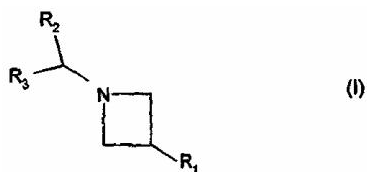


Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять як активний інгредієнт сполуки формули:



або одну з його фармацевтично прийнятних солей, до нових похідних формули I, їх фармацевтично прийнятних солей і їх одержання.

Сполуки формули I, у якій R₂ і R₃ є фенільними радикалами, R₁ означає радикал -N(R₅)-Y-R₆, Y означає групу SO₂, R₅ означає метильний радикал і R₆ означає фенільний радикал, описані в патенті WO 99/01451. Інші сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі є новими сполуками і складають частину винаходу.

У формулі I

R₁ означає радикал -NHCOR₄ або -N(R₅)-Y-R₆,

Y означає CO або SO₂,

R₂ і R₃, однакові або різні, означають або ароматичний радикал, обраний з фенілу, нафтилу і інденілу, які можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або декількома замісниками: галоген, алкіл, алкокси, форміл, гідрокси, трифторметил, трифторметокси, -CO-alk, ціано, -COOH, -COOalk, -CONR₇R₈, -CO-NH-NR₉R₁₀, алкілсульфаніл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфанілакіл, алкілсульфінілакіл, алкілсульфонілакіл, гідроксіалкіл або -alk-NR₇R₈; або гетероароматичний радикал, обраний з циклів: бензофурил, бензотіазоліл, бензотієніл, бензоксазоліл, хроманіл, 2,3-дигідробензофурил, 2,3-дигідробензотієніл, піримідиніл, фурил, імідазоліл, ізохроманіл, ізохіноліл, піроліл, піридил, хіноліл, 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліл, тіазоліл і тієніл, що можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або декількома замісниками: галоген, алкіл, алкокси, гідрокси, трифторметил, трифторметокси, ціано, -COOH, -COOalk, -CO-NH-NR₉R₁₀, -CONR₇R₈, -alk-NR₉R₁₀, алкілсульфаніл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілсульфанілакіл, алкілсульфінілакіл, алкілсульфонілакіл або гідроксіалкіл;

R₄ означає радикал alk-SO₂-R_n, alk-SCVCHkCH-R_n, Het, заміщений групою -SO₂-R_n, або феніл, заміщений групою -SO₂-R₁₁ або -alk-SO₂-R₁₁;

R₅ означає атом водню або радикал алкіл;

R₆ означає радикал фенілакіл, Het або Ar;

R₇ і R₈, однакові або різні, означають атом водню або радикал алкіл, або ж R₇ і R₈, разом з атомом азоту, з яким вони з'єднані, утворюють насичений моно- або біциклічний гетероцикл, який має від 3 до 10 ланок, що може містити другий гетероатом, обраний з кисню, сірки й азоту, і бути заміщеним одним або декількома алкілами;

R₉ і R₁₀, однакові або різні, означають атом водню або радикал алкіл, -COOalk, циклоалкіл, алкілциклоалкіл, -alk-O-alk або гідроксіалкіл, або ж R₉ і R₁₀, разом з атомом азоту, з яким вони з'єднані, утворюють насичений або ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, який має від 3 до 10 ланок, що може містити другий гетероатом, обраний з кисню, сірки й азоту, і бути заміщеним одним або декількома радикалами: алкіл, -COalk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, оксо, гідроксіалкіл, -alk-O-alk або -CO-NH₂;

R₁₁ означає радикал алкіл, Ar або Het;

Ar означає радикал феніл, нафтил або інденіл, що можуть бути заміщені одним або декількома замісниками: галоген, алкіл, алкокси, ціано, -CO-alk, -COOH, -COOalk, -CONR₁₂R₁₃, -CO-NH-NR₁₄R₁₅, алкілсульфаніл, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, alk-NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, алкілтіоалкіл, форміл, гідрокси, гідроксіалкіл, Het, -O-alk-NH-циклоалкіл, OCF₃, CF₃, -NH-CO-alk, -SO₂NH₂, -NH-COCH₃, -NH-COOalk, Het, або по двох суміжних атомах вуглецю, зв'язаним діоксиметиленом;

Het означає ненасичений або насичений моно- або біциклічний гетероцикл, який має від 3 до 10 ланок, що містить один або декілька гетероатомів, обраних з кисню, сірки й азоту, і який може бути заміщений одним або декількома радикалами: алкіл, алкокси, вініл, галоген, алкоксикарбоніл, оксо, гідрокси, OCF₃ або CF₃, причому азотвмісні гетероцикли можуть бути у формі N-оксидів.

R₁₂ і R₁₃, однакові або різні, означають атом водню або радикал алкіл, або ж R₁₂ і R₁₃, разом з атомом азоту, з яким вони з'єднані, утворюють насичений моно- або біциклічний гетероцикл, який має від 3 до 10 ланок, що може містити другий гетероатом, обраний з кисню, сірки й азоту, і бути заміщеним одним або декількома алкільними радикалами;

R₁₄ і R₁₅, однакові або різні, означають атом водню або радикал алкіл, -COOalk, циклоалкіл, алкілциклоалкіл, -alk-O-alk або гідроксіалкіл, або R₁₄ і R₁₅, разом з атомом азоту, з яким вони з'єднані, утворюють насичений або ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, який має від 3 до 10 ланок, що може містити другий гетероатом, обраний з кисню, сірки й азоту, і бути заміщеним одним або декількома радикалами: алкіл, -CO-alk, -COOalk, -CO-NHalk, -CS-NHalk, оксо, гідроксіалкіл, -alk-O-alk або -CO-NH₂;

alk означає радикал алкіл або алкілен.

В наведених і наступних визначеннях, якщо не обговорено особливо, алкільні або алкіленові радикали і частини молекул або алкоксильні радикали і частини молекул є прямими або розгалуженими ланцюгами і містять від 1 до 6 атомів вуглецю, а циклоалкільні радикали містять від 3 до 10 атомів вуглецю.

З алкільних радикалів можна назвати метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, гексил. З радикалів алкокси можна назвати радикали метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, пентилокси.

З циклоалкільних радикалів можна назвати радикали циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил.

Термін галоген це хлор, фтор, бром і йод.

