

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
30 июля 2009 (30.07.2009)

РСТ

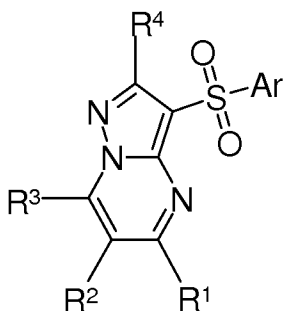
(10) Номер международной публикации
WO 2009/093206 A2

- (51) Международная патентная классификация:
Неклассифицировано
- (21) Номер международной заявки: РСТ/IB2009/050270
- (22) Дата международной подачи:
23 января 2009 (23.01.2009)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (30) Данные о приоритете:
2008102154 24 января 2008 (24.01.2008) RU
- (71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме US):
АЛЛА ХЕМ, ЛЛС (ALLA CHEM, LLC) [US/US];
318Н. Карсон Стриит, Свит 208, Карсон Сити, Невада
89701, Karson City (US).
- (71) Заявитель и
(72) Изобретатель: ИВАЩЕНКО Андрей
Александрович (IVASHCHENKO, Andrey,
Alexandrovich) [RU/RU]; ул. Абрамцевская, д. 4,
корп. 2, кв. 27, Москва, 127576 Moscow (RU).
- (72) Изобретатели; и
(75) Изобретатели/Заявители (только для US):
ИВАЩЕНКО Александр Васильевич
(IVASHCHENKO, Alexander, Vasilievich) [RU/US];
2874 Калле Ранчо Виста, Энцинитас, Калифорния,
92024, Encinitas, (US). САВЧУК Николай
Филиппович (SAVCHUK, Nikolay Filippovich)
[RU/RU]; ул. Наметкина, д. 9, кв. 35, Москва, 117420,
Moscow (RU).
- (81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: 3-SULFONYL-PYRAZOLO[1,5-A] PYRIMIDINES / ANTAGONISTS OF SEROTONIN 5-HT₆ RECEPTORS, METHODS FOR THE PRODUCTION AND THE USE THEREOF

(54) Название изобретения: 3-СУЛЬФОНИЛ-ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНЫ - АНТАГОНИСТЫ СЕРОТОНИНОВЫХ 5-HT₆РЕЦЕПТОРОВ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ



(1)

(57) Abstract: The invention relates to novel 3-sulfonyl-pyrazolo[1,5-a] pyrimidines of general formula 1 or to pharmaceutically acceptable salts and/or hydrates thereof, to novel antagonists of serotonin 5-HT₆ receptors, to novel medicinal substances, pharmaceutical compositions, medicinal preparations and to the methods for the production and the use thereof for treating and preventing pathological states and diseases of the CNS, the pathogenesis of which is caused by the disorder in the serotonin 5-HT₆ receptor activation. In the compounds of general formula 1: Ar is optionally substituted aryl or optionally substituted heterocyclyl; R₁, R₂ and R₃, independently

from each other, represent a hydrogen atom, C₁-C₃ alkyl or phenyl; R₄ represents a hydrogen atom, optionally substituted C₁-C₅ alkyl, a substituted hydroxyl group or a substituted sulphonyl group.

(57) Реферат: Настоящее изобретение относится к новым 3-арилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидинам общей формулы 1 или их фармацевтически приемлемым солям и/или гидратам, к новым антагонистам серотониновых 5-HT₆ рецепторов, к новым лекарственным субстанциям, фармацевтическим композициям, лекарственным препаратам и способам их получения и применения для лечения и предупреждения патологических состояний и заболеваний ЦНС, патогенез которых связан с нарушением активации серотониновых 5-HT₆ рецепторов. В соединениях общей формулы 1 Ar представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероцикл; R₁, R₂ and R₃ независимо друг от друга представляют собой атом водорода, C₁-C₃ алкил или фенил; R₄ представляет собой атом водорода, необязательно замещенный C₁-C₅ алкил, замещенную гидроксильную группу или замещенную сульфанильную группу.

WO 2009/093206 A2



DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

TM), европейский патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Декларация в соответствии с правилом 4.17:

— об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))

Опубликована:

— без отчёта о международном поиске и с повторной публикацией по получении отчёта

3-СУЛЬФОНИЛ-ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНЫ – АНТАГОНИСТЫ СЕРОТОНИНОВЫХ 5-НТ₆ РЕЦЕПТОРОВ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

Область техники

Данное изобретение относится к новым 3-арилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидинам, к новым антагонистам серотониновых 5-НТ₆ рецепторов, к новым лекарственным субстанциям, фармацевтическим композициям, лекарственным препаратам и способам их получения и применения. Более конкретно, настоящее изобретение относится к антагонистам серотониновых 5-НТ₆ рецепторов - замещенным 3-сульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидинам, лекарственным субстанциям и фармацевтическим композициям, содержащим лекарственные субстанции в виде указанных соединений, а также к способу лечения и предупреждения развития различных заболеваний центральной нервной системы, в том числе когнитивных и нейродегенеративных заболеваний. В основе фармакологического эффекта новых лекарственных субстанций лежит их способность антагонистически взаимодействовать с серотониновыми 5-НТ₆ рецепторами, играющими важную роль для лечения заболеваний ЦНС, в частности, болезни Альцгеймера (БА), болезни Хантингтона, шизофрении, других нейродегенеративных заболеваний, когнитивных расстройств и ожирения.

Предшествующий уровень техники

Использование эффективных и селективных антагонистов серотониновых 5-НТ₆ рецепторов для лечения заболеваний ЦНС, в частности шизофрении, БА и других нейродегенеративных заболеваний и когнитивных расстройств является перспективным направлением для получения новых лекарств [Holenz J., Pauwels P.J., Diaz J.L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-НТ₆ receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. *Drug Disc. Today*. **2006**; 11:283-299]. Эти рецепторы у млекопитающих находятся исключительно в центральной нервной системе (ЦНС), причем, главным образом, в участках головного мозга, ответственных за обучение и память [Geřard C., Martres M.-P., Lefe`vre K., Miquel M.-C., Verge? D., Lanfumey L., Doucet E., Hamon M., El Mestikawy S. Immuno-localisation of serotonin 5-НТ₆ receptor-like material in the rat central nervous system. *Brain Research*. **1997**; 746:207–219]. Кроме того, показано [Dawson L.A., Nguyen H.Q., Li P. The 5-НТ(6) receptor antagonist SB-271046 selectively enhances excitatory neurotransmission in the rat frontal cortex and hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. **2001**; 25:662-668], что 5-НТ₆ рецепторы

являются модуляторами нескольких нейромедиаторных систем, включая холинэргическую, норадренэргическую, глутаматэргическую и допаминэргическую. Учитывая фундаментальную роль этих систем в нормальных когнитивных процессах, а также их дисфункцию при нейродегенерации, становится очевидной исключительная роль 5-HT₆ рецепторов в формировании нормальной или «патологической» памяти. В большом числе современных работ показано, что блокирование 5-HT₆ рецепторов приводит к значительному усилению консолидации памяти в различных животных моделях обучения-запоминания-воспроизведения [Foley A.G., Murphy K.J., Hirst W.D., Gallagher H.C., Hagan J.J., Upton N., Walsh F.S., Regan C.M. The 5-HT(6) receptor antagonist SB-271046 reverses scopolamine-disrupted consolidation of a passive avoidance task and ameliorates spatial task deficits in aged rats. *Neuropsychopharmacology*. **2004**; 29:93-100. Riemer C., Borroni E., Levet-Trafit B., Martin J.R., Poli S., Porter R.H., Bos M. Influence of the 5-HT₆ receptor on acetylcholine release in the cortex: pharmacological characterization of 4-(2-bromo-6-pyrrolidin-1-ylpyridine-4-sulfonyl)phenylamine, a potent and selective 5-HT₆ receptor antagonist. *J. Med. Chem.* **2003**; 46:1273-1276. King M.V., Woolley M.L., Topham I.A., Sleight A.J., Marsden C.A., Fone K.C. 5-HT₆ receptor antagonists reverse delay-dependent deficits in novel object discrimination by enhancing consolidation an effect sensitive to NMDA receptor antagonism. *Neuropharmacology* 2004; 47:195-204]. Также показано значительное улучшение когнитивных функций у старых крыс в модели водного лабиринта Моррисона при воздействии антагонистом 5-HT₆ рецепторов [Foley A.G., Murphy K.J., Hirst W.D., Gallagher H.C., Hagan J.J., Upton N., Walsh F.S., Regan C.M. The 5-HT(6) receptor antagonist SB-271046 reverses scopolamine-disrupted consolidation of a passive avoidance task and ameliorates spatial task deficits in aged rats. *Neuropsychopharmacology*. **2004**; 29:93-100]. В последнее время достигнуто не только более глубокое понимание роли 5-HT₆ рецепторов в когнитивных процессах, но более четкое формирование представлений о возможных фармакофорных свойствах их антагонистов [Holenz J., Pauwels P.J., Diaz J.L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT₆ receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. *Drug Disc. Today*. **2006**; 11:283-299]. Это привело к созданию высокоаффинных селективных лигандов («молекулярных инструментов»), а затем и клинических кандидатов. В настоящее время ряд антагонистов 5-HT₆ рецепторов находятся на разных стадиях клинических испытаний как лекарственные кандидаты для лечения БА, болезни Ганггинтона, шизофрении (антипсихотики) и других нейродегенеративных и когнитивных заболеваний (таблица 1) [<http://integrity.prous.com>].

Таблица 1. Антагонисты 5-HT₆ рецепторов как лекарственные кандидаты.

