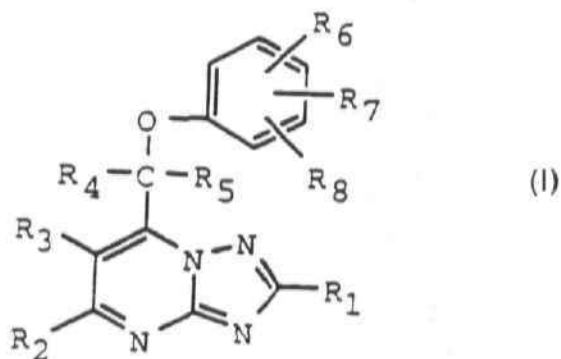


С 07 Ж 487/04; А 61 К 31/505/(С 07 Ж  
487/04, 249:00, 239:00)

### Терапевтические средства

Настоящее изобретение относится к производным 1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидинов, фармацевтическим композициям, которые содержат их, способам их получения, и их применению для лечения и/или профилактики припадков, неврологических расстройств, таких, как, например, эпилепсия, и/или состояний, связанных с неврологическим повреждением, таких, как, например, удар, повреждение головного мозга, головная травма и кровоизлияние.

Изобретение в частности представляет соединения общей формулы (I)



где

R<sub>1</sub> - атом водорода, или выбран из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алканойл с 1 - 6 атомами

углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу;

$R_2$  и  $R_3$  независимо друг от друга означают атом водорода или выбраны из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алканойл с 1 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу;

$R_4$  и  $R_5$  независимо друг от друга означают атом водорода, алкил с 1 - 6 атомами углерода, или заместители  $R_4$  и  $R_5$  вместе с атомом углерода, с которым они связаны, представляют собой циклоалкилиден с 3 - 6 атомами углерода, при этом каждый алкил или циклоалкилиден незамещен или замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу или алкил с 1 - 6 атомами углерода;

$R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  независимо друг от друга означают водород, галоид, гидроксигруппу, меркапто-группу, циано-группу, или они выбраны из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алканойл с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксикарбонил с 2 - 6 атомами углерода, карбоксил, алканойлокси с 1 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфониламино с 1 - 6 атомами углерода, сульфоамойл, карбамоил, алкилкарбамоил с 2 - 6

атомами углерода и алканоиламино с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу, при этом каждый атом азота незамещен или замещен по меньшей мере одной алкильной группой с 1 - 6 атомами углерода;

и их фармацевтически приемлемые соли и стереоизомеры,

пригодные для лечения и/или профилактики припадков, неврологических расстройств, таких, как, например, эпилепсия, и/или состояний, связанных с неврологическим повреждением, таких, как, например, удар, повреждение головного мозга, головная травма и кровоизлияние.

Каждая указанная здесь группа, содержащая цепь по меньшей мере трех атомов, означает группу с неразветвленной или разветвленной цепью. Например, алкильная группа может содержать пропил, включая н-пропил и изопропил, а также бутил, включая н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил. Применяемый здесь термин "галоид" означает атом фтора, хлора, брома или йода. Применяемый здесь термин "незамещенный или замещенный" означает, если не указано по-другому, "незамещенный или замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано, гидроксигруппу, аминогруппу или алкил с 1 - 6 атомами углерода". Если в фенильном кольце заместители R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> не означают водород, то заместитель может замещать любой атом водорода, связан с атомом углерода в

кольце, и может находиться в любом положении в кольце, т.е. в 1 - 3 из положений 2, 3, 4, 5 и/или 6.

Фармацевтически приемлемые соединения формулы (I) или (II) могут включать такие соединения, которые, когда их в терапевтически эффективном количестве дают животному, являются не-токсичными и/или проявляют ограниченные побочные действия, приемлемые с учетом терапии и/или болезни, и такие соединения, которые совместимы с фармацевтическими носителями и/или разбавителями, пригодными для изготовления фармацевтических композиций настоящего изобретения.

Известны рацемические соединения формулы (I), где

$R_1, R_2, R_3, R_4$  и  $R_8$  - атомы водорода,

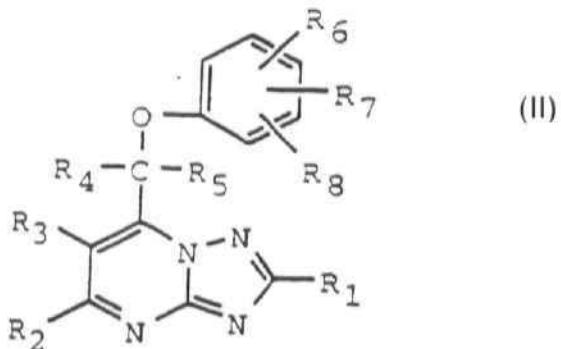
$R_5$  - метил, и

$R_6$  и  $R_7$  - атомы водорода, или

$R_6$  - 4-хлор, и

$R_7$  - атом водорода или 2-хлор.

Настоящее изобретение представляет новые соединения общей формулы (II)



где

$R_1$  - атом водорода, или выбран из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алканоил с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу;

$R_2$  и  $R_3$  независимо друг от друга означают атом водорода или выбраны из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алканоил с 1 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу;

$R_4$  и  $R_5$  независимо друг от друга означают атом водорода, алкил с 1 - 6 атомами углерода, или заместители  $R_4$  и  $R_5$  вместе с атомом углерода, с которым они связаны, представляют собой циклоалкилиден с 3 - 6 атомами углерода, при этом каждый алкил или циклоалкилиден незамещен или замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано-группу, гидроксигруппу, аминогруппу или алкил с 1 - 6 атомами углерода;

$R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  независимо друг от друга означают водород, галоид, гидроксил, меркапто-группу, циано-группу, или они выбраны из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алканоил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксикарбонил с 2 - 6 атомами углерода, карбоксил, алканоилокси с 1 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 6

атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфониламино с 1 - 6 атомами углерода, сульфамойл, карбамоил, алкилкарбамоил с 2 - 6 атомами углерода и алканоиламино с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу, при этом каждый атом азота незамещен или замещен по меньшей мере одной алкильной группой с 1 - 6 атомами углерода;

их фармацевтически приемлемые соли и стереоизомеры,

при этом, если

$R_1, R_2, R_3, R_4$  и  $R_8$  - атомы водорода,

$R_5$  - метил, и

$R_6$  и  $R_7$  - атомы водорода, или

$R_6$  - 4-хлор, и

$R_7$  - атом водорода или 2-хлор,

то соединение формулы (II) не представляет собой рацемат.

Предпочтительными являются соединения общей формулы (I) или (II), где

$R_1, R_2, R_3, R_4$  и  $R_5$  - независимы друг от друга и означают атом водорода или алкильную группу с 1 - 4 атомами углерода, и

$R_6, R_7$  и  $R_8$  - независимы друг от друга и означают атом водорода, галогид, циано-группу, или выбраны из группы, включающей алкил с 1 - 4 атомами углерода, алкоксил с 1 - 4 атомами углерода, алканоил с

1 - 4 атомами углерода, алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 4 атомами углерода и алкилсульфонил с 1 - 4 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним атомом галоида.

Более предпочтительными являются соединения общей формулы (I) или (II), где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  - независимы друг от друга и означают атом водорода или метил,  $R_4$  и  $R_5$  - независимы друг от друга и означают атом водорода, метил или этил,

$R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  - независимы друг от друга и означают атом водорода, фтор, хлор, бром, циано, трифторметил, метокси, трифторметокси, ацетил, метилтио, этилтио, метилсульфинил или метилсульфонил.

В частности предпочитают соединения общей формулы (I) или (II), которые представляют собой:

7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-бромфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-цианофенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-трифторметилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-метоксифенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-трифторметоксифенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-ацетилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-(метилтио)фенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-метилсульфинилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
 7-[1-(4-метилсульфонилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
 7-{1-[4-(этилтио)фенокси]этил}-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
 7-[1-(3-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
 7-[1-(2,4-дифторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
 7-[1-(2,4-дихлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
 7-[1-(3,4-дихлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
 7-[1-(2-хлор-4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
 7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-2-метил-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
 7-(4-хлорфеноксиметил)-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
 7-[1-(4-хлорфенокси)-1-метилэтил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
 7-[1-(4-хлорфенокси)пропил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин.

Примерами стереоизомеров общей формулы (I) или (II) в частности являются:

(+)-7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин,  
 (-)-7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин,  
 (+)-7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин,  
 (-)-7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин.

Некоторые из соединений общей формулы (I) или (II) могут образовать соли общей формулы (I) или (II) с органическими или неорганическими кислотами и/или основаниями. Указания по соединениям формулы (I) или (II) также относиться к всем фармацевтически приемлемым солям соединений формулы (I) или (II).

Пригодными фармацевтически приемлемыми солями соединений общей формулы (I) или (II) в частности являются соли с кислотами, включающие соли с неорганической кислотой, такой, как, например, хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, азотная, сульфурная и/или фосфорная кислоты; соли с органической кислотой, такой, как, например, малеиновая, уксусная, лимонная, фумаровая, винная, янтарная, бензойная, палмовая, пальмитиновая, метилсерная и/или додекановая кислоты; или соли с аминокислотой, такой, как, например, глутаминовая кислота. Такие соли включают все фармацевтически приемлемые соли с многовалентными кислотами, например, бикарбонаты и/или ортофосфаты.

Фармацевтически приемлемые соли соединений общей формулы (I) или (II) в терапии можно применять вместо соответствующего соединения общей формулы (I) или (II). Такие соли могут получаться путем взаимодействия соответствующего соединения общей формулы (I) или (II) с подходящей кислотой или подходящим основанием стандартным приемом.

Некоторые соединения общей формулы (I) или (II) могут иметься в разных физических формах, например, в виде разных кристаллических форм, и поэтому данное изобретение охватывает любую физическую, например, кристаллическую, форму соединений общей формулы (I) или (II) и их смеси.

Соединения общей формулы (I) или (II) могут иметься в виде сольватов, например, гидратов, и поэтому данное изобретение охватывает каждый сольват со-

единений формулы (I) или (II) и их смеси. Степень сольватации может быть не-стихиометрическая. Если растворителем является вода, то гидрат может представлять собой, например, полугидрат, моногидрат или дигидрат.

Некоторые соединения общей формулы (I) или (II) могут иметь один или несколько хиральных центров и иметься в виде различных оптически активных форм. Так, например, соединения общей формулы (I) или (II), где радикалы  $R_4$  и  $R_5$  различны, имеют хиральный центр у асимметрично замещенного атома углерода. При наличии одного хирального центра соединения формулы (I) или (II) имеются в виде двух энантиомерных форм и поэтому настоящее изобретение охватывает оба энантиомера соединений формулы (I) или (II) и их смеси. Отдельные энантиомеры могут получаться известными специалисту методами. Примерами таких методов являются образование соли диастереоизомеров или комплексов диастереоизомеров, которые можно разделять, например, путем кристаллизации, образование производных или комплексов диастереоизомеров, которые можно разделять, например, путем кристаллизации, газо-жидкостной хроматографии или жидкостной хроматографии с последующим выделением желаемого энантиомера из производного, избирательное взаимодействие одного энантиомера с подходящим реагентом, например, энзиматическая этерификация, окисление или восстановление с последующим разделением модифицированного и немодифицированного энантиомеров, газо-жидкостная или жидкостная хроматография в хиральной среде, например, на хиральном носителе, например, силикагель, со связанным хиральным лигандом и/или в присутствии хирального растворителя, асимметричный синтез определенного энантиомера с использованием оптически активных реагентов, субстратов,

катализаторов или растворителей, и/или энзиматических процессов, или же перевод одного энантиомера в другой энантиомер за счет асимметричной перегруппировки.

Если соединения общей формулы (I) или (II) имеют по меньшей мере два хиральных центра, то они могут иметься в виде диастереоизомеров, которые можно разделять известными специалисту методами, например, хроматографией или кристаллизацией. При этом отдельные изомеры любой диастереоизомерной пары можно выделять вышеуказанными методами. Данное изобретение охватывает любой диастереоизомер соединений формулы (I) или (II), а также их смеси.

Если активная часть соединения преобразуется в ходе вышеуказанных процессов разделения, то на дополнительной стадии продукт преобразования опять переводят в активную форму.

Некоторые соединения формулы (I) или (II) могут иметься в разных таутомерных формах или в виде разных геометрических изомеров, поэтому данное изобретение охватывает любой таутомер и/или геометрический изомер соединений формулы (I) или (II), а также их смеси.

Некоторые соединения формулы (I) или (II) могут иметься в разных устойчивых конформационных формах, которые можно разделять. Например, если заместители  $R_3$ ,  $R_4$  и/или  $R_5$  представляют собой объемистые группы, то вращение по одной или нескольким простым связям может быть ограничено стерическими

препятствиями, или же если заместители  $R_4$  и  $R_5$  и атом углерода, с которым они связаны, представляют собой циклоалкилиден, то кольцо может иметься в более одной устойчивой конформационной формы. Асимметрия, обусловленная ограниченным вследствие стерических препятствий или напряжения кольца вращением по асимметричной простой связи, позволяет разделение различных конформационных форм. Данное изобретение охватывает все конформационные изомеры соединений формулы (I) или (II) и их смеси.

Некоторые соединения формулы (I) или (II) могут иметься в качестве цвиттерионов, и данное изобретение охватывает все цвиттерионы соединений формулы (I) или (II) и их смеси.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или (II) и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. Такие фармацевтические композиции пригодны для лечения и/или профилактики вышеуказанных болезней, расстройств и/или состояний.

