



(19) **UA** (11) **77 775** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20041008453, 17.03.2003

(24) Дата начала действия патента: 15.01.2007

(30) Приоритет: 18.03.2002 EP 02076482.5

(46) Дата публикации: 15.01.2007 **A61K**
31/415

20070101CFI20070115RMUA
A61P 25/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 25/16

20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/22

20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/24

20070101ALI20070115RMUA
A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA
C07D 231/04

20070101ALI20070115RMUA
C07D 401/04

20070101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:

PCT/EP03/50064, 20030317

(72) Изобретатель:

Фенстра Рулоф В., NL,
Ланге Йозефус Х.М., NL,
Прас-Равес Мария Л., NL,
Крузе Корнелис Г., NL,
ван Стейвенберг Герман Г., NL,
Тъейнстра Тинка, NL,
Кейзер Гискиас Г., NL

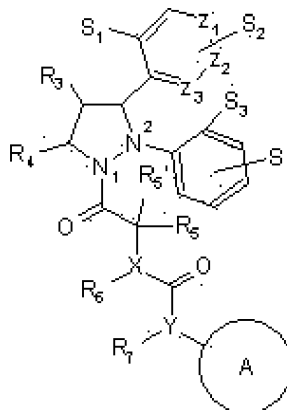
(73) Патентовладелец:

СОЛЬВЕ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ Б.В., NL

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2,3-ДИАРИЛПИРАЗОЛИДИНА С АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ НЕЙРОТЕНЗИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к группе новых производных 2,3-диарилпиразолидина формулы (1).



Соответствующие обозначения, которые применяются в формуле (1), приведены в описании изобретения. Соединения имеют ингибирующую

активность в отношении ферментов, расщепляющих нейропептид нейротензина, и могут применяться для лечения состояний и болезней, вызванных расстройствами в опосредованной нейротензином передаче импульсов.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 1, 15.01.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 7 7 7 7 5 C 2

U A 7 7 7 7 5 C 2



(19) **UA** (11) **77 775** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE
OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20041008453 , 17.03.2003

(24) Effective date for property rights: 15.01.2007

(30) Priority: 18.03.2002 EP 02076482.5

(46) Publication date: 15.01.2007 **A61K 31/415**

20070101CFI20070115RMUA

A61P 25/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 25/16

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/22

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/24

20070101ALI20070115RMUA

A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA

C07D 231/04

20070101ALI20070115RMUA

C07D 401/04

20070101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:

PCT/EP03/50064, 20030317

(72) Inventor:

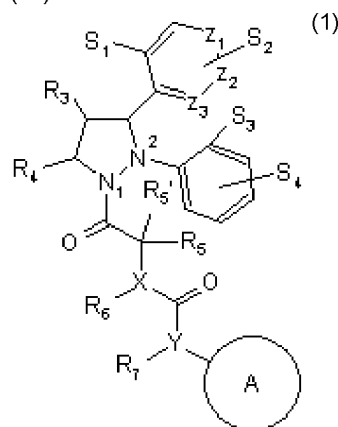
Fenstra Rulof V., NL,
Lange Josephus H.M., NL,
Pras-Raves Maria L., NL,
Kruse Cornelis G., NL,
van Stuivenberg Herman G., NL,
Tuinstra Tinka, NL,
Keizer Hiskias G., NL

(73) Proprietor:

SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V., NL

(54) **2,3 DIARIL-PYPARAZOLIDINE DERIVATIVES INHIBITING ENZYMES DEGRADING NEUROTENSIN, PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:



The invention relates to a group of novel 2,3 diaril-pyrazolidine derivatives having formula (1). The symbols used in formula (1) have the meanings given in the specification. The compounds have inhibiting activity on enzymes which degrade the neuropeptide neurotensin and can be used for the treatment of affections and diseases caused by disturbances of the neurotensin mediated transmission.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 1, 15.01.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA
77775
C2

UA
77775
C2



(19) **UA** (11) **77 775** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20041008453 , 17.03.2003

(24) Дата набуття чинності: 15.01.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 18.03.2002 EP 02076482.5

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.01.2007 **A61K**

31/415

20070101CFI20070115RMUA

A61P 25/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 25/16

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/22

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/24

20070101ALI20070115RMUA

A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA

C07D 231/04

20070101ALI20070115RMUA

C07D 401/04

20070101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/EP03/50064, 20030317

(72) Винахідник(и):

Фенстра Рулоф В., NL,

Ланге Йозефус Г.М., NL,

Грас-Равес Марія Л., NL,

Крузе Корнеліс Г., NL,

ван Стьойвенберг Герман Г., NL,

Тьойнстра Тинка , NL,

Кейзер Гіскіас Г., NL

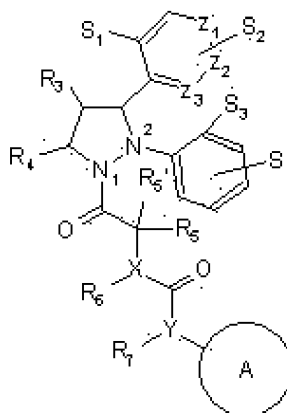
(73) Власник(и):

СОЛЬВЕ ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ Б.В., NL

(54) ПОХІДНІ 2,3-ДІАРИЛПІРАЗОЛІДИНУ З АКТИВНІСТЮ ЩОДО НЕЙРОТЕНЗИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

(57) Реферат:

Винахід належить до групи нових похідних 2,3-діарилпіразолідину формули (1).



Позначення, що застосовуються у формулі (1), мають значення, які розкриті в описі винаходу. Сполуки мають інгібвальну активність щодо ферментів, які розкладають нейропептид

нейротензину, і можуть застосовуватися для лікування станів та хвороб, спричинених розладами у медіованій нейротензином передачі імпульсів.

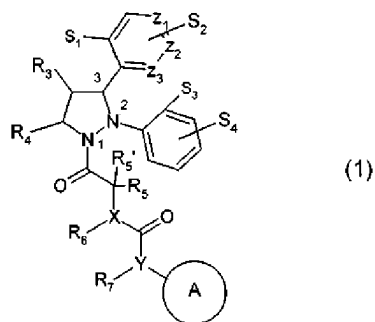
U A 7 7 7 7 5 C 2

U A 7 7 7 7 5 C 2

Опис винаходу

Винахід стосується групи нових похідних 2,3-діарилпіразолідину, які мають інгібувальну активність щодо ферментів, які розкладають нейропептид нейротензин.

