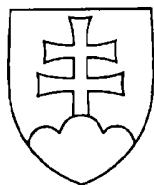


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 18. 3. 2002  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 01201062.5  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 22. 3. 2001  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: EP  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 7. 10. 2003  
Vestník ÚPV SR č.: 10/2003  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP02/03079  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO02/076949

(11), (21) Číslo dokumentu:

308-2003

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C07D231/06,  
C07D401/04,  
A61K 31/415,  
A61P 25/00

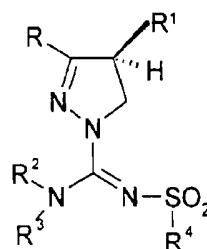
(71) Prihlasovateľ: SOLVAY PHARMACEUTICALS B. V., Weesp, NL;

(72) Pôvodca: Lange Josephus H. M., Weesp, NL;  
Kruse Cornelis G., Weesp, NL;  
Tipker Jacobus, Weesp, NL;  
Hoogendoorn Jan, Weesp, NL;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov: 4,5-Dihydro-1H-pyrazolové deriváty, ktoré majú CB<sub>1</sub>-antagonistickú účinnosť, spôsob ich prípravy a použitie

(57) Anotácia:  
4,5-Dihydro-1H-pyrazolové deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom R a R<sup>1</sup>, ktoré sú rovnaké alebo rôzne, znamenajú 3-pyridylovú skupinu alebo 4-pyridylovú skupinu, alebo fenylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná halogénom alebo metoxyskupinou, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup>, ktoré sú rovnaké alebo rôzne, znamenajú atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 uhlíkové atómy alebo dimetylaminoskupinu a R<sup>4</sup> znamená fenylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná 1 alebo 2 substituentmi zvolenými z množiny zahŕňajúcej atómy halogénov, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu a alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 uhlíkové atómy, s konfiguráciou S v polohe 4 svojho 4,5-dihydropyrazolového kruhu; ich tautoméry, prekurzory a soli; spôsob ich prípravy; farmaceutické prípravky, ktoré ako účinnú látku obsahujú deriváty podľa vynálezu a ich použitie. Enantioméry podľa vynálezu sú účinnejšími a selektívnejšími antagonistami kanabinoidného CB<sub>1</sub>-receptora ako zodpovedajúce R-enantioméry.



(I)

4,5-Dihydro-1H-pyrazolové deriváty, ktoré majú CB<sub>1</sub>-antagonistickú účinnosť, spôsob ich prípravy a ich použitie

### Oblasť techniky

Vynález sa týka skupiny nových enantiomérov 4,5-dihydro-1H-pyrazolových derivátov, ktoré majú konfiguráciu S v polohe 4 ich 4,5-dihydropyrazolového kruhu, spôsobov prípravy týchto zlúčenín a farmaceutických kompozícií obsahujúcich jednu alebo viac týchto zlúčenín ako účinnú látku.

### Doterajší stav techniky

Uvedené (4S)-4,5-dihydro-1H-pyrazoly sú účinnými CB<sub>1</sub>-receptorovými antagonistami (CB<sub>1</sub>-Cannabis-1) použiteľnými pri liečení psychiatrických alebo neurologických porúch.

Kanabinoidy sú obsiahnuté v indickom konope *Cannabis Sativa* L. a používali sa ako liečebné látky celé storočia (Mechoulam R., Feigenbaum J.J., Prog. Med. Chem. 1987, 24 159). Avšak až v poslednom desaťročí výskum v oblasti kanabinoidov získal základné informácie o kanabinoidných receptoroch a ich (endogénnych) agonistoch a antagonistoch. Tento objav a následné klonovanie dvoch rôznych podtypov kanabinoidných receptorov (CB<sub>1</sub> a CB<sub>2</sub>) stimulovali výskum nových kanabinoidných receptorových antagonistov (Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M., Nature 1993, 365, 61; Matsuda L.A., Bonner T.I., Cannabinoid Receptors, R.G., nakl. 1995, 117, Academic Press, Londýn).

Okrem toho sa začali výskumom kanabinoidných účinných látok zaoberať farmaceutické spoločnosti v rámci vývoja liekov na liečenie ochorení spojených s poruchami kanabinoidného systému. Široká distribúcia CB<sub>1</sub>-receptorov v mozgu v kombinácii so striktnou periférnou lokalizáciou CB<sub>2</sub>-receptorov robí z CB<sub>1</sub>-receptora veľmi zaujímavý molekulárny terč pre CNS-riadený výskum liečiv v oblasti ako psychiatrických, tak aj neurologických porúch

(Consroe P., *Neurobiology of Disease* 1998, 5, 534; Pop. E. *Curr. Opin. In CPNS Investigational Drugs* 1999, 1, 587; Greenberg D.A., *Drug News Perspect.* 1999, 12, 458).