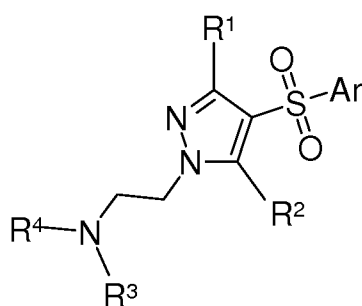
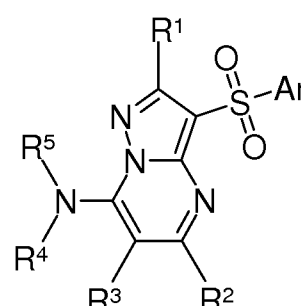
Лекарство	Клиническая фаза испытаний	Разработчик	Терапевтическая группа
Dimebon™	Фаза III	Medivation (USA)	Лечение болезни Альцгеймера
SGS-518	Фаза II	Lilly, Saegis	Лечение когнитивных заболеваний
SB-742457	Фаза II	GlaxoSmithKline	Лечение болезни Альцгеймера; Антипсихотик
Dimebon*	Фаза I/IIa	Medivation (USA)	Лечение болезни Хантингтона
Dimebon*	Фаза II	(Россия)	Шизофрения
PRX-07034	Фаза I	Epix Pharm.	Лечение избыточного веса; Антипсихотик; Лечение когнитивных заболеваний
SB-737050A	Фаза II	GlaxoSmithKline	Антипсихотик
BVT-74316	Фаза I	Biovitrum	Лечение избыточного веса
SAM-315	Фаза I	Wyeth Pharm.	Лечение болезни Альцгеймера
SYN-114	Фаза I	Roche, Synosis Ther.	Лечение когнитивных заболеваний
BGC-20-761	Предклиника	BTG (London)	Антипсихотик; Лечение когнитивных заболеваний
FMPO	Предклиника	Lilly	Антипсихотик
Dimebon™	Предклиника	(Россия)	Лечение инсульта

Еще одним привлекательным свойством антагонистов 5-HT₆ рецепторов является их способность подавлять аппетит, что может привести к созданию на их основе принципиально новых средств для понижения избыточного веса и ожирения [Vicker S.P., Dourish C.T. Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* **2004**; 5:377-388]. Этот эффект подтвержден во многих исследованиях [Holenz J.,

Pauwels P.J., Diaz J.L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT₆ receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. *Drug Disc. Today*. **2006**; 11:283-299. Davies S.L. Drug discovery targets: 5-HT₆ receptor. *Drug Future*. **2005**; 30:479-495], его механизм основан на подавлении антагонистами 5-HT₆ рецепторов сигналинга гамма-аминомасляной кислоты и увеличении выброса альфа-меланоцит-стимулирующего гормона, что в конечном итоге приводит к уменьшению потребности в пище [Woolley M.L. 5-HT₆ receptors. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord*. **2004**; 3:59-79]. В настоящее время два антагониста 5-HT₆ рецепторов находятся на первой стадии клинических испытаний как лекарственные кандидаты для лечения избыточного веса (таблица 1) [<http://integrity.prous.com>].

В этой связи поиск селективных и эффективных антагонистов серотониновых 5-HT₆ рецепторов, представляется оригинальным и перспективным подходом к созданию новых лекарственных препаратов для лечения широкого круга неврологических и нейродегенеративных заболеваний и когнитивных расстройств.

В литературе имеется значительное число публикаций, посвященных различным биологически активным сульфонилпроизводным азагетероциклов, в том числе лигандам серотониновых рецепторов. Так, например, известны замещенные 1-(2-аминоэтил)-4-арилсульфонил-пиразолы общей формулы **A1**, как лиганды серотониновых 5-HT_{2c} рецепторов [WO 2003057674 A1] и 7-амино-3-сульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидины общей формулы **A2**, как антагонисты серотониновых 5-HT₆ рецепторов [EP 941994 A1, 1999]

**A1****A2**

A1: Ar = алкил, арил; R¹ и R² = H, OH, алкил, алкокси; R³ и R⁴ = H, алкил, арил.

A2: Ar = арил, гетероциклил; R¹ = H, алкил, алкилтио; R² = H, алкил, галоген; R³ = H, алкил, гидроксиалкил; R⁴ и R⁵ = H; NR⁴R⁵ = пиперазинил.

С целью разработки новых высокоэффективных нейропротекторных лекарственных препаратов авторами данного изобретения выполнены широкие исследования в ряду замещенных 3-сульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидинов, найдены

новые лекарственные субстанции, представляющие собой антагонисты 5-HT₆ рецепторов.

Раскрытие изобретения

Ниже приведены определения терминов, которые использованы в описании этого изобретения.

«**Агонисты**» означают лиганды, которые, связываясь с рецепторами данного типа, активно способствуют передаче этими рецепторами свойственного им специфического сигнала и тем самым вызывают биологический ответ клетки.

«**Азагетероцикл**» означает ароматическую или неароматическую моноциклическую или полициклическую систему, содержащую в цикле, по крайней мере, один атом азота. Азагетероцикл может иметь один или более «заместителей циклической» системы.

«**Алкил**» означает алифатическую углеводородную линейную или разветвленную группу с 1-12 атомами углерода в цепи. Разветвленная означает, что алкильная цепь имеет один или несколько «нижних алкильных» заместителей. Алкил может иметь один или несколько одинаковых или различных заместителей («алкильных заместителей»), включая галоген, алкенилокси, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, ароил, циано, гидроксид, алкокси, карбокси, алкинилокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбонил, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, арилсульфонил, алкилсульфонилгетероаралкилокси, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероциклил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероциклил, аннелированный арилгетероциклил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкилоксикарбонил или $R_k^a R_{k+1}^a N-$, $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)-$, $R_k^a R_{k+1}^a NC(=S)-$, $R_k^a R_{k+1}^a NSO_2$, где R_k^a и R_{k+1}^a независимо друг от друга представляют собой «заместители аминогруппы», например, атом водорода, алкил, арил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклил или гетероарил, или R_k^a и R_{k+1}^a вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют через R_k^a и R_{k+1}^a 4 - 7 членный гетероциклил или гетероциклил. Предпочтительными алкильными группами являются метил, трифторметил, циклопропилметил, циклопентилметил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, 3-пентил, метоксиэтил, карбоксиметил, метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, бензилоксикарбонилметил, метоксикарбонилметил и пиридилметилоксикарбонилметил. Предпочтительными «алкильными заместителями» являются циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, гидроксид, алкокси,

алкоксикарбонил, аралкокси, арилокси, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкилоксикарбонил или $R_k^a R_{k+1}^a N-$, $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)-$, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероцикл.

«**Алкилоксиалкил**» означает алкил-О-алкил группу, в которой алкильные группы независимы друг от друга и определены в данном разделе. Предпочтительными алкилоксиалкильными группами являются метоксиэтил, этоксиметил, н-бутоксиметил, метоксипропил и изо-пропилоксиэтил.

«**Алкилтио или Алкилсульфанил**» означает алкил-S группу, в которой алкильная группа определена в данном разделе.

«**Алкилокси**» означает алкил-О- группу, в которой алкил определен в данном разделе. Предпочтительными алкилокси группами являются метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси и н-бутокси.

«**Антагонисты**» означают лиганды, которые связываются с рецепторами определенного типа и не вызывают активного клеточного ответа. Антагонисты препятствуют связыванию агонистов с рецепторами и тем самым блокируют передачу специфического рецепторного сигнала.

«**Арил**» означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 6 до 14 атомов углерода, преимущественно от 6 до 10 атомов углерода. Арил может содержать один или более «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями арильных групп являются фенил или нафтил, замещенный фенил или замещенный нафтил. Арил может быть аннелирован с неароматической циклической системой или гетероциклом.

«**Арилсульфонил**» означает арил-SO₂- группу, в которой значение арил определено в данном разделе.

«**Галоген**» означает фтор, хлор, бром и йод. Предпочтительными являются фтор, хлор и бром.

«**Гетероарил**» означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 5 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 10, в которой один или больше атомов углерода замещены гетероатомом или гетероатомами, такими как, азот, сера или кислород. Приставка «аза», «окса» или «тия» перед «гетероарил» означает наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Атом азота находящийся в гетероариле может быть окисленным до N-оксида. Гетарил может иметь один или несколько «заместителей

циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями гетероариллов являются пирролил, фуранил, тиенил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, изооксазолит, изотиазолил, тетразолил, охазолил, тиазолил, пиразолил, фуразанил, триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиридазинил, хиноксалинил, фталазинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, имидазо[2,1-б]тиазолил, бензофуразанил, индолил, азаиндолил, бензимидазолил, бензотиазенил, хинолинил, имидазолил, тиенопиридил, хиназолинил, тиенопиримидинил, пирролопиридин, имидазопиридил, изохинолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, тиенопирролил, фуропирролил и др.

«Гетероциклил» означает ароматическую или неароматическую насыщенную моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 3 до 10 атомов углерода, преимущественно от 5 до 6 атомов углерода, в которой один или несколько атомов углерода заменены на гетероатом, такой как азот, кислород, сера. Приставка «аза», «окса» или «тиа» перед гетероциклилом означает наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Гетероциклил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклиле могут быть окислены до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями гетероциклилов являются пиперидин, пирролидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, тиазолидин, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен и др.

«Гидрат» означает сольват, в котором вода является молекулой или молекулами растворителя.

«Гидроксиалкил» означает HO-алкил- группу, в которой алкил определен в данном разделе.

«Заместитель» означает химический радикал, который присоединяется к скэффолду (фрагменту), например, «заместитель алкильный», «заместитель аминогруппы», «заместитель карбамоильный», «заместитель циклической системы».

«Лекарственная субстанция» (лекарственное вещество, drug-substance) означает физиологически активное вещество синтетического или иного (биотехнологического, растительного, животного, микробного и прочего) происхождения, обладающее фармакологической активностью и являющееся активным началом фармацевтической композиции, используемой для производства и изготовления лекарственного препарата (средства).

«Лекарственное средство (препарат)» - вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей и других

готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего.

«**Лиганды**» (от латинского *ligo* — связывать) представляют собой химические вещества (малая молекула, неорганический ион, пептид, белок и прочее), способные взаимодействовать с рецепторами, которые трансформируют это взаимодействие в специфический сигнал.

«**Низший алкил**» означает линейный или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода.