Фармацевтические композиции по данному изобретению включают описанные здесь предпочтительные или особенно предпочтительные соединения формулы (I) или (II). Для применения в фармацевтических композициях в частности пригодны соединения формулы (I) или (II), которые приведены в нижеследующих примерах.

Применяемый здесь термин "активное начало" означает одно или несколько соединения формулы (I) или (II), а также их смеси.

В рамках терапии активное начало дают орально, ректально, парентерально или местно. Таким образом предлагаемая фармацевтическая композиция может представлять собой любую стандартную форму терапевтического препарата для указанных методов аппликации. Композицию известными приемами можно изготавливать так, что обеспечивается контролируемое, т.е. либо быстрое, либо продленное выделение активного вещества. В качестве фармацевтически приемлемого разбавителя или носителя предлагаемая композиция содержит любое известное в данной области вещество. Как правило, предлагаемая композиция содержит примерно 0,1 - 99 вес.% активного начала. Как правило, она имеется в виде дозировочной единицы. Дозировочная единица активного начала предпочтительно составляет 1 - 1000 мг. Целевыми добавками в содержащей предлагаемые соединения композиции являются общеизвестные вещества.

Предлагаемые композиции предпочтительно дают орально в известных для такой аппликации фармацевтических препаратах. Препаратами, пригодными для оральной дачи являются таблетки, драже, капсулы, гранулы, порошки, жгуты, эликсиры, сиропы, растворы, водные и масляные суспензии.

Твердые препараты для оральной дачи, например таблетки, готовят путем смешивания активного начала с по меньшей мере одним компонентом и/или смесью компонентов, включающих:

инертные наполнители, такие, как, например, лактоза, порошковый сахар, крахмал, каолин, маннитол, фосфат кальция, сульфат кальция;

дезинтегрирующие агенты, такие, как, например, кукурузный крахмал, метилированная целлюлоза, агар, бентонит, целлюлоза, древесные продукты, альгиновая кислота, гуаран, цитрусовая макошь, карбоксиметилцеллюлоза и/или лаурилсульфат натрия;

смазочные вещества, такие, как, например, стеарат магния, борная кислота, натриевая соль бензойной кислоты, натриевая соль уксусной кислоты, хлорид натрия, лейцингликоль, полиэтиленгликоль,

связующие, такие, как, например, крахмал, желатина, сахара, например сахароза, меласса и/или лактоза, и/или натуральные и/или синтетические смолы, например, акация, альгинат натрия, экстракт кагарена, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воски, микрокристаллическая целлюлоза и/или поливинилпирролидон,

красящие вещества, такие, как, например, стандартные, фармацевтически приемлемые красители,

подслащивающие и/или вкусовые вещества,

консервирующие вещества,

по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая пара, включающая, например, кислоту и карбонат и/или бикарбонат, которая путем вскипания способствуют растворению в случае подачи твердого препарата в воду,

и другие известные компоненты, обеспечивающие изготовление препаратов для оральной дачи известными способами, например, таблетированием.

Твердые препараты для оральной дачи могут быть выполнены с таким расчетом, что активное начало высвобождается в течение определенного времени. Содержащие новые соединения твердые препараты для оральной дачи, выполненные с покрытием, в зависимости от активного начала могут оказаться преимущественными. Разные вещества, такие, как, например, шеллак и/или сахар, могут применяться в качестве покрытия или для другого вида модификации физической формы препарата, предназначенного для оральной дачи. Например, на таблетки или драже при необходимости можно наносить известными приемами покрытие, например, из фталата ацетата целлюлозы и/или фталата оксипропилметилцеллюлозы.

Капсулы, например, из твердой или мягкой желатины, содержащие активное начало и при необходимости наполнители, например, масло, готовят известными приемами и при необходимости на них наносят покрытие желаемой известными методами. Содержимое капсулы составляют известными приемами с таким расчетом, что получают продленное выделение активного начала.

Жидкими препаратами для оральной дачи, содержащими предлагаемые соединения, являются эликсир, суспензию и/или сироп, например, водная суспензия, содержащая активное начало в водной среде в присутствии нетоксичного суспендирующего агента, такого, как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, и/или масляная суспензия, содержащая активное начало в пригодном растительном масле, таком, как, например, арахисовое масло и/или подсолнечное масло. Жидкие препараты для оральной дачи могут также содержать подслащи-

вающие вещества, вкусовые вещества, консервирующие вещества и/или их смеси.

Активное начало можно также переводить в гранулы и порошки, при необходимости с применением дополнительных вспомогательных веществ. Гранулы и порошки могут непосредственно применяться пациентом, или же они могут добавляться к подходящему жидкому носителю, такому, как, например, вода, перед применением. Гранулы и/или порошки могут также содержать фармацевтически приемлемые дезинтегрирующие агенты, такие, как, например, сыпучая смесь состоящая из кислоты и соли углекислоты или бикарбоната, которая облегчает диспергирование в жидкой среде.

Каждый из вышеуказанных препаратов предпочтительно содержит примерно 1 - 1000 мг, более предпочтительно примерно 5 - 500 мг активного вещества.

Подходящей для ректальной дачи формой предлагаемой композиции являются известные фармацевтические формы, например, суппозитории, содержащие отвержденный жир, полусинтетические глицериды, масло какао и/или полиэтиленгликолевое основание.

Подходящей для парентеральной дачи путем, например, внутривенной инъекции, формой предлагаемой композиции являются известные фармацевтические формы, например, стерильные суспензии в водном и/или масляном среде или стерильные растворы в подходящем растворителе.

Композиции для местной дачи могут содержать матрицу, в которой активное начало диспергировано с таким расчетом, что оно находится в контакте с кожей с тем, чтобы активное начало может проникать в организм трансдермально. В случае местной аппликации активное начало должно содержаться в подходящем препарате с таким расчетом, что терапевтически эффективное количество активного начала высвобождается в течение желаемого периода времени.

Подходящая композиция для трансдермальной аппликации можно готовить путем смешивания или диспергирования фармацевтически активного начала в пригодном носителе, и с пригодным для трансдермальной аппликации ускорителем, таким, как, например, диметилсульфоксид и/или пропиленгликоль. В качестве носителя могут применяться фармацевтически приемлемые пена, паста, мазь, лосьон, крем, эмульсия и/или гель, а также композиция, пригодная для аппликации распылителем. Средства для трансдермальной аппликации могут также представлять собой, например, припарки, пластыри и/или пропитанные повязки.

Подходящий крем можно изготавливать путем включения активного начала в петролатум и/или жидкий парафин, который с использованием поверхностно-активных веществ диспергируют в водной среде. Мазь можно изготавливать путем смешивания активного начала с минеральным маслом, петролатумом и/или воском, таким, как, например, парафин или пчелиный воск. Гель можно изготавливать путем смешивания активного начала с загустителем, таким, как, например, подщелачиванный торговый продукт Carbomer BP, в присутствии

воды. Прозрачный гель может содержать осветляющее вещество, такое, как, например, денатурированный спирт, например, денатурированный этанол.

Предлагаемые фармацевтические композиции для местной аппликации предпочтительно содержат сгуститель и/или вещество для регулирования величины pH, совместимые с активным началом. Вещество для регулирования величины pH предпочтительно применяется в количестве, достаточном для активации сгустителя, если такой имеется, и сохраняет pH композиции внутри фармацевтически и косметически приемлемых пределах с таким расчетом, что кожа не повреждается. В частности предпочитается величина pH композиции, равная примерно 5,0 - 9,0.

Если фармацевтической композицией для местной аппликации по данному изобретению является эмульсия, то она может представлять собой либо эмульсия типа "масло в воде" либо эмульсия типа "вода в масле". В масляной фазе такой эмульсии содержится по меньшей мере один из следующих компонентов: углеводородные масла, воски, натуральные масла, силиконовые масла, сложные эфиры жирных кислот, спирты жирного ряда и/или их смеси. Фармацевтические композиции данного изобретения в качестве эмульсий можно изготавливать с использованием эмульгатора или смеси эмульгаторов, пригодных для применения в эмульсиях типа "масло в воде" или типа "вода в масле", и приемлемых для использования в фармацевтических композициях, предназначенных для местной аппликации. Пригодные эмульгаторы представляют собой любые, известные специалисту эмульгаторы и/или их смеси.

Если фармацевтическая композиция данного изобретения, предназначенная для местной аппликации, не представляет собой эмульсию, то все-таки можно применять эмульгатор в качестве поверхностно-активного вещества для повышения терапевтической активности местно апплицируемой фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция данного изобретения, предназначенная для местной аппликации, дополнительно может содержать дальнейший компонент или же дальнейшие компоненты, известные специалисту, такие, как, например: стабилизаторы эмульсии, в том числе в виде соли, средства против раздражения кожи, увлажнители, вещества для образования плёнки, отдушки, консерванты, красящие вещества и/или их смеси.

Предлагаемые соединения могут также даваться путем непрерывной инфузии, либо снаружи, например, путем внутривенного вливания, либо с применением источника активного начала, размещенного внутри тела пациента. Такими внутренними источниками являются, например, имплантированные емкости, которые содержат подлежащее инфузии активное начало. В таком случае активное начало непрерывно высвобождается, например, путем осмоса. Кроме того, имплантированные препараты могут представлять собой жидкость, такую, как, например, суспензия или раствор в фармацевтически приемлемом растворителе подлежащего инфузии соединения, например, в виде труднорастворимого в воде производного, такого, как, например, соль или эфир с додекановой кислотой, или же служащее в качестве основы для подлежащего инфузии соединения твердое вещество, например, синтетическая смола или воск.

При этом основание может представлять собой единичное тело, содержащее все активное начало, или же ряд тел, каждое из которых содержит часть апплицируемого активного начала. Активное начало должно иметься во внутреннем источнике с таким расчетом, что терапевтически эффективное количество активного начала отдается в течение желаемого периода времени.

Для некоторых целей может быть целесообразным то, что композиция содержит активное начало в виде мельчайших частиц, получаемых, например, путем распыления.

Предлагаемая фармацевтическая композиция может также содержать другие фармакологически активные начала, которые совместимы с предлагаемыми соединениями.

В объем изобретения включается применение в терапии для животных активного начала и/или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество активного начала. При этом, под применяемым здесь термином "животное" понимается также человек. Предпочтительными пациентами для описанной здесь терапии являются млекопитающие, в частности человек.

Соединения общей формулы (I) или (II) могут применяться для лечения, профилактики и/или ингибирования припадков, неврологических расстройств, таких, как, например, эпилепсия, и/или состояний, связанных с неврологическим повреждением, таких, как, например, удар, повреждение головного мозга, го-

ловная травма и кровоизлияние. Терапевтическая активность новых соединений формулы (I) была продемонстрирована разными фармакологическими испытаниями *in vivo* на стандартных подопытных животных. Такие испытания включают нижеописанные испытания по определению противосудорожной активности в мышях.

Под применяемым здесь термином "терапия" понимается применение активного начала для лечения и/или профилактики, а также одной или нескольких фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество активного начала. Например, в данном изобретении профилактическое применение активного начала включает предотвращение начала припадка и/или неврологического расстройства, например, эпилепсии, и/или применение в качестве нейрозащитного вещества для защиты от состояний, связанных с неврологическим повреждением, таких, как, например, удар, повреждение головного мозга, головная травма и кровоизлияние, в животных, в том числе в человеке.

Итак, дальнейшим объектом изобретения является способ лечения и/или профилактики припадков, неврологических расстройств, таких, как, например, эпилепсия, и/или состояний, связанных с неврологическим повреждением, таких, как, например, удар, повреждение головного мозга, головная травма и кровоизлияние, в животных, в том числе в человеке, включающая дачу терапевтически эффективного количества активного начала и/или по меньшей мере одной фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество активного начала.

Хотя точный механизм действия активного начала еще неизвестен, предполагается, что фармакологическая активность активного начала в указанных здесь условиях базируется на способности потенцирования передачи нейротрансмиттера  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и/или способности активации калиевых ( $K^+$ ) каналцев в нейронах. Поэтому дальнейшим объектом изобретения является описанный здесь способ лечения, где активное начало представляет собой вещество, потенцирующее передачу  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и/или активатор калиевых каналцев в нейронах. Однако, изобретение не ограничивается активным началом, обладающим указанной здесь фармакологической активностью.

Необходимое для успешной терапии количество активного начала зависит от ряда факторов, таких, как, например, серьезность заболевания, возраст и/или история болезни пациента, поэтому в каждом конкретном случае аптекарь, врач и/или ветеринарный врач должен подбирать подходящую дозировку. Как правило, новые соединения человеку дают в количестве 1 - 1000 мг/сутки, предпочтительно 5 - 500 мг/сутки, в качестве единичной дозы или же нескольких доз один раз или несколько раз в сутки, при этом предпочитается оральная дача.

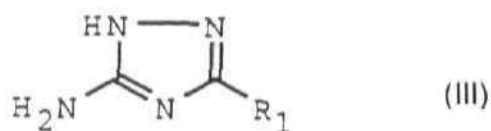
Активное вещество может применяться вместе с одним или несколькими соединениями, обладающими активностью в лечении и/или профилактике припадков, неврологических расстройств, таких, как, например, эпилепсия, и/или состояний, связанных с неврологическим повреждением, таких, как, например, удар, повреждение головного мозга, головная травма и кровоизлияние в живот-

ных, в том числе в человеке. Активное начало и/или одна фармацевтическая композиция или несколько фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективное количество активного начала, могут применяться для получения местного и/или системного терапевтического эффекта.