Až doteraz sú známe tri typy rôznych CB<sub>1</sub>-receptorových antagonistov. Sanofi objavila ich diarylpyrazolové homológy ako CB<sub>1</sub>-receptorové antagonisy. Reprezentatívnym príkladom je SR-141716A, u ktorého v súčasnosti prebieha fáza II klinického výskumu v rámci psychotických porúch (Dutta A.K., Sard H., Ryan W., Razdan R.K., Compton D.R., Martin B.R., *Med. Chem. Res.* 1994, 5, 54; Lan R., Liu Q., Fan P., Kin S., Fernando S.R., McCallion D., Pertwee R., Makriyannis A., *J. Med. Chem.* 1999, 42, 769; Nakamura-Palacios E.M., Moerschbaecher J.M., Barker L.A., *CNS Drug Rev.* 1999, 5, 43). Ako CB<sub>1</sub>-receptorové antagonisy sa našli tiež aminoalkylindoly. Reprezentatívnym príkladom je lodopravadolín (AM-630), ktorý sa zaviedol v roku 1995. Tento AM-630 je CB<sub>1</sub>-receptorovým antagonistom, ktorý sa však niekedy správa ako slabý čiastočný agonista (Hosohata K., Quock R.M., Hosohata Y., Burkey T.H., Makriyannis A., Consroe P., Roeske W.R., Yamamura H.I., *Life Sc.* 1997, 61, PL115).

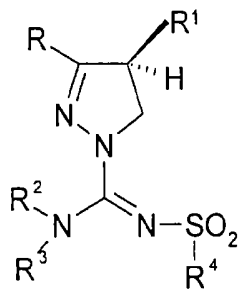
Nedávno výskumní pracovníci z Eli Lilly opísali aryl-aryl-substituované benzofurány ako selektívne CB<sub>1</sub>-receptorové antagonisy (napríklad LY-320135) (Felder C.C., Joyce K.E., Briley E.J., Glass M., Mackie K.P., Fahey K.J., Cullinan G.J., Hunden D.C., Johnson D.W., Chaney M.O.; Koppel G.A., Brownstein M.J., *Pharmacol. Exp. Ther.* 1998, 284, 291).

V poslednom čase sa ako kanabinoidné receptorové ligandy opísali 3-alkyl-5,5'-difenyylimidazolidíndióny, ktoré sa označili ako kanabinoidné antagonisy (Kanyonyo M., Govaerts S.J., Hermans E., Poupaert J.H., Lambert D.M., *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9, 2233). Je zaujímavé, že o mnohých CB<sub>1</sub>-receptorových antagonistoch sa uviedlo, že sa chovajú ako inverzné agonisy *in vitro* (Landsman R.S., Burkey T.H., Consroe P., Roeske W.R., Yamamura H.I., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 334, R1). Nedávno publi-

kované odborné revue poskytujú veľmi dobrý prehľad o súčasnom stave v oblasti výskumu kanabinoïdných látok (Mechoulam R., Hanus L., Fride E., Prog. Med. Chem. 1998, 35, 199; Lambert D.M., Curr. Med. Chem. 1999, 6, 635; Mechoulam R., Fride E., Di Marzo V., Eur. J. Pharmacol. 1998, 359, 1).

### Podstata vynálezu

Teraz sa s prekvapením zistilo, že nové enantioméry 4,5-dihydro-1*H*-pyrazolových derivátov, ktoré majú konfiguráciu *S* v polohe 4 ich 4,5-dihdropyrazolového kruhu, všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

R a R<sup>1</sup>, ktoré sú rovnaké alebo rôzne, znamenajú 3-pyridylovú skupinu alebo 4-pyridylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná halogénom alebo metoxyskupinou,

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup>, ktoré sú rovnaké alebo rôzne, znamenajú atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 uhľikové atómy alebo dimetylaminovú skupinu, a

R<sup>4</sup> znamená fenylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými z množiny zahŕňajúcej halogén, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 uhľikové atómy,

ako aj ich prekurzory, tautoméry a soli

sú oveľa účinnejšími a selektívnejšími antagonistami CB<sub>1</sub>-receptorov v porovnaní s ich zodpovedajúcimi *R*-enantiomérmi.

