

(21), (22) Заявка: 20040402981, 17.09.2002

(24) Дата начала действия патента: 15.12.2006

(30) Приоритет: 21.09.2001 EP 01203849.3

(46) Дата публикации: 15.12.2006A61K 31/194
20060101AFI20051220RMUA A61K
31/415 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/4155
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/4439 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/454
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/4545 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/4725
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/496 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/5377
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/541 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/55
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/551 20060101ALI20051220RMUA
A61P 1/04
20060101ALI20051220RMUA A61P
1/08 20060101ALI20051220RMUA
A61P 1/12
20060101ALI20051220RMUA A61P
1/14 20060101ALI20051220RMUA
A61P 3/04
20060101ALI20051220RMUA A61P
3/10 20060101ALI20051220RMUA
A61P 9/00
20060101ALI20051220RMUA A61P
9/10 20060101ALI20051220RMUA
A61P 11/06
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/00 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/02
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/08 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/14
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/16 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/18
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/22 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/24
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/28 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/30
20060101ALI20051220RMUA A61P
27/06 20060101ALI20051220RMUA
A61P 29/00
20060101ALI20051220RMUA A61P
31/04 20060101ALI20051220RMUA
A61P 31/12
20060101ALI20051220RMUA A61P
35/00 20060101ALI20051220RMUA
A61P 43/00
20060101ALI20051220RMUA C07D
231/06 20060101ALI20051008RMUA
C07D 401/04
20060101ALI20051008RMUA C07D
401/12 20060101ALI20051008RMUA
C07D 403/06
20060101ALI20051220RMUA C07D
403/12 20060101ALI20051220RMUA
C07D 409/04
20060101ALI20051008RMUA

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4,5-ДИГИДРО-1Н-ПИРАЗОЛА С ВЫРАЖЕННОЙ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ



(19) **UA** (11) **77 441** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(86) Заявка PCT:
PCT/EP02/10435, 20020917

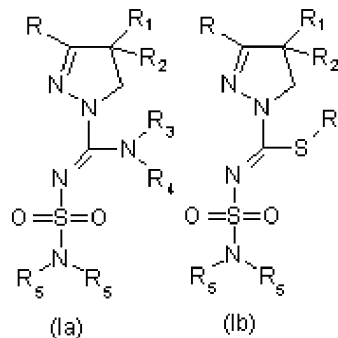
(72) Изобретатель:
Крузе Корнелис Г., NL,
Ланге Йозефус Х.М., NL,
Типкер Якобус, NL,
Герреманс Арнольдус Г.Й., NL,
ван Стьювенберг Герман Г., NL

(73) Патентовладелец:
СОЛЬВЕ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ Б.В., NL

АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ РЕЦЕПТОРОВ СВ-1, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ),
ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕН

(57) Реферат:

Изобретение относится к группе новых производных 4,5-дигидро-1Н-пиразола, являющихся сильнодействующими антагонистами рецепторов каннабиноидов (СВ₁), которые можно применять для лечения болезней, связанных с расстройствами каннабиноидной системы. Соединения имеют общую формулу (Ia) или (Ib), значения радикалов R и R₁-R₇ приведены в описании. Изобретение относится также к способам получения указанных соединений и фармацевтических композиций, которые содержат одно или несколько таких соединений в качестве действующего вещества.



Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 12, 15.12.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

(21), (22) Application: 20040402981, 17.09.2002

(24) Effective date for property rights: 15.12.2006

(30) Priority: 21.09.2001 EP 01203849.3

(46) Publication date: 15.12.2006A61K 31/194
20060101AFI20051220RMUA A61K
31/415 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/4155
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/4439 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/454
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/4545 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/4725
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/496 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/5377
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/541 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/55
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/551 20060101ALI20051220RMUA
A61P 1/04
20060101ALI20051220RMUA A61P
1/08 20060101ALI20051220RMUA
A61P 1/12
20060101ALI20051220RMUA A61P
1/14 20060101ALI20051220RMUA
A61P 3/04
20060101ALI20051220RMUA A61P
3/10 20060101ALI20051220RMUA
A61P 9/00
20060101ALI20051220RMUA A61P
9/10 20060101ALI20051220RMUA
A61P 11/06
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/00 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/02
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/08 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/14
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/16 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/18
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/22 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/24
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/28 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/30
20060101ALI20051220RMUA A61P
27/06 20060101ALI20051220RMUA
A61P 29/00
20060101ALI20051220RMUA A61P
31/04 20060101ALI20051220RMUA
A61P 31/12
20060101ALI20051220RMUA A61P
35/00 20060101ALI20051220RMUA
A61P 43/00
20060101ALI20051220RMUA C07D
231/06 20060101ALI20051008RMUA
C07D 401/04
20060101ALI20051008RMUA C07D
401/12 20060101ALI20051008RMUA
C07D 403/06
20060101ALI20051220RMUA C07D
403/12 20060101ALI20051220RMUA
C07D 409/04
20060101ALI20051008RMUA

U A 7 7 4 4 1 C 2

U A 7 7 4 4 1 C 2

(54) 4,5-DIHYDRO-1H-PYRAZOLE DERIVATIVES AS POTENT CB₁ RECEPTOR ANTAGONISTS, METHODS FOR



(19) **UA** (11) **77 441** (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**

(86) PCT application:
PCT/EP02/10435, 20020917

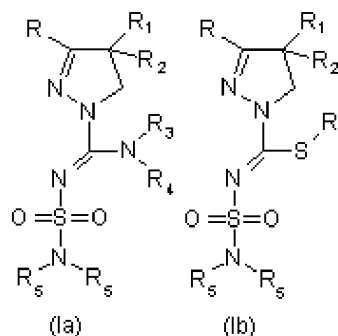
(72) Inventor:
KRUSE CORNELIS G., NL,
LANGE JOSEPHUS H. M., NL,
Tipcker Jacobus, NL,
HERREMANS ARNOLDUS H.J., NL,
VAN STUIVENBERG HERMAN H., NL

(73) Proprietor:
SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V., NL

THEIR PREPARATION (VARIANTS), INTERMEDIATE, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHOD FOR ITS PREPARATION

(57) Abstract:

The present invention relates to a group of novel 4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives which are potent cannabinoid (CB₁) receptor antagonists with utility for the treatment of diseases connected with disorders of the cannabinoid system. The compounds have the general formula (Ia) or (Ib) wherein the symbols have the meanings given in the specification. The invention also relates to methods for the preparation of these compounds, and to pharmaceutical compositions containing one or more of these compounds as an active component.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 12, 15.12.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040402981, 17.09.2002

(24) Дата набуття чинності: 15.12.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 21.09.2001 EP 01203849.3

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.12.2006A61K

31/194 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/415
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/4155 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/4439
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/454 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/4545
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/4725 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/496
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/5377 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/541
20060101ALI20051220RMUA A61K
31/55 20060101ALI20051220RMUA
A61K 31/551
20060101ALI20051220RMUA A61P
1/04 20060101ALI20051220RMUA
A61P 1/08
20060101ALI20051220RMUA A61P
1/12 20060101ALI20051220RMUA
A61P 1/14
20060101ALI20051220RMUA A61P
3/04 20060101ALI20051220RMUA
A61P 3/10
20060101ALI20051220RMUA A61P
9/00 20060101ALI20051220RMUA
A61P 9/10
20060101ALI20051220RMUA A61P
11/06 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/00
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/02 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/08
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/14 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/16
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/18 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/22
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/24 20060101ALI20051220RMUA
A61P 25/28
20060101ALI20051220RMUA A61P
25/30 20060101ALI20051220RMUA
A61P 27/06
20060101ALI20051220RMUA A61P
29/00 20060101ALI20051220RMUA
A61P 31/04
20060101ALI20051220RMUA A61P
31/12 20060101ALI20051220RMUA
A61P 35/00
20060101ALI20051220RMUA A61P
43/00 20060101ALI20051220RMUA
C07D 231/06
20060101ALI20051008RMUA C07D
401/04 20060101ALI20051008RMUA
C07D 401/12
20060101ALI20051008RMUA C07D
403/06 20060101ALI20051220RMUA
C07D 403/12
20060101ALI20051220RMUA C07D

U A 7 7 4 4 1 C 2

U A 7 7 4 4 1 C 2



(19) **UA** (11) **77 441** (13) **C2**

(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

409/04

20060101ALI20051008RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/EP02/10435, 20020917

(72) Винахідник(и):

