



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 102087

(13) C2

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/26 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 09958	(72) Винахідник(и):	Іващенко Андрій Александровіч (RU), Іващенко Александр Васильєвіч (US), Савчук Ніколай Філіпповіч (RU)
(22) Дата подання заявки:	23.01.2009	(73) Власник(и):	ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ИННОВАЦИОННАЯ ФАРМАЦЕВТИКА", ул. Рабочая, д. 2а, корпус 1, г. Химки, Московская область, 141400, Российская Федерация (RU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.06.2013	(74) Представник:	Янішевська Антоніна Леонідівна, реєстр. №133
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2008102154	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 9711075 (A1), 27.03.1997. EP 0941994 (A1), 15.09.1999. Сливчук С. Р., Русанов Э. Б., Броварец В. С. Удобный подход к синтезу 3- арилсульфонилпиразоло[1,5- а]пиримидинов и их конденсированных аналогов // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2006. – 4, № 3. – С. 62-68.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	24.01.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	RU		
(41) Публікація відомостей про заявку:	11.10.2010, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.06.2013, Бюл.№ 11		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/IB2009/050270, 23.01.2009		

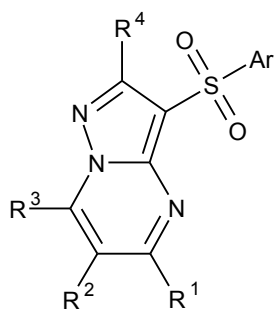
(54) 3-СУЛЬФОНІЛ-ПІРАЗОЛО[1,5-а]ПІРИМІДИНИ - АНТАГОНІСТИ СЕРОТОНІНОВИХ 5-HT₆ РЕЦЕПТОРІВ, СПОСОБИ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]пиримідинів загальної формули 1 або їх фармацевтично прийнятних солей та/або гідратів, антагоністів серотонінових 5-HT₆ рецепторів, лікарських субстанцій, фармацевтичних композицій, лікарських препаратів і способів їх одержання та застосування для лікування і попередження патологічних станів і захворювань ЦНС, патогенез яких пов'язаний з порушенням активації серотонінових 5-HT₆ рецепторів.

У сполуках загальної формули 1

UA 102087 C2



Ar є необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероцикліл; R^1 , R^2 і R^3 незалежно один від одного є атом водню, C_1 - C_3 алкіл або феніл; R^4 є атом водню, необов'язково заміщений C_1 - C_5 алкіл, заміщена гідроксильна група або заміщена сульфонільна група.

Область техніки

Даний винахід відноситься до нових 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів, до нових антагоністів серотонінових 5-HT₆ рецепторів, до нових лікарських субстанцій, фармацевтичних композицій, лікарських препаратів і способів їх одержання та застосування. Більш конкретно, даний винахід відноситься до антагоністів серотонінових 5-HT₆ рецепторів - заміщених 3-сульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів, лікарських субстанцій і фармацевтичних композицій, що містять лікарські субстанції у вигляді зазначених сполук, а також до способу лікування і попередження розвитку різних захворювань центральної нервової системи (ЦНС), у тому числі когнітивних і нейродегенеративних захворювань. В основі фармакологічного ефекту нових лікарських субстанцій 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.

Попередній рівень техніки

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'vere 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-відтворення [Foley A.G., Murphy K.J., Hirst W.D., Gallagher H.C, Hagan J.J., Upton N., Walsh F.S., Regan CM. 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., Porter R.H., Bos M. Influence of the 5-HT₆ receptor on acetylcholine release in the cortex: pharmacological characterization of 4-(2-bromo-6-pyrrolidin-1-ylpyridine-4-sulfonyl)phenylamine, a potent and selective 5-HT₆ receptor antagonist. J. Med. Chem. 2003; 46:1273-1276. King M.V., Woolley M.L., Topham I.A., Sleight A.J., Marsden C.A., Fone K.C. 5-HT₆ receptor antagonists reverse delay-dependent deficits in novel object discrimination by enhancing consolidation 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 CM. 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

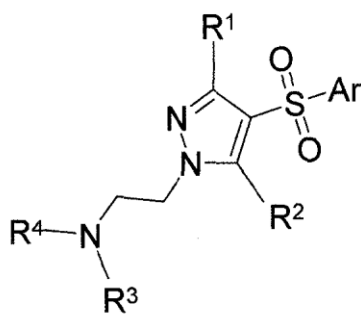
Ліки	Клінічна фаза випробувань	Розробник	Терапевтична група
Dimebon™	Фаза III	Medivation (USA)	Лікування хвороби Альцгеймера
SGS-518	Фаза II	Lilly, Saegis	Лікування когнітивних захворювань
SB-742457	Фаза II	GlaxoSmithKline	Лікування хвороби Альцгеймера; Антипсихотик
Dimebon™	Фаза I/IIa	Medivation (USA)	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	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-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].

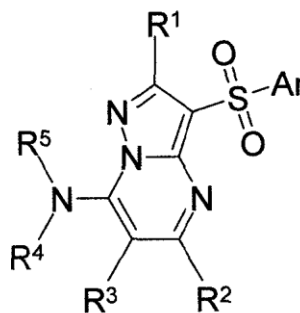
У цьому зв'язку пошук селективних та ефективних антагоністів серотонінових 5-HT₆ рецепторів є оригінальним і перспективним підходом до створення нових лікарських засобів для лікування широкого кола невралгічних і нейродегенеративних захворювань і когнітивних розладів.

У літературі є значна кількість публікацій, присвячених різним біологічно активним сульфонілпохідним азагетероциклам, у 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] і 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; R¹ і R² = H, OH, алкіл, алкокси; R³ і R⁴ = H, алкіл, арил.

A2: Ar = арил, гетероцикліл; R¹ = H, алкіл, алкілтіо; R² = H, алкіл, галоген; R³ = H, алкіл, гідроксиалкіл; R⁴ і R⁵ = H; NR⁴R⁵ = піперазиніл.

З метою розробки нових високоефективних нейропротекторних лікарських препаратів авторами даного винаходу виконані широкі дослідження у ряду заміщених 3-сульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів, в результаті чого знайдено нові лікарські субстанції, 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^aR_{k+1}^aN⁺, R_k^aR_{k+1}^aNC(=O)⁻, R_k^aR_{k+1}^aNC(=S)⁻, R_k^aR_{k+1}^aNSO₂⁻, 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, цикlopентилметил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, 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^aR_{k+1}^aN⁺, R_k^aR_{k+1}^aNC(=O)⁻, анелований арилгетероцикленіл, анелований арилгетероцикліл.

«Алкілоксиалкіл» означає алкіл-О-алкіл групу, в якій алкільні групи незалежні один від одного і визначені у цьому розділі. Кращими алкілоксиалкільними групами є метоксиетил, етоксиметил, н-бутоксиметил, метоксипропіл та ізо-пропілоксиетил.

«Алкілокси» означає алкіл-О- групу, в якій алкільні групи визначені у цьому розділі. Кращими алкілокси групами є метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси і н-бутокси.

«Алкілтіо або Алкілсульфоніл» означає алкіл-S групу, в якій алкільна група визначена у цьому розділі. Кращими алкілсульфонільними групами є метилсульфоніл, етилсульфоніл, н-пропілсульфоніл, ізо-пропілсульфоніл.

