



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 103339

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/26 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(21)** Номер заявки: а 2011 05556**(22)** Дата подання заявки: 06.10.2009**(24)** Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.10.2013**(31)** Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2008139495, 2008139496, 2008140599, 2008140601**(32)** Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.10.2008, 06.10.2008, 14.10.2008, 14.10.2008**(33)** Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: RU, RU, RU, RU**(41)** Публікація відомостей про заявку: 10.06.2011, Бюл.№ 11**(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2013, Бюл.№ 19**(86)** Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/RU2009/000518, 06.10.2009**(72)** Винахідник(и):Іващенко Андрій Александровіч (RU),  
Савчук Ніколай Філіпповіч (RU),  
Іващенко Александр Васильєвіч (US),  
Лавровскій Ян (US),  
Мітькін Олег Дмитрієвіч (RU),  
Кадієва Мадіна Георгіївна (RU)**(73)** Власник(и):Іващенко Андрій Александровіч,  
ул. Абрамцевская, д. 4, корп. 2, кв. 27, г.  
Москва, 127576, Российская Федерация  
(RU),  
АЛЛА ХЕМ, ЛЛС,  
318 N Carson Street, Suite 208, Carson City,  
Nevada 89701, USA (US)**(74)** Представник:

Шмакова Ніна Михайловна

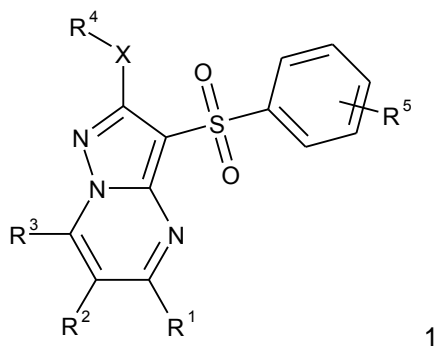
**(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:EP 0941994 (A1), 15.09.1999  
RU 2369600 (C1), 10.10.2009  
RU 2003129060 (A), 10.04.2005  
Сливчук С.Р., Русанов З.Б., Броварец В.С.  
"Удобный подход к синтезу 3-арилсульфонилпиразоло-[1,5-а]пиримидинов и их конденсированных аналогов" // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. -2006. - Т. 4, вип. 3(15). - С. 62-68  
Hye-Jung Kim, et al. "New Serotonin 5HT 6 Ligands from Common Feature Pharmacophore Hypotheses" J CHEM INF MODEL, vol. 48, no. 1, pp. 197-206, 2008**(54) ЗАМІЩЕНІ 3-АРИЛСУЛЬФОНІЛПІРАЗОЛО[1,5-а]ПІРИМІДИНИ, АНТАГОНІСТИ СЕРОТОНІНОВИХ 5-HT<sub>6</sub> РЕЦЕПТОРІВ, І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**

UA 103339 C2

## (57) Реферат:

Даний винахід стосується нових заміщених 3-арилсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1, їх фармацевтично прийнятних солей та/або гідратів, антагоністів серотонінових 5-HT<sub>6</sub> рецепторів і фармацевтичних композицій, а також способу лікування і попередження розвитку різних захворювань центральної нервової системи у людей і теплокровних тварин, патогенез яких пов'язаний з 5-HT<sub>6</sub> рецепторами, зокрема хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, шизофренії, інших нейродегенеративних захворювань, когнітивних розладів і ожиріння.

У загальній формулі 1



X=S, SO або NH; R<sup>1</sup> є атом водню, необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, циклоалкіл, адамантил, арил або гетероцикліл; R<sup>2</sup> є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, заміщений гідроксил, арилдiazеніл або необов'язково заміщена аміногрупа; R<sup>3</sup> є атом водню, необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, заміщений гідроксил, піридил або необов'язково заміщена аміногрупа, до того, у випадках, коли X=S або X=NH, принаймні один з R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> або R<sup>3</sup> є заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, циклоалкіл, адамантил, арил, гетероцикліл, атом галогену, заміщений гідроксил, необов'язково заміщена аміногрупа, арилдiazеніл, або принаймні два з R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> або R<sup>3</sup> являють собою атом водню; R<sup>4</sup> є C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл; R<sup>5</sup> є атом водню, один або два атоми галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл або необов'язково заміщений гідроксил.

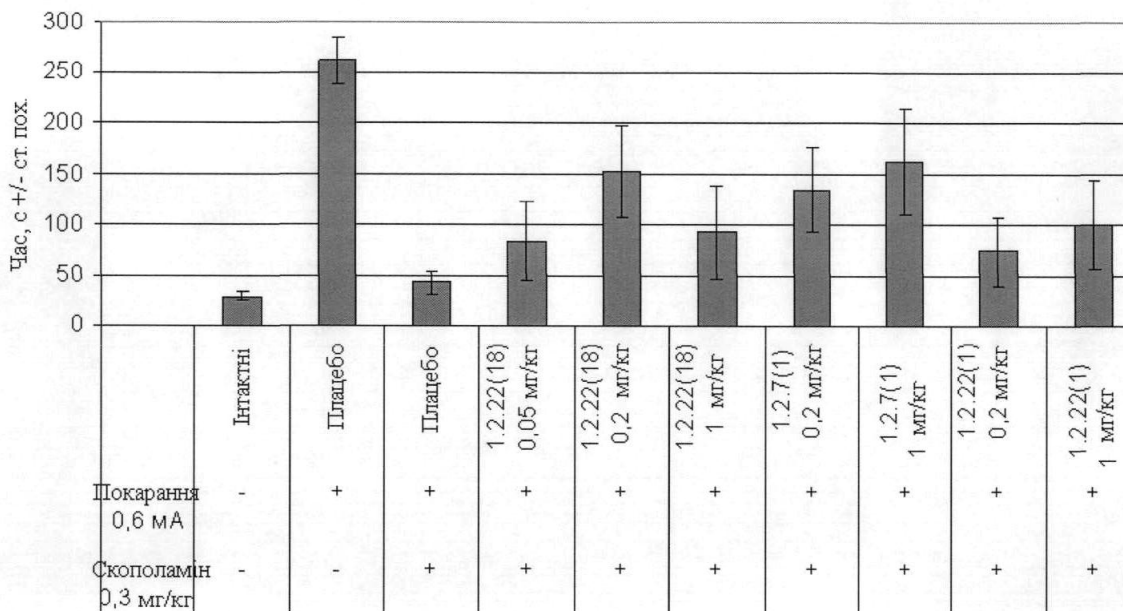


Fig.1

## Область техніки

Даний винахід належить до нових заміщених 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів, антагоністів серотонінових 5-HT<sub>6</sub> рецепторів, лікарських основ і фармацевтичних композицій, що містять лікарські основи у вигляді зазначених сполук, а також до способу лікування та попередження розвитку різних захворювань центральної нервової системи (ЦНС), когнітивних і нейродегенеративних захворювань. У підставі фармакологічного ефекту нових лікарських основ полягає їх здатність взаємодіяти з серотоніновими 5-HT<sub>6</sub> рецепторами, що відіграють важливу роль для лікування захворювань ЦНС, зокрема, хвороби Альцгеймера (ХА), хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, шизофренії, інших нейродегенеративних захворювань, когнітивних розладів та ожиріння.

## Попередній рівень техніки

Використання ефективних і селективних антагоністів серотонінових 5-HT<sub>6</sub> рецепторів для лікування захворювань ЦНС, зокрема, шизофренії, ХА та інших нейродегенеративних захворювань і когнітивних розладів є перспективним напрямком для отримання нових ліків [Holenz J., Pauwels P.J., Diaz J.L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. Drug Disc. Today. 2006; 11:283-299]. Ці рецептори у ссавців знаходяться виключно в центральній нервовій системі (ЦНС), до того, головним чином в ділянках головного мозку, що відповідають за навчання і пам'ять [Gerrard C., Martres M.-P., Lefeuvre K., Miquel M.-C., Verger D., Lanfumey L., Doucet E., Hamon M., El Mestikawy S. Immuno-localisation of serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor-like material in the rat central nervous system. Brain Research. 1997; 746:207-219]. Крім того, показано [Dawson L.A., Nguyen H.Q., Li P. The 5-HT(6) receptor antagonist SB-271046 selectively enhances excitatory neurotransmission in the rat frontal cortex and hippocampus. Neuropsychopharmacology. 2001; 25:662-668], що 5-HT<sub>6</sub> рецептори є модуляторами декількох нейромедіаторних систем, уключаючи холінергічну, норадренергічну, глутаматергічну і допамінергічну. Зважаючи на фундаментальну роль цих систем у нормальних когнітивних процесах, а також їх дисфункцію при нейродегенерації, стає очевидною виняткова роль 5-HT<sub>6</sub> рецепторів у формуванні нормальної або "патологічної" пам'яті. У великій кількості сучасних робіт показано, що блокування 5-HT<sub>6</sub> рецепторів призводить до значного посилення консолідації пам'яті в різних тваринних моделях навчання-запам'ятовування-відтворення [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-HT<sub>6</sub> 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-HT<sub>6</sub> 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-HT<sub>6</sub> receptor antagonists reverse delay-dependent deficits in novel object discrimination by enhancing consolidation e an effect sensitive to NMDA receptor antagonism. Neuropharmacology 2004; 47:195-204]. Також показано значне поліпшення когнітивних функцій у старих щурів у моделі водного лабіринту Моррісона при дії антагоністом 5-HT<sub>6</sub> рецепторів [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]. Останнім часом досягнуте не тільки більш глибоке розуміння ролі 5-HT<sub>6</sub> рецепторів у когнітивних процесах, але чіткіше формування уявлень про можливі фармакофорні властивості їх антагоністів [Holenz J., Pauwels P.J., Diaz J.L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. Drug Disc. Today. 2006; 11:283-299]. Це призвело до створення високоафінних селективних лігандів ("молекулярних інструментів"), а потім і клінічних кандидатів. В даний час ряд антагоністів 5-HT<sub>6</sub> рецепторів знаходяться на різних стадіях клінічних випробувань як лікарські кандидати для лікування ХА, хвороби Хантінгтона, шизофренії (антипсихотики), та інших нейродегенеративних та когнітивних захворювань (таблиця 1) [<http://integrity.prous.com>].

Таблиця 1

Антагоністи 5-HT<sub>6</sub> рецепторів як лікарські кандидати.

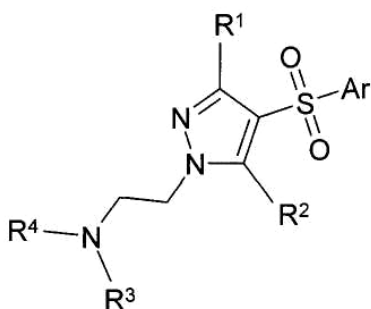
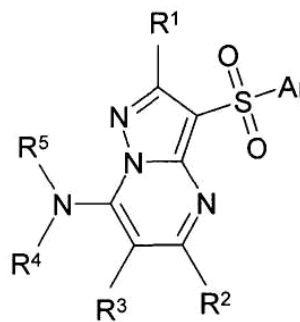
Ліки	Клінічна фаза випробувань	Розробник	Терапевтична група
Dimebon™	Фаза III	Medivation (USA)	Лікування хвороби Альцгеймера
SGS-518	Фаза II	Lilly, Saegis	Лікування когнітивних захворювань
SB-742457	Фаза II	GlaxoSmithKline	Лікування хвороби Альцгеймера; Антипсихотик
Dimebon™	Фаза I/IIa	Medivation (USA)	Лікування хвороби Хантінгтона
Dimebon™	Фаза II	(Росія)	Антипсихотик
PRX-07034	Фаза I	Epix Pharm.	Лікування надмірної ваги; Антипсихотик; Лікування когнітивних захворювань
SB-737050A	Фаза II	GlaxoSmithKline	Антипсихотик
BVT-74316	Фаза I	Biovitrum	Лікування надмірної ваги
SAM-315	Фаза I	Wyeth Pharm.	Лікування хвороби Альцгеймера
SYN-114	Фаза I	Roche, Synosis Ther.	Лікування когнітивних захворювань
BGC-20-761	Предклініка	BTG (London)	Антипсихотик; Лікування когнітивних захворювань
FMPO	Предклініка	Lilly	Антипсихотик
Dimebon™	Предклініка	(Росія)	Лікування інсульту

Ще однією привабливою властивістю антагоністів 5-HT<sub>6</sub> рецепторів є їх здатність пригнічувати апетит, що може призвести до створення на їх основі принципово нових засобів для зниження надмірної ваги й ожиріння [Vicker S.P., Dourish C.T. Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity. Curr. Opin. Investig. Drugs. 2004; 5:377-388]. Цей ефект підтверджений у багатьох дослідженнях [Holenz J., Pauwels P.J., Diaz J.L., Merce R., Codony X., Buschmann H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. Drug Disc. Today. 2006; 11:283-299. Davies S.L. Drug discovery targets: 5-HT<sub>6</sub> receptor. Drug Future. 2005; 30:479-495], його механізм заснований на придушенні антагоністами 5-HT<sub>6</sub> рецепторів сигналізу гамма-аміномасляної кислоти та збільшенні викиду гормону, що стимулює альфа-меланоцит, та зрештою наводить до зменшення потреби в їжі [Woolley M.L. 5-HT<sub>6</sub> receptors. Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord. 2004; 3:59-79]. У теперішній час два антагоністи 5-HT<sub>6</sub> рецепторів знаходяться на першій стадії клінічних випробувань як лікарські кандидати для лікування надмірної ваги (таблиця 1) [<http://integrity.prous.com>].

У цьому зв'язку пошук селективних та ефективних антагоністів серотонінових 5-HT<sub>6</sub> рецепторів є оригінальним і перспективним підходом до створення нових лікарських засобів для лікування широкого кола захворювань ЦНС. В тому числі невралгічних і нейродегенеративних захворювань і когнітивних розладів.

У літературі є значна кількість публікацій, присвячених різним біологічно активним сульфонілпохідним азагетероциклів, в тому числі лігандам серотонінових рецепторів. Так, наприклад, відомі заміщені 1-(2-аміноетил)-4-арилсульфоніл-піразоли загальної формули A1, як ліганди серотонінових 5-HT<sub>2c</sub> рецепторів [WO 2003057674 A1] та 7-аміно-3-сульфоніл-піразоло[1,5-a]піримідини A2, як антагоністи серотонінових 5-HT<sub>6</sub> рецепторів [EP 941994 A1, 1999].



**A1****A2**

A1: Ar = алкіл, арил; R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> = H, OH, алкіл, алкокси; R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> = H, алкіл, арил.

A2: Ar = арил, гетероцикліл; R<sup>1</sup> = H, алкіл, алкілтіо; R<sup>2</sup> = H, алкіл, галоген; R<sup>3</sup> = H, алкіл, гідроксиалкіл; R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> = H; NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> = піперазиніл.

3 метою розробки нових високоефективних нейропротекторних лікарських препаратів авторами даного винаходу виконані широкі дослідження в ряду заміщених 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів, в результаті чого знайдено нові заміщені 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідини і лікарські основи, що являють собою селективні антагоністи 5-HT<sub>6</sub> рецепторів.

Розкриття винаходу

Нижче наведено визначення термінів, які використані в описі цього винаходу.

"Агоністи" означає ліганди, які, зв'язуючись з рецепторами даного типу, активно сприяють передачі цими рецепторами властивого їм специфічного сигналу і тим самим викликають біологічну відповідь клітини.

"Алкіл" означає аліфатичну вуглеводневу лінійну або розгалужену групу, з 1-12 атомами вуглецю у ланцюгу. Розгалужена означає, що алкільний ланцюг має один або декілька "нижчих алкільних" замісників. Алкіл може мати один або декілька однакових або різних замісників ("алкільних замісників"), уключаючи галоген, алкенілокси, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, ароїл, ціано, гідрокси, алкокси, карбокси, алкінілокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбоніл, алкілтіо, гетероарилтіо, аралкілтіо, арилсульфоніл, алкілсульфоніл, гетероаралкілокси, анелований гетероарилциклоалкеніл, анелований гетероарилциклоалкіл, анелований гетероарилгетероцикленіл, анелований гетероарилгетероцикліл, анелований арилциклоалкеніл, анелований арилциклоалкіл, анелований арилгетероцикленіл, анелований арилгетероцикліл, алкоксикарбоніл, аралкоксикарбоніл, гетероаралкілоксикарбоніл або R<sub>k</sub><sup>a</sup>R<sub>k+1</sub><sup>a</sup>N-, R<sub>k</sub><sup>a</sup>R<sub>k+1</sub><sup>a</sup>NC(=O)-, R<sub>k</sub><sup>a</sup>R<sub>k+1</sub><sup>a</sup>NC(=S)-, R<sub>k</sub><sup>a</sup>R<sub>k+1</sub><sup>a</sup>NSO<sub>2</sub>-, де R<sub>k</sub><sup>a</sup> і R<sub>k+1</sub><sup>a</sup> незалежно один від одного є "замісники аміногрупи", значення яких визначено в цьому розділі, наприклад, атом водню, алкіл, арил, аралкіл, гетероаралкіл, гетероцикліл або гетероарил, або R<sub>k</sub><sup>a</sup> і R<sub>k+1</sub><sup>a</sup> разом з атомом N, з яким вони пов'язані, утворюють через R<sub>k</sub><sup>a</sup> і R<sub>k+1</sub><sup>a</sup> 4-7 членний гетероцикліл або гетероцикленіл. Кращими алкільними групами є метил, трифторметил, циклопропілметил, цикlopентилметил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, 3-пентил, метоксиетил, карбоксиметил, метоксикарбонілметил, етоксикарбонілметил, бензилоксикарбонілметил та піридилметилоксикарбонілметил. Кращими "алкільними замісниками" є циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, гідрокси, алкокси, алкоксикарбоніл, аралкокси, арилокси, алкілтіо, гетероарилтіо, аралкілтіо, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, алкоксикарбоніл, аралкоксикарбоніл, гетероаралкілоксикарбоніл або R<sub>k</sub><sup>a</sup>R<sub>k+1</sub><sup>a</sup>N-, R<sub>k</sub><sup>a</sup>R<sub>k+1</sub><sup>a</sup>NC(=O)-, анелований арилгетероцикленіл, анелований арилгетероцикліл.

"Алкілокси" означає алкіл-О- групу, в якій алкільні групи визначені у цьому розділі. Кращими алкілокси групами є метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси і н-бутокси. "Алкілоксиалкіл" означає C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>OC<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>- групу, в якій алкіл визначений у цьому розділі.

"Антагоністи" означають ліганди, які зв'язуються з рецепторами певного типу та не викликають активної клітинної відповіді. Антагоністи перешкоджають зв'язуванню агоністів з рецепторами і тим самим блокують передачу специфічного рецепторного сигналу.

"Арил" означає ароматичну моноциклічну або поліциклічну систему, що містить від 6 до 14 атомів вуглецю, переважно від 6 до 10 атомів вуглецю. Арил може містити один або більше "замісників циклічної системи", які можуть бути однаковими або різними. Представниками арильних груп є феніл або нафтил, заміщений феніл або заміщений нафтил. Арил може бути анелований з неароматичною циклічною системою або гетероциклом.

"Арилсульфоніл" означає арил-SO<sub>2</sub>-групу, в якій значення арил визначено в даному розділі.

"Галоген" означає фтор, хлор, бром і йод. Кращими є фтор, хлор і бром.

"Гідроксиалкіл" означає  $\text{HOC}_m\text{H}_{2m}$ -групу, в якій алкіл визначений у цьому розділі.

"Замісник" означає хімічний радикал, що приєднується до скефолда (фрагмента), наприклад, "замісник алкільний", "замісник аміногрупи", "замісник карбамоїльний", "замісник циклічної системи", значення яких визначено в даному розділі.

5 "Замісник гідроксигрупи" означає замісник, приєднаний до гідроксигрупи, включаючи алкіл, арил, гетероарил, аралкіл, гетероаралкіл, гідроксиалкіл, ацил, ароїл, алкілоксиалкіл, арилоксиалкіл, гетероциклілоксиалкіл і т.ін.

10 "Лікарська основа" (лікарська речовина, лікарська субстанція, drug-substance) означає фізіологічно активну речовину синтетичного або іншого (біотехнологічного, рослинного, тваринного, мікробного та іншого) походження, що має фармакологічну активність та є активною основою фармацевтичної композиції, що використовується для виробництва та виготовлення лікарського препарату (засобу).

15 "Лікарський засіб" (препарат) - речовина (або суміш речовин у вигляді фармацевтичної композиції), у вигляді таблеток, пігулок, капсул, ін'єкцій, мазей та інших готових форм, призначена для відновлення, виправлення або зміни фізіологічних функцій у людині та тварин, а також для лікування і профілактики хвороб, діагностики, анестезії, контрацепції, косметології та іншого.

20 "Ліганди" (від латинського ligo - зв'язувати) є хімічні речовини (мала молекула, неорганічний іон, пептид, білок та інше), що здатні взаємодіяти з рецепторами, які трансформують цю взаємодію в специфічний сигнал.

"Нижчий алкіл" означає лінійний або розгалужений алкіл з 1-4 атомами вуглецю.

25 "Сульфанільна група" означає R-S- групу, в якій R являє собою алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, ателований гетероарилциклоалкеніл, ателований гетероарилциклоалкіл, ателований гетероарилгетероцикленіл, ателований гетероарилгетероцикліл, ателований арилциклоалкеніл, ателований арилциклоалкіл, ателований арилгетероцикленіл, ателований арилгетероцикліл, значення яких визначено в даному розділі.

30 "Сульфінільна група" означає R-SO- групу, в якій R являє собою алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, ателований гетероарилциклоалкеніл, ателований гетероарилциклоалкіл, ателований гетероарилгетероцикленіл, ателований гетероарилгетероцикліл, ателований арилциклоалкеніл, ателований арилциклоалкіл, ателований арилгетероцикленіл, ателований арилгетероцикліл, значення яких визначено в даному розділі.

35 "Сульфонільна група" означає R-SO<sub>2</sub>- групу, в якій R являє собою алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, ателований гетероарилциклоалкеніл, ателований гетероарилциклоалкіл, ателований гетероарилгетероцикленіл, ателований гетероарилгетероцикліл, ателований арилциклоалкеніл, ателований арилциклоалкіл, ателований арилгетероцикленіл, ателований арилгетероцикліл, значення яких визначено в даному розділі.

40 "Терапевтичний коктейль" є комбінація, що одночасно адмініструється, двох та більше лікарських препаратів, що володіють різним механізмом фармакологічної дії та спрямовані на різні біомішені, що беруть участь у патогенезі захворювання.

45 "Фармацевтична композиція" позначає композицію, що містить лікарську основу (або кілька таких) та, принаймні, один з компонентів, вибраних з групи, що складається з фармацевтично прийнятних та фармакологічно сумісних наповнювачів, розчинників, розріджувачів, носіїв, допоміжних засобів і засобів, що розподіляють та сприймають, засобів доставки, таких як консерванти, стабілізатори, наповнювачі, подрібнювачі, зволожувачі, емульгатори, агенти, що суспендують, загусники, підсолоджувачі, віддушки, ароматизатори, антибактеріальні агенти, фунгіциди, лубріканти, регулювальники пролонгованої доставки, вибір і співвідношення яких залежить від природи і способу призначення та дозування. Прикладами агентів, що суспендують, є етоксилірований ізостеариловий спирт, поліоксиетилен, сорбітол і сорбітовий ефір, мікрокристалічна целюлоза, метатіроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, а також суміші цих речовин. Захист від дії мікроорганізмів може бути забезпечений за допомогою різноманітних антибактеріальних та протигрибкових агентів, наприклад, таких як, парабени, хлорбутанол, сорбінова кислота та подібні до них сполуки. Композиція може включати також ізотонічні агенти, наприклад, цукри, хлористий натрій та до них подібні. Пролонгована дія композиції може бути забезпечена за допомогою агентів, що уповільнюють абсорбцію активної основи, наприклад, моностеарат алюмінію та желатин. Прикладами відповідних носіїв, розчинників, розріджувачів та засобів доставки є вода, етанол, поліспирти, а також їх суміші, рослинні олії (такі, як маслинна олія) та ін'єкційні органічні естери (такі, як етил олеат).

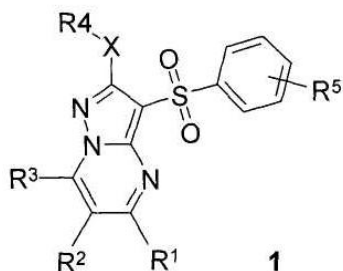
Прикладами наповнювачів є лактоза, молочний цукор, цитрат натрію, карбонат кальцію, фосфат кальцію та до них подібні. Прикладами подрібнювачів і засобів, що розподіляють, є крохмаль, алгінова кислота та її солі, силікати. Прикладами лубрикантів є стеарат магнію, лаурилсульфат натрію, тальк, а також поліетиленгліколь з високою молекулярною вагою.

5 Фармацевтична композиція для перорального, сублінгвального, трансдермального, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, підшкірного, місцевого або ректального введення активної основи, одної або в комбінації з іншою активною основою, може бути введена тваринам і людям у стандартній формі введення, у вигляді суміші з традиційними фармацевтичними носіями. Придатні стандартні форми введення включають пероральні форми, такі як таблетки, желатинові капсули, пігулки, порошки, гранули, жувальні гумки та пероральні розчини або суспензії, сублінгвальні та трансбукальні форми введення, аерозолі, імплантати, місцеві, трансдермальні, підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньовенні, інтраназальні або внутрішньоочні форми введення та ректальні форми введення.

15 Фармацевтичні композиції, як правило, одержують за допомогою стандартних процедур, які передбачають змішування активної сполуки з рідким або тонко подрібненим твердим носієм.

"Фармацевтично прийнятна сіль" означає відносно нетоксичні органічні та неорганічні солі кислот та основ, заявлених у цьому винаході. Ці солі можуть бути отримані *in situ* в процесі синтезу, виділення або очищення сполук або приготовлені спеціально. Зокрема, солі основ можуть бути отримані спеціально, виходячи з очищеної вільної основи заявленої сполуки та відповідної органічної або неорганічної кислоти. Прикладами одержаних таким чином солей є гідрохлорид, гідробромид, сульфати, бісульфат, фосфати, нітрати, ацетати, оксалати, валеріати, олеати, пальмітати, стеарати, лаурати, борати, бензоати, лактати, тозілати, цитрати, малеати, фумарати, сукцинати, тартрати, мезилати, малонати, саліцилати, пропіонати, етансульфонати, бензолсульфонати, сульфамати та до них подібні. (Детальний опис властивостей таких солей дано у Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19.). Солі заявлених кислот також можуть бути спеціально одержані реакцією очищеної кислоти з відповідною основою, при цьому можуть бути синтезовані солі металів та амінів. До металевих відносяться солі натрію, калію, кальцію, барію, цинку, магнію, літію та алюмінію, кращими з яких є солі натрію та калію. Відповідними неорганічними основами, з яких можуть бути одержані солі металів є гідроксид, карбонат, бікарбонат та гідрид натрію, гідроксид та бікарбонат калію, поташ, гідроксид літію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію, гідроксид цинку. Як органічні основи, з яких можуть бути одержані солі заявлених кислот, вибрані аміни та амінокислоти, що володіють достатньою основністю, щоб утворити стійку сіль, і придатні для використання в медичних цілях (зокрема, вони повинні володіти низькою токсичністю). До таких амінів відносяться аміак, метиламін, диметиламін, триметиламін, етиламін, диетиламін, триетиламін, бензиламін, дибензиламін, дициклогексиламін, піперазин, етилпіперидин, трис(гідроксиметил)амінометан та подібні до них. Крім того, для солеутворення можуть бути використані гідроокси тетраалкіламонія, наприклад, такі як, холін, тетраметиламоній, тетраетиламоній та подібні до них. Як амінокислоти можуть бути використані основні амінокислоти - лізин, орнітин та аргінін.

Предметом даного винаходу є нові заміщені 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1 та їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати,



де: X=S, SO або NH,

45 R<sup>1</sup> є атом водню, необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, циклоалкіл, адамантіл, арил або гетероцикліл;

R<sup>2</sup> є атом водню, атом галогену, необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, заміщений гідроксил, арилдiazеніл або необов'язково заміщена аміногрупа;

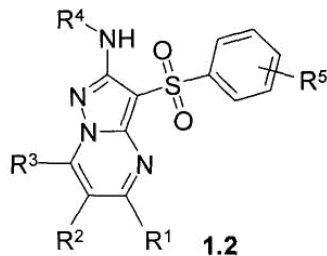
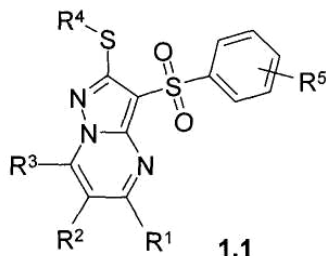
50 R<sup>3</sup> є атом водню, необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, заміщений гідроксил, піридил або необов'язково заміщена аміногрупа, до того, у випадках, коли X=S або X=NH, принаймні, один з R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> або R<sup>3</sup> є заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, циклоалкіл, адамантіл, арил, гетероцикліл, атом галогену,

заміщений гідроксил, необов'язково заміщену аміногрупу, арилдіазеніл або, принаймні, два з  $R^1$ ,  $R^2$  або  $R^3$  являють собою атом водню;

$R^4$  є  $C_1$ - $C_3$ алкіл;

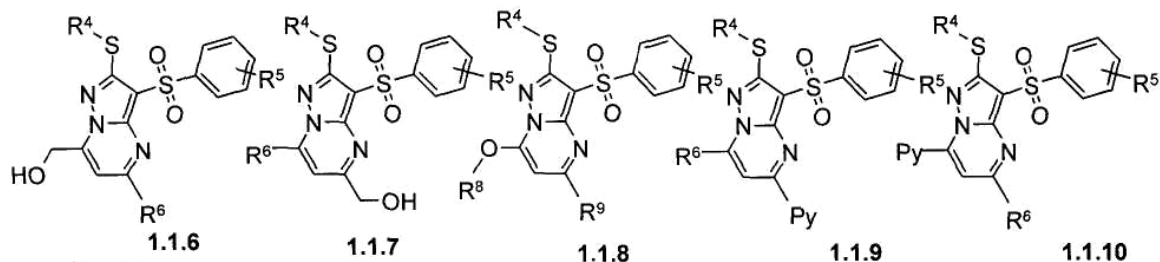
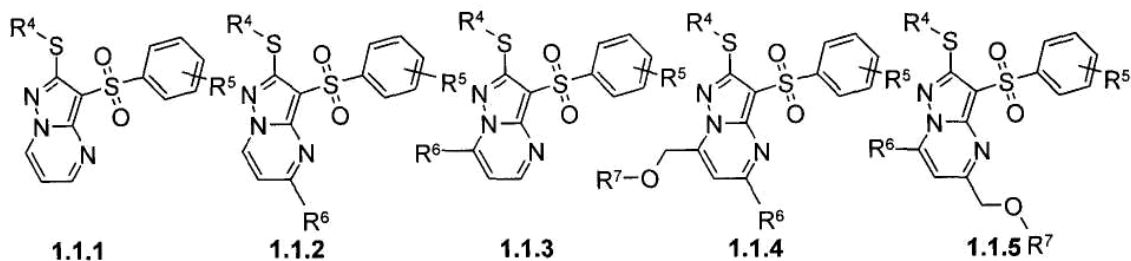
$R^5$  є атом водню, один або два атома галогену,  $C_1$ - $C_3$ алкіл або необов'язково заміщений гідроксил.

Кращими заміщеними 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинами загальної формули 1 є сполуки загальної формули 1.1, 1.2 та їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати,



де:  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають вищевказане значення.

Кращими заміщеними 3-арилсульфоніл-2-алкілсульфаніл-піразоло[1,5-а]піримідинами загальної формули 1.1 є сполуки загальної формули 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 і 1.1.10,



де:  $R^4$  і  $R^5$  мають вищевказане значення;

$R^6$  і  $R^7$  незалежно один від одного являють собою водень або  $C_1$ - $C_3$ алкіл;

$R^8$  є замісник гідроксигрупи;

$R^9$  є  $C_1$ - $C_3$ алкіл або піридил;

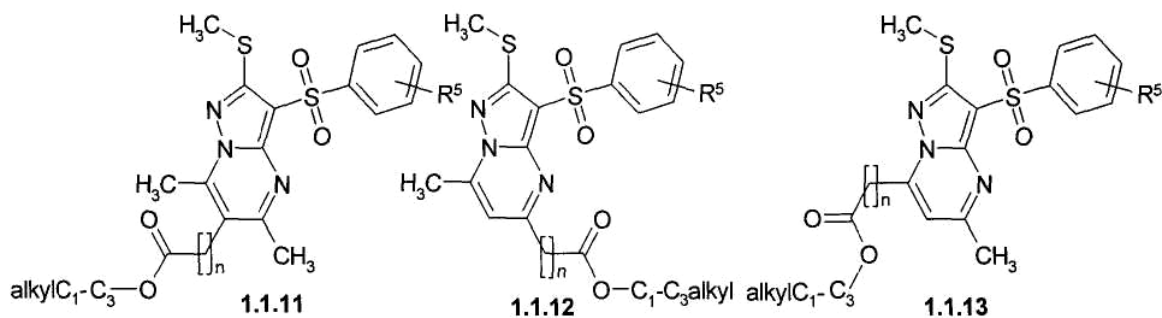
$Py$  є піридил.

Найкращими заміщеними 2-метилсульфаніл-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинами загальної формули 1.1 і 1.1.1-1.1.10 є:

2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.1(1), 2-метилсульфаніл-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.1.1(2), 2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.1.1(3), 2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.1(4), 2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.1(5), 5-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.2(1), 5-метил-2-метилсульфаніл-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а] піримідин 1.1.2(2), 5-метил-2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а] піримідин 1.1.2(3), 5-метил-2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.1.2(4), 5-метил-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.2(5), 7-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.3(1), 7-метил-2-метилсульфаніл-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.3(2), 7-метил-2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.3(3), 7-метил-2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.3(4), 7-метил-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.3(5), 5-метил-2-метилсульфаніл-7-

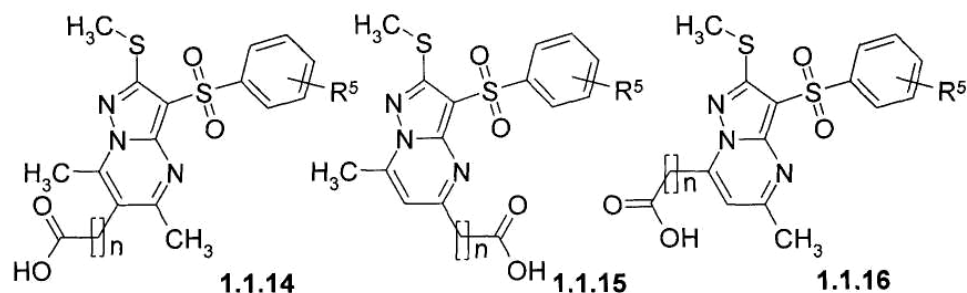
[illegible]

Кращими заміненими 2-алкілсульфаніл-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинами загальної формули 1.1 є естери загальної формули 1.1.11, 1.1.12 і 1.1.13,



де:  $R^5$  має вищевказане значення,  $n = 0, 1, 2$  або  $3$ .

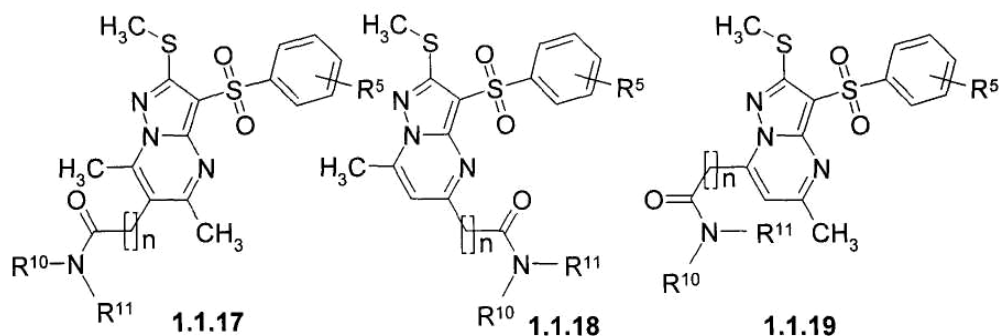
Кращими заміщеними 2-алкілсульфаніл-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинами загальної формули 1.1 є кислоти загальної формули 1.1.14, 1.1.15 і 1.1.16,



5

де:  $n$  і  $R^5$  мають вищевказане значення.

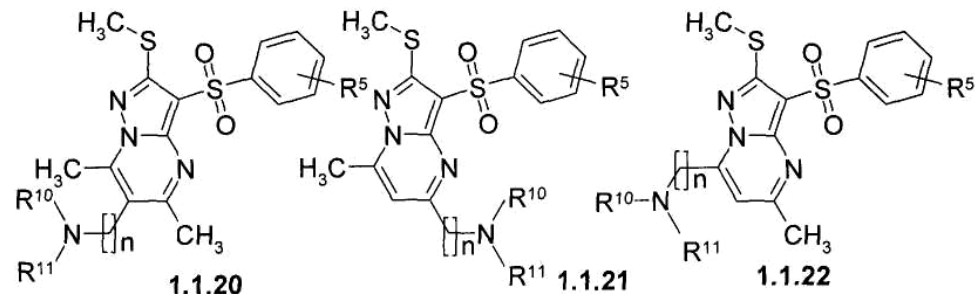
Кращими заміщеними 2-алкілсульфаніл-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинами загальної формули 1.1 є аміді загальної формули 1.1.17, 1.1.18 і 1.1.19,



10

де:  $n$  і  $R^5$  мають вищевказане значення;  $R^{10}$  і  $R^{11}$  є атом водню, необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_3$ алкіл або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  разом з атомом азоту, з яким вони пов'язані, утворюють необов'язково заміщений азатетероциклі.

Кращими заміщеними 2-алкілсульфаніл-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинами загальної формули 1.1 є сполуки загальної формули 1.1.20, 1.1.21 і 1.1.22,



15

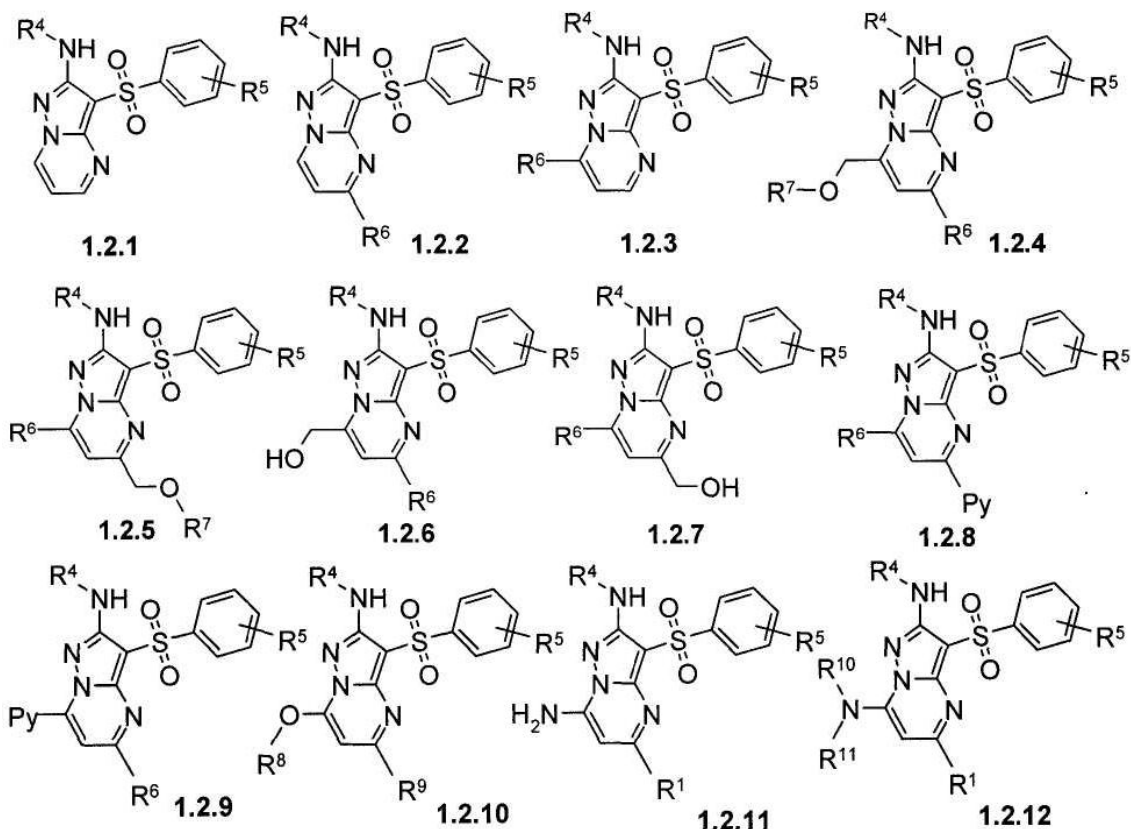
де:  $n$  і  $R^5$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$ , мають вищевказане значення.

Найкращими діамінами загальної формули 1.1.20, 1.1.21 і 1.1.22 є: 6-аміно-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(1), 6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(2), 6-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(3), 6-(3-амінопропил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(4), 6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-

20

піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(5), 6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(6), 6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(7), 6-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(8), 6-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(9), 5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(10), 5,7-диметил-6-диметиламінометил-2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.1.20(11), 5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(12), 5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.1.20(13), 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)етил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(14), 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)-етил-2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло [1,5 -а]піримідин 1.1.20(15), 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)-етил-2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.1.20(16), 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)етил-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(17), 5-(амінометил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.21(1), 5-(2-аміноетил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.21(2), 5-(диметиламінометил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.21(3), 5-(диметиламінометил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.21(4), 5-(2-диметиламіноетил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.21(5), 7-(амінометил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.22(1), 7-(2-аміноетил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.22(2), 7-(диметиламінометил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло [1,5 -а] піримідин 1.1.22(3), 7-(диметиламінометил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлор-фенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.22(4), 7-(2-диметиламіноетил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.22(5) та їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати.