«**Терапевтический коктейль**» представляет одновременно администрируемую комбинацию двух и более лекарственных препаратов, обладающих различным механизмом фармакологического действия и направленных на различные биомишени, участвующие в патогенезе заболевания.

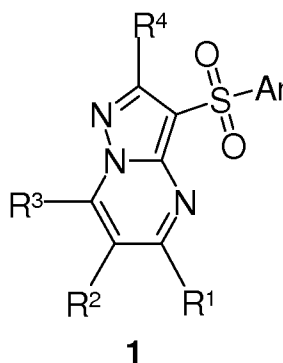
«**Фармацевтическая композиция**» обозначает композицию, включающую в себя соединение формулы I и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлимых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих и воспринимающих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, измельчители, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как, парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, например, моностеарат алюминия и желатин. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие, как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие, как этилолеат). Примерами наполнителей являются

лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Примерами измельчителей и распределяющих средств являются крахмал, алгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом. Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, местного или ректального введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения.

«Фармацевтически приемлемая соль» означает относительно нетоксичные органические и неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений или приготовлены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные (Подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19). Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия. Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия, гидроксид и бикарбонат калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид цинка. В качестве органических оснований, из которых могут быть получены

соли заявленных кислот, выбраны амины и аминокислоты, обладающие достаточной основностью, чтобы образовать устойчивую соль, и пригодные для использования в медицинских целях (в частности, они должны обладать низкой токсичностью). К таким аминам относятся аммиак, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, бензиламин, дибензиламин, дициклогексиламин, пиперазин, этилпиперидин, трис(гидроксиметил)аминометан и подобные им. Кроме того, для солеобразования могут быть использованы гидроокиси тетраалкиламмония, например, такие как, холин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний и им подобные. В качестве аминокислот могут быть использованы основные аминокислоты – лизин, орнитин и аргинин.

Предметом настоящего изобретения являются новые замещенные 3-арилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидины общей формулы **1** или их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты,



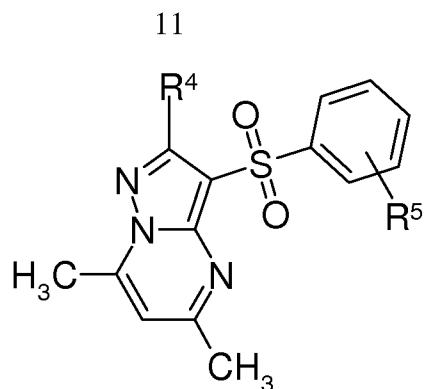
где:

Ar представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероцикл;

R¹, R² и R³ независимо друг от друга представляют собой атом водорода, C₁-C₃ алкил или фенил;

R⁴ представляет собой атом водорода, необязательно замещенный C₁-C₅ алкил, замещенную гидроксильную группу или замещенную сульфанильную группу.

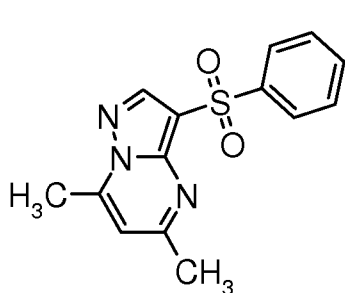
Более предпочтительными соединениями являются замещенные 3-арилсульфонил-5,7-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидины общей формулы **1.1** или их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты,



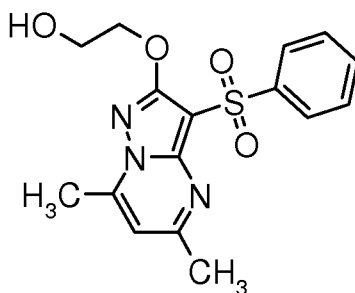
1.1

где: R^4 имеет вышеуказанное значение; R^5 представляет собой один или два необязательно одинаковых заместителя, выбранные из атома водорода, низшего алкила, трифторметила, алкоксигруппы, замещенной аминогруппы или атома галогена.

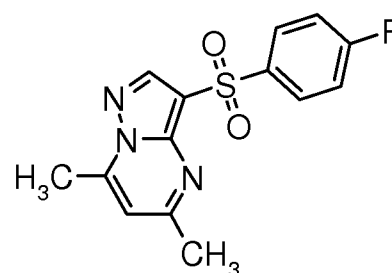
Более предпочтительными соединениями являются 5,7-диметил-3-фенилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(1)**, 5,7-диметил-2-(2-гидроксиэтил)-3-фенилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(2)**, 5,7-диметил-3-(4-фторфенилсульфонил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(3)**, 5,7-диметил-2-(2-гидроксиэтил)-3-(4-фторфенилсульфонил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(4)**, 5,7-диметил-2-метилсульфанил-3-фенилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(5)**, 5,7-диметил-3-фенилсульфонил-2-этилсульфанил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(6)**, 5,7-диметил-2-метилсульфанил-3-(4-фторфенилсульфонил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(7)**, 5,7-диметил-3-(4-фторфенилсульфонил)-2-этилсульфанил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(8)**, 5,7-диметил-2-метилсульфанил-3-(3-фторфенилсульфонил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(9)**, 5,7-диметил-3-(3-фторфенилсульфонил)-2-этилсульфанил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(10)**, 5,7-диметил-2-метилсульфанил-3-(3-хлорфенилсульфонил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(11)**, 5,7-диметил-3-(3-хлорфенилсульфонил)-2-этилсульфанил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(12)** или их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты.



1.1(1)

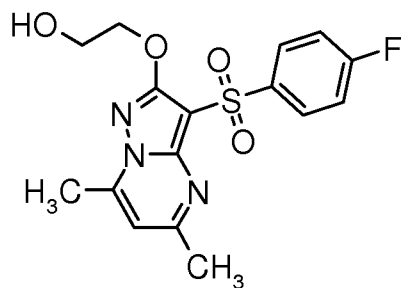
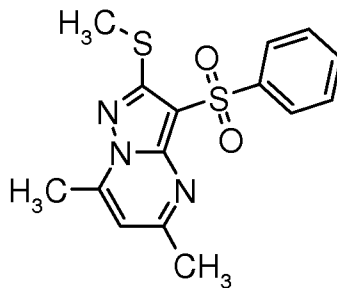
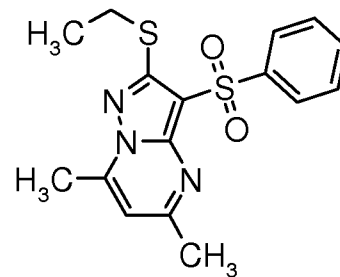
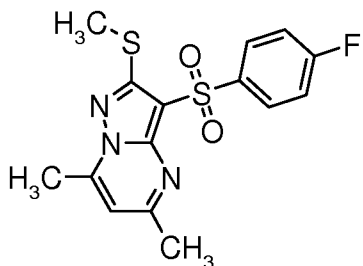
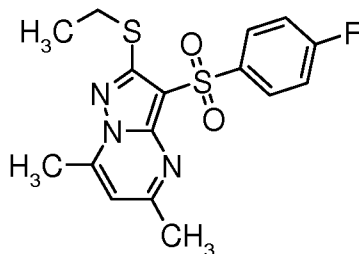
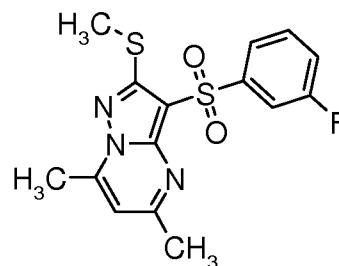
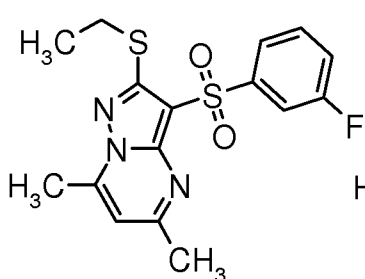
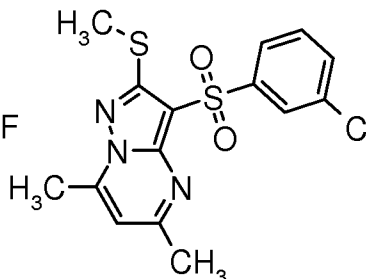
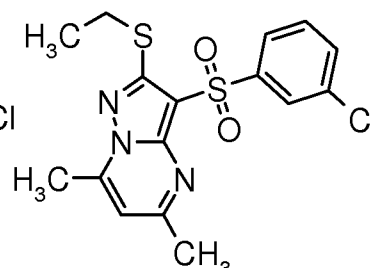


1.1(2)

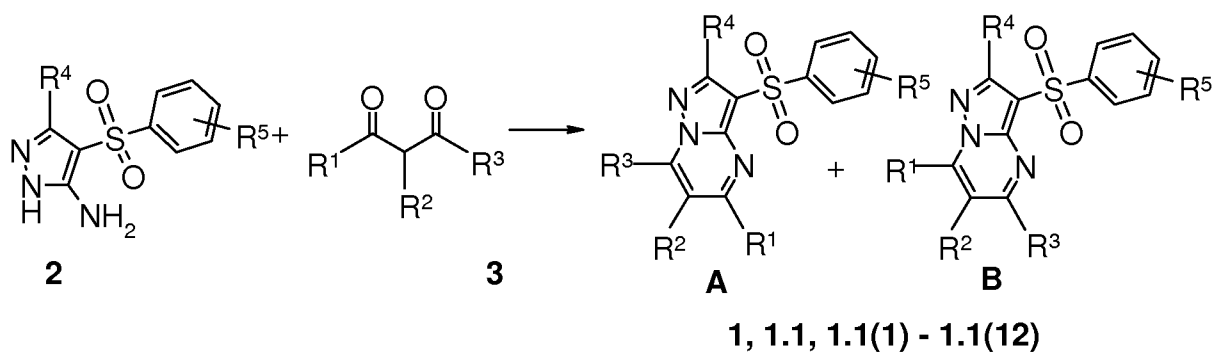


1.1(3)

12

**1.1(4)****1.1(5)****1.1(6)****1.1(7)****1.1(8)****1.1(9)****1.1(10)****1.1(11)****1.1(12)**

Предметом настоящего изобретения является способ получения замещенных 3-арилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидинов общей формулы **1**, **1.1** и **1.1(1) - 1.1(12)** взаимодействием 3-амино-4-сульфонил-2Н-пиразолов общей формулы **2** с соответствующими β-дикетонами общей формулы **3** с последующим выделением или разделением продуктов реакции (**A**, **B**) по схеме, представленной ниже.