«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

5 ацетатований 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.

10 «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 в гетероарилі, може бути окисленим до N-оксиду. Гетероарил може мати один або декілька

15 «замісників циклічної системи», які можуть бути однаковими або різними. Представниками гетероарилів є піроліл, фураніл, тієніл, піридил, піразініл, піримідиніл, ізооксазоліл, ізотіазоліл, тетразоліл, оксазоліл, тіазоліл, піразоліл, фуразаніл, тріазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, піридазініл, хіноксалініл, фталазініл, імідазо[1,2-а]піридиніл, імідазо[2,1-б]тіазоліл, бензофуразаніл, індоліл, азаіндоліл, бензімідазоліл, бензотіазеніл, хінолініл, імідазоліл, тієнопіридил, хіназолініл,

20 тієнопіримідиніл, піролопіридил, імідазопіридил, ізохінолініл, бензоазаіндоліл, 1,2,4-тріазиніл, тієнопіроліл, фуропіроліл та ін.

«Гідрат» означає сольват, в якому вода є молекулою або молекулами розчинника.

«Гідроксиалкіл» означає HO-алкіл- групу, в якій алкіл визначено у даному розділі.

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

«Лікарська субстанція» (лікарська речовина, лікарська основа, drug-substance) означає фізіологічно активну речовину синтетичного або іншого (біотехнологічного, рослинного, тваринного, мікробного та іншого) походження, що має фармакологічну активність та є

30 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,

35 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

40 взаємодію в специфічний сигнал.

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

«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 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,

50 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 забезпечений за допомогою

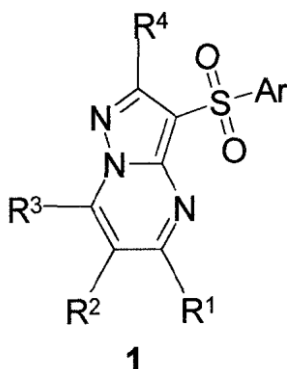
55 різноманітних антибактеріальних та протигрибкових агентів, наприклад, таких як, парабени, хлорбутанол, сорбінова кислота та подібні до них сполуки. Композиція може включати також ізотонічні агенти, наприклад, цукри, хлористий натрій та до них подібні. Пролонгована дія композиції може бути забезпечена за допомогою агентів, що уповільнюють абсорбцію активної основи, наприклад, моностеарат алюмінію та желатин. Прикладами відповідних носіїв,

60 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, імпланти, 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 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, калія, 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 гідроокисі 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 або їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати



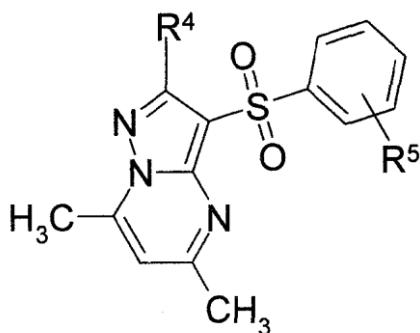
де:

Ar є необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероциклі;

R¹, R² і R³ незалежно один від одного є атом водню, C₁-C₃ алкіл або феніл;

R⁴ є атом водню, необов'язково заміщений C₁-C₅ алкіл, заміщена гідроксильна група або заміщена сульфонільна група.

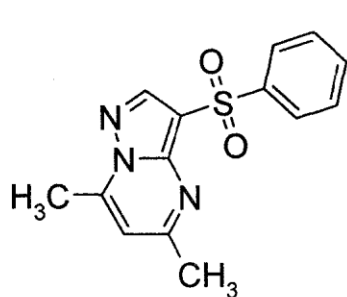
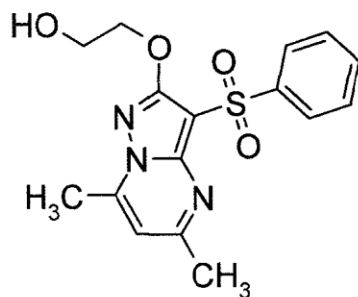
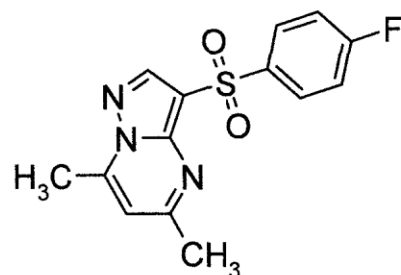
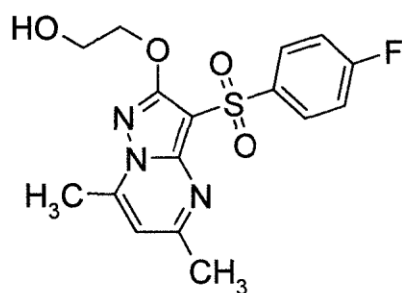
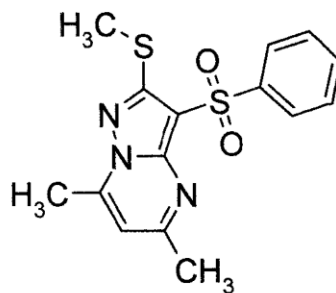
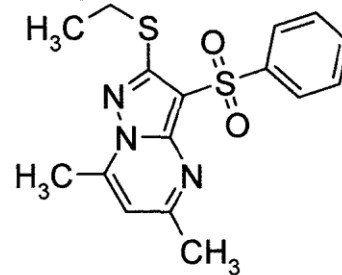
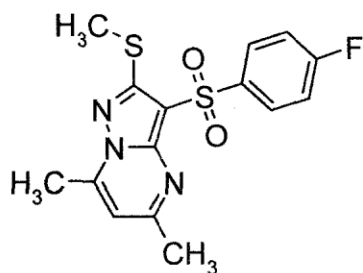
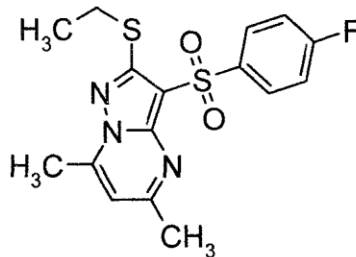
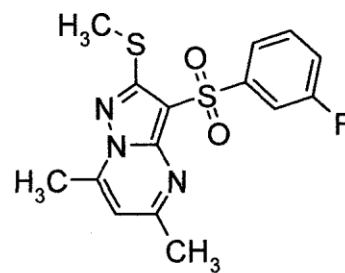
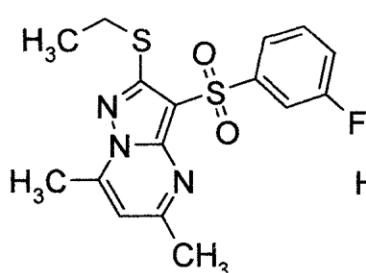
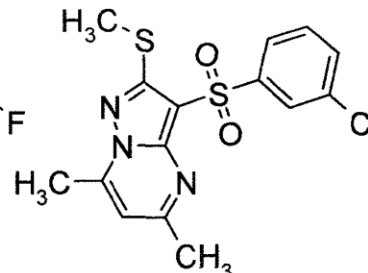
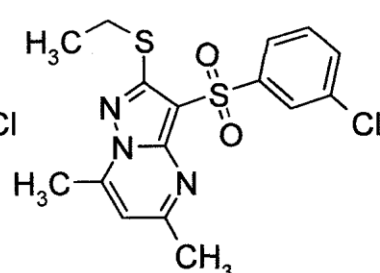
Найкращими сполуками є заміщені 3-арилсульфоніл-5,7-диметил-піразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1.1 або їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати



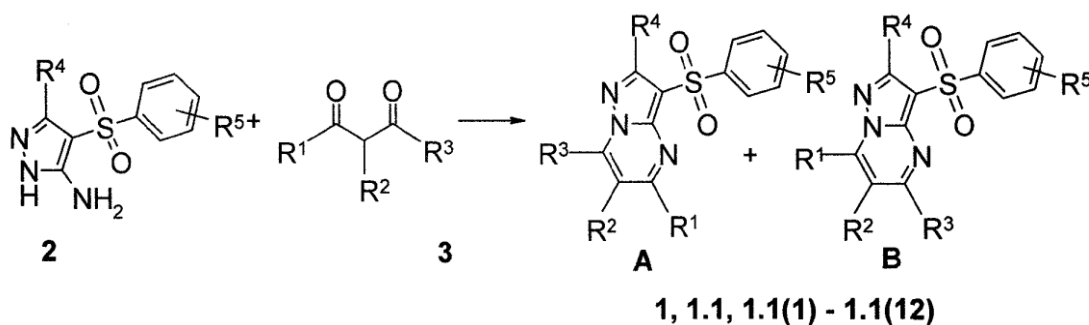
1.1

де: R⁴ має вищевказане значення; R⁵ є один або два необов'язково однакових замісника, вибрані з атома водню, нижчого алкілу, трифторметила, алкоксигрупи, заміщеної аміногрупи або атома галогену.

Найкращими сполуками є 5,7-диметил-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(1), 5,7-диметил-2-(2-гідроксиетил)-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(2), 5,7-диметил-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(3), 5,7-диметил-2-(2-гідроксиетил)-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(4), 5,7-диметил-2-метилсульфоніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(5), 5,7-диметил-3-фенілсульфоніл-2-етилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(6), 5,7-диметил-2-метилсульфоніл-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(7), 5,7-диметил-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-етилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(8), 5,7-диметил-2-метилсульфоніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(9), 5,7-диметил-3-(3-фторфенілсульфоніл)-2-етилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(10), 5,7-диметил-2-метилсульфоніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(11), 5,7-диметил-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-2-етилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(12) або їх фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати.

**1.1(1)****1.1(2)****1.1(3)****1.1(4)****1.1(5)****1.1(6)****1.1(7)****1.1(8)****1.1(9)****1.1(10)****1.1(11)****1.1(12)**

Предметом даного винаходу є спосіб одержування заміщених 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1, 1.1 і 1.1(1) - 1.1(12) взаємодією 3-аміно-4-арилсульфоніл-2H-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.



ч.

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

У разі якщо використовують симетрично заміщені β-дикетони загальної формули 3, в яких $R^1 = R^3$, продуктом реакції є один 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин $A = B$. Якщо ж використовують несиметрично заміщені β-дикетони загальної формули 3, в яких $R^1 \neq R^3$, то утворюється суміш 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів A і B , яку поділяють кристалізацією або хроматографією.

Предметом даного винаходу є також антагоністи серотонінових 5-НТ₆ рецепторів, що являють собою сполуки загальної формули 1, 1.1.

Предметом даного винаходу є також лікарська субстанція для фармацевтичних композицій і лікарських засобів, що являє собою, принаймні, один антагоніст серотонінових 5-НТ₆ рецепторів 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).

Предметом даного винаходу є також лікарська субстанція для фармацевтичних композицій і лікарських засобів, що являє собою, принаймні, один 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 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).

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 нової лікарської субстанції, що являє собою, принаймні, один 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 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).

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 субстанцією загальної формули 1 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, змащувальні агенти, антисептичні агенти.

Предметом даного винаходу є також спосіб одержування нової фармацевтичної композиції змішенням з інертним наповнювачем та/або розріджувачем лікарської субстанції, що являє собою, принаймні, один антагоніст серотонінових 5-НТ₆ рецепторів 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).

Предметом даного винаходу є лікарський препарат у формі таблеток, капсул або ін'єкцій, поміщених у фармацевтично прийнятну упаковку, що містить як лікарську субстанцію, принаймні, один антагоніст серотонінових 5-НТ₆ рецепторів 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), або фармацевтичну композицію, що містить цю лікарську субстанцію, 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 препарат для профілактики і лікування хвороби Альцгеймера і хвороби Хантінгтона.

5 Відповідно до даного винаходу найкращим є також лікарський препарат для профілактики і лікування психічних розладів і шизофренії.

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

10 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 уключає лікарський засіб, що містить лікарську субстанцію 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).

15 Відповідно до даного винаходу найкращим є терапевтичний коктейль для профілактики і лікування невралгічних розладів, нейродегенеративних та когнетивних захворювань у тварин і людей, що уключає лікарський засіб, що містить 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 уключає лікарський засіб 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).

20 Відповідно до даного винаходу найкращим також є терапевтичний коктейль для профілактики і лікування хвороби Альцгеймера, хвороби Хантінгтона, психічних розладів, шизофренії, гіпоксії-ішемії, гіпоглікемії, судорожних станів, мозкових травм, латризма, бічного аміотрофічного склерозу, ожиріння та інсульту, що уключає новий лікарський засіб, що містить лікарську субстанцію 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).

25 Терапевтичні коктейлі для профілактики і лікування невралгічних розладів, нейродегенеративних та когнетивних захворювань у тварин і людей, у тому числі для профілактики та лікування хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, психічних розладів і шизофренії, гіпоксії-ішемії, гіпоглікемії, судорожних станів, мозкових травм, латризма, 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 ацетилхолінестерази (Такрин, Аміридин, Фізостигмін, Арісепт, Phenserine і т. ін.); естрогени (наприклад, Естрадіол); антагоністи NMDA-рецепторів (наприклад, Мемантин, 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, Тіапіросат); 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, Clotquinol); 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 зниження надлишкової ваги та лікування ожиріння.