Найкращими заміщеними 2-алкіламіно-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинами загальної формули 1.2 є сполуки загальної формули 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5, 1.2.6, 1.2.7, 1.2.8, 1.2.9, 1.2.10, 1.2.11 і 1.2.12,



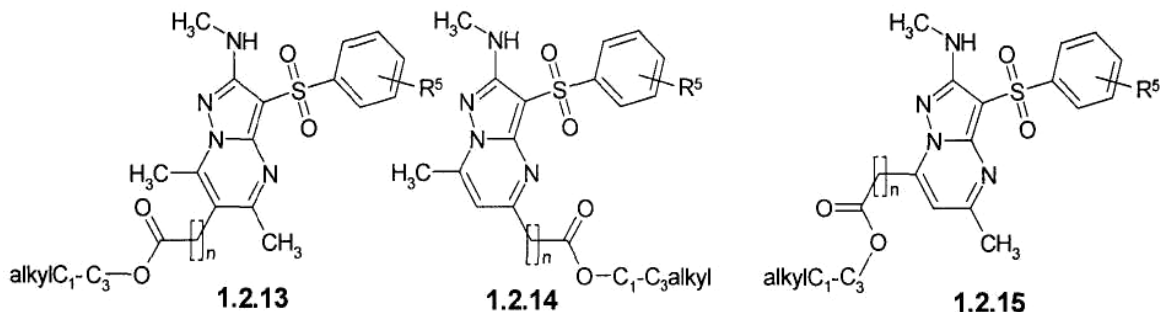
де: R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> і Py мають вищевказане значення;





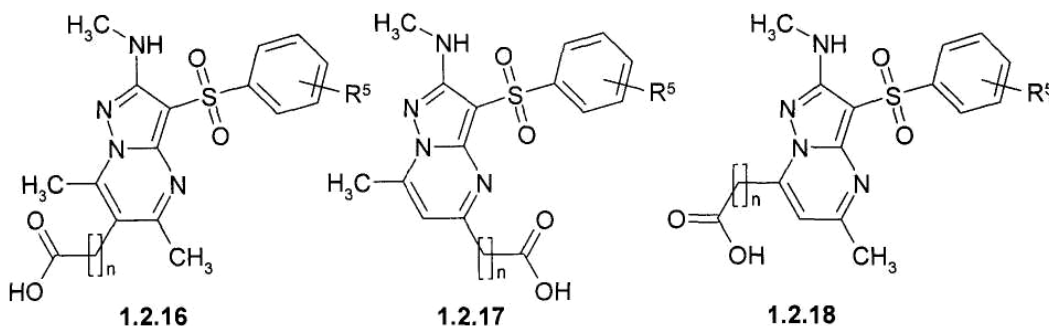
фторфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.9(9), 5-метил-2-метиламіно-7-(піридин-4-іл)-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.9(10), 2-метиламіно-7-метокси-(5-піридин-2-іл)-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.10(1), 2-метиламіно-7-метокси-5-(піридин-2-іл)-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.10(2), 2-метиламіно-7-метокси-5-(піридин-3-іл)-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.10(3), 2-метиламіно-7-метокси-5-(піридин-4-іл)-3-фенілсульфоніл-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.10(4), 5-метил-2-метиламіно-7-метокси-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.10(5), 7-аміно-5-метил-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.11(1), 7-аміно-5-метил-2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.11(2), 5-(адамантан-1-іл)-7-аміно-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.11(3), 7-аміно-2-метиламіно-5-феніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.11(4), 7-аміно-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-5-(3-хлорфеніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.11(5), 7-аміно-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-5-(фуран-2-іл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.11(6), 7-аміно-2-метиламіно-5-(фуран-2-іл)-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.11 (7), 7-аміно-2-метиламіно-5-(1-метилиндол-3-іл)-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.11(8), 7-аміно-2-метиламіно-5-(1-метилиндол-3-іл)-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.11(10), 2,7-ди(метиламіно)-5-метил-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.12(1), 7-диметиламіно-5-метил-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.12(2), 7-(2-диметиламіноетил)аміно-5-метил-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.12(3), 5-метил-2-метиламіно-7-(4-метилпиперидин-1-іл)-3-фенілсульфоніл-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.12(4), 5-метил-2-метиламіно-7-(морфолин-4-іл)-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.12(5), 7-[(2-диметиламіноетил)-метиламіно]-2-метиламіно-5-феніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.12(6), 7-(2-диметиламіноетил)-аміно-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-5-(фуран-2-іл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.12(7), 7-диметиламіно-2-метиламіно-5-(піридин-2-іл)-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.12(8), 7-диметиламіно-2-метиламіно-5-(піридин-3-іл)-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.12(9), 7-диметиламіно-2-метиламіно-5-(піридин-4-іл)-3-фенілсульфоніл-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.12(10) та їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати.

Кращими заміщеними 2-алкіламіно-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинами загальної формули 1.2 є естери загальної формули 1.2.13, 1.2.14 і 1.2.15,



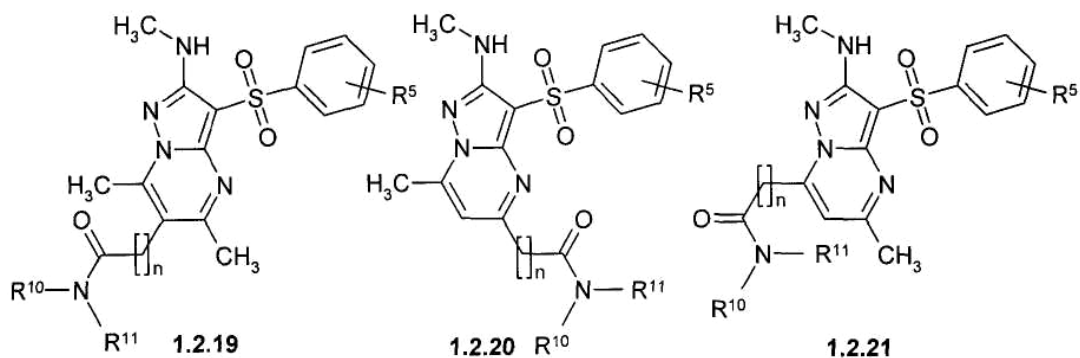
де: n і R<sup>5</sup> мають вищевказане значення.

Кращими заміщеними 2-алкіламіно-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинами загальної формули 1.2 є кислоти загальної формули 1.2.16, 1.2.17 і 1.2.18,



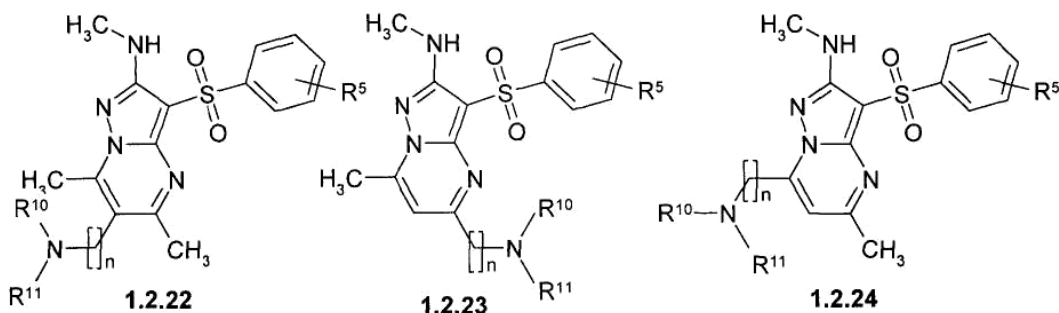
де: n і R<sup>5</sup> мають вищевказане значення.

Кращими заміщеними 2-алкіламіно-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинами загальної формули 1.2 є аміді загальної формули 1.2.19, 1.2.20 і 1.2.21,



де:  $n$  і  $R^5$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$ , мають вищевказане значення.

Кращими заміщеними 2-алкіламіно-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинами загальної формули 1.2 є діаміни загальної формули 1.2.22, 1.2.23 або 1.2.24,



де:  $n$  і  $R^5$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$ , мають вищевказане значення.

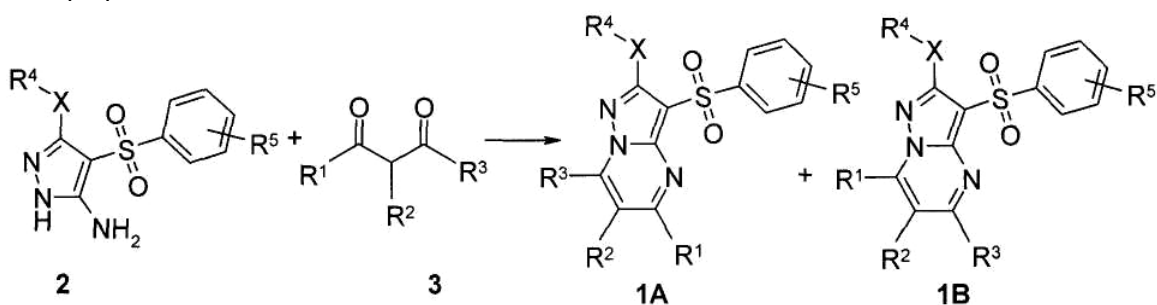
Найкращими діамінами загальної формули 1.2 і 1.2.22 є: 6-аміно-5,7-диметил-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(1), 6-амінометил-5,7-диметил-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(2), 6-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(3), 6-(3-амінопропил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(4), 6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(5), 6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.22(6), 6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.22(7), 6-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(8), 6-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(9), 5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(10), 5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(11), 5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(12), 5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метиламіно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(13), 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)етил-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.22(14), 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)етил-2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(15), 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)етил-2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(16), 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)етил-2-метиламіно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.22(17) та їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати.

Найкращими діамінами загальної формули 1.2 і 1.2.23 є: 5-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.23(1), 5-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.23(2), 5-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.23(3), 5-(3-амінопропил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.23(4), 5-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.23(5), 5-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.23(6), 5-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.23(7), 5-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а] піримідин 1.2.23(8), 5-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.23(9), 5,7-диметил-5-(диметиламінометил)-2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.23(10), 5,7-

диметил-5-(диметиламінометил)-2-метиладельно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.23(11), 5,7-диметил-5-(диметиламінометил)-2-метиладельно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.23(12), 5,7-диметил-5-(диметиламінометил)-2-метиладельно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.23(13), 5,7-диметил-5-(2-диметиламіно)етил-2-метиладельно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.23(14), 5,7-диметил-5-(2-диметиламіно)етил-2-метиладельно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.23(15), 5,7-диметил-5-(2-диметиламіно)етил-2-метиладельно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.23(16), 5,7-диметил-5-(2-диметиламіно)етил-2-метиладельно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.23(17) та їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати.

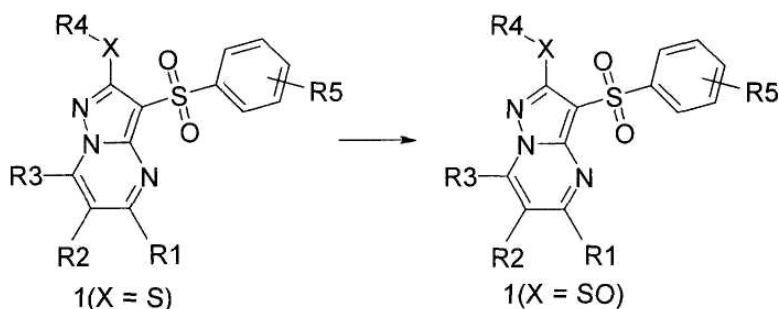
Найкращими діамінами загальної формули 1.2 і 1.2.24 є: 7-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиладельно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(1), 7-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиладельно-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(2), 7-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метиладельно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(3), 7-(3-амінопропил)-5,7-диметил-2-метиладельно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(4), 7-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиладельно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.24(5), 7-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиладельно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(6), 7-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиладельно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(7), 7-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метиладельно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло [1,5-а]піримідин 1.2.24(8), 7-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метиладельно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(9), 5,7-диметил-7-(диметиламінометил)-2-метиладельно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(10), 5,7-диметил-7-(диметиламінометил)-2-метиладельно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(11), 5,7-диметил-7-(диметиламінометил)-2-метиладельно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(12), 5,7-диметил-7-(диметиламінометил)-2-метиладельно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(13), 5,7-диметил-7-(2-диметиламіно)етил-2-метиладельно-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(14), 5,7-диметил-7-(2-диметиламіно)етил-2-метиладельно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(15), 5,7-диметил-7-(2-диметиламіно)етил-2-метиладельно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(16), 5,7-диметил-7-(2-диметиламіно)етил-2-метиладельно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.24(17) та їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати.

Предметом даного винаходу є спосіб одержання заміщених 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1 та їх фармацевтично прийнятних солей та/або гідратів взаємодією 3-аміно-4-сульфоніл-2Н-піразолів загальної формули 2 з відповідними β-дикетонами загальної формули 3 з подальшим виділенням або поділянням продуктів реакції (А, В) за схемою, що наведена нижче. У разі, якщо використовують симетрично заміщені β-дикетони загальної формули 3, в яких  $R^1 = R^3$ , продуктом реакції є один 2-алкіладельно-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1А = 1В. Якщо використовують несиметрично заміщені β-дикетони загальної формули 3, в яких  $R^1 \neq R^3$ , то утворюється суміш 2-алкіладельно-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів 1А і 1В, яку поділяють кристалізацією або хроматографією,



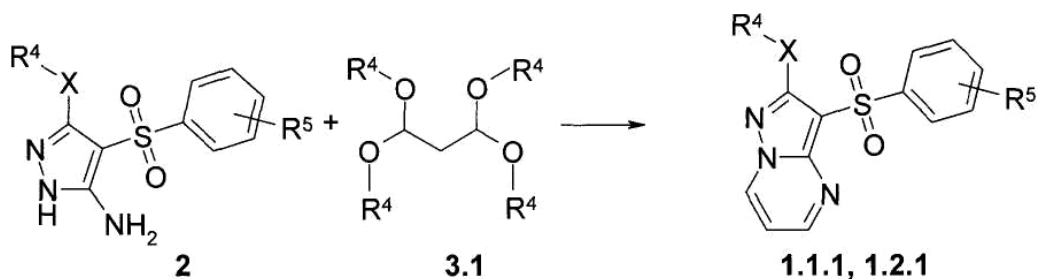
де:  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають вищевказане значення.

Предметом даного винаходу є спосіб одержання заміщених 2-сульфініл-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1, в яких X=SO, окисленням 2-сульфаніл-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1, в яких X=S, за схемою, що наведена нижче,



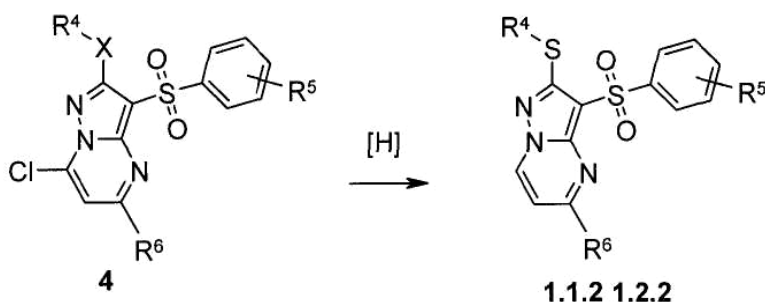
де:  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $R^5$  мають вищевказане значення.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування заміщених 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.1, 1.2.1 взаємодією 3-аміно-4-сульфоніл-2Н-піразолів загальної формули 2 з тетраацеталем маленового альдегіду 3.1 за схемою, що наведена нижче,



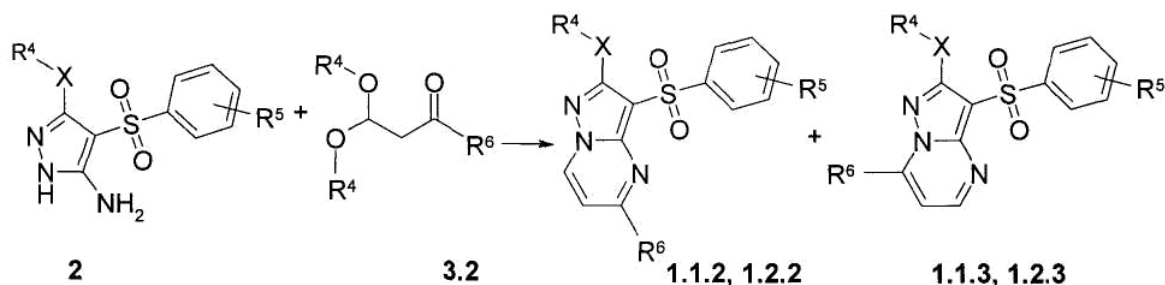
де:  $X, R^4$  і  $R^5$  мають вищевказане значення.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування заміщених 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.2, 1.2.2 відновленням хлорпохідних загальної формули 4,



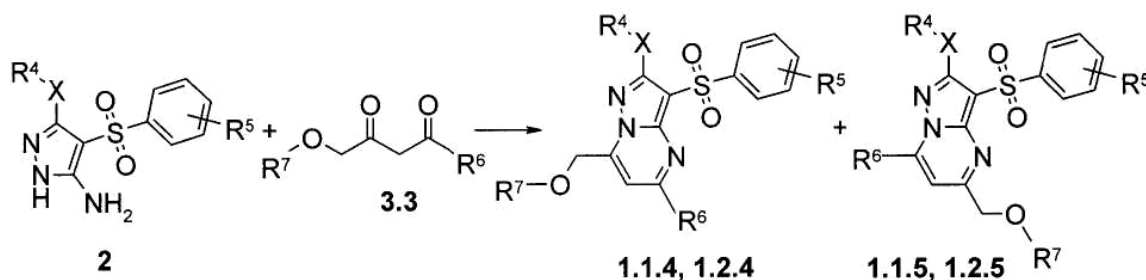
де:  $X, R^4, R^5$  і  $R^6$  мають вищевказане значення.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування заміщених 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.2, 1.1.3, 1.2.2, 1.2.3 взаємодією 3-аміно-4-сульфоніл-2Н-піразолів загальної формули 2 з 1-заміщеним 3,3-диалкілокси-пропаном 3.2 з подальшим виділенням або поділянням продуктів реакції за схемою, що наведена нижче,



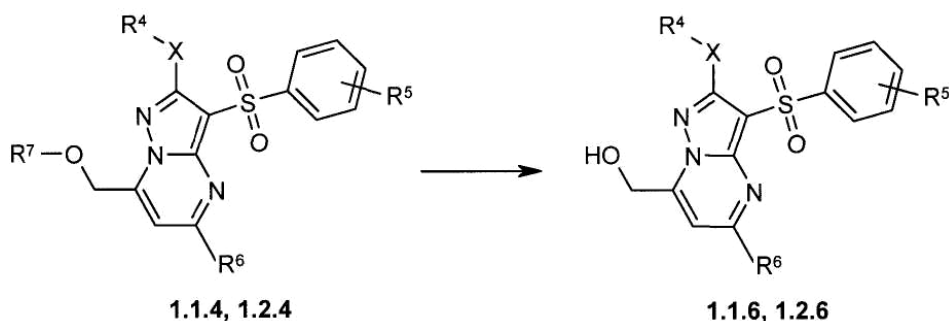
де:  $X, R, R^5$  і  $R^6$  мають вищевказане значення.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування заміщених алкілокси заміщених 3-арилсульфошл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.4, 1.1.5, 1.2.4, 1.2.5 взаємодією 3-аміно-4-сульфоніл-2Н-піразолів загальної формули 2 з 1-метокси-пентан-2,4-діоном 3.3 з подальшим виділенням або поділянням продуктів реакції за схемою, що наведена нижче,



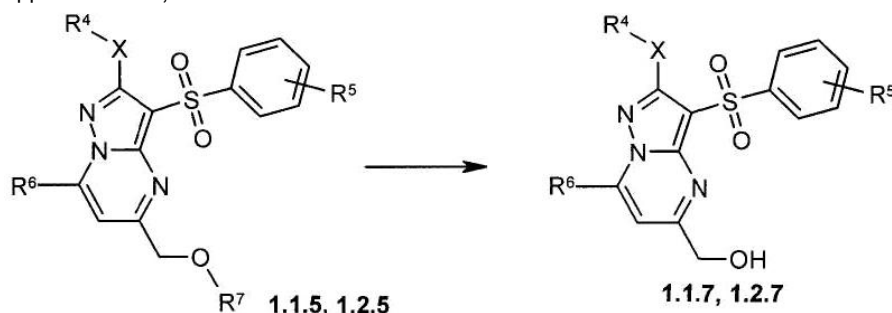
де: X, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> мають вищевказане значення.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування заміщених 7-гідроксиметил-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.6, 1.2.6 дією трибромідом бору на 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1.1.4, 1.2.4 за схемою, що наведена нижче,



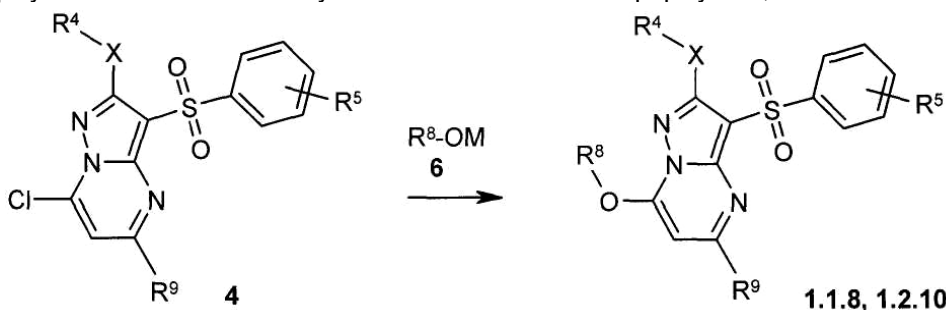
де: X, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> мають вищевказане значення.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування заміщених 3-арилсульфоніл-5-гідроксиметил-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.7, 1.2.7 дією трибромідом бору на 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1.1.5, 1.2.5 за схемою, що наведена нижче,



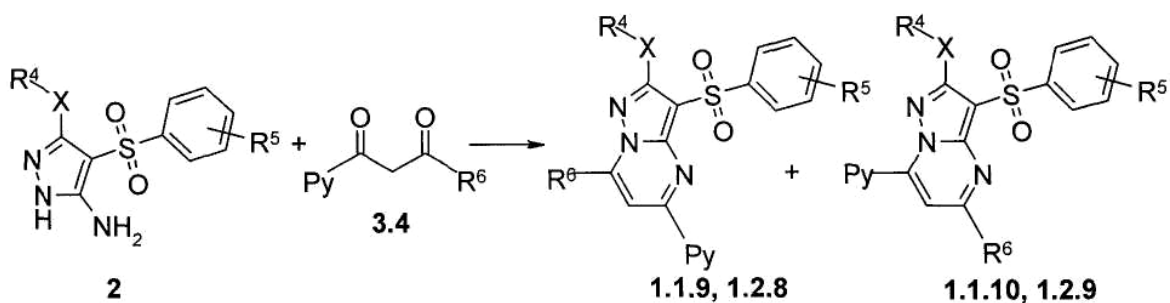
де: X, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> мають вищевказане значення.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування заміщених 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.8, 1.2.10 взаємодією хлорпохідних загальної формули 4 з алкоголями лужних металів загальної формули 6,



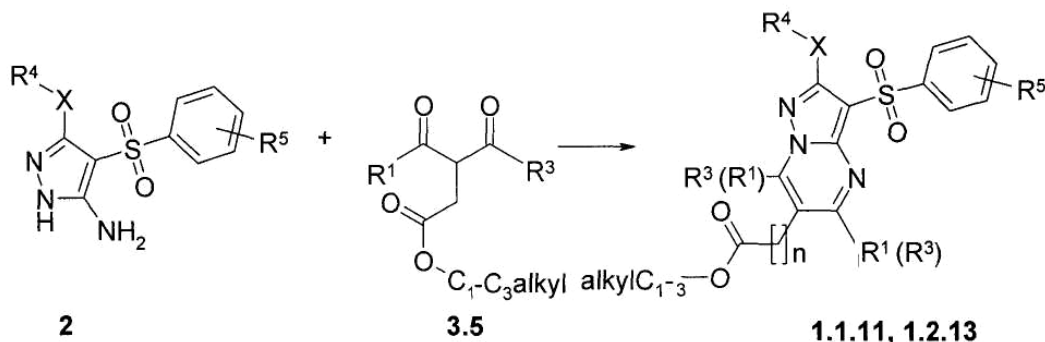
де: X, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>9</sup> мають вищевказане значення; М являє собою катіон лужного металу.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування піридинил заміщених 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.9, 1.1.10, 1.2.8, 1.2.9 взаємодією 3-аміно-4-арилсульфоніл-2H-піразолів загальної формули 2 з дикетоном 3.4 з подальшим виділенням або поділянням продуктів реакції за схемою, що наведена нижче,



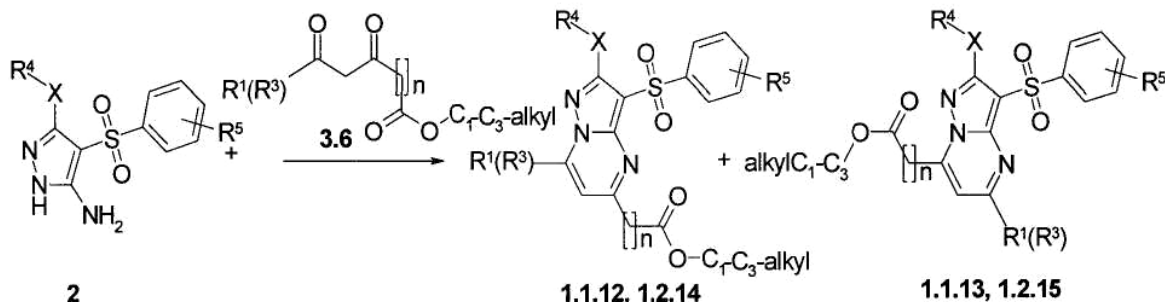
де:  $X$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $\text{Py}$  мають вищевказане значення.

Предметом даного винаходу є спосіб одержування естерів загальної формули 1.1.11, 1.2.13 взаємодією 3-аміно-4-сульфоніл-2H-піразолів загальної формули 2 з відповідними  $\beta$ -дикарбонільними сполуками загальної формули 3.5 за схемою, що наведена нижче,



в яких:  $n$ ,  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають вищевказане значення.

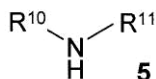
Предметом даного винаходу є також спосіб одержування естерів загальної формули 1.1.12, 1.1.13, 1.2.14, 1.2.15 взаємодією 3-аміно-4-сульфоніл-2H-піразолів загальної формули 2 з відповідними  $\beta$ -дикарбонільними сполуками загальної формули 3.6 з подальшим виділенням і очищенням або поділянням продуктів реакції за схемою, що наведена нижче,



в яких:  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають вищевказане значення.

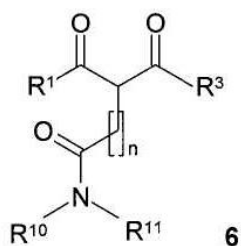
Предметом даного винаходу є також спосіб одержування кислот загальної формули 1.1.14, 1.1.15, 1.1.16, 1.2.16, 1.2.17, 1.2.18 гідролізом відповідних естерів загальної формули 1.1.11, 1.1.12, 1.1.13, 1.2.13, 1.2.14, 1.2.15.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування амідів загальної формули 1.1.17, 1.1.18, 1.1.1.19, 1.2.19, 1.2.20, 1.2.21 взаємодією відповідних кислот загальної формули 1.1.14, 1.1.15, 1.1.16, 1.2.16, 1.2.17, 1.2.18 або їх похідних з амінами загальної формули 5,



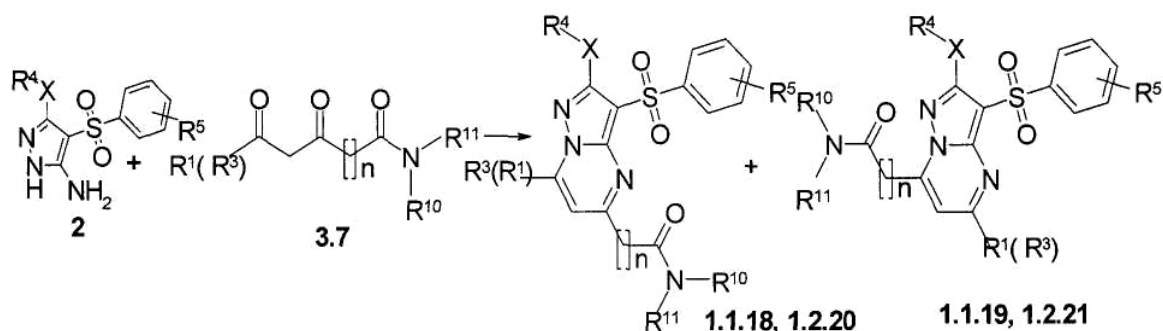
в якій:  $\text{R}^{10}$  і  $\text{R}^{11}$  мають вищевказане значення.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування амідів загальної формули 1.1.17, 1.2.19 взаємодією 3-аміно-4-сульфоніл-2H-піразолів загальної формули 2 з відповідними  $\beta$ -дикарбонільними сполуками загальної формули 6



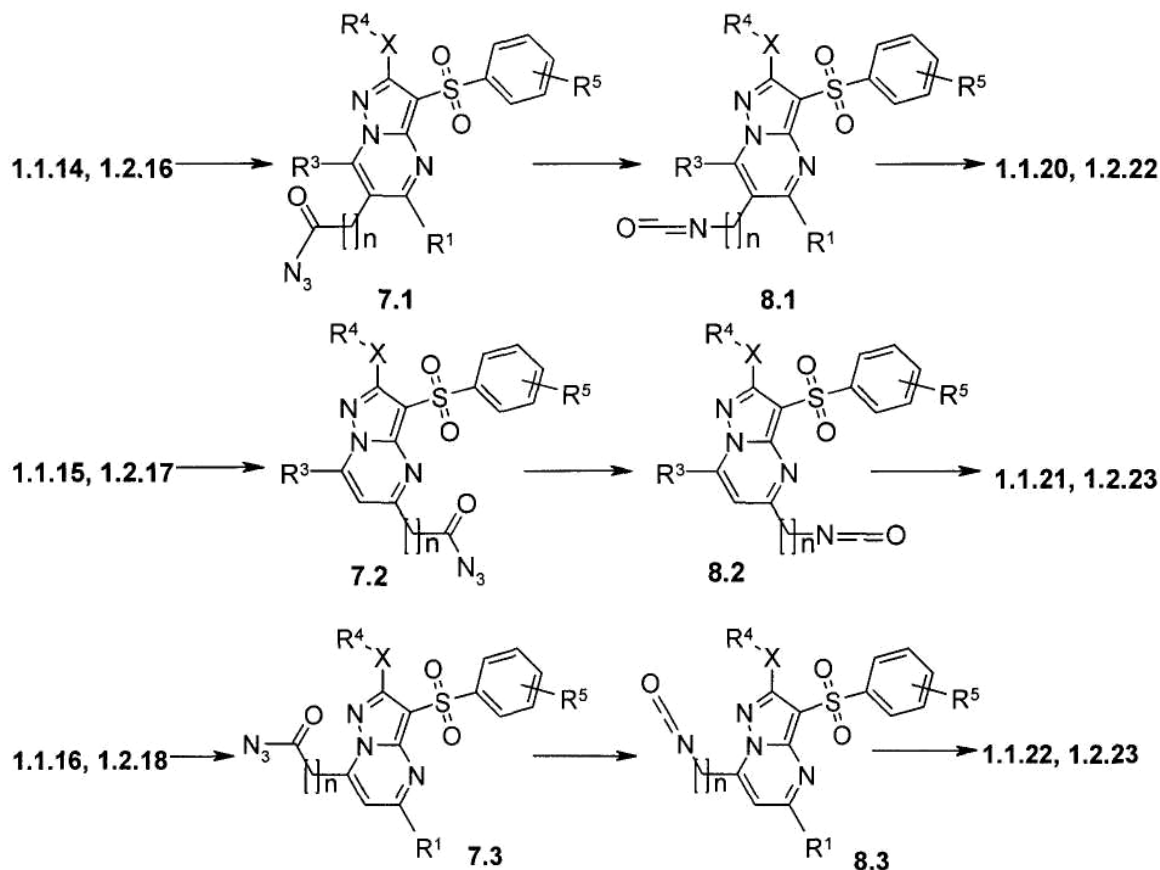
в якій:  $n$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  мають вищевказане значення.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування амідів загальної формули 1.1.18, 1.1.1.19, 1.2.20, 1.2.21 взаємодією 3-аміно-4-сульфоніл-2H-піразолів загальної формули 2 з відповідними  $\beta$ -дикарбонільними сполуками загальної формули 3.7 з подальшим виділенням і очищенням або поділянням продуктів реакції за схемою, що наведена нижче



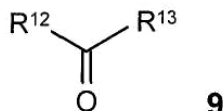
в яких:  $n$ ,  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$  мають вищевказане значення.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування амінів загальної формули 1.1.20, 1.2.22, 1.1.21, 1.2.23, 1.1.22, 1.2.24, та їх фармацевтично прийнятних солей та/або гідратів послдовним перетворенням кислот 1.1.14, 1.1.15, 1.1.16, 1.2.16, 1.2.17, 1.2.18 в ацилазиди 7.1, 7.2, 7.3, останніх в ізоціанати 8.1, 8.2, 8.3, а останніх в аміни 1.1.20, 1.2.22, 1.1.21, 1.2.23, 1.1.22, 1.2.24 за схемами, що наведені нижче,



де:  $n$ ,  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають вищевказане значення.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування амінів загальної формули 1.1.20, 1.2.22, 1.1.21, 1.2.23, 1.1.22, 1.2.24 та їх фармацевтично прийнятних солей та/або гідратів відновним алкілуванням амінів 1.1.20, 1.2.22, 1.1.21, 1.2.23, 1.1.22, 1.2.24, в яких  $R^{10} = R^{11} = H$ , карбонільними сполуками загальної формули 9



де:  $R^{12}$  і  $R^{13}$  являють собою атом водню, необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_3$ алкіл, необов'язково заміщений арил або  $R^{12}$  і  $R^{13}$  разом з атомом вуглецю, з яким вони пов'язані, утворюють необов'язково заміщений  $C_5$ - $C_7$ циклоалкілен або гетероциклен, що містить один гетероатом і 4-6 атомів вуглецю.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування амінів загальної формули 1.1.20, 1.2.22, в яких одночасно  $n = 0$ , а  $R^{10} = R^{11} = H$ , та їх фармацевтично прийнятних солей та/або гідратів гідруванням в органічному розчиннику 6-(арилдіазеніл)-3-(арилсульфоніл)-піразоло[1,5-а]шримідинів загальної формули 1, в яких  $R^2$  = арилазеніл, або лужним гідролізом N-(3-фенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин-6-іл)-ацетаміда загальної формули 1, в яких  $R^2$  = ациламіногрупа.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування амінів загальної формули 1.1.20, 1.2.22, в яких одночасно  $n = 0$ , а  $R^{10} = R^{11} = C_1$ - $C_3$ -алкіл, та їх фармацевтично прийнятних солей та/або гідратів, алкілуванням амінів загальної формули 1.1.20, 1.2.22, в яких одночасно  $n = 0$ , а  $R^{10} = R^{11} = H$ .

Предметом даного винаходу є також антагоністи серотонінових 5-НТ<sub>6</sub> рецепторів, що являють собою 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1.

Предметом даного винаходу є також "молекулярні інструменти" для вивчення особливостей фізіологічно активних сполук, що мають властивість взаємодіяти з серотоніновими 5-НТ<sub>6</sub> рецепторами, що являють собою 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1.

Предметом даного винаходу є також фармацевтична композиція для лікування і попередження розвитку різних станів і захворювань ЦНС людей і теплокровних тварин, що містить фармацевтично ефективну кількість 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідина загальної формули 1 або його фармацевтично прийнятної солі та/або гідрату.

Фармацевтична композиція може уключати фармацевтично прийнятні ексципієнти. За фармацевтично прийнятними ексципієнтами мають на увазі розріджувачі, допоміжні агенти та/або носії, що застосовуються в сфері фармацевтики. Фармацевтична композиція поряд з лікарською основою за даним винаходом може уключати та інші активні сполуки, за умовою, що вони не викликають небажаних ефектів, наприклад, алергічних реакцій.

При необхідності використання фармацевтичних композицій за даним винаходом в клінічній практиці вони можуть бути виготовлені у вигляді традиційних фармацевтичних форм, наприклад, пероральних форм (таких, як таблетки, желатинові капсули, пігулки, розчини або суспензії); форм для ін'єкцій (таких, як розчини або суспензії для ін'єкцій, або сухий порошок для ін'єкцій, який вимагає лише додати води для ін'єкцій перед використанням); місцеві форми (такі, як мазі або розчини).

Носії, що використовуються в фармацевтичних композиціях за даним винаходом, являють собою носії, які застосовуються у сфері фармацевтики для одержання поширених форм, у тому числі: у пероральних формах використовуються речовини, що сполучують, агенти, що змазують, дезінтегратори, розчинники, розріджувачі, стабілізатори, агенти, що суспендують, безбарвні агенти, коригенти смаку; у формах для ін'єкцій використовуються антисептичні агенти, солюбілізатори, стабілізатори; у місцевих формах використовуються основи, розріджувачі, змащувальні агенти, антисептичні агенти.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування нової фармацевтичної композиції зміщенням з інертним наповнювачем та/або розріджувачем, принаймні, одного 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідина загальної формули 1 або його фармацевтично прийнятної солі та/або гідрату.

Предметом даного винаходу є лікарський засіб у формі таблеток, капсул або ін'єкцій, поміщених у фармацевтично прийнятну упаковку, для профілактики і лікування когнітивних розладів і нейродегенеративних захворювань, патогенез яких пов'язаний з 5-НТ<sub>6</sub> рецепторами, що містить фармацевтично ефективну кількість, принаймні, одного 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідина загальної формули 1 або його фармацевтично прийнятної солі та/або гідрату, або фармацевтичну композицію.



Найкращим є лікарський засіб у формі таблеток, капсул або ін'єкцій, поміщених у фармацевтично прийнятну упаковку, для профілактики і лікування хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, психічних розладів, шизофренії, тривожних розладів, гіперкінетичних розладів, для поліпшення розумових здібностей, для профілактики і лікування ожиріння.

Предметом даного винаходу є також терапевтичний коктейль для профілактики і лікування різних захворювань, патогенез яких пов'язаний з 5-HT<sub>6</sub> рецепторами у тварин і людей, що містить фармацевтично ефективну кількість, принаймні, одного 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідина загальної формули 1 або його фармацевтично прийнятної солі та/або гідрату, або фармацевтичну композицію.

Предметом даного винаходу є також терапевтичний коктейль для профілактики і лікування невралгічних розладів, нейродегенеративних і когнітивних захворювань у тварин і людей, у тому числі для профілактики і лікування хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, психічних розладів і шизофренії, гіпоксії-ішемії, гіпоглікемії, судорожних станів, мозкових травм, латризму, бічного аміотрофічного склерозу, ожиріння та інсульту, що містить фармацевтично ефективну кількість, принаймні, одного 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідина загальної формули 1 або його фармацевтично прийнятної солі та/або гідрату, або фармацевтичну композицію.

Терапевтичний коктейль для профілактики і лікування невралгічних розладів, нейродегенеративних і когнітивних захворювань у тварин і людей, у тому числі для профілактики і лікування хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, психічних розладів і шизофренії, гіпоксії-ішемії, гіпоглікемії, судорожних станів, мозкових травм, латризму, бічного аміотрофічного склерозу, ожиріння та інсульту поряд з лікарськими засобами за даним винаходом, можуть містити інші лікарські засоби, такі як: нестероїдні протизапальні препарати (Ортофен, Індометацин, Ібупрофен і т. ін.); інгібітори ацетилхолінергастери (Такрин, Амірідін, Фізостигмін, Арісепт, Phenserine і т. ін.); естрогени (наприклад, Естрадіол); антагоністи NMDA-рецепторів (наприклад, Мемантін, Neramexane); ноотропні препарати (наприклад, Пірацетам, Фенібут і т. ін.); модулятори AMPA рецепторів (наприклад, Ampalex); антагоністи канабіноїдних рецепторів CB-1 (наприклад, Rimonabant); інгібітори моноамінооксидази MAO-B та/або MAO-A (наприклад, Rasagiline); антиамілоїдогенні препарати (наприклад, Tramiprosate); речовини, що знижують нейротоксичність бета-амілоїда (наприклад, індол-3-пропіонова кислота); інгібітори гамма- та/або бета-секретази; агоністи мускаринових рецепторів M1 (наприклад, Cevimeline); хелатори металів (наприклад, Clioquinol); антагоністи GABA(B) рецепторів (наприклад, CGP-36742); моноклональні антитіла (наприклад, Varineuzumab); антиоксиданти; нейротрофічні агенти (наприклад, Церебралізін); антидепресанти (наприклад, Іміпрамін, Сертралін і т. ін.) та інші.

Терапевтичні коктейлі для пониження надлишкової ваги та лікування ожиріння поряд з лікарськими засобами за даним винаходом можуть уключати інші лікарські засоби, такі як аноксичні препарати (наприклад, Фепранон, Дезопімон, Мазіндол), гормональні препарати (наприклад, Тиреоїдин), гіполіпідімічні засоби, такі як фібрати (наприклад, Фенофібрат), статини (наприклад, Ловастатин, Симвастатин, Правастатин і Пробукол), а також гіпоглікемічні препарати (сульфонілсечовини - наприклад, Бутамід, Глібенкламід; бігуаніди - наприклад, Буформін, Метморфін) та препарати з іншим механізмом дії, такі як, антагоністи канабіноїдних CB-1 рецепторів (Rimonabant), інгібітори зворотного захоплення норепінефрину та серотоніну (Sibutramine), інгібітори ферментів синтезу жирних кислот (Orlistat) та інші, поряд з антиоксидантами, харчовими добавками і т. д.

Відповідно до даного винаходу спосіб профілактики і лікування різних захворювань, патогенез яких пов'язаний з серотоніновими 5-HT<sub>6</sub> рецепторами у тварин і людей, полягає у введенні фармацевтичної композиції у формі таблеток, капсул або ін'єкцій, що містить фармацевтично ефективну кількість, принаймні, одного 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідина загальної формули 1 або його фармацевтично прийнятної солі та/або гідрату.

Клінічне дозування фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично ефективну кількість, принаймні, одного 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідина загальної формули 1, або його фармацевтично прийнятної солі та/або гідрату, у пацієнтів може коригуватися у залежності від терапевтичної ефективності та біодоступності активних інгредієнтів в організмі, швидкості їх обміну та виведення з організму, а також залежно від віку, статі та стадії захворювання пацієнта, при цьому добова доза у дорослих звичайно становить 10~500 мг, переважно 50~300 мг. Тому під час приготування фармацевтичних композицій за цим винаходом у вигляді одиниць дозування необхідно враховувати вищезазначене ефективне дозування, при цьому кожна одиниця дозування препарату повинна містити 10~500 мг

лікарської основи загальної формули 1 або її фармацевтично прийнятної солі та/або гідрату, переважно 50~300 мг. Відповідно до вказівок лікаря або фармацевта дані препарати можуть прийматися декілька разів протягом певних проміжків часу (переважно - від одного до шести разів).

- 5 Кращий варіант застосування винаходу  
Винахід пояснюється кресленнями.

Фіг. 1. Латентний період 1-го заходу в темний відсік через 24 години після навчання щурів уникати темного відсіку в човникової камері (середня величина  $\pm$  стандартна похибка). Число у дужках - доза речовини в мг/кг. Речовини 1.2.7(1), 1.2.22(1) і 1.2.22(18), що вивчали, вводили всередину за 60 хвилин до досліду. Відмінність від групи, що одержувала скополамін: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 2 Тривалість перебування у світлому відсіку через 24 години після навчання щурів уникати темного відсіку в човникової камері (середня величина  $\pm$  стандартна похибка). Число у дужках - доза речовини в мг/кг. Речовини 1.2.7(1), 1.2.22(1) і 1.2.22(18), що вивчали, вводили всередину за 60 хвилин до досліду. Відмінність від групи, що одержувала скополамін: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 3. Число заходів у темний відсік через 24 години після навчання щурів уникати темного відсіку в човникової камері (середня величина  $\pm$  стандартна похибка). Число у дужках - доза речовини в мг/кг. Речовини 1.2.7(1), 1.2.22(1) і 1.2.22(18), що вивчали, вводили всередину за 60 хвилин до досліду. Відмінність від групи, що одержувала скополамін: \* -  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Фіг. 4. Латентний період 1-го заходу в темний відсік через 24 години після навчання мишей уникати темного відсіку в човникової камері (середня величина  $\pm$  стандартна похибка). Число у дужках - доза речовини в мг/кг. Речовини 1(1) і 1.1.7(1), що вивчали, вводили внутрішньочеревно за 30 хвилин до досліду. Відмінність від групи, що одержувала скополамін: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 5. Тривалість перебування у світлому відсіку через 24 години після навчання мишей уникати темного відсіку в човникової камері (середня величина  $\pm$  стандартна похибка). Число у дужках - доза речовини в мг/кг. Речовини 1(1) і 1.1.7(1), що вивчали, вводили внутрішньочеревно за 30 хвилин до досліду. Відмінність від групи, що одержувала скополамін: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 6. Число заходів у темний відсік через 24 години після навчання мишей уникати темного відсіку в човникової камері (середня величина  $\pm$  стандартна похибка). Число у дужках - доза речовини в мг/кг. Речовини 1(1) і 1.1.7(1), що вивчали, вводили внутрішньочеревно за 30 хвилин до досліду. Відмінність від групи, що одержувала скополамін: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 7. Результати тесту на розпізнавання нових об'єктів на мишах (середнє значення  $\pm$  стандартна похибка). У дужках наведені значення доз речовин 1.2.7(1), 1.2.22(1) і 1.2.22(18) в мг/кг. Речовини 1.2.7(1), 1.2.22(1) і 1.2.22(18), що вивчали, вводили всередину за 60 хвилин до досліду. Відмінність від групи, що одержувала скополамін: \* -  $p < 0,05$ , відповідно до критерію  $\chi^2$ .