где: R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 имеют вышеуказанное значение.

В случае если используют симметрично замещенные β-дикетоны общей формулы **3**, в которых $R^1 = R^3$, продуктом реакции является один 3-арилсульфонил-пиразоло[1,5-

а]пиримидин **A** = **B**. Если же используют несимметрично замещенные β -дикетоны общей формулы **3**, в которых $R^1 \neq R^3$, то образуется смесь 3-арилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидинов **A** и **B**, которую разделяют кристаллизацией или хроматографией.

Предметом данного изобретения являются также антагонисты серотониновых 5-HT₆ рецепторов, представляющие собой соединения общей формулы **1**, **1.1**.

Предметом данного изобретения является также лекарственная субстанция для фармацевтических композиций и лекарственных средств, представляющая собой, по крайней мере, один антагонист серотониновых 5-HT₆ рецепторов общей формулы **1**, **1.1**, **1.1(1)**, **1.1(2)**, **1.1(3)**, **1.1(4)**, **1.1(5)**, **1.1(6)**, **1.1(7)**, **1.1(8)**, **1.1(9)**, **1.1(10)**, **1.1(11)**, **1.1(12)**.

Предметом данного изобретения является также лекарственная субстанция для фармацевтических композиций и лекарственных средств, представляющая собой, по крайней мере, один 3-арилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидин общей формулы **1**, **1.1**, **1.1(1)**, **1.1(2)**, **1.1(3)**, **1.1(4)**, **1.1(5)**, **1.1(6)**, **1.1(7)**, **1.1(8)**, **1.1(9)**, **1.1(10)**, **1.1(11)**, **1.1(12)**.

Предметом данного изобретения является также фармацевтическая композиция для лечения и предупреждения развития различных состояний и заболеваний ЦНС людей и теплокровных животных, содержащая фармацевтически эффективное количество новой лекарственной субстанции, представляющей собой, по крайней мере, один 3-арилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидин общей формулы **1**, **1.1**, **1.1(1)**, **1.1(2)**, **1.1(3)**, **1.1(4)**, **1.1(5)**, **1.1(6)**, **1.1(7)**, **1.1(8)**, **1.1(9)**, **1.1(10)**, **1.1(11)**, **1.1(12)**.

Фармацевтическая композиция может включать фармацевтически приемлемые эксципиенты. Под фармацевтически приемлемыми эксципиентами подразумеваются применяемые в сфере фармацевтики разбавители, вспомогательные агенты и/или носители. Фармацевтическая композиция наряду с лекарственной субстанцией общей формулы **1** по настоящему изобретению может включать и другие активные ингредиенты, при условии, что они не вызывают нежелательных эффектов, например, аллергических реакций.

При необходимости использования фармацевтических композиций по настоящему изобретению в клинической практике они могут смешиваться для изготовления различных форм, при этом они могут включать в свой состав традиционные фармацевтические носители; например, пероральные формы (такие как, таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, растворы или суспензии); формы для инъекций (такие как, растворы или суспензии для инъекций, или сухой порошок для инъекций, который требует лишь добавления воды для инъекций перед использованием); местные формы (такие как, мази или растворы).

Носители, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, представляют собой носители, которые применяются в сфере фармацевтики для получения распространенных форм, в том числе: в пероральных формах используются связующие вещества, смазывающие агенты, дезинтеграторы, растворители, разбавители, стабилизаторы, суспендирующие агенты, бесцветные агенты, корригенты вкуса; в формах для инъекций используются антисептические агенты, солюбилизаторы, стабилизаторы; в местных формах используются основы, разбавители, смазывающие агенты, антисептические агенты.

Предметом данного изобретения является также способ получения новой фармацевтической композиции смешением с инертным наполнителем и/или растворителем лекарственной субстанции, представляющей собой, по крайней мере, один антагонист серотониновых 5-НТ₆ рецепторов общей формулы **1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12)**.

Предметом данного изобретения является также лекарственный препарат в форме таблеток, капсул или инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, включающий в свой состав лекарственную субстанцию, представляющую собой, по крайней мере, один антагонист серотониновых 5-НТ₆ рецепторов общей формулы **1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12)** или фармацевтическую композицию, включающую эту лекарственную субстанцию, предназначенный для лечения и предупреждения патологических состояний и заболеваний ЦНС, патогенез которых связан с нарушением активации серотониновых 5-НТ₆ рецепторов.

Согласно данному изобретению более предпочтительным является лекарственный препарат для профилактики и лечения болезни Альцгеймера и болезни Гангтингтона.

Согласно данному изобретению более предпочтительным является также лекарственный препарат для профилактики и лечения психических расстройств и шизофрении.

Согласно данному изобретению более предпочтительным является также лекарственный препарат для профилактики и лечения ожирения.

Предметом данного изобретения является также терапевтический коктейль для профилактики и лечения различных заболеваний, патогенез которых связан с серотониновыми 5-НТ₆ рецепторами у животных и людей, включающий новый лекарственный препарат, содержащий лекарственную субстанцию общей формулы **1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12)**.

Согласно данному изобретению более предпочтительным является терапевтический коктейль для профилактики и лечения неврологических расстройств, нейродегенеративных и когнитивных заболеваний у животных и людей, включающий новый лекарственный препарат, содержащий лекарственную субстанцию общей формулы **1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12)**.

Согласно данному изобретению более предпочтительным является также терапевтический коктейль для профилактики и лечения болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, психических расстройств, шизофрении, гипоксии-ишемии, гипогликемии, судорожных состояний, мозговых травм, латиризма, бокового амиотрофического склероза, ожирения или инсульта, включающий новый лекарственный препарат, содержащий лекарственную субстанцию общей формулы **1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12)**.

Терапевтические коктейли для профилактики и лечения различных заболеваний, патогенез которых связан с серотониновыми 5-HT₆ рецепторами у животных и людей, в том числе, неврологических расстройств, нейродегенеративных и когнитивных заболеваний у животных и людей, болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона, психических расстройств и шизофрении, гипоксии-ишемии, гипогликемии, судорожных состояний, мозговых травм, латиризма, бокового амиотрофического склероза и инсульта, наряду с лекарственными препаратами по данному изобретению, могут включать другие лекарственные средства, такие как: нестероидные противовоспалительные препараты (Ортофен, Индометацин, Ибупрофен и т.п.); ингибиторы ацетилхолинэстеразы (Такрин, Амиридин, Физостигмин, Арисепт, Phenserine и т.п.); эстрогены (например, Эстрадиол); антагонисты NMDA-рецепторов (например, Мемантин, Neramexane); ноотропные препараты (например, Пирацетам, Фенибут и т.п.); модуляторы AMPA рецепторов (например, Ampalex); антагонисты каннабиноидных рецепторов CB-1 (например, Rimonabant); ингибиторы моноаминоксидазы MAO-B и/или MAO-A (например, Rasagiline); антиамилоидогенные препараты (например, Tramiprosate); вещества, понижающие нейротоксичность бета-амилоида (например, Индол-3-пропионовая кислота); ингибиторы гамма- и/или бета-Секретазы; агонисты мускариновых рецепторов M1 (например, Sevimeline); хелаторы металлов (например, Clioquinol); антагонисты ГАМК(B) рецепторов (например, CGP-36742); моноклональные антитела (например, Varineuzumab); антиоксиданты; нейротрофические агенты (например, Церебролизин); антидепрессанты (например, Имипрамин, Сертралин и т.п.) и прочие.

Согласно данному изобретению более предпочтительным является терапевтический коктейль для понижения избыточного веса и лечения ожирения.

Терапевтические коктейли для понижения избыточного веса и лечения ожирения наряду с лекарственными препаратами по данному изобретению включают другие лекарственные средства, такие как, анорексические препараты (например, Фепранон, Дезопимон, Мазиндол), гормональные препараты (например, Тиреоидин), гиполипидимические средства, такие как фибраты (например, Фенофибрат), статины (например, Ловастатин, Симвастатин, Правастатин и Пробукол), а также гипогликемические препараты (сульфонилмочевины – например, Бутамид, Глибенкламид; бигуаниды – например, Буформин, Метморфин) и препараты с другим механизмом действия, такие как, антагонисты каннабиноидных CB-1 рецепторов (Rimonabant), ингибиторы обратного захвата норэпинефрина и серотонина (Sibutramine), ингибиторы ферментов синтеза жирных кислот (Orlistat) и прочие, наряду с антиоксидантами, пищевыми добавками и т.д.