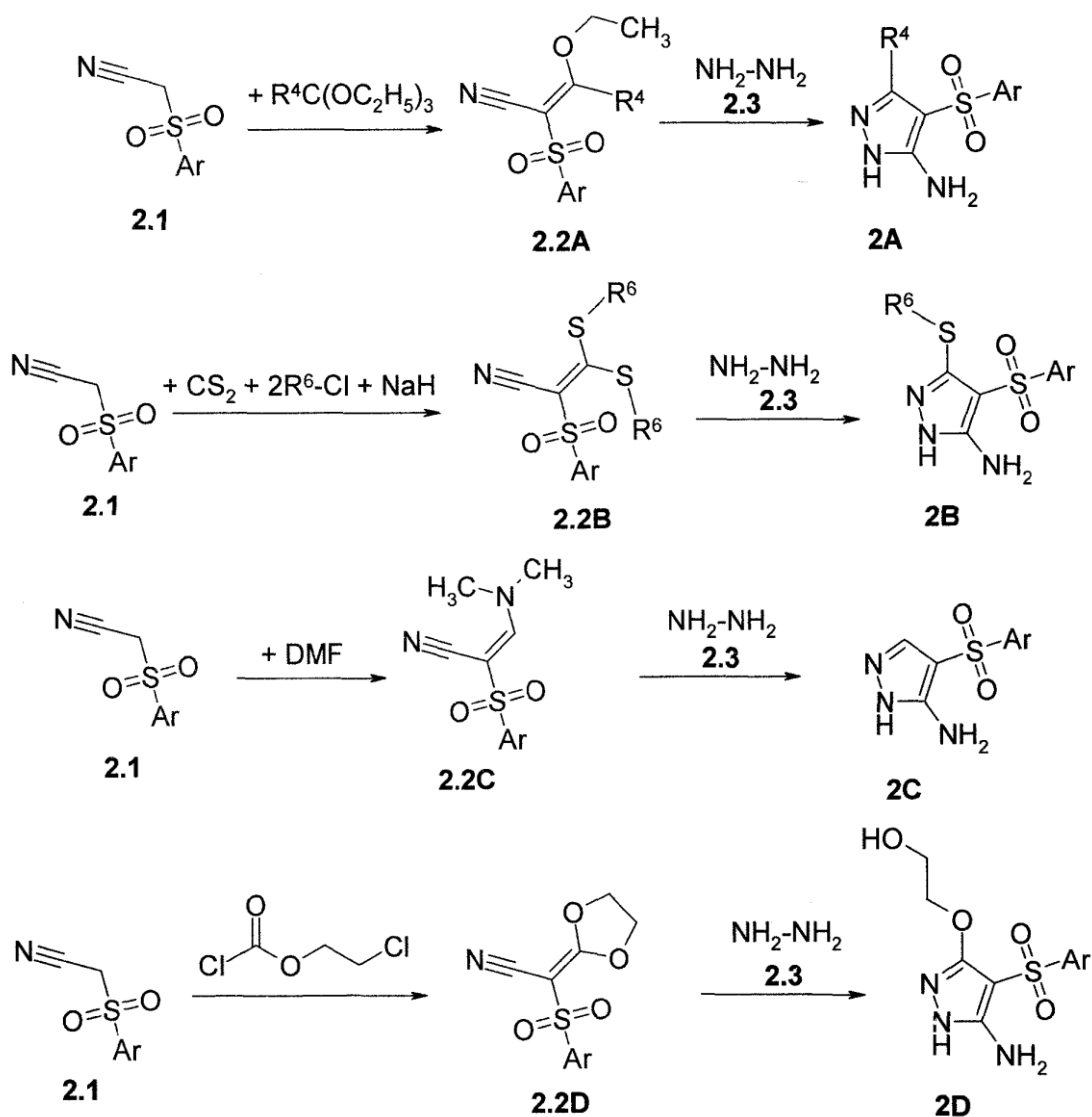
45 Терапевтичний коктейль для зниження надлишкової ваги та лікування ожиріння поряд з лікарськими засобами за даним винаходом уключає інші лікарські засоби, такі як анорексичні препарати (наприклад, Фепранон, Дезопімон, Мазіндол), гормональні препарати (наприклад, Тиреоїдин), гіполіпідімічні засоби, такі як фібрати (наприклад, Фенофібрат), статини (наприклад, Ловастатин, Симвастатин, Правастатин і Пробукол), а також гіпоглікемічні препарати (сульфонілсечовини - наприклад, Бутамід, Глібенкламід; бігуаніди - наприклад, Бутформін, 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.

55 Предметом даного винаходу є також спосіб 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 когнетивних захворювань, введенням теплокровної тварини або людині нового лікарського препарату або нового терапевтичного коктейлю, що містить лікарську субстанцію 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).

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, 1.1, 1.1(1), 1.1(2), 1.1(3), 1.1(4), 1.1(5), 1.1(6), 1.1(7), 1.1(8), 1.1(9), 1.1(10), 1.1(11), 1.1(12), у пацієнтів може коригуватися в 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 вищеназване ефективне дозування, при цьому кожна одиниця дозування препарату повинна містити 10 ~ 500 мг лікарської субстанції 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), переважно 50 ~ 300 мг. Відповідно до вказівок лікаря або фармацевта дані препарати можуть прийматися декілька разів протягом певних проміжків часу (переважно - от одного до шести разів).

У наведених нижче прикладах описаний синтез антагоністів серотонінових 5-HT₆ рецепторів загальної формули 1 та їх біологічні випробування. Результати аналізів антагоністів серотонінових 5-HT₆ рецепторів загальної формули 1 та їх біологічна активність стосовно серотонінових рецепторів наведено в таблицях 2-4.

Вихідні піразоли загальної формули 2 одержують взаємодією гідразинів 2.3 з заміщеними 2-сульфоніл-акрілонітрилами 2.2 за відомими методиками, наприклад, що наведені у європейському патенті [EP 0941994 A1 (1999)]. Вихідними продуктами синтезу 4-сульфонілпіразолів загальної формули 2A, 2B, 2C і 2D є сульфонілацетонітрили 2.1, а їх схеми наведені нижче.



де: R^4 і Ar мають вищевказане значення, R^6 є нижчий алкіл.

Кращий варіант застосування винаходу

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

Приклад 1. Загальний спосіб одержування заміщених 3-сульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1,1.1. Кип'яять 0.005 мол амінопіразола 2 і 0.0055 мол відповідного дикетона 3 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. Видаток 3-сульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1, 1.1 складає від 30% до 85%. В таблиці 2 наведені деякі приклади нових 3-сульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1, дані їх LCMS аналізів, ЯМР спектрів і % інгібування ними 5-HT₆ рецепторів.

Таблиця 2. 3-Арилсульфоніл-5,7-диметил-піразоло[1,5-а]піримідини загальної формули 1, 1.1 і % інгібування (I, %) їх 10 μМ розчинами 5-HT₆ рецепторів.