Крузе Корнеліс Г., NL,
Ланге Йозефус Х.М., NL,
Тіпкер Якобус, NL,
Герреманс Арнольдус Г.Й., NL,
ван Стюйвенберг Герман Г., NL

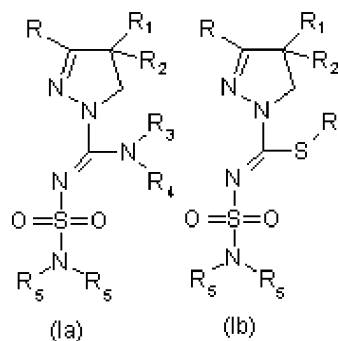
(73) Власник(и):

СОЛЬВЕ ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ Б.В., NL

(54) ПОХІДНІ 4,5-ДИГІДРО-1Н-ПІРАЗОЛУ З СИЛЬНОДІЮЧОЮ АНТАГОНІСТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ ЩОДО РЕЦЕПТОРІВ СВ-1, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується групи нових похідних 4,5-дигідро-1Н-піразолу, що є сильнодіючими антагоністами рецепторів канабіноїдів (СВ₁), які можна застосовувати для лікування хвороб, пов'язаних з розладами канабіноїдної системи. Сполуки мають загальну формулу (Ia) або (Ib), значення радикалів R та R₁-R₇ наведені в описі. Винахід стосується також способів одержання зазначених сполук та фармацевтичних композицій, які містять одну або кілька таких сполук як діючу речовину.



UA 77 441 C2

UA 77 441 C2

Опис винаходу

Винахід стосується групи нових енантіомерів похідних 4,5-дигідро-1Н-піразолу, що мають S-конфігурацію у 4-й позиції 4,5-дигідропіразольного кільця, способів одержання таких сполук та фармацевтичних композицій, що містять одну або кілька таких сполук у якості діючих речовин.

Зазначені (S)-4,5-дигідро-1Н-піразоли є сильнодіючими антагоністами рецепторів канабіноїду (CB₁) і можуть використовуватися для лікування психічних та нервових розладів, пов'язаних з нейротрансмісією канабіноїду.

Канабіноїди знаходяться у індійських коноплях *Cannabis sativa* L й використовуються у медицині протягом століть [Mechoulam R., Fegenbaum J.J. // Prog. Med. Chem. – 1987. – 24. – P. 159]. Втім, лише в останньому десятиріччі досліді канабіноїдів висвітлили ключові дані щодо рецепторів канабіноїдів та їхніх (ендогенних) агоністів та антагоністів. Відкриття та наступне клонування двох різних підтипів рецепторів канабіноїдів (CB₁) та CB₂) стимулювали пошуки нових антагоністів рецепторів канабіноїдів [Munro S. et al. // Nature. – 1993. – 365. – P. 61; Matsuda L.A., Bonner T.L., Cannabinoid Receptors / Pertwee R.G. Ed. – London: Academic Press, 1995. – 117 p.]. Крім того, фармацевтичні фірми зацікавилися розробкою ліків для хвороб, пов'язаних з розладами канабіноїдної системи Велике поширення рецепторів CB₁ у мозку поряд з суворо периферійною локалізацією рецепторів CB₂ робить рецептори CB₁ дуже привабливою молекулярною мішенню для розробки спрямованих на ЦНС ліків від психічних та нервових розладів [Consroe P. // Neurobiology of Disease. – 1998. – 5. – P. 534; Pop E. // Curr. Opin. in CPNS Investigational Drugs. – 1999. – 1. – P. 587; Greenberg D.A. // Drug News Perspect. – 1999. – 12. – P. 458; Pertwee R.G. // Progress in Neurobiology. – 2001. – 63. – P. 569]

Наразі відомі кілька типів антагоністів рецепторів CB₁. Фірма "Санофі" встановила, що деякі з її діарилпіразолів діють як селективні антагоністи рецепторів CB₁. Прикладом може бути SR-141716A, який зараз проходить другу фазу клінічних випробувань проти психічних розладів [Dutta A.K. et al. // Med. Chem. Res. – 1994. – 5. – P. 54; Lan R. et al. // J. Med. Chem. – 1999. – 42. – P. 769; Nakamura-Palacios E.M. et al. // CNS Drug Rev. – 1999. – 5. – P. 43]. CP-272871 - це похідне піразолу, подібне до SR-141716A, але менш сильнодіюче й менш селективне до підтипів рецепторів CB₁, ніж SR-141716A [Meschler J.P. et al. // Biochem. Pharmacol. – 2000. – 60. – P. 1315]. Встановлено, що антагоністами рецепторів CB₁ є аміноалкіліндоли

Прикладом є іодоправодолін (AM-630), впроваджений 1995р. AM-630 є антагоністом рецепторів CB₁, але іноді поводитьься як частковий агоніст [Hosohata K. et al. // Life Sc. – 1997. – 61. – P. PL115]. Пізніше дослідники фірми "Елі Лілі" описали арил-ароїлзаміщені бензофурани як селективні антагоністи рецепторів CB₁ (наприклад, LY-320135) [Felder C.C. et al. // Pharmacol. Exp. Ther. – 1998. – 284. – P. 291]. Нещодавно з'явилися повідомлення, що 3-алкіл-5,5'-діфенілмідазоліндіони - це ліганди рецепторів канабіноїдів з ознаками антагонізму до канабіноїдів [Капуноуо М. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1999. – 9. – P. 2233]. Фірма "Авентіс-Фарма" заявила аналоги діарилметиленазетидину як антагоністи рецепторів CB₁ [FR, 2783246]. Трициклічні піразоли заявлені фірмою "Санофі-Синтелабо" як антагоністи CB₁ [WO, 0132663]. Цікаво, що багато з антагоністів рецепторів CB₁ поведуться як зворотні агоністи in vitro [Landsman R.S. et al. // Eur. J. Pharmacol. – 1997. – 334. – P. R1]. В останніх публікаціях містяться непогані огляди сучасного стану досліджень у галузі канабіноїдів [Mechoulam R. et al. // Prog. Med. Chem. – 1998. – 35. – P. 199; Lambert D.M. // Curr. Med. Chem. – 1999. – 6. – P. 635; Mechoulam R. et al. // Eur. J. Pharmacol. – 1998. – 359. – P.1; Williamson E.M., Evans F.J. // Drugs. – 2000. – 60. – P. 1303; Pertwee R.G. // Addiction Biology. – 2000. – 5. – P. 37; Robson P. // Br. J. Psychiatry. – 2001. – 178. – P. 107; Pertwee R.G. // Prog. Neurobiol. – 2001. – 63. – P. 569; Goya P., Jagerovic N. // Exp. Opin. Ther. Patents. – 2000. – 10. – P. 1529; Pertwee R.G. // Gut. – 2001. – 48. – P. 859].

Нами несподівано виявлено, що сильнодіючий та селективний антагонізм до рецепторів канабіноїдів CB₁ виявляють нові похідні 4,5-дигідро-1Н-піразолу формули (Ia) або (Ib), їхні пролікарські форми, таутомери та солі

де:

- R та R₁ незалежно являють собою феніл, тієніл або іридій, групи яких можуть бути заміщені 1, 2 або 3 однаковими або різними заміниками Y з групи C₁₋₃-алкіл або алкоксі, гідроксі, галоген, трифторметил, трифторметиліо, трифторметоксі, нітро, аміно, моно- або діалкіл(C₁₋₂)-аміно, моно- або діалкіл(C₁₋₂)-амідо, (C₁₋₃)-алкілсульфоніл, діметил-сульфамідо, C₁₋₃-алкілоксикарбоніл, карбоксил, трифторметилсульфоніл, ціано, карбамоїл, сульфамоїл та ацетил, або R та/або R₁ представляють нафтил;

- R₂ являє собою водень, гідроксі, C₁₋₃ алкоксі, ацетилоксі або пропіонилкоксі,

- R₃ являє собою атом водню або розгалужену чи нерозгалужену C₁₋₈ алкільну групу або C₁₋₇ циклоалкільну групу, причому алкільна або циклоалкільна група може бути заміщена гідроксігрупою;



де:

- R та R₁ незалежно являють собою феніл, тієніл або іридій, групи яких можуть бути заміщені 1, 2 або 3 однаковими або різними заміниками Y з групи C₁₋₃-алкіл або алкоксі, гідроксі, галоген, трифторметил, трифторметиліо, трифторметоксі, нітро, аміно, моно- або діалкіл(C₁₋₂)-аміно, моно- або діалкіл(C₁₋₂)-амідо, (C₁₋₃)-алкілсульфоніл, діметил-сульфамідо, C₁₋₃-алкілоксикарбоніл, карбоксил, трифторметилсульфоніл, ціано, карбамоїл, сульфамоїл та ацетил, або R та/або R₁ представляють нафтил;

- R₂ являє собою водень, гідроксі, C₁₋₃ алкоксі, ацетилоксі або пропіонилкоксі,

- R₃ являє собою атом водню або розгалужену чи нерозгалужену C₁₋₈ алкільну групу або C₁₋₇ циклоалкільну групу, причому алкільна або циклоалкільна група може бути заміщена гідроксігрупою;

- R_4 являє собою атом водню або розгалужений чи нерозгалужений C_{1-8} алкіл, C_{3-8} циклоалкіл, C_{2-10} гетероалкіл, C_{3-8} неароматичний гетероциклоалкіл або C_{4-10} неароматичну гетероциклоалкілалкілну частину, причому такі частини можуть містити один або кілька гетероатомів з групи (O, N, S) і бути заміщені кетогрупою, трифторметильною групою, C_{1-3} алкільною групою, гідроксі, аміно, моноалкіламіно- або діалкіламіногрупою або атомом фтору, або ж R_4 являє собою аміно, гідроксі, феноксі чи бензилоксигрупу, або ж R_4 являє собою розгалужену чи нерозгалужену C_{1-8} алкоксі, C_{3-8} алкеніл, C_{5-8} циклоалкеніл або C_{6-9} циклоалкеналкіл групу, які можуть містити атом сірки, азоту або кисню, кетогрупу або $-SO_2-$ групу, і зазначені C_{1-8} алкоксі, C_{3-8} алкеніл, C_{5-8} циклоалкеніл або C_{6-9} циклоалкеніалкіл групи можуть бути заміщені гідроксигрупою, трифторметильною групою, аміно-групою, моноалкіламін-групою або діалкіламіногрупою або атомом фтору, або ж R_4 являє собою феніл, бензил, піридил, тієніл, піридилметил або фенетилгрупу, у яких ароматичні кільця можуть бути заміщені 1, 2 або 3 заміниками Y, де Y має значення, наведені вище, або

- R_4 являє собою групу NR_8R_9 за умови, що R_3 є атомом водню або метилгрупою, тоді як R_8 та R_9 є однакові або різні й являють собою C_{1-4} алкіл або C_{2-4} трифторалкіл, або ж R_8 та R_9 разом з атомом водню, до якого вони прив'язані, утворюють насичену або ненасичену гетероциклічну частину, яка має від 4 до 8 атомів у кільці, і ця гетероциклічна частинка може містити атом кисню або сірки, кетогрупу або $-SO_2-$ групу, або додатковий атом азоту, причому насичена або ненасичена гетероциклічна частинка може бути заміщена C_{1-4} алкілгрупою або R_3 та R_4 разом з атомом азоту, до якого вони прив'язані, утворюють насичену або ненасичену, моноциклічну або біциклічну гетероциклічну частину з 4-10 атомами у кільці, причому зазначена гетероциклічна частинка може містити один або більше гетероатомів з групи (O, N, S), або кетогрупу, або $-SO_2-$ групу й може бути заміщена C_{1-4} алкіл, гідроксі-алкіл, феніл, тієніл, піридил, аміно, моноалкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, моноалкіламіно, діалкіламіно, аміноалкіл, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл або гексагідро-1H-азепініл групою;

- R_5 та R_6 незалежно один від одного являють собою атом водню, або розгалужену чи нерозгалужену C_{1-8} алкілну чи алкенільну групу, причому такі групи можуть містити один або кілька гетероатомів з групи (O, N, S), кетогрупу, або $-SO_2-$ групу й можуть бути заміщені гідроксі або аміногрупою, або ж R_5 та R_6 незалежно один від одного являють собою C_{3-8} циклоалкілну групу або C_{3-8} циклоалкенільну групу, які можуть містити один або кілька гетероатомів з групи (O, N, S), або $-SO_2-$ групу, й ці групи можуть бути заміщені гідроксигрупою, алкіл (C_{1-3}), $-SO_2-$ групою, кетогрупою, аміногрупою, моно-алкіламіногрупою (C_{1-3}), або діалкіламіногрупою (C_{1-3}), або R_5 являє собою нафтильну або фенільну групу, причому фенільна група може бути заміщена 1, 2 або 3 заміниками Y, де Y має значення, наведені вище, за умови, що R_6 являє собою атом водню, або розгалужену чи нерозгалужену алкілну групу (C_{1-5}), причому алкілна група може містити один або кілька гетероатомів з групи (O, N, S), або $-SO_2-$ групу й алкілна група може бути заміщена гідроксі, кето або аміногрупою, або R_5 та R_6 разом з атомом азоту, до якого вони прив'язані, утворюють моноциклічну, біциклічну або трициклічну алкілну чи алкенільну групу, яка може містити кільцеві гетероатоми з групи (O, N, S), кетогрупу, або SO_2 групу, і ця моноциклічна, біциклічна або трициклічна алкілна чи алкенільна група може бути заміщена гідроксигрупою, алкіл (C_{1-3}), SO_2 групою, кетогрупою, аміногрупою, моно-алкіламіногрупою (C_{1-3}), діалкіламіногрупою (C_{1-3}), піролідинілгрупою або піперидинілгрупою, причому моноциклічна, біциклічна або трициклічна алкілна чи алкенільна група може містити анельовану фенільну групу, яка, у свою чергу, може бути заміщена 1 або 2 заміниками Y, де Y має значення, наведені вище;

- R_7 являє собою розгалужений або нерозгалужений C_{1-3} алкіл.

У сполуках формули (Ia) та (Ib) присутній принаймні один центр хіральності (у позиції C_4 4,5-дігідро-1H-піразольної частини). Винахід охоплює усі рацемати, суміші діастереомерів та окремі стереоізомери сполук, що мають формули (Ia) або (Ib) Особливо цікаві серед сполук формули (Ia) або (Ib) ті, що мають абсолютну стереоконфігурацію у позиції C_4 4,5-дігідро-1H-піразольної частини, як видно з формул (Ia*) та (Ib*).

Сполукам за винаходом можна надати форму, придатну для введення до організму, відомими способами за допомогою допоміжних речовин та/або рідких чи твердих носіїв.

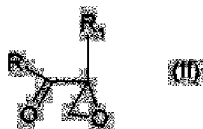
Завдяки потужній антагоністичній активності до CB_1 сполуки за винаходом можуть використовуватися для лікування психічних розладів, як от психози, збентеженість, депресія, дефіцит уваги, розлади пам'яті та апетиту, опасистість, алкоголізм, гіперсексуальність, наркозалежність, нервових розладів, як от недоумство, дистонія, м'язова еластичність, дрижавка, травматичне пошкодження мозку, інсульт, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, епілепсія, хвороба Гантінгтона, синдром Турета, церебральна ішемія, церебральна апоплексія, черепно-мозкова травма, пошкодження хребта, нейрозапалювальні хвороби, бляшковий склероз, вірусний енцефаліт, хвороб, пов'язаних з демієлінізацією, а також для лікування болів, включаючи невропатичні больові прояви, та інших хвороб, що пов'язані з нейротрансмісією канабіноїдів, як от септичний шок, глаукома, рак, діабет, блювання, нудота, астма, респіраторні захворювання, шлунково-кишкові розлади, виразка шлунку, діарея та серцево-судинні розлади.

Спорідненість сполук за винаходом до рецепторів канабіноїдів CB_1 визначалася за допомогою препаратів клітинних мембран яєчників китайського хом'яка (ЯКХ), до яких стабільно трансфектувався людський рецептор канабісу CB_1 у сполученні з $[^3H]CP-55940$ в якості радіоліганду Після інкубації свіжо приготованих препаратів клітинних мембран з $[^3H]$ -лігандом, з додаванням сполук за винаходом або без, зв'язані та вільні ліганди відокремлювали на фільтрах зі скловолокна. Радіоактивність на фільтрі вимірювали рідинним сцинтиляційним лічильником.

Антагоністична активність сполук за винаходом щодо CB_1 канабіноїдів визначалася функціональними дослідженнями за допомогою клітин ЯКХ, у яких були постійно виражені людські рецептори CB_1 канабіноїдів. Аденилілциклазу стимулювали форсколіном та вимірювали квантифікацією циклічного АМФ, що накопичився.

