



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 102844

(13) C2

(51) МПК

C07D 471/14 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 25/26 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2010 12570****(22)** Дата подання заявки: **30.04.2009****(24)** Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.08.2013****(31)** Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **2008117845****(32)** Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **07.05.2008****(33)** Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **RU****(41)** Публікація відомостей про заявку: **10.03.2011, Бюл.№ 5****(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: **27.08.2013, Бюл.№ 16****(86)** Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/RU2009/000208, 30.04.2009****(72)** Винахідник(и):**Іващенко Андрій Александровіч (RU),
Кисіль Володимир Михайлович (UA),
Савчук Ніколай Філіпповіч (RU),
Іващенко Александр Васильєвіч (US)****(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,
NV 89701, United States of America (US)****(74)** Представник:**Шмакова Нина Михайловна****(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

US 4072680 A, 07.02.1978

US 4066643 A, 03.01.1978

US 4066645 A, 03.01.1978

WO 2007147S83 A1, 27.12.2007

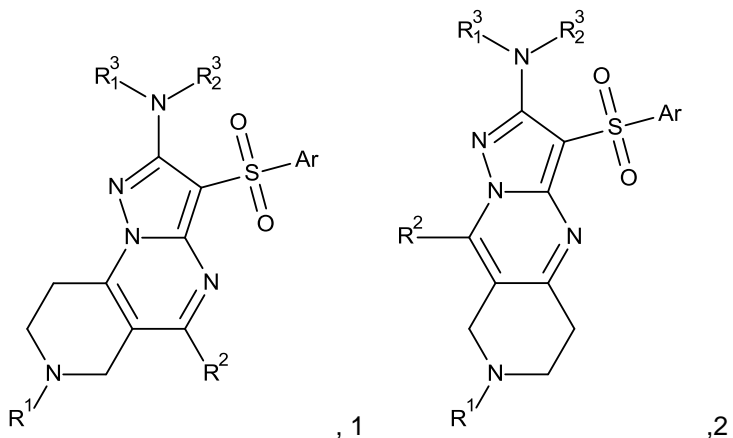
(54) 2-АМІНО-3-СУЛЬФОНІЛТЕТРАГІДРОПІРАЗОЛО[1,5-а]-ПІРИДОПІРИМІДИНИ - АНТАГОНІСТИ СЕРОТОНІНОВИХ 5-HT₆ РЕЦЕПТОРІВ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ**(57)** Реферат:

Даний винахід стосується антагоністів серотонінових 5-HT₆ рецепторів - нових 2-аміно-3-сульфоніл-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідинів і заміщених 2-аміно-3-сульфоніл-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-д]піримідинів, лікарських основ і фармацевтичних композицій, що містять лікарські основи у вигляді зазначених сполук, а також способу лікування та попередження розвитку різних захворювань центральної нервової

UA 102844 C2

системи (ЦНС) людей і тварин, патогенез яких пов'язаний з 5-HT₆ рецепторами, у том числі когнітивних і нейродегенеративних захворювань.

Запропоновано заміщені 2-аміно-3-сульфоніл-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піrido[4,3-е]піримідини загальної формули 1 і заміщені 2-аміно-3-сульфоніл-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,5-а]піrido[4,3-d]піримідини загальної формули 2 або їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати:



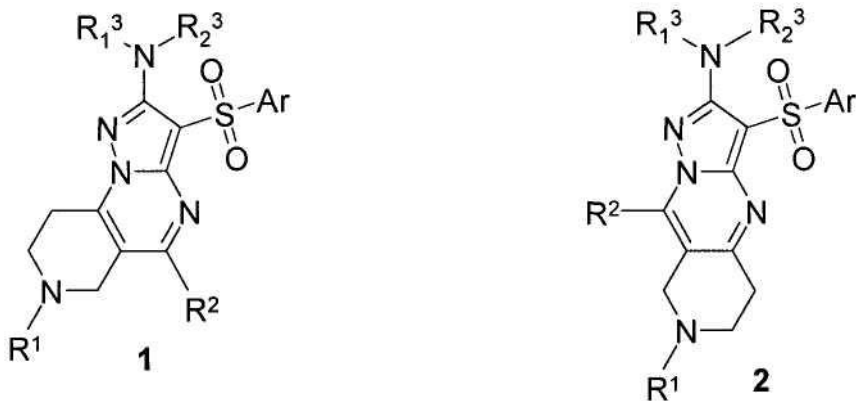
де: Ar є необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил;

R¹ є атом водню, необов'язково заміщений C₁-C₃алкіл, C₁-C₄алкілоксикарбоніл;

R² є атом водню, галогену або необов'язково заміщений C₁-C₃алкіл;

R¹³ і R²³ є необов'язково однакові атом водню, необов'язково заміщений C₁-C₃алкіл,

або R¹³ і R²³ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщений азагетероцикл.



Область техніки

Даний винахід відноситься до нових арилсульфоніл-азагетероциклічних сполук, до нових антагоністів серотонінових 5-HT₆ рецепторів, до нових лікарських основ, фармацевтичних композицій, готових лікарських форм і способів їх одержання. Більш конкретно, даний винахід відноситься до антагоністів серотонінових 5-HT₆ рецепторів -нових заміщених 2-аміно-3-сульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідинів і заміщених 2-аміно-3-сульфоніл-5,6,7,8-тетрагідро-піразоло [1,5-а]піридо[4,3-д]піримідинів, 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) людей і тварин, патогенез яких пов'язаний з 5-HT₆ рецепторами, у том числі когнітивних і нейродегенеративних захворювань.

Попередній рівень техніки

На підставі фармакологічного ефекту нових лікарських основ лежить їх здатність антагоністично взаємодіяти з серотоніновими 5-HT₆ рецепторами, що відіграють важливу роль для лікування захворювань ЦНС, зокрема, хвороби Альцгеймера (ХА), хвороби Хантінгтона, шизофренії, інших нейродегенеративних захворювань, когнітивних розладів і ожиріння.

Використання ефективних і селективних антагоністів серотонінових 5-HT₆ 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-HT₆ 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, до того, головним чином в ділянках головного мозку, що відповідають за навчання і пам'ять [Ge'rard C, Martres M.-P., Lefe'vre K., Miquel M.-C, Verge' D., Lanfumey L., Doucet E., Hamon M., El Mestikawy S. Immuno-localisation of serotonin 5-HT₆ 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-HT₆ 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-HT₆ рецепторів у формуванні нормальної або «патологічної» пам'яті. У великій кількості сучасних робіт показано, що блокування 5-HT₆ рецепторів призводить до значного посилення консолідації пам'яті в різних тваринних моделях навчання-запам'ятовування-відтворювання [Foley A.G., Murphy K.J., Hirst W.D., Gallagher H.C., Hagan J.J., Upton N., Walsh F.S., Regan C.M. The 5-HT(6) receptor antagonist SB-271046 reverses scopolamine-disrupted consolidation of a passive avoidance task and ameliorates spatial task deficits in aged rats. Neuropsychopharmacology. 2004; 29:93-100. Riemer C, Borroni E., Levet-Trafit B., Martin J.R., Poli S., Porter R.H., Bos M. Influence of the 5-HT₆ receptor on acetylcholine release in the cortex: pharmacological characterization of 4-(2-bromo-6-pyrrolidin-ylpyridine-4-sulfonyl)phenylamine, a potent and selective 5-HT₆ receptor antagonist. J. Med. Chem. 2003; 46:1273-1276. King M.V., Woolley M.L., Topham I.A., Sleight A.J., Marsden C.A., Fone K.C. 5-HT₆ receptor antagonists reverse delay-dependent deficits in novel object discrimination by enhancing consolidation 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-HT₆ 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-HT₆ 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-HT₆ 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-HT₆ 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

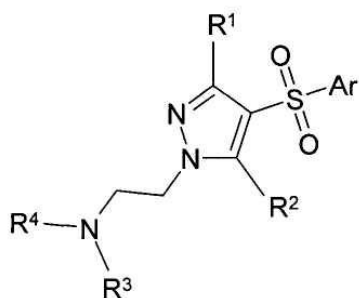
Антагоністи 5-HT₆ рецепторів як лікарські кандидати

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	Biovitram	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

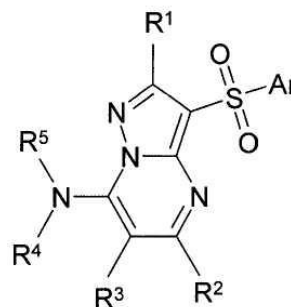
Ще однією привабливою властивістю антагоністів 5-HT₆ рецепторів є їх здатність пригнічувати апетит, що може призвести до створення на їх основі принципово нових засобів для зниження надмірної ваги й ожиріння [Vicker S.P., Dourish C.T. Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity. Curr. Opin. 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-HT₆ receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. Drug Disc. Today. 2006; 11:283-299. Davies S.L. Drug discovery targets: 5-HT₆ receptor. Drug Future. 2005; 30:479-495], його механізм заснований на придушенні антагоністами 5-HT₆ 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-HT₆ receptors. Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord. 2004; 3:59-79]. В даний час два антагоніста 5-HT₆ 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-HT₆ рецепторів є оригінальним і перспективним підходом до створення нових лікарських засобів для лікування широкого кола невралгічних і нейродегенеративних захворювань і когнітивних розладів.