Встановлено, що сполуки формули (1)



де

- S₁ - водень, галоген, гідроксі або алкокси (1-3С)
- S₂ - водень або галоген
- S₃ - водень, галоген, гідроксі або алкокси (1-3С)
- S₄ - водень, галоген або алкіл (1-6С), який може бути заміщений гідроксі, алкокси (1-3С), аміно, моно- або діалкіламіногрупою з 1-3 атомами С в алкільній групі (групах), SH або алкіл (1-3С)
- X - азот або вуглець
- Y - азот або кисень, якщо X - азот, або азот, коли X - вуглець
- R₃ та R₄ незалежно один від одного - водень або алкіл (1-3С)
- R₅ - водень або алкіл (1-6С), який може бути заміщений галогеном, CN, CF₃, гідроксі, алкокси (1-3С), сульфонілалкілом (1-3С), аміно, моно- або діалкіламіногрупою з 1-3 атомами С в алкільній групі (групах), коли X - вуглець чи азот, або R₅ - алкокси (1-6С), SH або S-алкіл (1-3С), коли X - вуглець
- R'₅ - водень або алкіл (1-3С)
- R₆ - водень або алкіл (1-3С)
- R₇ - водень або алкіл (1-3С)
- R₅ та R₆ разом або R'₅ та R₆ разом можуть утворювати 3-7-членну циклічну групу, яка може бути заміщена нижчим алкілом, галогеном, CN або CF₃, а R₅+R'₅ разом можуть утворювати 3-7-членне кільце, а
- Z₁, Z₂ та Z₃ - вуглець, або Z₁ - азот, а Z₂ та Z₃ - вуглець, або Z₁ та Z₃ - вуглець, а Z₂ - азот, або Z₁ та Z₂ - вуглець, а Z₃ - азот
- A - (полі)циклоалкільна система, що складається з 4-10-членних кілець, які можуть бути заміщені галогеном, CF₃, алкілом або алкокси (1-3С), CN, OH або SH, та їх солі мають інгібувальну активність проти розкладу нейротензину.

Зокрема, ці сполуки інгібують ферменти Тімет олігопептидазу EC 3.4.24.15 та Нейролізин EC 3.4.24.16, які розщеплюють нейропептид нейротензин.

Завдяки інгібуванню розкладу нейротензину тими ферментами збільшуються рівні ендогенного нейротензину, що сприяє лікуванню хвороб, пов'язаних з рівнями нейротензину.

Сполуки згідно з винаходом активно інгібують зазначені ферменти у діапазоні значень pIC₅₀ 5,0-8,0 при випробуваннях за методикою, описаною у [Biochem. J 280, 421-426 та Eur. J. Biochem. 202, 269-276].

Сполуки згідно з винаходом можна використовувати для лікування станів та хвороб, спричинених розладами у медійованій нейротензином передачі імпульсів, наприклад, периферійних розладів кров'яного тиску або спорожнення шлунку, нервових розладів, як хвороба Паркінсона, та розладів центральної нервової системи, наприклад, бентежність, депресія, психози та інші психічні розлади.

Сполуки формули (1) можна одержувати одним з чотирьох наступних способів А, В, С, D. Вихідними сполуками для здійснення цих чотирьох способів є заміщені 2,3-діарилпіразолідини, що мають одну зі структур, наведених на Фіг.1.

Частина R.7-Y-A сполук формули (1) може мати структури груп, зазначених на Фіг.2.

Вихідні похідні піразолідину за Фіг.1 можна одержувати способом, що наведений на схемі 1:

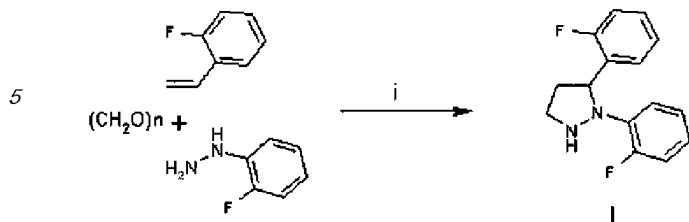


Схема I

як описано у прикладі 5.

Спосіб А:

15 Сполуки, зазначені у таблиці А, можна синтезувати шляхом, наведеним для сполук А23/А24. Після етапу і утворюються два діастереомери, які після етапу ііі можна розділити колонковою хроматографією на енантімерно чисті діастереомери А23 та А24. Див. схему А.1.

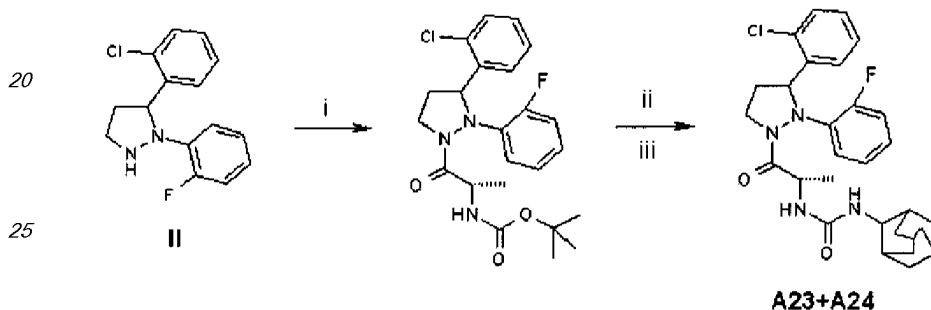


Схема А.1

Спосіб В:

Сполуки, зазначені у таблиці В, можна синтезувати шляхом, зображеним на схемі В.1.

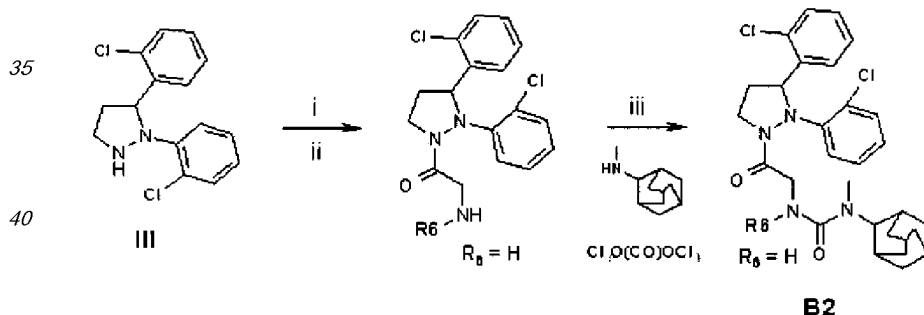


Схема В.1

45 Етапи і та іі реакції на схемі В.1 ідентичні етапам і та іі відповідно на схемі А.1.