Vzhľadom na ich účinnú CB<sub>1</sub> antagonistickú aktivitu sú zlúčeniny podľa vynálezu vhodné na použitie pri liečení psychiatrických porúch, akými sú napríklad psychózy, stavy úzkosti, depresie, neschopnosť sústrediť sa, poruchy pamäti, nechutenstvo, obezita, neurologické poruchy, ako napríklad demencia, distónia, Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, Huntingtonova choroba, Touretov syndróm, cerebrálna ischemia, ako aj pri liečení bolestných stavov a ostatných CNS-chorôb zahŕňajúcich kanabinoidnú neurotransmisiu, a pri liečení gastrointestinálnych porúch a kardiovaskulárnych porúch.

Afinita zlúčenín podľa vynálezu ku kanabinoidným CB<sub>1</sub>-receptorom sa stanovila s použitím membránových preparátov z buniek ovárií čínskeho škrečka (CHO), do ktorých je stabilne transfekovaný ľudský kanabinoidný CB<sub>1</sub>-receptor spolu s [3H]CP-55 940 vo funkcii radioligandu. Po inkubácii čerstvo pripravených bunkových membránových preparátov s [3H]-ligandom a s pridaním alebo bez pridanía zlúčenín podľa vynálezu sa uskutoční oddelenie viazaného a voľného ligandu filtráciou cez filtre zo sklenených vlákien. Rádioaktivita zachytená na filtri sa odmeria s použitím scintilačnej kvapaliny.

Kanabinoidná CB<sub>1</sub>-antagonistická účinnosť zlúčenín podľa vynálezu sa stanovila funkčnými štúdiami s použitím buniek CHO, v ktorých sú stabilne exprimované kanabinoidné CB<sub>1</sub>-receptory. Adenylcykláza sa stimulovala s použitím forskolínu a merala kvantifikovaným množstvom akumulovaného cyklického AMP. Sprievodná aktivácia CB<sub>1</sub>-receptorov CB<sub>1</sub>-receptorovými agonistami (medzi ktoré patrí napríklad CP-55940 alebo (R)-WIN-55212-2) je schopná zoslabiť forskolínom indukovanú akumuláciu cAMP a to spôsobom závislým od koncentrácie. Táto CB<sub>1</sub>-receptorom sprostredkovaná odozva môže byť antagonizovaná CB<sub>1</sub>-receptorovými antagonistami, akými sú napríklad zlúčeniny podľa vynálezu.

Vynález sa týka ako izoméru *E*, tak aj izoméru *Z* a zmesi izomérov *E/Z* zlúčenín všeobecného vzorca I.

Uvedené zlúčeniny sa môžu previesť do foriem vhodných na podanie s použitím obvyklých postupov a pomocných látok a/alebo kvapalných alebo pevných nosičových materiálov.

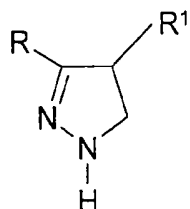
Zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré majú všeobecný vzorec III (pozri ďalej) sa môžu získať známymi spôsobmi, napríklad spôsobom a) opísaným v EP 0021505 alebo spôsobom b) opísaným v DE 2529689.

Racemické zlúčeniny podľa vynálezu je možné vhodne získať podľa nasledujúcej syntéznej schémy:

Syntézny postup A

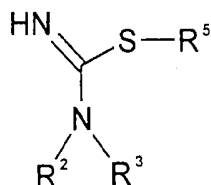
Stupeň 1 syntézneho postupu A

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca III



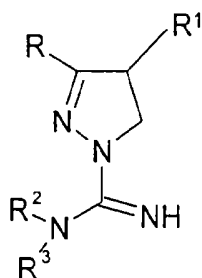
(III)

so zlúčeninou všeobecného vzorca IV



(IV)

v ktorom R<sup>5</sup> znamená nižšiu alkylovú skupinu, akou je napríklad 2-metyl-2-tiopseudomočovínová skupina, alebo s jej vhodnou soľou v prítomnosti zásady. Táto reakcia poskytuje 4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-karboxamidínový derivát všeobecného vzorca V



(V)

v ktorom majú všeobecné symboly skôr uvedené významy. Zlúčeniny všeobecného vzorca V, v ktorom R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> majú skôr uvedené významy pre všeobecný vzorec I, sú novými zlúčeninami.

Alternatívne sa zlúčenina všeobecného vzorca III uvedie do reakcie s takzvaným guanylačným činidlom. Príklady takých guanylačných činidiel sú 1H-pyrazol-1-karboxamidín a jeho soli (napríklad hydrochloridová soľ) a 3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín a jeho soli (napríklad nitrátová soľ). Táto reakcia poskytne karboxamidínový derivát všeobecného vzorca V.

