



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **80534** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**C07D 487/00**

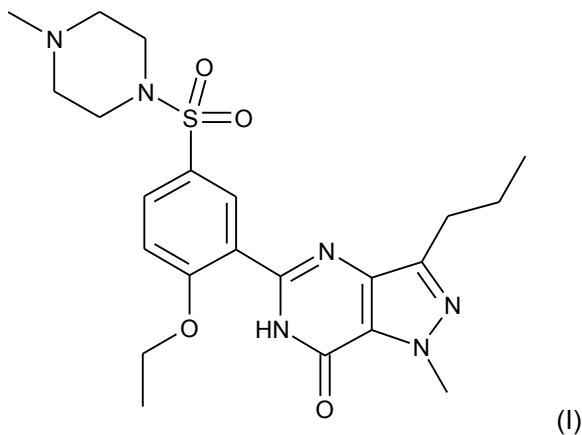
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2012 09406</b>	(72) Винахідник(и): <b>Черкашина Юлія Олександрівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>01.08.2012</b>	(73) Власник(и): <b>Черкашина Юлія Олександрівна,</b> вул. Кронштадська, 8, м. Харків, 61110 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.06.2013</b>	(74) Представник: <b>Якобчук Олена Миколаївна, реєстр.</b> <b>№268</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.06.2013, Бюл.№ 11</b>	

(54) **1-[[3-(4,7-ДИГІДРО-1-МЕТИЛ-7-ОКСО-3-ПРОПІЛ-1Н-ПІРАЗОЛО[4,3-d]ПІРИМІДИН-5-ІЛ)-4-ЕТОКСИФЕНІЛ]СУЛЬФОНІЛ]-4-МЕТИЛПІПЕРАЗИН ТА ЙОГО ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНІ СОЛІ**

(57) Реферат:

1-[[3-(4,7-Дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)-4-етоксибеніл]сульфоніл]-4-метилпіперазин структурної формули (I)



та його фармацевтично прийнятні солі.

UA 80534 U

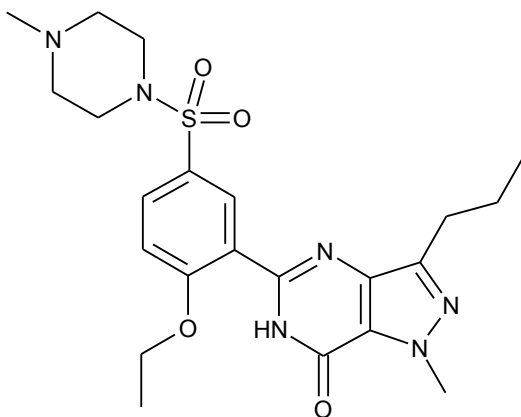


Корисна модель належить до хімічних сполук, які є похідними піразоло[4,3-d]піримідину.

Відомо, що похідні піразоло[4,3-d]піримідинів є сильнодіючими і селективними інгібіторами циклічної гуанозин-3'-5'- монофосфатфосфодіестерази (скорочено - цГМФ ФДЕ).

У заявці на європейський патент EP 0201188 A описуються деякі похідні піразоло[4,3-d]піримідину як аденозинові рецепторні антагоністи і інгібітори ФДЕ, які можуть бути використані для лікування серцево-судинних захворювань, зокрема серцевої недостатності або кардіальної недостатності. Вказані з'єднання на практиці не проявили себе сильнодіючими інгібіторами ФДЭ.

Сполука 1-[[3-(4,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)-4-етоксифеніл]сульфоніл]-4-метилпіперазин структурної формули (I)



(I),

яка надалі скорочено називатиметься сполука формули (I), також проявляє селективність відносно інгібування цГМФ ФДЕ, і як наслідок цього селективного інгібування ФДЕ підвищується вміст цГМФ, що покращує антиагрегаційні умови для кров'яних пластинок, призводить до антисудиноспазматичної і судинорозширювальної дії.

Сполука формули (I) і її солі можуть бути використані при лікуванні ряду таких захворювань, як: гіпертонія, гіперемічна серцева недостатність, знижена пропускна спроможність кровонесних судин, наприклад постпідшкірна транслумінальна коронарна ангіопластика, захворювання периферійних судин, глаукома, а також є корисними при лікуванні дисфункції ерекції.

Фармацевтично прийнятні солі сполуки формули (I) можуть бути кислими аддуктами, які отримані відомими в органічній хімії способами з використанням фармацевтично прийнятних кислот. Приклади таких аддуктів охоплюють гідрохлоридні, гідробромідні, сульфатні, фосфатні, ацетатні, цитратні та інші солі сполуки формули (I). До фармацевтично прийнятних солей сполуки формули (I) також належать солі металів, які здатні утворюватися при взаємодії сполуки формули (I) з лугами. До їх прикладів належать натрієві і калієві солі.

Біологічну активність сполуки формули (I) визначають згідно з наведеними далі методами випробувань.