Спосіб С

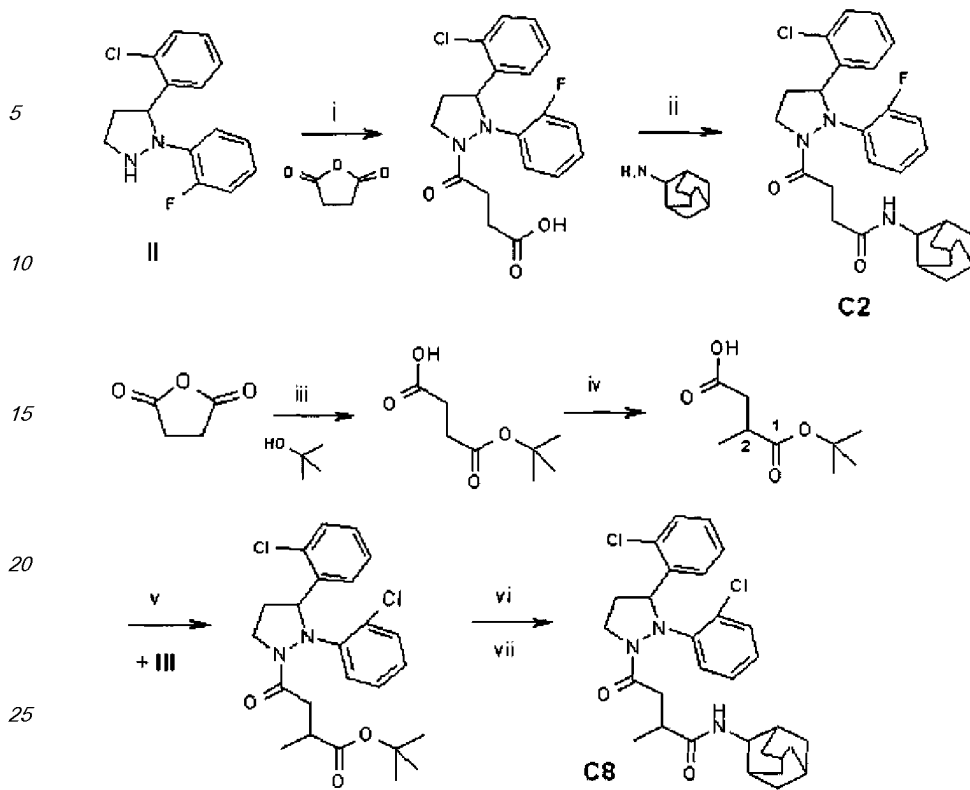
Сполуки, зазначені у таблиці С, можна синтезувати шляхом, наведеним для сполук С2 та С8, як зображено на схемі С.1:

50

55

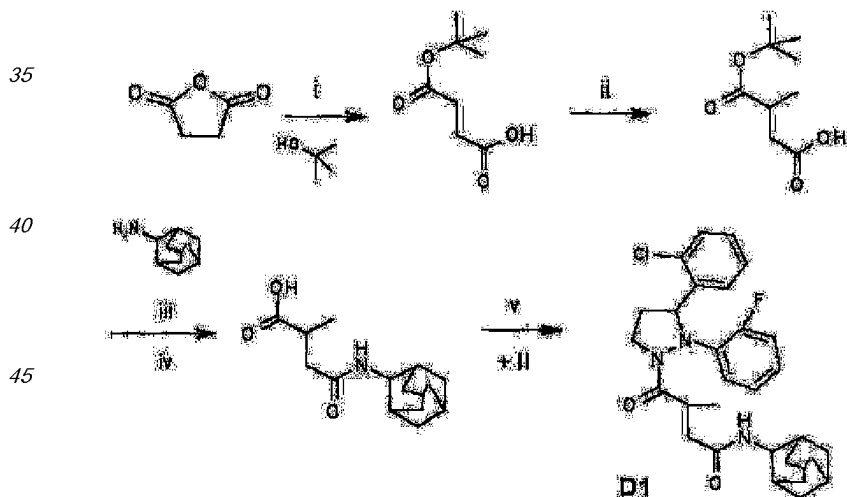
60

65



30 Спосіб D

Сполуки, зазначені у таблиці D, можна синтезувати шляхом, наведеним для сполук C2 та C8, як зображено на схемі С.1:



Етапи реакції і та ii схеми D є ідентичні етапам і та ii відповідно реакції, наведеної на схемі С.1, етапи реакції iii та iv відповідно.

Далі приготування сполук формули (1) та низки проміжних сполук за способами докладно описується у наступних прикладах.

Приклад 1

Етап і (схема А.1)

До 50мл сухого ацетонітрилу додають при кімнатній температурі в атмосфері азоту при перемішуванні: 4г (14,5ммоль) II, 2,7г (14,3ммоль) N-Вос-L-аланіну та 3,8г (18,4ммоль) DCC (діциклогексилкарбодііміду). Утворюється осад, який продовжують перемішувати усю ніч. Тонкошарова хроматографія реакційної суміші показує схожу на вісімку подвійну пляму, що містить два можливі діастереомери. Осад відфільтровують. До фільтрату додають близько 20г кремнезему та концентрують у вакуумі. Одержаний порошок уміщують на верхівку сухої колонки (SiO₂) та виконують елювання (елюент CH₂Cl₂/MeOH 98:2). Частина колонки, що містить два діастереомери, збирають та вмішують до MeOH. Суспензію фільтрують, осад ще раз промивають MeOH. Об'єднані фракції MeOH концентрують у вакуумі й одержаний осад вміщують до CH₂Cl₂, після чого сушать над

MgSO₄. Осушний агент видаляють фільтрацією, а розчинник випарюють у вакуумі, виділяючи близько 5г (80%) сирого продукту.

Етап ii (схема А.1):

5 5г (близько 10ммоль) сполуки з етапу i розчиняють при перемішуванні у 100мл розчину трифтороцтової кислоти/CH₂Cl₂/H₂O 70/25/5. Перемішування триває 2 години. Далі реакційну суміш концентрують у вакуумі, а осад вміщують до CH₂Cl₂. Одержаний розчин обробляють насиченим водним розчином K₂CO₃, промивають водою та розсоллом і сушать над MgSO₄.

Осушний агент видаляють фільтрацією, а розчинник випарюють у вакуумі, виділяючи близько 4г (майже 100%) сирого аміну.

Етап iii (схема А.1):

10 При кімнатній температурі в атмосфері азоту 0,50г (1,44ммоль) сирого аміну з етапу ii суспендують у 10мл ацетонітрилу при перемішуванні. Далі додають 0,26г (1,44ммоль) 2-адамантилізоціанату. Реакцію продовжують ще 2 години. До реакційної суміші додають близько 2г кремнезему та концентрують у вакуумі. Одержаний порошок уміщують до верху сухої колонки (SiO₂) та виконують елюювання (елюент EtOAc/петролейний етер 1/1). Частину колонки, що містить два діастереомери, збирають окремо та вмішують до MeOH. Одержані дві суспензії фільтрують нарізно, кожний з одержаних двох осадів промивають MeOH один раз. Для кожного діастереомеру відповідні фракції MeOH зливають разом і концентрують у вакуумі, після чого кожний осад вміщують до CH₂Cl₂ і потім сушать кожний осад над MgSO₄. Після видалення осушного агента та розчинника у вакуумі одержують дві тверді фази, кожна з яких містить один діастереомер: 0,16г А23 (21%), точка топлення 140-143°C, та 0,22г А24 (29%), точка топлення 145-148°C.

Примітка:

Сполука А12 одержана енантімерно чистою. Проміжну сполуку після етапу ii (схема А.1) розділяють на енантіомери, після чого провадять етап (схема А.2). Енантіомер (+)- А12 являє собою евтомер.

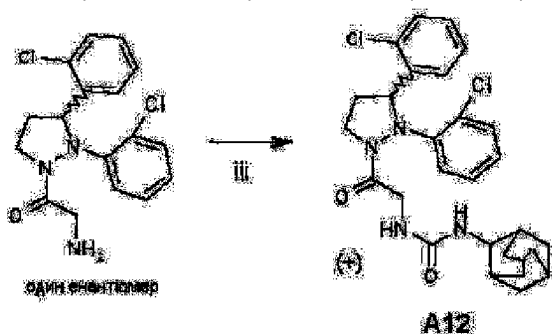


Схема А.2

Розділення енантіомерів проміжної сполуки після етапу ii (схема А.1) виконують на колонці Хіралсел CD (25x5см², 20мкм, елюент гексан/етанол 4:1).