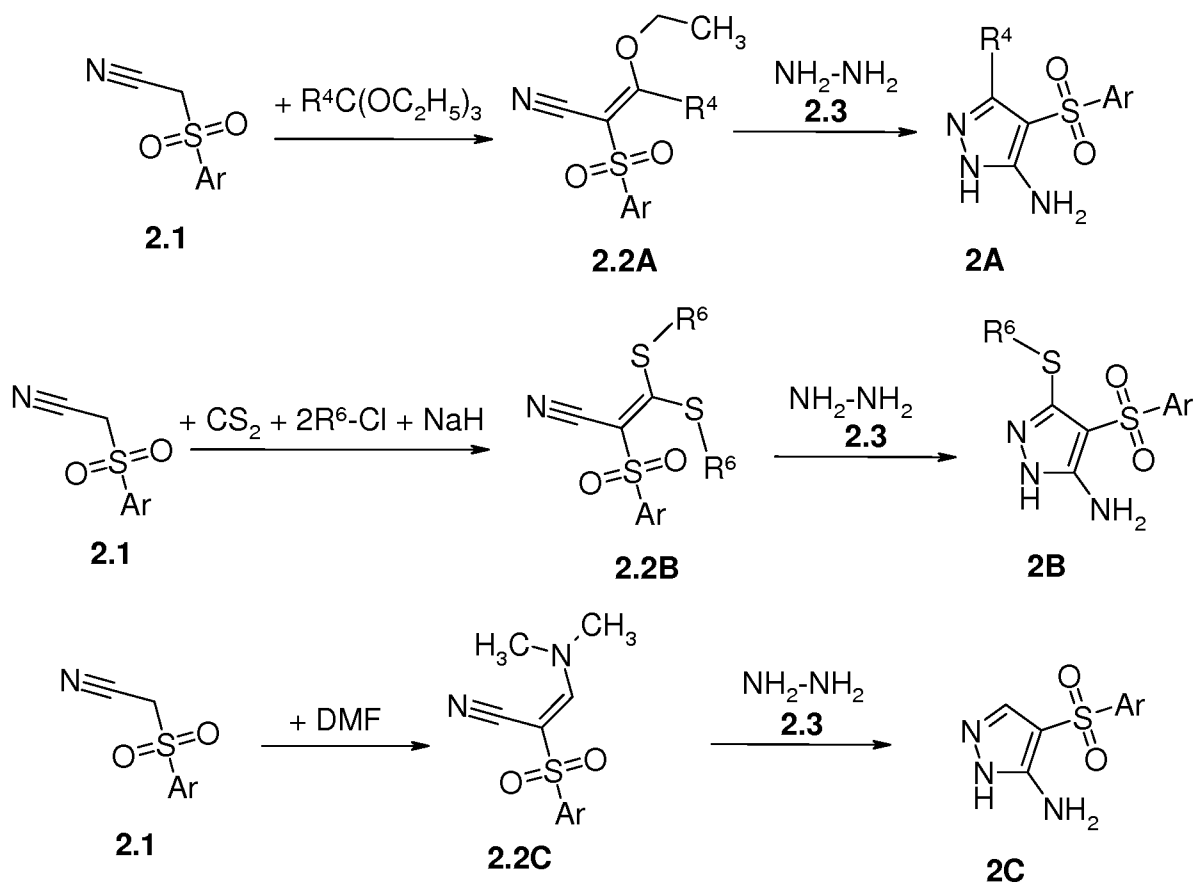
Предметом данного изобретения является также способ профилактики и лечения различных заболеваний, патогенез которых связан с серотониновыми 5-HT₆ рецепторами у животных и людей, в том числе неврологических расстройств, нейродегенеративных и когнитивных заболеваний, введением теплокровному животному или человеку нового лекарственного препарата или нового терапевтического коктейля, содержащего лекарственную субстанцию общей формулы **1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12)**.

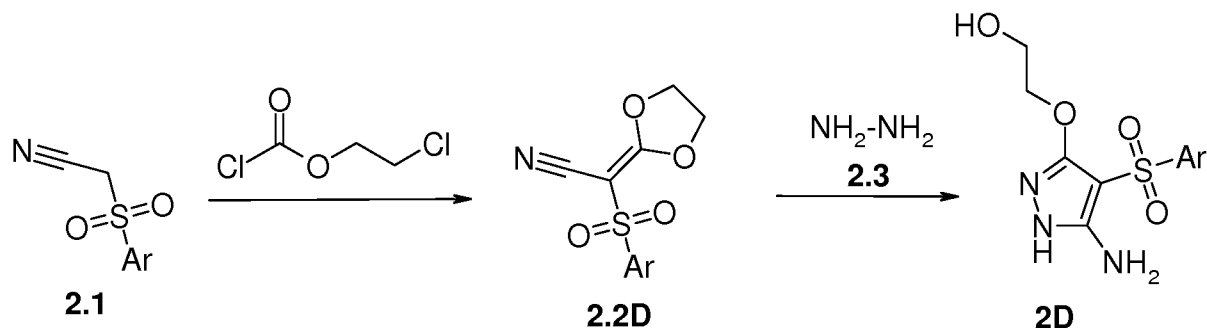
Лекарственные средства могут вводиться перорально или парентерально (например, внутривенно, подкожно, внутривнутрибрюшинно или местно). Клиническая дозировка фармацевтической композиции или лекарственного препарата, содержащих лекарственную субстанцию общей формулы **1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12)**, у пациентов может корректироваться в зависимости от: терапевтической эффективности и биодоступности активных ингредиентов в организме, скорости их обмена и выведения из организма, а также в зависимости от возраста, пола и стадии заболевания пациента, при этом суточная доза у взрослых обычно составляет 10 ~ 500 мг, предпочтительно - 50 ~ 300 мг. Поэтому во время приготовления фармацевтических композиций по настоящему изобретению в виде единиц дозировки необходимо учитывать вышеназванную эффективную дозировку, при этом каждая единица дозировки препарата должна содержать 10 ~ 500 мг лекарственной субстанции общей формулы **1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8)**,

1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12), предпочтительно - 50 ~ 300 мг. В соответствии с указаниями врача или фармацевта данные препараты могут приниматься несколько раз в течение определенных промежутков времени (предпочтительно – от одного до шести раз).

В представленных ниже примерах описан синтез антагонистов серотониновых 5-HT₆ рецепторов общей формулы **1** и их биологические испытания. Результаты анализов антагонистов серотониновых 5-HT₆ рецепторов общей формулы **1** и их биологическая активность по отношению к серотониновым рецепторам представлены в таблицах 2 - 4.

Исходные пиразолы общей формулы **2** получают взаимодействием гидразинов **2.3** с замещенными 2-сульфонил-акрилонитрилами **2.2** по известным методикам, например, приведенным в европейском патенте [EP 0941994 A1 (1999)]. Исходными продуктами синтеза 4-сульфонилпиразолов общей формулы **2A**, **2B**, **2C** и **2D** являются сульфонилацетонитрилы **2.1**, а их схемы приведены ниже.





где: R⁴ и Ar имеют вышеуказанное значение, R⁶ представляет собой низший алкил.

Лучший вариант осуществления изобретения

Представленные ниже примеры демонстрируют, но не ограничивают данное изобретение.

Пример 1. Общий способ получения замещенных 3-сульфонилпиразолов общей формулы **1, 1.1**. Кипятят 0.005 моль аминопиразола **2** и 0.0055 моль соответствующего diketона **3** в 5 мл уксусной кислоты в течение 4 часов. Полученный раствор охлаждают. Выпавший осадок фильтруют, промывают метанолом и водой. В случае необходимости продукт подвергают перекристаллизации из подходящего растворителя, или хроматографической очистке, или хроматографическому разделению. Выход 3-сульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидинов общей формулы **1, 1.1** составляет от 30% до 85%. В таблице 2 представлены некоторые примеры новых 3-сульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидинов общей формулы **1**, данные их LCMS анализов, ЯМР спектров и % ингибирования ими 5-HT₆ рецепторов.

Таблица 2. 3-Арилсульфонил-5,7-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидины общей формулы **1, 1.1** и % ингибирования (I, %) их 10 μM растворами 5-HT₆ рецепторов.

№	Формула	Мол. вес	LCMS m/z (M+1)	ЯМР спектр	I, %
1(1)		395.51	396		88

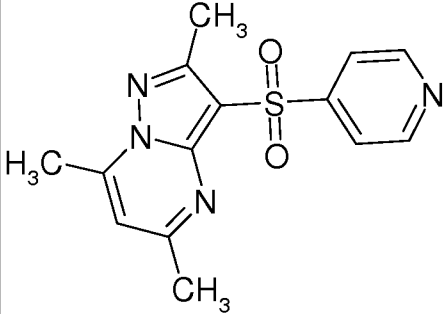
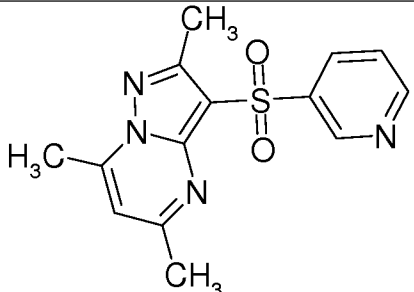
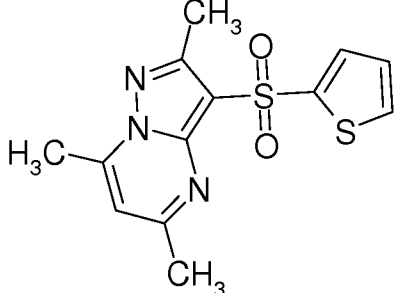
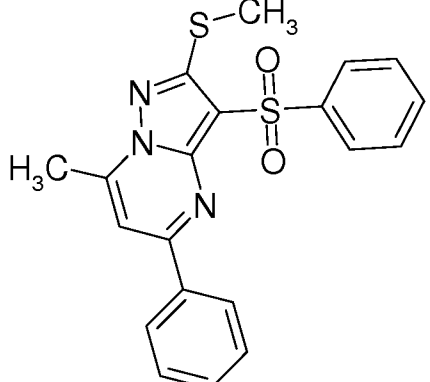
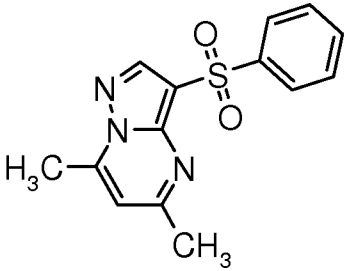
Таблица 2.					
1(2)		302.36	303		77
1(3)		302.36	303		78
1(4)		307.40	308		69
1(5)		395.51	396		68
1.1(1)		287.34	288	¹ H ЯМР (DMSO-D ₆): 8.60 (с, 1H); 8.02-8.06 (м, 2H); 7.53-7.63 (м, 3H); 7.18 (кв, J=1 Гц, 1H); 2.66 (д, J=1 Гц, 3H); 2.57 (с, 3H).	78