Супутня активація рецепторів CB_1 агоністами рецепторів CB_1 (наприклад, CP-55940 або (R)-WIN-55212-2) може придушувати ініційоване форсколіном накопичення цАМФ у залежності від концентрації. Ця викликана рецепторами CB_1 реакція може придушуватися антагоністами рецепторів CB_1 , наприклад, сполуками за винаходом.

Проміжні сполуки формули (II) можна одержувати відомими способами, наприклад [Francotte E., Tong Z. // Chem. Abstr. – 126. – 213598; Rempfler H., Kunz W. // Chem. Abstr. – 113. – 40432; Rempfler H., Kunz W. // Chem. Abstr. – 107. – 217473].



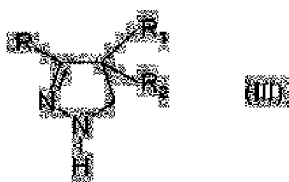
Проміжні сполуки формули (III), де R_2 - водень, можна одержувати способами відомими, наприклад, з [EP, 0021506; DE, 2529689; Grosscurt A..C. et al. // J. Agric. Food. Chem. – 1979. – 27(2). – P. 406].

Проміжні сполуки формули (III), де R_2 - гідроксігрупа, можна одержувати реакцією сполуки формули (II) з гідразинном або гідразингідратом. Цю реакцію переважно здійснюють в органічному розчиннику, як от етанол, одержуючи сполуку формули (III), де R_2 – гідроксігрупа.

Синтезувати сполуки за винаходом можна декількома варіантами.

Варіант синтезу А

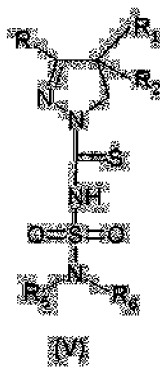
Етап 1. Реакція сполуки формули (III)



зі сполукою формули (IV)

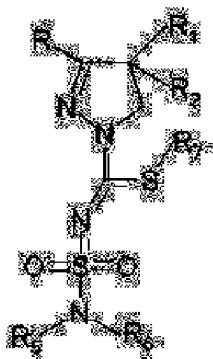


Реакцію переважно ведуть в органічному розчиннику, наприклад, діхлорметані, з одержанням сполуки формули (V), у якому R_1, R_2, R_5 та R_6 мають значення, наведені вище. Ця сполука є новою.



Етап 2. Реакція сполуки формули (V) зі сполукою R_7-X , де X - вихідна група, наприклад, йодид, а R_4 має значення, наведене вище для сполуки (Ib), дає сполуку формули (Ib).

5



10

15

(Ib)

Реакцію переважно ведуть у присутності основи, наприклад, триетиламіну.

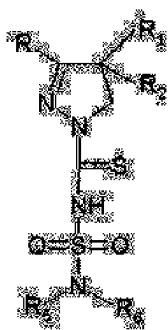
Етап 3. Реакція сполуки формули (Ib) з аміном формули HNR_3R_4 , де R_3 та R_4 мають вищенаведені значення, подібно до способу, що описаний у [Synth. Commun. – 1996. - 26(23). – P. 4299]. Ця реакція дає сполуку формули (Ia).

20

Варіант синтезу А1

Етап 1. Реакція сполуки формули (V)

25



30

(V)

35

з аміном формули HNR_3R_4 , де R_3 та R_4 мають вищенаведені значення, у присутності солі ртуті (II), дає сполуку формули (Ia).

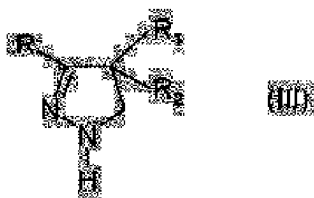
Реакцію переважно ведуть в органічному розчиннику, як от ацетонітрил, подібно до способу, що описаний у [Synth. Commun. – 1996. - 26(23). – P.4299].

40

Варіант синтезу А2

Етап 1. Реакція сполуки формули (III)

45

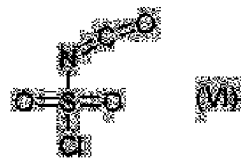


(III)

50

з похідним ізоціанату формули (VI), з наступною обробкою аміном формули HNR_5R_6 .

55



(VI)

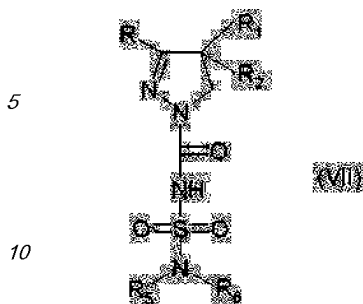
60

Реакцію переважно ведуть в органічному розчиннику, як от діхлорметан, з одержанням сполуки формули (VII).

65

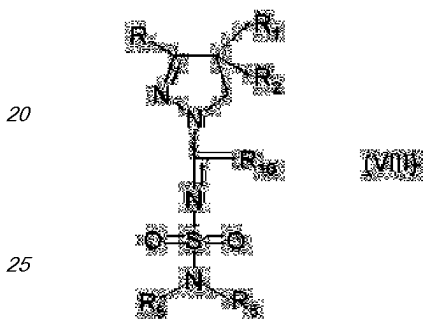
U A 7 7 4 4 1 C 2

U A 7 7 4 4 1 C 2



Сполуки формули (VII), де R, R₁, R₂, R₅ та R₆ мають вищенаведені значення для формули (Ia), є новими.

15 Етап 2. Реакція сполуки формули (VII) з галогенуючим агентом, як, наприклад, PCl₅, дає сполуку формули (VIII)



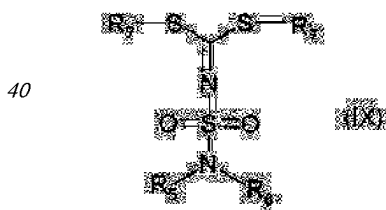
де: R₁₀ - атом галогену, наприклад, хлору. Реакцію переважно ведуть в інертному органічному розчиннику, як от хлорбензол.

30 Сполуки формули (VIII), де R, R₁, R₂, R₅ та R₆ мають вищенаведені значення для формули (Ia), а R₁₀ - атом галогену, є новими.

Етап 3. Реакція, переважно в інертному органічному розчиннику, як от діхлорметан, сполуки формули (VIII) з аміном формули HNR₃R₄, де R₃ та R₄ мають вищенаведені значення, дає сполуку формули (Ia).

Варіант синтезу А3

35 Етап 1. Реакція сполуки формули (III) зі сполукою формули (IX)



дає сполуку формули (Ib) [Chem. Ber. – 1966. – 99. – P. 2885; Chem. Ztg. – 1984. - 108(12). – P. 404].

Приготування сполук ілюструється наступними прикладами

Приклад 1. Приготування

3-(4-хлорфеніл)-N'-(((етил)пропиламін)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідину

50 Частина А. До розчину 5,98г (25,4ммоль) ((етил)пропиламін)сульфонілізоціанату в сухому діхлорметані в атмосфері азоту додають з перемішуванням 6,52г (25,4ммоль) 3-(4-хлорфеніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразолу. Після 90хв. перемішування одержаний розчин концентрують у вакуумі та очищують колонковою хроматографією (CH₂Cl₂, силікагель, R_f ~0,45). Отриману тверду фазу перекристалізують з діетилетеру й одержують 6,57г (вихід 56%) 3-(4-хлорфеніл)-N'-(((етил)пропиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-тіокарбоксамиду. Точка топлення 144-146°C.

55 Частина В.. До суспензії 2,32г (5ммоль) 3-(4-хлорфеніл)-N'-(((етил)пропиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-тіокарбоксамиду в 20мл ацетонітрилу додають з перемішуванням 4мл холодного метиламіну. До одержаного розчину додають розчин 1,5г HgCl₂ у 10мл ацетонітрилу. Одержану чорну суспензію перемішують 4год. Осад видаляють фільтрацією.. Фільтрат концентрують у вакуумі, розчиняють у діхлорметані й послідовно промивають водним розчином 0,5N NaOH та водою, сушать над Na₂SO₄, відфільтровують та концентрують у вакуумі. Одержану олію кристалізують з діетилетеру і мають 1,78г 3-(4-хлорфеніл)-N'-(((етил) пропиламін)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідину (вихід 77%) Точка топлення 129-131°C.

Аналогічним чином одержують інші сполуки формули (Ia):

2.