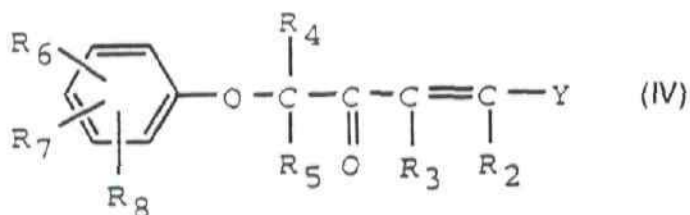
Дальнейшим объектом изобретения является применение активного начала для приготовления медикамента, пригодного преимущественно для лечения и/или профилактики припадков, неврологических расстройств, таких, как, например, эпилепсия, и/или состояний, связанных с неврологическим повреждением, таких, как, например, удар, повреждение головного мозга, головная травма и кровоизлияние в животных, в том числе в человеке.

Описанные в следующем способы получения соединений вышеприведенной общей формулы (I) или (II) также входят в объем настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) или (II) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (III)

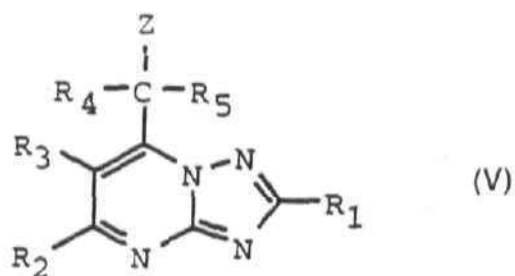


с соединением формулы (IV)

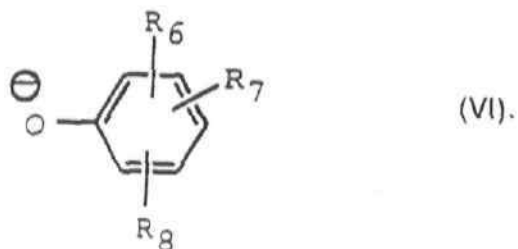


где Y - подходящая удаляемая группа, такая, как, например, атом хлора, диметиламин или алкокси-группа.

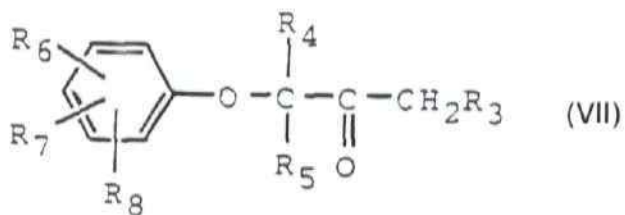
Соединения формулы (I) или (II) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (V)



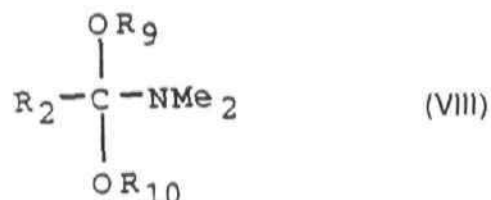
где Z означает удаляемую группу, такую, как, например, атом брома или хлора, с анионом формулы (VI)



Соединения формулы (IV), где Y - диметиламин, могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (VII)



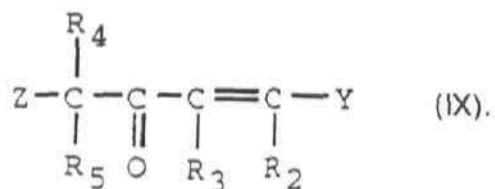
с соединением формулы (VIII)



где заместители  $\text{R}_9$  и  $\text{R}_{10}$  незасисимы друг от друга и означают алкил с 1 - 6 атомами углерода,

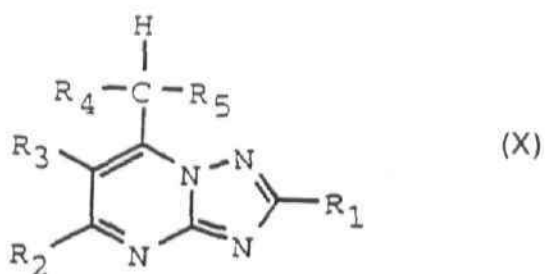
или, если  $\text{R}_2$  - атом водорода, с реагентом Гольда, представляющим собой соединение формулы  $\text{Me}_2\text{NCH}=\text{NCH}=\text{NMe}_2\text{Cl}$  (Me - метил).

Соединения формулы (V) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (III) с соединением формулы (IX)



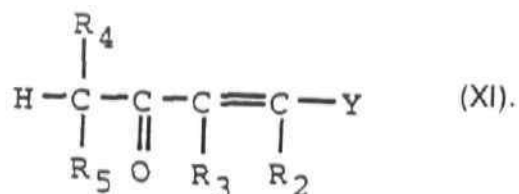
Соединения формулы (IX), где Y - диметиламин, могут получаться путем взаимодействия соединения формулы  $\text{ZCR}_4\text{R}_5\text{COCH}_2\text{R}_3$  с соединением формулы (VIII), или если  $\text{R}_2$  - атом водорода, с реагентом Гольда.

Соединения формулы (V), где Z - галоид, могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (X)



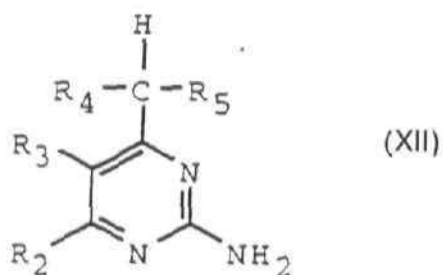
с агентом галогенирования, таким, как, например, N-бромсукцинимид.

Соединения формулы (X) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (III) с соединением формулы (XI)



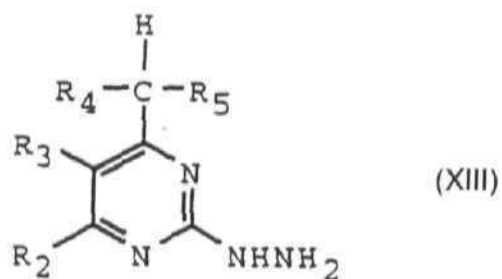
Соединения формулы (XI), где Y - диметиламин, могут получаться путем взаимодействия соединения формулы  $\text{CHR}_4\text{R}_5\text{COCH}_2\text{R}_3$  с соединением формулы (VIII), или, если  $\text{R}_2$  - атом водорода, с реагентом Гольда.

Соединения формулы (X), где  $\text{R}_1$  не означает атом водорода, могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (XII)



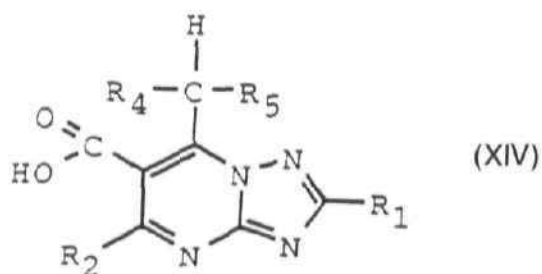
с соединением формулы  $R_1CN \rightarrow O$ , при этом получают промежуточный продукт, который подвергают циклизации с применением подходящего кислотного катализатора.

Соединения формулы (X) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (XIII)



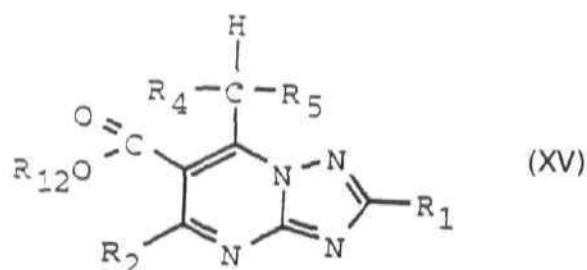
с карбоновой кислотой формулы  $R_1CO_2H$  или соединением формулы  $R_1C(OR_{11})_3$ , где  $R_{11}$  означает метил или этил.

Соединения формулы (X), где  $R_3$  - атом водорода, могут получаться путем декарбоксилирования кислоты формулы (XIV)



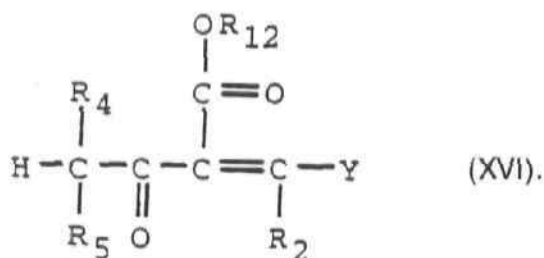
с помощью, например, тепла и/или подходящего кислотного катализатора.

Соединения формулы (XIV) могут получаться путем гидролиза сложного эфира формулы (XV)



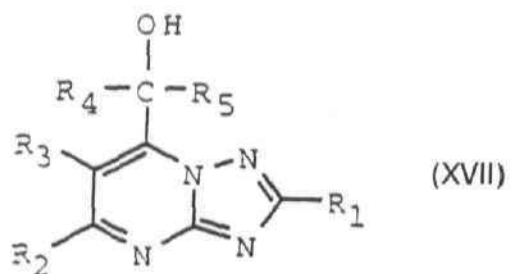
где заместитель  $R_{12}$  означает незамещенный или замещенный алкил или незамещенный или замещенный арил.

Соединения формулы (XV) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (III) с соединением формулы (XVI)

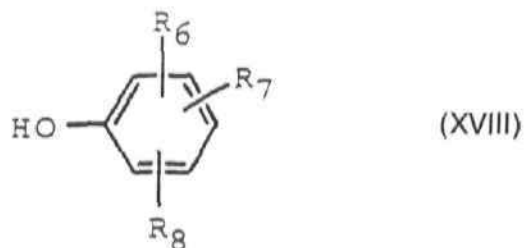


Соединения формулы (XVI), где  $Y$  - диметиламин, могут получаться путем взаимодействия соединения формулы  $CHR_4R_5COCHR_3CO_2R_{12}$  с соединением формулы (VIII), или, если  $R_2$  - атом водорода, с реагентом Гольда.

Соединения формулы (I) или (II) могут получаться путем сочетания спирта формулы (XVII)



с фенолом формулы (XVIII)

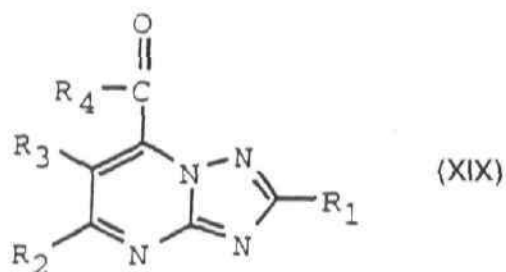


в присутствии способствующего сочетание вещества, представляющего собой, например, в реакции по Митсунобу диэтилазодикарбоксилат с трифенилфосфином.

Если  $R_4$  и  $R_5$  различны, то стереоспецифичная реакция по Митсунобу представляет собой возможность получения отдельных энантиомеров соединений формулы (I) или (II).

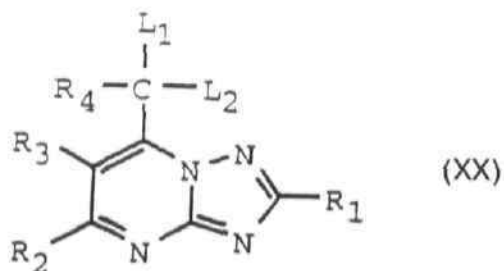
Соединения формулы (V), где Z - галоид, могут получаться путем взаимодействия спирта формулы (XVII) с агентом галогенирования, таким, как, например, тионилхлорид, или трифенилфосфин с бромом.

Спирты формулы (XVII), где  $R_5$  - атом водорода, могут получаться путем восстановления соединения формулы (XIX)



восстановителем, таким, как, например, боргидрид натрия, или же с хиральным восстановителем, с получением отдельных энантиомеров спирта формулы (XVII).

Соединения формулы (XIX) могут получаться с использованием агента для удаления защитной группы с соединения формулы (XX)

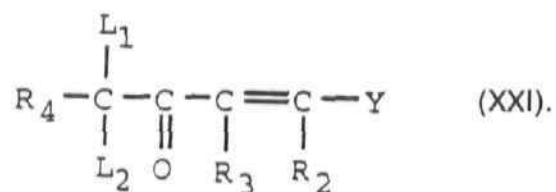


где  $L_1$  и  $L_2$  означают алкокси-группу или алкилтио-группу, или вместе с атомом углерода, с которым они связаны, представляют собой диоксолановое, диоксановое, дитиолановое или дитиановое кольцо. Например, если соединение формулы (XX) представляет собой дитиолан или дитиан, то в качестве агента, способствующего удалению защитной группы, можно использовать нитрат сере-

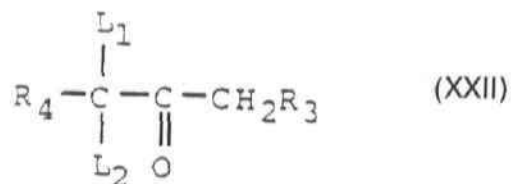
бра с N-хлорсукцинимидом, или цериевый нитрат аммония. Если  $L_1$  и  $L_2$  оба означают метокси, то в качестве расщепляющего вещества можно использовать подходящий ионнообменник марки "Amberlyst" (торговый продукт фирмы Aldrich Chemicals).

Соединения формулы (X), где  $R_5$  - атом водорода, могут получаться путем восстановления соединения формулы (XIX).