У літературі є значна кількість публікацій, присвячених різним біологічно активним сульфонілпохідним азатетрациклам, в тому числі лігандам серотонінових рецепторів. Так, наприклад, відомі заміщені 1-(2-аміноетил)-4-арилсульфоніл-піразоли загальної формули A1, як ліганди серотонінових 5-HT_{2c} рецепторів [WO 2003057674 A1] та 7-аміно-3-сульфоніл-піразоло[1,5-a]піримідини A2, як антагоністи серотонінових 5-HT₆ рецепторів [EP 941994 A1, 1999]



A1



A2

A1: Ar = алкіл, арил; R^1 і R^2 = H, OH, алкіл, алкокси; R^3 і R^4 = H, алкіл, арил.

A2: Ar = арил, гетероциклі; R^1 = H, алкіл, алкілтіо; R^2 = H, алкіл, галоген; R^3 = H, алкіл, гідроксиалкіл; R^4 і R^5 = H; NR^4R^5 = піперазиніл.

З метою розробки нових високоефективних нейропротекторних лікарських препаратів авторами даного винаходу виконані широкі дослідження у ряду заміщених 3-сульфоніл-піразоло[1,5-а]піrido-піримідинів, в результаті чого знайдено нові лікарські основи, що являють собою антагоністи 5-HT₆ рецепторів.

Розкриття винаходу

Нижче наведено визначення термінів, які використані в опису 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.

«Азагетероцикл» означає ароматичну або неароматичну, моноциклічну або поліциклічну систему, що містить у циклі, принаймні, один атом азоту. Азагетероцикл може мати один або більше «замісників циклічної» системи.

«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 $R_k^a R_{k+1}^a N^-$, $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)-$, $R_k^a R_{k+1}^a NC(=S)-$, $R_k^a R_{k+1}^a NSO_2^-$, де R_k^a і R_{k+1}^a 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_k^a і R_{k+1}^a разом з атомом N, з яким вони пов'язані, утворюють через R_k^a і R_{k+1}^a 4-7 членний гетероцикліл або гетероцикленіл. Кращими алкільними групами є метил, трифторметил, циклопропілметил, циклопентилметил, 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 $R_k^a R_{k+1}^a N^-$, $R_k^a R_{k+1}^a NC(=O)-$, 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.

«Алкілоксикарбоніл» означає алкіл-О-C(=O) групу, в якій алкіл визначений у цьому розділі. Кращими алкілоксикарбонільними групами є метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-бутоксикарбоніл, ізопропілоксикарбоніл, бензилкарбоніл і фенетілкарбоніл.

«Аміногрупа», означає $R_k^a R_{k+1}^a N^-$ групу, заміщену або незаміщену «замісником аміногрупи» R_k^a і R_{k+1}^a , значення яких визначено в даному розділі, наприклад, аміно (H₂N-), метиламіно, диетиламіно, піролідін, морфолін, бензиламіно або фенетіламіно.

«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.

«Антидепресант» означає лікарський засіб, призначений для лікування депресії.

«Антипсихотик» означає лікарський засіб, призначений для лікування психічних захворювань.

«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 анований з неароматичною циклічною системою або гетероциклом.

«Арилсульфоніл» означає арил-SO₂- групу, в якій значення арил визначено в даному розділі.

«Галоген» означає фтор, хлор, бром і йод. Кращими є фтор, хлор і бром.

«Гетероарил» означає ароматичну моноциклічну або поліциклічну систему, що містить від 5 до 14 атомів вуглецю, переважно від 5 до 10 атомів вуглецю, в якій один або більше атомів вуглецю заміщені гетероатомом або гетероатомами, такими як нітроген, сульфур або кисень. Приставка «аза», «окса» або «тіа» перед «гетероарил» означає наявність у циклічній системі атома азоту, атома кисню або атома сірки, відповідно. Атом азоту, що знаходиться у гетероарилі, може бути окисленим до N-оксиду. Гетероарил може мати один або декілька «замісників циклічної системи», які можуть бути однаковими або різними. Представниками гетероарилів є піроліл, фураніл, тієніл, піридил, піразиніл, піримідиніл, ізооксазоліл, ізотіазоліл, тетразоліл, оксазоліл, тіазоліл, піразоліл, фуразаніл, тріазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, піридазиніл, хіноксалініл, фталазініл, імідазо[1,2-а]піридиніл, імідазо[2,1-б]тіазоліл, бензофуразаніл, індоліл, азаіндоліл, бензімідазоліл, бензотіазеніл, хінолініл, імідазоліл, тієнопіридил, хіназолініл, тієнопіримідиніл, піролопіридил, імідазопіридил, ізохінолініл, бензоазаіндоліл, 1,2,4-триазиніл, тієнопіроліл, фуропіроліл та ін.

«Депресія» означає велику депресію; епізодичну, хронічну та рецидивну форми великої депресії; дістимічний розлад (дістимії); циклотимію; афективні розлади; синдром сезонного афективного розладу; біполярні розлади, включаючи біполярні розлади I та II типу, а також інші депресивні розлади і стани. Термін депресія означає також депресивні стани, які супроводжують хворобу Альцгеймера, васкулярну деменцію; розлади настрою, індуковані алкоголем і речовинами; шизоафективні розлади депресивного типу, розлад адаптації. Крім того, депресія включає депресивні стани онкологічних хворих; при хворобі Паркінсона; депресію після інфаркту міокарда; депресію безплідних жінок; педіатричну депресію; післяпологову депресію; а також інші депресивні стани, що супроводжують соматичні, невралгічні та інші захворювання.

«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.

«Замісник аміногрупи» означає замісник, приєднаний до аміногрупи. Замісник аміногрупи є водень, алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, ацил, ароїл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, гетероарилсульфоніл, алкіламінокарбоніл, ариламінокарбоніл, гетероариламінокарбоніл, гетероцикліламінокарбоніл, алкіламініотіокарбоніл, ариламініотіокарбоніл, гетероариламініотіокарбоніл, гетероцикліламініотіокарбоніл, анований гетероарилциклоалкеніл, анований гетероарилциклоалкіл, анований гетероарилгетероцикленіл, анований гетероарилгетероцикліл, анований арилциклоалкеніл, анований арилциклоалкіл, анований арилгетероцикленіл, анований арилгетероцикліл, алкоксикарбонілалкіл, аралкоксикарбонілалкіл, гетероаралкілоксикарбонілалкіл.

«Заміщена аміногрупа» означає R_k^aR_{k+1}^aN- групу, в якій R_k^a і R_{k+1}^a являють собою замісники аміногрупи, значення яких визначено в даному розділі.

«Когнітивні розлади або порушення когнітивних функцій» (cognitive disorder) означає порушення (ослаблення) розумових можливостей, що включають увагу, пам'ять, мислення, пізнання, навчання, мовні, розумові, виконавчі та творчі здібності, орієнтацію в часі та просторі, зокрема, когнітивні розлади, що пов'язані з хворобами Альцгеймера, Паркінсона і Хантінгтона; старече недоумство; вікові розлади пам'яті (age-associated memory impairment, AAMI); дисметаболическі енцефалопатії; психогенні порушення пам'яті; амнезія; амнестичні розлади; транзиторна глобальна амнезія; дисоціативна амнезія; васкулярна деменція; легкі (або помірні) когнітивні порушення (mild cognitive impairment, MCI); синдром порушення уваги з гіперактивністю (attention deficit hyperactivity disorder, AD/HD); когнітивні порушення, які супроводжують психотичні захворювання, епілепсію, делірій, аутизм, психози, синдром Дауна, біполярні розлади та депресію; СНІД-асоційована деменція; деменція при гіпотіреозі;

деменція, індукована алкоголем, речовинами, що викликають залежність, та нейротоксинами; деменція, що супроводжує нейродегенеративні захворювання, наприклад, мозочкову дегенерацію й аміотрофічний латеральний склероз; когнітивні розлади, що розвиваються при інсульті, інфекційних та онкологічних захворюваннях головного мозку, а також при черепно-мозкових травмах; порушення когнітивних функцій, що асоційовані з аутоімунними та ендокринними захворюваннями; та інші когнітивні розлади. «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).

«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.

«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.

«Нейродегенеративне захворювання» означає специфічний стан і захворювання, що характеризується пошкодженням та первинної загибеллю популяцій нервових клітин в певних областях центральної нервової системи. Нейродегенеративні захворювання включають, але не обмежують, хвороби Альцгеймера і Паркінсона; хворобу (хорею) Хантінгтона; розсіяний склероз; мозочкову дегенерацію; аміотрофічний латеральний склероз; деменцію з тільцями Леві; спинальну м'язову атрофію; периферичну нейропатію; губчастий енцефаліт («коров'ячий сказ», Creutzfeld-Jakob Disease); СНІД-асоційовану деменцію; мультиінфарктну деменцію; лобово-скроневу деменцію; лейкоенцефалопатію (хвороба зникаючої білої речовини); хронічні нейродегенеративні захворювання; інсульт; ішемічне, реперфузійне та гіпоксичне пошкодження мозку; епілепсія; церебральна ішемія; глаукома; черепно-мозкова травма; синдром Дауна; енцефаломієліт; менінгіт, енцефаліт; нейробластома; шизофренія; депресія. Крім того, нейродегенеративні захворювання включають патологічні стани та розлади, що розвиваються при гіпоксії, зловживанні речовинами, що викликають залежність, при дії нейротоксинів, інфекційних та онкологічних захворюваннях головного мозку, а також нейрональні пошкодження, асоційовані з аутоімунними та ендокринними захворюваннями; та інші нейродегенеративні процеси.