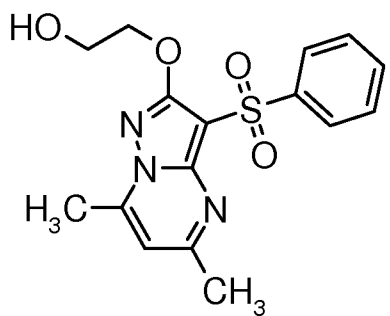
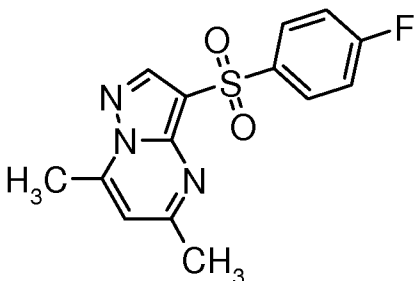
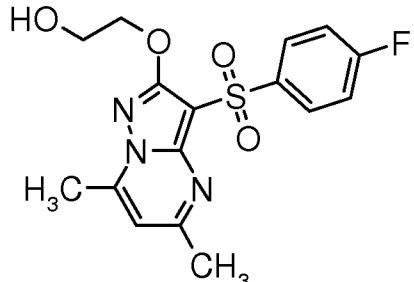
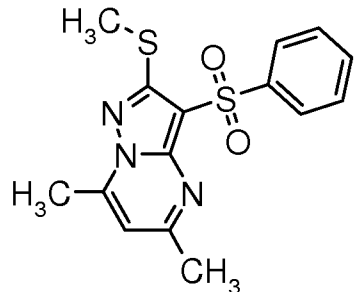
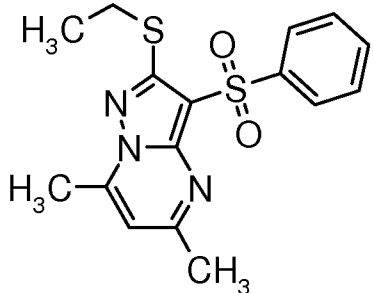
Таблица 2.					
1.1(2)		347.40	348	^1H ЯМР (DMSO- D_6): 7.97-8.01 (м, 2H); 7.50-7.61 (м, 3H); 7.05 (с, 1H); 4.91 (т, J=5.3 Гц, 1H, exch. with D $_2$ O); 4.36 (т, J=5.3 Гц, 2H); 3.74 (кв, J=5.3 Гц, 2H); 2.55 (с, 3H); 2.52 (с, 3H).	82
1.1(3)		305.33	306		73
1.1(4)		365.39	366		73
1.1(5)		333.43	334	^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,21-8,23 (м, 2H), 7,45-7,54 (м, 3H), 6,67 (с, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,62 (с, 3H).	104
1.1(6)		347.46	348		104

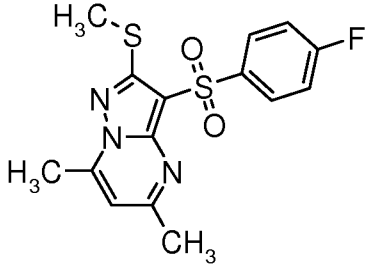
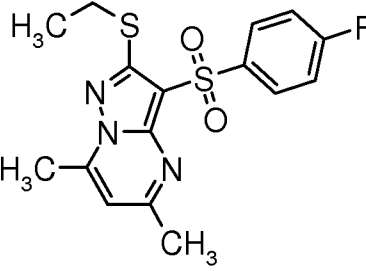
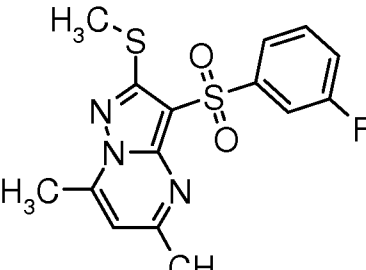
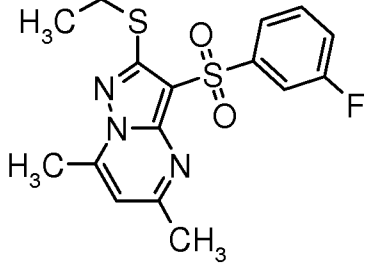
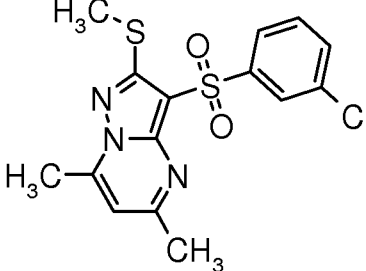
Таблица 2.					
1.1(7)		351.42	352	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ 8,23 (м, 2H), 7,13 (т, J = 4,6 Гц, 3H), 6,69 (с, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,62 (с, 3H).	101
1.1(8)		365.45	366		102
1.1(9)		351.42	352	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (дт, J ₁ = 8,0 Гц, J ₂ = 2,0 Гц, 1H), 7,45 (тд, J ₁ = 8,0 Гц, J ₂ = 5,2 Гц, 1H), 7,21 (тдд, J ₁ = 8,4 Гц, J ₂ = 2,4 Гц, J ₃ = 0,4 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,63 (с, 3H).	100
1.1(10)		365.45	366		103
1.1(11)		367.88	368	¹ H ЯМР (ДМСО-D ₆ , 400 МГц): δ 8,26 (м, 1H), 8,09 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,41 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,63 (с, 3H).	101

Таблица 2.					
1.1(12)		381.91	382		101
1.1(13)		301.37	302	¹ H ЯМР (DMSO-D ₆): 8.00-8.04 (м, 2H); 7.52-7.62 (м, 3H); 7.10 (с, 1H); 2.62 (с, 3H); 2.61 (с, 3H); 2.55 (с, 3H).	86
1.1(14)		319.36	320		88
1.1(15)		361.49	362		99
1.1(16)		367.88	368		94

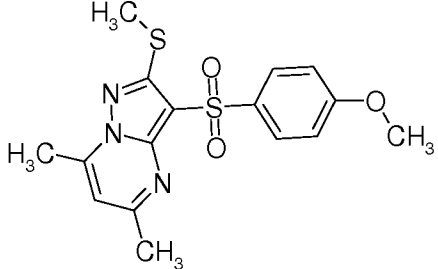
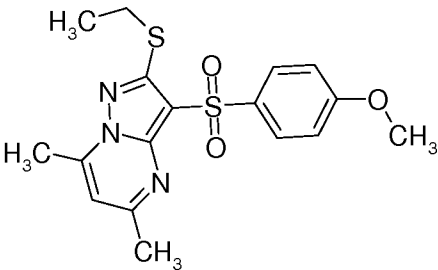
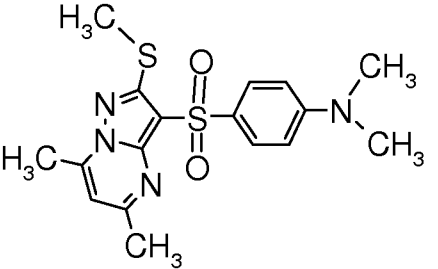
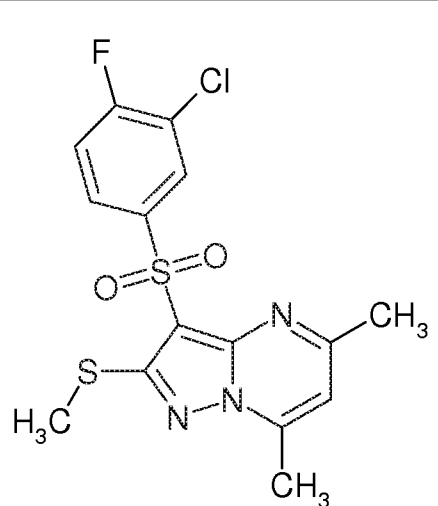
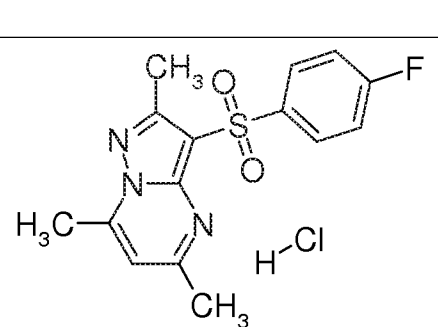
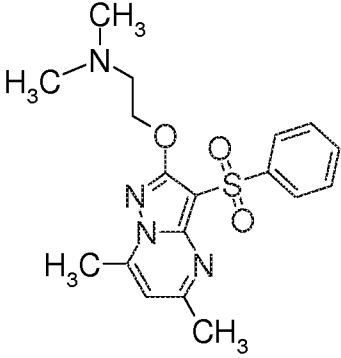
Таблица 2.					
1.1(17)		363.46	364		65.4
1.1(18)		377.49	378		60.99
1.1(19)		376.50	377		87
1.1(20)		385.87	386	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): δ 8,35 (дд, J ₁ =6,8 Гц, J ₂ =2,0 Гц, 1H), 8,11 (дд, J ₁ =6,8 Гц, J ₂ =4,4 Гц, J ₃ =2,0 Гц, 1H), 7,22 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,71 (д, J=0,8 Гц, 1H), 2,71 (д, J=0,8 Гц, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,63 (с, 3H).	100
1.1(21)		355.82	320		78

Таблица 2.					
1.1(22)		374.47	375		66

Пример 2. Определение антагонистической активности соединений общей формулы **1** по отношению к 5-HT₆ рецепторам. Соединения общей формулы **1** были испытаны на их способность препятствовать активации 5-HT₆ рецепторов серотонином. Использовали клетки НЕК 293 (клетки почки человеческого эмбриона) с искусственно экспрессированным рецептором 5-HT₆, активация которого серотонином приводит к повышению концентрации внутриклеточного цАМФ. Содержание внутриклеточного цАМФ определяли с помощью реагентного набора LANCE cAMP (PerkinElmer) по методике, описанной производителем набора [http://las.perkinelmer.com/content/Manuals/MAN_LANCEcAMP384KitUser.pdf].

Эффективность соединений оценивали по их способности снижать содержание внутриклеточного цАМФ, индуцированного серотонином.