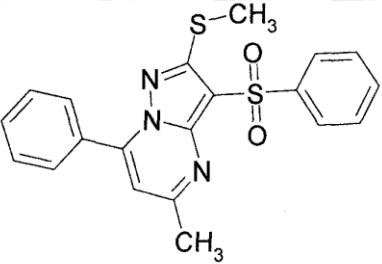
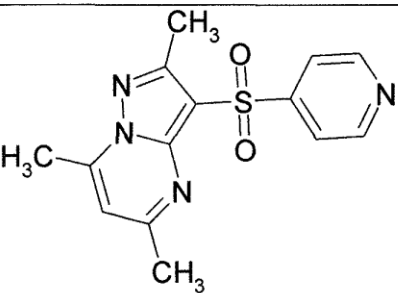
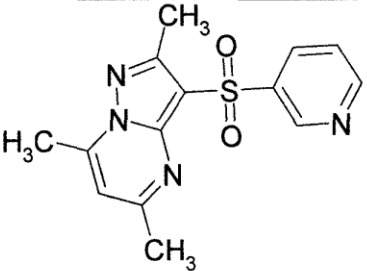
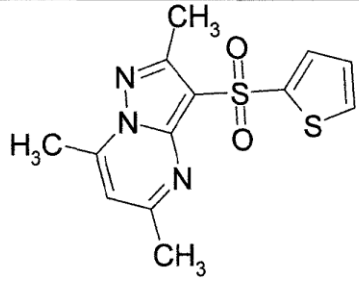
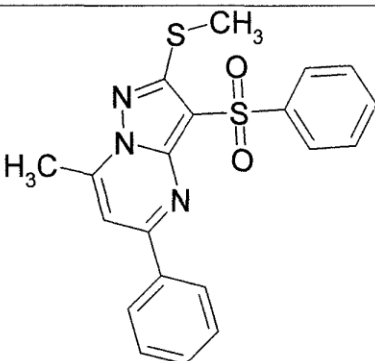
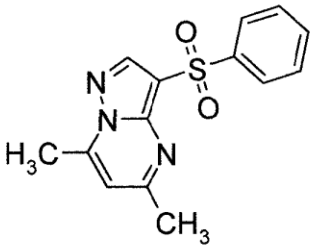
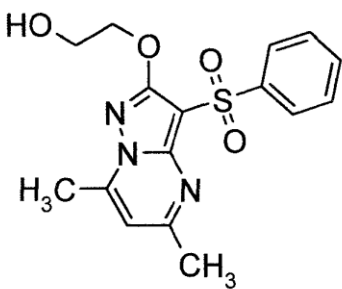
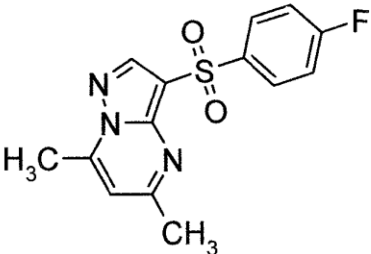
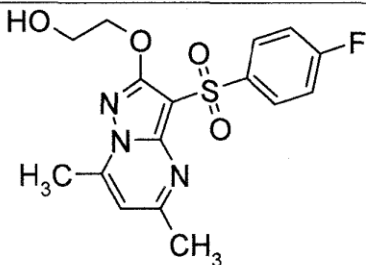
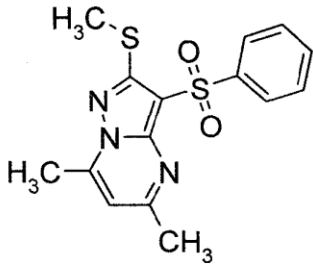
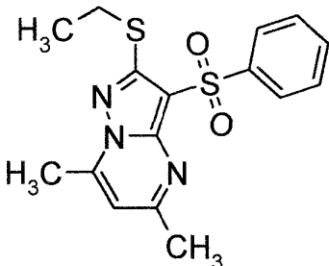
№	Формула	Мол. вага	LCMS m/z (M+1)	ЯМР спектр	I, %
1(1)		395.51	396		88

Таблица 2.

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

Таблиця 2.

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

Таблиця 2.

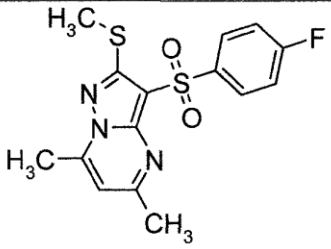
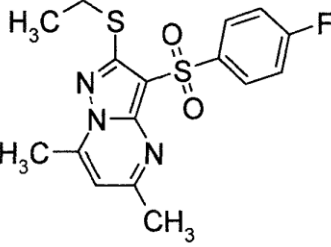
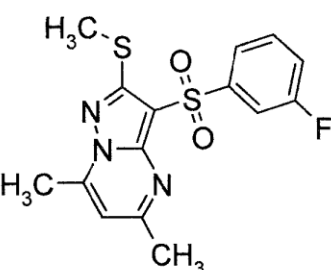
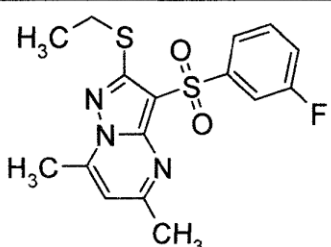
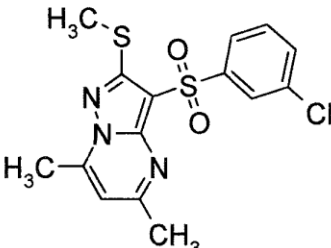
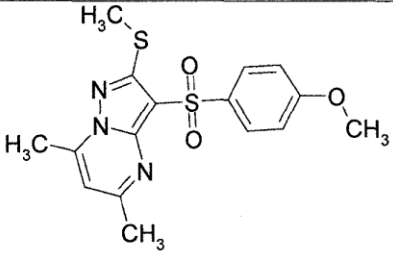
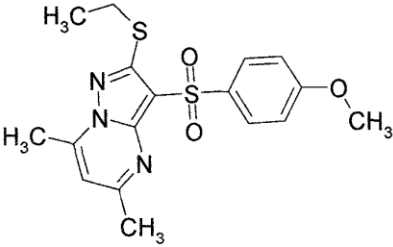
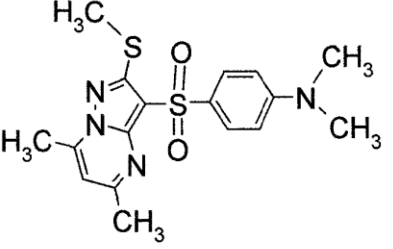
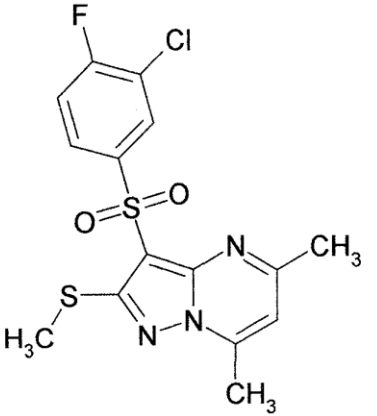
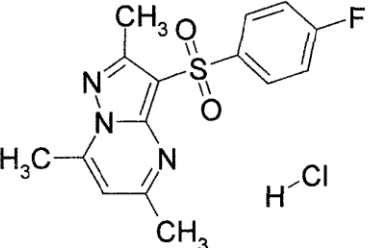
1.1(7)		351.42	352	(CDCl ₃ , 400 МГц) δ 8,23 (м, 2H), 7,13 (т, J = 4,6 Гц, 3H), 6,69 (с, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,62 (с, 3H).	101
1.1(8)		365.45	366		102
1.1(9)		351.42	352	¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 8,00 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (дт, J ₁ = 8,0 Гц, J ₂ = 2,0 Гц, 1H), 7,45 (тд, J ₁ = 8,0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

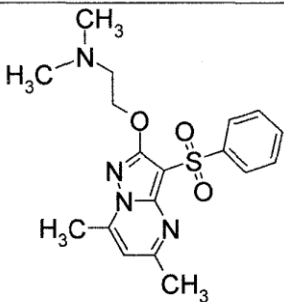
Таблица 2.

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

Таблиця 2.

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

Таблиця 2.