Сполуки таблиці А одержують таким само чином:

40

45

50

55

60

65

Таблиця А						
R ₃ , R ₄ , R ₆ , R ₇ , S ₂ , S ₄ = H						
X, Y = N						
Сполука	піразолідин	R ₅	R ₅ '	YR ₇ A	примітка	Точка топлення
A1	I	H	H	1		Див. додаток 1
A2	II	H	H	1		Див. додаток 2
A3	II	H	H	2		Див. додаток 3
A4	III	H	H	3		153-5
A5	III	H	H	4		>220
A6	II	H	H	5		185-8
A7	II	H	H	4		120-5
A8	II	H	H	6		130-3
A9	III	H	H	6		195-8
A10	IV	H	H	7		241-2
A11	III	H	H	7		>280
A12	III	H	H	8	[α] +94	164-5
A13	II	H	H	8		135-40
A14	II	H	H	9		105-10
A15	III	H	H	8		168-71
A16	I	H	H	7		208-210
A17	II	H	H	7		115-120
A18	V	H	H	7		Див. додаток 4
A19	I	H	H	8		140-5

5
10
15

A20	III	Me	H	8	діастереомери	125-145
A21	III	Me	H	8		132-150
A22	I	H	H	10		Див. додаток 5
A23	II	Me	H	8	діастереомери	140-3
A24	II	Me	H	8		145-8
A25	II	Et	H	8	діастереомери	145-8
A26	II	Et	H	8		155-8
A27	II	nBut	H	8		122-5
A28	II	iBut	H	8		122-5
A29	II	H	H	10		Див. додаток 6
A30	VI	H	H	8		221-3
A31	X	H	H	8		208-210
A32	VIII	H	H	8		145-165
A33	II	nPr	H	8		110-130

Приклад 2

Етап iii (схема B.I)

20 0,20г (0,67ммоль) трифосгену розчиняють у 10мл сухого діхлорметану. До суміші додають розчин 0,70г (2,0ммоль) похідного піразолідину та 0,42мл (2,4ммоль) діізопропилетиламіну протягом 45 хвилин. Реакційну суміш безперервно перемішують. Далі до неї додають розчин 0,33г (2,0ммоль) метил-2-адамантиламіну та 0,42мл (2,4ммоль) діізопропилетиламіну в 5мл сухого діхлорметану протягом 5 хвилин. Реакційну суміш залишають на ніч, після чого випарюють розчинник у вакуумі. Осад занурюють до етилацетату, одержаний розчин обробляють 25 5% водним розчином NaHCO₃ та розсоллом відповідно. Органічну фазу відокремлюють і сушать над MgSO₄. Фільтрацією осушеного агента та видаленням розчинника у вакуумі одержують олію, яку піддають тонкошаровій колонковій хроматографії (SiO₂, елюент CH₂Cl₂/MeOH 99:1). Збирають фракції, що містять продукт, видаляють елюент у вакуумі та одержують олію, яка кристалізується при перемішуванні в діізопропилетері. Після фільтрації та сушки одержують 0,69г (вихід 64%) твердої сполуки B2 (точка топлення 184-186°C).

30 Примітка: Застосований метил-2-адамантиламін легко одержати стандартним методом відновлювального амінування, починаючи з 2-адамтанону та метиламінгідрохлориду, причому відновлювачем слугує NaBH(OAc)₃.

Сполуки з таблиці B готують таким само чином.

35
40
45

Таблиця B							
R ₃ , R ₄ , R ₅ , R _{5'} , S ₂ , S ₄ = H							
Сполука	піразолідин	X	Y	R ₆	R ₇	YR ₇ A	Точка топлення
B1	III	N	N	H	nPr	11	132-4
B2	III	N	N	H	Me	12	184-6
B3	III	N	N	Me	H	4	222-4
B4	III	N	N	H	Me	13	140-2
B5	III	N	O	H		14	110-2
B6	II	N	O	H		15	142-4
B7	II	N	O	H		14	135-8
B8	I	N	O	H		14	141-3
B9	I	N	O	H		15	151-4

Примітка: Потрібну проміжну сполуку після етапу ii (схема B.1) у випадку B3 (R₆=Me) можна приготувати подібно до етапів i та ii у схемі A.1.

Приклад 3

Етап i (схема C.1)

50 16г (160ммоль) бурштинового ангідриду розчиняють у сухому діетилетері. Потім додають з перемішуванням до розчину бурштинового ангідриду 44г (160ммоль) II, розчиненого у діетилетері. По закінченні додання реакційну суміш доводять до температури флегми й залишають на ніч. Утворений осад відфільтровують, осад двічі промивають діетилетером. Сушать на відкритому повітрі й одержують 45,6г (вихід 75%) потрібної проміжної сполуки.

Етап ii (схема C.1)

55 У атмосфері азоту 4,5г (12ммоль) проміжної сполуки з етапу i та 7,9г (61ммоль, 5г-екв) діізопропилетиламіну розчиняють у 50мл сухого CH₂Cl₂. Одержаний розчин доводять при перемішуванні до 4°C. Далі додають 0,90г (7,0ммоль) 1-гідроксі-7-аза-бензтриазолу та 4,20г (15ммоль) 2-хлор-1,3-діметилімідазолінігексафторфосфату. Потім до реакційної суміші додають 2,19г (15ммоль) 2-аміноадамтану і дають реагувати 1 годину при кімнатній температурі.

60 До реакційної суміші додають біля 4г кремнезему та концентрують у вакуумі. Одержаний порошок вміщують на суху колонку (SiO₂) й виконують елювання (елюент EtOAc/петролейний етер 1:1). Частину колонки, що містить продукт, збирають і вміщують до MeOH. Одержану суспензію фільтрують, осад промивають один раз MeOH. Фракції MeOH зливають і концентрують у вакуумі, осад вміщують до CH₂Cl₂, одержаний розчин сушать над MgSO₄. Після видалення осушеного агента та розчинника у вакуумі одержують 2,0г твердого C2 (вихід 32%), 65 точка топлення 192-195°C.

Етап Ні (схема С.1)

При перемішуванні в атмосфері азоту 6,0г (60ммолів) бурштинового ангідриду суспендують у 35мл толуолу. Потім додають 2,07г (18ммолів) N-гідроксісукциніміду, 0,73г (6ммолів) 4-діметиламінпіридину, 13,3г (18ммолів) сухого трет-бутанолу та 1,82г (18ммолів) триетиламіну. Суміш доводять до температури флегми й залишають на ніч. Охолоджують реакційну суміш та додають EtOAc. Одержаний розчин обробляють відповідно 10% водним розчином цитринової кислоти та розсоллом, після чого органічну фракцію сушать над MgSO₄. Після видалення осушного агента та розчинника вакуум-випарюванням залишається коричнева олія. Кристалізація з діетилетеру/гексану дає 4,4г (42%) цільового моноєфіру.

Етап ІV (схема С.1)

Реакцію виконують за методикою, описаною у [Synthesis (2000), p.1369-1371]. Монотретбутилефір бурштинової кислоти метилують у позиції 2 шляхом реакції з діізопропиламідом літію та метилйодидом у тетрагідрофурані при -78°C. Вихід монотретбутилефіру 2-метилбурштинової кислоти становить до 60%.