В таблице 2 представлены данные по % ингибирования 5-HT₆ рецепторов 10 мМ растворами соединений общей формулы **1**. Как видно из представленных данных, испытанные соединения проявляют заметную активность по отношению к серотониновым 5-HT₆ рецепторам.

В таблице 3 представлены концентрационные зависимости ингибирования стимулированного серотонином производства внутриклеточного цАМФ некоторыми субстанциями общей формулы **1**, свидетельствующие об их антагонистической активности, и значения IC₅₀, подтверждающие их умеренную или высокую активность в условиях функционального эссея.

Таблица 3. Концентрационные зависимости ингибирования субстанциями общей формулы 1 серотониновых 5-HT₆ рецепторов и значения IC₅₀ в условиях функционального эссея.

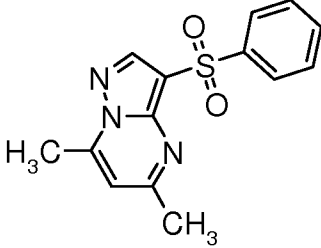
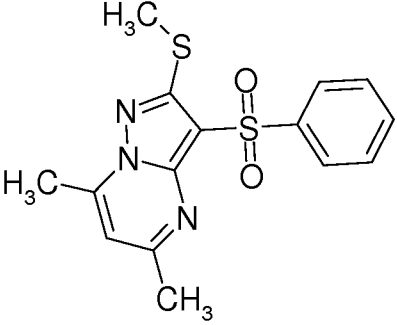
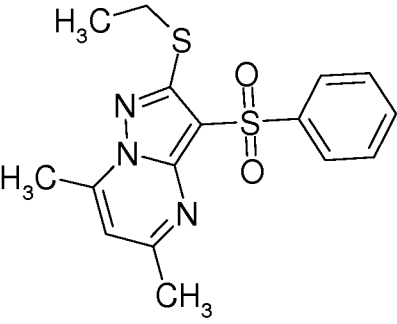
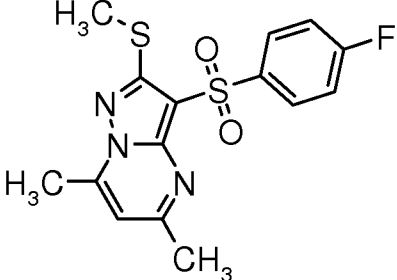
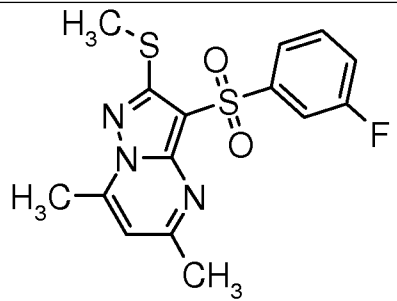
№	Формула	IC ₅₀ , μM
1.1(1)		>1.0
1.1(5)		0.030
1.1(6)		0.050
1.1(7)		0.112
1.1(9)		0.025

Таблица 3.		
1.1(11)	<chem>Cc1nc2c(ncn2c1SC)S(=O)(=O)c3ccc(Cl)cc3</chem>	0.020
1.1(15)	<chem>CCSC1=CN2C=CC(=CN12)C</chem>	0.080
1.1(16)	<chem>Cc1nc2c(ncn2c1SC)S(=O)(=O)c3ccc(Cl)cc3</chem>	0.230
1.1(17)	<chem>Cc1nc2c(ncn2c1SC)S(=O)(=O)c3ccc(OC)cc3</chem>	0.440
1.1(18)	<chem>CCSC1=CN2C=CC(=CN12)C</chem>	0.320

Таблица 3.		
1.1(20)		0.046

Пример 3. Определение активности антагонистов серотониновых 5-HT₆ рецепторов общей формулы 1 в условиях конкурентного связывания с серотониновыми 5-HT₆ рецепторами. Для проведения скрининга веществ на их потенциальную способность взаимодействовать с серотониновым рецептором 5-HT₆ использовали метод радиолигандного связывания. Для этого готовили мембранные препараты из клеток HeLa, экспрессирующих рекомбинантный человеческий 5-HT₆ рецептор, путем гомогенизирования рекомбинантных клеток в стеклянном гомогенизаторе с последующим отделением плазматических мембран от ядер, митохондрий и клеточных обломков путем дифференциального центрифугирования. Определение связывания изучаемых соединений с 5-HT₆ рецептором проводили в соответствии с методикой, описанной в [Monsma FJ Jr, Shen Y, Ward RP, Hamblin MW and Sibley DR, Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. *Mol Pharmacol.* 43:320-327, 1993]. В предпочтительном исполнении, мембранные препараты инкубировали с меченым лигандом (1.5 nM [³H] Lysergic acid diethylamide) без и в присутствии исследуемых соединений в течение 120 минут при 37°C в среде, состоящей из 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 2 mM Ascorbic Acid, 0.001% BSA. Образцы после инкубации фильтровали под вакуумом на стекло-микроволоконных фильтрах G/F (Millipor, USA), фильтры трижды промывали холодным раствором среды и радиоактивность измеряли с помощью сцинтилляционного счетчика MicroBeta 340 (PerkinElmer, USA). Неспецифическое связывание, которое составляло 30% от общего связывания, определяли инкубацией мембранных препаратов с радиолигандом в присутствии 5 μM Serotonin (5-HT). В качестве положительного контроля использовали Methiothepin. Связывание тестируемых соединений с рецептором определялось по их

способности вытеснять радиоактивный лиганд и выражалось в процентах вытеснения.

Процент вытеснения определялся по следующей формуле:

$$\%I = \frac{TA - CA}{TA - NA} * 100,$$

где *TA* - это общая радиоактивность в присутствии только радиоактивного лиганда, *CA* - это радиоактивность в присутствии радиолиганда и тестируемого соединения и *NA* - это радиоактивность в присутствии радиолиганда и серотонина (5 μM).

В таблице 4, в качестве примеров, представлены результаты испытаний некоторых 3-фенилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидинов общей формулы **1** и Метиотепина, как контроля, свидетельствующие об высокой активности субстанций общей формулы **1** по отношению к серотониновым 5-HT₆ рецепторам.

Таблица 4. Концентрационные зависимости ингибирования субстанциями общей формулы **1** серотониновых 5-HT₆ рецепторов и значения IC₅₀ в условиях конкурентного эссея.

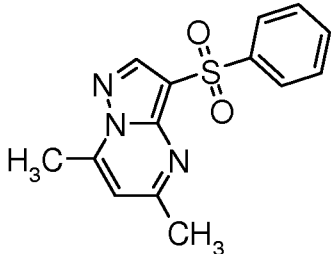
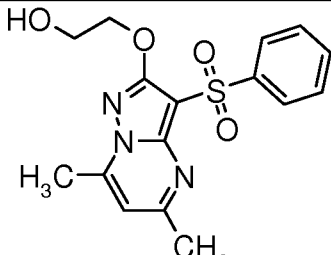
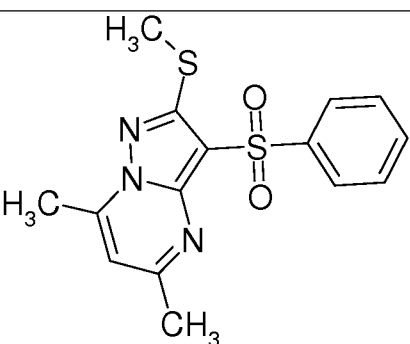
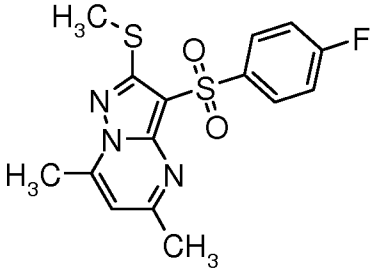
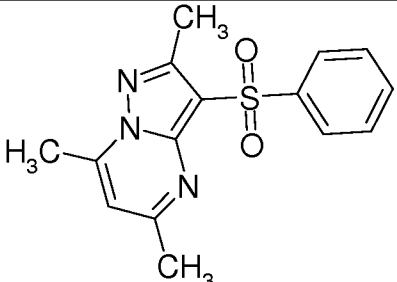
№	Субстанция	IC ₅₀ , nM	K _i , nM
Контроль	Метиотепин	1.3	0.603
1.1(1)		510	237
1.1(2)		477	222
1.1(5)		4.61	2.14

Таблица 4.			
1.1(7)		<10	
1.1(13)		147	68.4

Пример 4. Получение лекарственного препарата в форме таблеток. Смешивают 1600 мг крахмала, 1600 мг измельченной лактозы, 400 мг талька и 1000 мг 5,7-диметил-2-метилсульфанил-3-фенилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидина **1.1(5)** и спрессовывают в брусок. Полученный брусок измельчают в гранулы и просеивают через сита, собирая гранулы размером 14-16 меш. Полученные гранулы таблетуют в подходящую форму таблетки весом 560 мг каждая. Согласно изобретению аналогичным образом получают лекарственные препараты, содержащие в качестве лекарственной субстанции другие соединения общей формулы **1**.

Пример 5. Получение лекарственного препарата в форме капсул. Тщательно смешивают 5,7-диметил-2-метилсульфанил-3-фенилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(5)** с порошком лактозы в соотношении 2 : 1. Полученную порошкообразную смесь упаковывают по 300 мг в желатиновые капсулы подходящего размера.

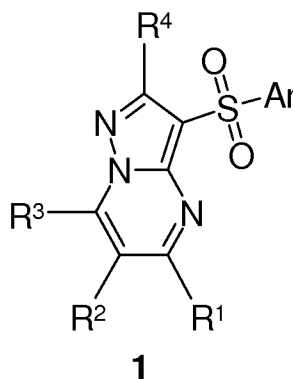
Пример 6. Получение лекарственного препарата в форме инъекционных композиций для внутримышечных, внутривенных или подкожных инъекций. Смешивают 500 мг гидрохлорида 5,7-диметил-2-метилсульфанил-3-фенилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидина **1.1(5)** с 300 мг хлорбутанола, 2 мл пропиленгликоля и 100 мл инъекционной воды. Полученный раствор фильтруют и помещают по 1 мл в ампулы, которые запаивают и стерилизуют в автоклаве.