1.1(22)		374.47	375		66
---------	---	--------	-----	--	----

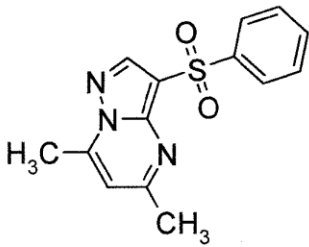
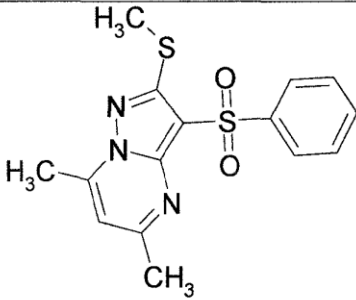
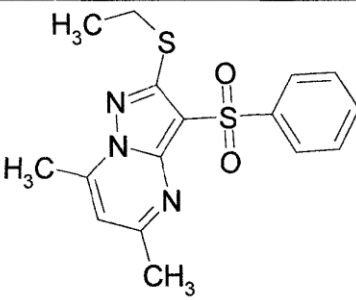
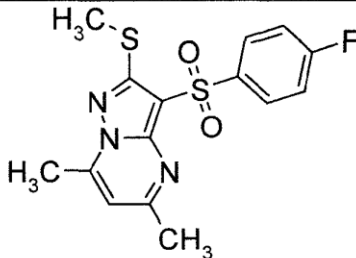
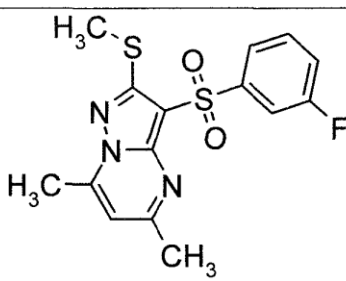
Приклад 2. Визначення антагоністичної активності сполук загальної формули 1 стосовно 5-HT₆ рецепторів. Сполуки загальної формули 1 були випробувані на їх здатність перешкоджати активації 5-HT₆ рецепторів серотоніном. Використовували клітини HEK 293 (клітини нирки людського ембріона) з штучно експресованим 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/MANLANCEcAMP384KitUser.pdf].

Ефективність сполук оцінювали за їх здатністю знижувати вміст внутрішньоклітинного цАМФ, індукованого серотоніном.

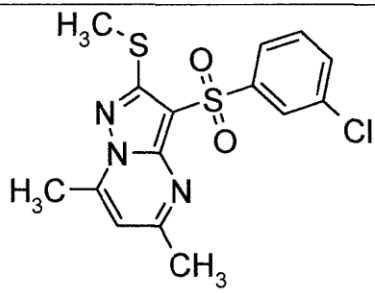
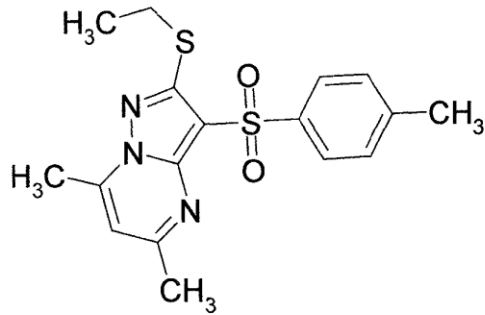
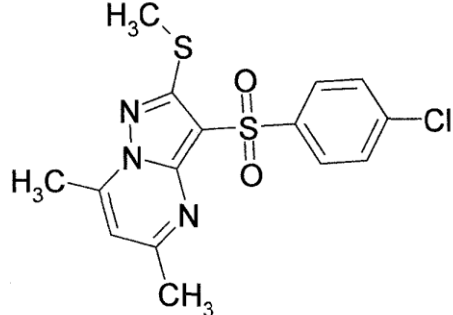
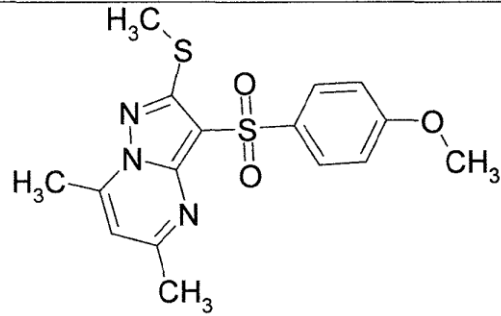
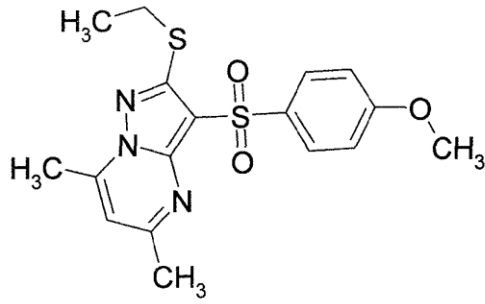
В таблиці 2 наведено значення про % інгібування 5-HT₆ рецепторів 10 μM розчинами сполук загальної формули 1. Як видно з наведених даних, сполуки, що випробували, проявляють помітну активність щодо серотонінових 5-HT₆ рецепторів.

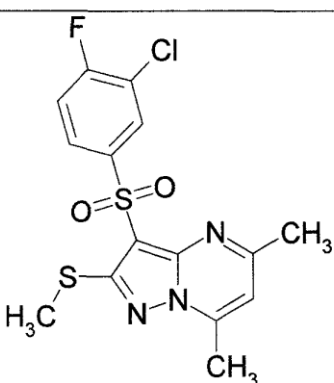
В таблиці 3 наведено концентраційні залежності інгібування стимульованого серотоніном виробництва внутрішньоклітинного цАМФ деякими субстанціями загальної формули 1, що свідчать про їх антагоністичну активність, і значення IC₅₀, що підтверджують їх помірну або високу активність в умовах функціонального есею.

Таблиця 3. Концентраційні залежності інгібування субстанціями загальної формули 1 серотонінових 5-HT₆ рецепторів і значення IC₅₀ в умовах функціонального есею.

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

Таблиця 3.

1.1(11)		0.020
1.1(15)		0.080
1.1(16)		0.230
1.1(17)		0.440
1.1(18)		0.320

Таблиця 3.		
1.1(20)		0.046

Приклад 3. Визначення активності антагоністів серотонінових 5-HT₆ рецепторів загальної формули 1 в умовах конкурентного зв'язування з серотоніновими 5-HT₆ рецепторами.

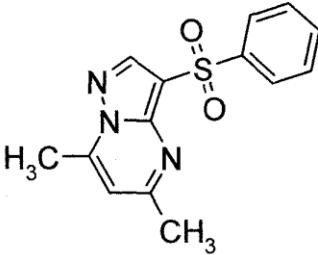
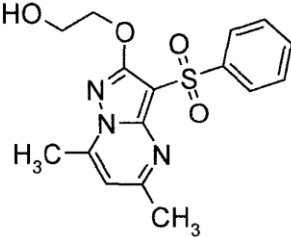
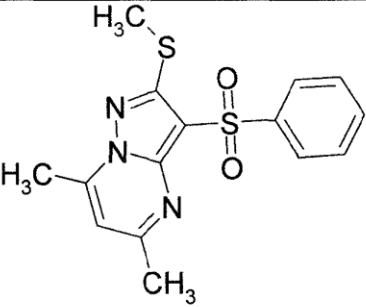
Для проведення скринінгу речовин на їх потенційну здатність взаємодіяти з серотоніновим рецептором 5-HT₆ використовували метод радіолігандного зв'язування. Для цього готували мембранні препарати з клітин HeLa, що експресують рекомбінантний людський 5-HT₆ рецептор, шляхом гомогенізування рекомбінантних 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:

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

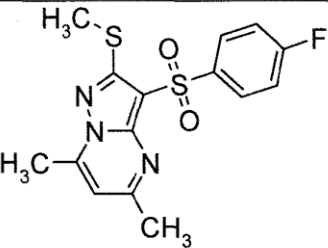
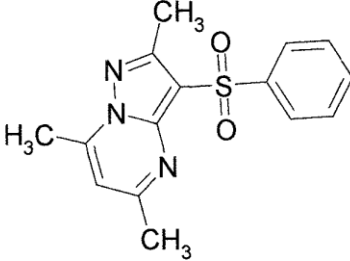
де TA - це загальна радіоактивність у наявності тільки радіоактивного ліганда, CA - це радіоактивність у наявності радіоліганда і сполуки, що тестують, та NA - це радіоактивність у наявності радіоліганда і серотоніна (5 μM).