Етап N (схема С.1)

При перемішуванні 1,8г (9,8ммоль) монотретбутилефіру 2-метилбурштинової кислоти з етапу ІV розчинюють у 45мл сухого CH₂Cl₂, після чого доводять розчин до 4 °С. До одержаного розчину додають 0,9г (6,4ммоль) 1-гідроксі-7-аза-бензтриазолу та 4,0г (15ммолів) 2-хлор-1,3-діметилімідазолінійгексафторфосфату.

Наступне додання 4,1г (14ммолів) ІІІ не підвищує температури. Реакцію залишають продовжуватися всю ніч при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають біля 3г силікагелю (SiO₂) і концентрують її у вакуумі. Одержаний порошок вміщують на суху колонку (SiO₂) й виконують елюювання (елюент EtOAc/петролейний етер 1:4). Частину колонки, що містить продукт, збирають і вміщують до MeOH. Одержану суспензію фільтрують, осад промивають один раз MeOH. Фракції MeOH зливають і концентрують у вакуумі, осад вміщують до CH₂Cl₂, одержаний розчин сушать над MgSO₄. Після видалення осушного агента та розчинника випарюванням у вакуумі одержують 3г (вихід 66%) потрібної проміжної сполуки.

Етап VI (схема С.1)

Гідроліз третбутилефіру проміжної сполуки з етапу N виконують наступним чином: 3г (6,4ммоль) третбутилефіру розчинюють у 30мл сухого CH₂Cl₂, після чого додають по краплинах 10мл трифтороцтової кислоти. За 2 години реакція закінчується, реакційну суміш концентрують у вакуумі, осад розчиняють у невеличкій кількості діетилетеру, вміщують до верху короткої колонки (сухий SiO₂) та елюють діетилетером. Елюат, що містить продукт, концентрують у вакуумі, осад перемішують усю ніч у петролейному етері. Кристали відфільтровують, сушать на відкритому повітрі й одержують 2,1г (вихід 80%) потрібної проміжної сполуки.

Етап VII (схема С.1)

У атмосфері азоту 2,17г (5,3ммоль) проміжної сполуки з етапу VI та 4,7мл (27ммолів, 5,1г-екв) діізопропилетиламіну розчинюють у 25мл сухого CH₂Cl₂; одержаний розчин доводять до 4°C при перемішуванні. Після того додають 0,42г (3,1ммоль) 1-гідроксі-7-аза-бензтриазолу та 1,85г (6,6ммолів) 2-хлор-1,3-діметилімідазолінійгексафторфосфату. Далі до реакційної суміші додають 1,0г (6,6ммолів) 2-аміноадамантину і дають реагувати 1 годину при кімнатній температурі.

До реакційної суміші додають біля 4г кремнезему та концентрують у вакуумі. Одержаний порошок вміщують на суху колонку (SiO₂) й виконують елюювання (елюент EtOAc/петролейний етер 1:2). Частини колонки, що містять діастереомерні рацемати, збирають нарізно і вміщують до MeOH. Одержані дві суспензії фільтрують нарізно, кожний з двох осадів промивають MeOH один раз. Для кожного діастереомерного рацемату зливають відповідні фракції MeOH, концентрують у вакуумі, кожний осад окремо вміщують до CH₂Cl₂ і сушать відповідні розчини над MgSO₄. Після видалення осушного агента та розчинника у вакуумі одержують дві тверді фази, кожна з яких містить один з можливих діастереомерних рацематів: 1,08г С8 (вихід 37%) - активний рацемат, точка топлення 238-240°C, та 1,09г (вихід 37%) другого, фармакологічно не активного рацемату, точка топлення 125-130°C (у таблиці С не зазначений).

Сполуки за таблицею С одержують аналогічним чином:

Сполука	піразолідин	R	R ₇	YR ₇ A	Точка топлення
C1	III	H	H	8	210-2
C2	II	H	H	8	90-4
C3	II	H	H	7	230-2
C4	I	H	H	8	160-4
C5	I	H	H	7	198-202
C6	VII	H	H	7	208-210
C7	VII	H	H	8	215-7
C8	III	Me	H	8	238-240
C9	IX	H	H	8	147-150

Приклад 4

Етап ІІІ (схема D.1)

У атмосфері азоту 0,92г (4,9ммоль) проміжної сполуки з етапу ІІ та 4,4мл (25ммолів, 5,1г-екв)

діізопропілетиламіну розчинюють у 15мл сухого CH_2Cl_2 . Одержаний розчин доводять при перемішуванні до 4°C . Потім додають 0,45г (3,3ммоль) 1-гідроксі-7-аза-бензтриазолу та 2,1г (7,5ммоль) 2-хлор-1,3-діметилімідазолінігексафторфосфату. Далі до реакційної суміші додають 1,08г (7,2ммоль) 2-аміноадамантину і дають реагувати 1 годину при кімнатній температурі. Цю реакційну суміш використовують у наступному етапі iv.

Етап iv (схема D.1)

До реакційної суміші з етапу iii додають при перемішуванні 45мл сухого CH_2Cl_2 та 11мл (143ммоль) трифтороцтової кислоти. Перемішування триває 24 години. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, осад розчиняють у невеличкій кількості діетилетеру, вміщують до верху короткої колонки (сухий SiO_2) та елюють діетилетером. Елюат, що містить продукт, концентрують у вакуумі й одержують 0,87г (вихід 67% у два прийоми) потрібної проміжної сполуки.

Етап N (схема D.1)

0,87г (3,28ммоль) моноаміду метилбурштинової кислоти з етапу iv розчинюють у 15мл сухого CH_2Cl_2 і доводять розчин до 4°C . До розчину додають 0,3г (2,2ммоль) 1-гідроксі-7-аза-бензтриазолу та 1,40г (5,0ммоль) 2-хлор-1,3-діметилімідазолінігексафторфосфату. Наступне додання 1,33г (4,80ммоль) II не підвищує температури. Реакцію залишають продовжуватися всю ніч при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають біля 3г силікагелю (SiO_2) і концентрують її у вакуумі. Одержаний порошок вміщують на суху колонку (SiO_2) й виконують елювання (елюент EtOAc /петролейний етер 1:1).

Частини колонки, що містять діастереомерні рацемати, збирають нарízно і вміщують до MeOH. Одержані дві суспензії фільтрують нарízно, кожний з двох осадів промивають MeOH один раз. Для кожного діастереомерного рацемату зливають відповідні фракції MeOH, концентрують у вакуумі, кожний осад окремо вміщують до CH_2Cl_2 і сушать відповідні розчини над MgSO_4 . Після видалення осушного агента та розчинника у вакуумі одержують дві тверді фази, кожна з яких містить один з можливих діастереомерних рацематів: 0,31г (вихід 18%) неактивного рацемату (у таблиці D не зазначений), який плавиться при $90-95^\circ\text{C}$, твердне при 130°C і знову плавиться при $160-165^\circ\text{C}$, та 0,40г (вихід 23%) активного рацемату D1, який плавиться при $80-82^\circ\text{C}$, твердне при 100°C і знову плавиться при $125-128^\circ\text{C}$.