З гетероциклічних радикалів, які позначаються Het, можна назвати наступні гетероцикли: бензімідазол, бензоксазол, бензотіазол, бензотіофен, циннолін, тіофен, хіназолін, хіноксалін, хінолін, піразол, пірол, піридин, імідазол, індол, ізохінолін, піримідин, тіазол, тіадіазол, піперидин, піперазин, піролідин, триазол, фуран, тетрагідроізохінолін і тетрагідрохінолін, що можуть бути заміщені одним або декількома замісниками: алкіл, алкокси, вініл, галоген, алкоксикарбоніл, оксо, гідрокси, OCF_3 або CF_3 .

Сполуки формули I можуть бути у формі енантіомерів або діастереоізомерів. Ці оптичні ізомери і їхні суміші також складають частину винаходу.

Сполуки формули I являють собою переважно такі сполуки, для яких:

R_1 означає радикал $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$,

Y означає SO_2 ,

R_2 означає або феніл, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками: галоген, алкіл, алкокси, трифторметил, трифторметокси, ціано, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, гідроксіалкіл або $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_9$, або гетероароматичний радикал, обраний з циклів: піридил, піримідиніл, тіазоліл і тіеніл, що можуть бути незаміщеними або заміщеними галогеном, алкілом, алкокси, гідрокси, трифторметилом, трифторметокси, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, алкілсульфанілом, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом або гідроксіалкілом;

R_3 означає або феніл, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками: галоген, алкіл, алкокси, трифторметил, трифторметокси, ціано, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, гідроксіалкіл, $-\text{alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$, або гетероароматичний радикал, обраний з циклів: піридил, піримідиніл, тіазоліл і тіеніл, що можуть бути незаміщеними або заміщеними галогеном, алкілом, алкокси, гідрокси, трифторметилом, трифторметокси, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{alk}-\text{NR}_7\text{R}_9$, алкілсульфанілом, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом або гідроксіалкілом;

R_5 означає атом водню або алкіл;

R_6 означає радикал нафтил, фенілакіл, Het або феніл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками: галоген, алкіл, алкокси, ціано, $-\text{CO}-\text{alk}$, $-\text{COOalk}$, $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{alk}-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, гідрокси, гідроксіалкіл, Het, OCF_3 , CF_3 , $-\text{NH}-\text{COOalk}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{COOalk}$, або ж по двох суміжних атомах вуглецю, зв'язаним діоксиметиленом;

R_7 і R_8 , однакові або різні, означають атом водню або радикал алкіл, або R_7 і R_8 разом з атомом азоту, з яким вони з'єднані, утворюють насичений моно- або біциклічний гетероцикл, який має від 3 до 10 ланок, що може містити другий гетероатом, обраний з кисню, сірки й азоту, і бути заміщеним одним або декількома алкілами;

R_9 і R_{10} , однакові або різні, означають атом водню або радикал алкіл, циклоалкіл, алкілциклоалкіл або гідроксіалкіл, або R_9 і R_{10} разом з атомом азоту, з яким вони з'єднані, утворюють насичений або ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, який має від 3 до 10 ланок, що може містити другий гетероатом, обраний з кисню, сірки й азоту, і бути заміщеним одним або декількома радикалами: алкіл, оксо або $-\text{CO}-\text{NH}_2$;

R_{12} і R_{13} , однакові або різні, означають атом водню або радикал алкіл, або R_{12} і R_{13} разом з атомом азоту, з яким вони з'єднані, утворюють насичений моно- або біциклічний гетероцикл, який має від 3 до 10 ланок, що може містити другий гетероатом, обраний з кисню, сірки й азоту, і бути заміщеним одним або декількома алкільними радикалами;

R_{14} і R_{15} , однакові або різні, означають атом водню або радикал алкіл, циклоалкіл, алкілциклоалкіл або гідроксіалкіл, або R_{14} і R_{15} разом з атомом азоту, з яким вони з'єднані, утворюють насичений або ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, який має від 3 до 10 ланок, що може містити другий гетероатом, обраний з кисню, сірки й азоту, і бути заміщеним одним або декількома радикалами алкіл, оксо, гідроксіалкіл або $-\text{CO}-\text{NH}_2$;

Het означає ненасичений або насичений моно- або біциклічний гетероцикл, який має від 3 до 10 ланок, що містить один або декілька гетероатомів, обраних з кисню, сірки й азоту, і який може бути заміщений одним або декількома радикалами: алкіл, алкокси, вініл, галоген, алкоксикарбоніл, оксо, гідрокси, причому азотвмісні гетероцикли можуть бути у формі N-оксидів, і, переважно, Het означає гетероцикл, обраний з наступних гетероциклів: бензімідазол, бензоксазол, бензотіазол, бензотіофен, тіофен, хіназолін, хіноксалін, хінолін, пірол, піридин, імідазол, індол, ізохінолін, піримідин, тіазол, тіадіазол, фуран, тетрагідроізохінолін і тетрагідрохінолін, що можуть бути заміщені одним або декількома замісниками: алкіл, алкокси, вініл, галоген, оксо, гідрокси, OCF_3 або CF_3 .

Ще більш переважні сполуки формули I, обираєні з наступних сполук:

R_1 означає радикал $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{Y}-\text{R}_6$,

Y означає SO_2 ,

R_2 означає або феніл, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками: галоген, алкіл, алкокси, трифторметил, трифторметокси або гідроксіалкіл, або гетероароматичний радикал, обраний з циклів: піридил і піримідил, що можуть бути незаміщеними або заміщеними галогеном, алкілом, алкокси, гідрокси, трифторметилом або трифторметокси;

R_3 означає або феніл, незаміщений або заміщений одним або декількома замісниками: галоген, алкіл, алкокси, трифторметил, трифторметокси, гідроксіалкіл, або гетероароматичний радикал, обраний з циклів: піридил і піримідил, що можуть бути незаміщеними або заміщеними галогеном, алкілом, алкокси, гідрокси, трифторметилом, трифторметокси;

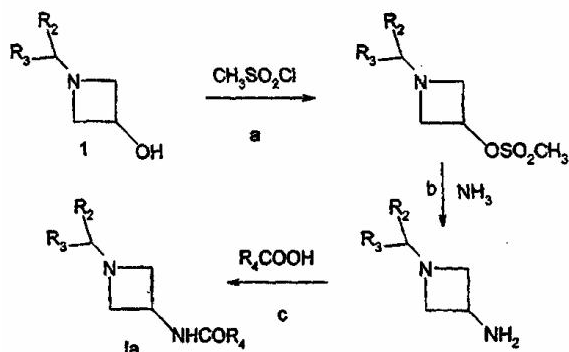
R_5 означає атом водню або алкіл;