Alternatívne sa zlúčenina všeobecného vzorca III uvedie do reakcie s takzvaným chráneným guanylačným činidlom. Príklady takých chránených guanylačných činidiel sú N-(benzyloxykarbonyl)-1H-pyrazol-1-karboxamidín, N-(terc-butoxykarbonyl)-1H-pyrazol-1-karboxamidín a N,N'-bis-(terc-butoxykarbonyl)-1H-pyrazol-1-karboxamidín. Táto reakcia po deprotekcii poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca V.

#### Stupeň 2 syntézneho postupu A

Zlúčenina všeobecného vzorca V sa uvedie do reakcie s prípadne substituovanou zlúčeninou R<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>X, kde R<sup>4</sup> má skôr uvedený význam a X znamená atóm halogénu. Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti zásady, akou je napríklad trietylamín, v aprotickom rozpúšťadle, akým je napríklad acetonitril.

#### Syntézny postup A1

Stupeň 1 syntézneho postupu A1

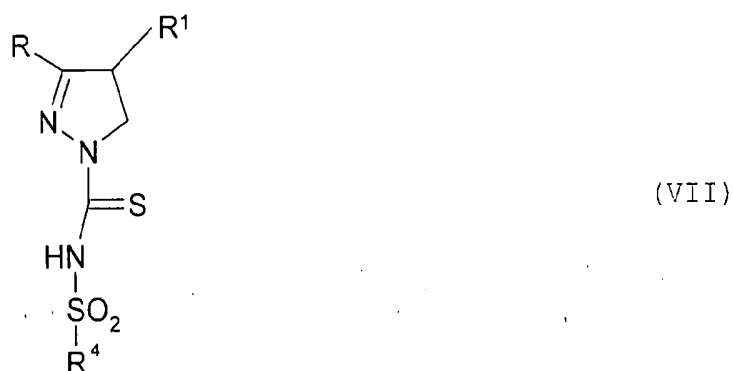
Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca III



s tioizokyanátovým derivátom všeobecného vzorca VI



Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, akým je napríklad acetonitril. Táto reakcia poskytuje tiokarboxamidový derivát všeobecného vzorca VII. Zlúčeniny všeobecného vzorca VII, v ktorom R, R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> majú skôr uvedené významy pre všeobecný vzorec I, sú novými zlúčeninami.



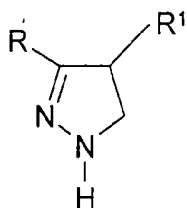
Stupeň 2 syntézneho postupu A1

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca VII s aminom v prítomnosti ortuťnatej soli, akou je napríklad HgCl<sub>2</sub>, poskytne zlúčeninu všeobecného vzorca I. Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v polárnom organickom rozpúšťadle, akým je napríklad acetonitril.

Syntézny postup A2

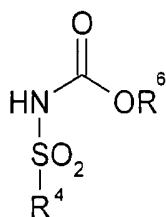
Stupeň 1 syntézneho postupu A2

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca III



(III)

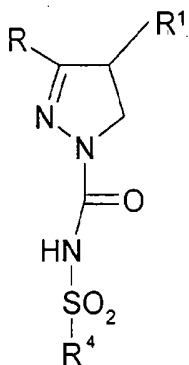
s karbamátesterovým derivátom všeobecného vzorca VIII



(VIII)

v ktorom  $R^6$  znamená nižšiu alkylovú skupinu, napríklad metylovú skupinu.

Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, akým je napríklad 1,4-dioxán. Táto reakcia poskytuje 4,5-dihydropyrazol-1-karboxamidový derivát všeobecného vzorca IX.



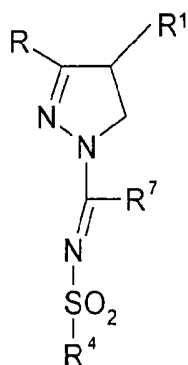
(IX)

Zlúčeniny všeobecného vzorca IX, v ktorom R,  $R^1$  a  $R^2$  majú skôr uvedené významy pre všeobecný vzorec I, sú novými zlúčeninami.

nami.