65 3-(4-хлорфеніл)-N'-(((етил)метиламін)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.

- Точка топлення 112-115°C.
3.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-N-(2-гідроксіетил)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.
- 5 Точка топлення 104-106°C.
4.
3-(4-хлорфеніл)-N-(2-гідроксіетил)-N'-(((етил)метиламін))сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Мас-спектрометрія (ESI+): 490MH⁺.
5.
10 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-N-(2-морфолін-4-іл)етил)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Мас-спектрометрія (ESI+): 547MH⁺.
6.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-(2-морфолін-4-іл)етил)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Аморфний.
- 15 7.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-N-(2-діметиламін)етил)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Мас-спектрометрія (ESI+): 505MH⁺.
8.
20 3-(4-хлорфеніл)-N-(3-діметиламін)пропил)-N'-((діметиламін))сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Аморфний.
9.
3-(4-хлорфеніл)-N-(2-піперидін-1-іл)етил)-N'-((піперидін-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Мас-спектрометрія (ESI+): 557MH⁺.
10.
25 3-(4-хлорфеніл)-N-(2-морфолін-4-іл)етил)-N'-((піперидін-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Мас-спектрометрія (ESI+): 559MH⁺. Точка топлення 174-176°C.
11.
3-(4-хлорфеніл)-N-(2-діметиламін)етил)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Аморфний.
- 30 12.
3-(4-хлорфеніл)-N-(2-діетиламін)етил)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Аморфний.
13.
35 3-(4-хлорфеніл)-N-(3-діметиламін)пропил)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Мас-спектрометрія (ESI+): 519MH⁺.
14.
3-(4-хлорфеніл)-N-(2-діетиламін)етил)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин геміфумарат. Точка топлення 182-185°C.
- 40 15.
3-(4-хлорфеніл)-N-(2-діметиламін)етил)-N'-((піперидін-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Аморфний.
16.
3-(4-хлорфеніл)-N-(2-діетиламін)етил)-N'-((піролідін-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Аморфний.
- 45 17.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-N-(1-метилпіперидін-4-іл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Аморфний.
18.
50 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-(2-гідроксіетил)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 123-126°C.
19. 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-N-1-Метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Аморфний. R_f~0,4 (діетилетер).
20.
55 3-(4-хлорфеніл)-N'-((етил)пропиламін)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 129-131°C.
21.
3-(4-хлорфеніл)-N-метил-N'-((піролідін-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Аморфний. R_f~0,3 (МТБЕ).
- 60 22.
3-(4-хлорфеніл)-N-метил-N'-((метил)пропиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 132-134°C.
23.
3-(4-хлорфеніл)-N,N-діметил-N'-((піролідін-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Аморфний. R_f~0,25 (МТБЕ).
- 65 24.

3-(4-хлорфеніл)-N-метил-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 175-177°C.

25.

5 3-(4-хлорфеніл)-N'-((гексагідро-1H-азепин-1-іл)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Аморфний.

26. 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діпропиламін)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 141-142°C.

27.

10 3-(4-хлорфеніл)-N'-((ізопропил)метиламін)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 134-136°C.

28.

3-(4-хлорфеніл)-N-метил-N'-((октагідроазоцин-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 165-168°C.

15 29. 3-(4-хлорфеніл)-N-етил-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Аморфний.

30. 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 166-168°C.

Приклад

31.

Приготування

20 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-пропил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин

Частина А. До розчину 1,73мл (20ммоля) хлорсульфоніл ізоціанату в 20мл сухого діхлорметану дуже повільно додають з перемішуванням розчин 5,13г (20ммоля) 3-(4-хлорфеніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразолу в 125мл сухого діхлорметану при -5°C. Після 30хв. перемішування реакційної суміші дають досягти кімнатної температури й перемішують ще 2год. Після охолодження до 0°C додають 5мл рідкого діметиламіну, одержаний розчин перемішують 1годину при 0°C і 2год. при кімнатній температурі. Розчин промивають водою, фільтрують на фільтрі Гіфло і концентрують у вакуумі. Випарювальна хроматографія (МТБЕ, R_f ~0,3) дає 4,75г (вихід 58%) 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксаміду. Точка топлення 210-212°C

Частина

В.

Суміш

1,47г

(3,62ммоля)

30 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксаміду з 0,80г (3,84ммоля) пентахлориду фосфору в 20мл хлорбензолу нагрівають зі зворотним холодильником 1год. Після ретельного концентрування у вакуумі одержаний

3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідоілхлорид суспендують у сухому діхлорметані та обробляють 1,0мл холодного n-пропиламіну при 0°C Після 1год. перемішування суміш розчиняють в етилацетаті, промивають водою та концентрують у вакуумі Осад очищують колонковою хроматографією (співвідношення діхлорметан:ацетон як 19:1 (об.:об.), R_f ~0,35), одержуючи 0,82г олії. Після кристалізації з діетилетеру з наступною перекристалізацією з етанолу одержують 0,38г 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-пропил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідину (вихід 23%), точка топлення 127-129°C.

Аналогічним чином одержують інші сполуки формули (Ia):

32.

3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-(2-фторетил)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 128-131°C.

33.

45 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-4-феніл-N-(2,2,2-трифтор-етил)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 158-159°C.

34. 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-метокси-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 170-172°C.

Приклад

35.

Приготування

метилефіру

50 3-(4-хлорфеніл)-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідоїтїокислоти

Частина А. До розчину 54,77г (266ммоля) (піперидин-1-іл)сульфонілізотїоціанату в 900мл сухого діхлорметану в атмосфері азоту додають 68,3г (266ммоля) 3-(4-хлорфеніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразолу. Після 16год. перемішування додають ще діхлорметану. Одержаний розчин двічі промивають водою, сушать над Na₂SO₄ та концентрують у вакуумі. Після додання МТБЕ осад кристалізується. Кристалічний матеріал збирають і промивають МТБЕ, одержуючи 77,6г

3-(4-хлорфеніл)-4-феніл-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-тїокарбоксаміду (вихід 63%).

Частина

В..

До

розчину

30г

(64,9ммоля)

3-(4-хлорфеніл)-4-феніл-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-тїокарбоксаміду в 1л ацетону додають 18,0 мл (130ммоля) триетиламіну. До одержаного жовтого розчину додають 9,12г (64ммоля) метил-йодиду, одержаний розчин перемішують 16год. при кімнатній температурі. Осад відфільтровують, фільтрат промивають водою, концентрують у вакуумі й одержують жовту тверду фазу. Перекристалізація з МТБЕ дає 27,9г метилефіру

3-(4-хлорфеніл)-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідоїтїокислоти (вихід 90%), точка топлення 192-194°C.

Аналогічним чином одержують інші сполуки формули (Ib):