R_6 означає радикал нафтил, фенілакіл, Het або феніл, що може бути заміщений одним або декількома замісниками: галоген, алкіл, алкокси, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, гідрокси, гідроксіалкіл, OCF_3 , CF_3 або $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, або ж по двох суміжних атомах вуглецю, зв'язаним діоксиметиленом;

R_{14} і R_{15} , однакові або різні, означають атом водню або радикал алкіл, циклоалкіл, алкілциклоалкіл або гідроксіалкіл, або R_{14} і R_{15} разом з атомом азоту, з яким вони з'єднані, утворюють насичений або ненасичений моно- або біциклічний гетероцикл, який має від 3 до 10 ланок, що може містити другий гетероатом, обраний з кисню, сірки й азоту, і бути заміщеним одним або декількома радикалами алкіл, оксо, гідроксіалкіл або $-\text{CO}-\text{NH}_2$;

Het означає ненасичений або насичений моно- або біциклічний гетероцикл, який має від 3 до 10 ланок, що містить один або декілька гетероатомів, обраних з кисню, сірки й азоту, і який може бути заміщений одним або декількома радикалами: алкіл, алкокси, вініл, галоген, алкоксикарбоніл, оксо, гідрокси, причому азотвмісні гетероцикли можуть бути у формі N-оксидів, і, переважно, Het означає гетероцикл, обраний з наступних гетероциклів: бензімідазол, бензоксазол, бензотіазол, бензотіофен, тіофен, хінолін, пірол, піридин, піримідин, тіазол, тіадіазол, фуран, тетрагідроізохінолін і тетрагідрохінолін, що можуть бути заміщені одним або декількома замісниками: алкіл, алкокси, вініл, галоген, оксо, гідрокси, OCF₃ або CF₃.

Сполуки формули I, у яких R₁ є радикалом -NHCOR₄, можуть бути отримані по наступній реакційній схемі:



У наведених формулах R₂, R₃ і R₄ мають ті ж значення, що й у формулі I.

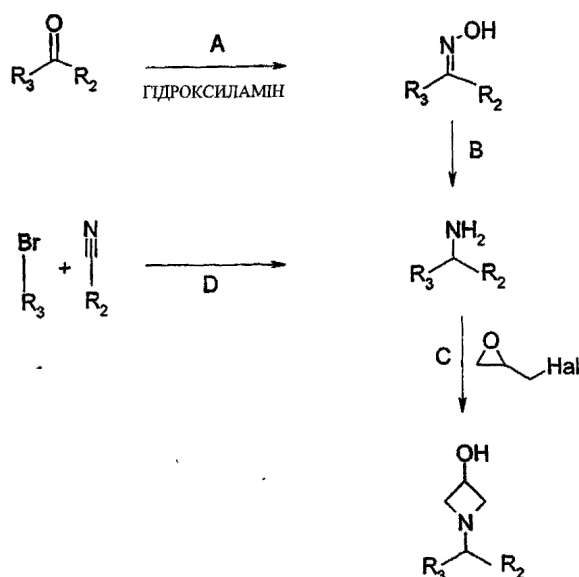
Стадію а звичайно проводять в інертному розчиннику такому як тетрагідрофуран, діоксан, хлоровмісний розчинник (наприклад дихлорметан, хлороформ) при температурі в межах від 15 до 30°C в присутності основи такої як триалкіламін (наприклад триетіламін, дипропілетіламін) або в піридині при температурі в межах від 0 до 30°C.

Стадію b проводять переважно в метанолі в автоклаві при температурі в межах від 50 до 70°C.

Стадію c звичайно проводять у присутності агента конденсації, який використовують в хімії пептидів, такого як карбодіїмід (наприклад 1-(3-диметіламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід, N,N'-дициклогексилкарбодіїмід) або N,N'-діімідазолкарбоніл в інертному розчиннику такому як простий ефір (наприклад тетрагідрофуран, діоксан), амід (диметилформамід) або хлоровмісний розчинник (наприклад дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ) при температурі в межах від 0°C до температури кипіння реакційної суміші. Можна також використовувати реакційноздатне похідне кислоти, таке як хлорангідрид, можливо в присутності акцептора кислоти, такого як азотвмісна органічна основа (наприклад триалкіламін, піридин, діаза-1,8-біцикло[5.4.0]ундецен-7 або діаза-1,5-біцикло[4.3.0]нонен-5), у розчиннику такому, як зазначено вище, або в суміші цих розчинників при температурі в межах від 0°C до температури кипіння реакційної суміші.

Похідні R₄COOH є комерційними або можуть бути отримані по методах, описаних R.C.LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Азетидиноли формули I можуть бути отримані, використовуючи або адаптуючи методи, описані KATRITZKY A.R. із співроб., J. Heterocycl. Chem., 271 (1994) або DAVE P.R., J. Org. Chem., 61, 5453 (1996), і в прикладах. Роботу звичайно ведуть за наступною схемою реакції:



у формулах якої R₂ і R₃ мають ті ж значення, що й у формулі I, а Hal означає атом хлору або бром.

На стадії А працюють переважно в інертному розчиннику такому як аліфатичний C₁-C₄-спирт (наприклад метанол, етанол), можливо в присутності гідроксиду лужного металу, при температурі кипіння реакційного середовища.

На стадії В відновлення звичайно проводять з використанням гідриду літію й алюмінію в тетрагідрофурані при температурі кипіння реакційного середовища.

На стадії С працюють переважно в інертному розчиннику такому як аліфатичний C_1 - C_4 -спирт (наприклад етанол, метанол) у присутності гідрокарбонату натрію при температурі в межах від 20°C до температури кипіння реакційного середовища.

На стадії D працюють по методу, описаному GRISAR M. із співроб., у J. Med. Chem., 885 (1973). Готують магнієву сполуку з бром-похідного і потім у реакцію вводять нітрil в ефірі, такому як діетиловий ефір, при температурі від 0°C до температури кипіння реакційного середовища. Після гідролізу спиртом проміжний імін відновлюють *in situ* борогідридом натрію при температурі від 0°C до температури кипіння реакційного середовища.

Похідні $R_2\text{-CO-R}_3$ можуть бути придбані на ринку або можуть бути отримані з застосуванням або адаптуванням методів, описаних KUNDER N.G. із співавтор., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 2815 (1997); MORENO - MARRAS M., Eur. J. Med. Chem., 23 (5) 477 (1988); SKINNER із співавтор., J. Med. Chem., 14 (6) 546 (1971); HURN N.K., Tetr. Lett., 36 (52) 9453 (1995); MEDICI A. із співавтор., Tetr. Lett., 24 (28) 2901 (1983); RIECKE R.D. із співавтор., J. Org. Chem., 62 (20) 6921 (1997); KNABE J. із співавтор., Arch. Pharm., 306 (9) 648 (1973); CONSONNI R. із співавтор., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1989 (1996); FR-96-2481 і JP-94-261393.