### Stupeň 2 syntézneho postupu A2

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca IX s halogenačným činidlom, akým je napríklad chlorid fosforečný, poskytuje 4,5-dihydropyrazol-1-karboximidoylhalogenidový derivát všeobecného vzorca X



(X)

v ktorom  $R^7$  znamená atóm halogénu, ako napríklad atóm chlóru. Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, akým je napríklad chlórbenzén. Zlúčeniny všeobecného vzorca X, v ktorom R,  $R^1$  a  $R^4$  majú významy uvedené skôr pre všeobecný vzorec I a v ktorom  $R^7$  znamená atóm halogénu, sú novými zlúčeninami.

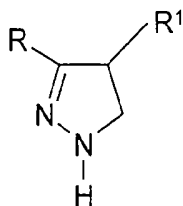
### Stupeň 3 syntézneho postupu A2

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca X s aminom, poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca I. Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, akým je napríklad dichlórmetán.

### Syntézny postup A3

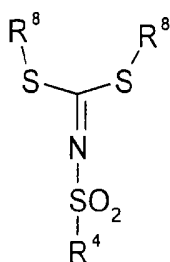
#### Stupeň 1 syntézneho postupu A3

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca III



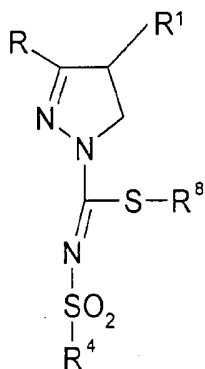
(III)

s dithioimidokarboesterovým derivátom všeobecného vzorca XI



(XI)

v ktorom  $R^8$  znamená alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 uhlíkové atómy. Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v polárnom organickom rozpúšťadle, akým je napríklad acetonitril. Reakcia poskytuje karboximidotioesterový derivát všeobecného vzorca XII



(XII)

Zlúčeniny všeobecného vzorca XII, v ktorom  $R$ ,  $R^1$  a  $R^4$  majú skôr uvedené významy pre všeobecný vzorec I a v ktorom  $R^8$  znamená alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 3 uhlíkové atómy, sú novými zlúčeninami.

Stupeň 2 syntézneho postupu A3

Reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XII s amínom, poskytuje

zlúčeninu všeobecného vzorca I. Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v polárnom organickom rozpúšťadle, akým je napríklad metanol.

V nasledujúcej časti opisu je vynález bližšie opísaný pomocou konkrétnych príkladov jeho uskutočnenia, pričom tieto príklady majú len ilustračný charakter a nijako neobmedzujú vlastný rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený definíciou patentových nárokov a obsahom opisnej časti.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Príklad 1

3-(4-Chlórphenyl)-4,5-dihydro-N-((4-fluórphenyl)sulfonyl)-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín

#### Časť A

Miešaná zmes 3-(4-chlórphenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazolu (5,13 g, 20,0 mmol), 2-metyl-2-tiopseudomočovina hydrojodidu (5,00 g, 23,0 mmol) a pyridínu (10 ml) sa zahrieva pri teplote 110°C počas jednej hodiny. Nechá sa stáť cez noc pri teplote miestnosti a potom sa pridá dietyléter a vylúčená zrazenina sa izoluje filtráciou. Táto zrazenina sa trikrát premyje dietyléterom a získa sa pevný produkt (9 g). Teplota topenia tohto produktu predstavuje asi 230°C. Tento pevný produkt sa rozpustí v metanole (20 ml). K získanému roztoku sa postupne pridá 2N roztok hydroxidu sodného (12 ml) a voda (200 ml). Vylúčená zrazenina sa izoluje filtráciou, dvakrát premyje dietyléterom a potom diizopropyléterom. Výsledný pevný produkt sa vysuší vo vákuu a získa sa 3-(4-chlórphenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín (5,1 g, 88% výťažok).

Teplota topenia: 187 až 189°C.

#### Časť B

K miešanej zmesi 3-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboxamidínu (0,50 g, 1,68 mmol) a 4-fluórfenylsulfonylchloridu (0,34 g, 1,75 mmol) v acetonitrile (10 ml) sa pridá *N,N*-dimetyl-4-aminopyridín (0,020 g, 0,175 mmol) a trietylamin (1 ml). Získaný roztok sa mieša pri teplote miestnosti počas 30 minút. Po pridani 2*N* roztoku hydroxidu sodného a extrakcii etylacetátom (400 ml) sa etylacetátová vrstva zahustí vo vákuu. Získaný surový zvyšok sa ďalej prečistí flash chromatografiou s použitím elučnej sústavy tvorenej najskôr zmesou petroléteru a dietyléteru v objemovom pomere 1:1 a potom etylacetátom. Po následnom zahustení vo vákuu sa získa 3-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-*N*-((4-fluórfenyl)sulfonyl)-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboximidín (0,55 g, 72% výtazok).