Промышленная применимость

Изобретение может быть использовано в медицине, ветеринарии, биохимии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Замещенные 3-арилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидины общей формулы **1** или их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты,

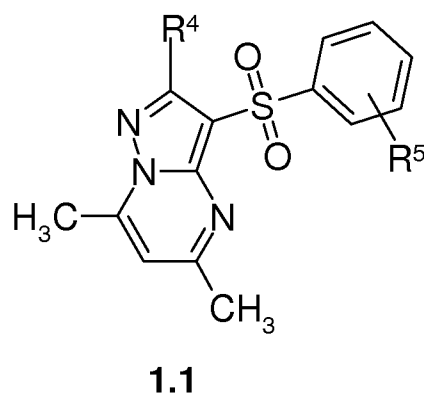


где: Ar представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероциклил;

R^1 , R^2 и R^3 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, C_1 - C_3 алкил или фенил;

R^4 представляет собой атом водорода, необязательно замещенный C_1 - C_5 алкил, замещенную гидроксильную группу или замещенную сульфанильную группу.

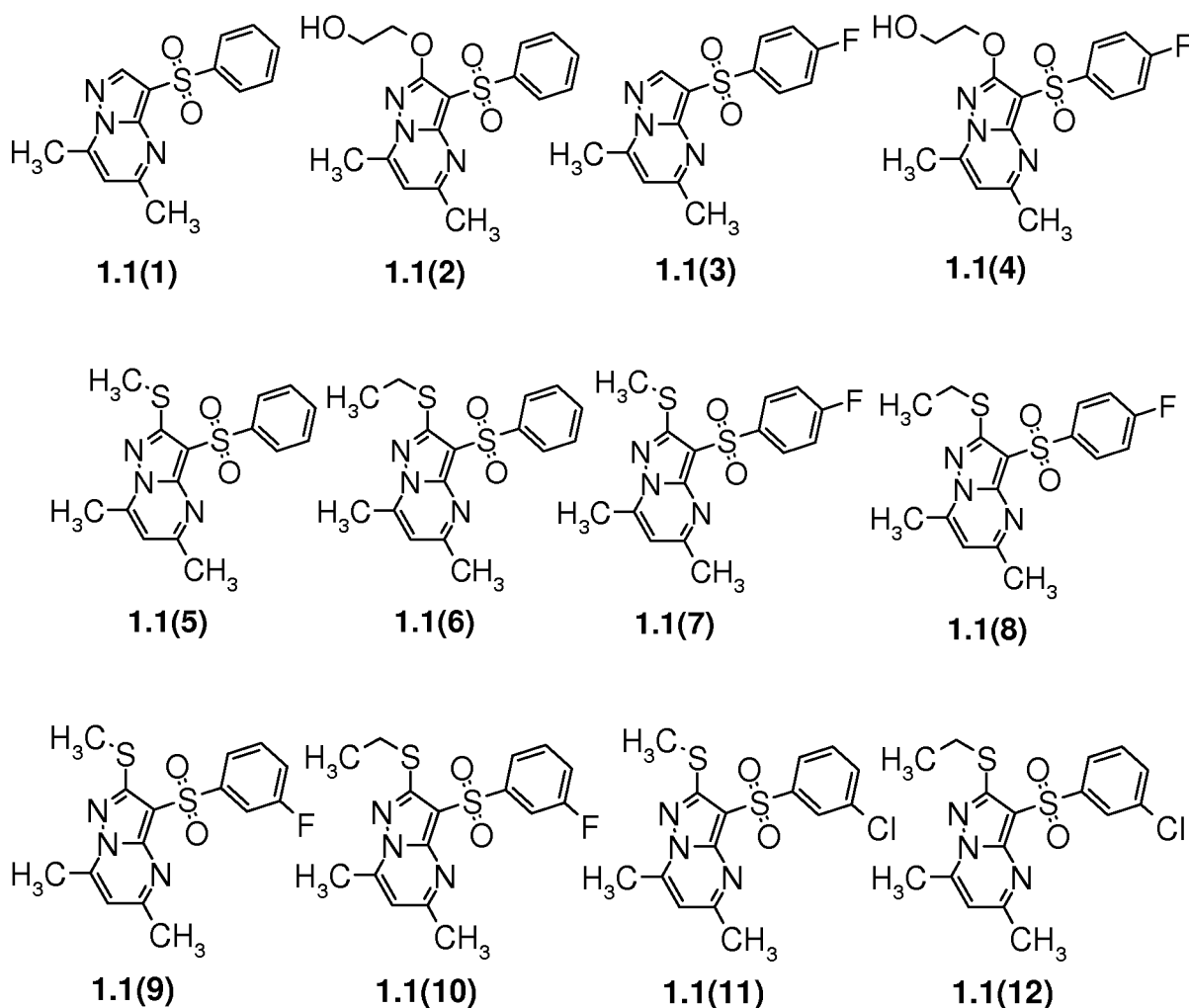
2. Соединения по п.1, представляющие собой замещенные 3-арилсульфонил-5,7-диметил-пиразоло[1,5-а]пиримидины общей формулы **1.1** или их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты,



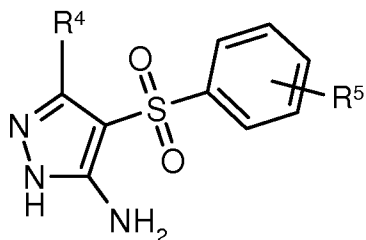
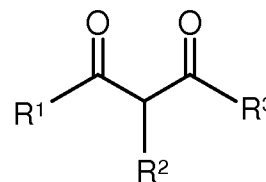
где: R^4 имеет вышеуказанное значение; R^5 представляет собой один или два необязательно одинаковых заместителя, выбранные из атома водорода, низшего алкила, трифторметила, алкоксигруппы, замещенной аминогруппы или атома галогена.

3. Соединения по п.2, представляющие собой 5,7-диметил-3-фенилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(1)**, 5,7-диметил-2-(2-гидроксиэтил)-3-фенилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(2)**, 5,7-диметил-3-(4-фторфенилсульфонил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(3)**, 5,7-диметил-2-(2-гидроксиэтил)-3-(4-фторфенилсульфонил)-

пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(4)**, 5,7-диметил-2-метилсульфанил-3-фенилсульфонил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(5)**, 5,7-диметил-3-фенилсульфонил-2-этилсульфанил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(6)**, 5,7-диметил-2-метилсульфанил-3-(4-фторфенилсульфонил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(7)**, 5,7-диметил-3-(4-фторфенилсульфонил)-2-этилсульфанил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(8)**; 5,7-диметил-2-метилсульфанил-3-(3-фторфенилсульфонил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(9)**, 5,7-диметил-3-(3-фторфенилсульфонил)-2-этилсульфанил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(10)**, 5,7-диметил-2-метилсульфанил-3-(3-хлорфенилсульфонил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(11)**, 5,7-диметил-3-(3-хлорфенилсульфонил)-2-этилсульфанил-пиразоло[1,5-а]пиримидин **1.1(12)** или их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты,



4. Способ получения соединений по любому из пунктов 1, 2, 3 взаимодействием 3-амино-4-сульфонил-2Н-пиразолов общей формулы **2** с соответствующими β -дикетонами общей формулы **3** с последующим выделением или разделением продуктов реакции

**2****3**

где: R^1, R^2, R^3, R^4 и R^5 имеют вышеуказанное значение.

5. Антагонисты серотониновых 5-НТ₆ рецепторов, представляющие собой соединения общей формулы **1** по любому из пунктов 1, 2, 3.

6. Лекарственная субстанция для фармацевтических композиций и лекарственных препаратов, представляющая собой, по крайней мере, одно соединение общей формулы **1** по любому из пунктов 1-3.

7. Фармацевтическая композиция, взаимодействующая с серотониновыми 5-НТ₆ рецепторами, для лечения и предупреждения развития различных состояний и заболеваний ЦНС людей и теплокровных животных, содержащая фармацевтически эффективное количество лекарственной субстанции по п. 6.

8. Способ получения фармацевтической композиции по п.7 смешением с инертным наполнителем и/или растворителем, по крайней мере, одной лекарственной субстанции по п.6.

9. Лекарственный препарат в форме таблеток, капсул или инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, включающий в свой состав лекарственную субстанцию по п. 6 или фармацевтическую композицию по п. 7, предназначенный для лечения и предупреждения патологических состояний и заболеваний ЦНС, патогенез которых связан с нарушением активации серотониновых 5-НТ₆ рецепторов.

10. Терапевтический коктейль для профилактики и лечения различных заболеваний, патогенез которых связан с серотониновыми 5-НТ₆ рецепторами у животных и людей, включающий в свой состав лекарственную субстанцию по п. 6, или фармацевтическую композицию по п. 7, или лекарственный препарат по п. 9.

11. Терапевтический коктейль для профилактики и лечения неврологических расстройств, нейродегенеративных и когнитивных заболеваний у животных и людей, включающий в свой состав лекарственную субстанцию по п. 6, или фармацевтическую композицию по п. 7, или лекарственный препарат по п. 9.

12. Терапевтический коктейль для профилактики и лечения болезни Альцгеймера, болезни Гангтингтона, психических расстройств, шизофрении, гипоксии-ишемии,

гипогликемии, судорожных состояний, мозговых травм, латиризма, бокового амиотрофического склероза, ожирения или инсульта, включающий в свой состав лекарственную субстанцию по п. 6, или фармацевтическую композицию по п. 7, или лекарственный препарат по п. 9.

13. Способ профилактики и лечения различных заболеваний, патогенез которых связан с серотониновыми 5-HT₆ рецепторами у животных и людей, в том числе неврологических расстройств, нейродегенеративных и когнитивных заболеваний, заключающийся во введении теплокровному животному или человеку лекарственной субстанции по п. 6, или фармацевтической композиции по п. 7, или лекарственного препарата по п. 9, или терапевтического коктейля по любому из пунктов 10-12.