Похідні $R_3\text{Br}$ купують на ринку або можуть бути отримані з застосуванням або адаптуванням методів, описаних BRANDSMA L. Synth. Comm., 20 (11) 1967 із співавтор., 3153 (1990); LEMAIRE M. із співавтор., Synth. Comm., 24 (1) 95 (1994); GODA H. із співавтор., Synthesis, 9, 849 (1992); BAUERLE P. із співавтор., J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 489 (1993).

Похідні $R_3\text{CN}$ купують на ринку або можуть бути отримані з застосуванням або адаптуванням методів, описаних BOUYSSOU P. із співавтор., J. Het. Chem., 29 (4) 895 (1992); SUZUKIN. із співавтор., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1523 (1984); MARBURG S. із співавтор., J. Het. Chem., 17, 1333 (1980); PERCEC V. із співавтор., J. Org. Chem., 60 (21) 6895 (1995).

Сполуки формули I, у яких R_1 є радикалом $-\text{N}(\text{R}_5)\text{-Y-R}_6$, можуть бути отримані за наступною схемою реакції:



у формулах якої Y, R_2 , R_3 і R_6 мають ті ж значення, що й у формулі I, а Hal означає атом галогену, переважно атом йоду, хлору або броду.

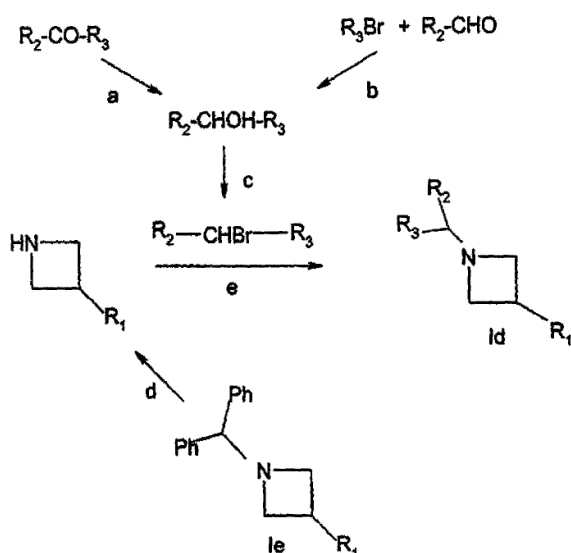
Стадію а звичайно проводять в інертному розчиннику такому як тетрагідрофуран, діоксан, хлоровмісний розчинник (наприклад дихлорметан, хлороформ) у присутності аміну такого як триалкіламін (наприклад триетіламін) при температурі від 5 до 20°C .

Стадію b звичайно проводять в інертному розчиннику такому як тетрагідрофуран у присутності гідриду натрію при температурі в межах від 0°C до температури кипіння реакційної суміші.

Похідні $\text{Hal-SO}_2\text{R}_6$ купують на ринку або можуть бути отримані галогенуванням відповідних сульфонових кислот, зокрема *in situ* у присутності хлорсульфонілізоціанату і спирту в галогеновмісному розчиннику (наприклад дихлорметані, хлороформі).

Похідні Hal-CO-R_6 купують на ринку або можуть бути отримані по методах, описаних у R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Сполуки формули I можуть бути також отримані за наступною схемою реакції:



у формулах якої R_1 , R_2 і R_3 мають ті ж значення, що й у формулі I, а Ph означає феніл.

Стадію а звичайно проводять у спирті такому як метанол у присутності борогідриду натрію при температурі близької до 20°C.

На стадії b готують із бром-похідного магнієву сполуку і вводять її в реакцію в інертному розчиннику такому як діетиловий ефір або тетрагідрофуран при температурі в межах від 0°C до температури кипіння реакційного середовища.

Стадію с проводять використовуючи галогенуючий агента такий як бромистоводнева кислота, тіонілбромід, тіонілхлорид, суміш трифенілфосфіну і чотирибромистого або чотирьохлористого вуглецю в оцтовій кислоті або в інертному розчиннику такому як дихлорметан, хлороформ, чотирьохлористий вуглець або толуол при температурі від 0°C до температури кипіння реакційного середовища.

Стадію d проводять з використанням водню в присутності палладія на вуглєці в спирті такому як метанол при температурі близькій до 20°C.

Стадію е проводять в інертному розчиннику такому як ацетонітрил у присутності карбонату лужного металу (наприклад карбонату калію) і йодиду калію при температурі від 20°C до температури кипіння реакційного середовища.

Похідні R_3Br і R_2-CHO купують на ринку або можуть бути отримані по методах, описаних, наприклад, R.C. LAROCK, Comprehensive Organic Transformations, VCH editor.

Сполуки формули I, у яких R_1 є радикалом $-N(R_5)-Y-R_6$, де R_6 означає гідроксизаміщений фенільний радикал, можуть бути також отримані гідролізом відповідної сполуки формули I, у якій R_1 є радикалом $-N(R_5)-Y-R_6$, де R_6 означає алкоксизаміщений фенільний радикал.

Цей гідроліз звичайно проводять в інертному розчиннику такому як хлорвмісний розчинник (наприклад дихлорметан, хлороформ) з використанням триброміду бору при температурі близької до 20°C.

Сполуки формули I, у яких R_1 є радикалом $-N(R_5)-Y-R_6$, де R_6 означає гідроксіалкіл(1C)-заміщений фенільний радикал, можуть бути також отримані дією гідриду діізобутилалюмінію на відповідну сполуку формули I, у якій R_1 є радикалом $-N(R_5)-Y-R_6$, де R_6 означає алкоксикарбонілзаміщений фенільний радикал.

Цю реакцію звичайно проводять в інертному розчиннику такому як толуол з використанням гідриду діізопропілалюмінію при температурі в межах від -50°C до 25°C.

Сполуки формули I, у яких R_1 є радикалом $-N(R_5)-Y-R_6$, де R_6 означає піролідин-1-іл-заміщений фенільний радикал, можуть бути також отримані дією піролідину на відповідну сполуку формули I, у якій R_1 є радикалом $-N(R_5)-Y-R_6$, де R_6 означає фторзаміщений фенільний радикал.

Цю реакцію переважно проводять в інертному розчиннику такому як диметилсульфоксид при температурі 90°C.