Teplota topenia: 214 až 215°C.

Analogickým spôsobom sa pripravlia zlúčeniny všeobecného vzorca I uvedené ďalej:

4,5-dihydro-*N*-((4-fluórfenyl)sulfonyl)-3-(4-metoxyfenyl)-4-(4-metoxyfenyl)-1*H*-pyrazol-1-karboxamidín,

teplota topenia: 155 až 156°C;

4,5-dihydro-3-(4-metoxyfenyl)-4-(4-metoxyfenyl)-*N*-((4-metoxyfenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-1-karboxamidín,

teplota topenia: 148 až 150°C;

3-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-*N*-((2,4,6-trimetylfenyl)sulfonyl)-1*H*-pyrazol-1-karboxamidín,

teplota topenia: 221 až 222°C.

Príklad 2

*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dimetyl-*N*<sup>2</sup>-((4-chlórfenyl)sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboxamidín

Časť A

Miešaná zmes 3-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazolu (12,0 g, 46,8 mmol), kyseliny [(4-chlórfenyl)sulfonyl]dithioimidouhličitej vo forme dimetylesteru (CAS: 13068-12-7) (9,20 g, 31,1 mmol) a trietylamínu (15 ml) v acetonitrile (200 ml) sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 20 hodín. Potom sa pridá ďalší podiel 4-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazolu (12,0 g, 46,8 mmol) a získaná zmes sa potom zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas ďalších 16 hodín. Po zahustení vo vákuu sa pridá dichlórmetán a získaný roztok sa dvakrát premyje vodou a potom vysuší nad bezvodým síranom sodným. Po filtrácii a odparení vo vákuu sa zvyšok ďalej prečistí flash chromatografiou s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou dietyléteru a petroléteru v objemovom pomere 1:1 a získa sa metylester kyseliny 4-(4-chlórfenyl)-N-((4-chlórfenyl)sulfonyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboximidotiovej (12,5 g, 80% výtazok vzťahnutý na dimetylester kyseliny [(4-chlórfenyl)sulfonyl]dithioimidouhličitej) vo forme amorfného pevného produktu.

#### Časť B

K miešanej zmesi metylesteru kyseliny 3-(4-chlórfenyl)-N-((4-chlórfenyl)sulfonyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboximidotiovej (4,20 g, 8,30 mmol) v metanole (75 ml) sa pridá dimetylamín (10 ml) a dichlórmetán (75 ml) a získaný roztok sa mieša pri teplote miestnosti počas 6 hodín. Po odparení vo vákuu a následnom prečistení flash chromatografiou s použitím elučnej sústavy tvorenej najskôr zmesou dietyléteru a petroléteru v objemovom pomere 1:1 a potom dietyléterom, sa získaný pevný produkt ďalej prečistí rekryštalizáciou z diizopropyléteru, pričom sa získa N<sup>1</sup>-dimetyl-N<sup>2</sup>-((4-chlórfenyl)sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín (2,63 g, 63% výtazok).

Teplota topenia: 182°C.

Analogickým spôsobom sa pripraví zlúčeniny všeobecného

vzorca I uvedené ďalej:

N-metyl-N'-((4-chlórfenyl)sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-  
-4-(3-pyridyl)-1H-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: 101 až 105°C;

N-metyl-N'-((4-chlórfenyl)sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-  
-4-(4-pyridyl)-1H-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: 112 až 115°C.

Príklad 3

N-Metyl-N'-((4-chlórfenyl)sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-  
-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín

Časť A

K roztoku metylesteru kyseliny N-((4-chlórfenyl)sulfonyl)-  
karbámovej (CAS: 34543-04-9) (2,99 g, 12,0 mmol) a pyridínu (4  
ml) v 1,4-dioxáne (20 ml) sa pridá 3-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-  
-4-fenyl-1H-pyrazol (3,39 g, 13,2 mmol) a získaná zmes sa mieša  
počas 4 hodín pri teplote 100°C. Po zahustení vo vákuu sa získa-  
ný zvyšok rozpustí v dichlórmetáne, získaný roztok sa postupne  
premyje vodou, 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej a vodou, vy-  
suší nad bezvodým síranom sodným, prefiltruje a nakoniec zahustí  
vo vákuu na objem 20 ml. Pridá sa metyl-terc-butyléter (60 ml)  
a získaný roztok sa zahustí znova na objem 20 ml. Vytvorené  
kryštály sa izolujú filtráciou a rekryštalizujú z metyl-terc-bu-  
tyléteru, pričom sa získa 3-(4-chlórfenyl)-N-((4-chlórfenyl)sul-  
fonyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamid (4,75 g, 76%  
výťažok).