Фіг. 8. Латентний період 1-го заходу в темний відсік через 24 години після навчання щурів уникати темного відсіку в човникової камері (середня величина  $\pm$  стандартна похибка). Число у дужках - доза речовини в мг/кг. Речовини 1.2.7(1), 1.2.22(1) і 1.2.22(18), що вивчали, вводили всередину за 60 хвилин до досліду. Відмінність від групи, що одержувала МК-801: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 9. Тривалість перебування у світлому відсіку через 24 години після навчання щурів уникати темного відсіку в човникової камері (середня величина  $\pm$  стандартна похибка). Число у дужках - доза речовини в мг/кг. Речовини 1.2.7(1), 1.2.22(1) і 1.2.22(18), що вивчали, вводили всередину за 60 хвилин до досліду. Відмінність від групи, що одержувала МК-801: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 10. Число заходів у темний відсік через 24 години після навчання щурів уникати темного відсіку в човникової камері (середня величина  $\pm$  стандартна похибка). Число у дужках - доза речовини в мг/кг. Речовини 1.2.7(1), 1.2.22(1) і 1.2.22(18), що вивчали, вводили всередину за 60 хвилин до досліду. Відмінність від групи, що одержувала МК-801: \* -  $p < 0,05$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 11. Латентний період 1-го заходу у темний відсік через 24 години після навчання мишей уникати темного відсіку в човникової камері (середня величина  $\pm$  стандартна похибка). Число у дужках - доза речовини в мг/кг. Речовини 1(1) і 1.1.7(1), що вивчали, вводили внутрішньочеревно за 30 хвилин до досліду. Відмінність від групи, що одержувала МК-801: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 12. Тривалість перебування у світлому відсіку через 24 години після навчання мишей уникати темного відсіку в човникової камері (середня величина  $\pm$  стандартна похибка). Число у дужках - доза речовини в мг/кг. Речовини 1(1) і 1.1.7(1), що вивчали, вводили

внутрішньочеревно за 30 хвилин до досліду. Відмінність від групи, що одержувала МК-801: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 13. Число заходів у темний відсік через 24 години після навчання мишей уникати темного відсіку в човникової камері (середня величина  $\pm$  стандартна похибка). Число у дужках - доза речовини в мг/кг. Речовини 1(1) і 1.1.7(1), що вивчали, вводили внутрішньочеревно за 30 хвилин до досліду. Відмінність від групи, що одержувала МК-801: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 14. Відношення часу, що тварини провели у відкритих рукавах, до загального часу перебування у відкритих і закритих рукавах (середнє  $\pm$  стандартна похибка). У дужках наведено дози речовин 1.1(11), 1.2.3(1), 1.2.6(1), 1.2.7(1), 1.2.11(1), 1.2.22(1), 1.2.22(18) (в мг/кг). Відмінність від груп, що одержували плацебо: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 15. Відношення числа входів у відкриті рукава до загального числа входів у рукава обох типів (середнє  $\pm$  стандартна похибка). У дужках наведено дози речовин 1.1(11), 1.2.3(1), 1.2.6(1), 1.2.7(1), 1.2.11(1), 1.2.22(1), 1.2.22(18) (в мг/кг). Відмінність від груп, що одержували плацебо: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 16. Число дефекацій у тесті "лабіринт-плюс" (середнє  $\pm$  стандартна похибка). У дужках наведено дози речовин 1.1(11), 1.2.3(1), 1.2.6(1), 1.2.7(1), 1.2.11(1), 1.2.22(1), 1.2.22(18) (в мг/кг). Відмінність від груп, що одержували плацебо: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Фіг. 17. Результати тесту препульсного гальмування здригування у мишей.

Фіг. 18. Нерухомість за останні 5 хвилин у тесті Порсольтя.

Фіг. 19. Результати випробувань сполук 1.2.7(1) і 1.2.22(18) у тесті підвішування мишей за хвіст.

Приклади, що наведені нижче, демонструють, але не обмежують даний винахід.

Приклад 1. Загальний спосіб одержування заміщених 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1 ( $X=S$ , NH). Перемішують 0.005 моль амінопіразола 2 і 0.0055 моль відповідної дикарбонильної сполуки або її похідного загальної формули 3 у 5 мл оцтової кислоти або іншого придатного розчинника протягом 4-12 годин. Осад, що випав, відфільтровують, промивають метанолом і водою. У разі потреби продукт піддають перекристалізації з відповідного розчинника, або хроматографічної очистці, або хроматографічному поділянню.

У таблиці 2 наведено деякі приклади нових 2-алкілсульфаніл-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1 ( $X=S$ ), 1.1, 1.1.1, 1.1.2, 1.1.3, 1.1.4, 1.1.5, 1.1.9, 1.1.10, 1.1.11, 1.1.12, 1.1.13, 1.1.17, 1.1.18, 1.1.19 та їх солей і дані їх LCMS аналізів і ЯМР спектрів. У таблиці 3 наведено деякі приклади нових 2-алкіламіно-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1 ( $X=NH$ ), 1.2, 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5, 1.2.8, 1.2.9, 1.2.13, 1.2.14, 1.2.15, 1.2.19, 1.2.20, 1.2.21 та їх солей і дані їх LCMS аналізів і ЯМР спектрів.

Приклад 2. Загальний спосіб одержування заміщених 2-алкілсульфаніл-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1 ( $X=SO$ ). До розчину 1 ммоль 2-алкілсульфаніл-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин загальної формули 1 ( $X=S$ ) у 10 мл оцтової кислоти додають 88 мкл (1 ммоль, 35 %) перекиси водню і суміш перемішують при 80 °C протягом 7 ч. Суміш упарюють у вакуумі та очищають продукт методом колонкової хроматографії на силікагелі (система хлороформ/етилацетат = 5:1). Вихід 75 %-87 %.

У таблиці 2 наведено деякі приклади нових 2-алкілсульфаніл-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1 ( $X=SO$ ) і дані їх LCMS аналізів і ЯМР спектрів.

Приклад 3. Загальний спосіб одержування заміщених 3-арилсульфаніл-7-(омега-гідроксиалкіл)-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.6, 1.2.6 і заміщених 3-арилсульфаніл-5-(омега-гідроксиалкіл)-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.7, 1.2.7. Розчин 0.36 ммоль 7-алкілоксиалкіл-3-арилсульфаніл-піразоло[1,5-а]піримідин загальної формули 1.1.4, 1.1.5, 1.2.4, 1.2.5 у 10 мл перегнаного хлористого метилену прикопують при кімнатній температурі до розчину 0.1 мл (0.27 мг)  $BBr_3$  (3.0 еквівалента) у 10 мл перегнаного хлористого метилену. Реакційну масу витримують при кімнатній температурі протягом 12 годин, після чого при інтенсивному перемішуванні додають 20 мл води і залишають перемішуватися протягом 30 хвилин. Органічний шар відділяють, а водний шар екстрагують два рази ефіром. Органічні фази об'єднують, упарюють у вакуумі, а залишок хроматографують. Одержують сполуки загальної формули 1.1.6, 1.2.6, 1.1.7, 1.2.7, деякі з них наведені у таблицях 2 і 3.

Приклад 4. Загальний спосіб одержування заміщених 3-арилсульфаніл-7-алкокси-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.8, 1.2.10. До розчину 2,5 ммоль алкоколята натрію в 25 мл придатного розчинника (спирт, диметилформамід і т.ін.) додають 3-арилсульфаніл-7-хлор-піразоло[1,5-а]піримідин загальної формули 4. Реакційну масу витримують у мікрохвильовому реакторі 2 години при температурі 75 °C, охолоджують, осад, що

видав, відфільтровують, промивають метанолом, розчиняють у хлористому метилени, пропускають через тонкий шар силікагелю і упарюють насухо. У разі потреби продукт 1.1.8, 1.2.10, що одержали, перекристалізують з придатного розчинника.

У таблицях 2 і 3 наведено деякі приклади нових заміщених 3-арилсульфоніл-7-гідроксипіразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.8, 1.2.10 і дані їх LCMS аналізів і ЯМР спектрів.

Приклад 5. Загальний спосіб одержування 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин-карбонових кислот загальної формули 1.1.14, 1.1.15, 1.1.16, 1.2.16, 1.2.17 і 1.2.18. До 2.0 ммоль ефіру загальної формули 1.1.11, 1.1.12, 1.1.13, 1.2.13, 1.2.14 або 1.2.15 у 50 мл етанолу додають розчин 4.0 ммоль (263 мг) 85 % KOH у 20 мл води і перемішують суміш, що одержали, при кімнатній температурі протягом 6-18 ч. Повноту відбування реакції контролюють методом LCMS. З реакційної маси відганяють етанол у вакуумі, залишок розчиняють водою до об'єму 200 мл. Розчин, що одержали, підкисляють соляною кислотою до pH 4-5. Білий осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою і сушать на повітрі. У таблицях 2 і 3 наведено деякі приклади нових 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин-карбонових кислот загальної формули 1.1.14, 1.1.15, 1.1.16, 1.2.16, 1.2.17 і 1.2.18 і дані їх LCMS аналізів і ЯМР спектрів.

Приклад 6. Загальний спосіб одержування амідів 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин-карбонових кислот загальної формули 1.1.17, 1.1.18, 1.1.19, 1.2.19, 1.2.20 і 1.2.21. До розчину 0,902 ммоль кислоти загальної формули 1.1.14, 1.1.15, 1.1.16, 1.2.16, 1.2.17 або 1.2.18 у 5 мл диметилформаміда додають 259 мг карбонілдіімідазола (0,992 ммоль). Реакційну масу перемішують при температурі 75 °C протягом 1 години, додають 0,992 ммоль аміну загальної формули 5 і витримують протягом ночі при температурі 75 °C. Повноту відбування реакції контролюють методом LCMS. Після завершення реакції реакційну масу виливають у 5 % розчин карбоната натрію. Продукт екстрагують дихлорметаном. Екстракт сушать безводним сульфатом натрію, упарюють у вакуумі. Одержують амідів загальної формули 1.1.17, 1.1.18, 1.1.19, 1.2.19, 1.2.20 і 1.2.21, які без додаткового очищення використовують для одержання солей. У таблицях 2 і 3 наведено деякі приклади нових амідів 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин-карбонових кислот загальної формули 1.1.17, 1.1.18, 1.1.19, 1.2.19, 1.2.20 і 1.2.21 і дані їх LCMS аналізів і ЯМР спектрів.

Приклад 7. Загальний спосіб одержування 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.20, 1.1.21, 1.1.22, 1.2.22, 1.2.23 і 1.2.24 ( $R^{10}=R^{11}=H$ ).

А. До суміші 1,0 ммоль відповідної кислоти загальної формули 1.1.14, 1.1.15, 1.1.16, 1.2.16, 1.2.17 або 1.2.18 у 10 мл ацетону по краплям додають послідовно розчин 139 мкл (101 мг, 1,18 ммоль) триетиламіна в 1 мл ацетону і розчин 109 мкл (123 мг, 1,29 ммоль) етоксикарбонілхлорида в 1 мл ацетону. Одержану суміш перемішують при 0 °C протягом 30 хвилин, потім додають по краплям розчин 109 мг (1,53 ммоль) азида натрію в 0,35 мл води і перемішують при 0 °C протягом години. Одержану реакційну масу виливають у 30 мл льодяної води. Продукт екстрагують охолодженим до 0 °C дихлорметаном, розчинник упарюють у вакуумі до об'єму 2-3 мл при кімнатній температурі. Одержаний розчин ацилазида загальної формули 7.1, 7.2, 7.3 розріджують діоксаном до об'єму 5 мл. Цей розчин додають по краплям до 20 мл діоксану, що кипить, і реакційну масу кип'ятять протягом 1 години. Одержаний розчин ізоціанату загальної формули 8.1, 8.2, 8.3 охолоджують до 70 °C, додають 5 мл 20 % водного розчину соляної кислоти, перемішують при температурі 80 °C протягом 3 ч. до завершення гідролізу ізоціанату (контроль методом LCMS). Аміни загальної формули 1.1.20, 1.1.21, 1.1.22, 1.2.22, 1.2.23 або 1.2.24 випадають у вигляді гідрохлоридів після охолодження реакційної маси.

Б. До розчину 1 ммоль відповідного аміну загальної формули 1.1.20, 1.2.22, 1.1.21, 1.2.23, 1.1.22, 1.2.24, в яких  $R^{10}$  і  $R^{11}$  являють собою атом водню, в 10 мл дихлоретана додають 3 ммоль карбонільної сполуки загальної формули 9 і 2,5 ммоль триацетоксиборгїдрида натрію. Суміш перемішують 3 ч при кімнатній температурі. Контроль реакції здійснюють за LCMS. Для доведення реакції до кінця додають ще 3 ммоль карбонільної сполуки загальної формули 9 і 2,5 ммоль триацетоксиборгїдрида натрію і перемішують 12 ч. Суміш розріджують водою й екстрагують дихлорметаном, промивають 10 % розчином поташу, сушать сульфатом натрію та упарюють. Продукти загальної формули 1.1.20, 1.1.21, 1.1.22, 1.2.22, 1.2.23 і 1.2.24 1.1.14, 1.1.15, 1.1.16, 1.2.16, 1.2.17 або 1.2.18, в яких  $R^{10} = H$ ,  $R^{11}=CH_2NR^{12}R^{13}$ , виділяють методом колонкової хроматографії на силікагелі (система гексан:етилацетат:триетиламін = 30:10:1). Гідрохлорид одержують додаванням надлишку розчину HCl у діоксані до розчину аміна в ацетоні, при необхідності висаджують ефіром.

У таблицях 2 і 3 наведено деякі приклади нових 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин-алкіламінів загальної формули 1.1.20, 1.1.21, 1.1.22, 1.2.22, 1.2.23 і 1.2.24 1.1.14, 1.1.15, 1.1.16, 1.2.16, 1.2.17 і 1.2.18, та їх солей і дані їх LCMS аналізів і ЯМР спектрів.

Приклад 8. Загальний спосіб одержування 6-аміно-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.20 і 1.2.22, в яких  $n = 0$ ,  $R^{10} = R^{11} = H$ .

А. Розчин 0.63 ммоль 6-(арилдіазеніл)-3-(арилсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідина загальної формули 1, в яких  $R^2 = Ar-N=N-$  у 9 мл MeOH і 3 мл бензолу гідрують над 30 мг 10 % Pd/C при 1 атм протягом 12 годин. Продукт виділяють методом ВЕРХ. Одержують 6-аміно-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1.1.20 і 1.2.22, в яких  $n = 0$ ;  $R^{10} = R^{11} = H$ .

В. До суспензії 0.268 моль N-(3-арилсульфоніл)-піразоло[1,5-а]тримідин-6-іл)-ацетаміда загальної формули 1, в якій  $R^2 = Ac-NH-$  у 1 л MeOH додають розчин 135 г (2.41 моль) KOH у 350 мл води. Реакційну масу перемішують при кип'ятінні протягом 72 годин. Після закінчення реакції (LCMS контроль) утворену масу ретельно подрібнюють за допомогою роторного диспергатора або ультразвуку, після чого осад відфільтровують, промивають водою і сушать у вакуумі. Одержують 6-аміно-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин загальної формули 1.1.20 і 1.2.22, в яких  $n = 0$ ,  $R^{10} = R^{11} = H$ .

С. До суспензії 0.236 ммоль 2-(метилсульфаніл)-3-(фенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин-6-аміна загальної формули 1.1.20, в яких  $n = 0$ ;  $R^{10} = R^{11} = H$ , в 3.5 мл діоксану додають 0.275 мл 3M  $H_2SO_4$  і 2.1 ммоль алкілальдегіду. До одержаного розчину при перемішуванні протягом 2 годин невеликими порціями додають 92 мг (2.42 ммоль)  $NaBH_4$ . Реакційну масу виливають у 100 мл 10 % розчину  $K_2CO_3$ , екстрагують дихлорметаном, сушать  $Na_2SO_4$  і упарюють на роторному випарнику. Очищення проводять методом флеш-хроматографії. Одержують 2-(метилсульфаніл)-3-(фенілсульфоніл)піразоло[1,5-а]піримідин-6-диалкіламіни загальної формули 1.1.20, в яких  $n = 0$ , а  $R^{10} = R^{11} = C_1-C_3$  алкіл.

Д. До суспензії 0.227 моль  $N^2,5,7$ -триметил-3-(фенілсульфоніл)піразоло[1,5-а]піримідин-2,6-діаміна загальної формули 1.2.22, в яких  $n = 0$ , а  $R^{10} = R^{11} = H$ , в 3750 мл етанолу додають 450 мл 3M  $H_2SO_4$ . Одержану суспензію нагрівають до  $90^\circ C$  і потім охолоджують до кімнатній температурі. До одержаної суміші приливають 2.5 моль альдегіду. Через 30 хвилин при інтенсивному перемішуванні невеликими порціями додають 56 г (1.47 моль)  $NaBH_4$  такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала  $25^\circ C$  (при необхідності охолоджують водяною банею). Після закінчення реакції (LCMS контроль) осад відфільтровують і ретельно промивають водою. Одержують 2-(метиламіно)-3-(фенілсульфоніл)піразоло[1,5-а]піримідин-6-диалкіламіни загальної формули 1.2.22, в яких  $n = 0$ ;  $R^{10} = R^{11} = C_1-C_3$  алкіл.

У таблицях 2 і 3 наведено деякі приклади 6-аміно-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1.1.20 і 1.2.22, в яких  $n = 0$ , і дані їх LCMS аналізів і спектрів ЯМР.

Таблиця 2

Заміщені 2-алкілсульфаніл-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1, 1.1

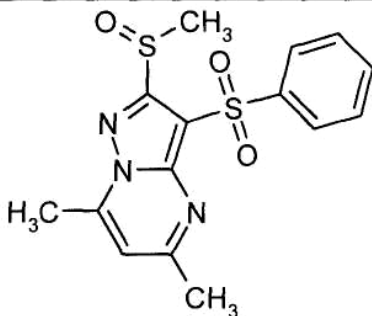
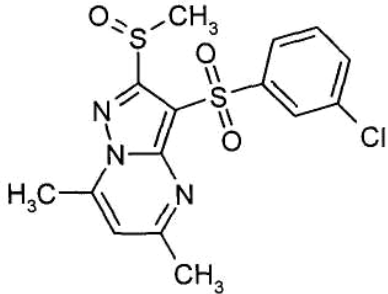
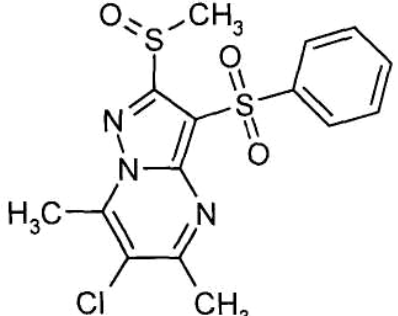
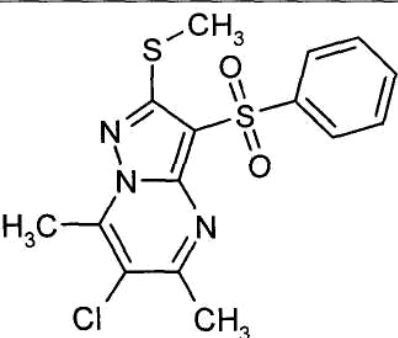
№	Формула	Мол. вага	LCMS, m/z (M+1)	Спектр ЯМР
1(1)		349.43	350	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) д 8,22 (м, 2H), 7,58 (м, 1H), 7,51 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,71 (с, 3H).
1(2)		383.88	384	
1(3)		383.88	384	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8,20 (м, 2H), 7,59 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,52 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,82 (с, 3H).
1.1(4)		367.88	368	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8,20 (м, 2H), 7,46-7,55 (м, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,62 (с, 3H).

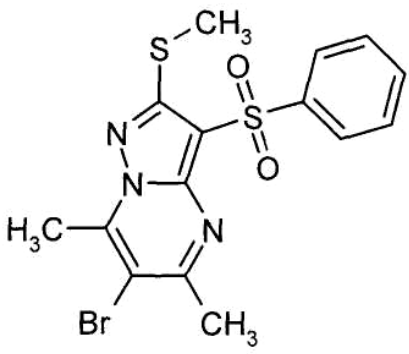
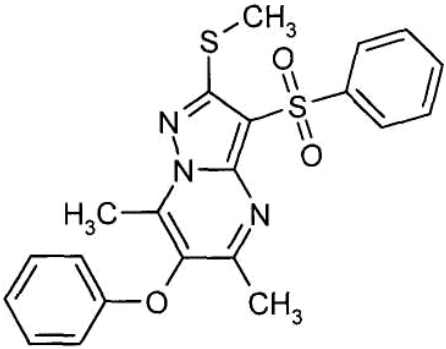
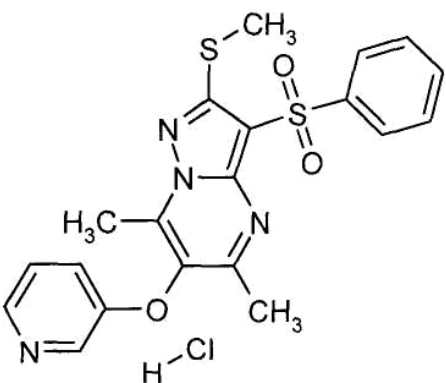
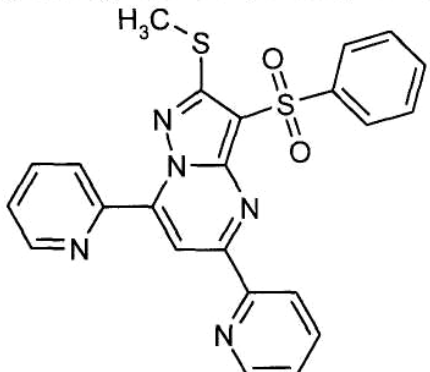
Таблица 2.				
1.1(5)		412.33	413	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8,20 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,54 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,48 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,62 (с, 3H).
1.1(6)		425.53	426	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) д 8,63 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,76 (дд, J <sub>1</sub> = 2,4 Гц, J <sub>2</sub> = 4,8 Гц, 1H), 7,56-7,67 (м, 4H), 2,60 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).
1.1(7)		462.98	427	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) д 8,63 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,76 (дд, J <sub>1</sub> = 8,8 Гц, J <sub>2</sub> = 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,67 (м, 4H), 2,60 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).
1.1(8)		459.55	460	NMR- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 9.02 (s, 1H); 8.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 8.85-8.88 (m, 1H); 8.72-8.78 (m, 2H); 8.27 – 8.30 (m, 2H); 7.90 – 7.98 (m, 2H); 7.43-7.55 (m, 5H); 2.67 (s, 3H).

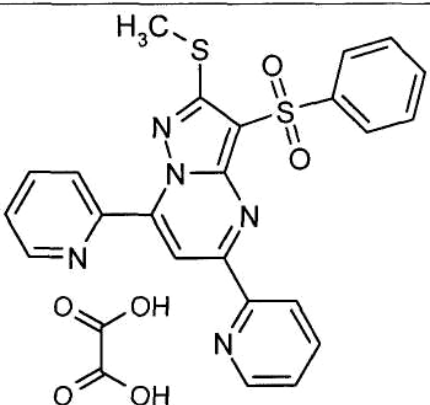
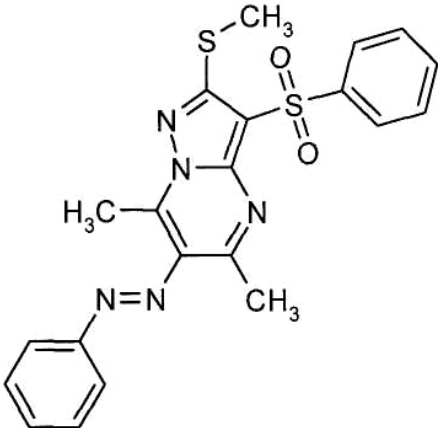
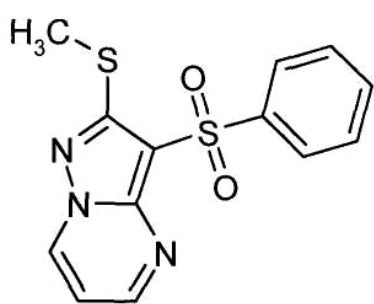
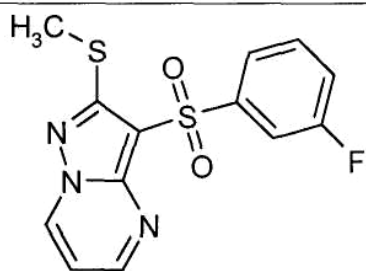
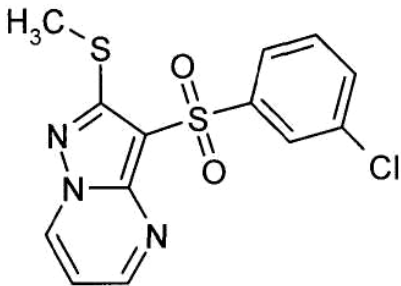
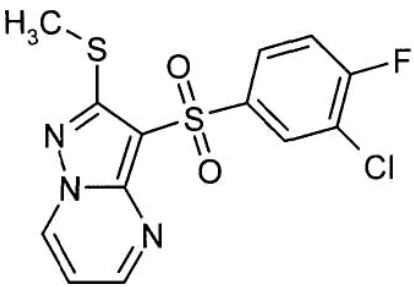
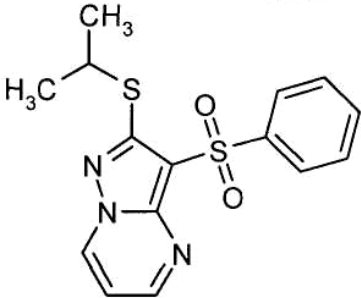
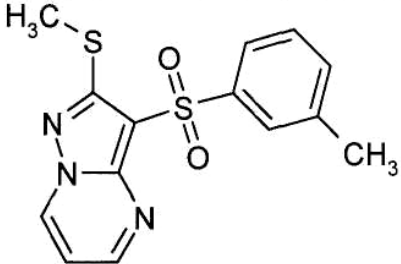


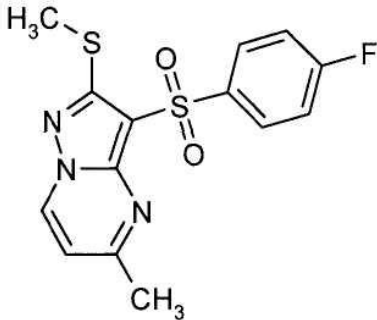
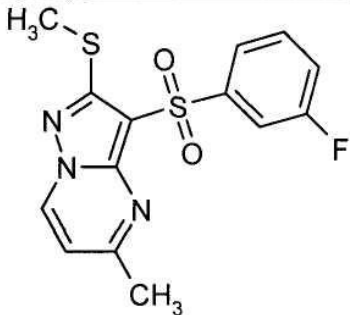
Таблица 2.				
1.1(9) ·C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>4</sub>		549.59	460	
1.1(12)		437,55	438	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8.26 (м, 2H), 7.91 (м, 2H), 7.48-7.59 (м, 6H), 2.97 (с, 3H), 2.87 (с, 3H), 2.67 (с, 3H).
1.1.1(1)		305.38	306	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) д 8,70 (дд, J <sub>1</sub> = 1,6 Гц, J <sub>2</sub> = 4,4 Гц, 1H), 8,59 (дд, J <sub>1</sub> = 1,6 Гц, J <sub>2</sub> = 6,8 Гц, 1H), 8,20 (м, 2H), 7,49-7,55 (м, 3H), 6,97 (дд, J <sub>1</sub> = 4,4 Гц, J <sub>2</sub> = 6,8 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H).
1.1.1(2)		323.37	324	



Таблица 2.

1.1.1(3)		339.82	340	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 8,73 (дд, $J_1 = 4,0$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц, 1H), 8,62 (дд, $J_1 = 6,8$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,09 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J_1 = 6,8$ Гц, $J_2 = 4,4$ Гц, 1H), 2,63 (с, 3H).
1.1.1(4)		357.81	358	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 8,73 (м, 1H), 8,63 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,29 (дд, $J = 6,8$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 8,11 (ддд, $J_1 = 6,8$ Гц, $J_2 = 4,4$ Гц, $J_3 = 2,0$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J_1 = 6,0$ Гц, $J_2 = 4,4$ Гц, 1H), 2,63 (с, 3H).
1.1.1(5)		333.43	334	
1.1.1(6)		319.41	320	

Таблиця 2.

1.1.1(7)		323.37	324	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 8,71 (дд, $J_1 = 4,4$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 8,61 (дд, $J_1 = 6,8$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 8,22 (м, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,00 (дд, $J_1 = 6,8$ Гц, $J_2 = 4,4$ Гц, 1H), 2,63 (с, 3H)
1.1.2(1)		319.41	320	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 8,41 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 8,20-8,23 (м, 2H), 7,54 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 6,80 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,59 (с, 3H).
1.1.2(2)		337.40	338	
1.1.2(3)		337.40	338	

Таблиця 2.

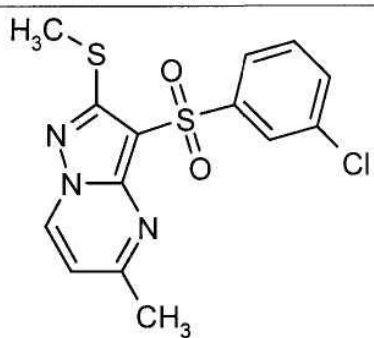
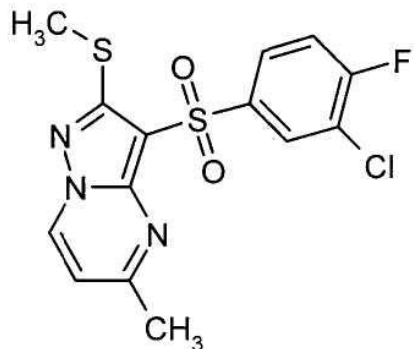

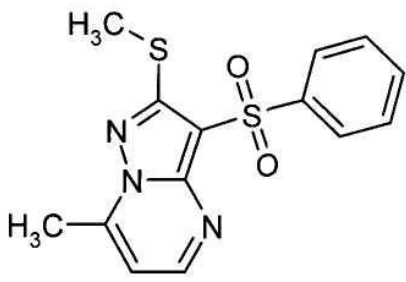
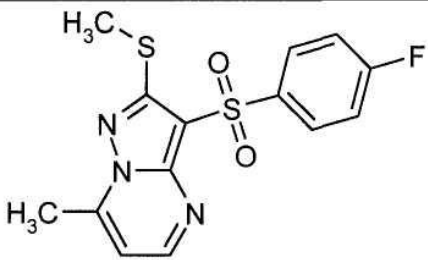
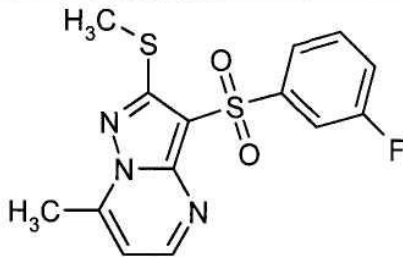
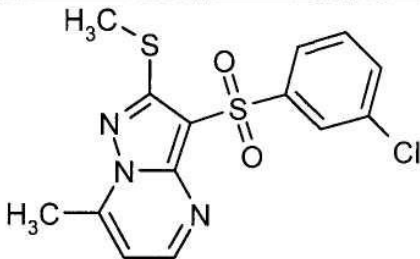
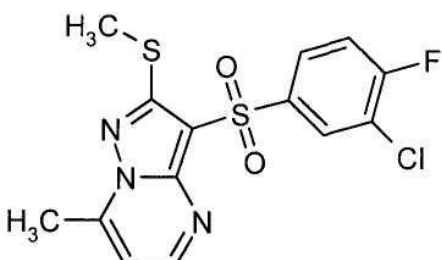
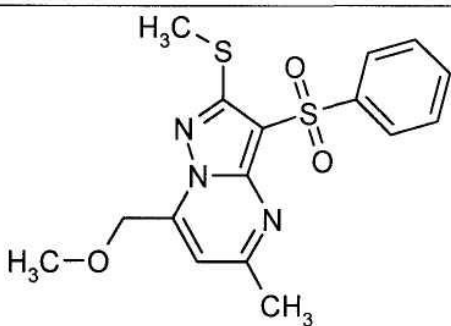
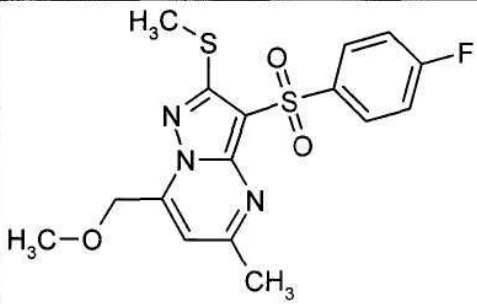
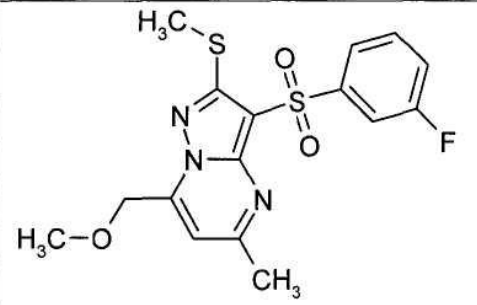
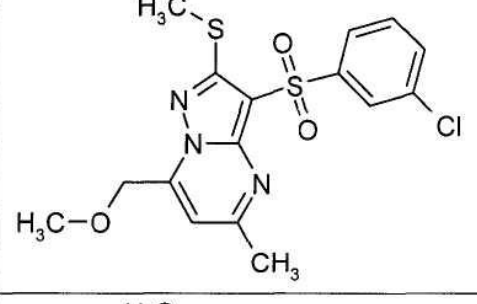

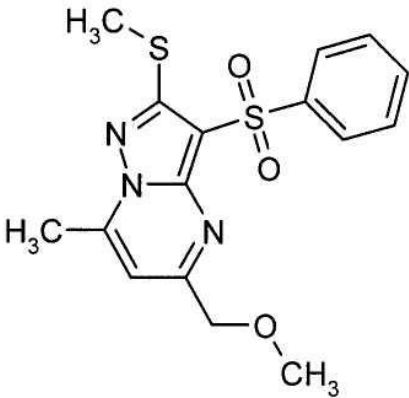
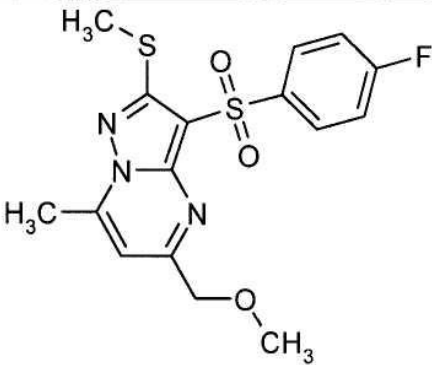
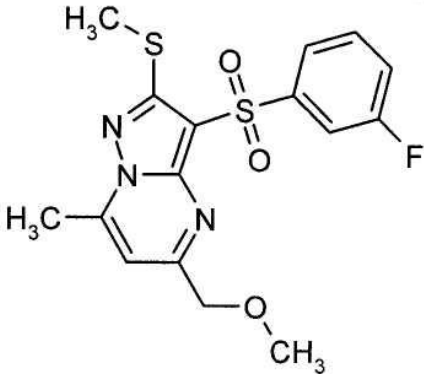
1.1.2(4)		353.85	354	
1.1.2(5)		371.84	372	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8,44 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,35 (дд, $J_1 = 6,8$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 8,11 (ддд, $J_1 = 6,4$ Гц, $J_2 = 4,0$ Гц, $J_3 = 2,0$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,61 (с, 3H).
1.1.2(6)		347.46	348	
1.1.3(1)		319.41	320	(CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8,41 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,20-8,23 (м, 2H), 7,54 (м, 1H), 7,49 (м, 2H), 6,80 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,59 (с, 3H).

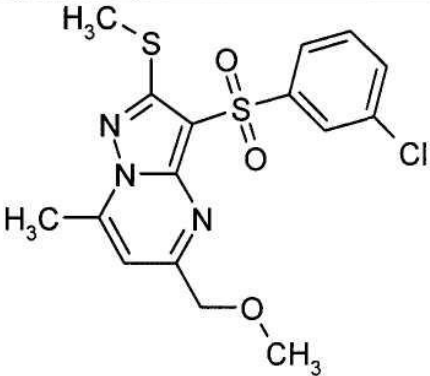
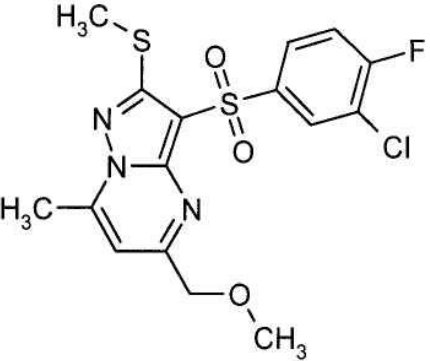
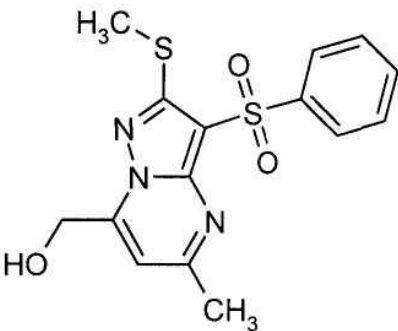
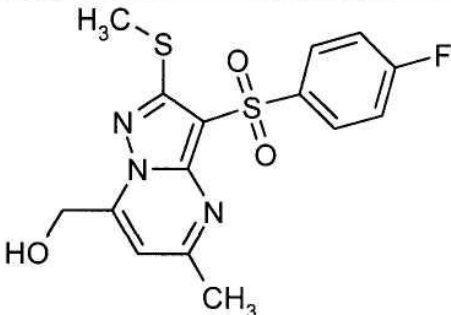
Таблица 2.

1.1.3(2)		337.40	338	
1.1.3(3)		337.40	338	
1.1.3(4)		353.85	354	
1.1.3(5)		371.84	372	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8,60 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,28 (дд, $J_1 = 6,4$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 8,11 (ддд, $J_1 = 6,4$ Гц, $J_2 = 4,4$ Гц, $J_3 = 2,0$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,66 (с, 3H).
1.1.4(1)		363.46	364	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8,22 (м, 2H), 7,45-7,55 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,59 (с, 3H).

Таблиця 2.				
				<sup>13</sup> C ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 75,5 МГц) д 162,89, 156,15, 147,27, 145,14, 142,98, 132,30, 128,30, 126,45, 106,39, 105,81, 66,88, 59,35, 25,08, 12,88.
1.1.4(2)		381.45	382	
1.1.4(3)		381.45	382	
1.1.4(4)		397.91	398	
1.1.4(5)		415.90	416	

Таблиця 2.

1.1.5(1)		363.46	364	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8,20 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 7,45-7,55 (м, 3H), 7,05 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,63 (с, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 75,5 МГц) д 162,37, 156,32, 147,11, 146,25, 142,99, 132,27, 128,29, 126,51, 106,43, 106,15, 74,42, 58,70, 16,74, 12,87.
1.1.5(2)		381.45	382	
1.1.5(3)		381.45	382	

Таблиця 2.				
1.1.5(4)		397.91	398	
1.1.5(5)		415.90	416	
1.1.6(1)		349.43	350	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 8,02 (м, 2H), 7,56-7,65 (м, 3H), 7,18 (с, 1H), 5,98 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,90 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,55 (с, 3H).
1.1.6(2)		367.42	368	

Таблиця 2.