Для фахівця є очевидним, що при здійсненні описаних вище способів згідно винаходу може виявитися необхідним щоб уникнути побічних реакцій вводити захисні групи для аміних, гідроксильних і карбоксильних реакційних груп. Такими групами є групи, що можуть бути вилучені без порушення іншої частини молекули. Як приклади захисних груп для аміної функції можна назвати трет-бутил- або метилкарбамати, що можуть бути регенеровані за допомогою йодтриметилсилану, або алілкарбамат, що може бути вилучений за допомогою паладієвих каталізаторів. Як приклади захисних груп для гідроксильної реакційної групи можна назвати триетилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, що можуть бути регенеровані за допомогою фториду тетрабутиламонію, або ж несиметричні ацеталі (наприклад метоксиметил, тетрагідропіраніл), які регенеруються за допомогою хлористоводневої кислоти. Як захисні групи для карбоксильних реакційних груп можна назвати складні ефіри (наприклад аліловий, бензиловий), оксазоли і 2-алкіл-1,3-оксазоліни. Інші придатні для використання захисні групи описані GREENE T.W. с співавтор., Protecting groups in Organic Synthesis, second edition, 1991, John Wiley & Sons.

Сполуки формули I можуть бути очищені звичайними відомими методами, наприклад кристалізацією, хроматографією або екстракцією.

Енантіомери сполук формули I можуть бути отримані розщепленням рацемічних сумішей, наприклад за допомогою хроматографії на хіральній колонці по PICKLE W.H. с співавтор., Asymmetric Synthesis, vol.1, Academic Press (1983) або шляхом утворення солей або синтезом з хіральных попередників. Діастереоізомери

можуть бути отримані за допомогою відомих класичних методів (кристалізації, хроматографії або з хіральних попередників).

Сполуки формули I можуть бути при необхідності перетворені в сольові аддукти з мінеральними або органічними кислотами дією кислоти в органічному розчиннику такому як спирт, кетон, простий ефір або хлоровмісний розчинник. Ці солі також складають частину винаходу.

Як приклади фармацевтично прийнятних солей можуть бути названі такі солі: бензолсульфонат, гідробромід, гідрохлорид, цитрат, етансульфонат, фумарат, глюконат, йодат, ізотіонат, малеат, метансульфонат, метилен-біс-*b*-оксинафтоат, нітрат, оксалат, памоат, фосфат, саліцилат, сукцинат, сульфат, тартрат, теофілінацетат і *p*-толуолсульфонат.

Сполуки формули I мають цікаві фармакологічні властивості. Ці сполуки характеризуються великою спорідненістю до канабінодних рецепторів і, зокрема, до рецепторів типу CB1. Вони є антагоністами рецептора CB1 і, отже, можуть бути використані при лікуванні і профілактиці розладів, що стосуються центральної нервової системи, імунної системи, серцево-судинної або ендокринної системи, респіраторної системи, шлунково-кишкового апарату і розладів репродуктивної системи (Hollister, *Pharm. Rev.*, 38, 1986, 1-20; Reny і Sinha, *Prog. Drug. Res.*, 36, 71-114 (1991); Consroe і Sandyk, у *Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology*, 459; Murphy L. and Barthe A. Eds, CRC Press, 1992).

Таким чином, ці сполуки можуть бути використані для лікування і попередження психозів, включаючи шизофренію, відчуття тривоги, депресії, епілепсії, нейродегенерації, мозкових і спинномозкових розладів, порушення функції пізнання, черепної травми, панічних приступів, периферичних нейропатій, глауком, мігрені, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, хореї Хантінгтона, синдрому Рейно, тремтіння, симптомів примусової нав'язливості, старечого слабоумства, порушень тимуса, синдрому Туретта, уповільненої дискінезії, двополюсних розладів, раків, порушень рухового апарату під впливом ліків, дистоній, ендотоксичних шоків, геморагічних шоків, гіпотензії, безсоння, імунологічних захворювань, бляшаного склерозу, рвот, астми, порушень апетиту (булімія, анорексія), ожиріння, порушень пам'яті, при відбиранні від грудей у процесі хронічного лікування, і зловживання алкоголем або ліками (наприклад опіоїдами, барбітуратами, коноплею, кокаїном, амфетамінами, фенциклідом, галюциногенами, бензодіазепінами), такими як анальгетики або підсилювачі анальгетичної активності наркотичних і ненаркотичних ліків. Вони можуть бути також використані для лікування або профілактики проходів по кишечнику.

Спорідненість сполук формули I до рецепторів коноплі було визначено по методу, описаному KUSTER J.E., STEVENSON J.I., WARD S.J., D'AMBRA T.E., HAYCOCK DA у *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 264, 1352-1363 (1993).

У проведеному тесті значення IC_{50} для сполук формули I нижче або дорівнює 1000нМ.

Їхня антагоністична активність була продемонстрована за допомогою моделі гіпотермії, яка викликана агоністом рецепторів коноплі (CP-55940) у миші по методу, описаному Pertwee у R.G. у *Marijuana*, Harvey D.J. eds, 84 Oxford IRL Press, 263-277 (1985).

У цьому тесті значення ED_{50} для сполук формули I нижче або дорівнює 50мг/кг.

Сполуки формули I мають низьку токсичність. Їх LD_{50} вище 40мг/кг при підшкірному введенні у миші.

Винахід ілюструють такі приклади.

Приклад 1

До розчину 61,4мг 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну в 3см³ дихлорметану послідовно додають при кімнатній температурі в атмосфері аргону 69,3мг³ триетіламіну і 110мг тієн-2-іл-сульфонілхлориду. Після 68 годин перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш вводять у патрон Bond Elut® SC{(3см³/500мг), послідовно елюючи два рази 2см³ дихлорметану і потім два рази 2см³ 1М розчином аміаку в метанолі. Аміачні фракції поєднують і випарюють до суха при зниженому тиску (2,7кПа). Отриманий залишок розчиняють у 5см³ дихлорметану, тричі промивають 3см³ дистильованої води, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють досуха при зниженому тиску (2,7кПа). Одержують таким способом 60мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}тієн-2-іл-сульфонамід у вигляді пінистої маси кремового кольору [Спектр ЯМР ¹H (300мпц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,77 (т розщепл., J=7 і 2Гц:2H); 3,40 (т розщепл., J=7 і 2Гц:2H); 4,06 (м:1H); 4,21 (с:1H); від 4,85 до 5,25 (м розтягнутий: 1H); 7,06 (т, J=4,5Гц:1H); від 7,15 до 7,35 (м:8H); 7,58 (м:2H)].