Соединения формулы (XX) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (III) с соединением формулы (XXI)



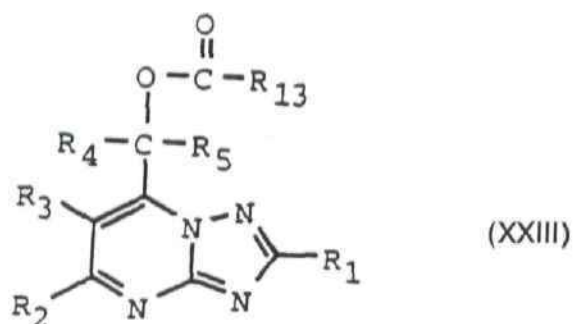
Соединения формулы (XXI), где  $Y$  - диметиламин, могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (XXII)



с соединением формулы (VIII), или, если  $R_2$  означает водород, с реагентом Гольда.

Спирты формулы (XVII) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (V) гидроксильным ионом, например, с использованием подходящей щелочи.

Спирты формулы (XVII) могут получаться путем гидролиза соединения формулы (XXIII)



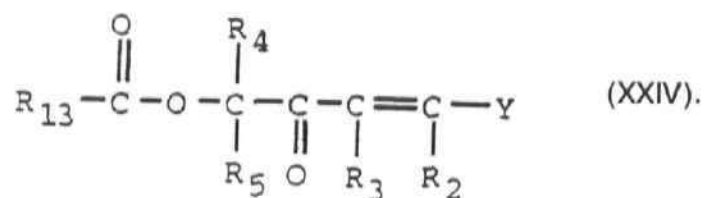
где остаток R<sub>13</sub> - незамещенный или замещенный алкил, или незамещенный или замещенный арил, например, с карбонатом калия. Гидролиз можно осуществлять в таких условиях, что получают отдельные энантиомеры спирта формулы (XVII), путем, например, использования соответствующего гидролитического энзима.

Соединения формулы (XXIII) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (V) с карбоксилатными анионами формулы R<sub>13</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>, которые могут представлять собой любую ацилатную группу, такую, как, например, ацетат или бензоат, и которые также могут представлять собой хиральную группу, такую, как, например, манделат [PhCH(OH)CO<sub>2</sub><sup>-</sup>]. Если отдельные энантиомеры формулы R<sub>13</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup> используют для получения соединений формулы (XXIII), где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> различны, то можно получать смесь диастереомерных сложных эфиров, которые можно разделять, например, путем избирательной

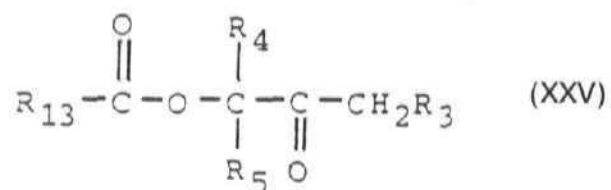
рекристаллизации, и гидрировать желаемые диастереоизомеры с получением отдельных энантиомеров спирта формулы (XVII).

Соединения формулы (XXIII) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (XVII) с карбоновой кислотой формулы  $R_{13}CO_2H$  в присутствии способствующего сочетания вещества, такого, как, например, дициклогексилкарбодиимид, или трифенилфосфин с диэтилазодикарбоксилатом.

Соединения формулы (XXIII) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (III) с соединением формулы (XXIV)

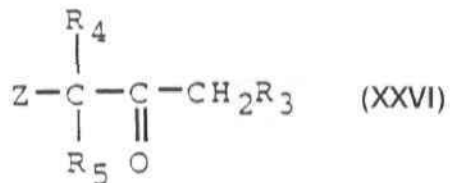


Соединения формулы (XXIV), где Y - диметиламин, могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (XXV)



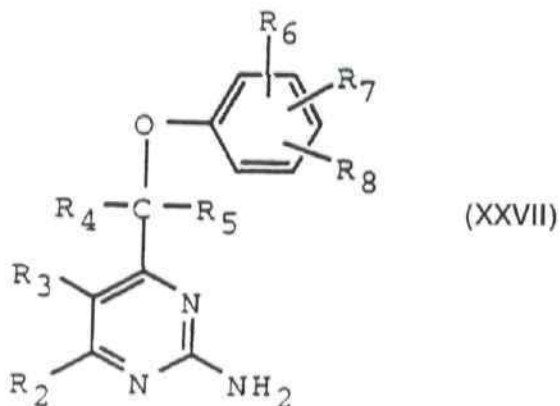
с соединением формулы (VIII), или, если  $R_2$  - атом водорода, с реагентом Гольда.

Соединения формулы (XXV) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (XXVI)



с анионом формулы  $\text{R}_{13}\text{CO}_2^-$ .

Соединения формулы (I) или (II), где  $\text{R}_1$  не означает атом водорода, также могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (XXVII)

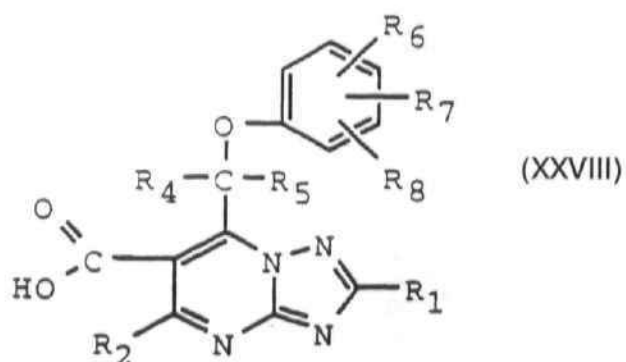


с соединением формулы  $\text{R}_1\text{CN}\rightarrow\text{O}$ , при этом получают промежуточный продукт, который подвергают циклизации с применением подходящего кислотного катализатора.

Соединения формулы (I) или (II), где по меньшей мере один из остатков  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  и/или  $\text{R}_8$  выбран из группы, включающей алкилсульфинил и алкилсульфонил, могут получаться путем окисления соединения формулы (I) или (II), где  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$

и/или  $R_8$  означают алкилтио-группу, с использованием, например, надуксусной кислоты или 3-хлорнадбензойной кислоты.

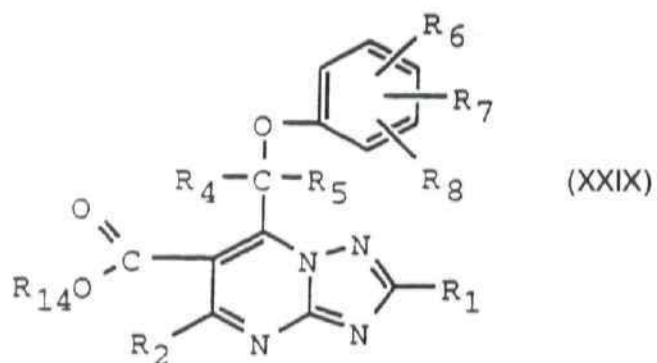
Соединения формулы (I) или (II), где  $R_3$  - атом водорода, могут получаться путем декарбоксилирования кислоты формулы (XXVIII)



с использованием, например, тепла и/или подходящего кислотного катализатора.

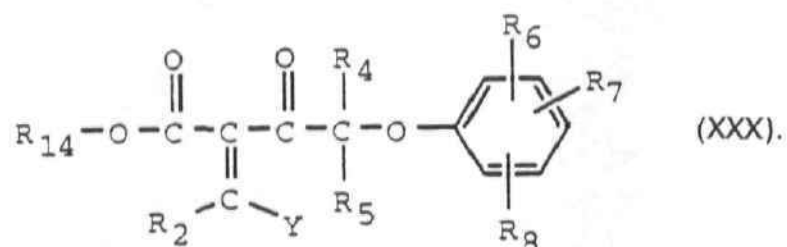
Если  $R_4$  и  $R_5$  различны, то это представляет собой возможность получения отдельных энантиомеров соединения (I) или (II).

Соединения формулы (XXVIII) могут получаться путем гидрирования сложного эфира формулы (XXIX)

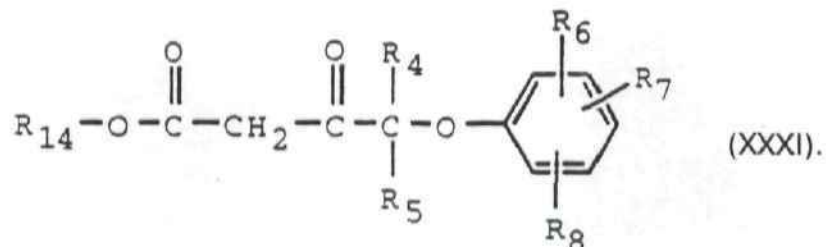


где  $R_{14}$  означает незамещенный или замещенный алкил или незамещенный или замещенный арил.

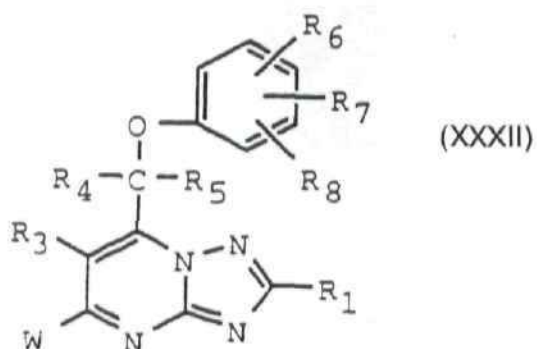
Соединения формулы (XXIX) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (III) с соединением формулы (XXX)



Соединения формулы (XXX) могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (VIII) с соединением формулы (XXXI)



Соединения формулы (I) или (II), где  $R_3$  - водород, могут получаться путем восстановления соединения формулы (XXXII)



где W - подходящая удаляемая группа, например, галоид, восстановителем. Если W - галоид, то в качестве восстановителя можно применять, например, водород, при необходимости в присутствии катализатора, такого, как, например, палладий.

Если R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> различны, то это представляет собой возможность получения отдельных энантиомеров соединения (I) или (II).

Соединения формулы (XXXII), где W - галоид, могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (XXXII), где W - гидрокси-группа, с агентом галогенирования, таким, как, например, фосфорилхлорид.

Соединения формулы (XXXII), где R<sub>3</sub> - атом водорода, а W - гидрокси-группа, могут получаться путем взаимодействия соединения формулы (III) с соединением формулы (XXXI).

Противосудорожная активность соединений формулы (I) или (II) выявляли с помощью следующих фармакологических опытов.

Первый опыт был направлен на определение способности соединений формулы (I) или (II) к проявлению действия, антагонистического миоклоническим припадкам, вызываемым в мышцах дачей торгового продукта (+)-бикукуллина (см. Buckett W.R.; J. Pharmacol.Meth.; 1981 г., 5; стр. 35 - 41). Бикукуллин, представляющий собой избирательный антагонист рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты A, при интравенной дачи вызывает характерный судорожный синдром.

Этот синдром можно предотвращать дачей антиэпилептических лекарств, потенцирующих передачу нейротрансммиттера  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. Опыт в следующем обозначается сокращением "BICM".

В опыте "BICM" использовали мыши-самки весом 25 - 30 г. За 2 часа до начала опыта мыши больше не получили корма, а лишь воду в желаемом количестве. Мыши подразделяли на две группы, т.е. контрольную группу и подопытную группу. Контрольной группе орально давали дозу 10 мл/кг 1%-ного водного раствора метилцеллюлозы. Подопытной группе орально давали суспендированное в той же дозе раствора метилцеллюлозы соединение формулы (I) или (II) либо в дозе 100 мг/кг для начального опыта, либо - при наличии соединения в достаточном количестве - в разных дозах с целью определения ЭД<sub>50</sub> (см. ниже). Спустя 1 часа после дачи всех препаратов всем мышам из обеих групп внутривенно в вену хвоста дали (+)-бикукуллин в дозе, равной 0,55 мг/кг. (+)-бикукуллин в такой дозе как правило у мышей вызывает припадок.

В течение следующих двух минут наблюдали каждую группу мышей, записывали число мышей, у которых проявлялись судороги, и таким образом определяли процентное число мышей из подопытной группы, у которых предотвратили судороги. Тем сильнее антисудорожная активность соединения формулы (I) или (II), тем выше процентное число, полученное в результате опыта "BICM". При наличии результатов, полученных с разными дозами соединения, дозу, ингибирующую припадки в 50% мышей (ЭД<sub>50</sub>), рассчитывали путем регрессионного анализа. При этом для каждой дозы формулы (I) или (II) определяли процентное число животных, у которых ингибировали припадки.

Второй опыт по определению антисудорожной активности был направлен на определение способности соединения формулы (I) или (II) к проявлению действия, антагонистического припадкам, вызываемым в мышях путем максимального электрошока. Опыт в следующем обозначается сокращением "MESM".

В опыте "MESM" использовали мыши-самцы весом 25 - 30 г, которым до начала опыта давали корм и воду в желаемом количестве. Мыши подразделяли на две группы, т.е. контрольную группу и подопытную группу. Контрольной группе орально давали дозу 10 мл/кг 1%-ного водного раствора метилцеллюлозы. Подопытной группе орально давали суспендированное в той же дозе раствора метилцеллюлозы соединение формулы (I) или (II) либо в дозе 100 мг/кг для начального опыта, либо - при наличии соединения в достаточном количестве - в разных дозах с целью определения ЭД<sub>50</sub> (см. ниже). Спустя 1 часа после дачи всех препаратов всем мышам из обеих групп с помощью электродов, закрепленных на ушах и увлажненных солевым раствором, в течение 1 секунды давали электрошок интенсивностью 99 мА, частотой 50 гц и длительностью импульсов 0,4 мсек. Такой электрошок как правило у мышей вызывает припадок.

В течение следующих двух минут наблюдали каждую группу мышей, записывали число мышей, у которых проявлялось тонизирующее выпрямление задних конечностей, и таким образом определяли процентное число мышей из подопытной группы, у которых предотвратили судороги.