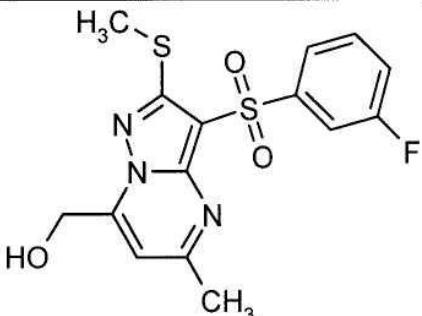
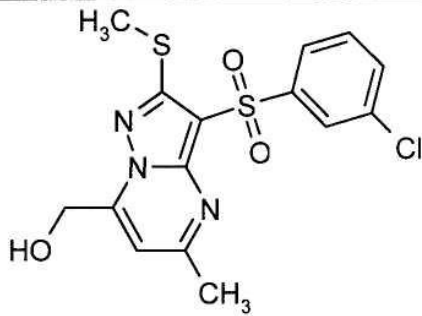
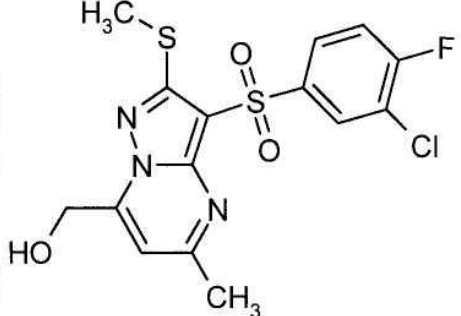
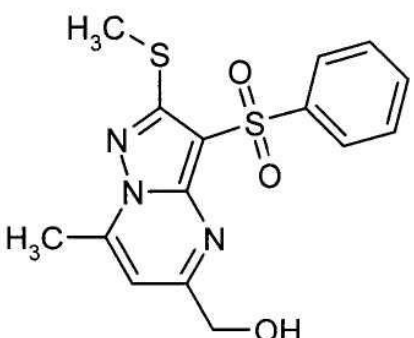
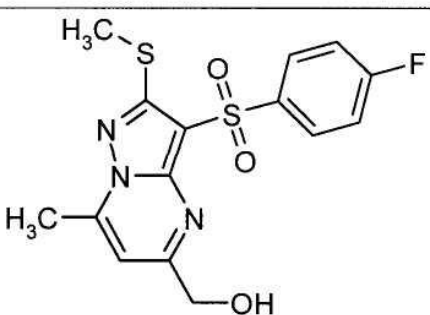
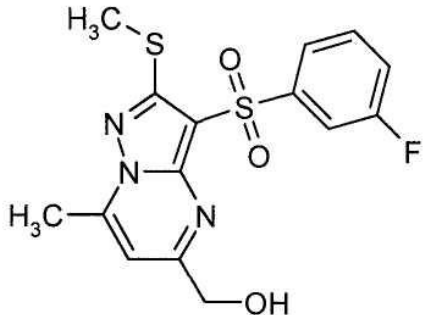
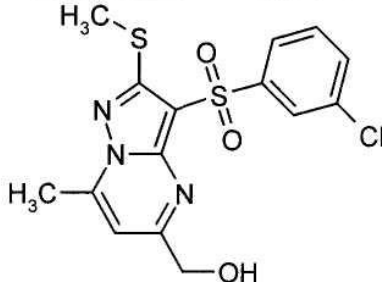
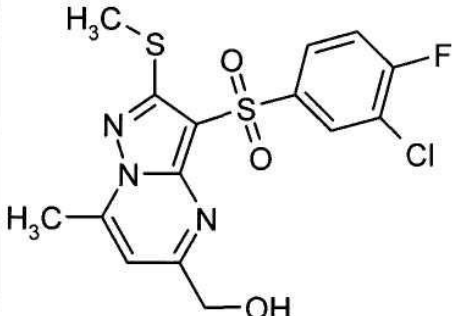
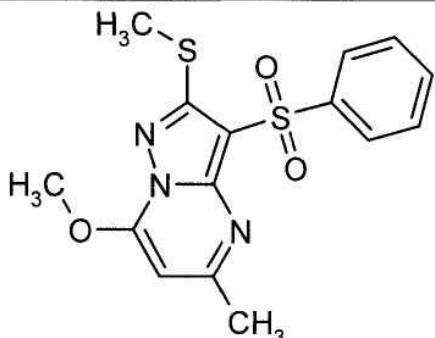
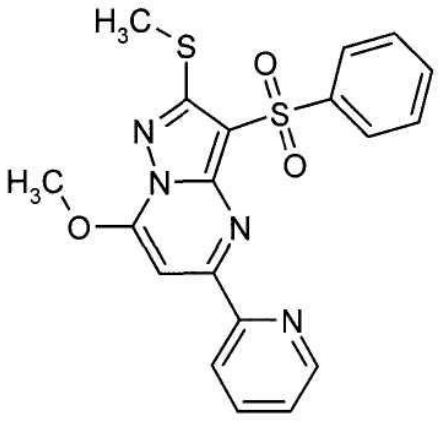
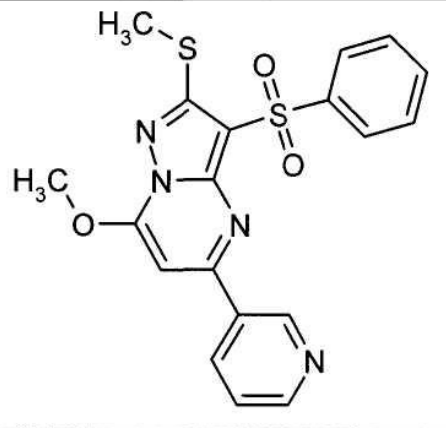
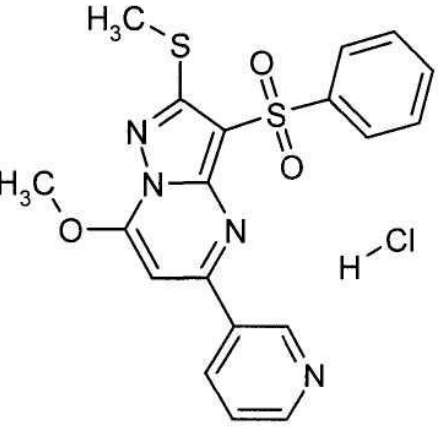
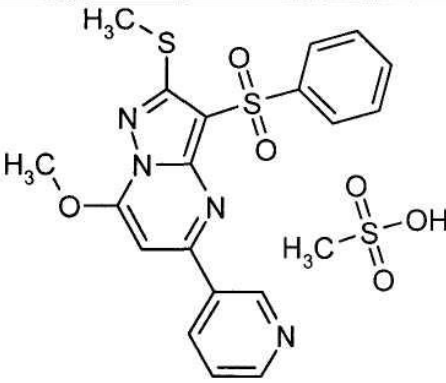
1.1.6(3)		367.42	368	
1.1.6(4)		383.88	384	
1.1.6(5)		401.87	402	
1.1.7(1)		349.43	350	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8,16 (м, 2H), 7,46-7,56 (м, 3H), 6,81 (с, 1H), 4,83 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 3,73 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,64 (с, 3H).
1.1.7(2)		367.42	368	



Таблица 2.				
1.1.7(3)		367.42	368	
1.1.7(4)		383.88	384	
1.1.7(5)		401.87	402	
1.1.8(1)		349.43	350	

Таблиця 2.

1.1.8(2)		412.49	413	
1.1.8(3)		412.49	413	
1.1.8(3)· HCl		448.89	413	
1.1.8(3)· CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H		508.60	413	

Таблиця 2.

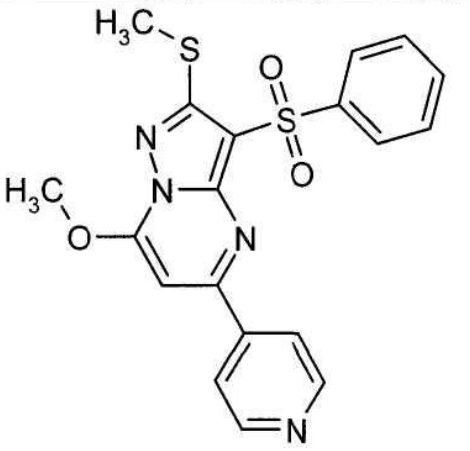
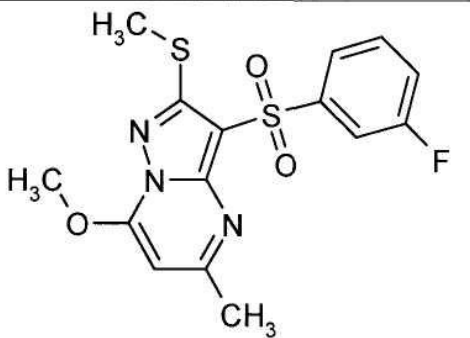
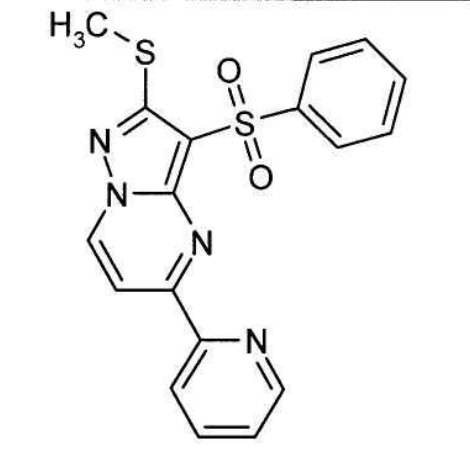
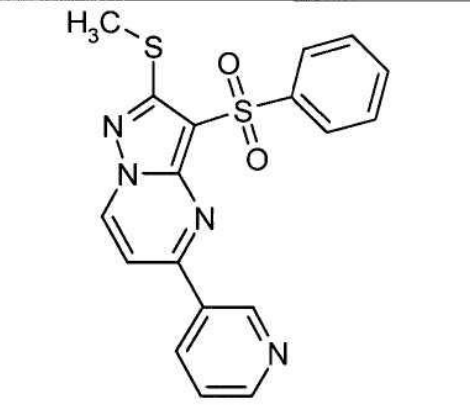
1.1.8(4)		412.49	413	
1.1.8(5)		367.42	368	
1.1.9(1)		382.47	383	
1.1.9(2)		382.47	383	

Таблица 2.

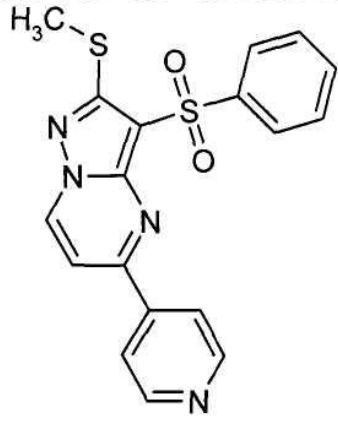
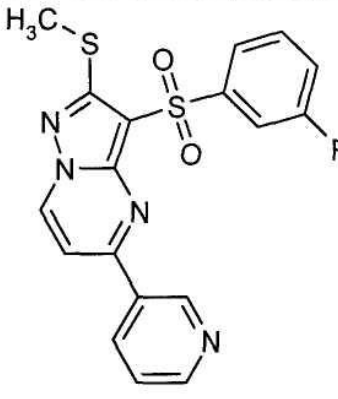
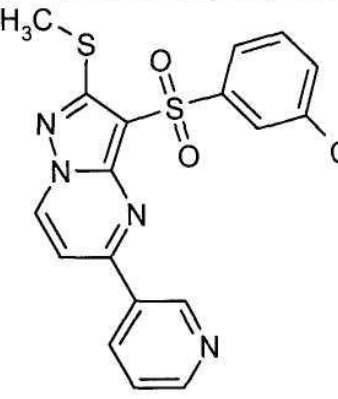
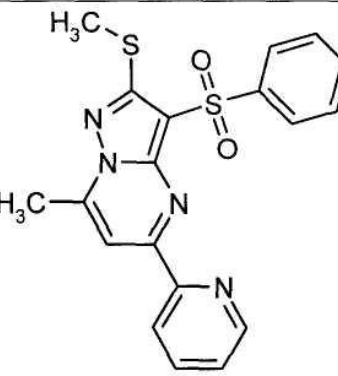
1.1.9(3)		382.47	383	
1.1.9(4)		400.46	401	
1.1.9(5)		416.91	417	
1.1.9(6)		396.49	397	

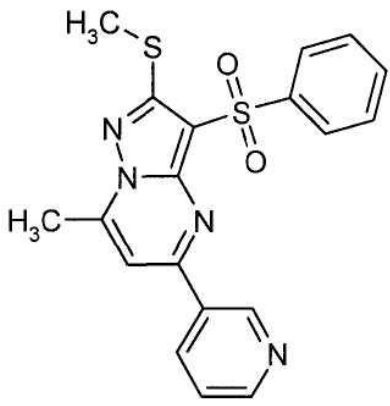
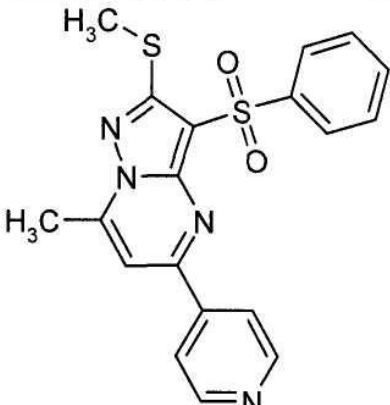
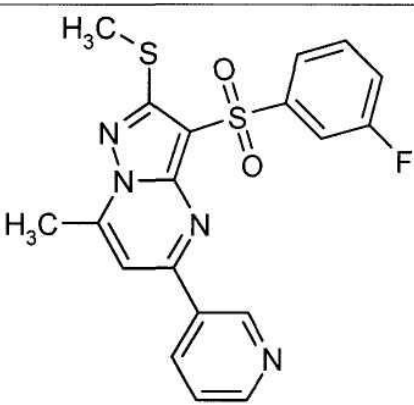
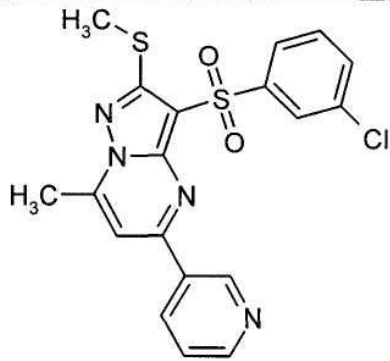
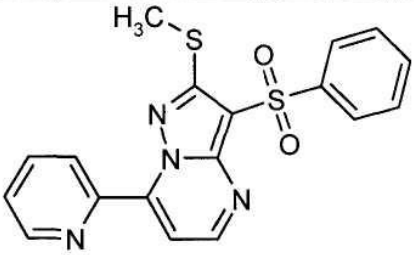
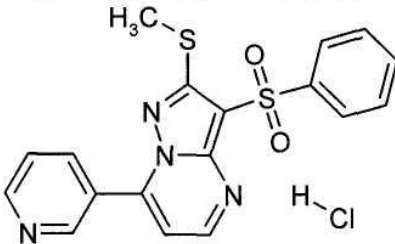
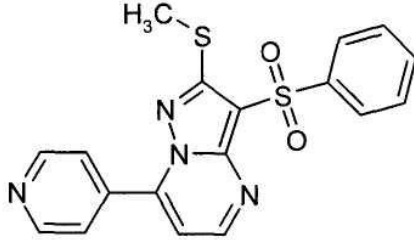
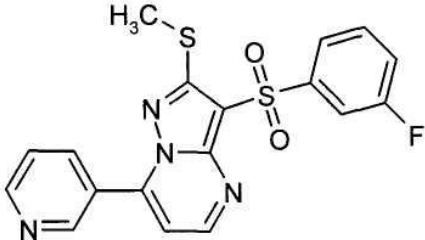
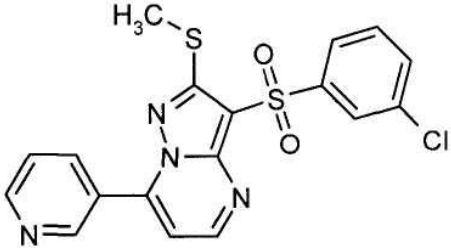
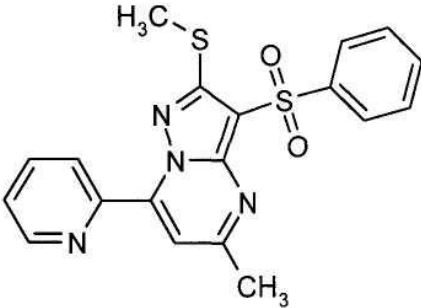
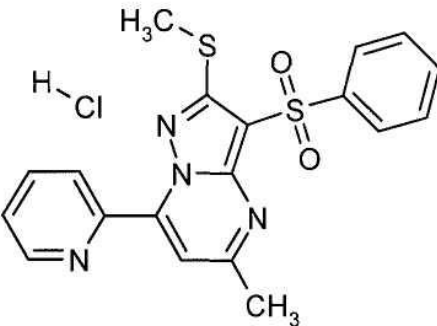
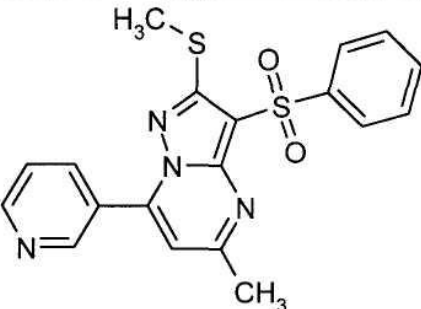
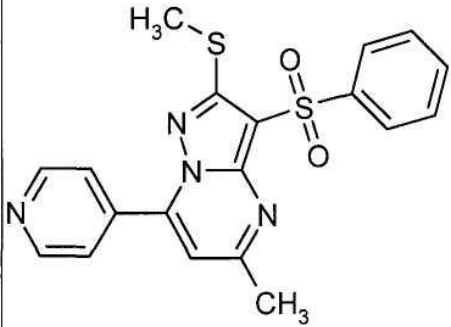
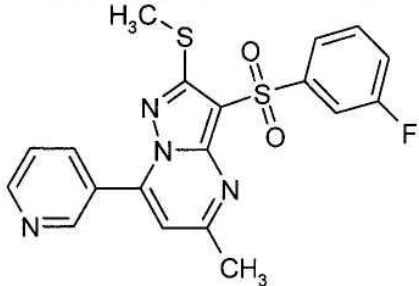
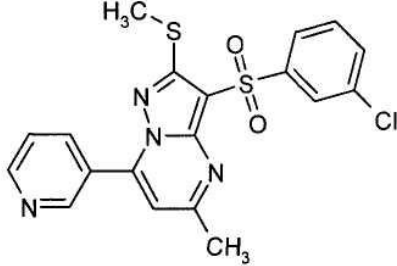
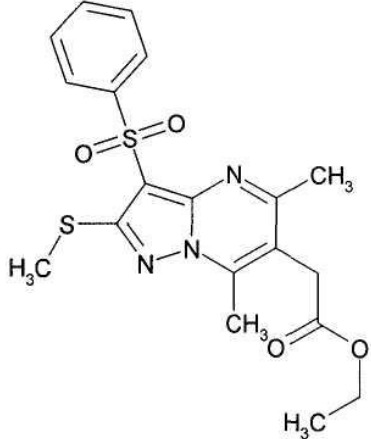
Таблица 2.				
1.1.9(7)		396.49	397	NMR- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 9.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 8.76 (d, J = 5.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H); 8.53 – 8.57 (m, 1H); 8.22 – 8.26 (m, 2H); 7.46-7.54 (m, 4H); 7.05 (s, 1H); 2.82 (s, 3H); 2.66 (s, 3H).
1.1.9(8)		396.49	397	
1.1.9(9)		414.48	415	
1.1.9(10)		430.94	431	

Таблица 2.

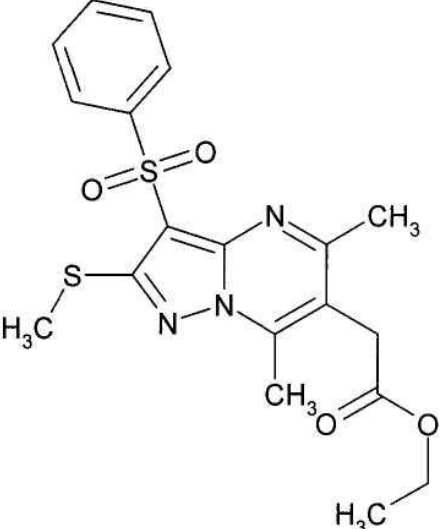
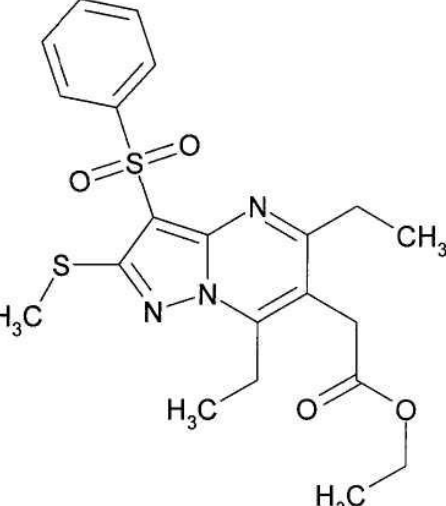
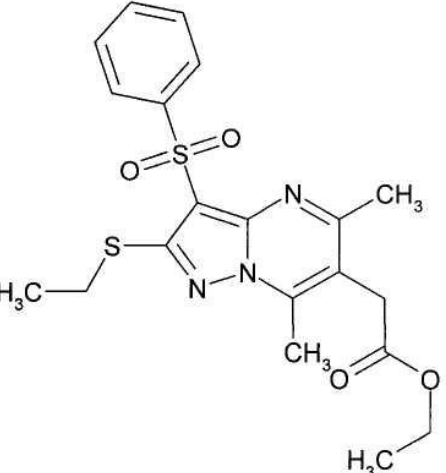
1.1.10(1)		382.47	383	
1.1.10(2)		418.93	383	
1.1.10(3)		382.47	383	
1.1.10(4)		400.46	401	
1.1.10(5)		416.91	417	

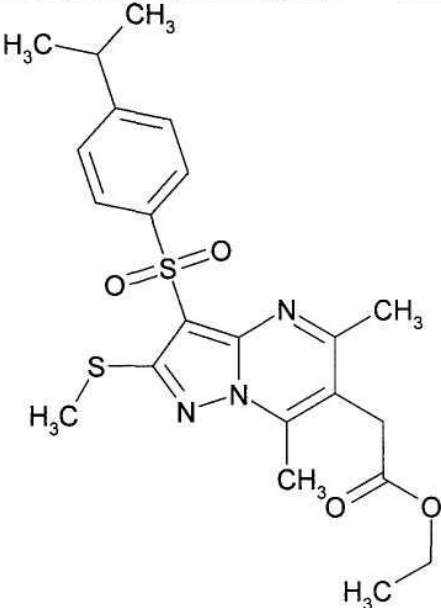
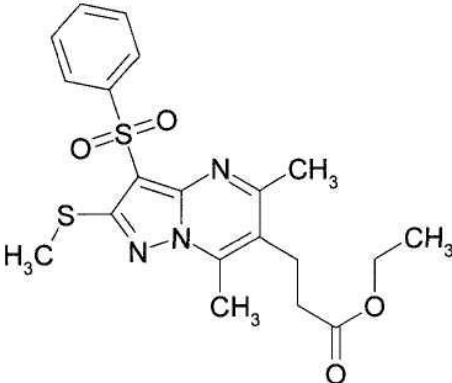
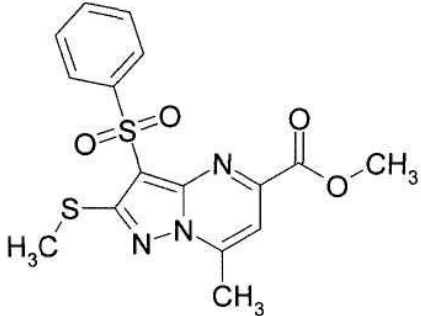
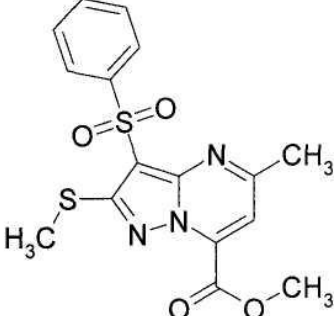
Таблиця 2.				
1.1.10(6)		396.49	397	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 9.17 (д, 1H), 8.81 (д, 1H), 8.37 (д, 1H), 8.25 (д, 2H), 7.53 (чт, 4H), 6.94 (с, 1H), 2.77 (с, 3H), 2.55 (с, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 75.48 МГц) д 162.82, 156.50, 151.69, 149.41, 148.22, 142.82, 142.50, 136.46, 132.44, 128.36, 126.64, 125.85, 122.81, 109.18, 106.44, 24.97, 12.96.
1.1.10(6) ·HCl		396.49	397	NMR- <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> ): 9.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 8.82 (dd, J = 5.4 Hz, J = 1.5 Hz, 1H); 8.61 – 8.65 (m, 1H); 8.04 – 8.08 (m, 2H); 7.72-7.77 (m, 1H); 7.58–7.68 (m, 3H); 7.55 (s, 1H); 2.68 (s, 3H); 2.50 (s, 3H).
1.1.10(7)		432.95	397	

Таблиця 2.				
1.1.10(8)		396.49	397	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 9.17 (д, 1H), 8.81 (д, 1H), 8.37 (д, 1H), 8.25 (д, 2H), 7.53 (чт, 4H), 6.94 (с, 1H), 2.77 (с, 3H), 2.55 (с, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 75.48 МГц) δ 162.82, 156.50, 151.69, 149.41, 148.22, 142.82, 142.50, 136.46, 132.44, 128.36, 126.64, 125.85, 122.81, 109.18, 106.44, 24.97, 12.96.
1.1.10(9)		414.48	415	
1.1.10(10)		430.94	431	
1.1.11(1)		406.51	407	

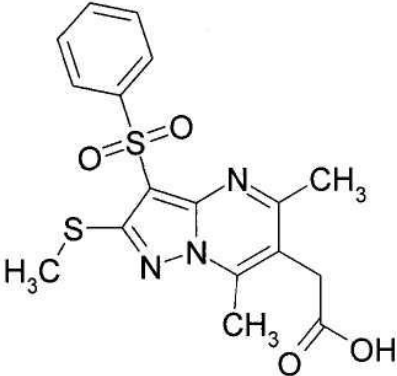
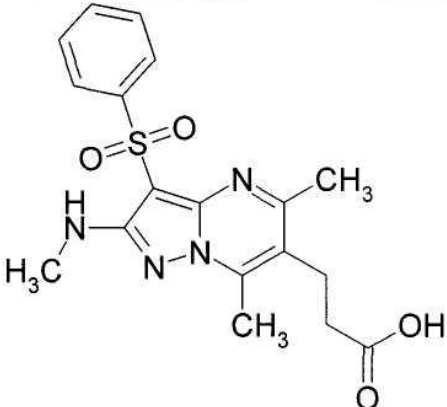
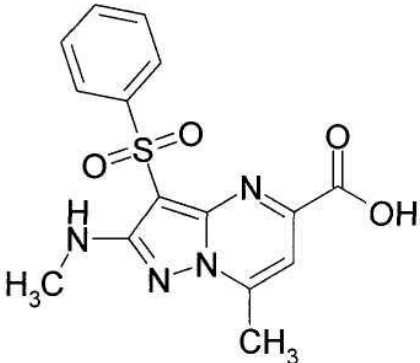
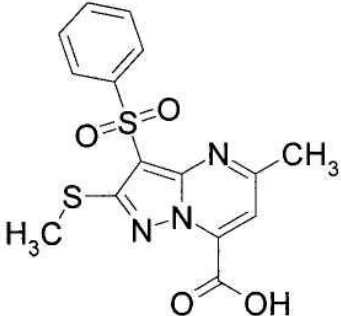


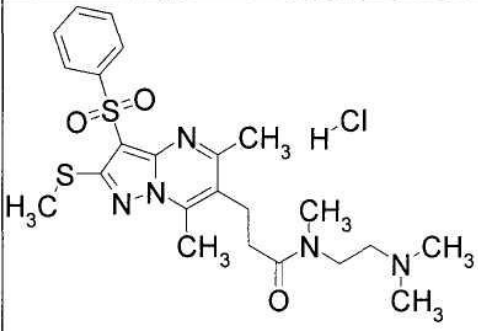
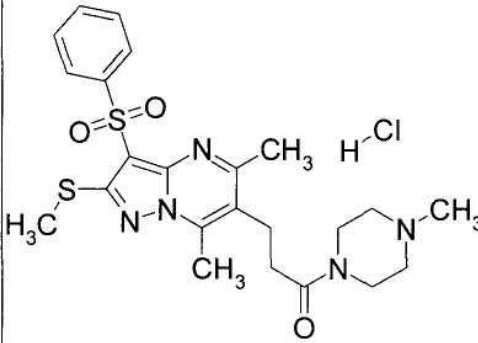
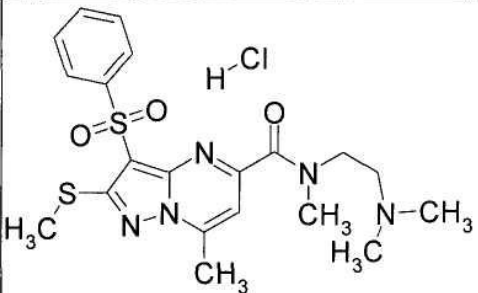
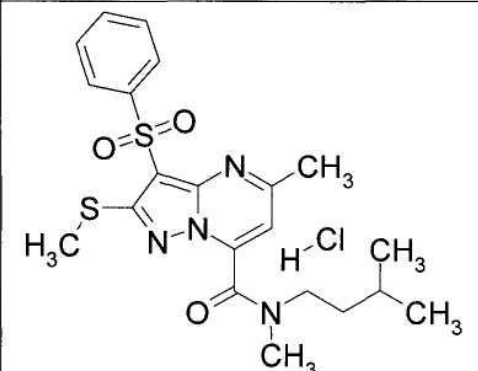
Таблиця 2.

1.1.11(1)		406.51	407	
1.1.11(2)		447.58	448	
1.1.11(3)		433.55	434	

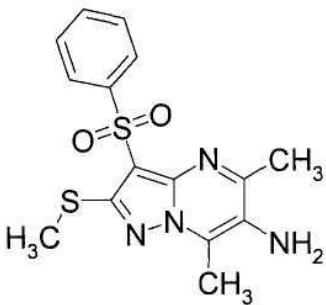
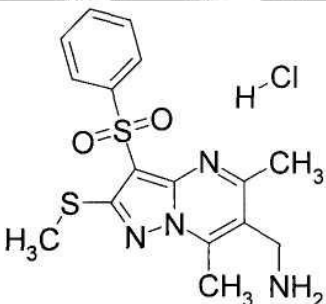
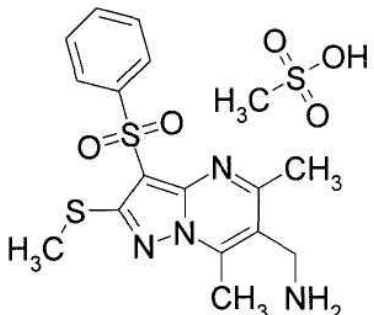
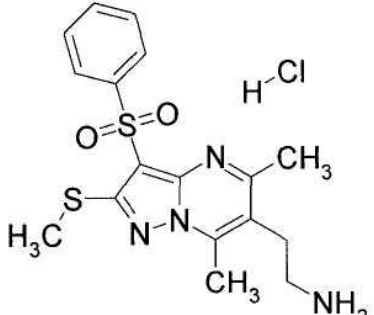

Таблиця 2.				
1.1.11(4)		461.61	462	
1.1.11(5)		433.55	434	
1.1.12(1)		374.44	375	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8,29 (м, 2H), 7,47-7,57 (м, 4H), 4,07 (с, 3H), 2,82 (д, J= 0,4 Гц, 3H), 2,66 (с, 3H).
1.1.13(1)		374.44	375	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8,01 (м, 2H), 7,57-7,67 (м, 4H), 3,97 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,56 (с, 3H).

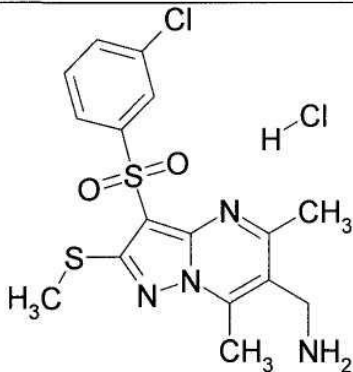
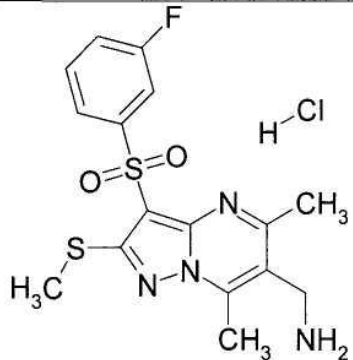
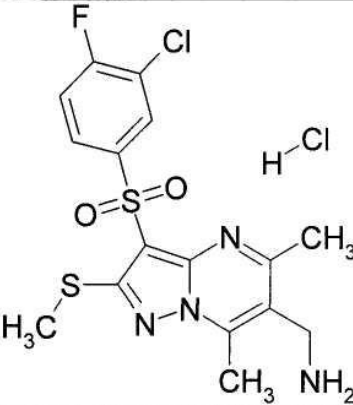
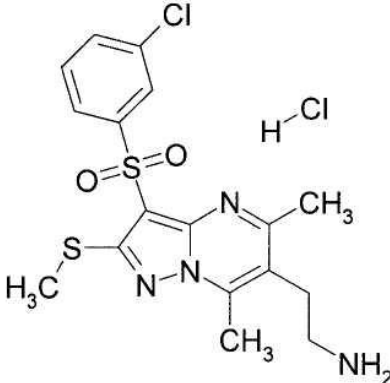
Таблиця 2.

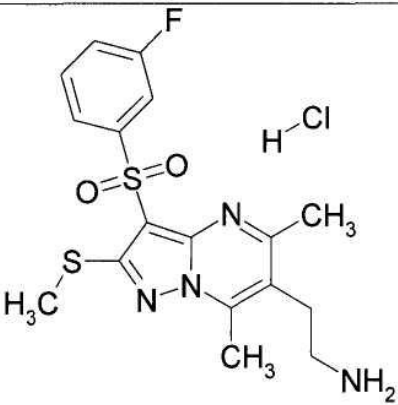
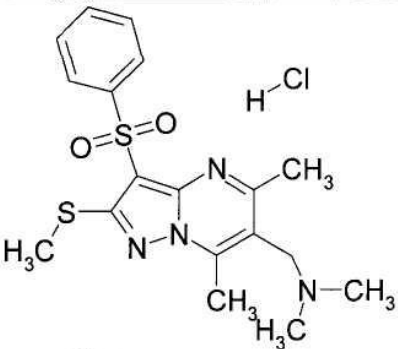
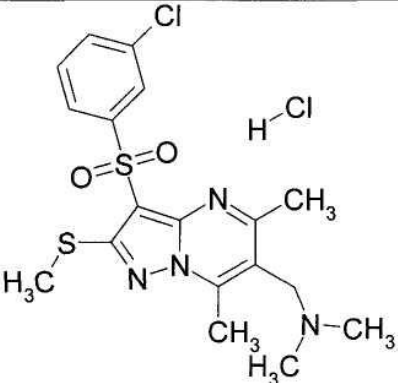
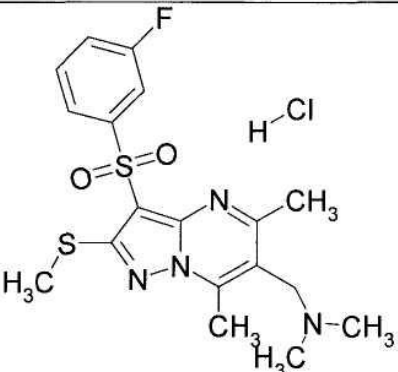
1.1.14(1)		378.45	379	
1.1.14(2)		388.45	389	
1.1.15(1)		333.35	334	
1.1.16(1)		333.35	334	

Таблиця 2.				
1.1.17(1) ·HCl		526.12	490	
1.1.17(2) ·HCl		524.11	488	
1.1.18(1) ·HCl		484.04	448	
1.1.19(1) ·HCl		484.04	448	

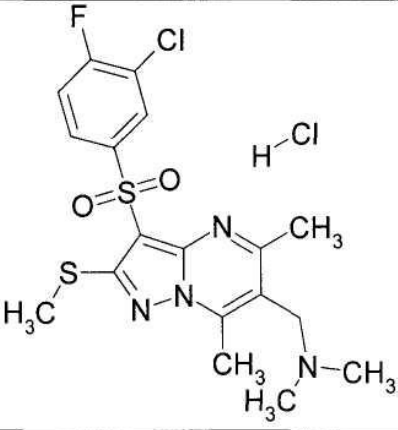
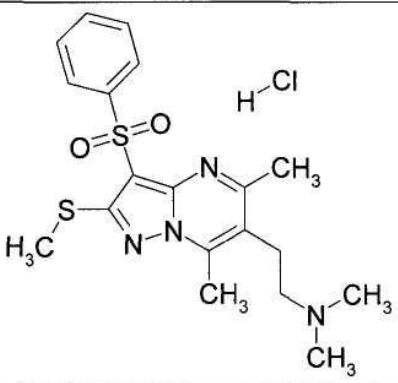
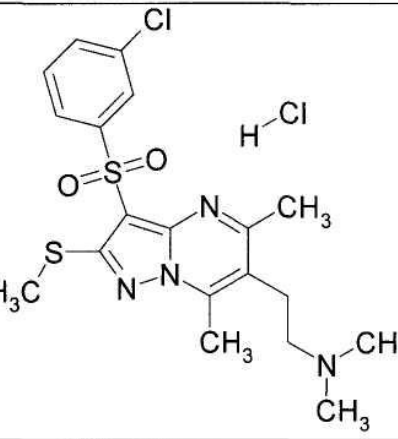
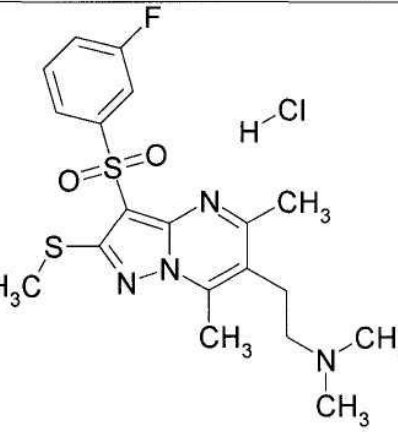
Таблиця 2.

1.1.20(1)		348.45	349	
1.1.20(2) ·HCl		398.94	363	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 8,15 (с, 3H), 8,02 (м, 2H), 7,60 (м, 3H), 4,23 (с, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).
1.1.20(2) ·CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H		458.59	363	
1.1.20(3) ·HCl		412.96	377	
1.1.20(4) ·HCl		426.99	391	

Таблиця 2.				
1.1.20(5) ·HCl		433.38	397	
1.1.20(6) ·HCl		416.93	381	
1.1.20(7) ·HCl		451.37	415	
1.1.20(8) ·HCl		447.41	411	

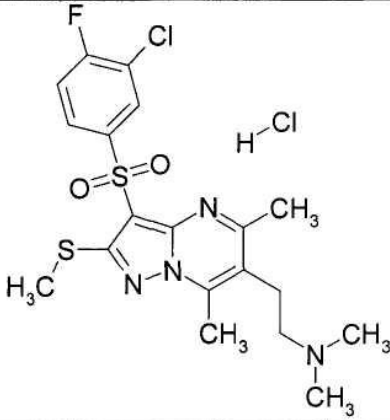
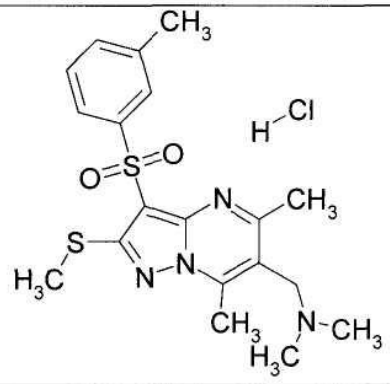
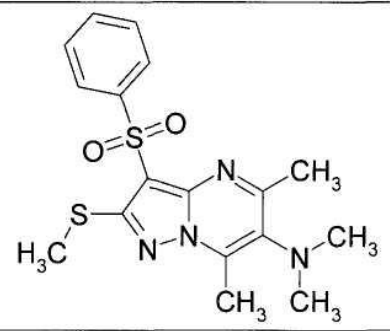
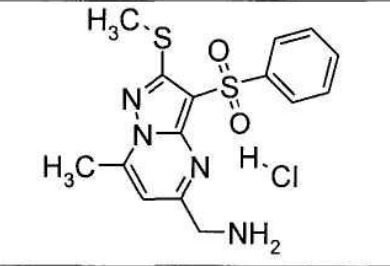
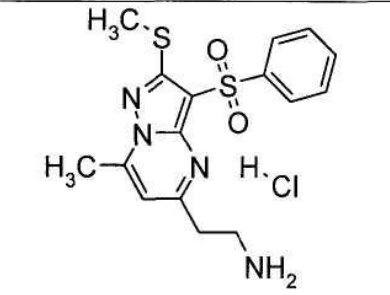
Таблиця 2.				
1.1.20(9) ·HCl		430.95	395	
1.1.20(10) ·HCl		426.99	391	
1.1.20(11) ·HCl		461.43	425	
1.1.20(12) ·HCl		444.98	409	

Таблиця 2.

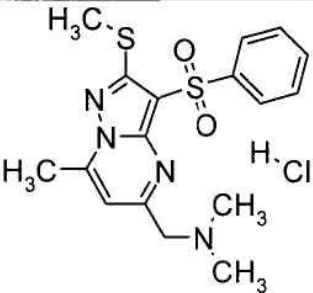
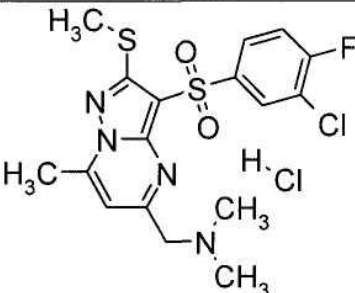

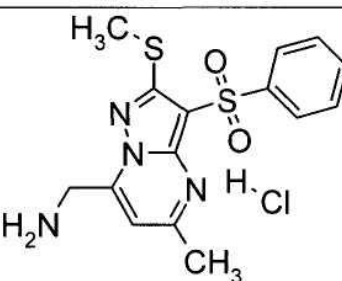
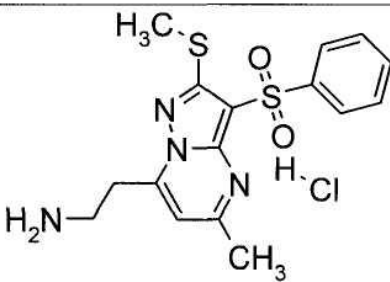
<b>1.1.20(13)</b> <b>·HCl</b>		479.43	443	
<b>1.1.20(14)</b> <b>·HCl</b>		441.02	405	
<b>1.1.20(15)</b> <b>·HCl</b>		475.46	440	
<b>1.1.20(16)</b> <b>·HCl</b>		459.01	423	



Таблиця 2.

<b>1.1.20(17)</b> <b>·HCl</b>		493.45	457	
<b>1.1.20(18)</b> <b>·HCl</b>		441.02	405	
<b>1.1.20(19)</b>		376.50	377	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) д 8.01 (м, 2H), 7.55-7.64 (м, 3H), 2.77 (с, 6H), 2.66 (с, 3H), 2.57 (с, 6H)
<b>1.1.21(1)</b> <b>·HCl</b>		394.91	349	
<b>1.1.21(2)</b> <b>·HCl</b>		398.94	363	

Таблиця 2.

1.1.21(3) ·HCl		412.96	377	
1.1.21(4) ·HCl		465.40	429	
1.1.21(5) ·HCl		426.99	391	
1.1.22(1) ·HCl		394.91	349	
1.1.22(2) ·HCl		398.94	363	

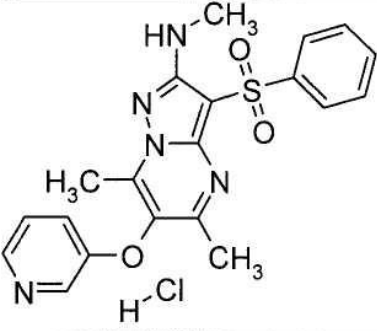
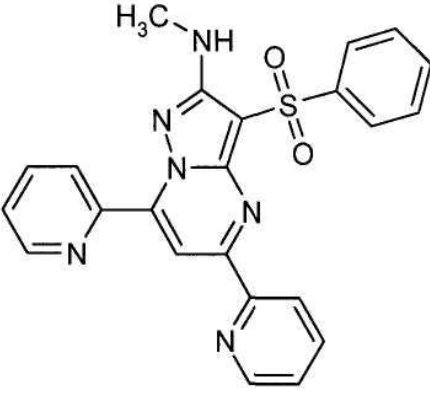
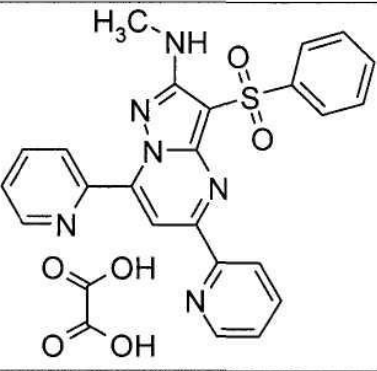
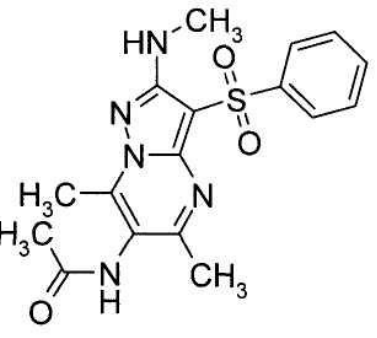
Таблиця 2.				
1.1.22(3) ·HCl		412.96	377	
1.1.22(4) ·HCl		465.40	429	
1.1.22(5) ·HCl		426.99	391	

Таблиця 3

Заміщені 2-алкіламіно-3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1.2

№	Формула	Мол. вага	LCMS, m/z (M+1)	Спектр ЯМР
1.2(1)		350.83	351	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8,14 (м, 2H), 7,45-7,55 (м, 3H), 6,05 (к, J= 5,2 Гц, 1H), 3,05 (д, J= 5,2 Гц, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,67 (с, 3H).

Таблиця 3.

1.2(3) ·HCl		445.93	410	
1.2(4)		442.50	443	NMR- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 9.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 8.88 (s, 1H); 8.83-8.86 (m, 1H); 8.72-8.75 (m, 1H); 8.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 8.22 – 8.26 (m, 2H); 7.89 – 7.94 (m, 2H); 7.44-7.53 (m, 4H); 7.38 – 7.43 (m, 1H); 6.19 (br. q, J = 5.0 Hz, 1H); 3.12 (d, J = 5.0 Hz, 3H).
1.2(5) ·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>		532.54	443	
1.2(6)		373.44	374	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 9.66 (с, 1H), 8.02 (м, 2H), 7.56 (м, 3H), 6.39 (к, 1H, J=4.8), 2.92 (д, 3H, J=4.8), 2.45 (с, 3H), 2.39 (с, 3H), 2.08 (с, 3H).