Сполуки за таблицею D одержують аналогічним чином:

Таблиця D						
$R_3, R_4, R_5, S_2, S_4 = H$						
$X=C, Y=N$						
Сполука	піразолідин	R_5	R_6	YR ₇ A	примітка	Точка топлення
D1	II	Me	H	8		80-2/125-8
D2	II	nBut	H	8	діастереомери	80-1/150-5
D3	II	nBut	H	8		210-2
D4	II	iBut	H	8		155-8
D5	II	Et	H	8	діастереомери	90-2/125-8
D6	II	Et	H	8		90-2/155-7

Приклад 5

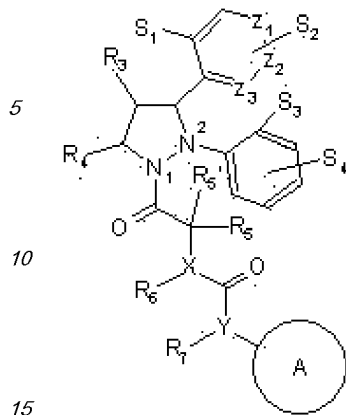
2,3-діарилпіразолідини I-X, що слугували вихідними матеріалами у вищенаведених прикладах 1-4, одержують наступним способом:

Етап i (схема 1)

Суміш 16,9мл оцтової кислоти та 2,3мл води охолоджують крижаною водою, після чого обережно додають 6,8мл концентрованої сірчаної кислоти. До охолодженого розчину додають з енергійним перемішуванням у атмосфері азоту 13,3г (82ммоль) 2-фторфенілгідразину малими порціями. До одержаного розчину додають порціями суміш 10,0г (82ммоль) 2-фторстиролу та 2,46г (82ммоль) параформальдегіду, утримуючи температуру нижче 25°C . Реакція займає тривалий час. Енергійне перемішування продовжують усю ніч при кімнатній температурі. При охолодженні доливають 50мл води, після чого двічі провадять екстракцію діетилетером. Водну фракцію підлучують 50% водним розчином NaOH, після чого двічі екстрагують діетилетером. Етерну фракцію тричі промивають водою та один раз розсолем, а за потреби сушать над MgSO_4 . Після фільтрації осушного агента та видалення розчинника у вакуумі одержують 16г (вихід 75%) сирі сироподібної олії. Олію не очищують, а зберігають у атмосфері азоту при -20°C , щоб запобігти окисленню піролідинового ядра.

Формула винаходу

1. Сполука формули (1)



де

S₁ - водень, галоген, гідрокси або алкокси (1-3C);

S₂ - водень або галоген;

S₃ - водень, галоген, гідрокси або алкокси (1-3C);

S₄ - водень, галоген або алкіл (1-6C), який може бути заміщений гідрокси, алкокси (1-3C), аміно, моно- або діалкіламіногрупою з 1-3 атомами С в алкільній групі (групах), SH або алкіл (1-3C);

X - азот або вуглець;

Y - азот або кисень, якщо X - азот, або азот, коли X - вуглець;

R₃ та R₄ незалежно один від одного - водень або алкіл (1-3C);

R₅ - водень або алкіл (1-6C), який може бути заміщений галогеном, CN, CF₃, гідрокси, алкокси (1-3C), сульфонілалкілом (1-3C), аміно, моно- або діалкіламіногрупою з 1-3 атомами С в алкільній групі (групах), коли X - вуглець чи азот, або R₅ - алкокси (1-6C), SH або S-алкіл (1-3C), коли X - вуглець;

R'₅ - водень або алкіл (1-3C);

R₆ - водень або алкіл (1-3C);

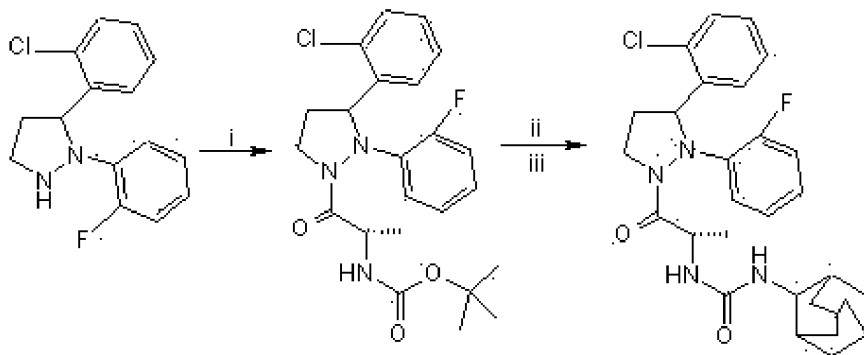
R₇ - водень або алкіл (1-3C);

R₅ та R₆ разом або R'₅ та R₆ разом можуть утворювати 3-7-членну циклічну групу, яка може бути заміщена нижчим алкілом, галогеном, CN або CF₃, а R₅+R'₅ разом можуть утворювати 3-7-членне кільце, а

Z₁, Z₂ та Z₃ - вуглець, або Z₁ - азот, а Z₂ та Z₃ - вуглець, або Z₁ та Z₃ - вуглець, а Z₂ - азот, або Z₁ та Z₂ - вуглець, а Z₃ - азот;

A - (полі)циклоалкільна система, що складається з 4-10-членних кілець, які можуть бути заміщені галогеном, CF₃, алкілом або алкокси (1-3C), CN, OH або SH, та її фармакологічно прийнятні солі.

2. Спосіб одержання сполуки, заявленої в п. 1, який відрізняється тим, що сполуку одержують за наступною схемою:



причому після етапу i утворюються два діастереомери, які після етапу iii можуть бути розділені колонковою хроматографією на енантімерно чисті діастереомери.

3. Фармацевтична композиція, що містить принаймні одну сполуку за п. 1 як діючу речовину.

4. Застосування сполуки, заявленої в п. 1, для приготування фармацевтичної композиції для лікування станів та хвороб, спричинених розладами у медійованій нейротензином передачі імпульсів.