«Необов'язково заміщений радикал або група» означає радикал або групу без замісників або що містить один або декілька замісників.

«Ноотропи» або «ноотропіки», вони ж нейрометаболічні стимулятори - речовини, що приймають для поліпшення розумових здібностей.

«Психічні розлади» (психічні захворювання) - це хвороби або хворобливі стани, пов'язані з порушенням та/або розладом психіки. Психічні розлади уключають афективні розлади (біполярні афективні розлади, велика депресія, гіпоманія, мала депресія, маніакальний синдром, синдром Котара, циклотимія, шизоафективний розлад, тощо); інтелектуально-мнестичні розлади, манії (гіпоманія, графоманія, клептоманія, магазиноманія, манія переслідування, мономанії, порнографоманія, еротоманія та ін.); розлад множинної особистості, аменцію, білу гарячку, марення, маревний синдром, галюцинаторний синдром, галюцинації, галюциноз, гоміцидоманію, делірій, ілюзію, кверулянтство, клінічну лікантропію, макропсію, маніхейське марення, мікропсію, наркоманію, нервову анорексію, онейроїдний синдром, параноїд, параною, парафренію, псевдогалюцинації, психоз, синдром Котара, шизоафективний розлад, шизотипічний розлад, шизофренію, шизофреноподібний розлад, шизофреноморфний розлад (синдром Шребера, Даніель Пауля); фобії (агарофобію, арахнофобію, аутофобію, вермінофобію, гідрозофобію, гідрофобію, демофобію, зоофобію, канцерофобію, клаустрофобію, клімакофобію, ксенофобію, мізофобію, радіофобію, світлобоязнь, сколіцефобію, худобофобію, соціофобію, тетрафобію, трискаїдекафобію, еротофобію); алкогольні психози, алкогольний палімпсест, аллотріофагію, афазію, графоманію, дисоціативні фуги, дисоціативні розлади, дисфорії, інтернет-залежності, іпохондрію, істерію, копрофемію, манію переслідування, меланхолію, мізантропію, обсеію, панічні атаки, синдром Аспергера, синдром Капгра, синдром Мюнхгаузена, синдром Ретта, синдром Фреголі, синдром дефіциту уваги та гіперактивності, синдром нав'язливих станів, синдром наслідків хронічної наркотизації, синдром психічного

автоматизму, синдром раннього дитячого аутизму, божевілля, тафофілію, тривожні стани, синдром Хікікоморі, еротографоманію та ін.

«Психотичні захворювання» - це всі види шизофренії; шизофреноподібні захворювання; шизотипічні розлади; шизоафективні розлади, уключаючи біполярний і депресивний типи; маренні розлади, уключаючи марення відносин, переслідування, величі, ревнощів, еротоманії, а також іпохондричне, соматичне, змішане та недиференційоване марення; короточасні психотичні розлади; індуковані психотичні розлади; психотичні розлади, що індуковані речовинами; а також інші психотичні розлади.

«Рецептори» (від латинського *receptare* - отримувати, дізнаватися) являють собою біологічні макромолекули, розташовані на цитоплазматичній мембрані клітини або внутрішньоклітинно, здатні специфічно взаємодіяти з обмеженим набором фізіологічно активних речовин (лігандів) і трансформувати сигнал про цю взаємодію в певну клітинну відповідь.

«Сульфоніл» означає $R-SO_2-$ групу, в якій R являє собою алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, анелований гетероарилциклоалкеніл, анелований гетероарилциклоалкіл, анелований гетероарилгетероцикліл, анелований гетероарилгетероцикліл, анелований арилциклоалкеніл, анелований арилциклоалкіл, анелований арилгетероцикліл, анелований арилгетероцикліл, значення яких визначено в даному розділі.

«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.

«Тривожні розлади» (anxiety) означають генералізовану (неконкретне) тривогу; гостре неконтрольоване занепокоєння; панічне захворювання; фобії, наприклад, агорафобія (сильна боязнь людних місць) або соціальну фобію (сильний страх приниження перед іншими людьми) або будь-яку конкретну фобію (сильну боязнь конкретних предметів, тварин або ситуацій, у вигляді боязні висоти, медичних процедур, ліфтів, відкритого простору і т. ін.); нав'язливі стани (обсесивно-компульсивний розлад); посттравматичний стресовий розлад і гострий стресовий розлад. Крім того, до тривожних розладів відносяться тривожні стани, що індуковані алкоголем або речовинами; тривога при розладах адаптації, а також змішані форми тривожних розладів і депресії.

«Фармацевтична композиція» позначає композицію, що містить сполуку формули I 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, лубриканти, 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, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, а також суміші цих речовин. Захист від дії мікроорганізмів може бути забезпеченим 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 забезпеченою 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 етилолеат). 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. 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. «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

5 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,

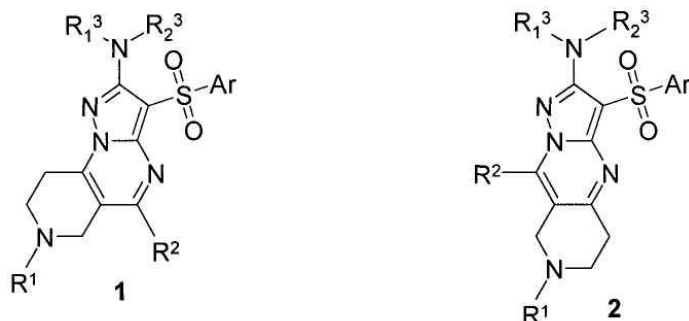
10 етансульфонати, бензолсульфонати, сульфамати та до них подібні. (Детальний опис властивостей таких солей дано у Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19.). Солі заявлених кислот також можуть бути спеціально одержані реакцією очищеної кислоти з відповідною основою, при цьому можуть бути синтезовані солі металів та амінів. До металевих відносяться солі натрію, калія, кальцію, барію, цинку, магнію, літію та алюмінію,

15 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

20 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 сполуки - заміщені 2-аміно-3-сульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідини загальної формули 1 і заміщені 2-аміно-3-сульфоніл-5,6,7,8-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-д]піримідини загальної формули 2 або їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати.

30

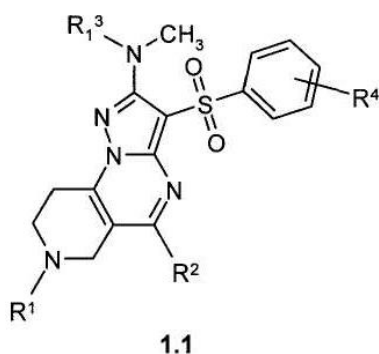


де: Ar є необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил; R¹ є атом водню, необов'язково заміщений C₁-C₃ алкіл, C₁-C₄алкілоксикарбоніл; R² є атом водню, галогену або необов'язково заміщений C₁-C₃ алкіл; R³ і R³ є необов'язково однакові атом водню, необов'язково заміщений C₁-C₃ алкіл, або R³ і R³ разом з атомом азоту, з яким вони пов'язані, утворюють необов'язково заміщений азаетероцикл.

35

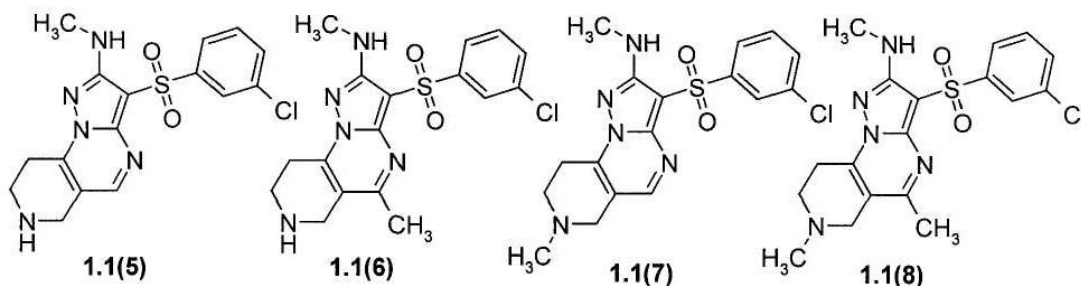
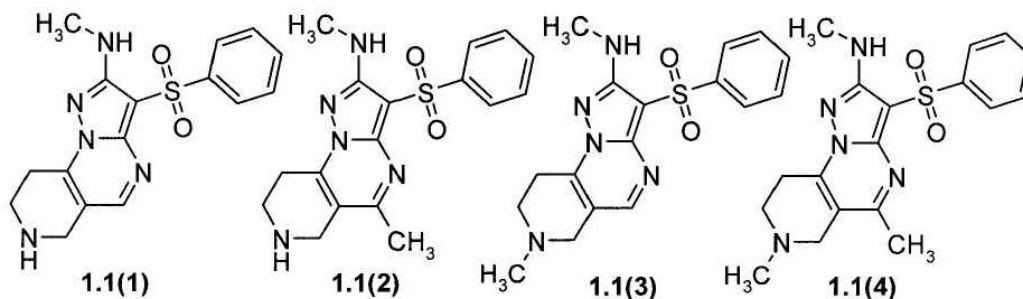
Найкращими новими сполуками є заміщені 2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідини загальної формули 1.1 або їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати.