Тем сильнее антисудорожная активность соединения формулы (I) или (II), тем выше процентное число, полученное в результате опыта "MESM". При наличии результатов, полученных с разными дозами соединения, дозу, ингибирующую припадки в 50% мышей ( $ED_{50}$ ), рассчитывали путем регрессионного анализа. При этом для каждой дозы формулы (I) или (II) определяли процентное число животных, у которых ингибировали припадки.

Описанные в нижеследующих примерах 1 - 25a соединения формулы (I) или (II) в по меньшей мере одном из опытов "BICM" и "MEM" проявляли противосудорожную активность.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, которые не ограничивают его объем. Целевые продукты в каждом из этих примеров были характеризованы одним или несколькими из следующих методов исследования: элементный анализ, инфракрасная спектроскопия, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, газо-жидкостная хроматография, жидкостная хроматография. Температуры указаны в  $^{\circ}C$ .

## Пример 1

1,12 г 4-фторфенола подают в перемешиваемую суспензию 0,48 г гидрида натрия в 35 мл сухого 1,2-диметоксиэтана. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего по каплям добавляют раствор 2,27 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина, полученного аналогичным примеру 6 приемом, в 85 мл сухого 1,2-диметоксиэтана. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Бромид натрия удаляют из смеси путем фильтрации. Растворитель упаривают из фильтрата, и остаток растворяют в дихлорметане и последовательно промывают 200 мл 5%-ного водного раствора гидроокиси натрия и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния. Растворитель упаривают, при этом получают сырой продукт, который очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси петролейного эфира и этилацетата в соотношении 6:4, с последующей рекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана. Получают 1,03 г 7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина с точкой плавления 106 - 108°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 13,9 мг/кг.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 21,4 мг/кг.

## Пример 2

Смесь 34,50 г 3-(4-хлорфенокси)-2-бутанона и 20,70 г *N,N*-диметилформамид-диметилацетата в атмосфере аргона на бане масла нагревают при температуре 120°C в течение 13 часов. Получаемый метанол удаляют при пониженном давлении, и остаточное масло с помощью *n*-гексана растирают в порошок. Твердое вещество собирают путем фильтрации и промывают холодным диэтиловым эфиром. Получают 32,50 г 4-(4-хлорфенокси)-1-(диметиламино)-1-пентен-3-она.

Раствор 9,80 г 4-(4-хлорфенокси)-1-(диметиламино)-1-пентен-3-она в 50 мл ледяной уксусной кислоты добавляют в перемешиваемый раствор 3,25 г 3-амино-1,2,4-триазола в 50 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь в течение 5 часов нагревают с обратным холодильником, после чего охлаждают до комнатной температуры. Смесь подают в 300 мл ледяной воды и экстрагируют толуолом. Экстракты последовательно промывают 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушат над неводным сульфатом магния, растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток с помощью холодного диэтилового эфира растирают в порошок, получаемое твердое вещество собирают путем фильтрации и рекристаллизуют из смеси этилацетата и петролейного эфира с пределами кипения 40 - 60°C, при этом получают 6,91 г 7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-*a*]пиримидина с точкой плавления 111 - 112°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 12,7 мг/кг.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 64,1 мг/кг.

## Пример 3

Раствор 1,73 г 4-бромфенола в сухом 1,2-диметоксиэтаноле медленно подают в перемешиваемую суспензию 0,48 г гидрида натрия в 35 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Смесь перемешивают в течение 30 минут, после чего по каплям добавляют раствор 2,27 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина, полученного аналогичным примеру 6 приемом, в 85 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Бромид натрия удаляют из смеси путем фильтрации. Растворитель упаривают из смеси, и остаток растворяют в дихлорметане и последовательно промывают 200 мл 5%-ного водного раствора гидроокиси натрия и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния. Растворитель упаривают, при этом получают сырой продукт, который очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата и петролейного эфира в соотношении 4:6, с последующей рекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана. Получают 2,28 г 7-[1-(4-бромфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина с точкой плавления 121 - 124°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 18,9 мг/кг.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 73,7 мг/кг.

## Пример 4

Раствор 1,19 г 4-цианофенола в сухом 1,2-диметоксиэтаноле медленно подают в перемешиваемую суспензию 0,48 г гидрида натрия в 35 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Смесь перемешивают в течение 30 минут, после чего по каплям добавляют раствор 2,27 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина, полученного аналогичным примеру 6 приемом, в 85 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Бромид натрия удаляют из смеси путем фильтрации. Растворитель упаривают из смеси, и остаток растворяют в дихлорметане и последовательно промывают 200 мл 5%-ного водного раствора гидроокиси натрия и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния. Растворитель упаривают, при этом получают сырой продукт, который очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата и петролейного эфира в соотношении 6:4, с последующей рекристаллизацией из этилацетата. Получают 1,07 г 7-[1-(4-цианофенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина с точкой плавления 163 - 164°C.

Процентное число подопытных мышей, у которых в опыте "MESM" не проявлялось припадков, при дозировке данного соединения, равной 100 мг/кг, составляло 60%.

## Пример 5

1,62 г 4-трифторметилфенола подают в перемешиваемую суспензию 0,48 г гидрида натрия в 35 мл сухого 1,2-диметоксиэтана. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего по каплям добавляют раствор 2,27 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина, полученного аналогичным примеру 6 приемом, в 85 мл сухого 1,2-диметоксиэтана. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Бромид натрия удаляют из смеси путем фильтрации. Растворитель упаривают из фильтрата, и остаток растворяют в дихлорметане и последовательно промывают 200 мл 5%-ного водного раствора гидроокиси натрия и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния. Растворитель упаривают, при этом получают сырой продукт, который очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси петролейного эфира и этилацетата в соотношении 6:4, с последующей рекристаллизацией из гексана. Получают 1,1 г 7-[1-(4-трифторметилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина с точкой плавления 100 - 102°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 29,8 мг/кг.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 52,1 мг/кг.

## Пример 6

Смесь 11,74 г 3-амино-1,2,4-триазола и 16,5 г 1-хлор-1-пентен-3-она в 225 мл уксусной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждают, наливают на лёд и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат, и растворитель упаривают при пониженном давлении с получением 11,72 г 7-этил-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина.

Раствор 10,05 г 7-этил-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина, 12,63 г N-бромсукцинимиды, 0,3 г дибензоилпероксида и 270 мл тетрахлорметана в течение 5 часов при перемешивании нагревают с обратным холодильником. Смесь фильтруют, и растворитель упаривают из фильтрата, при этом получают сырой продукт, который очищают путем рекристаллизации из тетрахлорметана. Получают 10,8 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина.

Раствор 1,24 г 4-метоксифенола в сухом 1,2-диметоксиэтаноле медленно подают в перемешиваемую суспензию 0,48 г гидрида натрия в 35 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Смесь перемешивают в течение 30 минут, после чего по каплям добавляют раствор 2,27 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина в 85 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, фильтруют, и растворитель упаривают из фильтрата при пониженном давлении. Остаток очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси этилацетата и петролейного эфира, с последующей рекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана. Получают

1,67 г 7-[1-(4-метоксифенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина с точкой плавления 112 - 114°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 93,3 мг/кг.

#### Пример 7

Раствор 1,78 г 4-трифторметоксифенола в сухом 1,2-диметоксиэтаноле медленно подают в перемешиваемую суспензию 0,48 г гидрида натрия в 35 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Смесь перемешивают в течение 30 минут, после чего по каплям добавляют раствор 2,27 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина, полученного аналогичным примеру 6 приемом, в 85 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Бромид натрия удаляют из смеси путем фильтрации. Растворитель упаривают из смеси, и остаток растворяют в дихлорметане и последовательно промывают 200 мл 5%-ного водного раствора гидроокиси натрия и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния. Растворитель упаривают, при этом получают сырой продукт, который очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси петролейного эфира и этилацетата в соотношении 6:4, с последующей рекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана. Получают 2,69 г 7-[1-(4-трифторметоксифенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина с точкой плавления 91 - 93°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 11,4 мг/кг.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 52,8 мг/кг.

## Пример 8

Раствор 1,36 г 4-оксиацетофенона в сухом 1,2-диметоксиэтано медленно подают в перемешиваемую суспензию 0,48 г гидрида натрия в 35 мл сухого 1,2-диметоксиэтана. Смесь перемешивают в течение 30 минут, после чего по каплям добавляют раствор 2,27 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина, полученного аналогичным примеру 6 приемом, в 85 мл сухого 1,2-диметоксиэтана. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Бромид натрия удаляют из смеси путем фильтрации. Растворитель упаривают из смеси, и остаток растворяют в дихлорметане и последовательно промывают 200 мл 5%-ного водного раствора гидроокиси натрия и водой. Растворитель упаривают, при этом получают сырой продукт, который рекристаллизуют из этилацетата. Получают 0,87 г 7-[1-(4-ацетилфенокс)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина с точкой плавления 136 - 138°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 105,8 мг/кг.

## Пример 9

Раствор 2,80 г 4-(метилтио)фенола в сухом 1,2-диметоксиэтано медленно подают в перемешиваемую суспензию 0,87 г гидрида натрия в 50 мл сухого 1,2-диметоксиэтана. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут, после чего по каплям добавляют раствор 4,54 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]-

пиримидина, полученного аналогичным примеру 6 приемом, в 150 мл сухого 1,2-диметоксиэтана. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Бромид натрия удаляют из смеси путем фильтрации. Растворитель упаривают из смеси, и остаток растворяют в дихлорметане и последовательно промывают 200 мл 5%-ного водного раствора гидроокиси натрия и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния. Растворитель упаривают, при этом получают сырой продукт, который очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата и петролейного эфира в соотношении 4:6, с последующей рекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана. Получают 3,66 г 7-{1-[4-(метилтио)фенокси]этил}-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина с точкой плавления 84 - 86°C.

Процентное число подопытных мышей, у которых в опыте "MESM" не проявлялось припадков, при дозировке данного соединения, равной 50 мг/кг, составляло 50%.

#### Пример 10

Раствор 0,63 г 3-хлорнадбензойной кислоты в 30 мл дихлорметана по каплям при температуре -78°C подают в перемешиваемый раствор 0,89 г 7-{1-[4-(метилтио)фенокси]этил}-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина, полученного аналогичным примеру 9 приемом, в 30 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают при температуре -78°C в течение 2 часов, промывают 10%-ным вод-

ным раствором бикарбоната натрия и водой. Органическую фазу сушат, и растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси дихлорметана и этанола в соотношении 95:5, с последующей рекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана. Получают 0,76 г 7-[1-(4-метилсульфинилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина с точкой плавления 89 - 102°C.

Процентное число подопытных мышей, у которых в опыте "BICM" не проявлялось припадков, при дозировке данного соединения, равной 100 мг/кг, составляло 60%.

#### Пример 11

Раствор 2,13 г 3-хлорнадбензойной кислоты в 50 мл дихлорметана по каплям при комнатной температуре подают в перемешиваемый раствор 1,2 г 7-[1-(4-(метилтио)фенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина, полученного аналогичным примеру 9 приемом, в 70 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 часов, промывают 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия и водой. Органическую фазу сушат, и растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают путем флеш-хроматографии с применением этилацетата в качестве элюента, с последующей рекристаллизацией из этанола. Получают 0,72 г 7-[1-(4-метилсульфонилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина с точкой плавления 163 - 164°C.

Процентное число подопытных мышей, у которых в опыте "BICM" не проявлялось припадков, при дозировке данного соединения, равной 100 мг/кг, составляло 60%.

### Пример 12

Раствор 1,54 г 4-(этилтио)фенола в сухом 1,2-диметоксиэтаноле медленно добавляют в перемешиваемую суспензию 0,48 г гидрида натрия в 35 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Смесь перемешивают в течение 30 минут, после чего по каплям добавляют раствор 2,27 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина, полученного аналогичным примеру 6 приемом, в 85 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Бромид натрия удаляют из смеси путем фильтрации. Растворитель упаривают из смеси, и остаток растворяют в дихлорметане и последовательно промывают 200 мл 5%-ного водного раствора гидроокиси натрия и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния. Растворитель упаривают, при этом получают сырой продукт, который очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси диэтилового эфира и этилацетата в соотношении 6:4, с последующей рекристаллизацией из смеси этилацетата с гексаном. Получают 2,28 г 7-{1-[4-(этилтио)фенокси]этил}-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина с точкой плавления 65 - 67°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 48,9 мг/кг.

## Пример 13

Раствор 1,28 г 3-хлорфенола в сухом 1,2-диметоксиэтаноле медленно подают в перемешиваемую суспензию 0,48 г гидрида натрия в 35 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Смесь перемешивают в течение 30 минут, после чего по каплям добавляют раствор 2,27 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина, полученного аналогичным примеру 6 приемом, в 85 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, фильтруют, и растворитель под пониженным давлением упаривают из смеси. Остаток очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси этилацетата и петролейного эфира. Получают 2,11 г 7-[1-(3-хлорофенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина с точкой плавления 124 - 126°C.

Процентное число подопытных мышей, у которых в опыте "BICM" не проявлялось припадков, при дозировке данного соединения, равной 100 мг/кг, составляло 78%.

Процентное число подопытных мышей, у которых в опыте "MESM" не проявлялось припадков, при дозировке данного соединения, равной 100 мг/кг, составляло 60%.