36. Метилефір
3-(4-хлорфеніл)-N-((діметиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти. Точка
топлення 159-160°C.
- 5 37. Метилефір
3-(4-хлорфеніл)-N-((діетиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти. Точка
топлення 141-143°C.
38. Метилефір
3-(4-хлорфеніл)-4-феніл-N-((1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідо
10 тіокислоти. Точка топлення 143-145°C.
39. Метилефір
3-(4-хлорфеніл)-N-((етил)феніламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти. Точка
топлення 143-146°C.
40. Метилефір
15 3-(4-хлорфеніл)-N-((діетиламін)сульфоніл)-4-гідроксі-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти.
Аморфний.
41. Метилефір
3-(4-хлорфеніл)-N-((діетиламін)сульфоніл)-4-(піридин-4-іл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти.
Аморфний.
- 20 42. Метилефір
3-(4-хлорфеніл)-N-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4-(3-трифторметил)феніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідоті
окислоти. Аморфний.
43. Метилефір
3-(4-хлорфеніл)-N-((діметиламш)сульфоніл)-4-(3-трифторметил)феніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокі
25 слоти. Аморфний.
44. Метилефір
3-(4-хлорфеніл)-N-((етил)метиламін)сульфоніл)-4-(піридин-3-іл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислот
и. Точка топлення 133-136°C.
45. Метилефір
30 3-(4-хлорфеніл)-N-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4-(піридин-3-іл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти
. Точка топлення 182-185°C.
46. Метилефір
3-(4-хлорфеніл)-N-((морфолин-4-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти. 202-204
47. Метилефір
35 3-(4-хлорфеніл)-4-(2-фторфеніл)-N-((морфолин-4-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти.
Точка топлення 205-207°C.
48. Метилефір
3-(4-хлорфеніл)-4-(2-фторфеніл)-N-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти.
Точка топлення 196-198°C.
- 40 49. Метилефір
3-(4-хлорфеніл)-4-(2-фторфеніл)-N-((діметиламін)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти.
Точка топлення 181-183°C.
50. Метилефір 3-(4-хлорфеніл)-4-(2,6-діфторфеніл)-N-((морфолин-4-іл)сульфоніл)-
4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти. Точка топлення 231-233°C.
- 45 51. Метилефір 3-(4-хлорфеніл)-4-(2,6-діфторфеніл)-N-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-
4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти. Точка топлення 221-225°C.
52. Метилефір 3-(4-хлорфеніл)-4-(2,6-діфторфеніл)-N-((діметиламін)сульфоніл)-
4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти. Точка топлення 181-185°C.
53. Метилефір
50 3-(4-хлорфеніл)-N-((1,1-діоксидотіоморфолин-4-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокі
слоти. Точка топлення 216-217°C.
54. Метилефір
3-(5-хлортієн-2-іл)-N-((діетиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти.
Аморфний.
- 55 Приклад 55. Приготування 3-(4-хлорфеніл)-N-метил- 4-феніл-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)
-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин
До охолодженої суміші (<0°C) 10,0г (21ммоль) метилефіру
3-(4-хлорфеніл)-N-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти з 75мл
60 метанолу додають 15мл холодного метиламіну. Суміші дають досягти кімнатної температури й перемішують
Згод. при 50°C. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрують у вакуумі, розчинюють у
діхлорметані, двічі промивають водою, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Після того
випарювальна хроматографія (співвідношення EtOAc:MeOH:NH₄OH (25% вод.) як 95:5:0,5 (об.ч.) з наступною
перекристалізацією з діізопропілетеру дає 7,87г
65 3-(4-хлорфеніл)-N-метил-4-феніл-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідину (вихід
81%) у вигляді білої твердої речовини, точка топлення 175-177°C.

- Аналогічним способом одержують наступні сполуки формули (Ia), серед них такі, що наведені у табл. 1.
56.
3-(4-хлорфеніл)-N-циклопропил-4-феніл-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.
Точка топлення 142-144°C.
57.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-N-метил-4-гідроксі-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.
Точка топлення 180-182°C.
58.
3-(5-хлортієн-2-іл)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 122-123°C.
59. 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-ізопропил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 169-170°C.
60. 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 144-146°C. N-(1
61.
3-(4-хлорфеніл)-N-циклопропил-N'-((діетиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.
Точка топлення 150-151°C.
62. 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-N-етил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.
Точка топлення 116-119°C.
63.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-N,N-діметил-4-гідроксі-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.
Точка топлення 135-137°C.
64.
N'-((діетиламін)сульфоніл)-N,N-діметил-3-(4-фторфеніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 159-160°C.
65.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-N-ізопропил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 116-119°C.
66.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-етил,N-метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.
Аморфний.
67.
3-(4-хлорфеніл)-N-етил,N-метил-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.
Точка топлення 178°C.
68.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-N-етил-4-гідроксі-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.
Точка топлення 162-165°C.
69. 3-(4-хлорфеніл)-N-метил-4-феніл-N'-((1,2-3,4-тетрагідроізохінолін-2-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Аморфний.
70.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((етил)феніламін)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 145-147°C.
71.
N'-((діетиламін)сульфоніл)-3-(4-хлорфеніл)-N-метил-4-(піридин-4-іл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.
Точка топлення 109-111
72.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-метил-4-(піридин-3-іл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.
Точка топлення 157-159°C.
73.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-N-метил-4-(піридин-3-іл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.
Точка топлення 85-89°C.
74.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-метил-4-(піридин-4-іл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.
Точка топлення 178-182°C.
75.
3-(4-хлорфеніл)-N-метил-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4-(3-(трифторметил)феніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 168-170
76.
3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-метил-4-(3-(трифторметил)феніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 65-68
77.
3-(4-хлорфеніл)-N'-(((етил)метиламін)сульфоніл)-N-метил-4-(піридин-3-іл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 125-128°C.
- 78.

3-(4-хлорфеніл)-N-метил-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4-(піридин-3-іл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин . Точка топлення 174-177°C.

79.

5 3-(4-хлорфеніл)-4-(2,6-діфторфеніл)-N-метил-N'-((морфолин-4-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 223-235°C.

80.

3-(4-хлорфеніл)-4-(2,6-діфторфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-метил-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин . Точка топлення 214-216°C.

10 81.

3-(4-хлорфеніл)-4-(2,6-діфторфеніл)-N-метил-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 260-263°C.

82.

3-(4-хлорфеніл)-4-(3-фторфеніл)-N-метил-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин.

15 Точка топлення 170°C.

83.

3-(4-хлорфеніл)-4-(2-фторфеніл)-N-метил-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 223-235°C.

84.

20 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-4-(2-фторфеніл)-N-метил-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 173-175°C.

85.

3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-4-(3-фторфеніл)-N-метил-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 110°C.

25 86.

3-(4-хлорфеніл)-4-(2-фторфеніл)-N-метил-N'-((морфолин-4-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин . Точка топлення 165-168°C.

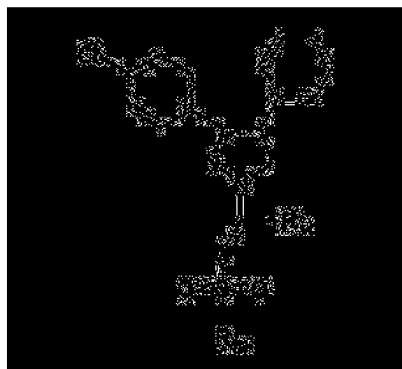
87.

30 3-(4-хлорфеніл)-N'-((діоксидіоморфолін-4-іл)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 268-271°C.

88.

3-(4-хлорфеніл)-N'-((4-гідроксіпіперидин-1-іл)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин. Точка топлення 80°C.

35



40

45

50

55

Похідні сполуки 4,5-дігідро-1H-піразолу			
Приклад R ₁₁	R ₁₂	Точка топлення, °C	Форма солі
89. 4-метил-1,4-діазепан-1-іл	Діметиламін	197-200	0,5 фумарат
90. 1,4-діазепан-1-іл	Піперидин-1-іл	Аморфний	
91. 1,4-діазепан-1-іл	Діметиламін	Аморфний	
92. 4-метил-1,4-діазепан-1-іл	Піперидин-1-іл	159-164	
93. 4-метилпіперазин-1-іл	Діметиламін	191-193	

Приклад

94.

Приготування

метилефіру

3-(4-хлорфеніл)-N-((метилпіперазин-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти

Частина А. Суміш 3,21г (11,3ммоль) 3-(4-хлорфеніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразолу, 3,08г (12,0ммоль)

60 діметилефіру [(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]дітіоімідокарбонової кислоти та 25мл піридину нагрівають 24год. при 100°C в атмосфері азоту. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрують у вакуумі, додають воду та екстрагують одержану суміш діхлорметаном. Діхлоретановий екстракт двічі промивають водою, сушать над Na₂SO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Наступна очистка випарувальною хроматографією дає 4,24г метилефіру

65 3-(4-хлорфеніл)-N-((4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти (вихід 76%) у вигляді аморфної твердої маси (R_f ~0,1, 95 об.ч. EtOAc: 5 об.ч. метанолу).

Аналогічним способом одержують наступні сполуки формули (Ib):

95. Метилефір

3-(4-хлорфеніл)-N-((2-(діметиламін)етил)етиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіок
ислоти. Точка топлення 158°C

96. Метилефір

N'-((діетиламін)сульфоніл)-3-(4-фторфеніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти. Аморфний.
R_f ~0,4 (МТБЕ).

97. Метилефір

3-(4-хлорфеніл)-N-((1,4]біпшеридин-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокислоти.
Точка топлення 245°C

98. Метилефір

3-(4-хлорфеніл)-N-((1-метилпіперидин-4-іл)метиламін)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідот
іокислоти. Олія. R_f ~0,15 (5 об.ч. метанолу : 95 об.ч. діхлорметану).

99. Метилефір

3-(4-хлорфеніл)-N-((4-метил-1,4-діазепан-1-іл)сульфоніл)-4-феніл-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксімідотіокисло
ти. Аморфний. R_f ~0,10 (5 об.ч. метанолу : 95 об.ч. діхлорметану).