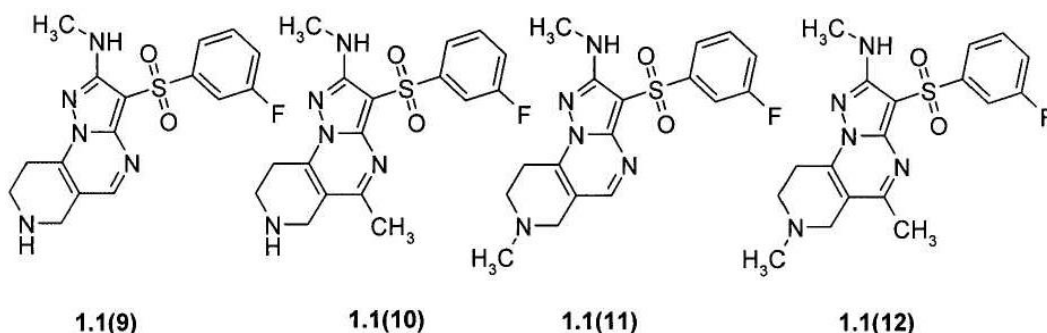
40



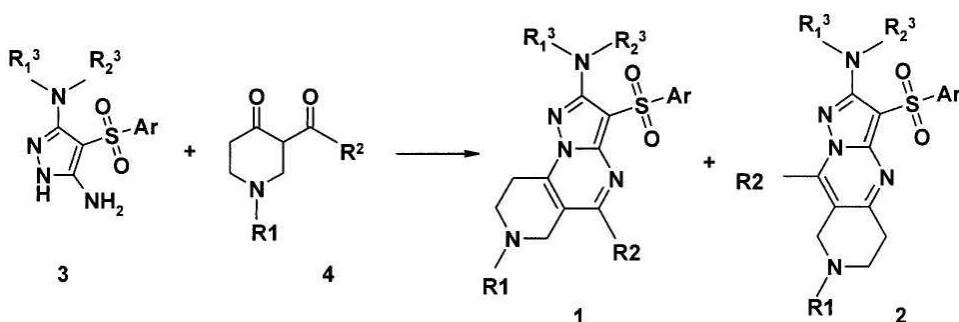
де: R^1 , R^2 і R^3 мають вищевказане значення; R^4 є атом водню, один або два необов'язково однакові атоми галогену, необов'язково заміщений C_1 - C_3 алкілом гідроксил.

- 5 Найкращими новими сполуками є 2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(1), 2-метиламіно-5-метил-3-фенілсульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(2), 2-метиламіно-7-метил-3-фенілсульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(3), 2-метиламіно-5,7-диметил-3-фенілсульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(4), 2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(5), 2-метиламіно-5-метил-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(6), 2-метиламіно-7-метил-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(7), 2-метиламіно-5,7-диметил-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(8), 2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(9), 2-метиламіно-5-метил-3-(3-фторфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(10), 2-метиламіно-7-метил-3-(3-фторфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(11), 2-метиламіно-5,7-диметил-3-(3-фторфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(12) або їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати.
- 20





Предметом даного винаходу є також спосіб одержування нових заміщених 2-аміно-3-сульфоніл-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо-піримідинів загальної формули 1 і 2 взаємодією 3-аміно-4-сульфоніл-2Н-піразолів загальної формули 3 з β-дикетонами загальної формули 4 з подальшим виділенням та/або поділянням сполук 1 і 2 за схемою, що наведена нижче.



де: Ar, R¹, R², R³₁ і R³₂ мають вищевказане значення.

Метою даного винаходу є також створення нових антагоністів серотонінових 5-HT₆ рецепторів.

Поставлена мета досягається антагоністами серотонінових 5-HT₆ рецепторів, що являють собою 2-аміно-3-сульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідини загальної формули 1 і 2-аміно-3-сульфоніл-5,6,7,8-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-д]піримідини загальної формули 2 або їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати.

Метою даного винаходу є створення нових «молекулярних інструментів» для вивчення особливостей фізіологічно активних сполук, що мають властивість інгібувати серотонінові 5-HT₆ рецептори.

Поставлена мета досягається антагоністами серотонінових 5-HT₆ рецепторів, що являють собою 2-аміно-3-сульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідини формули 1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12), 2-аміно-3-сульфоніл-5,6,7,8-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-д]піримідини загальної формули 2 або їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати.

Предметом даного винаходу є також лікарська основа для фармацевтичних композицій і готових лікарських форм, що являє собою, принаймні, один 2-аміно-3-сульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин формули 1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12), 2-аміно-3-сульфоніл-5,6,7,8-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-д]піримідин загальної формули 2 або їх фармацевтично прийнятну сіль та/або гідрат.

Предметом даного винаходу є також фармацевтична композиція, що взаємодіє з серотоніновими 5-HT₆ рецепторами, для лікування і попередження розвитку різних станів і захворювань ЦНС людей і теплокровних тварин, що містить фармацевтично ефективну кількість нової лікарської основи, що являє собою принаймні, один 2-аміно-3-сульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин формули 1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12) або 2-аміно-3-сульфоніл-5,6,7,8-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-д]піримідин загальної формули 2 або їх фармацевтично прийнятну сіль та/або гідрат.

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 змішуватися для виготовлення різноманітних форм, при цьому вони можуть уключати до свого складу традиційні фармацевтичні носії; наприклад, пероральні форми (такі, як таблетки, желатинові капсули, пігулки, розчини або суспензії); форми для ін'єкцій (такі, 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, змашувальні агенти, антисептичні агенти.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування нової фармацевтичної композиції змішенням з інертним наповнювачем та/або розріджувачем лікарської основи, що являє собою, принаймні, один 2-аміно-3-сульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин формули 1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12), 2-аміно-3-сульфоніл-5,6,7,8-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-(1)]піримідин загальної формули 2 або їх фармацевтично прийнятну сіль та/або гідрат.

Предметом даного винаходу є лікарський засіб у формі таблеток, капсул або ін'єкцій, поміщених у фармацевтично прийнятну упаковку, що містить лікарську основу, що являє собою, принаймні, один 2-аміно-3-сульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин формули 1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12) або 2-аміно-3-сульфоніл-5,6,7,8-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-д]піримідин загальної формули 2 або їх фармацевтично прийнятну сіль та/або гідрат, або фармацевтичну композицію, що містить цю лікарську основу, та призначений для лікування і попередження патологічних станів і захворювань ЦНС, патогенез яких пов'язаний з порушенням активації серотонінових 5-HT₆ рецепторів.

Відповідно до даного винаходу найкращим є лікарський засіб для профілактики і лікування когнітивних розладів і нейродегенеративних захворювань.

Відповідно до даного винаходу найкращим є лікарський засіб для профілактики і лікування хвороби Альцгеймера і хвороби Хантінгтона.

Відповідно до даного винаходу найкращим є лікарський засіб для профілактики і лікування психічних розладів і шизофренії.

Відповідно до даного винаходу найкращим є також лікарський засіб, що являє собою ноотроп для поліпшення розумових здібностей.

Відповідно до даного винаходу найкращим є лікарський засіб, що являє собою анксиолітик для профілактики і лікування тривожних станів та розладів.

Відповідно до даного винаходу найкращим є також лікарський засіб для профілактики і лікування ожиріння.

Предметом даного винаходу є також терапевтичний коктейль для профілактики і лікування різних захворювань, патогенез яких пов'язаний з серотоніновими 5-HT₆ рецепторами у тварин і людей, що містить лікарську основу загальної формули 1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12), 2 або їх фармацевтично прийнятну сіль, або нову фармацевтичну композицію або новий лікарський засіб, що містять цю нову лікарську основу.

Відповідно до даного винаходу найкращим є терапевтичний коктейль для профілактики і лікування невралгічних розладів, нейродегенеративних та когнітивних захворювань у тварин і людей, що містить лікарську основу загальної формули 1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12), 2 або її фармацевтично прийнятну сіль, або нову фармацевтичну композицію, що містить цю лікарську основу, або новий лікарський засіб, що містить нову лікарську основу.

Відповідно до даного винаходу найкращим є також терапевтичний коктейль для профілактики і лікування хвороби Альцгеймера, хвороби Хантінгтона, психічних розладів, шизофренії, тривожних станів та розладів, поліпшення розумових здібностей, гіпоксії-ішемії, гіпоглікемії, судорожних станів, мозкових травм, латризму, бічного аміотрофічного склерозу, ожиріння та інсульту, що містить лікарську основу загальної формули 1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12), 2 або її фармацевтично

прийнятну сіль, або нову фармацевтичну композицію, що містить цю лікарську основу, або новий лікарський засіб, що містить нову лікарську основу.

Терапевтичні коктейлі для профілактики і лікування різних захворювань, патогенез яких пов'язаний з серотоніновими 5-HT₆ рецепторами у тварин і людей, у тому числі невралгічних розладів, нейродегенеративних та когнітивних захворювань у тварин і людей, у тому числі для профілактики і лікування хвороби Альцгеймера, хвороби Хантінгтона, психічних розладів і шизофренії, гіпоксії-ішемії, гіпоглікемії, судорожних станів, мозкових травм, латризма, бічного аміотрофічного склерозу 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 ацетилхолінестерази (Такрин, Амірідін, Фізостигмін, Арісепт, Phenserine і т. ін.); естрогени (наприклад, Естрадіол); антагоністи NMDA-рецепторів (наприклад, Мемантін, Nemetexane); 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.