Таблиця 3.




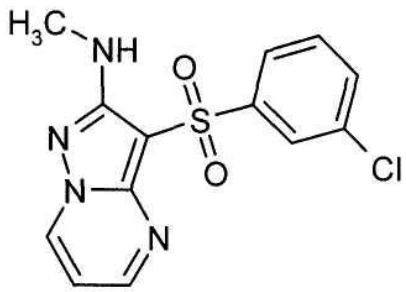
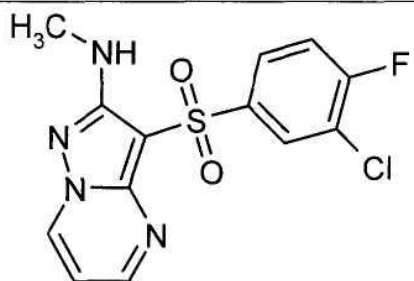
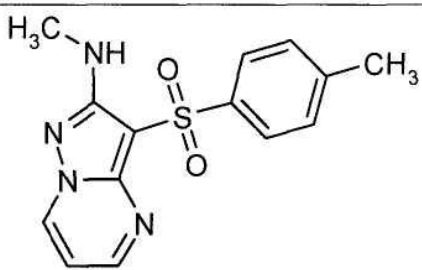
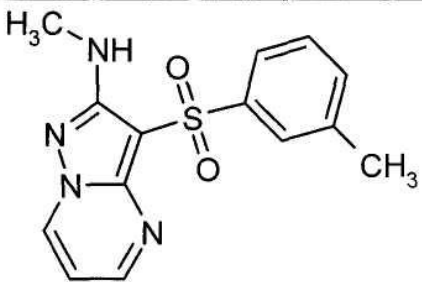
1.2.1(1)	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C1S(=O)(=O)C2c3ccncc3</chem>	288.33	289	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц) д 8,96 (дд, $J_1 = 0,8$ Гц, $J_2 = 6,8$ Гц, 1H), 8,55 (дд, $J_1 = 1,2$ Гц, $J_2 = 4,4$ Гц, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,54-7,64 (м, 3H), 7,07 (дд, $J_1 = 4,4$ Гц, $J_2 = 6,8$ Гц, 1H), 6,47(к, $J = 4$ , Гц, 1H), 2,91 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H).
1.2.1(2)	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C1S(=O)(=O)C2c3ccc(F)cc3</chem>	306.32	307	<sup>1</sup> H ЯМР ( $CDCl_3$ , 400 МГц) д 8,50 (дд, $J_1 = 4,4$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц, 1H), 8,45 (дд, $J_1 = 6,8$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц, 1H), 8,14-8,18 (м, 2H), 7,13-7,18 (м, 2H), 6,85 (дд, $J_1 = 6,8$ Гц, $J_2 = 4,4$ Гц, 1H), 6,08 (к, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,06 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H)
1.2.1(3)	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C1S(=O)(=O)C2c3ccc(F)cc3</chem>	306.32	307	

Таблица 3.

1.2.1(4)		322.78	323	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 8,53 (дд, $J_1 = 1,6$ Гц, $J_2 = 4,4$ Гц, 1H), 8,46 (дд, $J_1 = 1,6$ Гц, $J_2 = 6,4$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J_1 = 4,4$ Гц, $J_2 = 6,4$ Гц, 1H), 6,07 (к, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,06 (д, $J = 5,2$ Гц, 3H)
1.2.1(5)		340.77	341	
1.2.1(6)		302.36	303	
1.2.1(7)		302.36	303	

Таблиця 3.

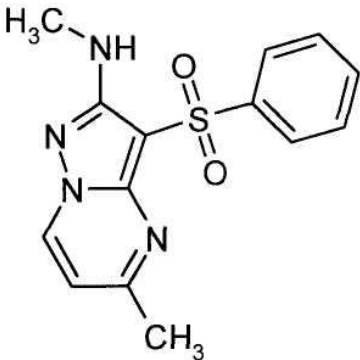
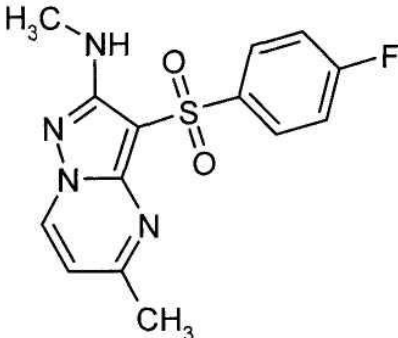
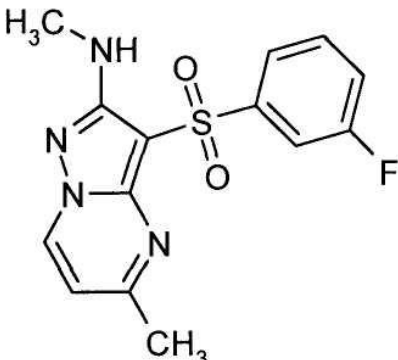
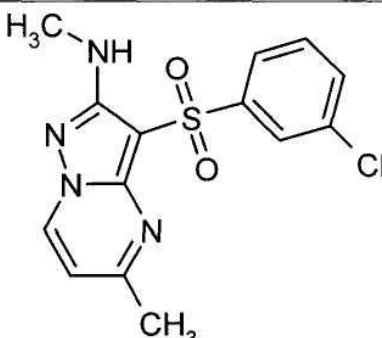
1.2.2(1)		302.36	303	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 8,26 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 8,16-8,18 (м, 2H), 7,46-7,56 (м, 3H), 6,67 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 6,06 (к, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1H), 3,03 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 3H), 2,61 (с, 3H).
1.2.2(2)		320.35	321	
1.2.2(3)		320.35	321	
1.2.2(4)		336.80	337	

Таблица 3.

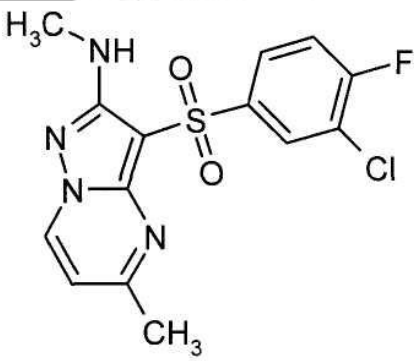
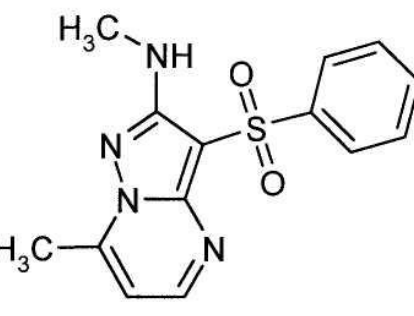
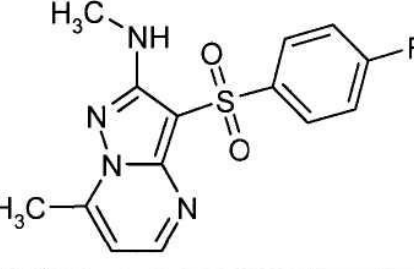

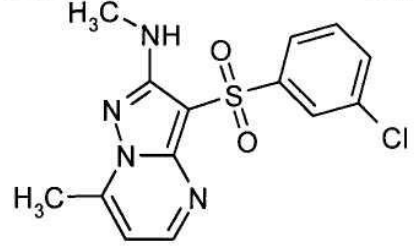
1.2.2(5)		354.79	355	
1.2.3(1)		302.36	303	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 8,38 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,13-8,15 (м, 2H), 7,45-7,54 (м, 3H), 6,69 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 6,08 (к, J = 3,6 Гц, 1H), 3,08 (д, J = 5,2 Гц, 3H), 2,67 (с, 3H).
1.2.3(2)		320.35	321	
1.2.3(3)		320.35	321	
1.2.3(4)		336.80	337	



Таблица 3.

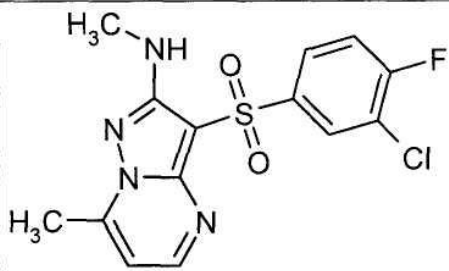
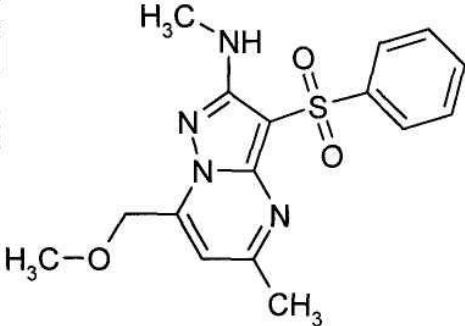
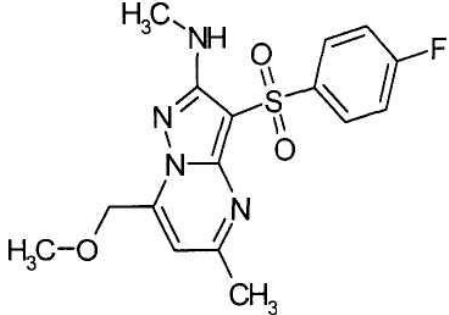
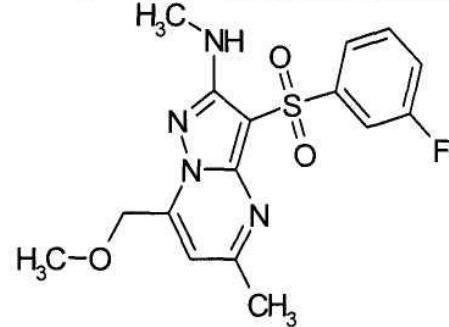
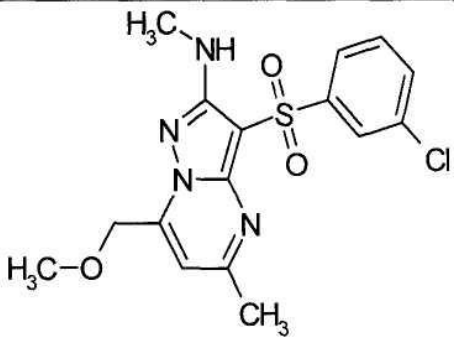
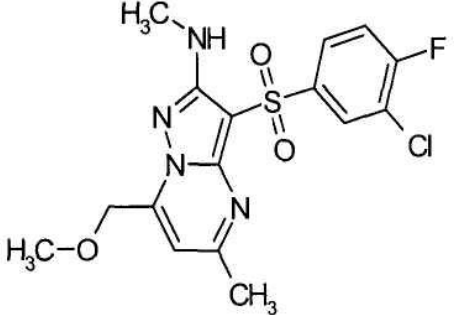
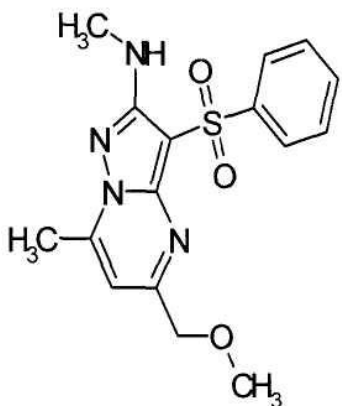
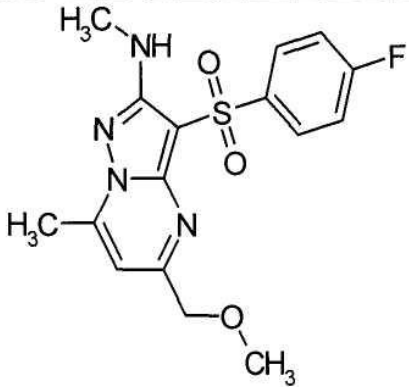
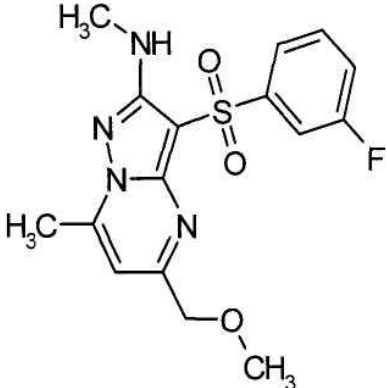
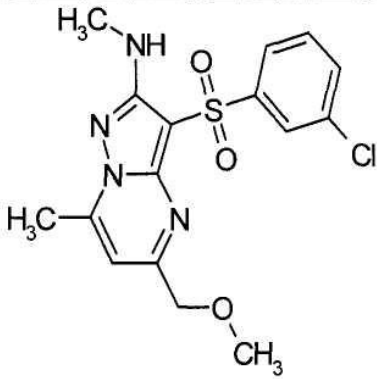
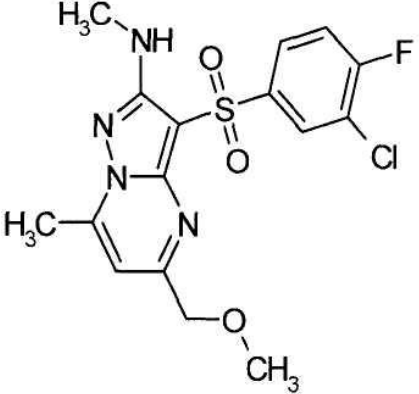
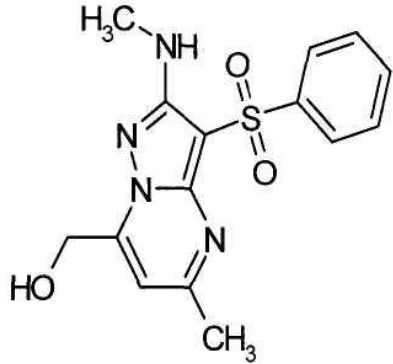
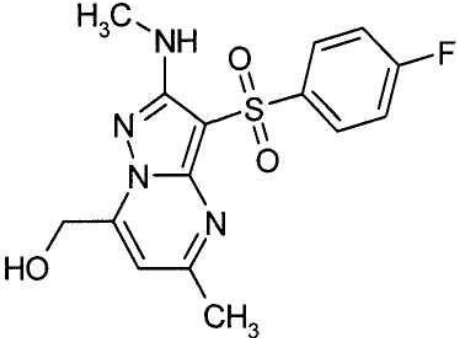
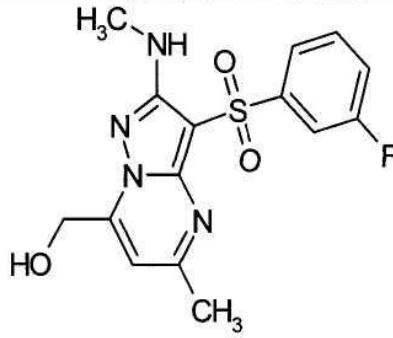
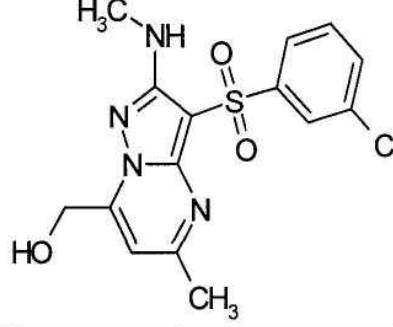
1.2.3(5)		354.79	355	
1.2.4(1)		346.41	347	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8.17 (д, 2H), 7.50 (тт, 3H), 6.84 (с, 1H), 6.05 (д, 1H), 4.77 (с, 2H), 3.57 (с, 3H), 3.03 (д, 3H), 2.62 (с, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 75.48 МГц) д 161.41, 158.09, 147.29, 144.78, 143.55, 132.01, 128.26, 126.04, 105.17, 90.58, 67.16, 59.25, 28.68, 24.78.
1.2.4(2)		364.40	365	
1.2.4(3)		364.40	365	

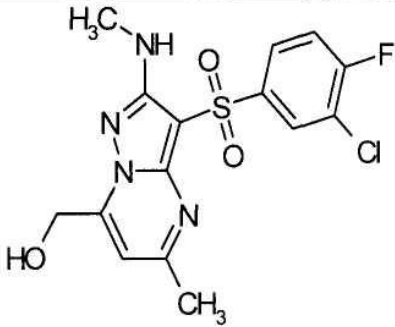

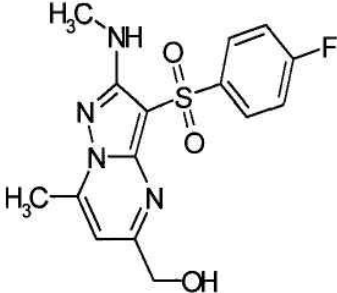
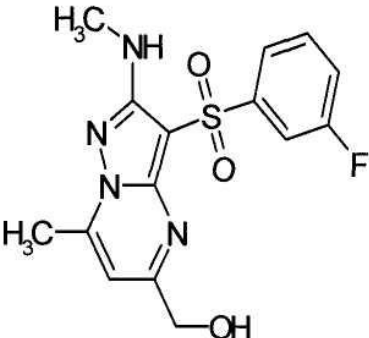
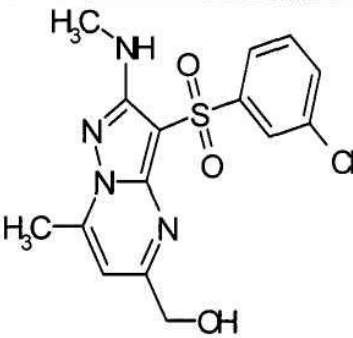
Таблица 3.

1.2.4(4)		380.86	381	
1.2.4(5)		398.85	399	
1.2.5(1)		346.41	347	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) д 8,14 (м, 2H), 7,44-7,54 (м, 3H), 6,90 (с, 1H), 6,06 (к, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,07 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 3H), 2,66 (с, 3H). <sup>13</sup> C ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 75,5 МГц) д 160,74, 158,05, 147,13, 145,86, 143,49, 132,03, 128,25, 126,01, 105,66, 90,74, 74,40, 58,61, 28,66, 16,94.

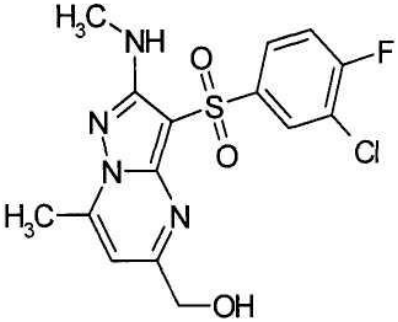
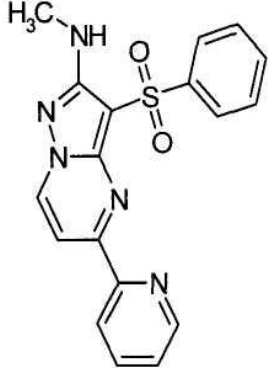
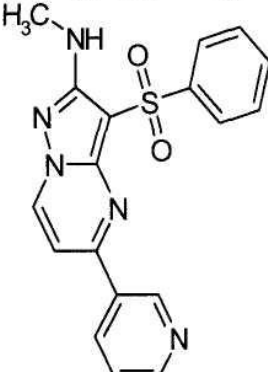
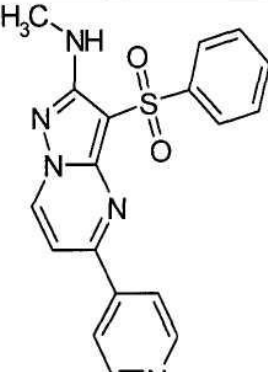
Таблиця 3.				
1.2.5(2)		364.40	365	
1.2.5(3)		364.40	365	
1.2.5(4)		380.86	381	
1.2.5(5)		398.85	399	

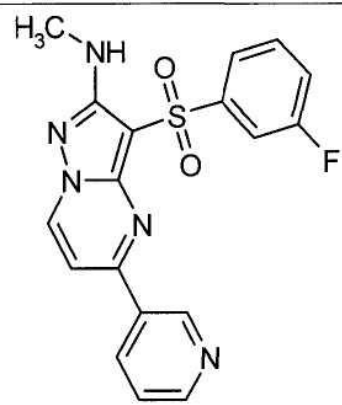
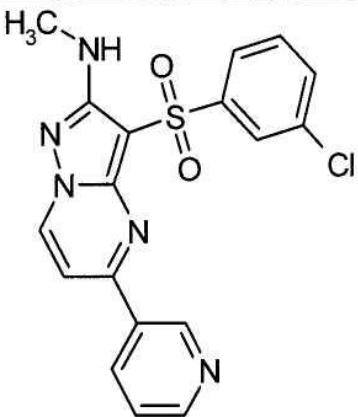
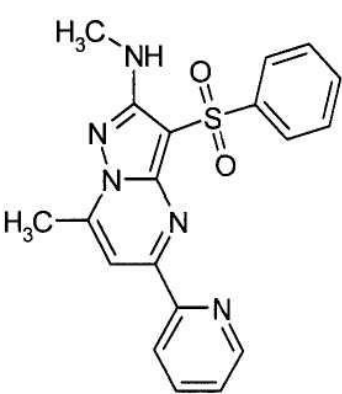
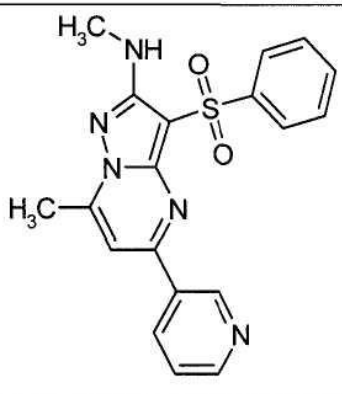
Таблиця 3.

1.2.6(1)		332.38	333	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 8.16 (д, 2H), 7.50 (тт, 3H), 6.68 (с, 1H), 6.11 (д, 1H), 4.89 (д, 2H), 3.91 (т, 1H), 3.03 (д, 3H), 2.59 (с, 3H).
1.2.6(2)		350.37	351	
1.2.6(3)		350.37	351	
1.2.6(4)		366.83	367	

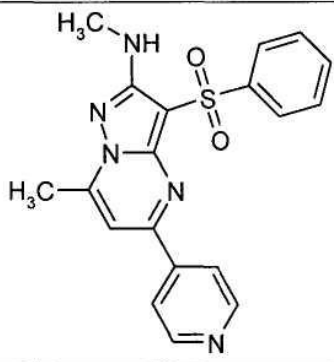
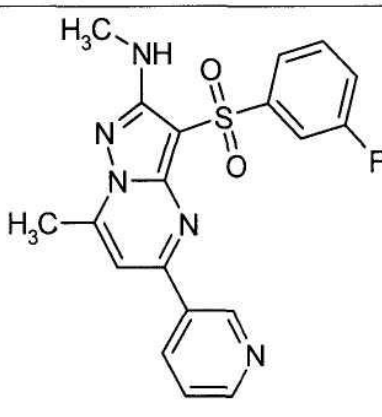
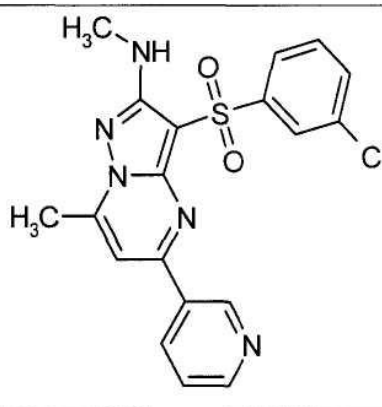
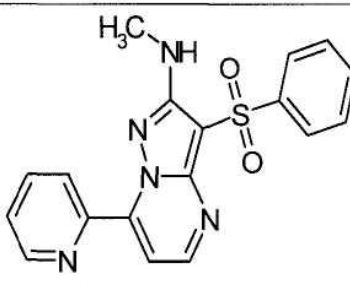
Таблиця 3.				
1.2.6(5)		384.82	385	
1.2.7(1)		332.38	333	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) δ 8.11 (д, 2H), 7.51 (тт, 3H), 6.64 (с, 1H), 6.05 (д, 1H), 4.74 (с, 2H), 3.08 (д, 3H), 2.66 (с, 3H).
1.2.7(2)		350.37	351	
1.2.7(3)		350.37	351	
1.2.7(4)		366.83	367	

Таблиця 3.

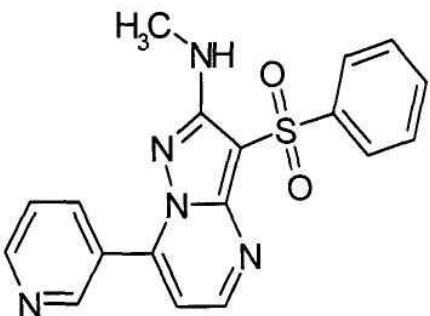
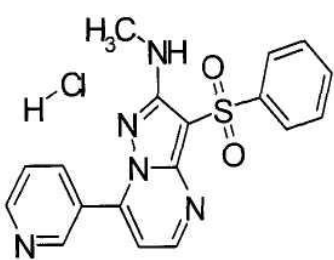
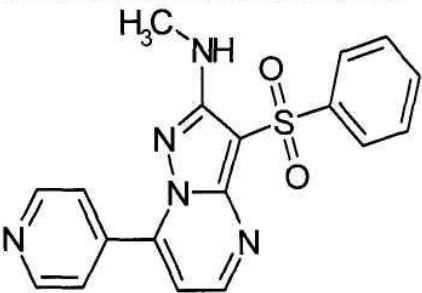
1.2.7(5)	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC(=C2)C(S(=O)(=O)c3cc(F)cc(Cl)c3)CO</chem>	384.82	385	
1.2.8(1)	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC(=C2)C(S(=O)(=O)c3ccccc3)c4cccnc4</chem>	365.42	366	
1.2.8(2)	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC(=C2)C(S(=O)(=O)c3ccccc3)c4cccnc4</chem>	365.42	366	
1.2.8(3)	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)C=CC(=C2)C(S(=O)(=O)c3ccccc3)c4cccnc4</chem>	365.42	366	

Таблиця 3.				
1.2.8(4)		383.41	384	
1.2.8(5)		399.86	400	
1.2.8(6)		379.44	380	NMR- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 9.25 (s, 1H); 8.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 8.45 – 8.48 (m, 1H); 8.18 – 8.21 (m, 2H); 7.44-7.55 (m, 4H); 7.13 (s, 1H); 6.15 (br. q, J=5.0 Hz, 1H); 3.08 (d, J=5.0 Hz, 3H); 2.73 (s, 3H).
1.2.8(7)		379.44	380	NMR- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 9.25 (s, 1H); 8.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 8.45 – 8.48 (m, 1H); 8.18 – 8.21 (m, 2H); 7.44-7.55 (m, 4H); 7.13 (s, 1H); 6.15 (br. q, J=5.0 Hz, 1H); 3.08 (d, J=5.0 Hz, 3H); 2.73 (s, 3H).

Таблиця 3.

1.2.8(8)		379.44	380	
1.2.8(9)		397.43	398	
1.2.8(10)		413.89	414	
1.2.9(1)		365.42	366	



Таблиця 3.				
1.2.9(2)		365.42	366	<p>NMR-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 9.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 8.77 (dd, J = 5.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H); 8.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 8.42 – 8.46 (m, 1H); 8.13 – 8.17 (m, 2H); 7.46-7.66 (m, 4H); 6.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 6.11 (br. q, J = 5.4 Hz, 1H); 3.00 (d, J = 5.4 Hz, 3H).</p>
1.2.9(2) ·HCl		401.88	366	<p>NMR-<sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 9.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 8.84 (dd, J = 5.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H); 8.67 – 8.71 (m, 1H); 8.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 8.04 – 8.08 (m, 2H); 7.76-7.81 (m, 1H); 7.57-7.66 (m, 3H); 7.42 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 6.58 (br. s, 1H); 2.88 (s, 3H).</p>
1.2.9(3)		365.42	366	

Таблиця 3.				
1.2.9(3) ·HCl		365.42	366	
1.2.9(4)		383.41	384	
1.2.9(5)		399.86	400	
1.2.9(6)		379.44	380	NMR- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 8.76 (dd, J = 4.9 Hz, J = 1.5 Hz, 1H); 8.38 – 8.42 (m, 1H); 8.16 – 8.20 (m, 2H); 7.43-7.56 (m, 4H); 6.79 (s, 1H); 6.05 (br. q, J=5.0 Hz, 1H); 2.97 (d, J=5.0 Hz, 3H); 2.65 (s, 3H).

Таблиця 3.

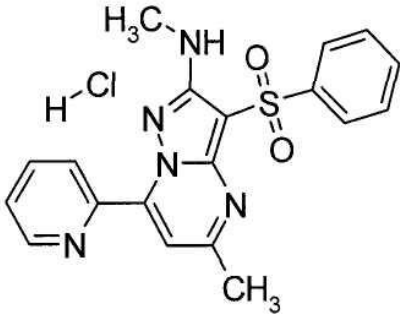
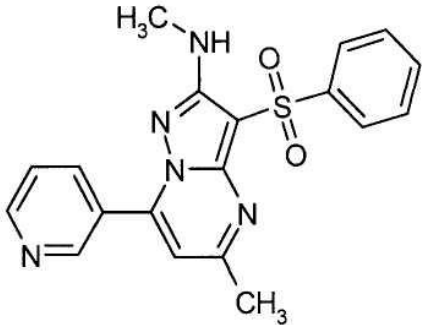
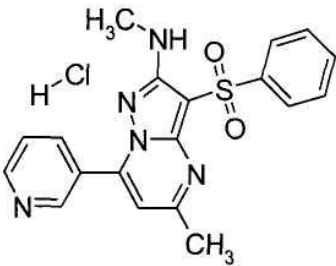
<p><b>1.2.9(6)</b> <b>·HCl</b></p>		415.90	380	<p>NMR-<sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 9.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 8.81 (dd, J = 5.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H); 8.61 – 8.65 (m, 1H); 8.05 – 8.08 (m, 2H); 7.72-7.77 (m, 1H); 7.56-7.65 (m, 3H); 7.35 (s, 1H); 6.45 (br. s, 1H); 2.86 (s, 3H); 2.59 (s, 3H).</p>
<p><b>1.2.9(7)</b></p>		379.44	380	<p>NMR-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 8.76 (dd, J = 4.9 Hz, J = 1.5 Hz, 1H); 8.38 – 8.42 (m, 1H); 8.16 – 8.20 (m, 2H); 7.43-7.56 (m, 4H); 6.79 (s, 1H); 6.05 (br. q, J=5.0 Hz, 1H); 2.97 (d, J=5.0 Hz, 3H); 2.65 (s, 3H).</p>
<p><b>1.2.9(7)</b> <b>·HCl</b></p>		415.90	380	<p>NMR-<sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 9.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 8.81 (dd, J = 5.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H); 8.61 – 8.65 (m, 1H); 8.05 – 8.08 (m, 2H); 7.72-7.77 (m, 1H); 7.56-7.65 (m, 3H); 7.35 (s, 1H); 6.45 (br. s, 1H); 2.86 (s, 3H); 2.59 (s, 3H).</p>

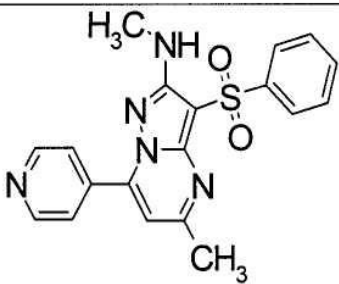
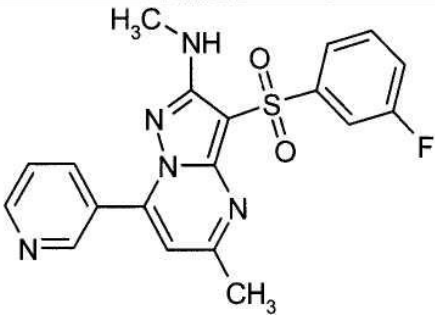
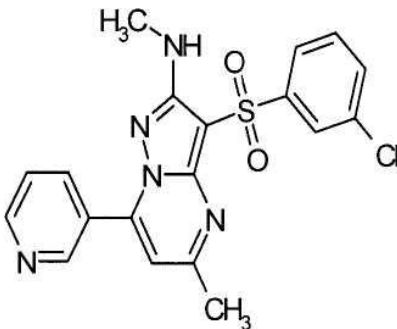
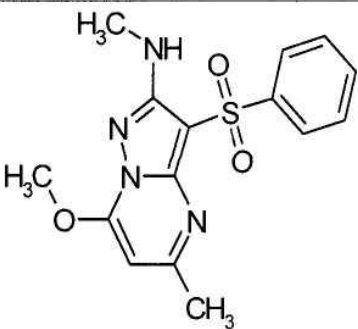
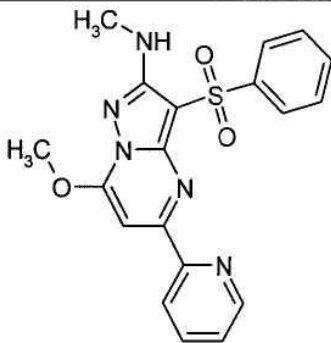
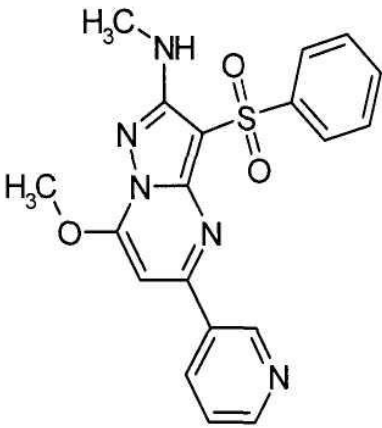
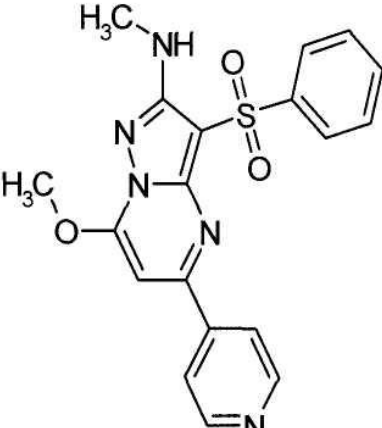
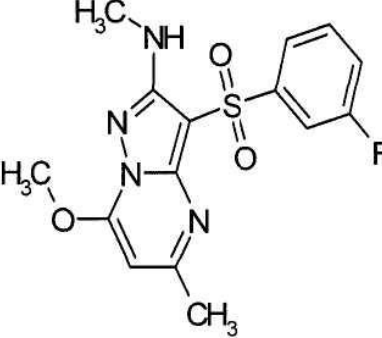
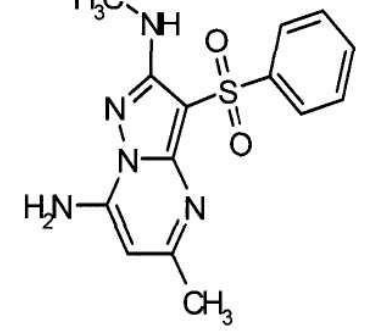
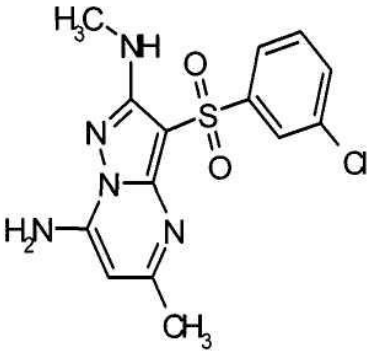
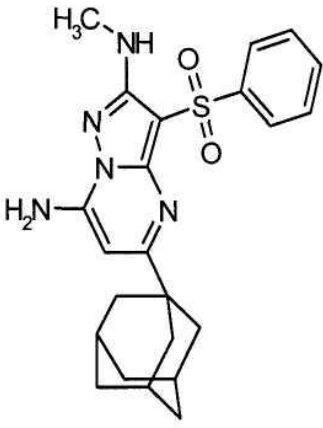
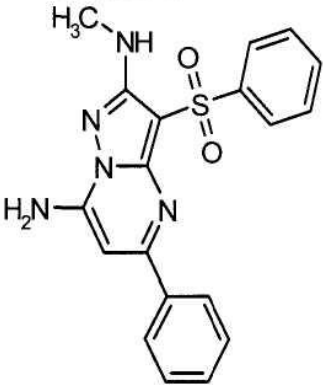
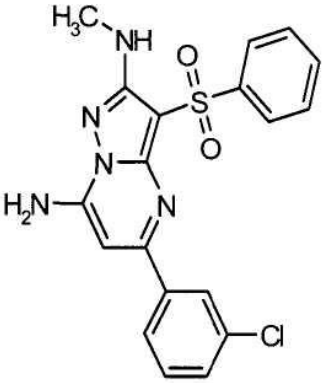
Таблица 3.				
1.2.9(8)		379.44	380	
1.2.9(9)		397.43	398	
1.2.9(10)		413.89	414	
1.2.10(1)		332.38	333	
1.2.10(2)		395.44	396	

Таблица 3.				
1.2.10(3)	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N(C=CC2OC)c3ccncc3S(=O)(=O)c4ccccc4</chem>	395.44	396	(DMCO-D <sub>6</sub> , 400 МГц) д 9,42 (с, 1H), 8,75 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 7,56- 7,66 (м, 4H), 7,36 (с, 1H), 6,42 (к, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,26 (с, 3H), 2,92 (д, $J = 4,4$ Гц, 3H).
1.2.10(4)	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N(C=CC2OC)c3ccncc3S(=O)(=O)c4ccccc4</chem>	395.44	396	
1.2.10(5)	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N(C=CC2OC)c3ccncc3S(=O)(=O)c4cc(F)ccc4</chem>	350.37	351	
1.2.11(1)	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N(C=CC2N)c3ccncc3S(=O)(=O)c4ccccc4</chem>	317.37	318	

Таблиця 3.

1.2.11(2)		351.82	352	
1.2.11(3)		437.57	438	
1.2.11(4)		379.44	380	
1.2.11(5)		413.89	414	

Таблиця 3.

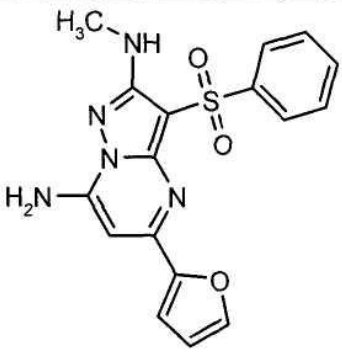
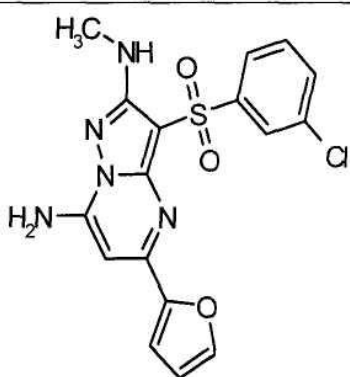
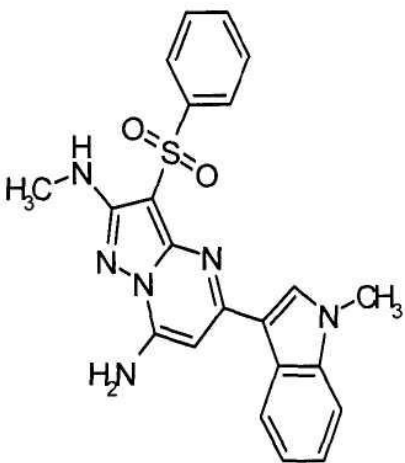
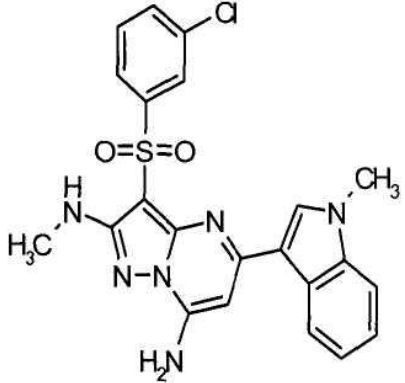
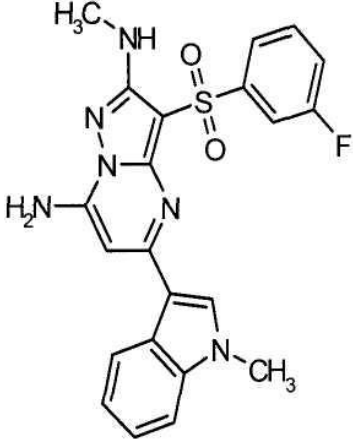
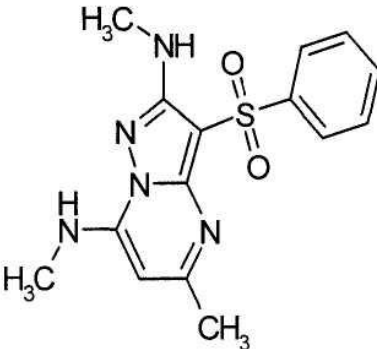

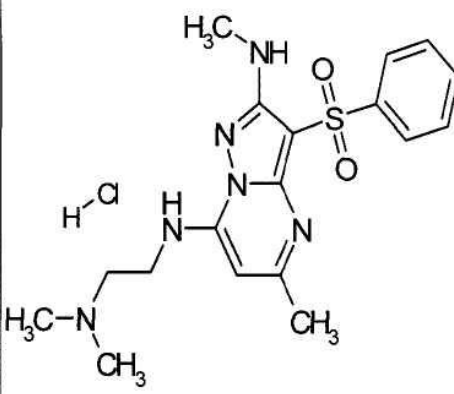
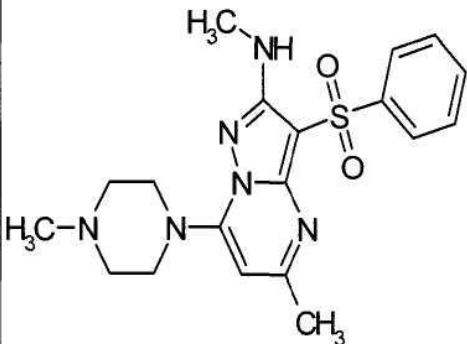
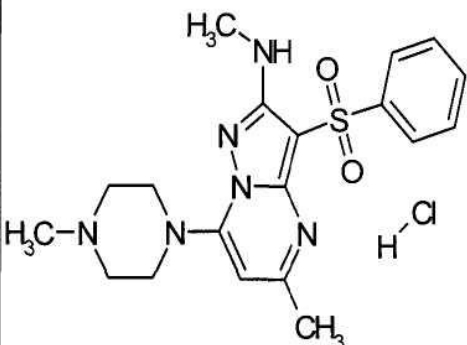

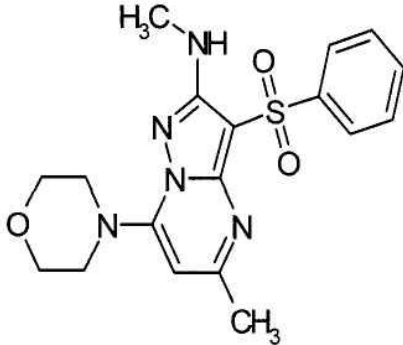
1.1.11(6)		369.40	370	
1.2.11(7)		403.85	404	
1.2.11(8)		432.51	433	
1.2.11(9)		466.95	467	

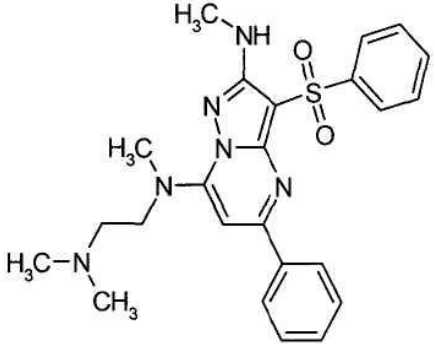
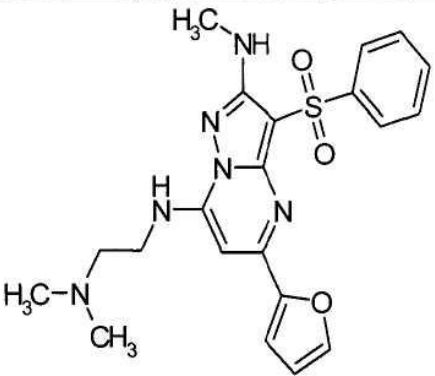
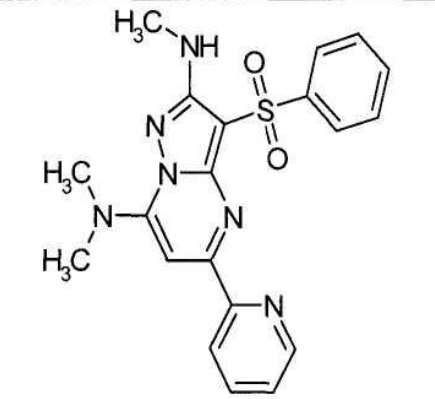
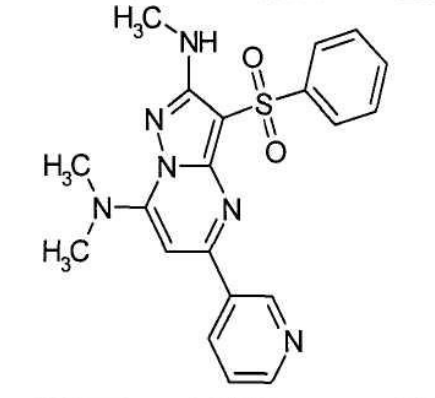
Таблица 3.				
1.2.11(10)		450.50	451	
1.2.12(1)		331.40	332	
1.2.12(2)		345.43	346	
1.2.12(3)		424.95	389	<p>NMR-<sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>):  10.07 (br.s, 1H); 8.02 (d, J=8.0Hz, 2H); 7.52-7.62 (m, 3H); 6.95 (s, 1H); 6.72 (br.t, J=5.7 Hz, 1H); 3.69-3.76 (m, 2H); 3.29-3.35 (m, 2H); 2.80 (s, 6H); 2.54 (s, 3H); 2.47 (s, 3H).</p>



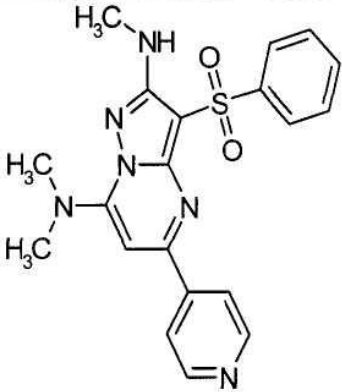
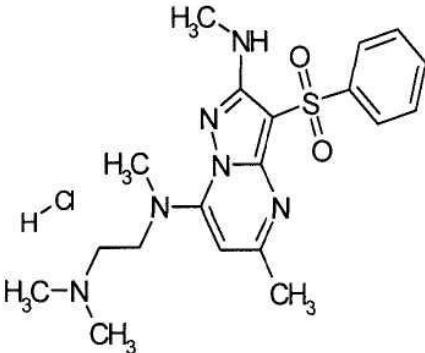
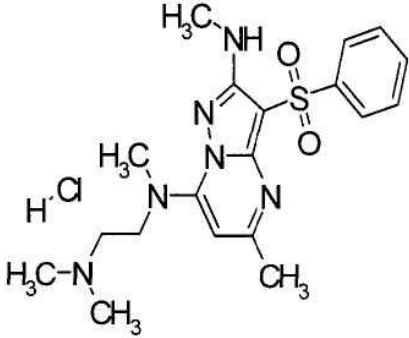
Таблиця 3.