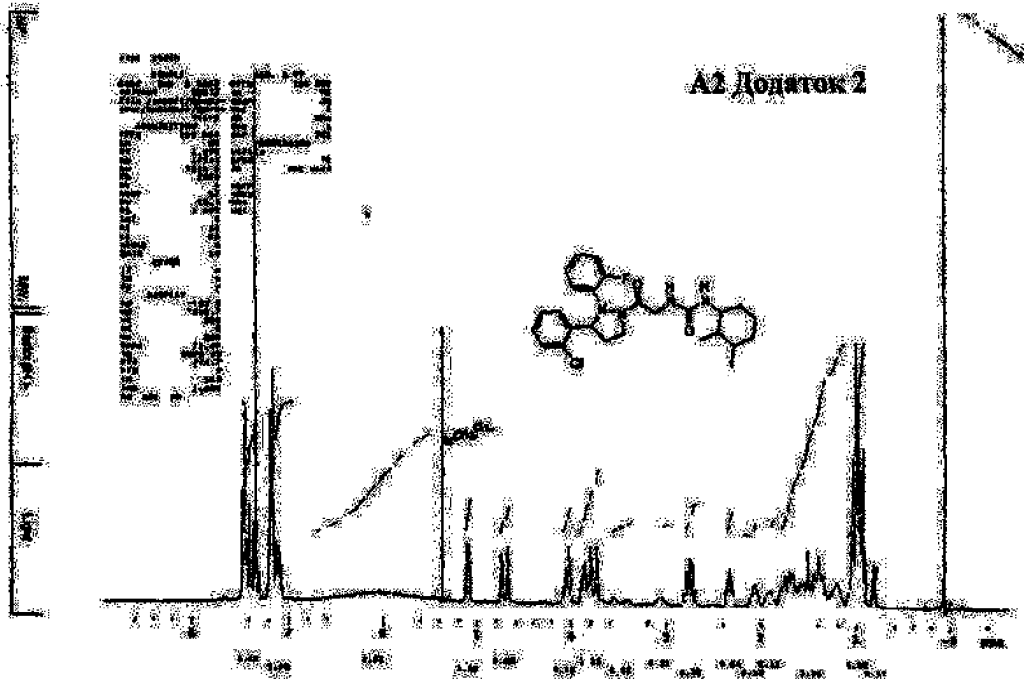
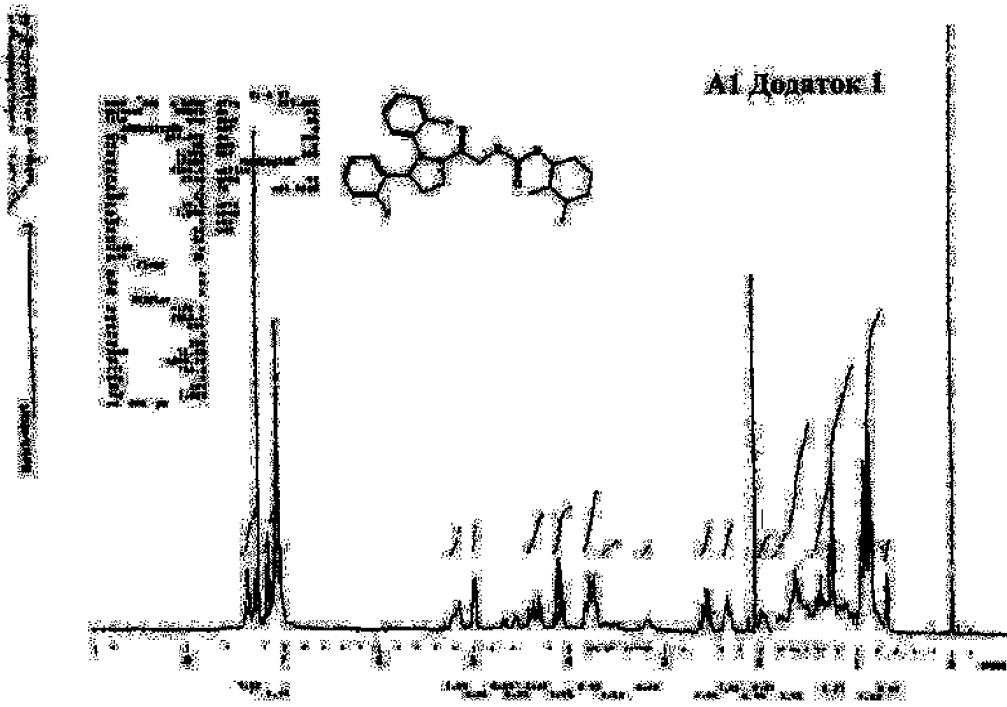
5. Застосування сполуки за п. 1 для приготування фармацевтичної композиції для лікування психозів.

6. Застосування сполуки за п. 1 для приготування фармацевтичної композиції для лікування хвороби Паркінсона.

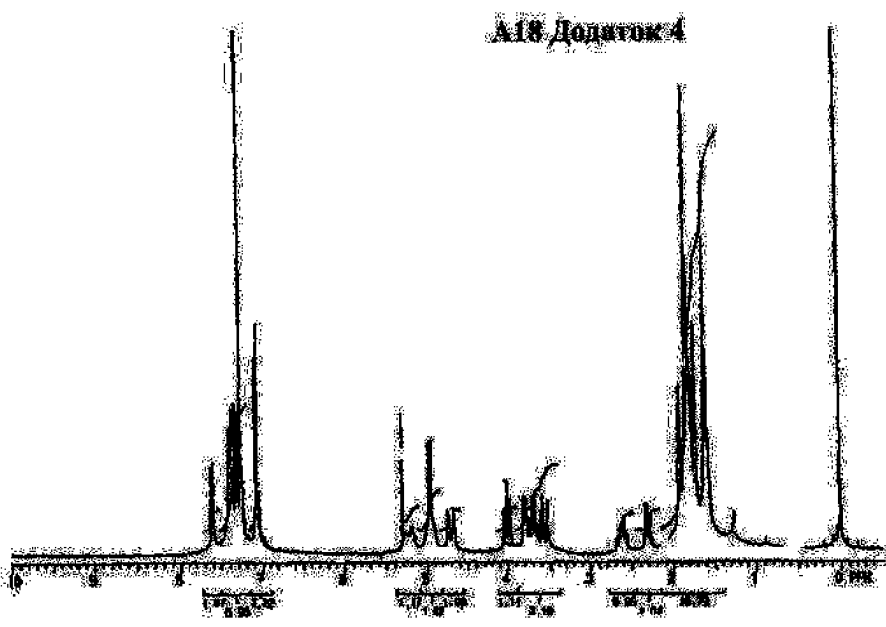
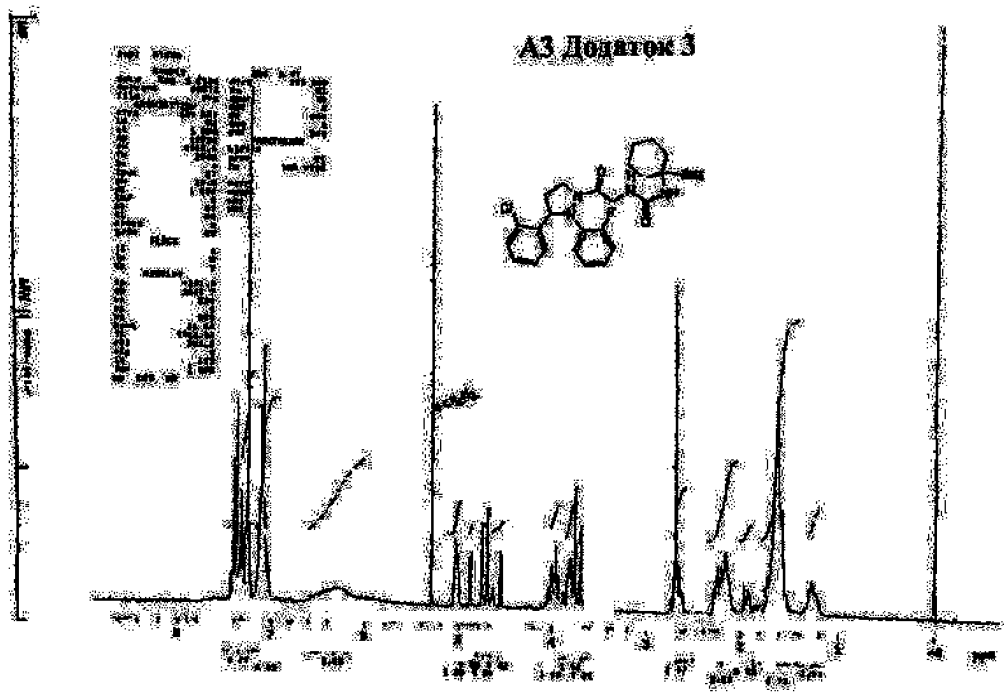
7. Застосування сполуки за п. 1 для приготування фармацевтичної композиції для лікування депресій.