Відповідно до даного винаходу найкращим є терапевтичний коктейль для пониження надлишкової ваги та лікування ожиріння, що містить лікарську основу загальної формули 1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12), 2 або її фармацевтично прийнятну сіль, або нову фармацевтичну композицію, що містить цю основу, або новий лікарський засіб, що містить нову лікарську основу.

Терапевтичні коктейлі для пониження надлишкової ваги та лікування ожиріння поряд з лікарськими засобами за даним винаходом можуть уключати інші лікарські засоби, такі як анорексичні 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.

Предметом даного винаходу є також спосіб профілактики і лікування різних захворювань центральної нервової системи, патогенез яких пов'язаний з 5-HT₆ рецепторами у тварин і людей, що полягає у введенні теплокровній тварині або людині лікарської основи загальної формули 1, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12), 2 або її фармацевтично прийнятної солі, або нової фармацевтичної композиції, що містить цю основу, або нового лікарського засобу, що містить цю лікарську основу або нового терапевтичного коктейлю, що містить нову лікарську основу.

Лікарські засоби можуть вводитися перорально або парентерально, наприклад, внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньочеревно або місцево. Клінічне дозування фармацевтичної композиції або лікарського засобу, що містять лікарську основу загальної формули 1, 2 або її фармацевтично прийнятну сіль та/або гідрат, 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, 2 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).

Кращий варіант застосування винаходу

У прикладах, що наведені нижче, описано синтез антагоністів серотонінових 5-HT₆ рецепторів загальної формули 1, 2 та їх біологічні випробування. Приклади, що наведені нижче, демонструють, але не обмежують даний винахід.

Приклад 1. Загальний спосіб одержування заміщених 2-аміно-3-сульфоніл-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо-піримідинів загальної формули 1,2. Кип'ятять 0.005 мол амінопіразола 3 і 0.0055 мол відповідної дикарбонільної сполуки 4 у 5 мл оцтової кислоти протягом 4 годин. Одержаний розчин охолоджують. Осад, що випав, фільтрують, промивають метанолом і водою. У разі потреби продукт піддають перекристалізації з відповідного розчинника, або хроматографічної очистці, або хроматографічному поділянню. Вихідок 2-аміно-3-сульфоніл-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо-піримідинів загальної формули 1, 2 складає від 30% до 85%. У таблиці 2 наведені деякі приклади нових 2-аміно-3-сульфоніл-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо-піримідинів загальної формули 1, 2 і дані їх LCMS аналізів і ЯМР спектрів.

Таблиця 2. Заміщені 3-сульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідини загальної формули 1 і заміщені 3-сульфоніл-5,6,7,8-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піридо[4,3-d]піримідини загальної формули 2.


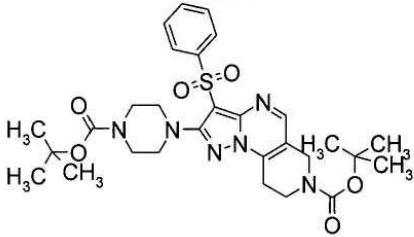

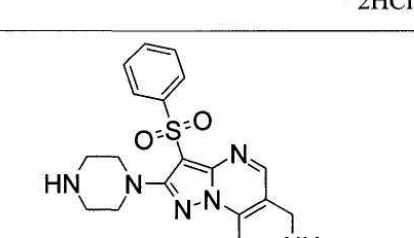
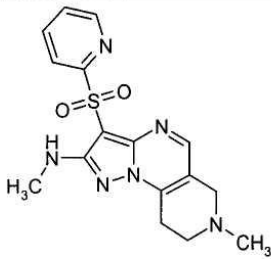
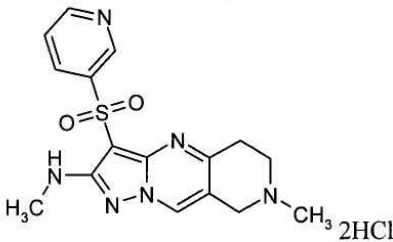
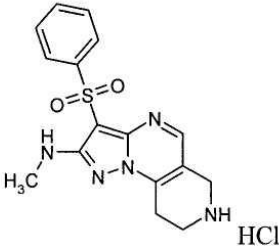
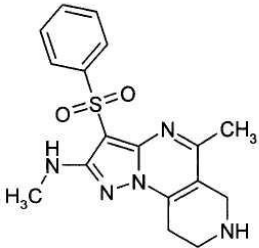
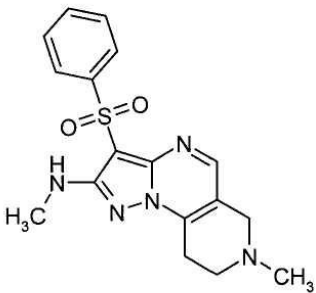
№	Формула	Мол. вага	LC MS, m/z (M+1)	ЯМР спектри
1(1)		512.6	513	
1(2)		598.7	599	
1(3)·2HCl		485.4	413	
1(4)·2HCl		471.4	399	

Таблица 2				
1.5(1)		358.4	359	
2.5(1)·2HCl		431.4	359	
1.1(1)·HCl		379.8	344	NMR- ¹ H (DMSO-D ₆): 9.81 (br.s, 2H); 8.45 (s, 1H); 7.98 (d, J=8.0Hz, 2H); 7.45-7.63 (m, 3H); 6.53 (br.s, 1H); 4.28 (s, 2H); 3.45 (t, J=6.1Hz, 2H); 3.22 (t, J=6.6Hz, 2H); 2.90 (s, 3H).
1.1(2)		357.4	358	
1.1(3)		357.4	358	NMR- ¹ H (CDCl ₃): 8.21 (s, 1H); 8.09 (d, J=8.0Hz, 2H); 7.40-7.52 (m, 3H); 6.00 (br.t, J=5.9 Hz, 1H); 3.55 (s, 2H); 3.14 (t, J=5.9 Hz, 2H); 3.03 (d, J=5.1Hz, 3H); 2.79 (t, J=5.9 Hz, 2H); 2.49 (s, 3H).

Таблиця 2

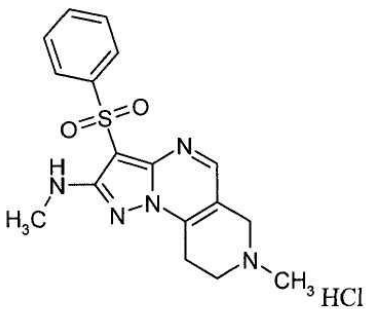
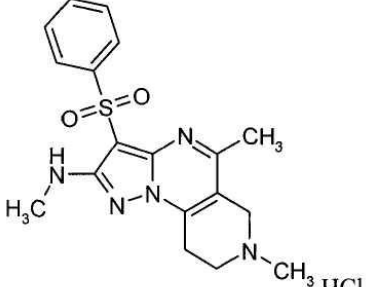
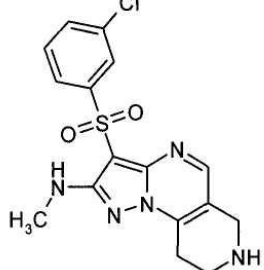
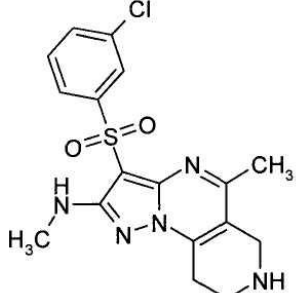
1.1(3) HCl		393.9	358	NMR- ¹ H (DMSO-D ₆): 11.36 (br.s, 1H); 8.43 (s, 1H); 7.99 (d, J=8.0Hz, 2H); 7.48-7.63 (m, 3H); 6.55 (br.q, J=4.9Hz, 1H); 4.42-4.61 (br.m, 1H); 4.17-4.35 (br.m, 1H); 3.62-3.77 (br.m, 1H); 3.37-3.50 (br.m, 1H); 2.92 (d, J=4.9Hz, 3H); 2.90 (s, 3H).
1.1(4) HCl		407.9	372	
1.1(5)		377.8	378	
1.1(6)		391.8	392	

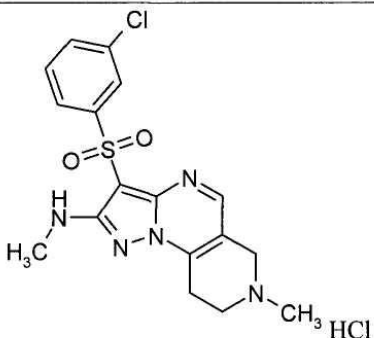
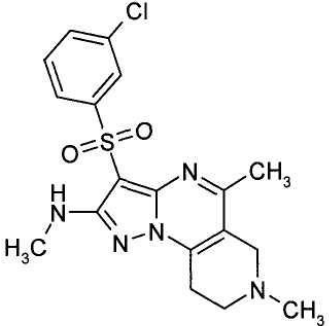
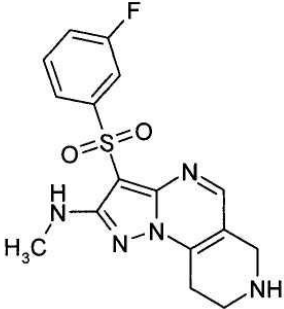
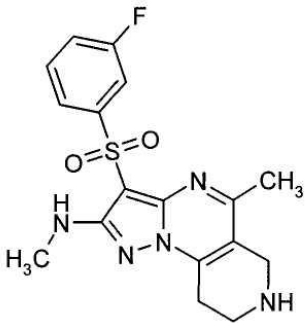
Таблица 2				
1.1(7) HCl		428.3	392	
1.1(8)		405.9	406	
1.1(9)		361.4	362	
1.1(10)		375.4	376	