1.2.12(4)		400.51	401	NMR- <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> ): 11.24 (br.s, 1H); 7.99 (d, J=8.0 Hz, 2H); 7.50-7.60 (m, 3H); 6.54 (s, 1H); 6.24 (very br.s, 1H); 4.50-4.60 (m, 4H); 3.40-3.50 (m, 4H); 2.87 (s, 3H); 2.75 (d, J=4.3 Hz, 3H); 2.41 (s, 3H).
1.2.12(4) ·HCl		436.97	401	NMR- <sup>1</sup> H (DMSO-D <sub>6</sub> ): 11.24 (br.s, 1H); 7.99 (d, J=8.0 Hz, 2H); 7.50-7.60 (m, 3H); 6.54 (s, 1H); 6.24 (very br.s, 1H); 4.50-4.60 (m, 4H); 3.40-3.50 (m, 4H); 2.87 (s, 3H); 2.75 (d, J=4.3 Hz, 3H); 2.41 (s, 3H).
1.2.12(4) ·CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H		496.62	401	
1.2.12(5)		387.46	388	

Таблиця 3.

1.2.12(6)		464.59	465	
1.2.12(7)		440.53	441	
1.2.12(8)		408.49	409	
1.2.12(9)		408.49	409	

Таблиця 3.

1.2.12(10)		408.49	409	
1.2.12(11)		438.98	403	<p>NMR-<sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>):</p> <p>10.46 (br.s, 1H); 8.01 (d, J=8.0Hz, 2H); 7.52-7.62 (m, 3H); 7.04 (s, 1H); 3.73 (t, J=6.6Hz, 2H); 3.36 (t, J=6.6Hz, 2H); 3.03 (s, 3H); 2.78 (s, 6H); 2.58 (s, 3H); 2.48 (s, 3H).</p>
1.2.12(12)		438.98	403	<p>NMR-<sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>):</p> <p>10.30 (br.s, 1H); 8.01 (d, J=8.0Hz, 2H); 7.52-7.62 (m, 3H); 6.92 (s, 1H); 6.52 (br.t, J=6.1 Hz, 1H); 3.38-3.44 (m, 2H); 3.02-3.08 (m, 2H); 2.72 (s, 6H); 2.52 (s, 3H); 2.46 (s, 3H); 1.92-2.06 (m, 2H).</p>

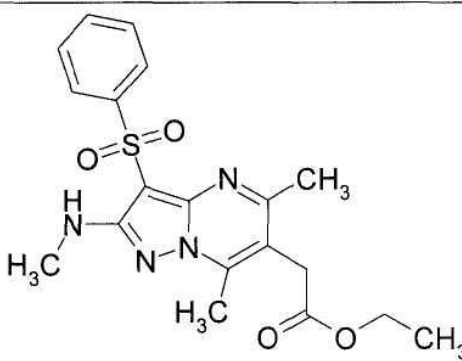
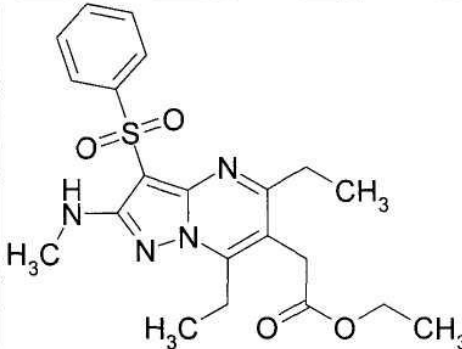
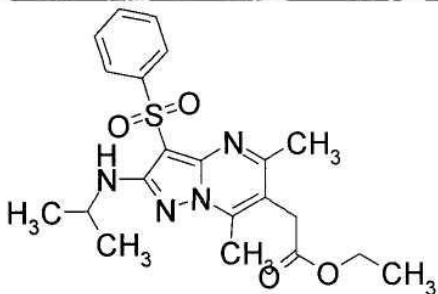
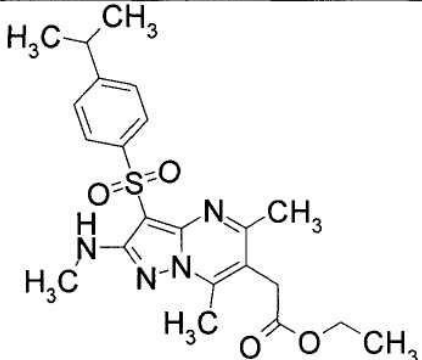
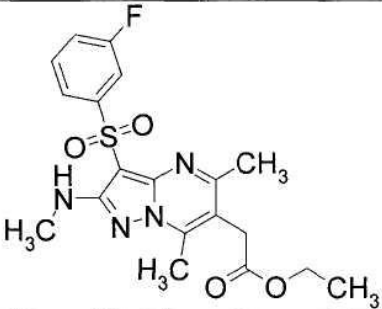
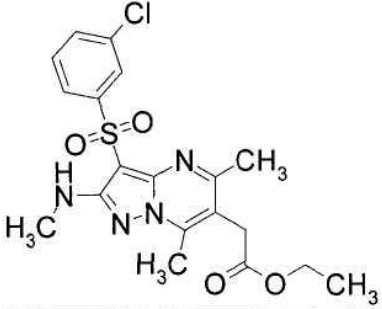
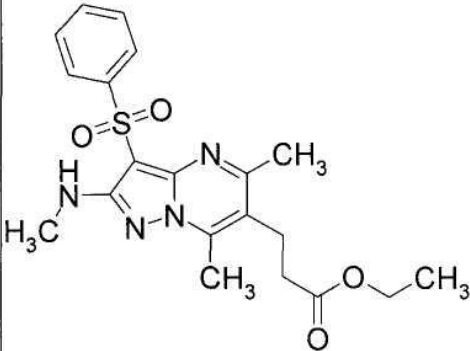

Таблиця 3.				
1.2.13(1)		402.48	403	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц) $\delta$ 8,03 (м, 2H), 7,53-7,62 (м, 3H), 6,36 (к, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,09 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 2,92 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,18 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).
1.2.13(2)		430.53	431	
1.2.13(3)		430.53	431	
1.2.13(4)		444.56	445	

Таблица 3.

1.2.13(5)		420.47	421	
1.2.13(6)		436.92	437	
1.2.13(7)		416.50	417	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) 8,16 (м, 2H), 7,44-7,52 (м, 3H), 5,99 (к, J=4,8 Гц, 1H), 4,15 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,04 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,98 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,46 (м, 2H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H).
1.2.14(1)		360.39	361	

Таблиця 3.



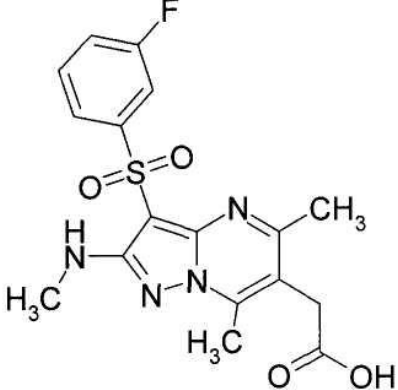

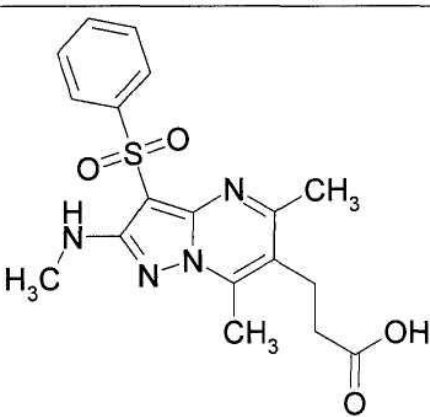
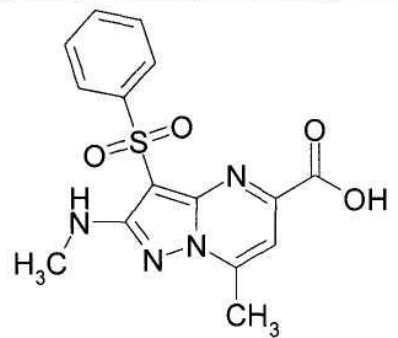
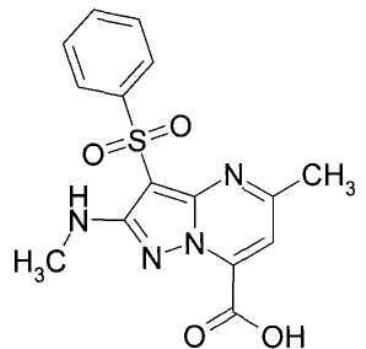
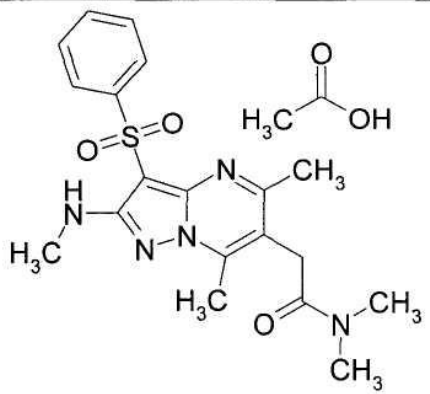
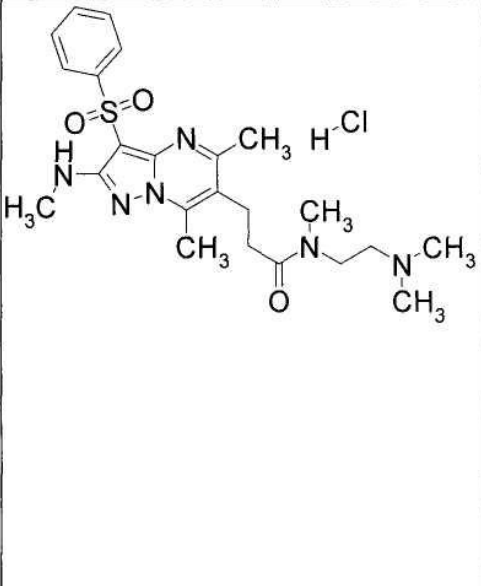
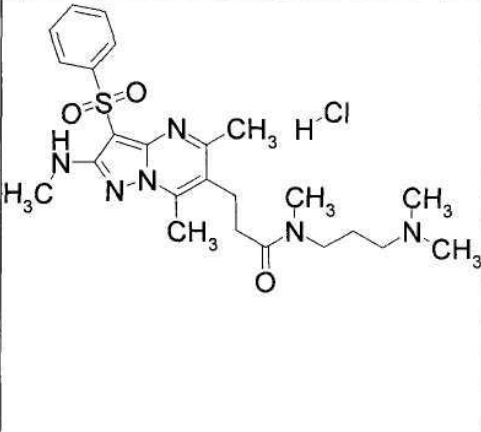
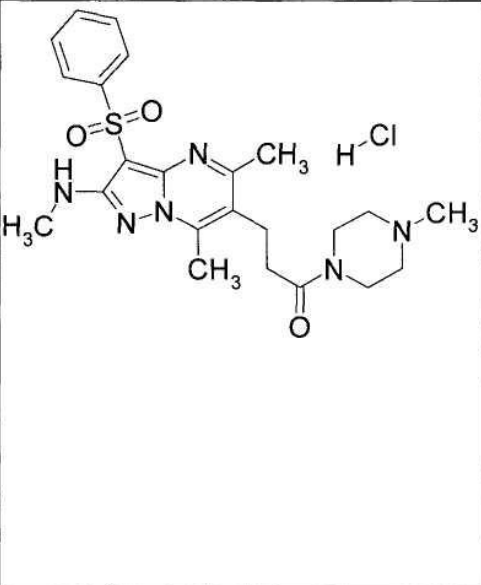
1.2.15(1)	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C(=O)OC</chem>	360.39	361	
1.2.16(1)	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C</chem>	374.42	375	
1.2.16(2)	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C</chem>	392.41	393	
1.2.16(3)	 <chem>CN1C=NC2=C1N=CN2C</chem>	408.87	409	

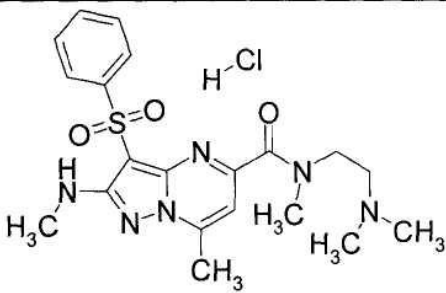
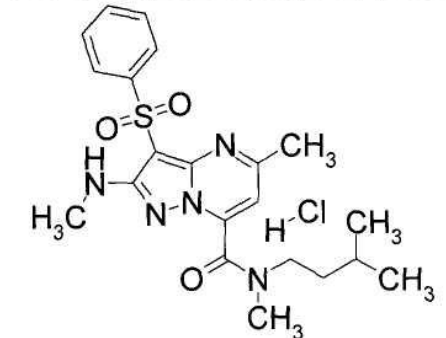
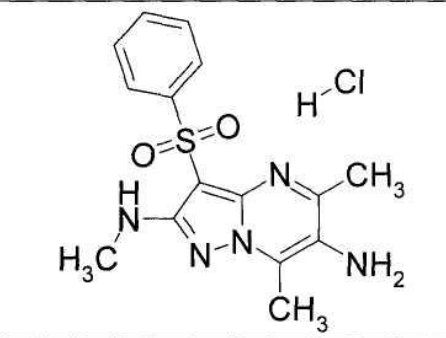
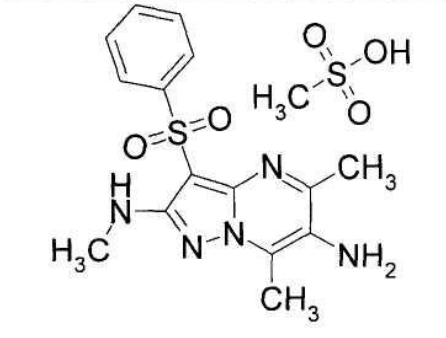
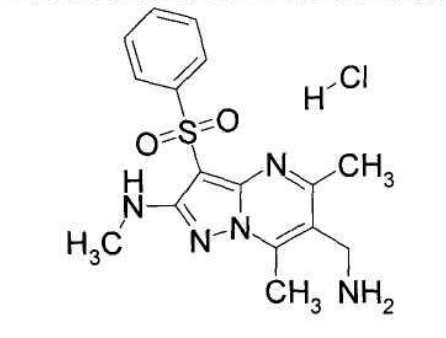
Таблица 3.				
1.2.16(4)		388.45	389	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 МГц) 8,16 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H), 7,45-7,53 (м, 3H), 6,01 (ш, 1H), 3,05 (с, 3H), 3,01 (т, <i>J</i> =7,8 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,54 (т, <i>J</i> =7,8 Гц, 2H).
1.2.17(1)		346.37	347	
1.2.18(1)		346.37	347	
1.2.19(1) ·CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H		461.54	402	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 8,128 (д, 2H, <i>J</i> =7,6 Гц); 7,422-7,513 (м, 3H); 5,964 (к, 1H, <i>J</i> =4 Гц); 3,638 (с, 2H); 3,211 (с, 3H); 3,041 (д, 3H, <i>J</i> =4 Гц), 2,554 (с, 3H), 2,471 (с, 3H), 2,065 (с, 3H).

Таблиця 3.

1.2.19(2) ·HCl		509.07	473	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 10,26 (ш, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,53-7,61 (м, 3H), 6,30 (к, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 3,65 (т, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 3,20 (т, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,91 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 3H), 2,84 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,77 (с, 6H), 2,63 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,54 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H).
1.2.19(3) ·HCl		523.10	487	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 10,19, 10,54 (2ш, 1H), 8,01 (м, 2H), 7,53-7,61 (м, 3H), 6,31 (ш, 1H), 3,44 (м, 2H), 2,96 (ш, 2H), 2,92 (с, 6H), 2,85 (ш, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,86 (м, 2H).
1.2.19(4) ·HCl		507.06	471	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 11,13 (ш, 1H), 8,01 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 7,53-7,61 (м, 3H), 6,31 (к, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,39 (ш, 1H), 3,94 (ш, 1H), 3,29 (ш, 2H), 3,05 (ш, 2H), 2,91 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 3H), 2,85 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,58 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H).

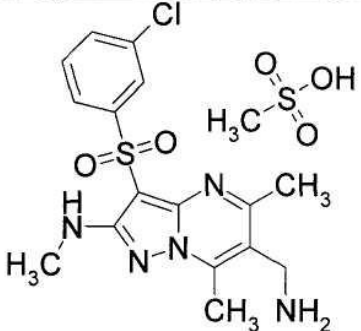
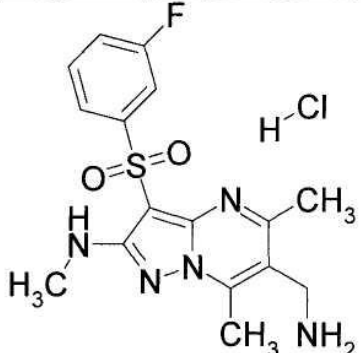

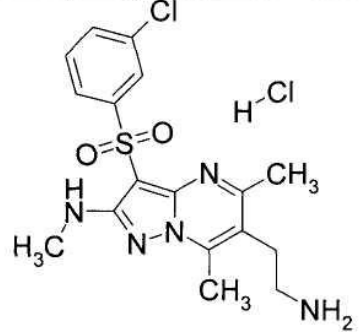
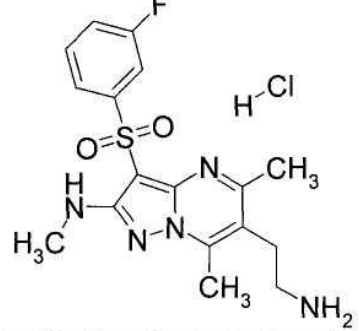




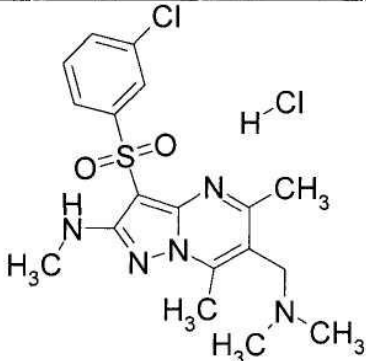
Таблиця 3.

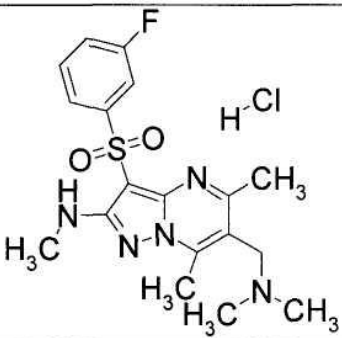
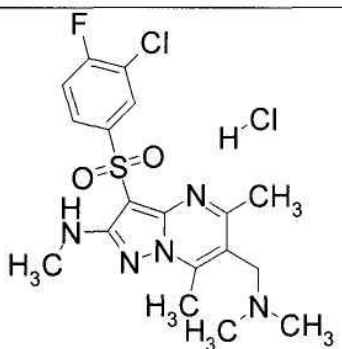
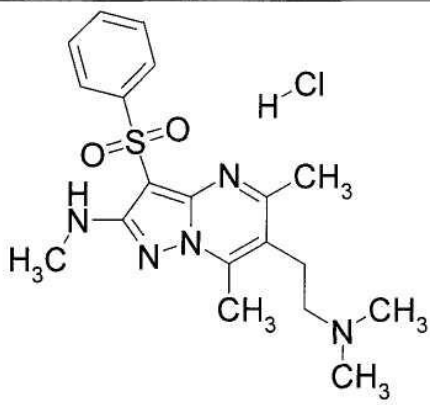
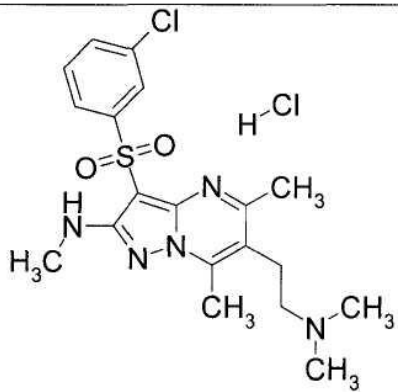
1.2.20(1) ·HCl		466.99	431	
1.2.21(1) ·HCl		466.99	431	
1.2.22(1) ·HCl		367.86	332	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 7,98 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,51-7,59 (м, 3H), 4,59 (ш), 2,89 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,47 (с, 3H).
1.2.22(1) ·CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H		427.51	332	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 7,98 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,54 (м, 3H), 6,52 (ш, 4H), 2,89 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).
1.2.22(2) ·HCl		381.89	346	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 8,36 (ш, 3H), 8,03 (м, 2H), 7,54-7,63 (м, 3H), 6,43 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 2,93 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,66 (с, 3H).

Таблиця 3.				
1.2.22(2) ·CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H		441.54	346	
1.2.22(3) ·HCl		395.91	360	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) д 8,17 (ш, 3H), 8,01 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,53-7,61 (м, 3H), 2,98 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,89 (ш, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,56 (с, 3H).
1.2.22(4) ·HCl		409.94	374	
1.2.22(5) ·HCl		416.33	380	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO, 400 МГц) д 8,34 (ш, 3H), 8,10 (т, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,97 (ддд, <i>J</i> <sub>1</sub> = 7,6 Гц, <i>J</i> <sub>2</sub> = 1,6 Гц, <i>J</i> <sub>3</sub> = 1,2 Гц, 1H), 7,69 (ддд, <i>J</i> <sub>1</sub> = 8,0 Гц, <i>J</i> <sub>2</sub> = 2,0 Гц, <i>J</i> <sub>3</sub> = 1,2 Гц, 1H), 7,61(т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,48 (к, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 2,92 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,67 (с, 3H).

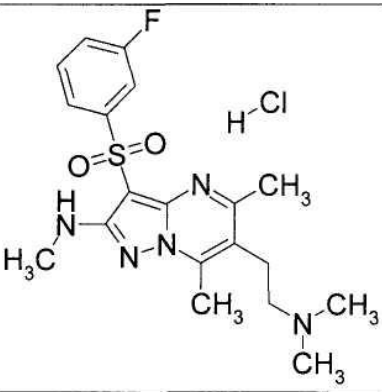
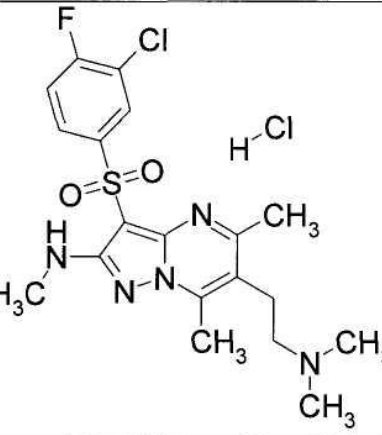
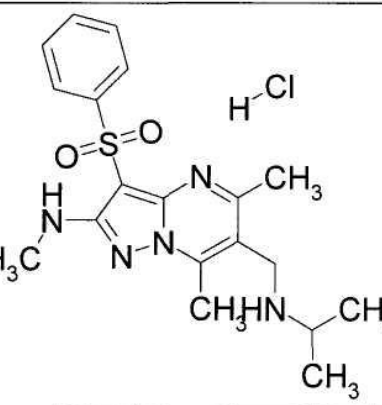
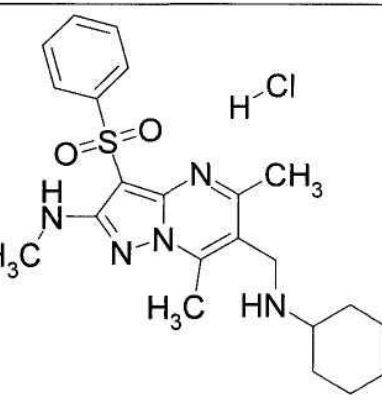
Таблиця 3.

<b>1.2.22(5)</b> $\cdot\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$		475.98	380	
<b>1.2.22(6)</b> $\cdot\text{HCl}$		399.88	364	
<b>1.2.22(7)</b> $\cdot\text{HCl}$		434.32	398	
<b>1.2.22(8)</b> $\cdot\text{HCl}$		430.36	394	
<b>1.2.22(9)</b> $\cdot\text{HCl}$		413.90	378	

Таблиця 3.				
1.2.22(10) ·HCl		409.94	374	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) д 10,10 (ш, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,54-7,63 (м, 3H), 6,47 (к, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1H), 2,93 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 3H), 2,80 (с, 6H), 2,76 (с, 3H), 2,72 (с, 3H).
1.2.22(10) ·CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H		469.59	374	
1.2.22(11) ·HCl		444.39	408	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO, 400 МГц) д 10,1 (ш, 3H), 8,10 (т, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,99 (дт, <i>J</i> <sub>1</sub> = 7,6 Гц, <i>J</i> <sub>2</sub> = 1,6 Гц, 1H), 7,70 (ддд, <i>J</i> <sub>1</sub> = 8,0 Гц, <i>J</i> <sub>2</sub> = 2,0 Гц, <i>J</i> <sub>3</sub> = 0,8 Гц, 1H), 7,61 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,50 (к, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,47 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,93 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,73 (с, 3H).

Таблиця 3.				
1.2.22(12) ·HCl		427.93	392	
1.2.22(13) ·HCl		462.38	426	
1.2.22(14) ·HCl		423.97	388	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 10,78 (ш, 1H), 8,02 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 7,53-7,62 (м, 3H), 6,34 (к, J = 4,8 Гц, 1H), 3,09 (ш, 4H), 2,92 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,67 (с, 3H), 2,60 (с, 3H).
1.2.22(15) ·HCl		458.41	422	

Таблиця 3.

<b>1.2.22(16)</b> <b>·HCl</b>		441.96	406	
<b>1.2.22(17)</b> <b>·HCl</b>		476.40	440	
<b>1.2.22(18)</b> <b>·HCl</b>		423.97	388	
<b>1.2.22(19)</b> <b>·HCl</b>		464.03	428	

Таблиця 3.

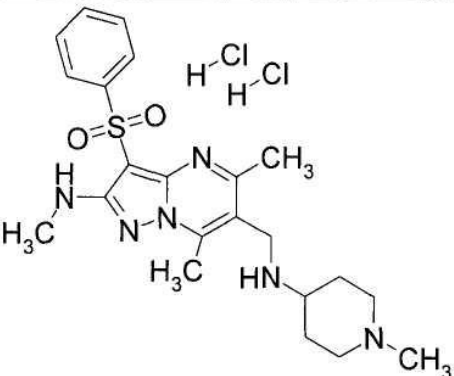
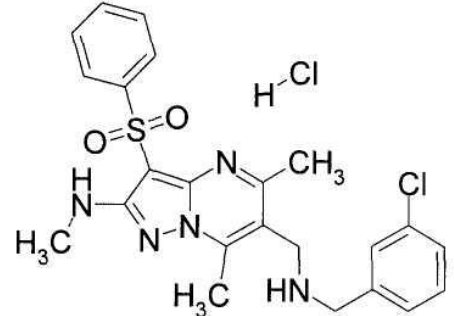
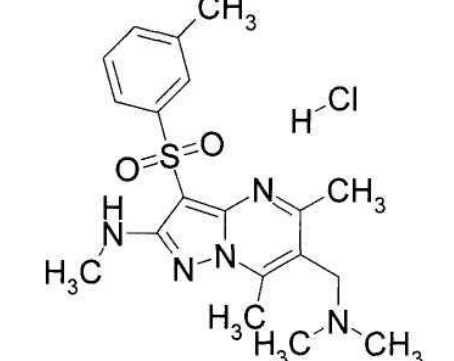

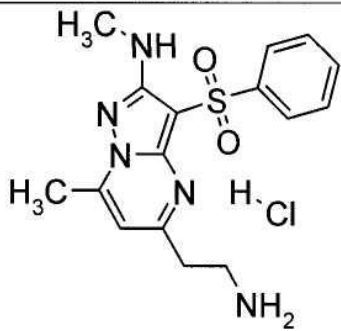
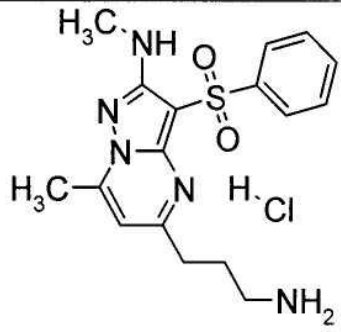
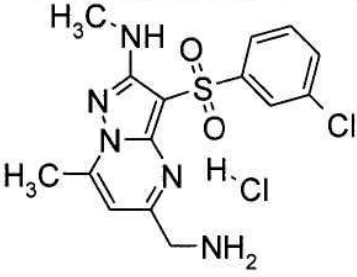


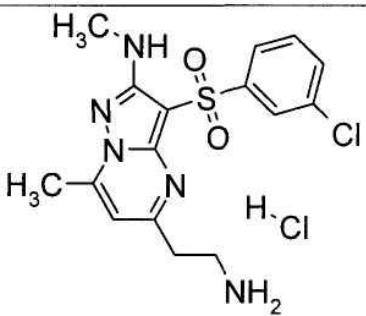
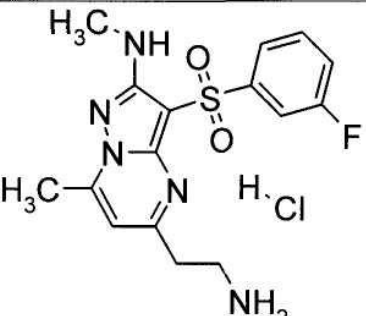
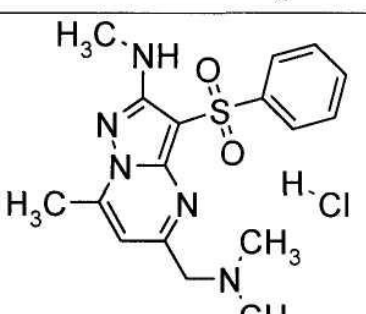
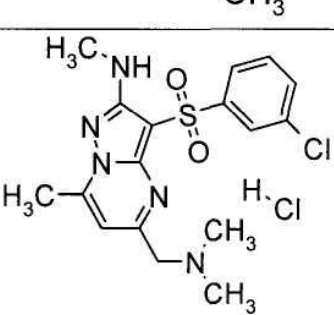
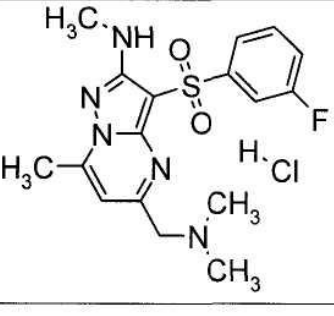
1.2.22(20) ·HCl		515.51	443	
1.2.22(21) ·HCl		506.46	471	
1.2.22(22) ·HCl		423.97	388	
1.2.22(23)		373.44	374	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) д 9,66 (с, 1H), 8,02 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,56 (м, 3H), 6,39 (кв, J=4,8 Гц, 1H), 2,92 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

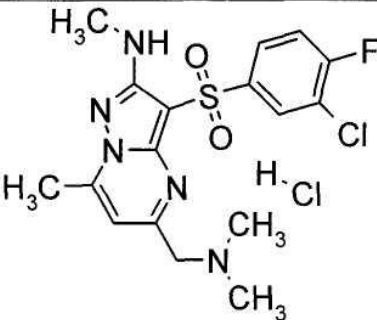

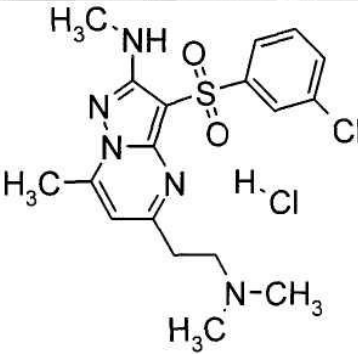
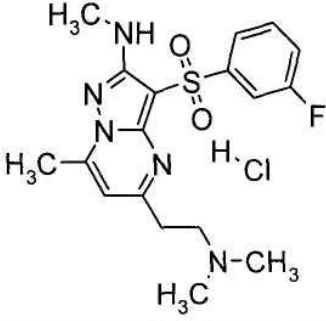
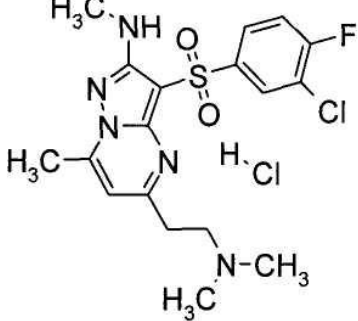
Таблица 3.

1.2.22(24)		359.45	360	
1.2.22(24) ·HCl		395.91	360	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц) д 8,02 (м, 2H), 7,53-7,61 (м, 3H), 6,29 (ш, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,74 (с, 6H), 2,57 (с, 3H), 2,49 (с, 3H).
1.2.22(24) ·CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H		455.56	360	
1.2.23(1) ·HCl		367.86	332	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц) д 8,50 (ш, 3H), 8,14 (м, 2H), 7,53-7,64 (м, 3H), 7,12 (с, 1H), 6,50 (к, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,24 (ш, 2H), 2,93 (д, $J = 4,4$ Гц, 3H), 2,62 (с, 3H).
1.2.23(2) ·HCl		385.85	350	



Таблиця 3.				
1.2.23(3) ·HCl		381.89	346	
1.2.23(4) ·HCl		395.91	360	
1.2.23(5) ·HCl		402.30	366	
1.2.23(6) ·HCl		385.85	350	
1.2.23(7) ·HCl		420.29	384	

Таблиця 3.				
1.2.23(8) ·HCl		416.33	380	
1.2.23(9) ·HCl		399.88	364	
1.2.23(10) ·HCl		395.91	360	
1.2.23(11) ·HCl		430.36	394	
1.2.23(12) ·HCl		413.90	378	

Таблиця 3.				
1.2.23(13) ·HCl		448.35	412	
1.2.23(14) ·HCl		409.94	374	
1.2.23(15) ·HCl		444.39	408	
1.2.23(16) ·HCl		427.93	392	
1.2.23(17) ·HCl		462.38	426	

Таблиця 3.



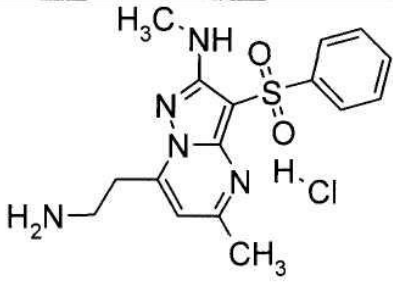
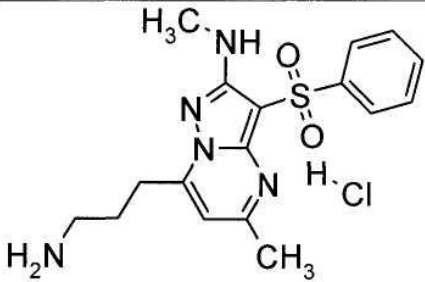
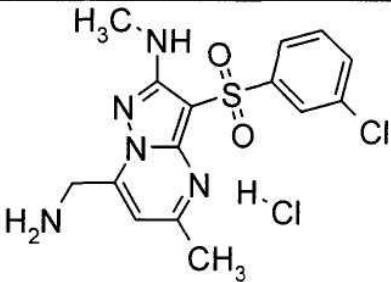
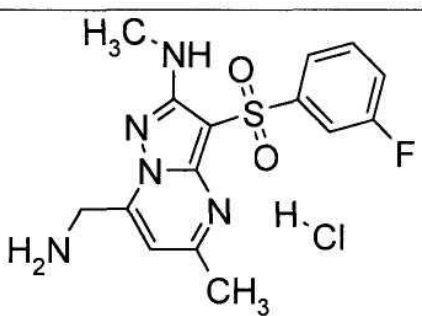
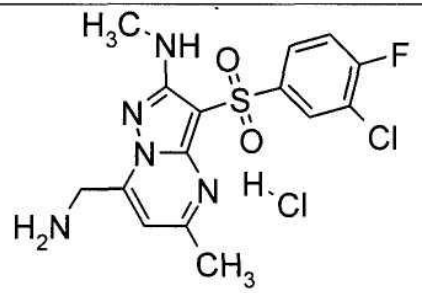
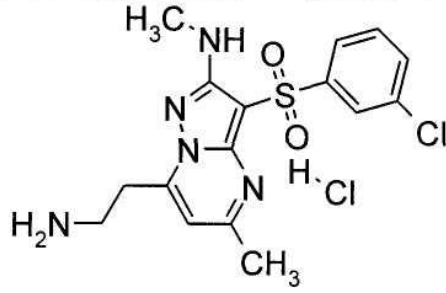
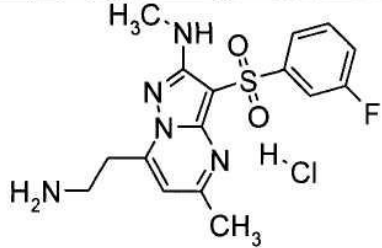
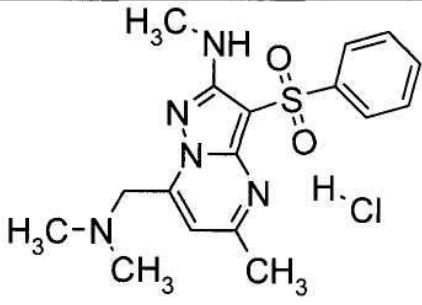
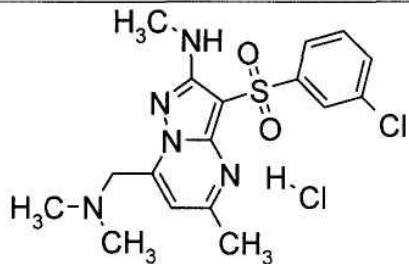

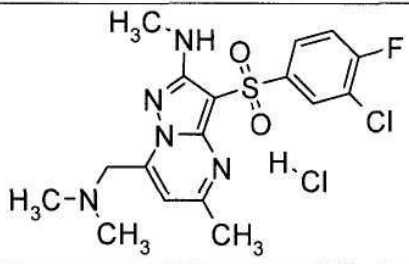
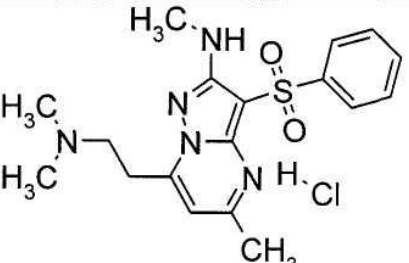
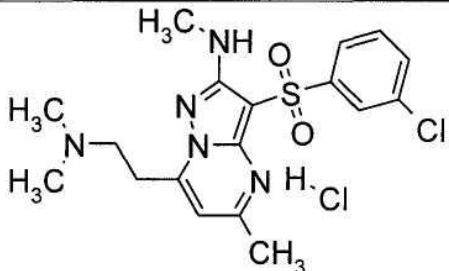

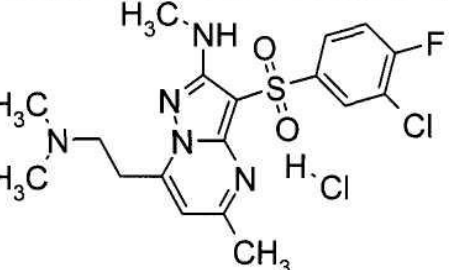
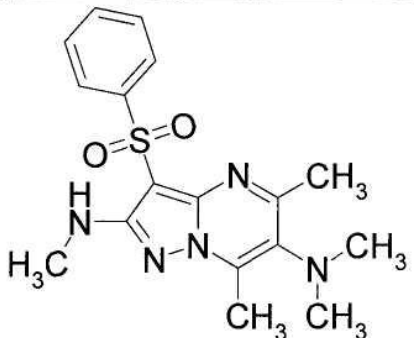
1.2.24(1) ·HCl		367.86	332	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 8,76 (ш, 3H), 8,03 (м, 2H), 7,59 (м, 3H), 7,15 (с, 1H), 6,51 (ш, 1H), 4,39 (с, 2H), 2,95 (д, J = 2,8 Гц, 3H), 2,56 (с, 3H).
1.2.24(2) ·HCl		385.85	350	
1.2.24(3) ·HCl		381.89	346	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 8,09 (ш, 3H), 8,03 (м, 2H), 7,54-7,63 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 6,41 (к, J = 3,6 Гц, 1H), 3,29 (ш, 4H), 2,92 (д, J = 3,6 Гц, 3H), 2,51 (с, 3H).
1.2.24(4) ·HCl		395.91	360	
1.2.24(5) ·HCl		402.30	366	

Таблица 3.

