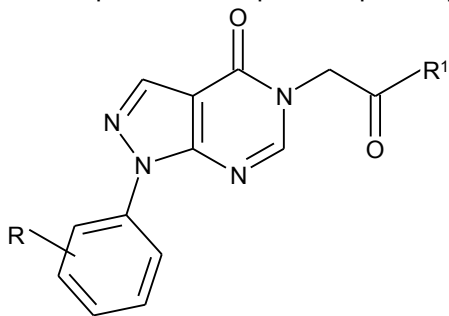
3. Компендиум лекарственных препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2007. - Том II. - С.С-37.

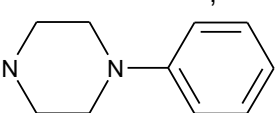
4. Головенко М.Я., Громов Л.О. Доклінічне вивчення потенційних протисудомних препаратів: Метод, рекомендації. - К.: Авіценна, 2003. - 26 с.

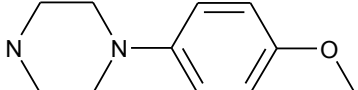
5. Експериментальне визначення спектра протисудомної дії перспективних антиконвульсантів рослинного походження / В.В.Цивунін, С.Ю.Штриголь, Ю.С.Прокопенко, Е.Л.Торянік // Український біофармацевтичний журнал. - 2014. - №3(32). - С.45-49.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5-R-1-арил-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів загальної формули:



де R = OMe-4, R<sup>1</sup> =  (a);  
R = Cl-2, R<sup>1</sup> = -NMe-Ph (б); R = OMe-4,

R<sup>1</sup> =  (в), які виявляють протисудомну активність.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601