## Пример 14

Раствор 2,4-дифторфенола (1.30 г) в сухом 1,2-диметоксиэтаноле медленно прибавляли к перемешиваемой суспензии гидрида натрия (0.48 г) в сухом 1,2-диметоксиэтаноле (35 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем прибавляли по каплям раствор 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина (2.27 г, полученного по методике, аналогичной описанной в Примере 6) в сухом 1,2-диметоксиэтаноле (85 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Удаляли из смеси фильтрацией бромид натрия. Растворитель удаляли из смеси испарением и остаток растворяли в дихлорметане и промывали 200 мл 5 % водного раствора гидроксида натрия с последующим промыванием водой. Испарением растворителя получали неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента смесь дихлорметана и этанола (в соотношении 97:3, соответственно), с последующей рекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана с получением 7-[1-(2,4-дифторфенокси)этил]-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина. Выход 1.8 г (т.пл. 96-97 °C).

Величина ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте «BICM»: 37.5 мг/кг.

## Пример 15

Смесь 4,66 г 3-(2,4-дихлорфенокси)-2-бутанона и 2,38 г N,N-диметилформамид-диметилацетала в атмосфере аргона на бане масла нагревают при температуре 120°C в течение 11 часов. Получаемый при этом метанол удаляют при пониженном давлении, и остаток с помощью н-гексана растирают в порошок. Твердое вещество собирают путем фильтрации и промывают холодным диэтиловым эфиром. Получают 4,07 г 4-(2,4-дихлорфенокси)-1-(диметиламино)-1-пентен-3-она.

Раствор 2,9 г 4-(2,4-дихлорфенокси)-1-(диметиламино)-1-пентен-3-она в 25 мл ледяной уксусной кислоты добавляют в перемешиваемый раствор 0,93 г 3-амино-1,2,4-триазола в 25 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь в течение 5 часов нагревают с обратным холодильником, после чего охлаждают до комнатной температуры. Смесь подают в 200 мл ледяной воды и экстрагируют толуолом. Экстракты последовательно промывают 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушат над неводным сульфатом магния, растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток с помощью холодного диэтилового эфира растирают в порошок, получаемое твердое вещество собирают путем фильтрации и рекристаллизуют из смеси этилацетата и петролейного эфира с пределами кипения 40 - 60°C, при этом получают 2,02 г 7-[1-(2,4-дихлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина с точкой плавления 137 - 138°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 39,7 мг/кг.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 109,7 мг/кг.

#### Пример 16

Раствор 1,22 г 3,4-дихлорфенола в сухом 1,2-диметоксиэтаноле медленно подают в перемешиваемую суспензию 0,33 г гидрида натрия в 30 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Смесь перемешивают в течение 30 минут, после чего по каплям добавляют раствор 1,68 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина, полученного аналогичным примеру 6 приемом, в 60 мл сухого 1,2-диметоксиэтанола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Бромид натрия удаляют из смеси путем фильтрации. Растворитель упаривают из смеси, и остаток растворяют в дихлорметане и последовательно промывают 200 мл 5%-ного водного раствора гидроксида натрия и водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния. Растворитель упаривают, при этом получают сырой продукт, который очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата и петролейного эфира в соотношении 4:6, с последующей рекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана. Получают 1,45 г 7-[1-(3,4-дихлорфенокс)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина с точкой плавления 146 - 149°C.

Процентное число подопытных мышей, у которых в опыте "BICM" не проявлялось припадков, при дозировке данного соединения, равной 100 мг/кг, составляло 50%.

## Пример 17

Смесь 0,65 г 2-хлор-4-фторфенола и 210 мг гидрида натрия в 15 мл сухого 1,2-диметоксиэтана перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Раствор 1 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина, полученного аналогичным примеру 6 приемом, в 35 мл 1,2-диметоксиэтана по каплям подают в вышеуказанную перемешиваемую смесь. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 21 часов, фильтруют, и растворитель под пониженным давлением упаривают из фильтрата. Остаток растворяют в дихлорметане, последовательно промывают 5%-ным водным раствором гидроокиси натрия и водой, сушат над неводном сульфате магния, и растворитель удаляют при пониженном давлении. Твердый остаток очищают путем флеш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата и петролейного эфира в соотношении 1:1, с последующей рекристаллизацией из смеси этилацетата и гексана. Получают 0,99 г 7-[1-(2-хлор-4-фторфенокси)-этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина с точкой плавления 89 - 91°C.

Процентное число подопытных мышей, у которых в опыте "BICM" не проявлялось припадков, при дозировке данного соединения, равной 100 мг/кг, составляло 50%.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 66,0 мг/кг.

## Пример 18

Раствор 1,58 г 4-(4-хлорфенокси)-1-(диметиламино)-1-пентен-3-она, полученного аналогичным примеру 2 приемом, в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляют в перемешиваемый раствор 0,62 г 3-амино-5-метил-1,2,4-триазола в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь в течение 2,5 часов нагревают с обратным холодильником, после чего охлаждают до комнатной температуры. Смесь подают в 50 мл ледяной воды и экстрагируют толуолом. Экстракты последовательно промывают 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушат над неводным сульфатом магния, растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток с помощью холодного диэтилового эфира растирают в порошок, получаемое твердое вещество собирают путем фильтрации и рекристаллизуют из смеси этилацетата и петролейного эфира с пределами кипения 40 - 60°C, при этом получают 1,13 г 7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-2-метил-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина с точкой плавления 138°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 78,2 мг/кг.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 107,7 мг/кг.

## Пример 19

10,9 г 1,4-дихлор-1-бутен-3-она, полученного аналогичным примеру 20 приемом получения 1-хлор-4-метил-1-пентен-3-она, 6,5 г 3-амино-1,2,4-триазола и ледяной уксусной кислоты в течение 1,5 часов нагревают с обратным холо-

дильником. Реакционную смесь наливают на лёд и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, и растворитель упаривают с получением твердого вещества. Сырой продукт очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси дихлорметана и этанола в соотношении 97:3, с последующей рекристаллизацией из тетрахлорметана. Получают 10,15 г 7-хлорметил-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина.

2,18 г 4-хлорфенола, 0,92 г метилата натрия и 150 мл сухого метанола при перемешивании в течение 1 часа нагревают с обратным холодильником. Растворитель удаляют при пониженном давлении. 2,8 г 7-хлорметил-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина и 170 мл сухого 1,2-диметоксиэтана подают в сырую реакционную смесь. Смесь при перемешивании нагревают с обратным холодильником в течение 10 часов. Растворитель упаривают при пониженном давлении и сырой продукт очищают путем флеш-хроматографии с применением этилацетата в качестве элюента, с последующей рекристаллизацией из этилацетата. Получают 0,26 г 7-(4-хлорфеноксиметил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина с точкой плавления 193 - 194°C.

Процентное число подопытных мышей, у которых в опыте "ВІСМ" не проявлялось припадков, при дозировке данного соединения, равной 100 мг/кг, составляло 70%.

## Пример 20

27,2 г неводного хлорида алюминия подают в перемешиваемый раствор 23,4 г 2-метилпропионилхлорида в 100 мл сухого трихлорметана, при этом реакционную смесь снаружи охлаждают до температуры 0 - 15°C. В течение 1 часа через смесь, которую сохраняют при температуре 24 - 26°C, подают 20 г хлорэтена, после чего перемешивание продолжают в течение еще 40 минут. Реакционную смесь наливают на лёд, органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом магния и перегоняют при пониженном давлении с получением 23 г 1,1-дихлор-4-метил-3-пентанона в качестве бесцветной жидкости.

12,53 г 1,1-дихлор-4-метил-3-пентанона смешивают с 6,23 г бикарбоната натрия и 30 мл воды. Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов, охлаждают и экстрагируют трихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и перегоняют под пониженным давлением. При этом получают 5,93 г 1-хлор-4-метил-1-пентен-3-она в качестве бесцветной жидкости.

Смесь 5,83 г 1-хлор-4-метил-1-пентен-3-она, 3,69 г 3-амино-1,2,4-триазола и ледяной уксусной кислоты в течение 1,5 часов нагревают с обратным холодильником. Реакционную смесь наливают на лёд и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, и растворитель упаривают с получением промежуточного продукта, который рекристаллизуют из петролейного эфира с пределами кипения 100 - 140°C. При этом получают 4,18 г 7-(1-метилэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина.

Смесь 4,18 г 7-(1-метилэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина, 4,59 г N-бром-сукцинимида и 70 мг дибензоилпероксида в 105 мл тетрахлорметана при перемешивании в течение 11 часов нагревают с обратным холодильником. Смесь фильтруют, и растворитель удаляют из фильтрата с получением 2,94 г 7-(1-бром-1-метилэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина.

Смесь 2,95 г 7-(1-бром-1-метилэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина, полученного аналогично вышеописанному приему, 1,56 г 4-хлорфенола, 1 г бикарбоната натрия, 5 мг ацетилацетона никеля в 80 мл сухого толуола при перемешивании в течение 7 дней нагревают с обратным холодильником. Растворитель упаривают, и сырой продукт очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси толуола и этилацетата в соотношении 5:1, с последующей рекристаллизацией из н-гексана. Получают 0,67 г 7-[1-(4-хлорфенокси)-1-метилэтил]-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина с точкой плавления 132 - 135°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 45,0 мг/кг.

#### Пример 21

Раствор 10 г 3-хлор-2-пентанона в 50 л ацетона по каплям подают в перемешиваемую смесь 11 г 4-хлорфенола, 20 г бикарбоната калия и 1 г йодида калия в 100 мл ацетона. После окончания добавления смесь в течение 6 часов нагревают с обратным холодильником. Смесь фильтруют, промывают ацетоном,

а ацетон упаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в 150 мл диэтилового эфира, и эфирную смесь последовательно промывают 300 мл 10%-ного водного раствора гидроксида натрия и 300 мл воды. Смесь сушат над сульфатом магния. Растворитель упаривают, и остаток перегоняют при пониженном давлении. При этом получают 10,96 г 3-(4-хлорфенокси)-2-пентанона.

Раствор 10,96 г 3-(4-хлорфенокси)-2-пентанона и 6 г N,N-диметилформамид-диметиацетала в атмосфере аргона на бане масла нагревают при температуре 120°C в течение 24 часов. Получаемый в ходе реакции метанол удаляют при пониженном давлении, и остаточное масло в количестве 12,71 г 4-(4-хлорфенокси)-1-(диметиламино)-1-гексен-3-она непосредственно используют на следующей стадии.

Раствор 12,67 г 4-(4-хлорфенокси)-1-(диметиламино)-1-гексен-3-она в 75 мл ледяной уксусной кислоты добавляют в перемешиваемый раствор 3,78 г 3-амино-1,2,4-триазола в 75 мл ледяной уксусной кислоты. Раствор в течение 2 часов нагревают с обратным холодильником, после чего смесь подают в 200 мл воды и экстрагируют толуолом. Органическую фазу последовательно промывают 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушат над неводным сульфатом магния, растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток с помощью холодного диэтилового эфира растирают в порошок, получаемое твердое вещество собирают путем фильтрации и рекристаллизуют из смеси этилацетата и гексана, при этом получают 4,54 г 7-[1-(4-хлорфенокси)пропил]-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина с точкой плавления 108 - 109°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 38,6 мг/кг.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 79,4 мг/кг.

### Пример 22

30 г рацемического 7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина, полученного аналогичным примеру 1 приемом, разделяют на отдельные энантиомеры путем высокопроизводительной жидкостной хроматографии на колонке типа Chiralcel OD внутренними габаритами, равными 50 см x 10 см, с применением в качестве элюента смеси изогексана и изопропанола в соотношении 1:1. При этом в качестве первой элюированной фракции получают (+)-7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин с оптической чистотой выше 99% и удельным вращением  $[\alpha]_D^{25} = +116,5^\circ$  (C = 1; метанол). Выход: 10 г продукта с точкой плавления 100 - 102°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 48,3 мг/кг.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 56,9 мг/кг.

### Пример 23

(-)-7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин выделяют в качестве второй элюированной фракции из рацемического 7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина, путем высокопроизводительной

жидкостной хроматографии аналогичным примеру 22 приемом. Оптическая чистота продукта - выше 99%, удельное вращение  $[\alpha]_D^{25} = -118,1^\circ$  ( $C = 1$ ; метанол). Выход: 9,5 г продукта с точкой плавления  $100 - 102^\circ\text{C}$ .

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 12,7 мг/кг.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 79,8 мг/кг.

#### Пример 24

5 г рацемического 7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина, полученного аналогичным примеру 2 приемом, разделяют на отдельные энантиомеры путем высокопроизводительной жидкостной хроматографии на колонке типа Chiralcel OD внутренними габаритами, равными 50 см x 10 см, с применением в качестве элюента смеси изогексана и изопропанола в соотношении 1:1. При этом в качестве первой элюированной фракции получают (+)-7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин с оптической чистотой выше 99% и удельным вращением  $[\alpha]_D^{25} = +133,7^\circ$ . Выход: 1,8 г продукта с точкой плавления  $98 - 99^\circ\text{C}$ .

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 28,1 мг/кг.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 80,8 мг/кг.

В следующих примерах 24а и 24б иллюстрируются дальнейшие методы получения (+)-7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина.

## Пример 24а

9,8 г 7-(1-бромэтил)-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина, полученного аналогичным примеру 6 приемом, 32,8 г (R)-миндальной кислоты, 30 мл триэтиламина и 500 мл диоксана смешивают и нагревают на паровой бане в течение 2,5 часов. Смесь охлаждают и растворитель упаривают при пониженном давлении. Твердый остаток растворяют в 400 мл этилацетата и промывают 300 мл воды. Водные промывочные жидкости экстрагируют 200 мл этилацетата, а органический слой последовательно промывают 200 мл воды, 10 мл триэтиламина, 100 мл воды и 100 мл рассола. Органический слой сушат над сульфатом магния, нагревают в присутствии активного угля, фильтруют, и растворитель упаривают из фильтрата. При этом получают 10,75 г смеси двух диастереоизмеров: (R) сложный этиловый эфир (+)-1-(1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин-7-ил)-миндальной кислоты и (R) сложный этиловый эфир (-)-1-(1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин-7-ил)-миндальной кислоты.