Teplota topenia: 211 až 214°C.

Časť B

Zmes 3-(4-chlórfenyl)-N-((4-chlórfenyl)sulfonyl)-4,5-dihyd-

ro-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboxamidu (3,67 g, 7,75 mmol) a chlór-ridu fosforečného (1,69 g, 8,14 mmol) v chlórbenzéne (40 ml) sa zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas jednej hodiny. Po dôkladnom zahustení vo vákuu sa vytvorený N-((4-chlór-fenyl)sulfonyl)-3-(4-chlór-fenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboximidoylchlorid suspenduje v dichlórmetáne a uvedie do reakcie s chladným metylamínom (1,5 ml). Po miešaní pri teplote miestnosti počas jednej hodiny sa zmes zahustí vo vákuu. Získaný zvyšok sa nechá vykryštalizovať z dietyléteru, pričom sa získa N-metyl-N'-((4-chlór-fenyl)sulfonyl)-3-(4-chlór-fenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboxamidín (2,29 g, 61% výtťažok).  
Teplota topenia: 96 až 98°C (za rozkladu).

Analogickým spôsobom sa pripravia zlúčeniny všeobecného vzorca I uvedené ďalej:

N-metyl-N'-((3-chlór-fenyl)sulfonyl)-3-(4-chlór-fenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: 156 až 160°C;

N-propyl-N'-((4-fluór-fenyl)sulfonyl)-3-(4-chlór-fenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: 129 až 138°C;

N-(2-propyl)-N'-((4-fluór-fenyl)sulfonyl)-3-(4-chlór-fenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: 110 až 112°C;

N-(2-propyl)-N'-((4-chlór-fenyl)sulfonyl)-3-(4-pyridyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: amorfná;

N<sup>1</sup>-etyl-N<sup>1</sup>-metyl-N<sup>2</sup>-((4-chlór-fenyl)sulfonyl)-3-(4-chlór-fenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: 184°C;

N<sup>1</sup>-etyl-N<sup>1</sup>-metyl-N<sup>2</sup>-((4-fluórfenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-  
-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: 173 až 176°C;

N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetyl-N<sup>2</sup>-((4-(trifluórmetyl) fenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-  
-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: 195 až 196°C;

N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetyl-N<sup>2</sup>-((3-metylfenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-4,5-  
-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: 195 až 198°C;

N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetyl-N<sup>2</sup>-((3-metoxifyfenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-4,5-  
-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: 204 až 206°C;

N-etyl-N'-((4-chlórfenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-  
-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: amorfná;

N-dimetylamino-N'-((4-chlórfenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-4,5-  
-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: 155 až 159°C;

N-metyl-N'-((4-trifluórmetyl) fenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-  
-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: amorfná;

N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-dimetyl-N<sup>2</sup>-((2-metylfenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-4,5-  
-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: 148 až 151°C;

N-metyl-N'-((2,4-difluórfenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-4,5-di-  
hydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín,  
teplota topenia: 85°C.

## Príklad 4

(-)-(4S)-N-Metyl-N'-((4-chlórphenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórphenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín

(-)-(4S)-N-Metyl-N'-((4-chlórphenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórphenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín (7,16 g, 0,0147 mol) ( $[\alpha]^{25}_D = -150^\circ\text{C}$ ,  $c = 0,01$ , MeOH) (teplota topenia: 169 až 170°C) sa získal chirálnou chromatografickou separáciou racemického N-metyl-N'-((4-chlórphenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórphenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidínu (18g, 0,037 mol) s použitím kolóny Chiralpak AD a 20  $\mu\text{m}$  chirálnej stacionárnej fázy. Mobilná fáza je tvorená zmesou hexánu a etanolu v objemovom pomere 80:20 a 0,1% hydroxidu amónneho (25% vodný roztok).