1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламін може бути отриманий таким способом: до 27г 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілового ефіру метансульфонової кислоти, поміщеного в попередньо охолоджений до -60°C автоклав, додають 400см³ суміші метанолу і рідкого аміаку (50/50 за об'ємом). Реакційну суміш перемішують 24 години при 60°C, залишають на повітрі для випарювання аміаку і потім випарюють при зниженому тиску (2,7кПа). Залишок поглинають 500см³ 0,37н. водного розчину гідроксиду натрію і чотири рази екстрагують 500см³ діетилового ефіру. Об'єднані органічні фази послідовно промивають двічі 100см³ дистильованої води і 100см³ насиченого розчину хлориду натрію, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють при зниженому тиску (2,7кПа). Отриманий залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі [елюент: дихлорметан/метанол (95/5 за об'ємом)]. Одержують 14,2г 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну у вигляді масла, що застигає з утворенням твердої речовини кремового кольору.

1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілового ефіру метансульфонової кислоти може бути отриманий таким способом: до розчину 12г 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-олу в 200см³ дихлорметану додають протягом 10хв під аргонем 3,5см³ метилсульфонілхлориду, охолоджують до +5°C і протягом 10хв доливають 3,8см³ піридину. Після 30хв перемішування при +5°C і потім 20 годин при 20°C реакційну суміш розбавляють 100см³ води і 100см³ дихлорметану, після чого суміш фільтрують і розділяють фази. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і випарюють до суха при зниженому тиску (2,7кПа). Отримане масло піддають хроматографії на колонці із силікагелем (гранулометрія: 0,063-0,200мм, висота 40см, діаметр 3,0см), елюючи під тиском аргону 0,5бар сумішшю циклогексану з етилацетатом (70/30 за об'ємом) і збирають фракції об'ємом 100см³. Фракції 4-15 поєднують і випарюють до суха при зниженому

тиску (2,7кПа), одержуючи 6,8г 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ілового ефіру метансульфонової кислоти у вигляді жовтого масла.

1-[Біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-ол може бути отриманий відповідно до послідовності операцій, описаної KATRITZKY A.R. с співавтор. J. Heterocycl. Chem., 271 (1994), виходячи з 35,5г гідрохлориду [біс(4-хлорфеніл)метил]аміну і 11,0см³ епіхлоргідрину. Виділяють 9,0г 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-олу.

Гідрохлорид [біс(4-хлорфеніл)метил]аміну може бути отриманий методом, описаним GRISAR M. із співавтор. J. Med. Chem., 885 (1973).

Приклад 2

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 124мг 4-метоксибензолсульфонілхлориду, одержують 12мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-4-метоксибензолсульфонамід у вигляді лаку кремового кольору [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,7 (т розщепл., J=7 і 2Гц:2H); 3,35 (т розщепл., J=7 і 2Гц:2H); 3,85 (с:3H); 3,94 (м:1H); 4,18 (с:1H); 4,83 (д, J=9Гц:1H); 6,94 (д ушир., J=9Гц:2H); 7,22 (с:8H); 7,75 (д ушир., J=9Гц:2H)].

Приклад 3

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 140мг 4-ацетамідофенолсульфонілхлориду, одержують 13мг N-[4-(N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}сульфамілі)феніл]ацетаміду у вигляді лаку кремового кольору [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,26 (с:3H); 2,74 (т розщепл., J=7 і 2Гц:2H); 3,39 (т розщепл., J=7 і 2Гц:2H); 4,01 (м:1H); 4,22 (с:1H); 4,92 (д, J=9Гц:1H); 7,32 (м:8H); 7,49 (с ушир.:1H); 7,68 (д ушир., J=9Гц:2H); 7,81 (д ушир., J=9Гц:2H)].

Приклад 4

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 114мг 4-метилфенілсульфонілхлориду, одержують 19мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-4-метилфенілсульфонамід у вигляді безбарвного лаку [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,42 (с:3H); 2,71 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,36 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,97 (м:1H); 4,19 (с:1H); 4,81 (д, J=9,5Гц:1H); від 7,15 до 7,40 (м:10H); 7,71 (с ушир., J=8,5Гц:2H)].

Приклад 5

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 142 мг 3,4-диметоксифенілсульфонілхлориду, одержують 10мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-3,4-диметоксифенілсульфонамід у вигляді лаку кремового кольору [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,72 (т розщепл., J=7,5Гц:2H); 3,37 (т ушир., J=7,5Гц:2H); від 3,85 до 4,00 (м:1H); 3,91 (с:3H); 3,93 (с:3H); 4,19 (с:1H); 4,84 (д, J=9Гц:1H); 6,90 (д, J=8,5Гц:1H); 7,23 (м:8H); 7,29 (д, J=2Гц:1H); 7,43 (дд, J=8,5 та 2Гц:1H)].

Приклад 6

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 117мг 3-фторфенілсульфонілхлориду, одержують 13,5мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-3-фторфенілсульфонамід у вигляді лаку кремового кольору [Спектр ЯМР ¹H (400мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,79 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,43 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 4,05 (м:1H); 4,24 (с:1H); 4,91 (м:1H); від 7,20 до 7,40 (м:9H); від 7,50 до 7,65 (м:2H); 7,67 (д ушир., J=8Гц:1H)].

Приклад 7

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 147мг 3,4-дихлорфенілсульфонілхлориду, одержують 20мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-3,4-дихлорфенілсульфонамід у вигляді лаку кремового кольору [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,77 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,40 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,98 (м:1H); 4,21 (с:1H); від 4,85 до 5,15 (м:1H); від 7,20 до 7,35 (м:8H); 7,57 (д, J=8,5Гц:1H); 7,65 (дд, J=8,5 та 2Гц:1H); 7,93 (д, J=2Гц:1H)].

Приклад 8

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 121мг 3-ціанофенілсульфонілхлориду, одержують 21мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-3-ціанофенілсульфонамід у вигляді лаку кремового кольору [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,76 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,39 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,99 (м:1H); 4,21 (с:1H); від 4,80 до 5,60 (м дуже розтягнутий:1H); від 7,15 до 7,35 (м:8H); 7,65 (т, J=8Гц:1H); 7,86 (д ушир., J=8Гц:1H); 8,05 (д ушир., J=8Гц:1H); 8,13 (с ушир.:1H)].