Смесь двух диастереоизмеров, полученных вышеописанным приемом, подвергают фракционированной кристаллизации с применением этилацетата в качестве растворителя. Получают две фракции: первую фракцию в качестве 2,8 г менее полярного диастереоизомера, а вторую фракцию в качестве 3,3 г более полярного диастереоизомера.

0,7 г менее полярного диастереоизомера, полученного вышеописанным приемом, 1,4 г карбоната калия, 10 мл воды и 25 мл метанола перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор разбавляют 100 мл воды и в

течение ночи непрерывно экстрагируют дихлорметаном. Экстракты сушат над сульфатом магния, и растворитель упаривают с получением 0,27 г (+)-1-(1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин-7-ил)этанола.

Смесь 0,27 г (+)-1-(1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин-7-ил)этанола, 0,29 г диэтилазодикарбоксилата, 0,44 г трифенилфосфина и 0,22 г 4-хлорфенола в 40 мл сухого тетрагидрофурана перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляют еще 0,15 г диэтилазодикарбоксилата и 0,22 г трифенилфосфина, и раствор перемешивают в течение ночи до окончания реакции. Растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток растворяют в 100 мл этилацетата. Получаемый раствор последовательно промывают 40 мл 1-м. раствора гидроокиси натрия и 20 мл рассола. Растворитель упаривают. Остаток очищают путем флеш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси триэтиламина и этилацетата в соотношении 1:100. Получают 0,33 г (+)-7-[1-(4-хлорфенокси)-этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]пиримидина.

#### Пример 246

Смесь 10,6 г 3-хлорбутанона, 15,0 г бензойной кислоты, 30 мл триэтиламина и 100 мл ацетонитрила нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Смесь охлаждают и фильтруют для удаления осадившейся гидроокиси триэтиламина. Ацетонитрил удаляют из фильтрата при пониженном давлении, а остаток растворяют в этилацетате и промывают водой. Органические

экстракты сушат над сульфатом магния, фильтруют на активном угле, а растворитель удаляют из фильтрата при пониженном давлении. Получают 16,7 г 3-бензоилоксибутан-2-она в качестве желтого масла, которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Смесь 15,5 г 3-бензоилоксибутан-2-она и 14,4 г диметилформамид-диметил-ацетала в течение 2,5 часов нагревают на паровой бане. Растворитель удаляют из смеси при пониженном давлении. В остаток при стряхивании подают петролейный эфир с пределами кипения 60 - 80°C. Эфирный слой отделяют от нерастворимого красного масла. При стряхивании в масло подают больше петролейного эфира, и избыточный эфир удаляют при пониженном давлении. При этом получают красновато-коричневое масло, которое, когда оставляют стоять в течение ночи, частично кристаллизуется. Добавляют петролейный эфир, и твердое вещество собирают путем фильтрации и промывают петролейным эфиром. При этом получают 5,6 г 4-бензоилокси-1-диметиламино-1-пентен-3-она. Получаемое твердое вещество используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Смесь 1,78 г аминотриазола и 5,0 г 4-бензоилокси-1-диметиламино-1-пентен-3-она в 25 мл уксусной кислоты нагревают с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Смесь наливают на лед, нейтрализуют добавлением твердого бикарбоната натрия и экстрагируют 200 мл этилацетата. Органические экстракты сушат над сульфатом магния, фильтруют, и растворитель удаляют из фильтрата при пониженном давлении. К твердому остатку добавляют диэтиловый эфир. Твердый остаток собирают путем фильтрации с получением

3,8 г 1-(1,2,4-триазол-[1,5-а]пиримидин-7-ил)этил-бензоата в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Смесь 1 г 1-(1,2,4-триазол-[1,5-а]пиримидин-7-ил)этил-бензоата, 2 г карбоната калия, 25 мл метанола и 20 мл воды перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Метанол удаляют из смеси при пониженном давлении, после чего смесь разбавляют 20 мл рассола и в течение ночи непрерывно экстрагируют дихлорметаном. Экстракты сушат над сульфатом магния, и растворитель упаривают при пониженном давлении с получением 0,39 г 1-(1,2,4-триазол-[1,5-а]пиримидин-7-ил)этанола.

Раствор 1 г (1,2,4-триазол-[1,5-а]пиримидин-7-ил)этанола, полученного аналогично вышеописанному приему, в 30 мл дихлорметана в течение 30 минут по каплям подают в раствор 0,5 мл тионилхлорида в 50 мл дихлорметана, который нагревают с обратным холодильником, и нагревание продолжают в течение еще 2 часов. Добавляют еще 0,5 мл тионилхлорида, и нагревание продолжают в течение ночи. Дихлорметан удаляют путем перегонки, и остаток растворяют в 50 мл дихлорметана. Раствор промывают смесью 20 мл воды и 3 мл 1-м. раствора бикарбоната натрия, водную промывочную жидкость экстрагируют 20 мл дихлорметана. Дихлорметановые растворы объединяют, промывают 40 мл рассола, сушат над сульфатом магния, а растворитель упаривают. При этом получают 1,0 г 7-(1-хлорэтил)-1,2,4-триазол-[1,5-а]пиримидина в качестве светло-коричневого твердого вещества.

3,81 мл триэтиламина подают в смесь 4,16 г (R)-миндальной кислоты в 50 мл сухого ацетонитрила, сушенного над молекулярной сите размером отверстий, равном 4А. По истечении 5 минут в смесь подают 0,90 г 7-(1-хлорэтил)-1,2,4-триазол-[1,5-а]пиримидина. Смесь в течение ночи нагревают с обратным холодильником и растворитель упаривают под пониженным давлением при температуре 60°C. Остаток экстрагируют 100 мл этилацетата и 50 мл воды. Этилацетатный слой последовательно промывают смесью 20 мл воды и 3 мл 1-м. раствора бикарбоната натрия, и 20 мл рассола. Раствор сушат над сульфатом магния и растворитель удаляют под пониженным давлением при температуре 60°C. При этом получают 1,33 г смеси двух диастереоизмеров: (R) сложный этиловый эфир (+)-1-(1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин-7-ил)-миндальной кислоты и (R) сложный этиловый эфир (-)-1-(1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин-7-ил)-миндальной кислоты.

Менее полярный диастереоизмер можно выделять путем фракционированной кристаллизации и приемом, аналогичным тому, описанному в примере 24а, переводить в (+)-7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин (через (+)-1-(1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин-7-ил)этанол в качестве промежуточного продукта.)

## Пример 25

Из рацемического 7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина путем высокопроизводительной жидкостной хроматографии приемом, аналогичным тому, описанному в примере 24 в качестве второй элюированной фракции выделяют 1,9 г (-)-7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина. Оптическая чистота: выше 98%; удельное вращение:  $[\alpha]_D^{25} -132,6^\circ$ ; точка плавления 99 - 100°C.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "BICM": 9,4 мг/кг.

ЭД<sub>50</sub> данного соединения в вышеописанном опыте "MESM": 77,2 мг/кг.

В следующем примере 25а иллюстрируется дальнейший метод получения (-)-7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина.

## Пример 25а

Раствор 10,75 г смеси двух диастереоизомеров (R) сложных эфиров (+) и (-) 1-(1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин-7-ил)-миндальной кислоты, полученной аналогичным примеру 24а или 24б приемом, в этилацетате подвергают фракционированной кристаллизации с получением двух фракций: 2,8 г менее полярного диастереоизомера в качестве первой фракции и 3,3 г более полярного диастереоизомера в качестве второй фракции.

0,7 г более полярного диастереоизомера из второй фракции, 1,61 г карбоната калия, 10 мл воды и 25 мл метанола перемешивают в течение 1,5 часов, после чего упаривают метанол. Смесь разбавляют 50 мл воды и в течение 2 часов непрерывно экстрагируют дихлорметаном. Экстракты сушат над сульфатом магния и растворитель упаривают с получением 0,28 г (-)-1-(1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин-7-ил)этанола.

Смесь 0,27 г (-)-1-(1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин-7-ил)этанола, 0,44 г диэтилазодикарбоксилата, 0,68 г трифенилфосфина и 0,22 г 4-хлорфенола в 20 мл сухого тетрагидрофурана оставляют стоять в течение ночи при комнатной температуре до окончания реакции. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток растворяют в 100 мл этилацетата. Раствор последовательно промывают 40 мл 1-м. раствора гидроокиси натрия и 20 мл рассола, и растворитель упаривают. Остаток очищают путем флеш-хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси триэтиламина и этилацетата в соотношении 1:100. Получают 0,26 г (-)-7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидина.

Примеры фармацевтических композиций

## Пример А

Таблетки состава (вес. части): 10 активного начала, 190 лактозы, 22 кукурузного крахмала, 10 поливинилпирролидона и 3 стеарата магния приготавливают следующим образом:

Активное начало, лактозу и часть кукурузного крахмала измельчают, перемешивают и получаемую при этом смесь гранулируют с помощью раствора поливинилпирролидона в этаноле. После сушки гранулы смешивают с стеаратом магния и остаточным количеством кукурузного крахмала. Получаемую при этом смесь подают в таблетировочную машину с тем, чтобы получить таблетки, каждая из которых содержит 10 мг активного начала.

## Пример Б

Таблетки приготавливают тем же образом, что и описано в примере А. Затем на таблетки известными приемами наносят покрытие, состоящее из раствора 20%-ного фталата ацетата целлюлозы и 3%-ного диэтилфталата в смеси этанола и дихлорметана в соотношении 1:1 по объему в качестве растворителя.

## Пример В

При приготвлении капсул 10 вес. частей активного начала и 240 вес. частей лактозы измельчают и смешивают. Получаемую смесь загружают в капсулы из твердой желатины с таким расчетом, что каждая капсула содержит 10 мг активного начала.

## Пример Г

При приготвлении капсул 50 вес. частей активного начала, 300 вес. частей лактозы и 3 вес. части стеарата магния измельчают и смешивают. Получаемую смесь загружают в капсулы из твердой желатины с таким расчетом, что каждая капсула содержит 50 мг активного начала.

## Пример Д

При приготовлении суппозиторий 100 вес. частей активного начала втирают в 1300 вес. частей смеси полу-синтетических триглицеридов и получаемую при этом смесь переводят в суппозитории, каждый из которых содержит 100 мг активного начала.

## Пример Е

При приготовлении основы для мази 0,1 г активного начала вработывают в основу, состоящую из 9,9 г белого мажкого парафина путем гомогенизации до того, как активное начало равномерно распределено. 10 г мази загружают в янтарные банки с навёртными крышками.

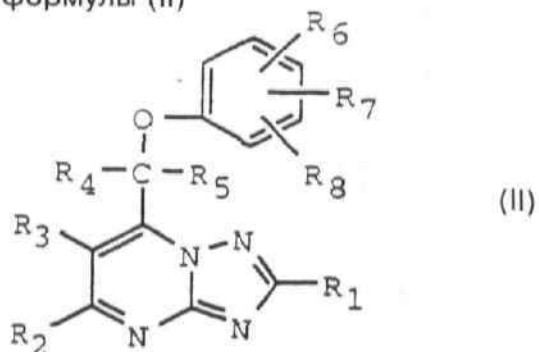
*По доверенности  
Патентный поверенный*

ПАХАРЕНКО А.П.

*Пац-*

## Формула изобретения

### 1. Соединения общей формулы (II)



их фармацевтически приемлемые соли и стереоизомеры,

где

R<sub>1</sub> - атом водорода, или выбран из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алканоил с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> независимо друг от друга означают атом водорода или выбраны из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алканоил с 1 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу;

$R_4$  и  $R_5$  независимо друг от друга означают атом водорода, алкил с 1 - 6 атомами углерода, или заместители  $R_4$  и  $R_5$  вместе с атомом углерода, с которым они связаны, представляют собой циклоалкилиден с 3 - 6 атомами углерода, при этом каждый алкил или циклоалкилиден незамещен или замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано-группу, гидроксигруппу, аминогруппу или алкил с 1 - 6 атомами углерода;

$R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  независимо друг от друга означают водород, галоид, гидроксил, меркаптогруппу, цианогруппу, или они выбраны из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алканоил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксикарбонил с 2 - 6 атомами углерода, карбоксил, алканоилокси с 1 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфониламино с 1 - 6 атомами углерода, сульфамойл, карбамоил, алкилкарбамоил с 2 - 6 атомами углерода и алканоиламино с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, цианогруппу, гидроксигруппу и аминогруппу, при этом каждый атом азота незамещен или замещен по меньшей мере одной алкильной группой с 1 - 6 атомами углерода;

при этом, если

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_8$  - атомы водорода,

$R_5$  - метил, и

$R_6$  и  $R_7$  - атомы водорода, или

$R_6$  - 4-хлор, и

$R_7$  - атом водорода или 2-хлор,

то соединение формулы (II) не представляет собой рацемат.

2. Соединения формулы (II) по п. 1, где

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  - независимы друг от друга и означают атом водорода или алкил с 1 - 4 атомами углерода, и

$R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  - независимы друг от друга и означают атом водорода, галоид, циано-группу, или выбраны из группы, включающей алкил с 1 - 4 атомами углерода, алкоксил с 1 - 4 атомами углерода, алканоил с 1 - 4 атомами углерода, алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 4 атомами углерода и алкилсульфонил с 1 - 4 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним атомом галоида.