Analogickým spôsobom sa zo zodpovedajúcich racemátov pripravili ďalej uvedené opticky čisté zlúčeniny:

(-)-(4S)-N-etyl-N'-((4-chlórphenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórphenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín,  
 ( $[\alpha]^{25}_D = -126^\circ$ ,  $c = 0,01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  
 teplota topenia: 172 až 175°C,  
 stacionárna fáza: Chiralcel OD,  
 mobilná fáza: zmes heptánu a 2-propanolu v objemovom pomere 85:15;

(-)-(4S)-N-Dimetylamino-N'-((4-chlórphenyl) sulfonyl)-3-(4-chlórphenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1H-pyrazol-1-karboxamidín,  
 ( $[\alpha]^{25}_D = -132^\circ$ ,  $c = 0,01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  
 teplota topenia: 218 až 224°C,  
 stacionárna fáza: Chiralcel OD,  
 mobilná fáza: zmes heptánu a 2-propanolu v objemovom pomere 85:15;

(-)-(4S)-N-metyl-N'-((4-(trifluórmetyl) fenyl) sulfonyl)-3-(4-

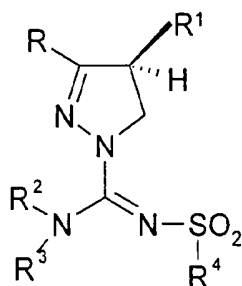
-chlórfenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboxamidín,  
( $[\alpha]_D^{25}$ ) =  $-131^\circ$ ,  $c = 0,01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  
teplota topenia:  $157$  až  $160^\circ\text{C}$ ,  
stacionárna fáza: Chiracel OD,  
mobilná fáza: zmes heptánu a 2-propanolu v objemovom pomere  
 $85:15$ ;

(-)-(4*S*)- $\text{N}^1, \text{N}^1$ -dimetyl- $\text{N}^2$ -((2-metylfenyl)sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboxamidín,  
( $[\alpha]_D^{25}$ ) =  $-88^\circ$ ,  $c = 0,01$ , MeOH),  
teplota topenia: amorfná,  
stacionárna fáza: Chiralpak AD,  
mobilná fáza: etanol;

(-)-(4*S*)- $\text{N}$ -metyl- $\text{N}'$ -((2,4-difluórfenyl)sulfonyl)-3-(4-chlórfenyl)-4,5-dihydro-4-fenyl-1*H*-pyrazol-1-karboxamidín,  
( $[\alpha]_D^{25}$ ) =  $-129^\circ$ ,  $c = 0,01$ , MeOH),  
teplota topenia: amorfná,  
stacionárna fáza: Chiralpak,  
mobilná fáza: metanol.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Enantiomér s konfiguráciou *S* v polohe 4 jeho 4,5-dihydropyrazolového kruhu zlúčeniny všeobecného vzorca I.



(I)

v ktorom

R a R<sup>1</sup>, ktoré sú rovnaké alebo rôzne, znamenajú 3-pyridylovú skupinu alebo 4-pyridylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná halogénom alebo metoxyskupinou,

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup>, ktoré sú rovnaké alebo rôzne, znamenajú atóm vodíka, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 uhlíkové atómy alebo dimethylaminoskupinu, a

R<sup>4</sup> znamená fenylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná 1, 2 alebo 3 substituentami zvolenými z množiny zahŕňajúcej halogén, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 3 uhlíkové atómy,

a jeho tautoméry, prekursori a soli.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená 4-chlórfenylovú skupinu, R<sup>1</sup> znamená fenylovú skupinu, R<sup>2</sup> znamená atóm vodíka, R<sup>3</sup> znamená metylovú skupinu a R<sup>4</sup> znamená 4-chlórfenylovú skupinu, a jej soli.

3. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu podľa nároku 1 ako účinnú látku.

4. Spôsob prípravy farmaceutických kompozícií, v y z n a č u - j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina podľa nároku 1 uvedie do formy vhodnej na podanie.

5. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m, že sa racemická zmes zlúčeniny všeobec- ného vzorca I rozdelí na ľavotočivý a pravotočivý enantiomér.

6. Zlúčenina podľa nároku 1 na použitie na liečenie psychiatric- kých porúch, akými sú napríklad psychózy, stavy úzkosti, depre- sie, neschopnosť sústrediť sa, poruchy pamäti a chuti do jed- la, obezita, a neurologických porúch, akými sú Parkinsonova cho- roba, demencia, distónia, Alzheimerova choroba, epilepsia, Hun- tingtonova choroba, Touretteov syndróm, ischémie, bolesti a os- tatných ochorení centrálnej nervovej sústavy zahŕňajúcich kana- binoidnú neurotransmisiu.

7. Zlúčenina podľa nároku 1 na použitie na liečenie gastrointes- tinálnych porúch zahŕňajúcich kanabinooidnú neurotransmisiu.

8. Zlúčenina podľa nároku 1 na použitie na liečenie kardiovasku- lárnych porúch zahŕňajúcich kanabinooidnú neurotransmisiu.