8. Застосування сполуки за п. 1 для приготування фармацевтичної композиції для лікування станів збентеженості.

65

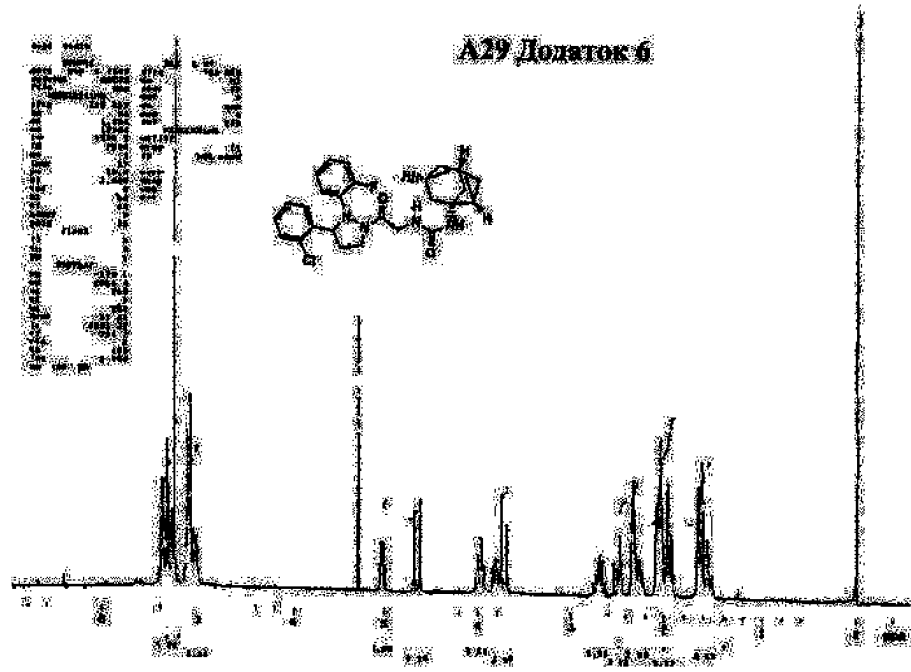
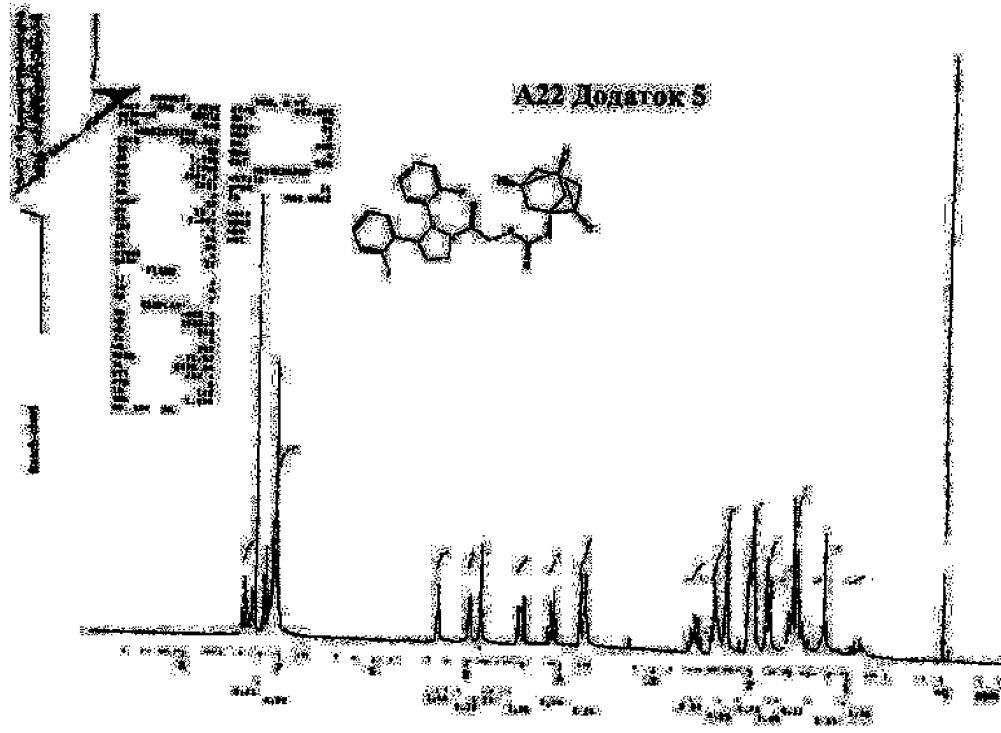


UA 77775 C2



UA 77775 C2

UA 77775 C2



UA 77775 C2

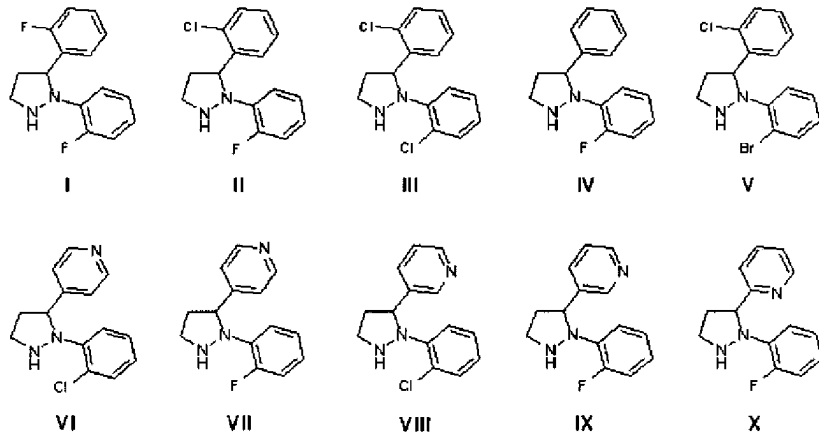


Fig.1

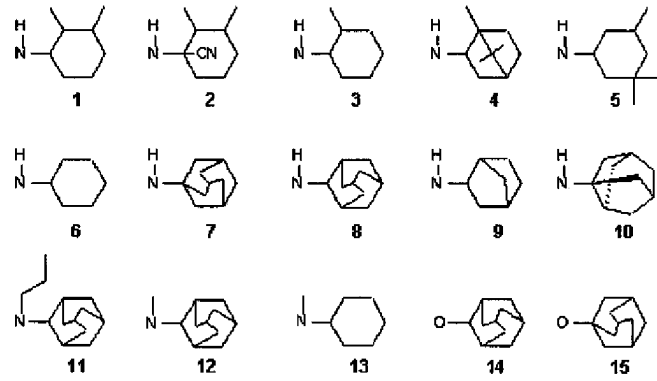


Fig.2

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 1, 15.01.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.