3. Соединения формулы (II) по любому из предыдущих пунктов, где

$R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  - независимы друг от друга и означают атом водорода или метил,

$R_4$  и  $R_5$  - независимы друг от друга и означают атом водорода, метил или этил,

$R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  - независимы друг от друга и означают атом водорода, фтор, хлор, бром, циано, трифторметил, метокси, трифторметокси, ацетил, метилтио, этилтио, метилсульфинил или метилсульфонил.

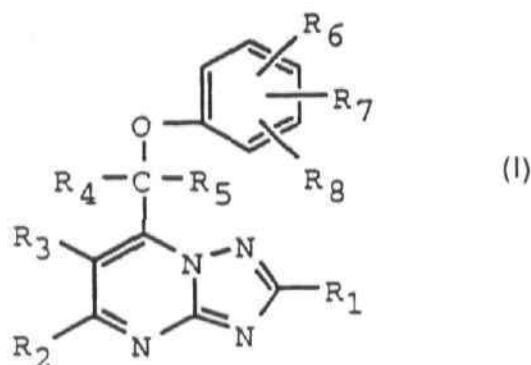
4. Соединения общей формулы (II) по любому из предыдущих пунктов, выбранные из группы, включающей:

7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-бромфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-цианофенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-трифторметилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-метоксифенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-трифторметоксифенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-ацетилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-{1-[4-(метилтио)фенокси]этил}-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-метилсульфинилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-метилсульфонилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-{1-[4-(этилтио)фенокси]этил}-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(3-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(2,4-дифторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(2,4-дихлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(3,4-дихлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(2-хлор-4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-2-метил-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-(4-хлорфеноксиметил)-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-хлорфенокси)-1-метилэтил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-хлорфенокси)пропил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин.

5. Соединения общей формулы (II) по любому из предыдущих пунктов, выбранные из группы, включающей:

(+)-7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин,  
 (-)-7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин,  
 (+)-7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин,  
 (-)-7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения общей формулы (I)



где

$R_1$  - атом водорода, или выбран из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алканоил с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу;

$R_2$  и  $R_3$  независимо друг от друга означают атом водорода или выбраны из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алканоил с 1 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 -

6 атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо друг от друга означают атом водорода, алкил с 1 - 6 атомами углерода, или заместители R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> вместе с атомом углерода, с которым они связаны, представляют собой циклоалкилиден с 3 - 6 атомами углерода, при этом каждый алкил или циклоалкилиден незамещен или замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу или алкил с 1 - 6 атомами углерода;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и R<sub>8</sub> независимо друг от друга означают водород, галогид, гидроксигруппу, меркапто-группу, циано-группу, или они выбраны из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алканойл с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксикарбонил с 2 - 6 атомами углерода, карбоксил, алканойлокси с 1 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфониламино с 1 - 6 атомами углерода, сульфамойл, карбамойл, алкилкарбамойл с 2 - 6 атомами углерода и алканойламино с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу;

группу, при этом каждый атом азота незамещен или замещен по меньшей мере одной алкильной группой с 1 - 6 атомами углерода;

их фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров,  
а также фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения общей формулы (I), где

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  - независимы друг от друга и означают атом водорода или алкильную группу с 1 - 4 атомами углерода, и

$R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  - независимы друг от друга и означают атом водорода, галоид, циано-группу, или выбраны из группы, включающей алкил с 1 - 4 атомами углерода, алкоксил с 1 - 4 атомами углерода, алканоил с 1 - 4 атомами углерода, алкилтио с 1 - 4 атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 4 атомами углерода и алкилсульфонил с 1 - 4 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним атомом галоида.

8. Фармацевтическая композиция по одному из п.6 и п.7, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения общей формулы (I), где

$R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  - независимы друг от друга и означают атом водорода или метил,

$R_4$  и  $R_5$  - независимы друг от друга и означают атом водорода, метил или этил,

$R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  - независимы друг от друга и означают атом водорода, фтор, хлор, бром, циано, трифторметил, метокси, трифторметокси, ацетил, метилтио, этилтио, метилсульфинил или метилсульфонил.

9. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 6 - 8, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения общей формулы (I), выбранного из группы, включающей:

7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-бромфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-цианофенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-трифторметилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-метоксифенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-трифторметоксифенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-ацетилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-{1-[4-(метилтио)фенокси]этил}-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-метилсульфинилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(4-метилсульфонилфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-{1-[4-(этилтио)фенокси]этил}-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(3-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(2,4-дифторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;

7-[1-(2,4-дихлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(3,4-дихлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(2-хлор-4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-2-метил-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-(4-хлорфеноксиметил)-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-хлорфенокси)-1-метилэтил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин;  
7-[1-(4-хлорфенокси)пропил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин.

10. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 6 - 9, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения общей формулы (I), выбранного из группы, включающей:

(+)-7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин,  
(-)-7-[1-(4-фторфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин,  
(+)-7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин,  
(-)-7-[1-(4-хлорфенокси)этил]-1,2,4-триазол[1,5-а]-пиримидин.

11. Применение фармацевтической композиции по любому из п.п. 6 - 10 в способе терапии животных, включая человека.

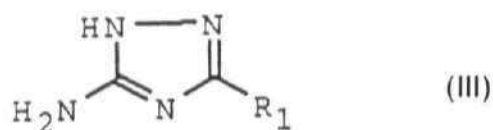
12. Применение фармацевтической композиции по п. 11, где способ терапии включает лечение и/или профилактику припадков, неврологических расстройств и/или состояний, связанных с неврологическим повреждением.

13. Применение фармацевтической композиции по п. 12, где неврологическим расстройством является эпилепсия, и/или состояние, связанное с неврологическим повреждением, выбрано из группы, включающей удар, повреждение головного мозга, головную травму и кровоизлияние.
14. Применение соединения общей формулы (I) по п.5 для приготовления лекарства, предназначенного для терапии животных, включая человека.
15. Применение соединения общей формулы (I) по п.14, где лекарство пригодно для лечения и/или профилактики припадков, неврологических расстройств и/или состояний, связанных с неврологическим повреждением в животных, включая человека.
16. Применение соединения общей формулы (I) по п.14 или п.15, где неврологическим расстройством является эпилепсия, и/или состояние, связанное с неврологическим повреждением, выбрано из группы, включающей удар, повреждение головного мозга, головную травму и кровоизлияние.
17. Способ лечения припадков, неврологических расстройств и/или состояний, связанных с неврологическим повреждением в животных, включая человека, включающий дачу терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I) по п. 5 и/или фармацевтической композиции по п. 5.

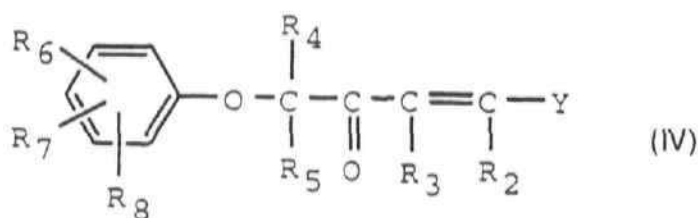
18. Способ лечения по п.17, где неврологическим расстройством является эпилепсия, и/или состояние, связанное с неврологическим повреждением, выбрано из группы, включающей удар, повреждение головного мозга, головную травму и кровоизлияние.

19. Способ получения соединения общей формулы (II) , включающий:

а) взаимодействие соединения формулы (III)

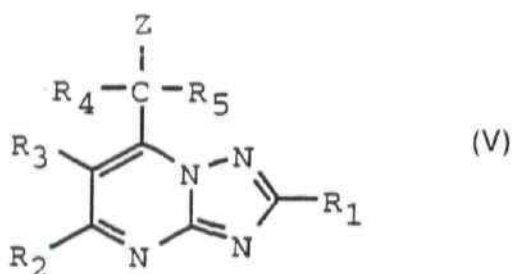


с соединением формулы (IV)

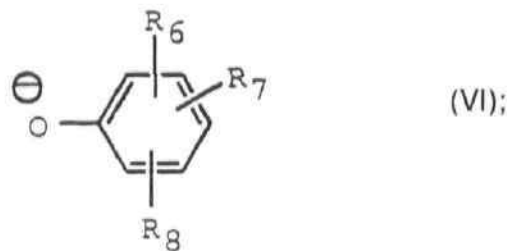


где Y - подходящая удаляемая группа;

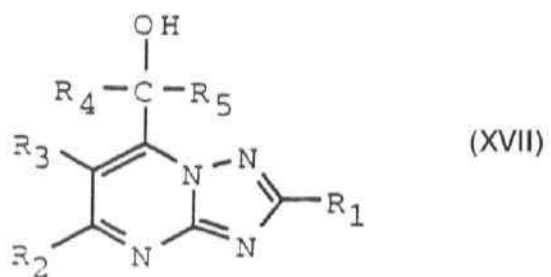
б) взаимодействие соединения формулы (V)



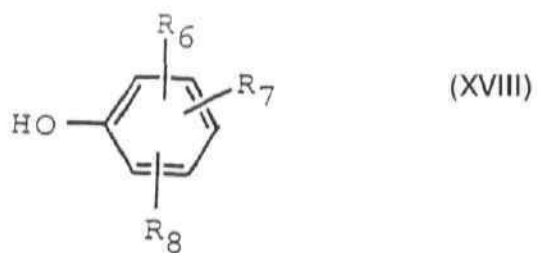
где Z - подходящая удаляемая группа, с анионом формулы (VI)



в) сочетание спирта формулы (XVII)

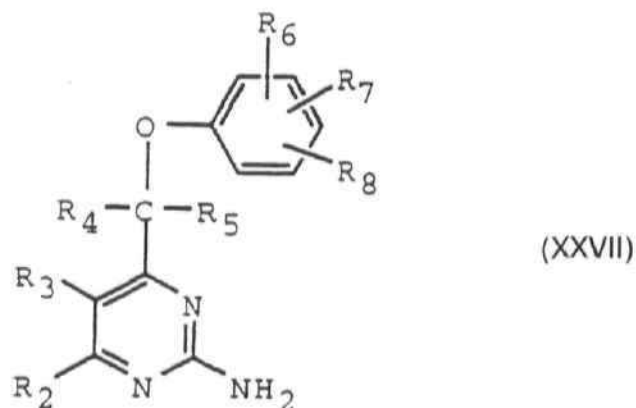


с фенолом формулы (XVIII)



в присутствии подходящего агента сочетания;

г) взаимодействие соединения формулы (XXVII)



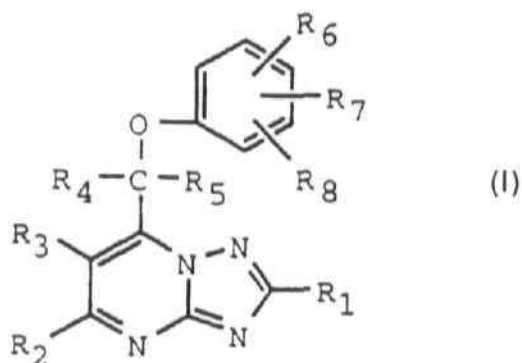
с соединением формулы  $R_1CN \rightarrow O$ , при этом получают промежуточный продукт, который подвергают циклизации с применением подходящего кислотного катализатора, для получения соединения общей формулы (II), где заместитель  $R_1$  не означает водород.

*То доверенности  
Патентный поверенный*

ПАХАРЕНКО А.П.

*Павл -*

# Реферат



Соединения общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и стереоизомеры, где  $R_1$  - атом водорода, или выбран из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алканоил с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу;  $R_2$  и  $R_3$  независимо друг от друга означают атом водорода или выбраны из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алканоил с 1 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано-группу, гидроксигруппу и аминогруппу;  $R_4$  и  $R_5$  независимо друг от друга означают атом водорода, алкил с 1 - 6 атомами углерода, или заместители  $R_4$  и  $R_5$  вместе с атомом углерода, с которым они связаны, представляют собой циклоалкилиден с 3 - 6 атомами углерода, при этом каждый алкил или циклоалкилиден незамещен или замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано-группу,

гидрокси-группу и аминогруппу или алкил с 1 - 6 атомами углерода;  $R_6$ ,  $R_7$  и  $R_8$  независимо друг от друга означают водород, галоид, гидрокси-группу, меркапто-группу, циано-группу, или они выбраны из группы, включающей алкил с 1 - 6 атомами углерода, алканоил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксил с 1 - 6 атомами углерода, алкоксикарбонил с 2 - 6 атомами углерода, карбоксил, алканоилокси с 1 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1 - 6 атомами углерода, алкилсульфониламино с 1 - 6 атомами углерода, сульфоамид, карбамоид, алкилкарбамоид с 2 - 6 атомами углерода и алканоиламино с 1 - 6 атомами углерода, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоид, циано-группу, гидрокси-группу и аминогруппу, при этом каждый атом азота незамещен или замещен по меньшей мере одной алкильной группой с 1 - 6 атомами углерода; пригодные для лечения и/или профилактики припадков, неврологических расстройств, таких, как, например, эпилепсия, и/или состояний, связанных с неврологическим повреждением, таких, как, например, удар, повреждение головного мозга, головная травма и кровоизлияние. Известны рацемические соединения общей формулы (I), где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_8$  - атомы водорода,  $R_5$  - метил, и  $R_6$  и  $R_7$  - атомы водорода, или  $R_6$  - 4-хлор, и  $R_7$  - атом водорода или 2-хлор. Также раскрываются процессы получения соединений общей формулы (I).