У таблиці 4 як приклади наведено результати випробувань деяких 3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідинів загальної формули 1 і Метіотепіна як контролю, що свідчить про високу активність субстанцій загальної формули 1 щодо серотонінових 5-HT₆ рецепторів.

Таблиця 4. Концентраційні залежності інгібування субстанцій загальної формули 1
серотонінових 5-HT₆ рецепторів і значення IC₅₀
в умовах конкурентного есею.

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

Таблиця 4.

1.1(7)		<10	
1.1(13)		147	68.4

Приклад 4. Одержання лікарського препарату у формі таблеток. Змішують 1600 мг крохмалю, 1600 мг подрібненої лактози, 400 мг тальку і 1000 мг 5,7-диметил-2-метилсульфоніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(5) 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. Відповідно до винаходу аналогічним чином одержують лікарські препарати, що містять як лікарські субстанції інші сполуки загальної формули 1.

Приклад 5. Одержання лікарського препарату у формі капсул. Ретельно змішують 5,7-диметил-2-метилсульфоніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(5) з порошком лактози у співвідношенні 2:1. Одержану порошковату суміш упаковують по 300 мг у желатинові капсули відповідного розміру.

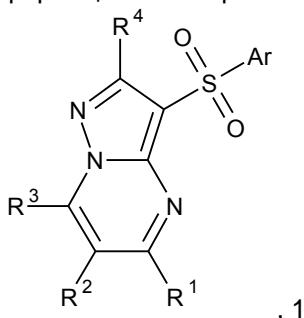
Приклад 6. Одержання лікарського препарату у формі ін'єкційних композицій для внутрішньом'язових, внутрішньочеревні або підшкірних ін'єкцій. Змішують 500 мг гідрохлорида 5,7-диметил-2-метилсульфоніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(5) з 300 мг хлорбутанола, 2 мл пропіленгліколю і 100 мл ін'єкційної води. Одержаний розчин фільтрують і розміщують по 1 мл в ампули, які залютовують і стерилізують в автоклаві.

Промислова придатність

Винахід може бути використано в медицині, ветеринарії, біохімії.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Заміщений 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин загальної формули 1 або його фармацевтично прийнятна сіль або гідрат,



де Ar є необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений гетероциклі; R¹, R² і R³ незалежно один від одного є атом водню, C₁-C₃алкіл або феніл; R⁴ є атом водню, необов'язково заміщений C₁-C₅алкіл, заміщена гідроксильна група або заміщена сульфанільна група;

виключаючи

5,7-диметил-3-(фенілсульфоніл)піразоло[1,5-а]піримідин;

5,7-диметил-3-тозилпіразоло[1,5-а]піримідин;

5-метил-3-(фенілсульфоніл)піразоло[1,5-а]піримідин;

3-(1H-1,2,4-триазол-3-ілсульфоніл)-2,5,7-триметилпіразоло[1,5-а]піримідин;

3-(1H-1,2,4-триазол-3-ілсульфоніл)-2-метокси-5,7-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин;

3-(1H-1,2,4-триазол-3-ілсульфоніл)-5,7-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин;

3-(1H-1,2,4-триазол-3-ілсульфоніл)піразоло[1,5-а]піримідин;

N,N-діетил-3-(2-метилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-ілсульфоніл)-1H-1,2,4-триазол-1-карбоксамід;

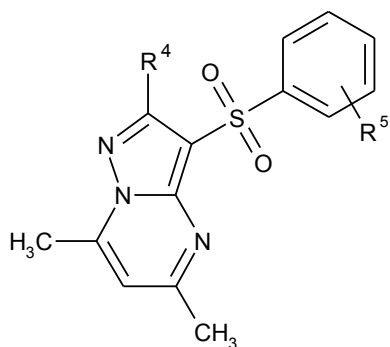
3-(2,5-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-ілсульфоніл)-N,N-діетил-1H-1,2,4-триазол-1-карбоксамід;

N,N-діетил-3-(піразоло[1,5-а]піримідин-3-ілсульфоніл)-1H-1,2,4-триазол-1-карбоксамід;

N,N-діетил-3-(2,5,7-триметилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-ілсульфоніл)-1H-1,2,4-триазол-1-карбоксамід;

N,N-діетил-3-(2-метокси-5,7-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-3-ілсульфоніл)-1H-1,2,4-триазол-1-карбоксамід.

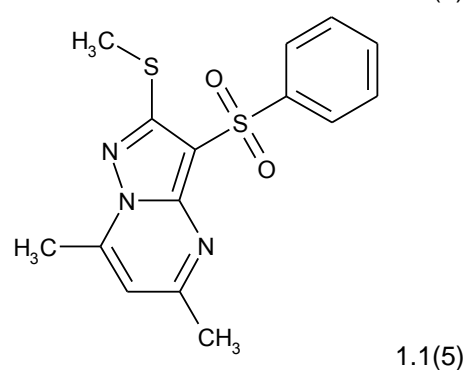
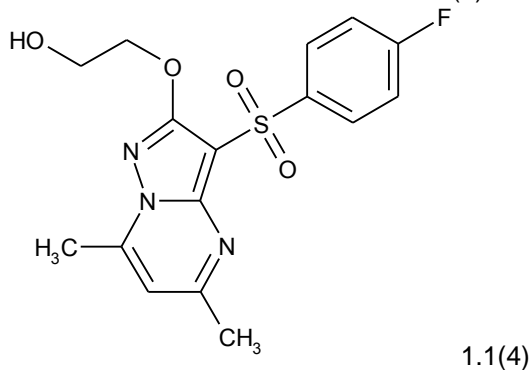
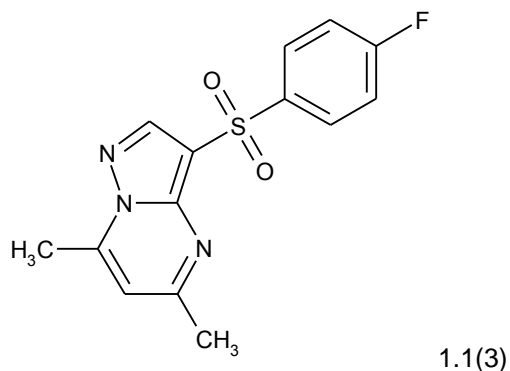
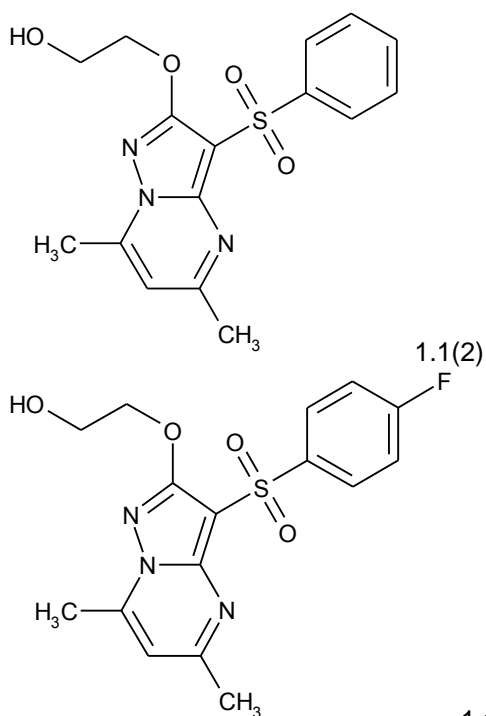
2. Сполука за п. 1, що являє собою заміщений 3-арилсульфоніл-5,7-диметил-піразоло[1,5-а]піримідин загальної формули 1.1, або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат,