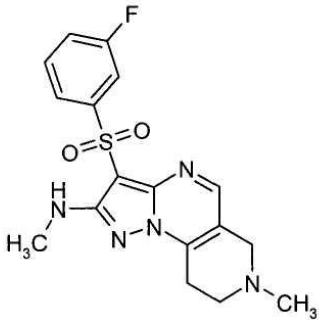
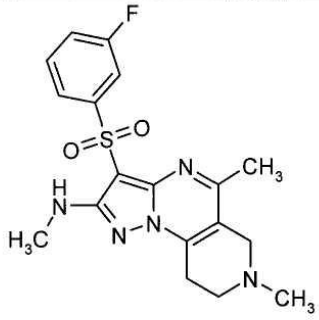
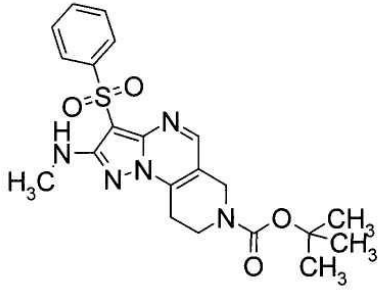
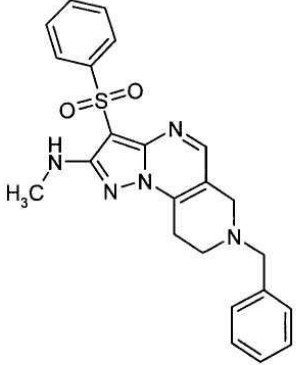
Таблица 2				
1.1(11)	 <chem>CN1CCc2nc3c(ncn3C)C(S(=O)(=O)c4ccc(F)cc4)=C2</chem>	375.4	376	
1.1(12)	 <chem>CN1CCc2nc(C)c3c(ncn3C)C(S(=O)(=O)c4ccc(F)cc4)=C2</chem>	389.4	390	
1.1(13)	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCc2nc3c(ncn3C)C(S(=O)(=O)c4ccccc4)=C2C1</chem>	443.5	444	
1.1(14)	 <chem>CN1CCc2nc3c(ncn3C)C(S(=O)(=O)c4ccccc4)=C2C1Cc5ccccc5</chem>	433.5	435	

Таблица 2

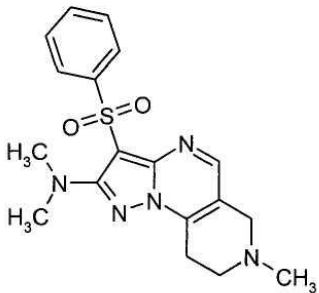
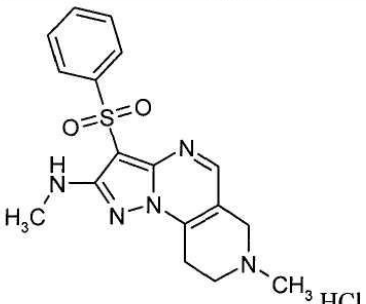
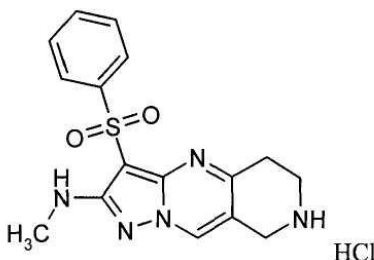
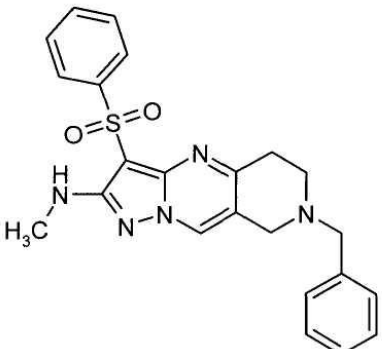
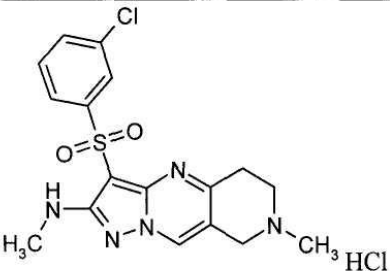
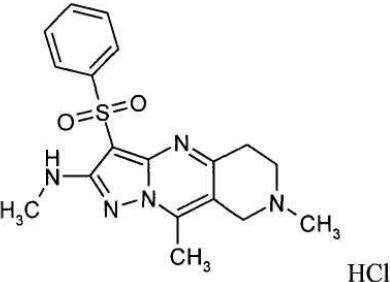
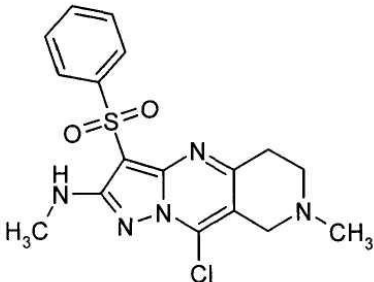
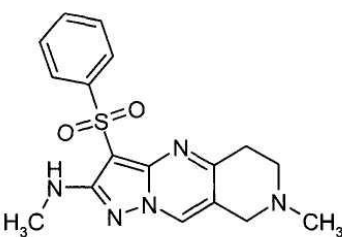
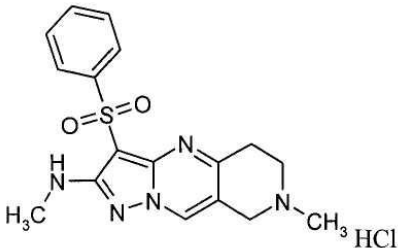
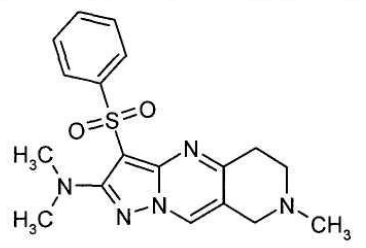


1.1(15)		371.4	372	
1.1(16)·HCl		393.8	378	
2(1)·HCl		379.8	344	NMR- ¹ H (DMSO-D ₆): 9.68 (br.s, 2H); 8.95 (s, 1H); 7.98 (d, J=8.0Hz, 2H); 7.47-7.63 (m, 3H); 6.49 (br.s, 1H); 4.22 (s, 2H); 3.45 (t, J=6.1Hz, 2H); 3.13 (t, J=6.6Hz, 2H); 2.89 (s, 3H).
2(2)		433.5	435	

Таблица 2					
2(3)· HCl		428.3	392		
2(4)· HCl		407.9	372		
2(5)		391.8	392		
2(6)		357.4	358	NMR- ¹ H (CDCl ₃): 8.11 (d, J=8.0Hz, 2H); 8.08 (s, 1H); 7.41-7.50 (m, 3H); 6.04 (br.t, J=5.1 Hz, 1H); 3.52 (s, 2H); 3.11 (t, J=5.9 Hz, 2H); 2.99 (d, J=5.1Hz, 3H); 2.77 (t, J=5.9 Hz, 2H); 2.46 (s, 3H).	

Таблиця 2				
2(7)· HCl		393.8	378	NMR- ¹ H (DMSO-D ₆): 11.60 (br.s, 1H); 8.97 (s, 1H); 8.00 (d, J=8.0Hz, 2H); 7.50-7.62 (m, 3H); 6.51 (br.q, J=4.7Hz, 1H); 4.35-4.49 (br.m, 1H); 4.16-4.30 (br.m, 1H); 3.62-3.76 (br.m, 1H); 3.40-3.52 (br.m, 1H); 2.90 (s, 3H); 2.86 (d, J=4.7Hz, 3H).
2(8)		371.4	372	
2(9)· HCl		485.4	413	
2(10)· HCl		471.4	399	

Приклад 2. Визначення антагоністичної активності сполук загальної формули 1, 2 стосовно 5-HT₆ рецепторів. Речовини загальної формули 1, 2 були випробувані на їх здатність перешкоджати активації 5-HT₆ рецепторів серотоніном. Використовували клітини HEK 293 (клітини нирки людського ембріона) з штучно експресованим рецептором 5-HT₆, активація якого серотоніном призводить до підвищення концентрації внутрішньоклітинного цАМФ. Зміст 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.

Заміщені 2-аміно-3-сульфоніл-тетрагідро-піразоло[1,5-a]-піридо-піримідини загальної формули 1, 2 (10 μM розчини) інгібують серотонінові 5-HT₆ рецептори на 80-100% та мають високу антагоністичну активність. То, наприклад, 2-метиламіно-7-метил-3-фенілсульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-a]піридо[4,3-e]піримідин 1.1(3) в умовах функціонального есею має IC₅₀ = 29.67 nM.