Приклад 9

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 142мг 2,5-диметоксифенілсульфонілхлориду, одержують 31мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-2,5-диметоксифенілсульфонамід у вигляді лаку кремового кольору [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,73 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,27 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,80 (с:3H); від 3,85 до 4,00 (м:1H); 3,94 (с:3H); 4,19 (с:1H); 5,32 (д, J=8Гц:1H); 6,94 (д, J=9Гц:1H); від 7,05 (дд, J=9 та 3Гц:1H); 7,23 (м:8H); 7,40 (д, J=3Гц:1H)].

Приклад 10

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 147мг 3-трифторметилфенілсульфонілхлориду, одержують 8мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-3-трифторметилфенілсульфонамід у вигляді лаку кремового кольору [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,79 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,41 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 4,03 (м:1H); 4,23 (с:1H); від 4,80 до 5,10 (м розтягнутий: 1H); від 7,20 до 7,35 (м:8H); 7,68 (т, J=8Гц:1H); 7,87 (д ушир., J=8Гц:1H); 8,05 (д ушир., J=8Гц:1H); 8,15 (с ушир.:1H)].

Приклад 11

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 136мг нафт-2-илсульфонілхлориду, одержують 20мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}нафт-2-илсульфонамід у вигляді лаку кремового кольору [Спектр ЯМР ¹H (400мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,74 (м:2H); 3,35 (м:2H); 4,02 (м:1H); 4,17 (с:1H); 4,96 (м:1H); від 7,10 до 7,30 (м:8H); 7,64 (м:2H); 7,78 (дд, J=7 та 1,5Гц:1H); від 7,90 до 8,05 (м:3H); 8,41 (с ушир.:1H)].

Приклад 12

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 136мг нафт-1-илсульфонілхлориду,

одержують 52мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}нафт-1-илсульфонаміду у вигляді лаку кремового кольору [Спектр ЯМР ^1H (300мгц, CDCl_3 , δ у м.ч.): 2,63 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2Н); 3,20 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2Н); 3,90 (м:1Н); 4,12 (с:1Н); 5,26 (м:1Н); 7,16 (м:8Н); 7,52 (т, J=8Гц:1Н); від 7,55 до 7,75 (м:2Н); 7,95 (д, J=8,5Гц:1Н); 8,06 (д, J=8,5Гц:1Н); 8,23 (дд, J=7,5 та 1Гц:1Н); 8,64 (д, J=8,5Гц:1Н)].

Приклад 13

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 128мг 3,4-дифторфенілсульфонілхлориду, одержують 7мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-3,4-дифторфенілсульфонаміду у вигляді лаку кремового кольору [Спектр ЯМР ^1H (300мгц, CDCl_3 , δ у м.ч.): 2,76 (т ушир., J=7,5Гц:2Н); 3,39 (т ушир., J=7,5Гц:2Н); 3,98 (м:1Н); 4,20 (с ушир.:1Н); від 4,85 до 5,25 (м розтягнутий: 1Н); від 7,15 до 7,35 (м:9Н); від 7,55 до 7,75 (м:2Н)].

Приклад 14

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 108мг 1-метилімідазол-4-сульфонілхлориду, одержують 22мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-1-метил-1-Н-імідазол-4-іл-сульфонаміду у вигляді пінистої маси кремового кольору [Спектр ЯМР ^1H (300мгц, CDCl_3 з добавкою декількох крапель CD_3COOD d4, δ в м.ч.): 3,22 (м:2Н); 3,67 (м:2Н); 3,74 (с:3Н); 4,10 (м:1Н); 4,65 (с ушир.:1Н); 7,27 (м:8Н); 7,47 (д ушир., J=1Гц:1Н); 7,53(душир., J=1Гц:1Н)].

Приклад 15

Повторюючи послідовність операцій прикладу 1, але виходячи з 152мг 4-ацетамідо-3-хлорфенілсульфонілхлориду, одержують 69мг N-[4-(N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}сульфамідо)-2-хлорфеніл]ацетаміду у вигляді пінистої маси кремового кольору [Спектр ЯМР ^1H (300мгц, CDCl_3 , δ у м.ч.): 2,30 (с:3Н); 2,73 (м:2Н); 3,38 (м:2Н); 3,97 (м:1Н); 4,19 (с:1Н); 7,24 (с:8Н); 7,70 (дд, J=7 та 1,5Гц:1Н); 7,78 (с ушир.:1Н); 7,86 (д, J=1,5Гц:1Н); 8,61 (д, J=7Гц:1Н)].

Приклад 16

До розчину 0,7г 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну в 25см^3 дихлорметану додають при кімнатній температурі в атмосфері аргону $0,79\text{см}^3$ триетиламіну. Суміш охолоджують до 0°C , після чого додають розчин 1,2г пірид-3-илсульфонілхлориду в 25см^3 дихлорметану та перемішують 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють 50см^3 дихлорметану та двічі промивають 25см^3 дистильованої води. Органічну фазу висушують над сульфатом магнію, фільтрують та насухо випарюють при зниженому тиску ($2,7\text{кПа}$). Отриманий залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі [елюент: дихлорметан/метанол (97,5/2,5 по об'єму)], одержуючи 0,7г N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}пірид-3-илсульфонаміду у вигляді пінистої маси кремового кольору, що затвердіває у присутності ізопропілового спирту з утворенням порошку кремового кольору з т.пл. 164°C .

Пірид-3-илсульфонілхлорид може бути отриманий по методу, описаному Breant P. у співав. Synthesis, 10, 833-4 (1983).

Приклад 17

До розчину 0,307г 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну в 10см^3 дихлорметану додають при кімнатній температурі в атмосфері аргону $0,214\text{г}$ 4-фторфенілсульфонілхлориду та $0,28\text{см}^3$ триетиламіну. Після 16 годин перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш промивають 10см^3 дистильованої води, висушують над сульфатом магнію, фільтрують та насухо випарюють при зниженому тиску ($2,7\text{кПа}$). Отриманий залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі [елюент: градієнт дихлорметан/етилацетат (100/0 до 95/5 по об'єму)]. Одержують 0,18г N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-4-фторфенілсульфонаміду у вигляді білої пінистої маси [Спектр ЯМР ^1H (300мгц, CDCl_3 , δ у м.ч.): 2,74 (т ушир., J=7,5Гц:2Н); 2,39 (т ушир., J=7,5Гц:2Н); 3,98 (м:1Н); 4,20 (с:1Н); 4,79 (д, J=9Гц:1Н); від 7,10 до 7,35 (м:10Н); 7,86 (м:2Н)].