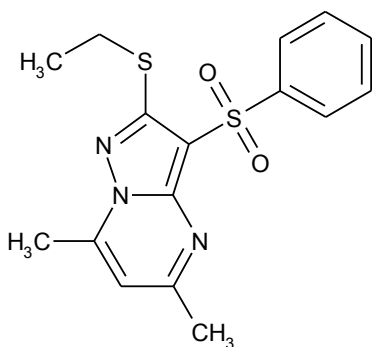


, 1.1

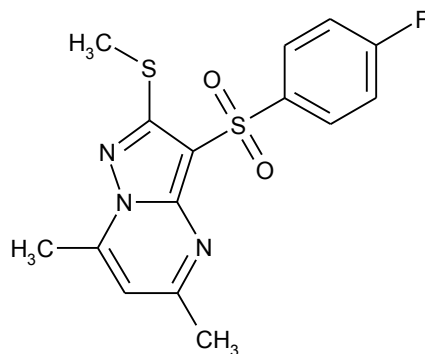
де: R⁴ має вищевказане значення; R⁵ є один або два необов'язково однакових замісники, вибрані з атома водню, нижчого алкілу, трифторметилу, алкоксигрупи, заміщеної аміногрупи або атома галогену.

- 5 3. Сполука за п. 2, що вибрана з групи, яка включає 5,7-диметил-2-(2-гідроксіетил)-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(2), 5,7-диметил-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(3), 5,7-диметил-2-(2-гідроксіетил)-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(4), 5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-фенілсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(5), 5,7-диметил-3-фенілсульфоніл-2-етилсульфаніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(6), 5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-(4-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(7), 5,7-диметил-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-етилсульфаніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(8); 5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-(3-фторфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(9), 5,7-диметил-3-(3-фторфенілсульфоніл)-2-етилсульфаніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(10), 5,7-диметил-2-метилсульфаніл-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(11), та 5,7-диметил-3-(3-хлорфенілсульфоніл)-2-етилсульфаніл-піразоло[1,5-а]піримідин 1.1(12), або її фармацевтично прийнятна сіль або гідрат,

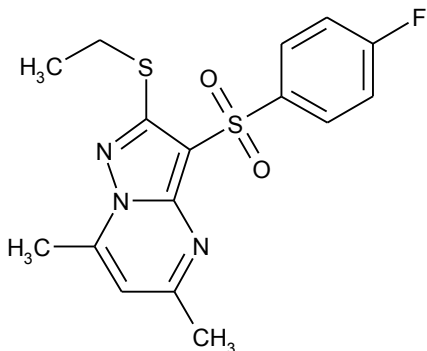




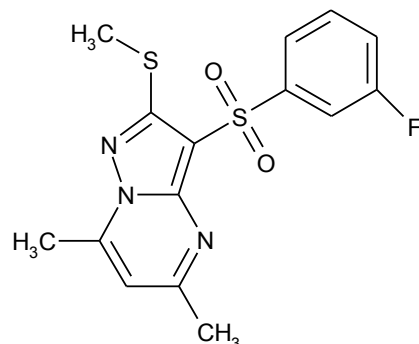
1.1(6)



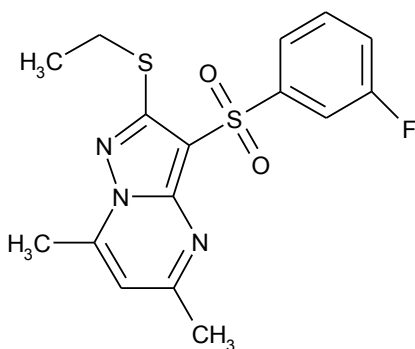
1.1(7)



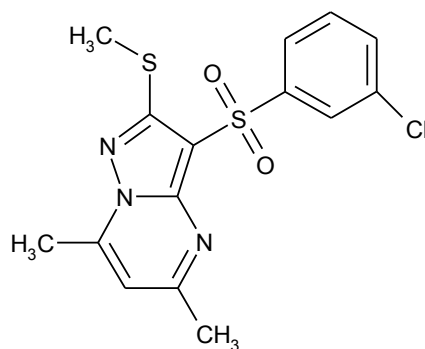
1.1(8)



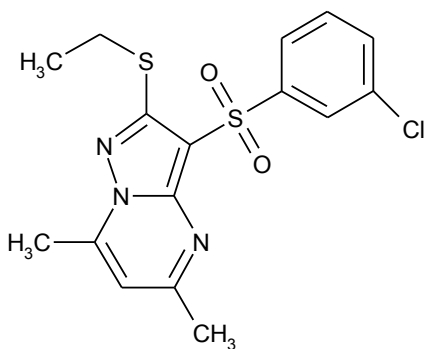
1.1(9)



1.1(10)



1.1(11)



1.1(12)

- 5 4. Лікарська субстанція, яка має властивість антагоніста серотонінових 5-HT₆ рецепторів, що являє собою принаймні один заміщений 3-арилсульфоніл-піразоло[1,5-а]піримідин загальної формули 1 за будь-яким з пунктів 1-3 або його фармацевтично прийнятну сіль для фармацевтичних композицій і лікарських засобів.
- 10 5. Фармацевтична композиція, що взаємодіє зі серотоніновими 5-HT₆ рецепторами, призначена для лікування і попередження розвитку різних станів і захворювань ЦНС людей і теплокровних тварин, що містить лікарську субстанцію за п. 4 у фармацевтично ефективній кількості та інертний наповнювач або розчинник.
6. Фармацевтична композиція за п. 5 у формі таблеток, капсул або ін'єкцій, поміщених у фармацевтично прийнятну упаковку.

7. Спосіб профілактики і лікування різних захворювань ЦНС, патогенез яких пов'язаний з 5-HT₆ рецепторами, у тварин і людей, за яким теплокровній тварині або людині вводять лікарську субстанцію за п. 4 або фармацевтичну композицію за будь-яким з пунктів 5, 6.
8. Спосіб за п. 7, де захворюваннями, патогенез яких пов'язаний зі серотоніновими 5-HT₆, є
- 5 невралгічні розлади, нейродегенеративні та когнітивні захворювання, хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона, психічні розлади, шизофренія, гіпоксія-ішемія, гіпоглікемія, судорожні стани, мозкові травми, латиризм, бічний аміотрофічний склероз, ожиріння та інсульт.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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