Приклад 3. Визначення активності антагоністів серотонінових 5-HT₆ рецепторів загальної формули 1 і 2 в умовах конкурентного зв'язування з серотоніновими 5-HT₆ рецепторів. Для проведення скринінгу речовин на їх потенційну здатність взаємодіяти з серотоніновим рецептором 5-HT₆ використовували метод радіолігандного зв'язування. Для цього готували мембранні препарати з клітин HeLa, що експресують рекомбінантний людський 5-HT₆ 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-HT₆ 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 nM [³H] 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 ліганда, CA - це радіоактивність у наявності радіоліганда і сполуки, що тестують, та NA - це радіоактивність у наявності радіоліганда і серотоніна (5 μM).

Для досліджених речовин були визначені величини pK_i (pK_i = -lg K_i) за наведеною нижче формулою:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_D)$$

де: IC₅₀ - концентрація досліджуваної речовини, що виражується у nM, при якій воно витиснує 50 % ліганда, що зв'язаний з рецептором; [L] - концентрація ліганда; K_D - константа дисоціації ліганда.

Випробування заміщених 2-аміно-3-сульфоніл-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піrido-піримідинів загальної формули 1, 2 в умовах конкурентного зв'язування з серотоніновими 5-HT₆ рецепторами показали їх дуже високу активність. В таблиці 3 наведені приклади спорідненості деяких 2-аміно-3-сульфоніл-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піrido-піримідинів загальної формули 1, 2 щодо 5-HT₆ рецепторів, що досягує пікомолярних величин.

Таблиця 3

Значення IC₅₀ і K_i 2-аміно-3-сульфоніл-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піrido-піримідинів загальної формули 1,2 в умовах конкурентного зв'язування з серотоніновими 5-HT₆ рецепторами

№	IC ₅₀ , nM	K _i , nM
1.1(3)HCl	0.837	0.389
1.1(4)HCl	1.48	0.685
2(4)HCl	1.43	0.662
2(7)HCl	7.02	3.26

Приклад 4. Одержання лікарського засобу у формі таблеток. Змішують 1600 мг крохмалю, 1600 мг подрібненої лактози, 400 мг тальку і 1000 мг гідрохлориду 2-метиламіно-7-метил-3-фенілсульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піrido[4,3-е]піримідина 1.1(3)·HCl та спресовують у брусок. Одержаний брусок подрібнюють у гранули і просіюють через сита, збираючи гранули розміром 14-16 меш. Одержані гранули таблетують у відповідну форму таблетки вагою 560 мг кожна. Відповідно до винаходу аналогічним чином одержують лікарські засоби, що містять інші сполуки загальної формули 1 як лікарської субстанції.

Приклад 5. Одержання лікарського засобу у формі капсул. Ретельно змішують гідрохлорид 2-метиламіно-7-метил-3-фенілсульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло[1,5-а]піrido[4,3-е]піримідина 1.1(3)·HCl з порошком лактози у співвідношенні 2:1. Одержану порошковату суміш упаковують по 300 мг у желатинові капсули відповідного розміру.

Приклад 6. Одержання лікарського засобу у формі ін'єкційних композицій для внутрішньом'язових, внутрішньочеревні або підшкірних ін'єкцій. Змішують 500 мг гідрохлориду 2-метиламіно-7-метил-3-феніл сульфоніл-6,7,8,9-тетрагідро-піразоло [1,5-а]піrido[4,3-

е]піримідина 1.1(3)-HCl з 300 мг хлорбутанола, 2 мл пропіленгликолю і 100 мл ін'єкційної води. Одержаний розчин фільтрують і розміщують по 1 мл в ампули, які залятовують.

Приклад 7. Ноотропна дія (поліпшення пам'яті порушеної скополамином) лікарської основи загальної формули 1 у тесті «Пасивне уникнення мишей у човникової камері». Використовувалася човникова камера (Ugo Basile, Італія), яка складалася з двох відсіків. Всі стінки одного з відсіків були непрозорими, а другий відсік мав прозору кришку. Відсіки з'єднувалися отвором, який міг зачинятися вертикальними дверцятами. Підлога складалася з поперечних металевих прутів, на які могли подаватися імпульси постійного струму. Експерименти були проведені на дорослих самцях мишей лінії BALB/c вагою 20-24 г.

У перший день досліду за 30 хвилин до навчання мишам внутрішньочеревно вводили фізіологічний розчин, скополамін (0,3 мг/кг) або скополамін у поєднанні з субстанцією 1.1(3)-HCl. 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 22-24 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. Експеримент проводили в світлий час доби в ізолюваному лабораторному приміщенні з використанням "білого шуму" інтенсивністю близько 70 дБ над порогом чутності людини. Скополамін викликає порушення навчання (пам'яті), яке виявляється у вигляді збільшення латентного періоду 1-го заходу в темний відсік, збільшення часу перебування у світлому відсіку та зменшення числа заходів у темний відсік. Здатність субстанції 1.1(3)-HCl поліпшувати навчання, порушене скополамином, розглядається як свідчення наявності у неї ноотропної дії. Отримані результати свідчать про здатність субстанції 1.1(3)-HCl надавати ноотропну дію.

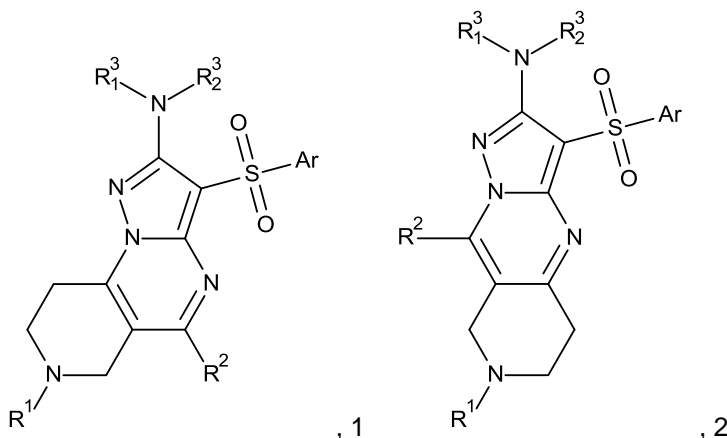
Приклад 8. Ноотропна дія (поліпшення пам'яті порушеної МК-801) сполук загальної формули 1 у тесті «Пасивне уникнення мишей в човникової камері». Експеримент проводили, як у прикладі 7. У перший день досліду за 30 хвилин до навчання мишам внутрішньочеревно вводили фізіологічний розчин МК-801 (0,1 мг/кг). Паралельно незалежним групам мишей до навчання внутрішньочеревно вводили фізіологічний розчин МК-801 у поєднанні з субстанції 1.1(3)-HCl. Отримані результати свідчать про здатність 1.1(3)-HCl надавати ноотропну дію.

Промислова придатність

Винахід може бути використано в медицині, ветеринарії, біохімії.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що являє собою заміщений 2-аміно-3-сульфоніл-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин загальної формули 1 або заміщений 2-аміно-3-сульфоніл-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-d]піримідин загальної формули 2, або її фармацевтично прийнятна сіль,



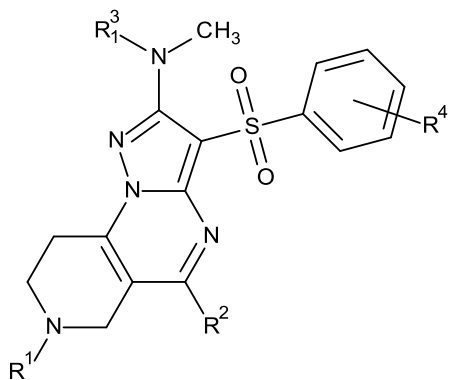
де: Ar є необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил;

R¹ є атом водню, необов'язково заміщений C₁-C₃алкіл, C₁-C₄алкілоксикарбоніл;

R² є атом водню, галогену або необов'язково заміщений C₁-C₃алкіл;

R³ і R² є необов'язково однакові атом водню, необов'язково заміщений C₁-C₃алкіл, або R³ і R² разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють необов'язково заміщений азагетероцикл.

2. Сполука за п. 1, що є 2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин загальної формули 1.1, або її фармацевтично прийнятна сіль,



, 1.1

де: R^1 , R^2 і R^3 мають вищевказане значення;

5 R^4 є атом водню, один або два необов'язково однакові атоми галогену, необов'язково заміщений C_1 - C_3 алкілом гідроксил.