Приклад

100.

Приготування

(-)-(4S)-3-(4-хлорфеніл)-N-метил-4-феніл-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин
3,8г (8,3ммоль)

(-)-(4S)-3-(4-хлорфеніл)-1N-метил-4-феніл-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксаміди
ну ([α_D²⁵]=-139°, c=0,006, MeOH) одержують у вигляді аморфної твердої маси шляхом хірального
хроматографічного розділення рацемічного 7,87г (17,1ммоль)

3-(4-хлорфеніл)-N-метил-4-феніл-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідину з
застосуванням хіральної стаціонарної фази Хіральпак AD. Рухома фаза містить 999 об.ч. метанолу/1 об.ч.
діетиламіну.

Аналогічним чином одержують наступні оптично чисті сполуки з відповідних рацематів:

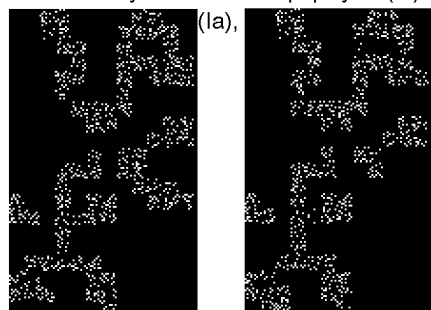
101. (-)-(4S)-3-(4-хлорфеніл)-N'-((діетиламін)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-
-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин (хіральна стаціонарна фаза Хіральсел OD). Рухома фаза містить 80
об.ч. гексану / 20 об.ч. 2-пропанолу. ([α_D²⁵]=-147°, c=0,010, MeOH). Аморфний.

102. (-)-(4S)-3-(4-хлорфеніл)-N'-((діметиламін)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-
-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин (хіральна стаціонарна фаза Хіральпак AD) Рухома фаза містить 999
об.ч. метанолу / 1 об.ч. діетиламіну. ([α_D²⁵]=-171°, c=0,005, MeOH). Аморфний.

103. (-)-(4S)-3-(4-хлорфеніл)-N-метил-N'-((морфолин-4-іл)сульфоніл)-N-метил-4-феніл-
-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин (хіральна стаціонарна фаза Хіральпак AD). Рухома фаза містить
метанол. ([α_D²⁵]=-144°, c=0,010, MeOH). Аморфний.

Формула винаходу

1. Сполуки загальної формули (Ia) або (Ib)



де

- R та R₁ незалежно являють собою феніл, тієніл або піриділ, групи яких можуть бути заміщені 1, 2 або 3
однаковими або різними замісниками Y з групи C₁₋₃-алкіл або алкокси, гідрокси, галоген, трифторметил,
трифторметилтію, трифторметокси, нітро, аміно, моно- або діалкіл(C₁₋₂)-аміно, моно- або діалкіл(C₁₋₂)-амідо,
(C₁₋₃)-алкілсульфоніл, диметилсульфамідо, C₁₋₃-алкілоксикарбоніл, карбоксил, трифторметилсульфоніл, ціано,
карбамііл, сульфамііл та ацетил, або R та/або R₁ представляють нафтил;

- R₂ являє собою водень, гідрокси, C₁₋₃ алкокси, ацетилокси або пропіонілокси,

- R₃ являє собою атом водню або розгалужену чи нерозгалужену C₁₋₈ алкільну групу або C₃₋₇ циклоалкільну
групу, причому алкільна або циклоалкільна група може бути заміщена гідроксигрупою;

- R₄ являє собою атом водню або розгалужений чи нерозгалужений C₁₋₈ алкіл, C₃₋₈ циклоалкіл, C₂₋₁₀
гетероалкіл, C₃₋₈ неароматичний гетероциклоалкіл або C₄₋₁₀ неароматичну гетероциклоалкілалкільну частину,
причому такі частини можуть містити один або кілька гетероатомів з групи (O, N, S) і бути заміщені
кетогрупою, трифторметильною групою, C₁₋₃ алкільною групою, гідрокси, аміно, моноалкіламіно- або
діалкіламіногрупою або атомом фтору, або ж R₄ являє собою аміно, гідрокси, фенокси чи бензилоксигрупу, або

ж R₄ являє собою розгалужену чи нерозгалужену C₁₋₈ алкокси, C₃₋₈ алкеніл, C₅₋₈ циклоалкеніл або C₆₋₉ циклоалкеналкіл групи, які можуть містити атом сірки, азоту або кисню, кетогрупу або -SO₂- групу, і зазначені C₁₋₈ алкокси, C₃₋₈ алкеніл, C₅₋₈ циклоалкеніл або C₆₋₉ циклоалкенілалкілгрупи можуть бути заміщені гідроксигрупою, трифторметильною групою, аміногрупою, моноалкіламіногрупою або діалкіламіногрупою або атомом фтору, або ж R₄ являє собою феніл, бензил, піридил, тієніл, піридилметил або фенетилгрупу, у яких ароматичні кільця можуть бути заміщені 1, 2 або 3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або

- R₄ являє собою групу NR₈R₉ за умови, що R₃ є атомом водню або метилгрупою, тоді як R₈ та R₉ є однакові або різні й являють собою C₁₋₄ алкіл або C_{2,4} трифторалкіл, або ж R₈ та R₉ разом з атомом водню, до якого вони приєднані, утворюють насичену або ненасичену гетероциклічну частину, яка має від 4 до 8 атомів у кільці, і ця гетероциклічна частина може містити атом кисню або сірки, кетогрупу або -SO₂-групу, або додатковий атом азоту, причому насичена або ненасичена гетероциклічна частина може бути заміщена C₁₋₄ алкілгрупою, або

R₃ та R₄ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену або ненасичену, моноциклічну або біциклічну гетероциклічну частину з 4-10 атомами у кільці, причому зазначена гетероциклічна частина може містити один або більше гетероатомів з групи (O, N, S) або кетогрупу, або -SO₂-групу й може бути заміщена C₁₋₄ алкіл, гідроксіалкіл, феніл, тієніл, піридил, аміно, моноалкіламіноалкіл, діалкіламіноалкіл, моноалкіламіно, діалкіламіно, аміноалкіл, азетидініл, піролідініл, піперидініл або гексагідро-1H-азепінілгрупою;

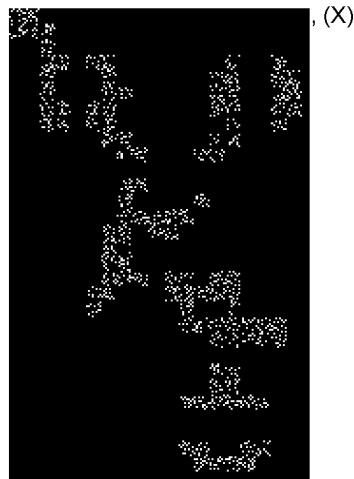
- R₅ та R₆ незалежно один від одного являють собою атом водню або розгалужену чи нерозгалужену C₁₋₈ алкільну чи алкенільну групу, причому такі групи можуть містити один або кілька гетероатомів з групи (O, N, S), кетогрупу або -SO₂-групу й можуть бути заміщені гідрокси або аміногрупою, або ж R₅ та R₆, незалежно один від одного являють собою C₃₋₈ циклоалкільну групу або C₃₋₈ циклоалкенільну групу, які можуть містити один або кілька гетероатомів з групи (O, N, S) або -SO₂-групу, й ці групи можуть бути заміщені гідроксигрупою, алкіл (C₁₋₃), -SO₂-групою, кетогрупою, аміногрупою, моно-алкіламіногрупою (C₁₋₃), або діалкіламіногрупою (C₁₋₃), або

R₅ являє собою нафтильну або фенільну групу, причому фенільна група може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, за умови, що R₆ являє собою атом водню або розгалужену чи нерозгалужену алкільну групу (C₁₋₅), причому алкільна група може містити один або кілька гетероатомів з групи (O, N, S) або -SO₂-групу й алкільна група може бути заміщена гідрокси, кето або аміногрупою,

або R₅ та R₆ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють моноциклічну, біциклічну або трициклічну алкільну чи алкенільну групу, яка може містити кільцеві гетероатоми з групи (O, N, S), кетогрупу або -SO₂-групу, і ця моноциклічна, біциклічна або трициклічна алкільна чи алкенільна група може бути заміщена гідроксигрупою, алкіл (C₁₋₃), -SO₂-групою, кетогрупою, аміногрупою, моноалкіламіногрупою (C₁₋₃), діалкіламіногрупою (C₁₋₃), піролідінілгрупою або піперидінілгрупою, причому моноциклічна, біциклічна або трициклічна алкільна чи алкенільна група може містити анельовану фенільну групу, яка, у свою чергу, може бути заміщена 1 або 2 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище,

R₇ являє собою розгалужений або нерозгалужений C₁₋₃ алкіл, та їхні таутомери, стереоізомери, пролікарські форми та солі.