Фосфодіестеразна активність

Спорідненість з'єднання з цГМФ і цАМФ ФДЕ оцінюють шляхом визначення величини  $IC_{50}$  (концентрація інгібіторів, яку потрібно для 50 %-го інгібування ензимної дії), ФДЕ-ензими виділяють з кров'яних пластинок кролика по методу У. Дж. Томпсона та ін. (Biochem, 1971, 10, 311). Незалежний від кальцію/кольмодуліну [Ca/CAM] цГМФ ФДЕ-ензим з GMP PDE і цГМФ-інгібований цАМФ ФДЕ-ензим отримують з кров'яних пластинок кролика, тоді як з чотирьох основних ФДЕ-ензимів виділяють Ca/CAM- залежну цГМФ ФДЕ (фракція I).

Випробування проводять відповідно до модифікованого "періодичного" методу У. Дж. Томпсона і М.М.Эпплмана (Віоспет, 1979, 18, 5228).

Дія, що перешкоджає агрегації кров'яних пластинок

Цю дію оцінюють шляхом визначення здатності з'єднання інгібувати агрегацію кров'яних пластинок в лабораторних умовах, яке ініційоване чинником (АДФ), що активує кров'яні пластинки, і потенціювати антиагрегативну дію на кров'яні тільця в лабораторних умовах активаторів гуанілатциклази, зокрема нітропрусида і РВЭ. Промиті кров'яні пластинки готують по методу Дж. Ф. Мустарда та ін. (Methoas in Enzymol, 1989.-169, 3), а агрегацію визначають відповідно до стандартної турбідиметричної технології, яка описана Г.В.Р.Борном в J. Physiol (Лондон), 1962.-162, 67Р.

Антигіпертонічна дія

Цю дію оцінюють після внутрішньовенного або перорального введення з'єднання в організм щурів, що страждають спонтанною гіпертонією. За допомогою канюлі, імплантованої в сонну артерію тварин, що знаходяться у свідомості, або анестезованих тварин.

Інгібувальна активність сполуки формули (I) відносно cGMP PDE і cAMP PDE "ін вітро" визначалася як описано вище і порівнювалася з показниками активності деяких з'єднань, описаних в заявці EP 0201188 A. Фермент-інгібувальна активність виражається або у вигляді величин  $IC_{50}$  (інгібувальна концентрація) в наномолях або у вигляді активностей при  $10^{-4}$  молярній концентрації.

Отримані значення величини  $IC_{50}$  (у нМ або активності при  $10^{-4}$  М) склали:

- для cGMP PDE, залежний від Ca/CAM, величина складала 3,8;
- для cAMP PDE, інгібованим cGMP, величина складала 66,000.

Ступінь селективності склав приблизно 18,06.

Результати випробувань показують, що сполука формули (I) є більш сильнодіючою і селективним інгібітором обох цГМФ ФДЕ.

З'єднання формули(I) може бути отримане таким чином.

703 мг (5,50 ммоль) 4-метилпіперазину додали в перемішувану суспензію 750 г (1,80 ммоль) 5-/5-хлорсульфоніл-2-етоксифеніл)-1-метил-3-н-пропіл-1,6-дигідро-7Н-піразоло(4,3-d)піримідин-7-ону в 50 мл етанолу при кімнатній температурі. Суміш, що утворилася, перемішували впродовж 4 дн. з подальшим видаленням розчинника у вакуумі. Залишок розчинили в 100 мл суміші дихлорметану з метанолом в співвідношенні 9:1 і розчин промили 100 мл насиченого водного розчину карбонату натрію.

Потім водну фазу піддали додатковій екстракційній обробці 3 порціями по 100 мл сумішами дихлорметану з метанолом, усі органічні фракції зібрали, висушили над сульфатом магнію і випарували у вакуумі з отриманням твердого продукту. В результаті кристалізації з суміші метанолу з диметилформамідом отриманий кристалічний твердий продукт з температурою плавлення 188-190 °С.

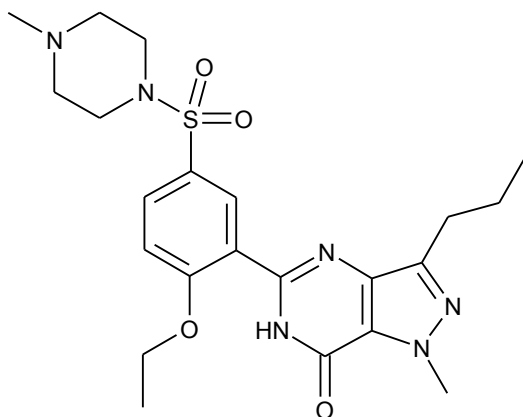
У продукті знайдено, %: С 55,6; Н 6,4; N 17,68.

Для сполуки брутто-формулою  $C_{22}H_{30}N_6O_4S$  розраховано, %: С 55,68, Н 6,37, N 17,71.

Сполуку формули (I) випробовували при терапевтичних дозах до 5 мг/кг внутрішньовенно і орально на щурах і собаках, при цьому не виявлено ніяких надмірних ознак токсичності. Наявні відомості дозволяють зробити висновок, що ця сполука може бути віднесена до сполук з низькою токсичністю.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1-[[3-(4,7-Дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)-4-етоксифеніл]сульфоніл]-4-метилпіперазин структурної формули (I)



(I)

та його фармацевтично прийнятні солі.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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