3. Сполука за п. 1, що вибрана з групи, яка включає:

2-метиламіно-3-фенілсульфоніл-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(1),

10 2-метиламіно-5-метил-3-фенілсульфоніл-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(2),

2-метиламіно-7-метил-3-фенілсульфоніл-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(3),

2-метиламіно-5,7-диметил-3-фенілсульфоніл-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(4),

15 2-метиламіно-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(5),

2-метиламіно-5-метил-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(6),

20 2-метиламіно-7-метил-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(7),

2-метиламіно-5,7-диметил-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(8),

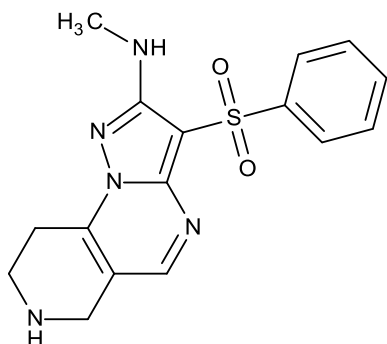
2-метиламіно-3-(3-фторфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(9),

25 2-метиламіно-5-метил-3-(3-фторфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(10),

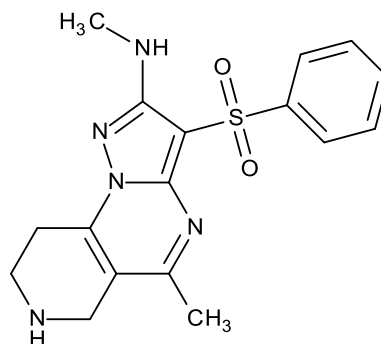
2-метиламіно-7-метил-3-(3-фторфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(11) та

30 2-метиламіно-5,7-диметил-3-(3-фторфенілсульфоніл)-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-а]піридо[4,3-е]піримідин 1.1(12),

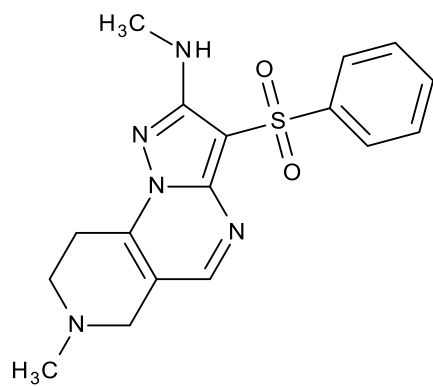
або її фармацевтично прийнятна сіль,



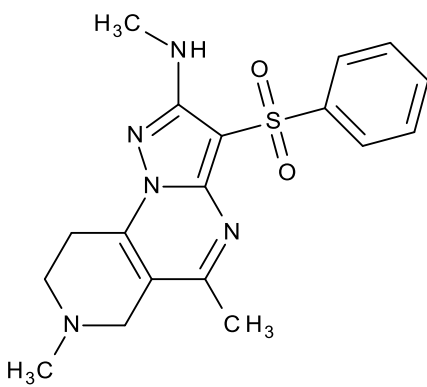
, 1.1(1)



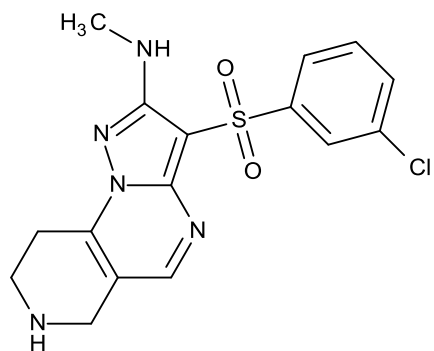
, 1.1(2)



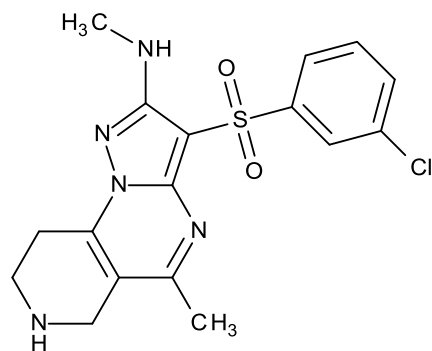
, 1.1(3)



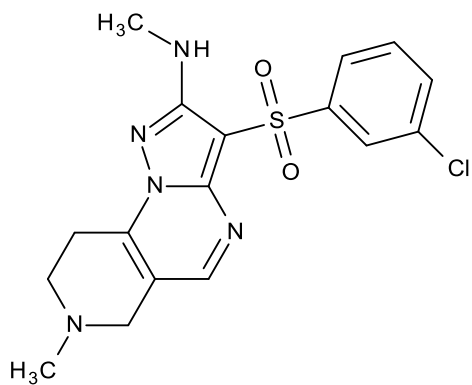
, 1.1(4)



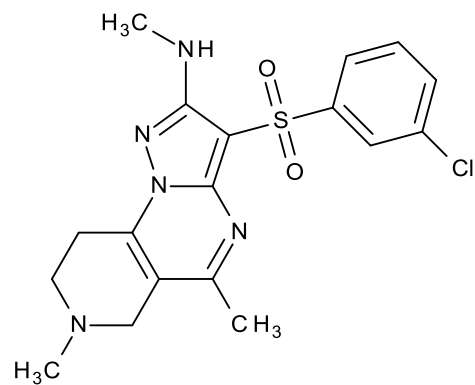
, 1.1(5)



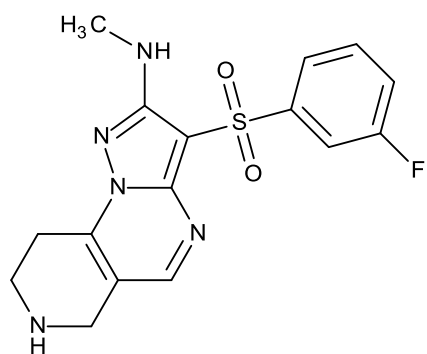
, 1.1(6)



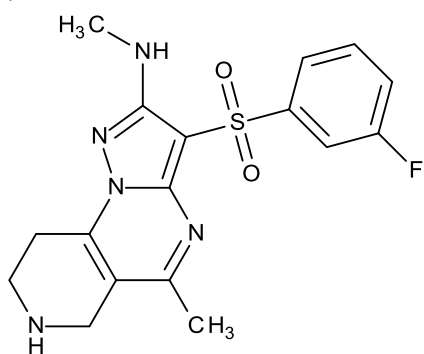
, 1.1(7)



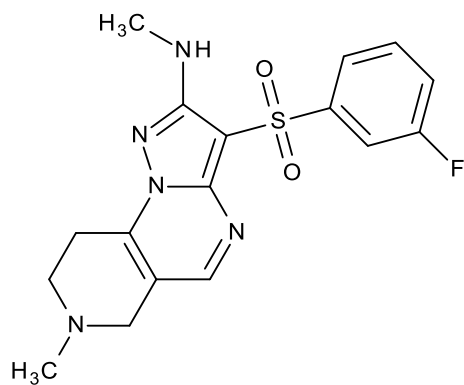
, 1.1(8)



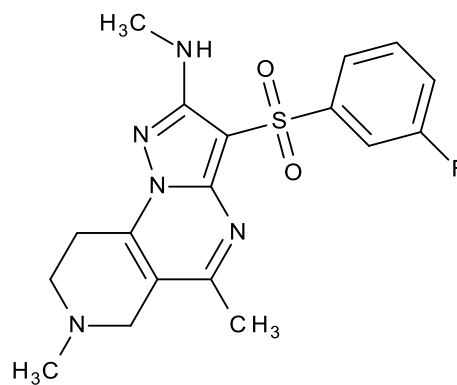
, 1.1(9)



, 1.1(10)



1.1(11)



1.1(12).

4. Сполука загальної формули 1 або 2 за будь-яким з пунктів 1-3, або її фармацевтично прийнятна сіль, що має властивість антагоніста серотонінових 5-HT₆ рецепторів, як "молекулярний інструмент" для вивчення особливостей фізіологічно активних сполук, які мають властивість інгібувати серотонінові 5-HT₆ рецептори.
5. Сполука загальної формули 1 або 2 за будь-яким з пунктів 1-3, або її фармацевтично прийнятна сіль, що має властивість антагоніста серотонінових 5-HT₆ рецепторів, як лікарська основа для фармацевтичних композицій і лікарських засобів.
6. Фармацевтична композиція для лікування і попередження розвитку різних станів і захворювань центральної нервової системи людей і теплокровних тварин, що містить фармацевтично ефективну кількість лікарської основи за п. 5 та інертний наповнювач або розчинник.
7. Фармацевтична композиція за п. 6 у формі таблеток, капсул або ін'єкцій, поміщених у фармацевтично прийнятну упаковку.
8. Фармацевтична композиція за п. 6 або п. 7 для профілактики і лікування хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона.
9. Фармацевтична композиція за п. 6 або п. 7 для профілактики і лікування психічних розладів і шизофренії.
10. Фармацевтична композиція (анксіолітик) за п. 6 або п. 7 для профілактики і лікування тривожних розладів.
11. Фармацевтична композиція (ноотропик) за п. 6 або п. 7 для профілактики і лікування гіперкінетичних розладів, зокрема для поліпшення розумових здібностей.
12. Фармацевтична композиція за п. 6 або п. 7 для профілактики і лікування ожиріння.
13. Спосіб профілактики і лікування різних захворювань центральної нервової системи, патогенез яких пов'язаний з 5-HT₆ рецепторами, у теплокровних тварин і людей, за яким людині або тварині вводять у ефективній кількості лікарську основу за п. 5 або фармацевтичну композицію за будь-яким з пунктів 6-12.
14. Спосіб за п. 13, де захворювання, патогенез яких пов'язаний зі серотоніновими 5-HT₆ рецепторами, вибрані з групи, яка включає невралгічні розлади, когнітивні розлади, нейродегенеративні захворювання, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, хворобу Хантінгтона, психічні розлади, шизофренію, гіпоксію-ішемію, гіпоглікемію, судорожні стани, мозкові травми, латризм, бічний аміотрофічний склероз та ожиріння.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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