2. Сполука за п. 1, яка представляє (-)-(4S)-3-(4-хлорфеніл)-N-метил-4-феніл-N'-((піперидин-1-іл)сульфоніл)-4,5-дігідро-1H-піразол-1-карбоксамідин, що має формулу (X):

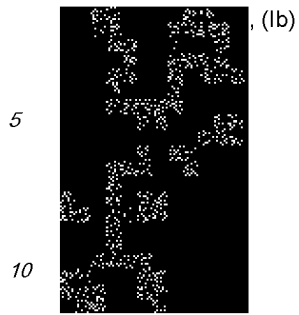


та її солі.

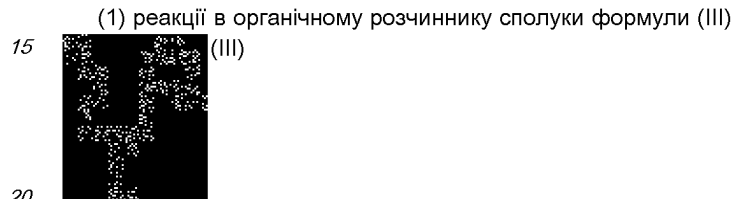
3. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично активну кількість принаймні однієї сполуки за п.1 як діючу речовину.

4. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п. 2, який відрізняється тим, що сполуці за п.1 надають форму, придатну для введення до організму.

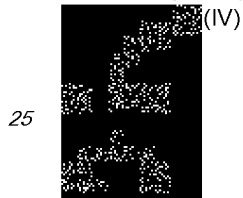
5. Спосіб одержання сполук формули (Ib)



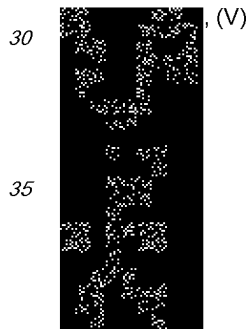
який відрізняється тим, що одержують сполуку, в якій R, R₁₋₂, R₅₋₆ та R₇ мають значення, наведені в п. 1, шляхом



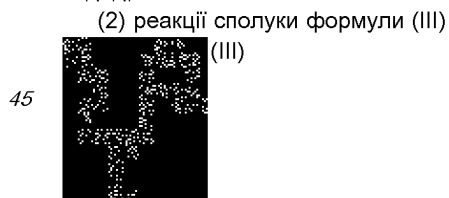
зі сполукою формули (IV)



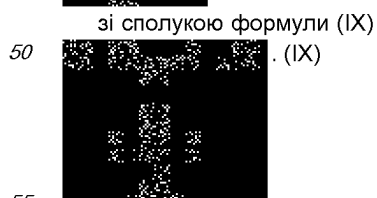
з одержанням сполуки формули (V)



яку піддають реакції в присутності основи зі сполукою формули R₇-X, де X - відхідна група, наприклад йодид, або



(2) реакції сполуки формули (III)



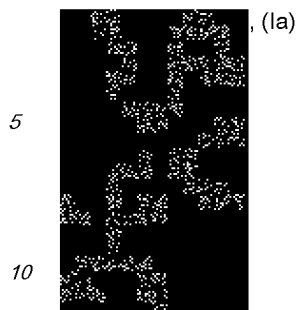
зі сполукою формули (IX)

(IX)

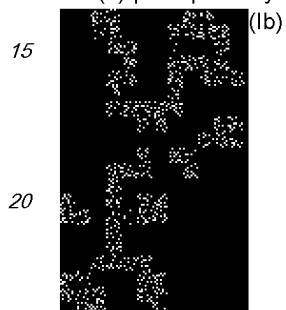
6. Спосіб одержання сполук формули (Ia)

60

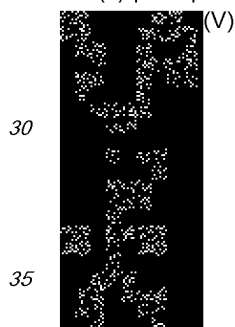
65



який відрізняється тим, що одержують сполуку, в якій R та R₁-R₆ мають значення, наведені в п.1, шляхом (1) реакції сполуки формули (Ib)



25 з аміном формули HNR₃R₄, або (2) реакції сполуки формули (V)



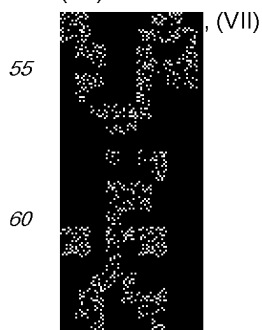
з аміном формули HNR₃R₄ у присутності солі Hg⁺⁺ (II), або (3) реакції сполуки формули (III)



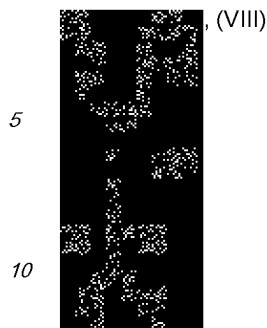
45 зі сполукою формули (VI)



з наступною обробкою в органічному розчиннику з аміном формули HNR₅R₆ з одержанням сполуки формули (VII)

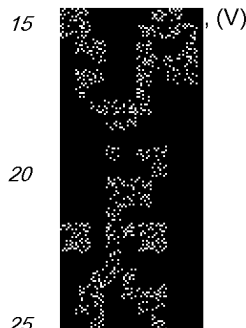


65 яку піддають реакції з галогенізуючим агентом, як наприклад PCI₅, з одержанням сполуки формули (VIII)



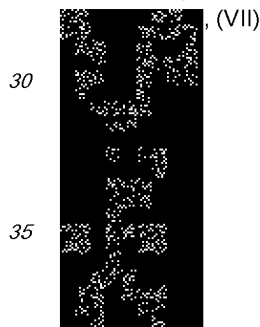
яку піддають реакції в інертному органічному розчиннику з аміном формули HNR_3R_4 .

7. Сполуки загальної формули (V)



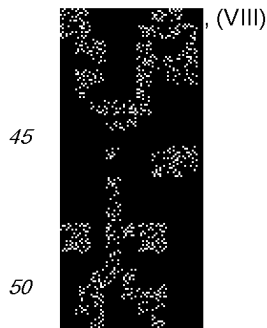
де R, R_1, R_2, R_5 та R_6 мають значення, наведені в п.1.

8. Сполуки загальної формули (VII)



де R, R_1, R_2, R_5 та R_6 , мають значення, наведені в п.1.

9. Сполуки загальної формули (VIII)



де R, R_1, R_2, R_5 та R_6 мають значення, наведені в п.1, а R_{10} - атом галогену.

10. Застосування сполуки за п.1 для одержання фармацевтичної композиції для лікування розладів, пов'язаних з нейротрансмісією канабіноїдів.

11. Застосування за п. 10, яке відрізняється тим, що зазначені розлади являють собою психічні розлади, як то психози, збентеженість, депресія, дефіцит уваги, розлади пам'яті, пізнавальні розлади, розлади апетиту, опасистість, згубні звички, гіперсексуальність, наркозалежність, неврологічні розлади, як то недоумство, дистонія, м'язова спастичність, тремтіння, травматичне пошкодження мозку, інсульт, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, епілепсія, хвороба Гантінгтона, синдром Турета, церебральна ішемія, церебральна апоплексія, черепно-мозкова травма, удар, пошкодження хребта, нейрозапальні хвороби, бляшковий склероз, вірусний енцефаліт, хвороби, пов'язані з демієлінізацією, а також для лікування болів, включаючи невропатичні больові прояви, та інших хвороб, що пов'язані з нейротрансмісією канабіноїдів, як то септичний шок, глаукома, рак, діабет, блювання, нудота, астма, респіраторні захворювання, шлунково-кишкові розлади, виразка шлунку, діарея та серцево-судинні розлади.

65

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 12, 15.12.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U
A
7
7
4
4
1
C
2

U
A
7
7
4
4
1
C
2