1.2.24(6) ·HCl		385.85	350	
1.2.24(7) ·HCl		420.29	384	
1.2.24(8) ·HCl		416.33	380	
1.2.24(9) ·HCl		399.88	364	
1.2.24(10) ·HCl		395.91	360	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) δ 10,94 (ш, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,55-7,64 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 6,51 (ш, 1H), 4,69 (с, 2H), 2,95 (ш, 3H), 2,86 (с, 6H), 2,56 (с, 3H).

Таблиця 3.				
1.2.24(11) ·HCl		430.36	394	
1.2.24(12) ·HCl		413.90	378	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) д 10,22 (ш, 1H), 7,87 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,64 (тд, <i>J</i> <sub>1</sub> = 8,0 Гц, <i>J</i> <sub>2</sub> = 5,6 Гц, 1H), 7,49 (тд, <i>J</i> <sub>1</sub> = 8,4 Гц, <i>J</i> <sub>2</sub> = 2,0 Гц, 1H), 6,48 (к, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 4,47 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,93 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 3H), 2,81 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 6H), 2,77 (с, 3H), 2,73 (с, 3H).
1.2.24(13) ·HCl		448.35	412	
1.2.24(14) ·HCl		409.94	374	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО-D <sub>6</sub> , 400 МГц) д 10,40 (ш, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,54-7,63 (м, 3H), 7,01 (с, 1H), 6,44 (к, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 3,49 (т, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,41 (т, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 2,93 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 3H), 2,81 (с, 6H), 2,51 (с, 3H).

Таблиця 3.				
1.2.24(15) ·HCl		444.39	408	
1.2.24(16) ·HCl		427.93	392	
1.2.24(17) ·HCl		462.38	426	
1.2.22(18)		359.45	360	<sup>1</sup> H ЯМР (ДМСО- $D_6$ , 400 МГц) д 8.01 (м, 2H), 7.56 (м, 3H), 5.43 (уш. м, 1H), 2.90 (с, 3H), 2.73 (с, 6H), 2.56 (с, 3H), 2.48 (с, 3H).

Приклад 9. Визначення антагоністичної активності сполук загальної формули 1 щодо 5-HT<sub>6</sub> рецепторів. Сполуки загальної формули 1 були випробувані на їх здатність перешкоджати активації 5-HT<sub>6</sub> рецепторів серотоніном. Використовували клітини НЕК 293 (клітини нирки людського ембріона) з штучно експресованим рецептором 5-HT<sub>6</sub>, активація якого серотоніном призводить до підвищення концентрації внутрішньоклітинного цАМФ. Вміст внутрішньоклітинного цАМФ визначали за допомогою реагентного набору LANCE cAMP (PerkinElmer), за методикою, описаною виробником набору [http://las.perkinelmer.com/content/Manuals/MAN\_LANCEcAMP384KitUser.pdf]. Ефективність сполук оцінювали за їх здатністю знижувати вміст внутрішньоклітинного цАМФ, індукованого серотоніном.

У таблиці 4 наведено значення IC<sub>50</sub> сполук загальної формули 1 в умовах функціонального есею інгібування серотонінових 5-HT<sub>6</sub> рецепторів, що свідчать про їх помірну або високу антагоністичну активність.

Таблиця 4

Значення IC<sub>50</sub> антагоністів загальної формули 1  
в умовах функціонального есею інгібування серотонінових 5-HT<sub>6</sub> рецепторів

№	IC <sub>50</sub> , nM
1.1(4)	300
1.1(5)	8,400
1.1(6)	> 10,000
1.1(7)	514
1.1(10)	4,500
1.1(11)	30.0
1.1.1(1)	5,200
1.1.1(3)	473
1.1.1(4)	912
1.1.1(6)	2,200
1.1.1(7)	1,870
1.1.2(1)	450
1.1.2(2)	996
1.1.2(5)	187
1.1.3(1)	1,110
1.1.3(5)	156
1.1.5(1)	414
1.1.6(1)	73
1.1.7(1)	177
1.1.8(2)	30,100
1.1.8(3)	<10
1.2(1)	52
1.2(4)	723
1.2.1(1)	76
1.2.1(2)	45
1.2.1(4)	24
1.2.2(1)	16
1.2.3(1)	3.0
1.2.4(1)	101
1.2.5(1)	4.0
1.2.6(1)	4.0
1.2.7(1)	19
1.2.8(8)	4.0
1.2.9(2)	1,037
1.2.9(7)	341
1.2.10(3)	12.0
1.2.11(1)	12.0
1.2.12(1)	9.0
1.2.12(2)	12.0
1.2.12(3)	1,549
1.2.12(4)·HCl	173
1.1.12(5)	197
1.2.12(9)	13.0
1.2.12(11)	172
1.2.12(12)	1,858
1.2.19(2)·HCl	1,683
1.2.19(3)·HCl	2,277
1.2.19(4)·HCl	6,059
1.2.22(1)·HCl	11.33
1.2.22(2)·HCl	9.0
1.2.22(3)·HCl	45.0



1.2.22(4)·HCl	78.0
1.2.22(5)·HCl	10.0
1.2.22(6)·HCl	25.19
1.2.22(10)·HCl	26.0
1.2.22(11)·HCl	22.0
1.2.22(14)·HCl	56.4
1.2.22(24)·HCl	6.0
1.2.23(2)·HCl	37.0
1.2.23(10)·HCl	60.0
1.2.23(11)·HCl	67.0
1.2.23(12)·HCl	70.0
1.2.24(1)·HCl	15.0
1.2.24(2)·HCl	22.0
1.2.24(3)·HCl	30.0
1.2.24(10)·HCl	21.0
1.2.24(11)·HCl	33.0
1.2.24(12)·HCl	35.0
1.2.24(14)·HCl	899

Приклад 10. Визначення активності сполук загальної формули 1 в умовах конкурентного зв'язування з серотоніновими 5-HT<sub>6</sub> рецепторів. Для проведення скринінгу речовин на їх потенційну здатність взаємодіяти з серотоніновим рецептором 5-HT<sub>6</sub> використовували метод радіолігандного зв'язування. Для цього готували мембранні препарати з клітин HeLa, що експресують рекомбінантний людський 5-HT<sub>6</sub> рецептор, шляхом гомогенізування рекомбінантних клітин в скляному гомогенізаторі з наступним відділенням плазматичних мембран від ядер, мітохондрій і клітинних уламків за допомогою диференційного центрифугування. Визначення зв'язування досліджуваних сполук з 5-HT<sub>6</sub> рецептором проводили згідно з методикою, що описана у [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]. У бажаному виконанні, мембранні препарати інкубували з міченим лігандом (1.5 pM [<sup>3</sup>H] Lysergic acid diethylamide) без та у присутності досліджуваних сполук протягом 120 хвилин при 37 °C в середовищі, що складається з 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 2 mM Ascorbic Acid, 0.001 % BSA. Зразки після інкубації фільтрували під вакуумом на скло-мікроволоконних фільтрах G/F (Millipor, USA), фільтри тричі промивали холодним розчином середовища і вимірювали радіоактивність за допомогою сцинтиляційного лічильника MicroBeta 340 (PerkinElmer, USA). Неспецифічне зв'язування, яке становило 30 % від загального зв'язування, визначали інкубацією мембранних препаратів з радіолігандом у наявності 5 μM Serotonin (5-HT). Як позитивний контроль використовували Methiothepin. Зв'язування сполук, що тестують, з рецептором визначали за їх здатністю витискувати радіоактивний ліганд і виражали у відсотках витиснення. Відсоток витиснення визначався за такою формулою:

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

де TA - це загальна радіоактивність у наявності тільки радіоактивного ліганду, CA - це радіоактивність у наявності радіоліганда і сполуки, що тестують, та NA - це радіоактивність у наявності радіоліганда і серотоніну (5 μM).

У таблиці 5 наведено результати випробувань сполук загальної формули 1 в мовах конкурентного зв'язування з серотоніновими 5-HT<sub>6</sub> рецепторами, що свідчать про їх високу активність щодо серотонінових 5-HT<sub>6</sub> рецепторів.

Таблиця 5

Значення  $IC_{50}$  антагоністів загальної формули 1  
в умовах конкурентного есеюінгібування серотонінових 5-HT<sub>6</sub> рецепторів.

№	$IC_{50}$ , nM
1.1(4)	<10
1.1(5)	50
1.1(6)	50
1.1(2)	1,300
1.1.2(2)	50
1.1.3(1)	40
1.1.8(3)	<10
1.2.1(2)	18.0
1.2.1(4)	5.01
1.2.3(1)	0.74
1.2.4(1)	0.34
1.2.7(1)	0.88
1.2.10(3)	<10
1.2.11(1)	0.293
1.2.12(3)	69.9
1.2.12(4)·HCl	4.19
1.2.12(5)	31.04
1.2.13(3)	1.28
1.2.19(1)CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	15.3
1.2.19(2)·HCl	174
1.2.19(3)·HCl	291
1.2.19(4)·HCl	306
1.2.22(1)·HCl	0.67
1.2.22(2)·HCl	0.56
1.2.22(3)·HCl	0.645
1.2.22(5)·HCl	0.227
1.10(6)·HCl	0.551
1.10(10)·HCl	1.23
1.10(11)·HCl	0.29
1.10(14)·HCl	1.48
1.10(24)·HCl	0.217
1.12(1)·HCl	1.17
1.12(10)·HCl	1.67

Наведені у таблицях 4 і 5 дані свідчать про здатність сполук загальної формули 1 використовуватися як "Молекулярні інструменти" для вивчення особливостей фізіологічно активних сполук, що мають властивість інгібувати серотонінові 5-HT<sub>6</sub> рецептори, та як активні інгредієнти для фармацевтичних композицій і лікарських засобів.

Приклад 11. Одержання фармацевтичної композиції у формі таблеток. Змішують 1600 мг крохмалю, 1600 мг подрібненої лактози, 400 мг тальку і 1000 мг сполуки 1.2.22(1) та спресовують у брусочок. Одержаний брусочок подрібнюють у гранули і просіюють через сита, збираючи гранули розміром 14-16 меш. Одержані гранули таблетують у відповідну форму таблетки вагою 560 мг кожна.

Приклад 12. Одержання фармацевтичної композиції у формі капсул. Ретельно змішують сполуку 1.2.22(1) з порошком лактози у співвідношенні 2:1. Одержану порошковату суміш упаковують по 300 мг у желатинові капсули придатного розміру.

Приклад 13. Одержання фармацевтичної композиції у формі ін'єкційних композицій для внутрішньом'язових, внутрішньочеревні або підшкірних ін'єкцій. Змішують 500 мг сполуки 1.2.22(1) з 300 мг хлорбутанола, 2 мл пропіленгліколю і 100 мл ін'єкційної води. Одержаний розчин фільтрують і розміщують по 1 мл в ампули, які залютовують.

Приклад 14. Анти-амнестична активність (ноотропна дія) сполук 1(1), 1.1.7(1), 1.2.7(1), 1.2.22(1) і 1.2.22(18).

#### 14.1. Скополамінова модель амнезії.

14.1.1. Пасивне уникнення в човниковій камері. Експерименти проводились на дорослих самцях мишей лінії BALB/c вагою 20-25 г або самцях щурів лінії Вістар вагою 200-250 г.

У досліді використовувалася човникова камера (Ugo Basile, Італія), яка складалася з двох відсіків. Один відсік був білий і освітлений, другий темний. Відсіки з'єднувалися отвором, який закривався автоматичним вертикальними дверцятами. Підлога темного відсіку складалася з поперечних металевих прутів, на які могли подаватися імпульси постійного струму.

У перший день досліду за 30 хвилин до навчання тваринам внутрішньочеревно вводили скополамін, який викликає порушення пам'яті. Тваринам дослідної групи додатково вводили одну з сполук, що тестували. Тварини контрольної групи отримували ін'єкцію фізіологічного розчину. У кожній групі використовувалося не менше 8 тварин.

Тварин помішували у світлий відсік і реєстрували латентний період першого заходу в темну камеру. При цьому дверцята між відсіками зачиняли, і тварина протягом 3 секунд отримувала покарання струмом 0,6 мА. Після цього тварину повертали в житлову клітку. Через 24 години тварину знову поміщали в світлий відсік човникової камери і реєстрували латентний період першого заходу в темний відсік, загальний час перебування у світлому відсіку і число заходів в темний відсік. Тривалість спостереження становила 5 хвилин.

Тварини контрольної групи, що отримали покарання в темному відсіку, демонстрували успішну здатність до навчання, яка полягала у збільшенні латентного періоду заходу в темний відсік, тривалості перебування у світлому відсіку і зменшенні числа заходів у темну камеру в порівнянні з тваринами з групи, що не одержувала покарання. Скополамін викликав, так звану антероградну амнезію, яка характеризується порушенням фіксації у довгостроковій пам'яті нових подій. Це виражалося у вигляді статистично значущого збільшення латентного періоду заходу в темний відсік, зменшення часу перебування у світлому відсіку і збільшення числа заходів у темний відсік камери.

Результати експерименту наведено на фіг. 1, 2, 3, 4, 5, 6, з яких походить, що сполуки 1(1), 1.2.7(1) і 1.2.22(18) мають здатність зменшувати амнезію (поліпшувати пам'ять), що викликана скополаміном.

14.1.2. Розпізнавання нових об'єктів. Експеримент проводили на дорослих самцях мишей лінії SHK. В експерименті використовували хрестоподібний плексигласовий лабіринт, який складався з 4-х тупикових бічних камер (пронумерованих 1,2,3,4), що з'єднувалися між собою через таку ж п'яту центральну камеру. Мишу поміщали в центральну камеру і дозволяли досліджувати лабіринт. Підлога очищалася після кожної тварини. Порядок відвідування камер і час візитів реєструвалися спостерігачем. Тест закінчувався, коли відбувалося 13 заходів в тупики. Критерієм заходу вважалася наявність всіх чотирьох лап тварини всередині камери.

Під час навчання тварину помішували в лабіринт, в якому в кожній з чотирьох бічних камер знаходилися по одній однаковій чашці. Під час тесту (через 1 годину після навчання) дві чашки, що стоять протилежно, були замінені колбами, і тварині було дозволено досліджувати лабіринт. У періоди навчання і тестування реєстрували час, проведений твариною в кожній бічній камері. Розраховували індекс розпізнавання нових об'єктів як відношення часу, проведеного в бічних камерах з новими об'єктами, до загального часу перебування в бічних камерах. З'явлення нового об'єкту збільшує час, проведений твариною в камері, в порівнянні з фазою навчання (так званий ефект розпізнавання нових об'єктів). Під дією скополаміну в дозі 1 мг/кг, введенного внутрішньочеревно за 30 хвилин до початку навчання, розпізнавання нових об'єктів порушувалося, та індекс розпізнавання знижувався. Однак, цей вплив скополаміну вдавалося запобігти внутрішньочеревним введенням дімебона (0,1 мг/кг) за 5 хвилин до початку навчання, такрина (10 мг/кг) за 30 хвилин до початку навчання і сполук 1.2.7(1), 1.2.22(1) і 1.2.22(18) за 60 хвилин до початку навчання. З отриманих результатів, що наведені на фіг. 7, походить, що сполуки 1.2.7(1), 1.2.22(1) і 1.2.22(18) попереджують порушення пам'яті, викликане скополаміном.

#### 14.2. Моделі амнезії, викликані МК-801.

14.2.1. Пасивне уникнення в човниковій камері. Тварини й апаратура були такими ж, як в експериментах, що описані у прикладі 14.1.1. У перший день досліду за 30 хвилин до навчання тваринам внутрішньочеревно вводили МК-801 (0,1 мг/кг), що викликає амнезію. Попереднє введення МК-801 значно знижує ефект навчання, тобто викликає антероградну амнезію. Паралельно незалежним групам мишей до навчання внутрішньочеревно вводили МК-801 в поєднанні з сполуками 1(1), 1.1.7(1), 1.2.22(18), 1.2.7(1) і 1.2.22(1), що досліджували.

Результати експерименту, що наведено на фіг. 8, 9, 10, 11, 12 і 13, свідчать, що сполуки 1(1) і 1.1.7(1), 1.2.22(18), 1.2.7(1) і 1.2.22(1) мають здатність зменшувати амнезію, викликану МК-801.

Приклад 15. Анксіолітична активність сполук 1.1(11), 1.2.7(1), 1.2.6(1), 1.2.3(1), 1.2.11(1), 1.2.22(1), 1.2.22(18) у тесті "Поведінка мишей у піднесеному хрестоподібному лабіринті". В експерименті використовували дорослих самців мишей лінії BALB/c вагою приблизно 25 г. Тварин утримували в клітках (по 5-7 мишей на клітку), забезпечуючи вільний доступ до корму і воді. Жодна тварина не була до цього знайома з експериментальною установкою. Кожна експериментальна група охоплювала 8 тварин.

Використаний метод був раніше описаний Лістером (Lister R.G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, 1987; 92:180-185). Плексигласова установка складалася з двох відкритих рукавів розміром 30×5 см і двох закритих рукавів розміром 30×5×15 см. Бічні рукави були закриті прозорим плексигласом і з'єднувалися з центральним майданчиком розміром 5×5 см. Відкриті рукави, центральна платформа і підлога були виконані з чорного плексигласу. Апарат був змонтований на металевій підставі, яка розташовувалася над рівнем підлоги на висоті 38,5 см.

Тваринам вводили внутрішньочеревно плацебо, буспірон (5 мг/кг, за 30 хвилин до навчання), лоразепам (0,05 мг/кг, за 60 хвилин до навчання) або одну з сполук 1.1(11), 1.2.7(1), 1.2.6(1), 1.2.3(1), 1.2.11(1), 1.2.22(1), 1.2.22(18), що тестують. Буспірон і лоразепам вводили в максимальній ефективній дозі, при якій ще не спостерігалось побічної седативної дії, яка виражалася у вигляді загального зниження дослідницької активності (число візитів до рукава за час тесту).

Кожну мишу поміщали в центр лабіринту головою до відкритого рукаву. Протягом 5 хвилин реєстрували послідовність і тривалість заходів у рукави за допомогою комп'ютерної програми. Критерієм заходу вважали знаходження всіх чотирьох лап тварини в рукаві. Розраховували індекс переваги як відношення часу, проведеного тваринам у відкритих камерах, а також числа заходів у відкриті рукави, до загального часу перебування у відкритих і закритих рукавах або, відповідно, до загального числа заходів в рукави обох типів. Число фекальних болюсів, залишених мишею, розглядалось як додатковий параметр, що характеризує стан тривоги. У нормі тварини уникають відкритих рукавів (індекс їх переваги складає 0,2-0,3).

Результати експерименти наведено на фіг. 14, 15 і 16, з яких випливає, що стандарти (буспірон і лоразепам) надають виражену анксіолітичну дію в тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту, аналогічною дією володіли сполуки 1.2.11(1) і 1.2.22(18).

Приклад 16. Антипсихотична активність сполук 1.2.22(1), 1.2.22(18), 1.2.7(1) в тесті "Препульсне гальмування здригання у мишей". В експерименті використовували мишей лінії SHK вагою 24-30 г. Експерименти проводили в світлий час добового циклу тварин. Апоморфіна гідрохлорид і галоперідол були отримані від компанії Сигма Кемікалз, США. Апоморфіна гідрохлорид розчиняли в 0,1 % розчині аскорбінової кислоти, приготованому на стерилізованій воді, і вводиться підшкірно за 15 хвилин до тесту. Галоперідол розчиняли в стерилізованій воді з використанням емульгатора Твин 80 і вводили внутрішньочеревно за 60 хвилин до тесту. Сполуки 1.2.22 (1), 1.2.22 (18), 1.2.7 (1) розчиняли в стерилізованій воді і вводили внутрішньочеревно за 60 хвилин до тесту. Об'єм рідини, що вводиться, становив 10 мл/кг. Контрольним тваринам вводили 0,1 % розчин аскорбінової кислоти, приготовлений на стерилізованій воді з Твин 80.

Апарат складався з камери, виконаної з прозорого плексигласу (виробник - компанія Коламбус Інструменте, США), розміщеної на платформі, яка перебувала всередині звукоізолюючого кабінету. У 2 см від платформи перебувала високочастотна звукова колонка, через яку передавалися звукові стимули. При здриганні тварини виникали коливання платформи, які уловлювалися аналоговим перетворювачем і реєструвалися комп'ютером. Рівень фонового шуму становив 65 дБ. Тварини отримували по 4 пред'явлення одиночного ("пульсового") стимулу, що тестує, тривалістю 50 мс і гучністю 105 дБ або стимулу, що передує ("пре-пульсового"), тривалістю 20 мс і гучністю 85 дБ, за яким через 30 мс слідував пульсової стимул тривалістю 50 мс гучністю 105 дБ. Інтервал між повторними пред'явленнями пульсового або пре-пульсового стимулу в поєднанні з пульсовим стимулом становив 10 с. Ослаблення здригання у відповідь на пульсовий стимул при наявності пре-пульсового стимулу розраховували у відсотках по відношенню до амплітуди здригання у відповідь на ізольований пульсовий стимул. Результати експерименту наведено на фіг. 17. Одержані дані показують, що в нормі у мишей спостерігається 53 % препульсне гальмування здригання. Введення апоморфіну, який використовується в експериментах на тваринах для моделювання психоподібних станів, викликало зменшення препульсного гальмування здригання, що відображає зниження здатності ЦНС фільтрувати сенсорні стимули. Галоперідол (1 мг/кг) і всі сполуки 1.2.22(1), 1.2.22(18), 1.2.7(1) (1 мг/кг), що вивчали, попереджували порушення препульсного гальмування здригання при введенні апоморфіну.

Приклад 17. Антидепресантна активність сполук 1.2.7(1) і 1.2.22(18).

17.1. Поведінка мишей в тесті "Вимушене плавання Порсольта". В тесті Порсольта і др. (1977, 1978) в якості моделі вивчення антидепресивної активності було запропоновано вираз відчаю в поведінці. Тобто, поведінка миші або щура в закритому басейні, з якого тварина не може вибратися, характеризує ступінь його відчаю, яка може бути знижена за рахунок прийому антидепресантів.

В експерименті використовувались самці мишей лінії BALB/c вагою 20-30 г. Тварин на 15 хв. поміщали в резервуар (висота 300 мм, діаметр 480 мм), наповнений на 70 % водою при 25 °С. Через 3-5 хв. активність плавання починала знижуватися і чергуватися фазами руху і нерухомості. Тварину вважали нерухомою, якщо вона не рухалася протягом 1,5 сек. Дані останніх 5 хв. використовувалися для аналізу. У тесті використовувалося автоматизоване розпізнавання рухів за допомогою відеосистеми і програми Any-maze. Сполуки 1.2.7(1) і 1.2.22(18), що тестували, вводили субхронічно протягом 4 днів внутрішньочеревно. Результати експерименту наведені на фіг. 18, з якої випливає, що сполука 1.2.7(1) в даному тесті виявляє антидепресантну активність.

17.2. Поведінка мишей в тесті "Підвішування за хвіст".

Тест підвішування за хвіст був описаний Steri et al. (1985) як зручний спосіб вивчення потенційних антидепресантів. Передбачається, що вимушена нерухомість гризунів може служити моделлю для дослідження депресивних розладів у людей. Клінічно ефективні антидепресанти знижують нерухомість, яка настає у мишей після безрезультатних спроб звільнитися, коли їх хвіст зафіксований.

В експерименті використовувались самці мишей лінії BALB/c вагою 20-30 г. Тварин підвішували липкою стрічкою за хвіст на штативі над горизонтальною поверхнею приблизно на висоті 40 см і протягом 3 хвилин реєстрували загальну тривалість епізодів повної нерухомості. Тварина вважалася нерухомою, якщо вона не чинило жодних рухів протягом 1,5 сек. У тесті використовувалося автоматизоване розпізнавання рухів за допомогою відеосистеми і програми Any-maze. Сполуки 1.2.7(1) і 1.2.22(18), що тестували, вводили внутрішньочеревно протягом 4 днів. Препарати порівняння (флуоксетін, дезипрамін) вводили внутрішньочеревно за 15 хвилин до початку тесту.

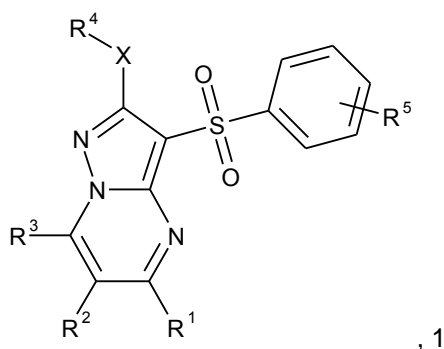
Результати випробувань, що наведені на фіг. 19, свідчать про те, що сполука 1.2.7(1) в цьому тесті виявляє антидепресантну активність, яку можна порівняти з активністю препаратів Флуоксетін і Дезипрамін, що застосовувалися для порівняння.

Промислова придатність

Винахід може бути використано в медицині, ветеринарії, біохімії.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що являє собою заміщений 3-арилсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин загальної формули 1, або її фармацевтично прийнятна сіль та/або гідрат,



де X=S, SO;

R<sup>1</sup> є атом водню, необов'язково заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл, циклоалкіл, адамантил, необов'язково заміщений феніл або 5-6-членний необов'язково анелюваний гетероцикліл, в якому гетероатом

вибраний з азоту або кисню, алкоксикарбоніл, карбоксил, амідна група;

R<sup>2</sup> є замісник, вибраний з водню, галогену, необов'язково заміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілу, заміщеного гідроксилу, або необов'язково заміщеної аміногрупи;

R<sup>3</sup> є замісник, вибраний з водню, необов'язково заміщеного C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілу, заміщеного гідроксилу, піридилу, алкоксикарбонілу, карбоксилу або амідної групи;

$R^4$  є  $C_1$ - $C_3$ алкіл;

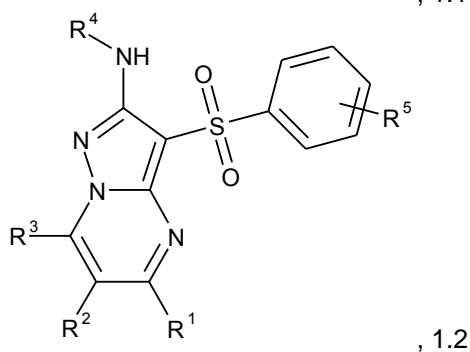
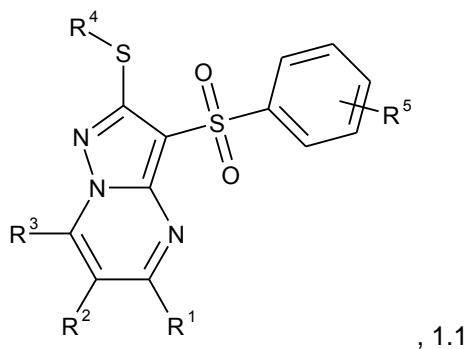
$R^5$  є водень, один або два атоми галогену,  $C_1$ - $C_3$ алкіл або необов'язково заміщений гідроксил;  
або

при  $X=NH$ ,

5  $R^1, R^2, R^4, R^5$  мають вищевказане значення;

$R^3$  є замісник, вибраний з водню, галогену, необов'язково заміщеного  $C_1$ - $C_3$ алкілу, заміщеного гідроксилу, необов'язково моно- або дизаміщеної аміногрупи або насиченого 6-членного азагетероциклілу, що містить додатковий гетероатом, вибраний з кисню або азоту, піридилу, алкоксикарбонілу, карбоксилу або амідної групи.

10 2. Сполука за п. 1, що вибрана з групи, яка включає заміщені 3-арилсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1.1, 1.2, або її фармацевтично прийнятна сіль та/або гідрат,



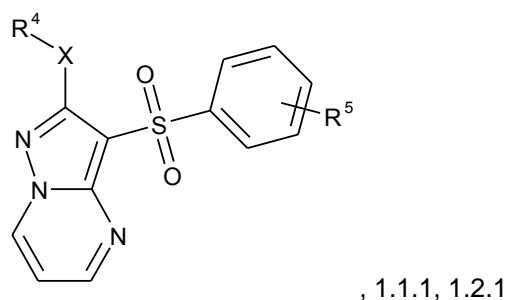
15

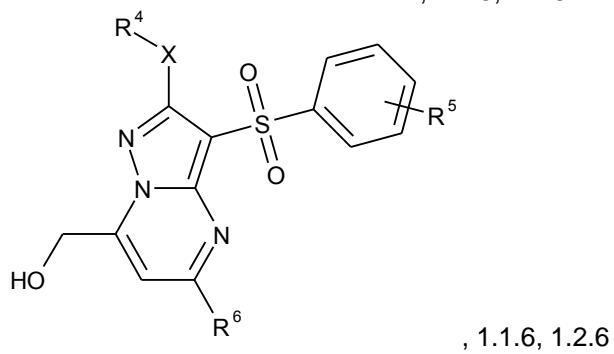
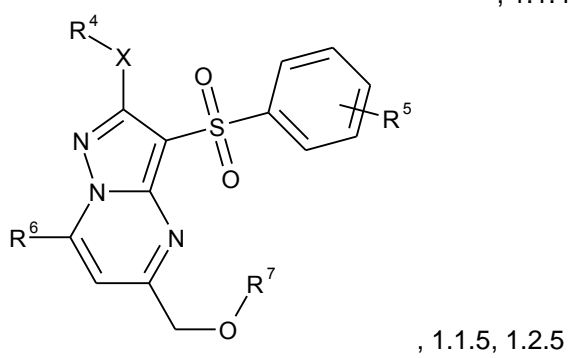
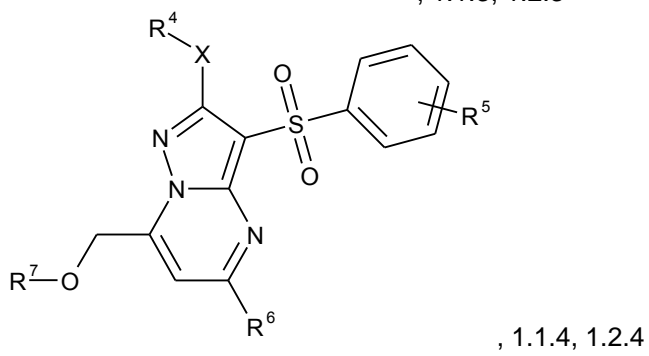
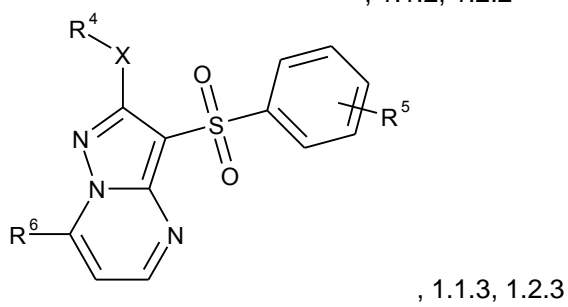
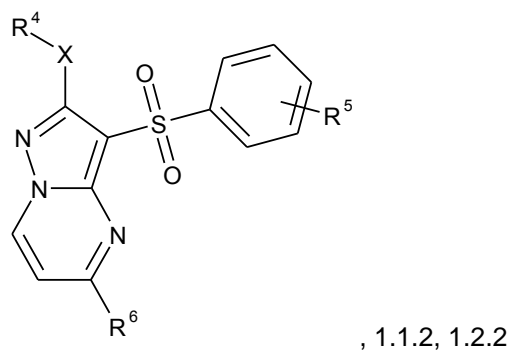
де:  $R^1, R^2, R^3, R^4$  і  $R^5$  мають вищевказане значення.

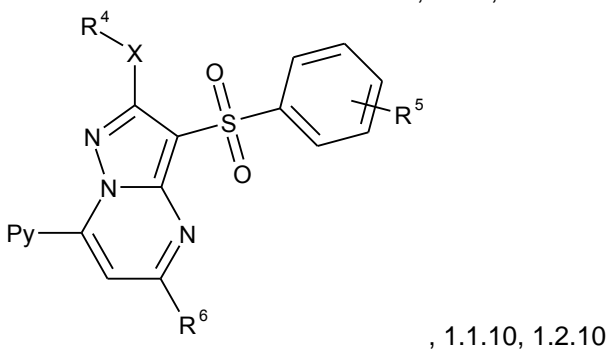
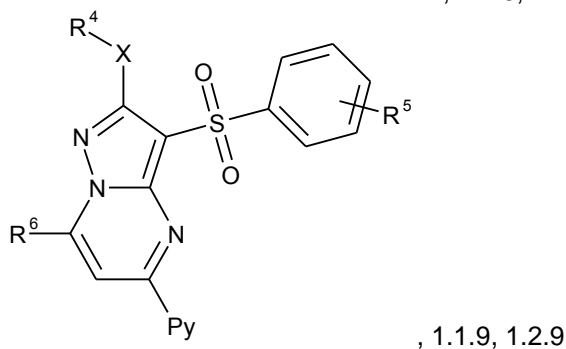
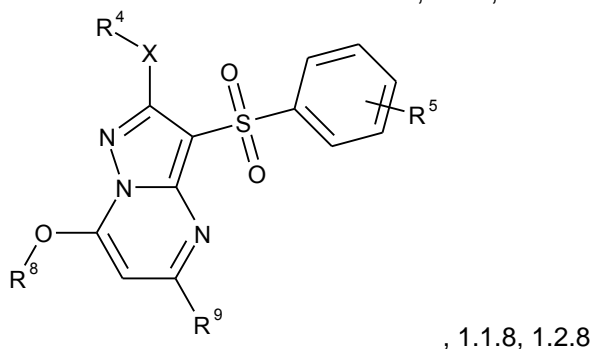
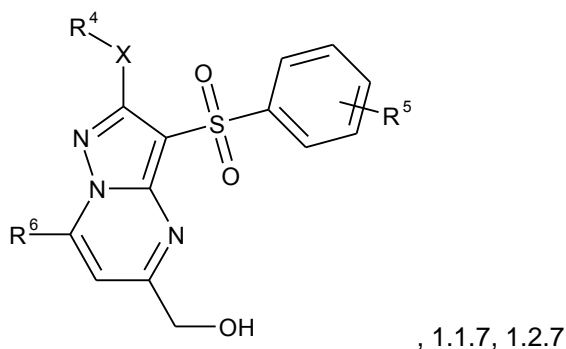
3. Сполука за пп. 1, 2, що вибрана з групи, яка включає заміщені 3-арилсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1.1.1, 1.1.2, 1.1.3, 1.1.4, 1.1.5, 1.1.6, 1.1.7, 1.1.8, 1.1.9, 1.1.10, 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5, 1.2.6, 1.2.7, 1.2.8, 1.2.9 та 1.2.10, або її фармацевтично прийнятна

20

сіль та/або гідрат,







5

де:  $R^4$  і  $R^5$  мають вищевказане значення;

$R^6$  і  $R^7$  незалежно один від одного являють собою водень або  $C_1$ - $C_3$ алкіл;

$R^8$  є замісник гідроксигрупи;

$R^9$  є  $C_1$ - $C_3$ алкіл або піридил;

10  $Py$  є піридин;

$X=S$  для сполук загальної формули 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;  
 $X=NH$  для сполук загальної формули 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5, 1.2.6, 1.2.7, 1.2.8, 1.2.9, 1.2.10.

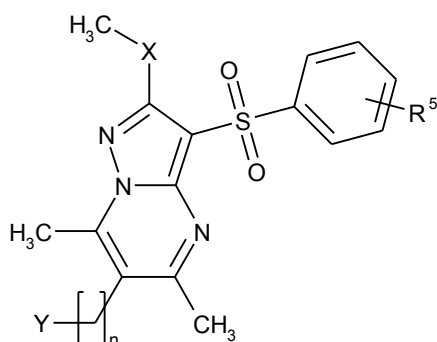
4. Сполука за пп. 1, 2, 3, що вибрана з групи, яка включає:

15 7-(гідроксиметил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.6(1),

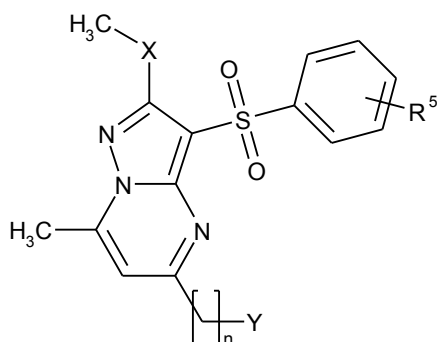
7-(гідроксиметил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.6(2),



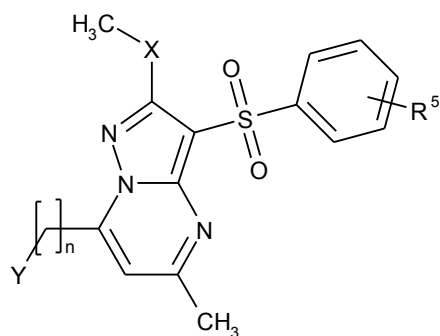
- 7-(гідроксиметил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.6(3),  
 7-(гідроксиметил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.6(4),  
 5 7-(гідроксиметил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.6(5),  
 5-(гідроксиметил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.7(1),  
 5-(гідроксиметил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.7(2),  
 10 5-(гідроксиметил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.7(3),  
 5-(гідроксиметил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.7(4),  
 15 5-(гідроксиметил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.7(5),  
 7-(гідроксиметил)-5-метил-2-метиламіно-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.2.6(1), 7-(гідроксиметил)-5-метил-2-метиламіно-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.6(2),  
 20 7-(гідроксиметил)-5-метил-2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.6(3),  
 7-(гідроксиметил)-5-метил-2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.6(4),  
 7-(гідроксиметил)-5-метил-2-метиламіно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.6(5),  
 25 5-(гідроксиметил)-7-метил-2-метиламіно-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.2.7(1), 5-(гідроксиметил)-7-метил-2-метиламіно-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.7(2),  
 5-(гідроксиметил)-7-метил-2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.7(3),  
 30 5-(гідроксиметил)-7-метил-2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.7(4) та  
 5-(гідроксиметил)-7-метил-2-метиламіно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.7(5),  
 35 або її фармацевтично прийнятна сіль та/або гідрат.  
 5. Сполука за п. 1 або 2, що вибрана з групи, яка включає заміщені 3-арилсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1.1.11, 1.1.12, 1.1.13, 1.1.14, 1.1.15, 1.1.16, 1.1.17, 1.1.18, 1.1.19, 1.2.13, 1.2.14, 1.2.15, 1.2.16, 1.2.17, 1.2.18, 1.2.19, 1.2.20 та 1.2.21, або її фармацевтично прийнятна сіль та/або гідрат,  
 40



, 1.1.11, 1.1.14, 1.1.17, 1.2.13, 1.2.16, 1.2.19



, 1.1.12, 1.1.15, 1.1.18, 1.2.14, 1.2.17, 1.2.20

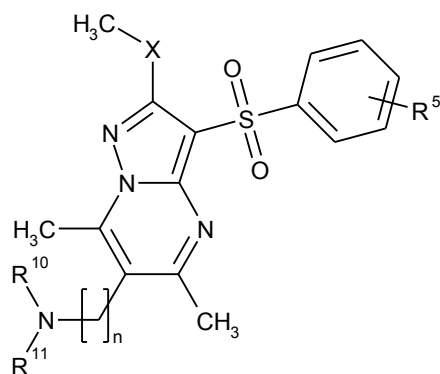


, 1.1.13, 1.1.16, 1.1.19, 1.2.15, 1.2.18, 1.2.21

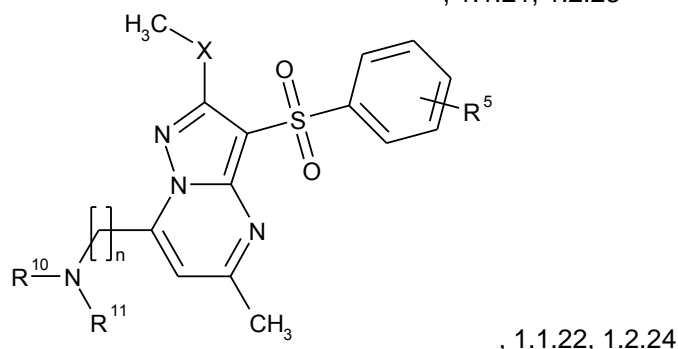
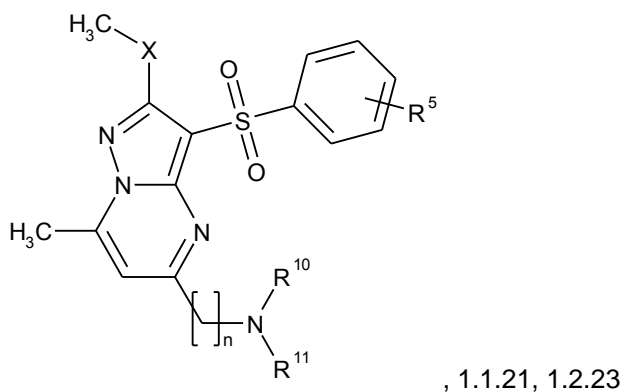
де  $R^5$  має вищевказане значення;5  $n=0, 1, 2$ ; $X=S$  для сполук загальної формули 1.1.11, 1.1.12, 1.1.13, 1.1.14, 1.1.15, 1.1.16, 1.1.17, 1.1.18, 1.1.19; $X=NH$  для сполук загальної формули 1.2.13, 1.2.14, 1.2.15, 1.2.16, 1.2.17, 1.2.18, 1.2.19, 1.2.20, 1.2.21;10  $Y=C_1-C_3$  алкілоксикарбоніл для сполук загальної формули 1.1.11, 1.1.12, 1.1.13, 1.2.13, 1.2.14, 1.2.15; $Y$ =карбоксил для сполук загальної формули 1.1.14, 1.1.15, 1.1.16, 1.2.16, 1.2.17, 1.2.18;15  $Y$ =заміщена амідна група  $CONR^{10}R^{11}$ , в якій  $R^{10}$  і  $R^{11}$  є атом водню, необов'язково заміщений  $C_1-C_3$  алкіл, або  $R^{10}$  і  $R^{11}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщений азагетероцикл, для сполук загальної формули 1.1.17, 1.1.18, 1.1.19, 1.2.19, 1.2.20, 1.2.21.

6. Сполука за п. 1 або 2, що вибрана з групи, яка включає заміщені 3-арилсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1.1.20, 1.1.21, 1.1.22, 1.2.22, 1.2.23, та 1.2.24, або її фармацевтично прийнятна сіль та/або гідрат,

20



, 1.1.20, 1.2.22



де:  $n=1, 2$ ; коли  $X=S$  для сполук загальної формули 1.1.22;

5  $n=0, 1, 2$ ; коли  $X=S$  для сполук загальної формули 1.1.20, 1.1.21;

$n=0, 1, 2$ ; коли  $X=NH$  для сполук загальної формули 1.2.22, 1.2.23, 1.2.24;

$R^5, R^{10}, R^{11}$ , а також  $R^{10}$  і  $R^{11}$  разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, мають вищевказане значення.

7. Сполука за п. 1 або 6, що вибрана з групи, яка включає:

10 6-аміно-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(1), 6-амінометил-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(2),

6-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(3),

15 6-(3-амінопропіл)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(4),

6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(5),

20 6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(6),

6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(7),

6-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(8),

25 6-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(9),

5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(10),

30 5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(11),

5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(12),

5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(13),

35 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)етил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(14),

5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)етил-2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(15),

- 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)етил-2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(16),  
 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)етил-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.20(17),  
 5 5-(амінометил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.21(1),  
 5-(2-аміноетил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.21(2),  
 5-(диметиламінометил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.21(3),  
 5-(диметиламінометил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.21(4),  
 10 5-(2-диметиламіноетил)-7-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.21 (5),  
 7-(амінометил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.22(1),  
 7-(2-аміноетил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.22(2),  
 15 7-(диметиламінометил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.22(3),  
 7-(диметиламінометил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1.22(4),  
 7-(2-диметиламіноетил)-5-метил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.1.22(5),  
 20 6-аміно-5,7-диметил-2-метиламіно-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(1),  
 6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(2),  
 6-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(3),  
 6-(3-амінопропіл)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(4),  
 25 6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(5),  
 6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(6),  
 30 6-(амінометил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(7),  
 6-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(8),  
 6-(2-аміноетил)-5,7-диметил-2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(9),  
 35 5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метиламіно-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(10),  
 5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(11),  
 40 5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(12),  
 5,7-диметил-6-(диметиламінометил)-2-метиламіно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(13),  
 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)етил-2-метиламіно-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(14),  
 45 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)етил-2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(15),  
 5,7-диметил-6-(2-диметиламіно)етил-2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(16) та  
 50 5,7-диметил-6-(2-диметиламіноетил)-2-метиламіно-3-(4-фтор-3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.2.22(17),  
 або її фармацевтично прийнятна сіль та/або гідрат.  
 8. Сполука загальної формули 1 або її фармацевтично прийнятна сіль та/або гідрат, що має властивість антагоніста серотонінових 5-HT<sub>6</sub> рецепторів, як "молекулярний інструмент" для вивчення особливостей фізіологічно активних сполук, які мають властивість взаємодіяти з серотоніновими 5-HT<sub>6</sub> рецепторами.  
 55 9. Фармацевтична композиція для лікування і попередження розвитку різних станів і захворювань центральної нервової системи, патогенез яких пов'язаний з 5-HT<sub>6</sub> рецепторами, у людей і теплокровних тварин, що містить фармацевтично ефективну кількість сполуки загальної формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль та/або гідрат за будь-яким з пп. 1-7.

10. Фармацевтична композиція за п. 9 у вигляді таблеток, капсул або ін'єкцій, поміщених у фармацевтично прийнятну упаковку.

11. Спосіб профілактики і лікування захворювання центральної нервової системи, патогенез якого пов'язаний з 5-HT<sub>6</sub> рецепторами, у людей і теплокровних тварин, за яким людині або тварині вводять у фармацевтично ефективній кількості сполуку загальної формули 1 або її фармацевтично прийнятну сіль та/або гідрат за будь-яким з пп. 1-7 або фармацевтичну композицію за п. 9 або 10.

12. Спосіб за п. 11, де захворювання, патогенез якого пов'язаний з 5-HT<sub>6</sub> рецепторами, вибране з групи, яка включає невралгічні розлади, нейродегенеративні захворювання, когнітивні захворювання, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, психічні розлади, шизофренію, гіпоксію-ішемію, гіпоглікемію, судорожні стани, мозкові травми, латиризм, бічний аміотрофічний склероз, ожиріння та інсульт.

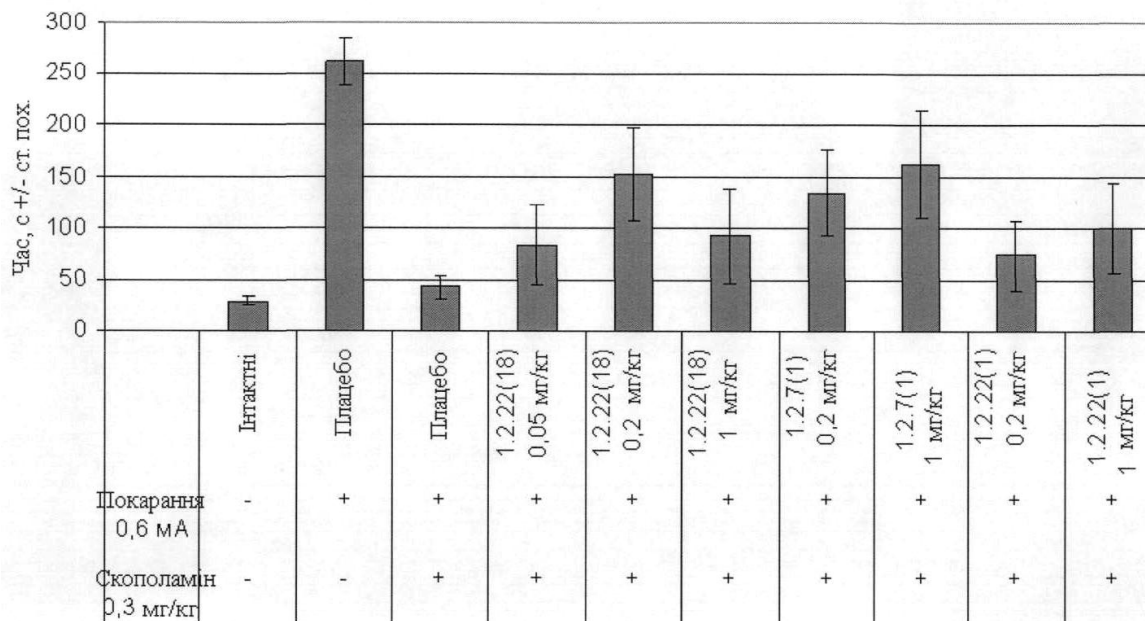


Fig.1

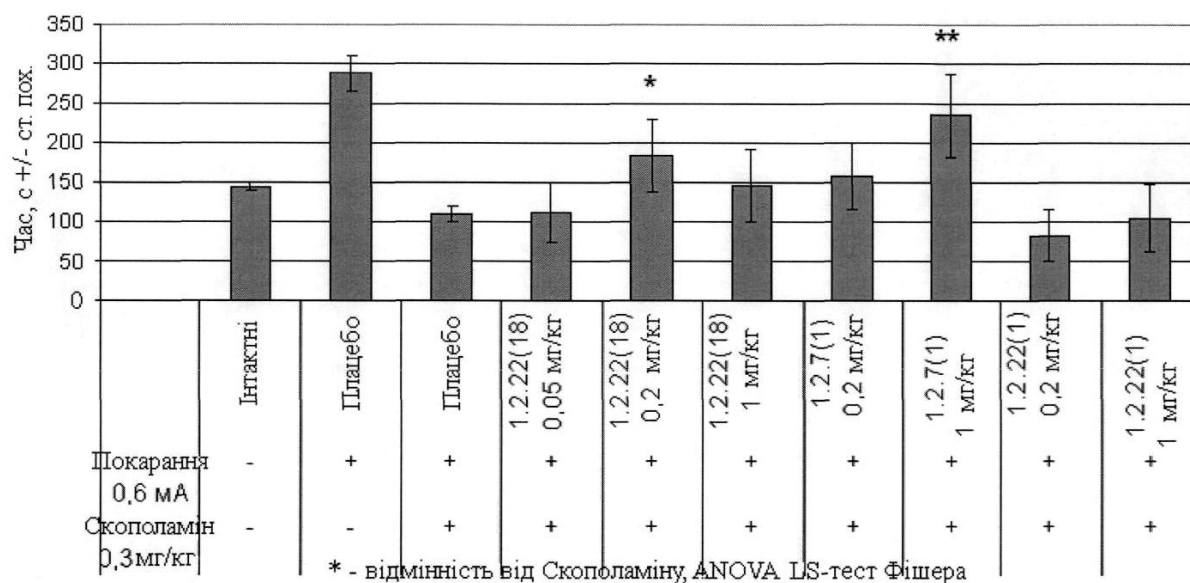


Fig.2

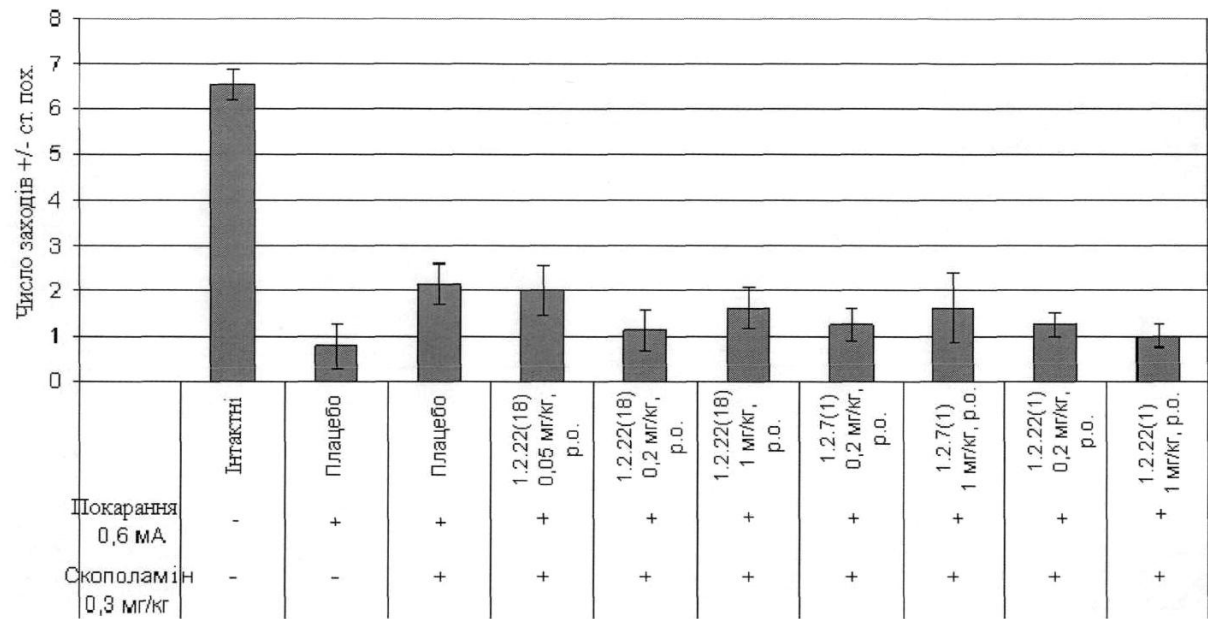
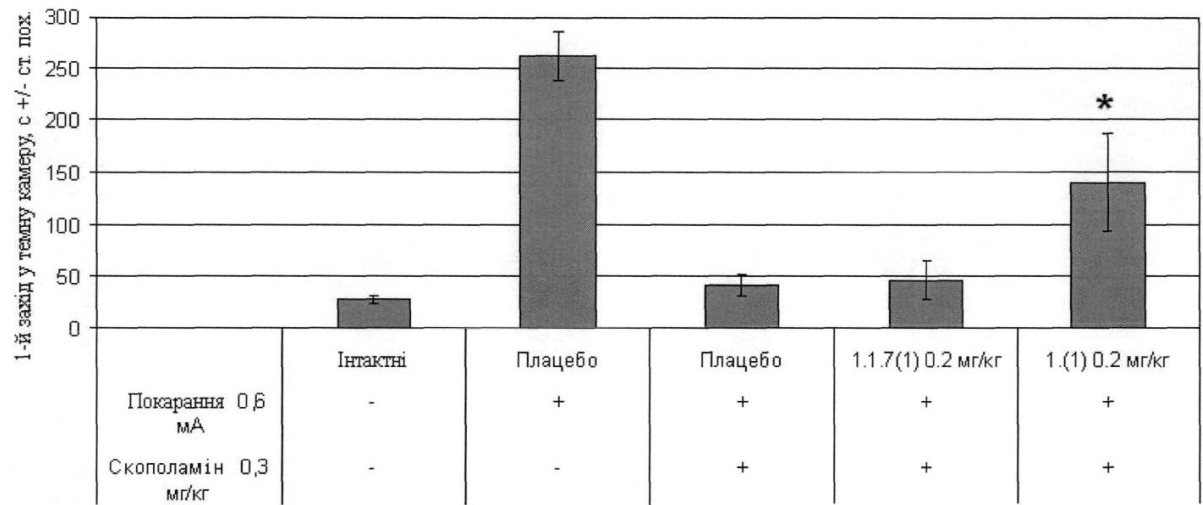


Fig.3



\* - відмінність від скополаміну, LS-тест Фішера (ANOVA)

Fig.4

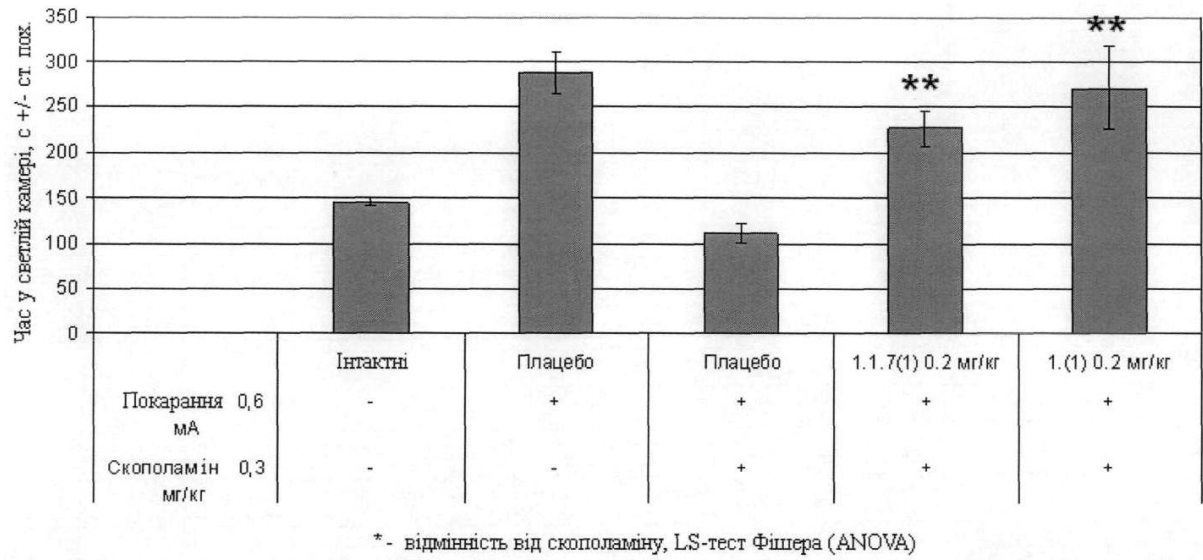


Fig.5

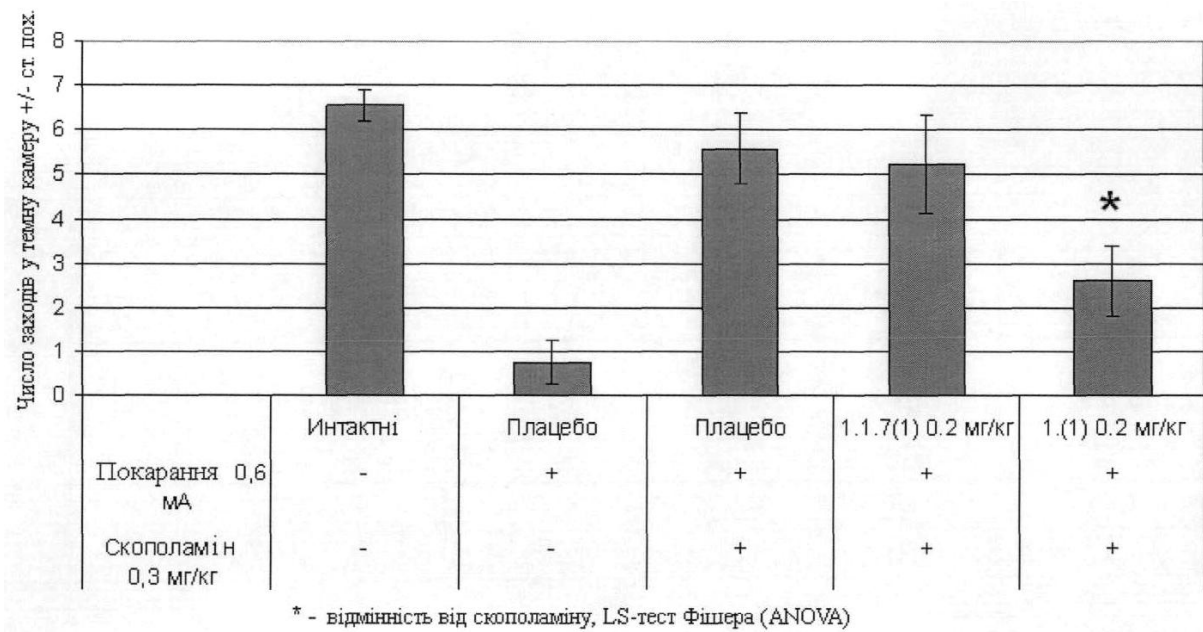


Fig.6

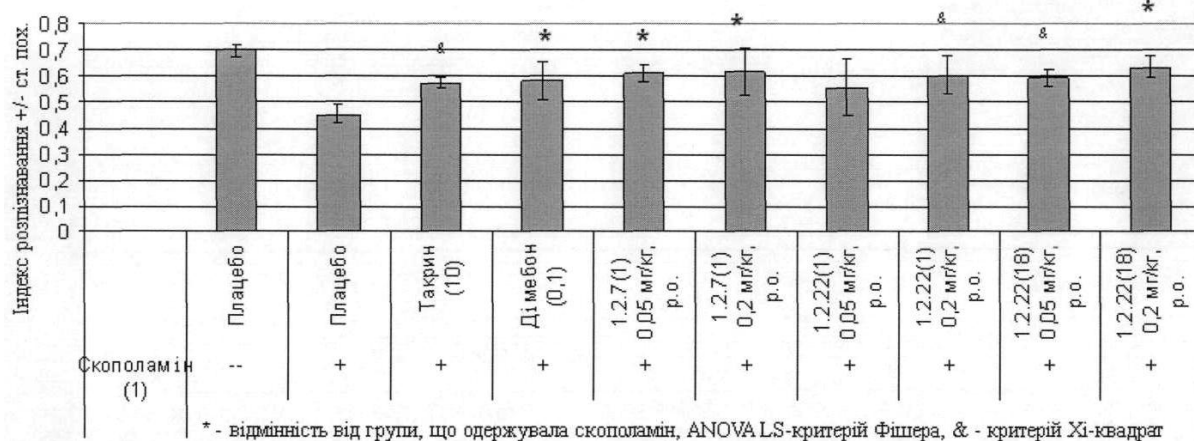


Fig.7

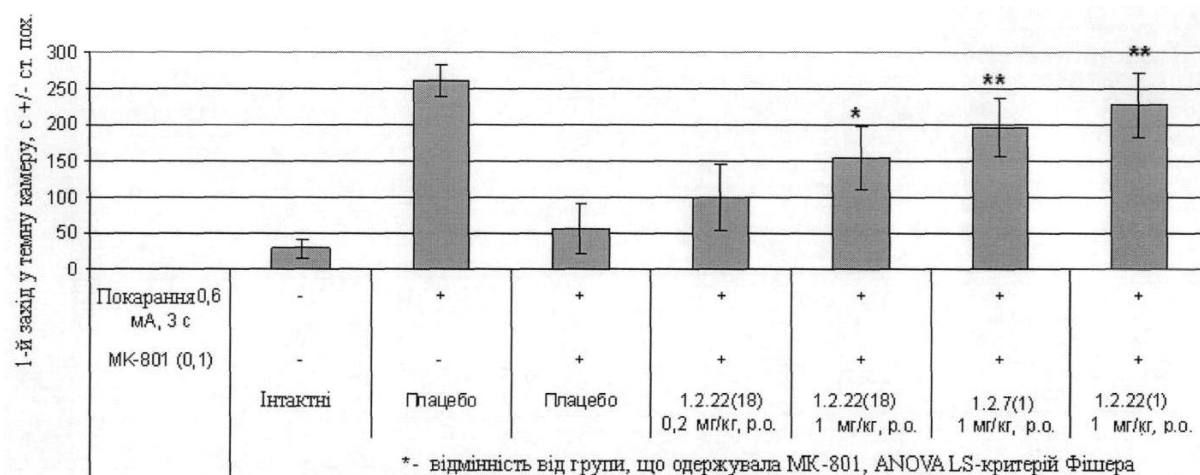


Fig.8

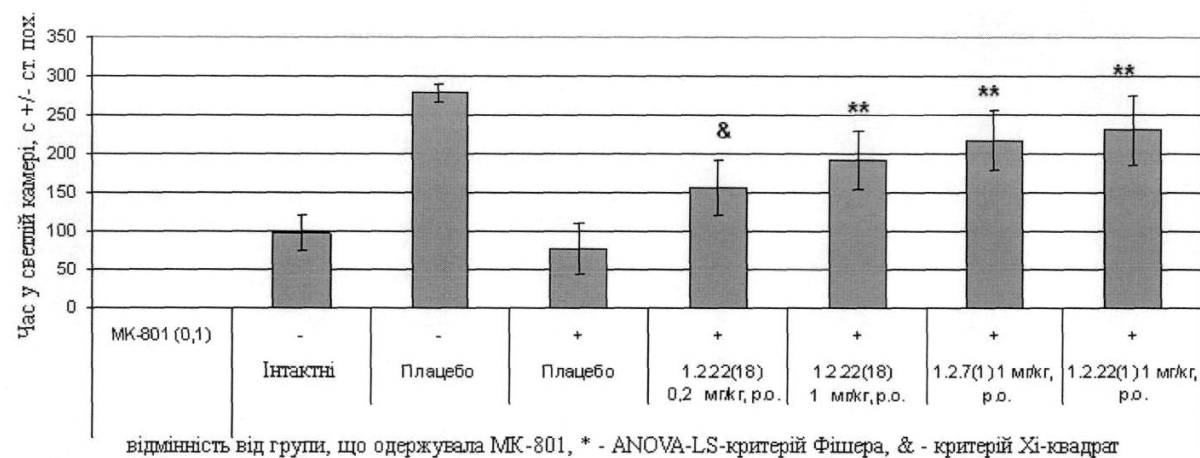
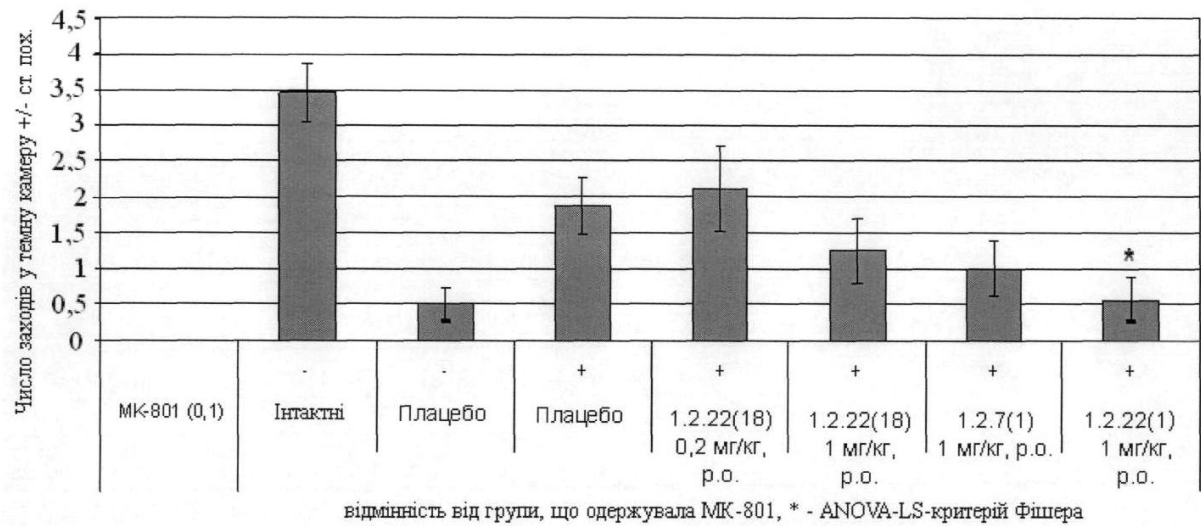
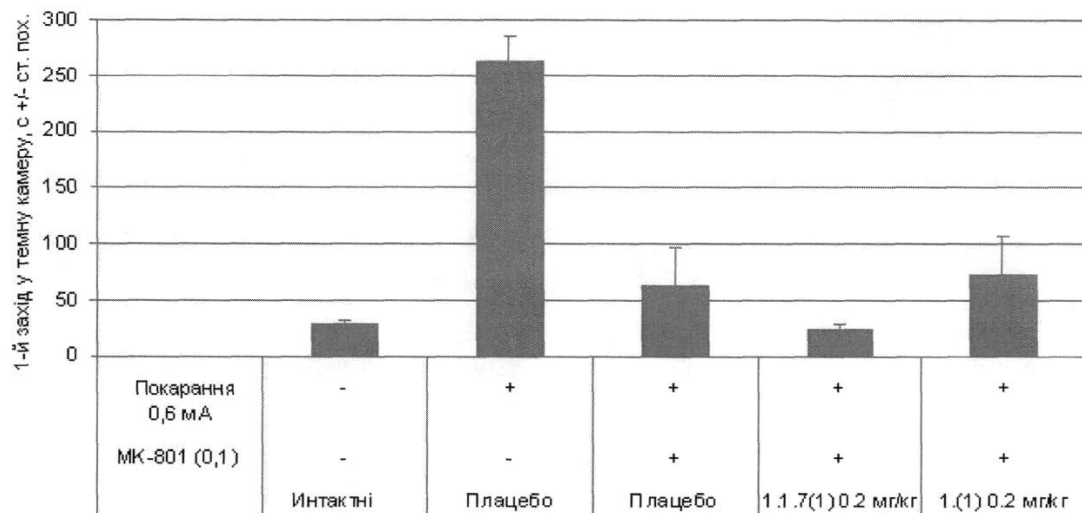


Fig.9

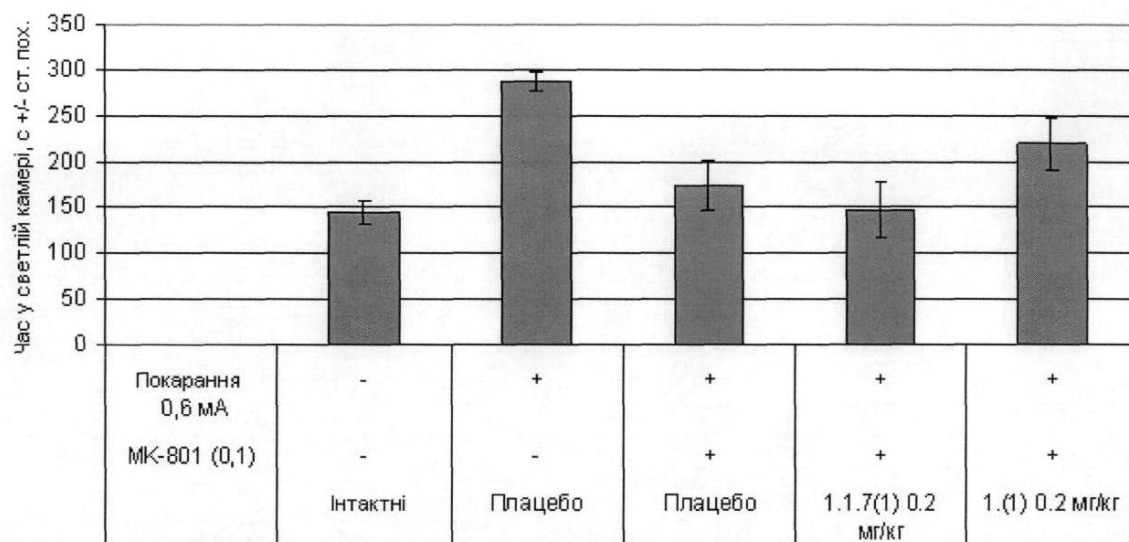




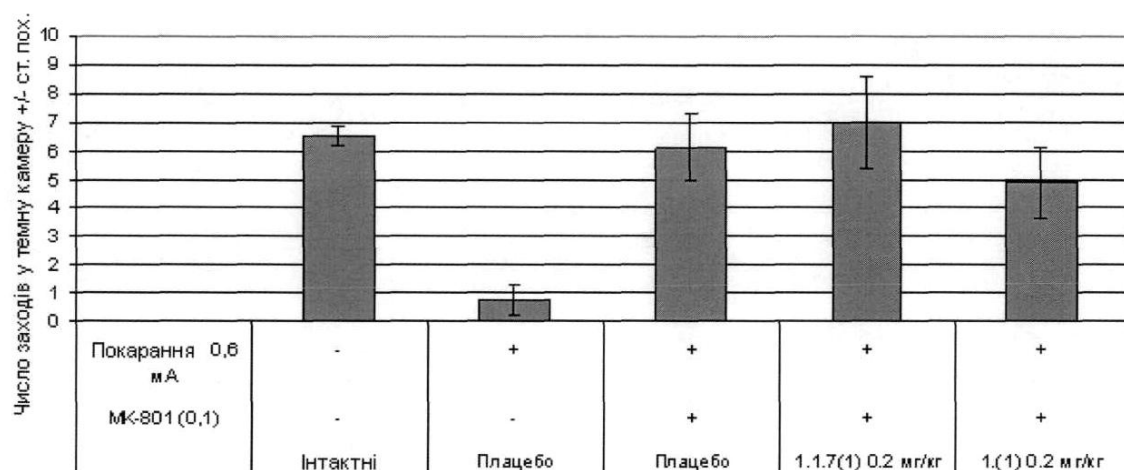
Фіг.10



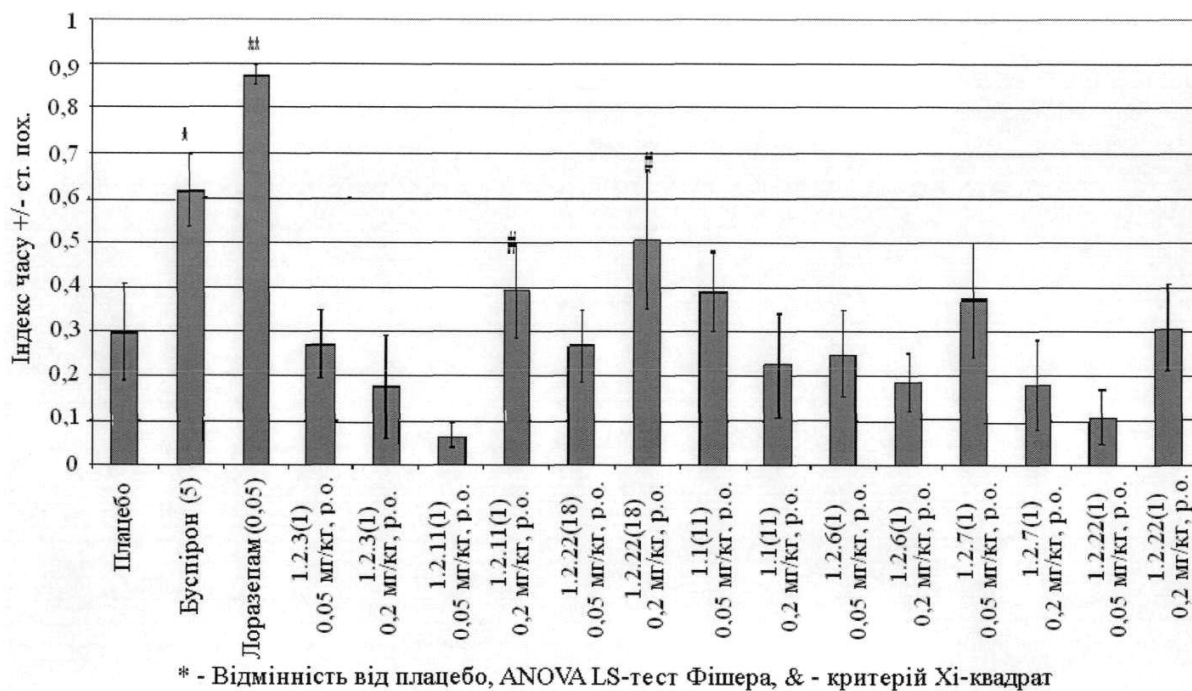
Фіг.11



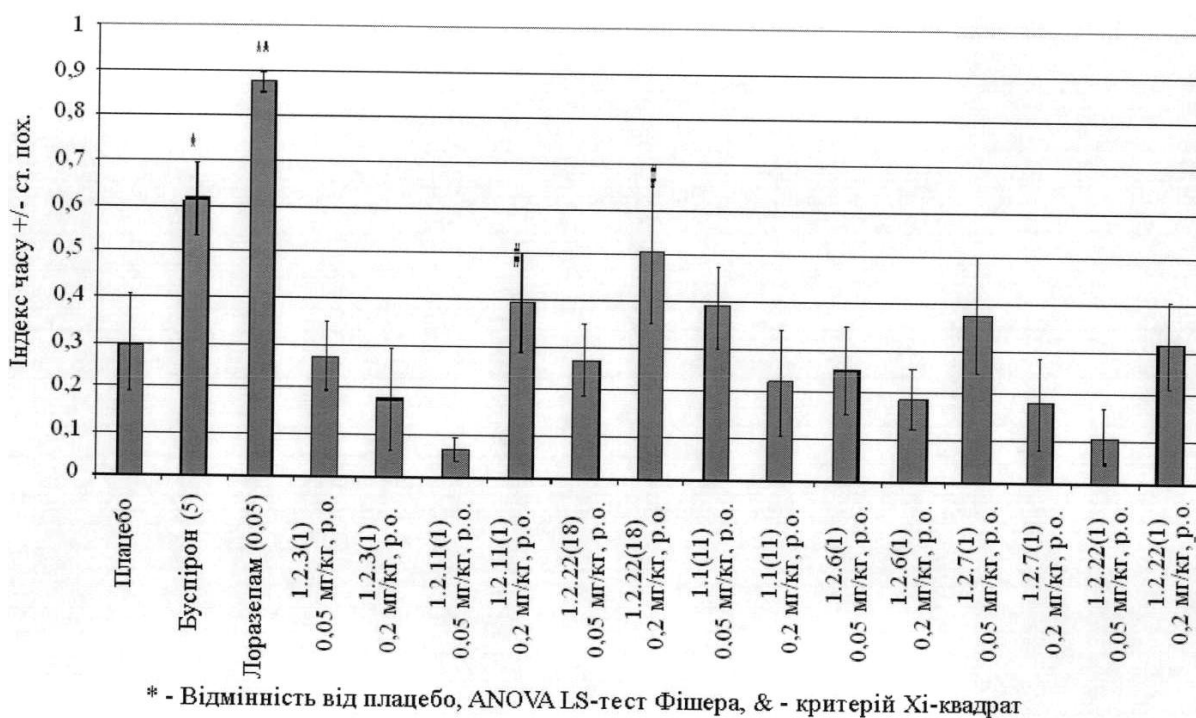
Фіг.12



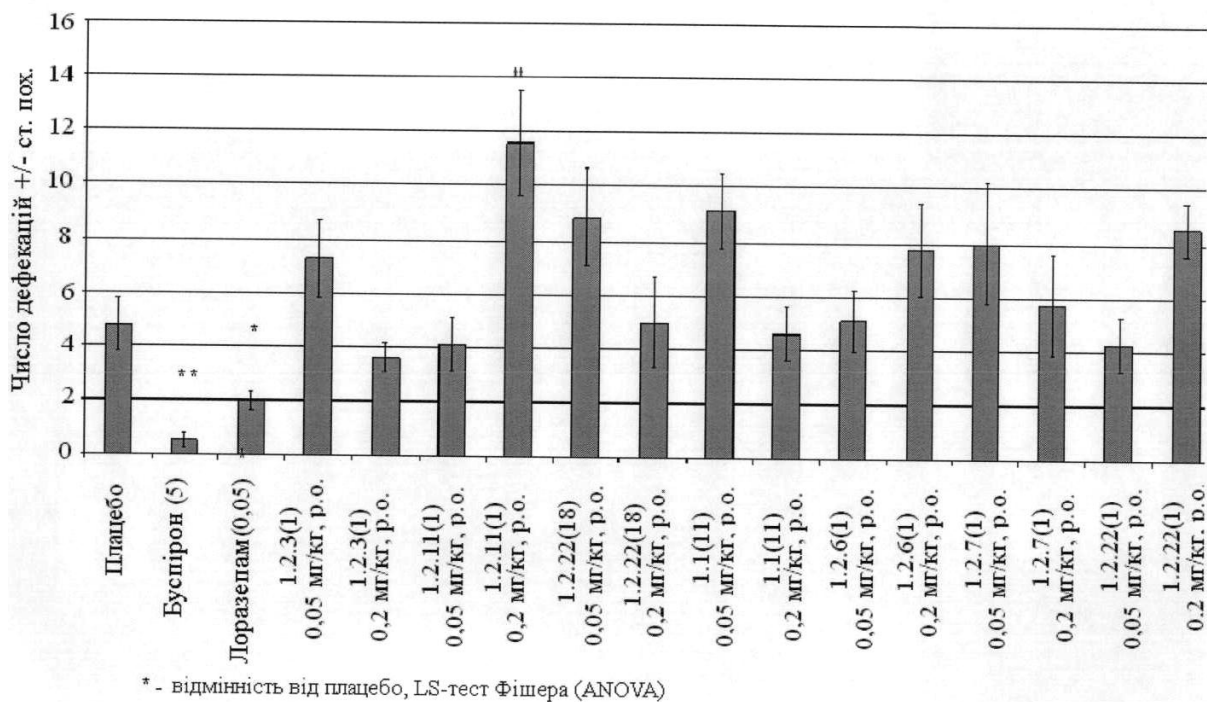
Фіг.13



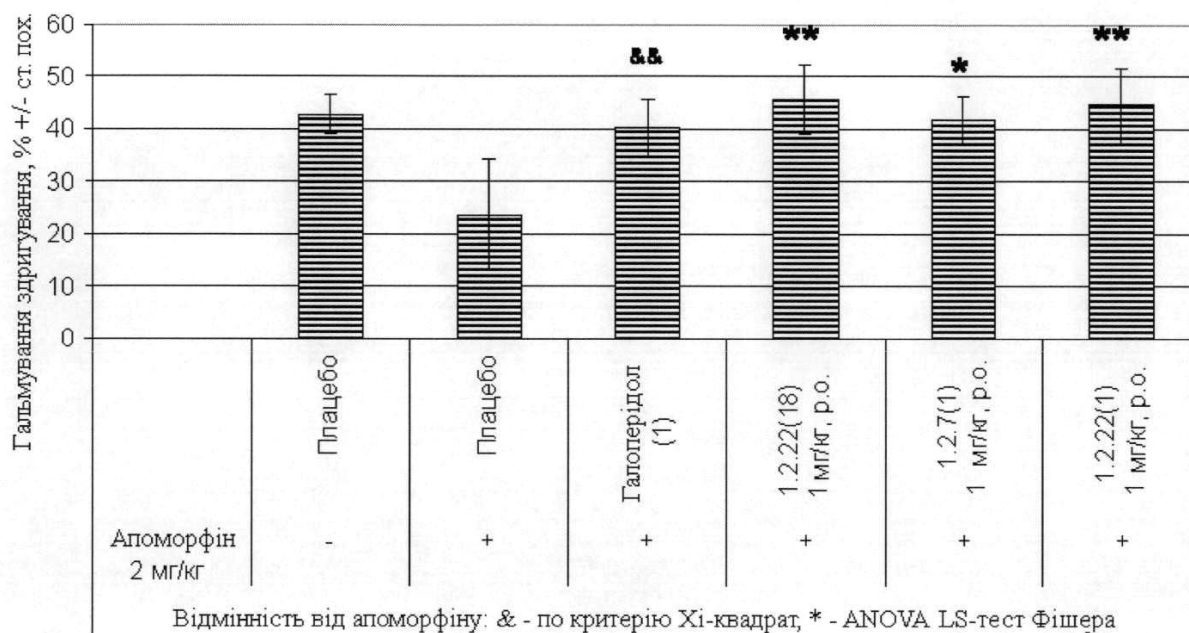
Фіг.14



Фіг.15



Фіг.16



Фіг.17

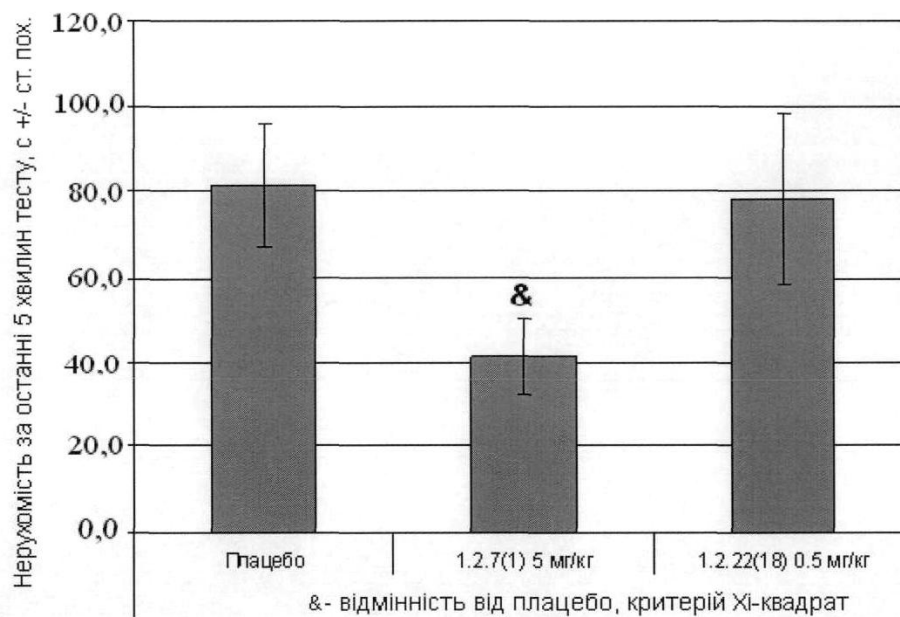


Fig.18

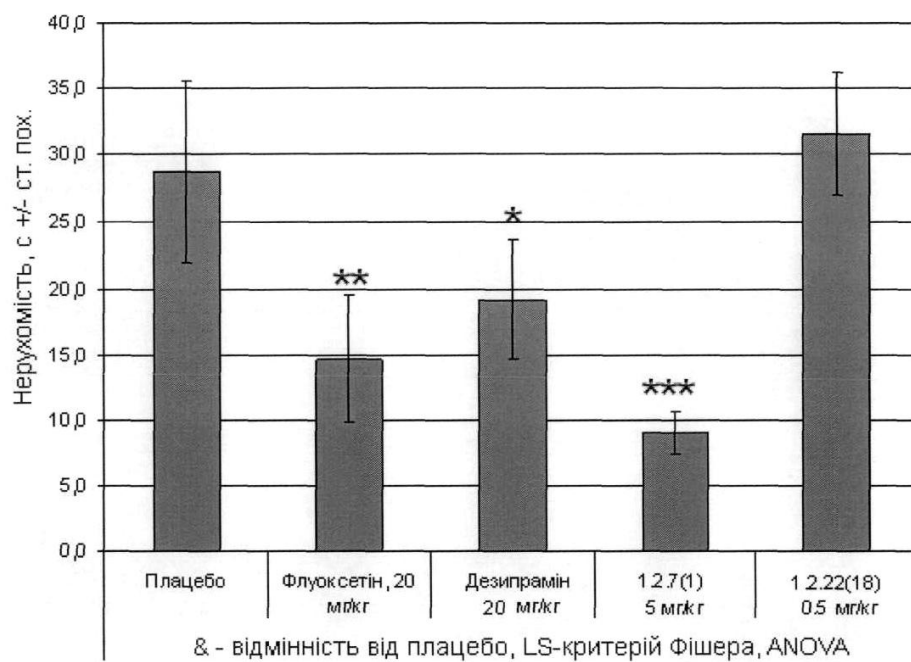


Fig.19

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601