Приклад 18

Повторюючи послідовність операцій прикладу 17, але виходячи з 0,25г жінол-8-ілсульфонілхлориду, одержують 0,36г N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}жінол-8-ілсульфонаміду у вигляді білого порошку [Спектр ЯМР ^1H (300мгц, CDCl_3 , δ у м.ч.): 2,63 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2Н); 3,16 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2Н); 3,98 (м:1Н); 4,11 (с:1Н); 6,77 (д, J=8Гц:1Н); 7,15 (м:8Н); 7,61 (дд, J=8 та 4Гц:1Н); 7,64 (дд, J=8 та 7,5Гц:1Н); 8,06 (дд, J=8 та 1,5Гц:1Н); 8,30 (дд, J=8 та 1,5Гц:1Н); 8,40 (дд, J=7,5 та 1,5Гц:1Н); 9,09 (дд, J=4 та 1,5Гц:1Н)].

Приклад 19

Повторюючи послідовність операцій прикладу 17, але виходячи з $0,14\text{см}^3$ фенілсульфонілхлориду, одержують 0,35г N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}фенілсульфонаміду у вигляді білого порошку [Спектр ЯМР ^1H (300мгц, CDCl_3 , δ у м.ч.): 2,75 (т ушир., J=7,5Гц:2Н); 3,40 (т ушир., J=7,5Гц:2Н); 4,03 (м:1Н); 4,22 (с:1Н); 4,79 (д, J=10Гц:1Н); 7,31 (с:8Н); від 7,45 до 7,65 (м:3Н); 7,87 (д ушир., J=7,5Гц:2Н)].

Приклад 20

Повторюючи послідовність операцій прикладу 17, але виходячи з 0,21г фенілметилсульфонілхлориду, одержують 0,27г N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}фенілметилсульфонаміду у вигляді білого порошку [Спектр ЯМР ^1H (400мгц, CDCl_3 , δ у м.ч.): 2,76 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2Н); 3,41 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2Н); 3,85 (м:1Н); 4,20 (с:1Н); 4,23 (с:2Н); 4,46 (д, J=9Гц:1Н); від 7,25 до 7,45 (м:13Н)].

Приклад 21

Повторюючи послідовність операцій прикладу 17, але виходять з 0,42г 3,5-дифторфенілсульфонілхлориду в 30см^3 дихлорметану, та двічі промивають органічну фазу 20см^3 дистильованої води. Після очищення флеш-хроматографією на силікагелі [елюент: градієнт дихлорметан/метанол (100/0 до 95/5 по об'єму)] одержують 0,1г N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-3,5-дифторфенілсульфонаміду у вигляді жовтого порошку [Спектр ЯМР ^1H (300мгц, CDCl_3 , δ у м.ч.): 2,77 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2Н); 3,41 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2Н); 4,01 (м:1Н); 4,21 (с:1Н); 4,90 (д, J=9Гц:1Н); 7,02 (тт, J=8,5 та 2,5Гц:1Н); від 7,20 до 7,35 (м:8Н); 7,38 (м:2Н)].

3,5-дифторфенілсульфонілхлорид може бути отриманий по методу, описаному в патенті FR 9615887.

Приклад 22

Повторюючи послідовність операцій прикладу 21, але виходячи з 0,21г пірид-2-илсульфонілхлориду та 0,17см³ триетиламіну, та двічі промиваючи органічну фазу 30см³ дистильованої води, після очищення флеш-хроматографією на силікагелі [елюент: градієнт дихлорметан/метанол (100/0 до 98/2 по об'єму)] одержують 0,3г N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}пірид-2-илсульфонамід у вигляді білого порошку [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,78 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,35 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 4,12 (м:1H); 4,20 (с:1H); 5,30 (д, J=9Гц:1H); від 7,15 до 7,35 (м:8H); 7,47 (дд, J=7,5 та 5 та 1Гц:1H); 7,90 (т розщепл., J=7,5 та 2Гц:1H); 7,98 (д ушир., J=7,5Гц:1H); 8,65 (д ушир., J=5Гц:1H)].

Пірид-2-илсульфонілхлорид може бути отриманий по методу, описаному Corey E.J., J. Org. Chem. (1989) 54(2), 389-93.

Приклад 23

До розчину 0,24г 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл)-(3,5-дифторбензол)сульфонамід у 6см³ диметилсульфоксиду додають при кімнатній температурі 0,104см³ піролідину та нагрівають суміш 18 годин при 90°C. Після цього реакційну суміш розбавляють 30см³ дихлорметану та тричі промивають 30см³ дистильованої води. Органічну фазу висушують над сульфатом магнію, фільтрують насухо випарюють при зниженому тиску (2,7кПа). Залишок очищають флеш-хроматографією з дихлорметаном як з елюентом. Одержують 50мг N-{1-[біс(4-хлорфент)метил]азетидин-3-іл}-3-фтор-5-піролідин-1-ілфенілсульфонамід у вигляді білого порошку [Спектр ЯМР ¹H (600мгц, CDCl₃ з добавкою декількох крапель CD₃COOD d4, δ у м.ч.): 2,04 (м:4H); від 3,20 до 3,35 (м:6H); 3,60 (т, J=8,5Гц:2H); 4,14 (м:1H); 4,57 (с:1H); 6,31 (д ушир., J=11,5Гц:1H); 6,70 (д ушир., J=8,5Гц:1H); 6,72 (с ушир.:1H); від 7,20 до 7,35 (м:8H)].

Приклад 24

До 80%-ний суспензії 20,5мг гідриду натрію в 10см³ тетрагідрофурану додають при кімнатній температурі в атмосфері аргону розчин 0,26г N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-4-фторфенілсульфонамід у 5см³ тетрагідрофурану. Після 1 години перемішування при 20°C додають 60мм³ йодметану, перемішують суспензію ще 16 годин та додають 30см³ етилацетату та 20см³ дистильованої води. Органічну фазу висушують над сульфатом магнію, фільтрують та насухо випарюють при зниженому тиску (2,7кПа). Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі [елюент: циклогексан/етилацетат (90/10 по об'єму)], одержуючи в такий спосіб 19мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-N-метил-4-фторфенілсульфонамід у вигляді білого порошку [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,69 (с:3H); 3,02 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,35 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,91 (м:1H); 4,27 (с:1H); від 7,15 до 7,35 (м:10H); 7,75 (дд, J=9 та 5Гц:2H)].

Приклад 25

Повторюючи послідовність операцій прикладу 24, але виходячи з 0,25г N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}хінол-8-ілсульфонамід та 18мг 80%-ного гідриду натрію, після очищення флеш-хроматографією на силікагелі [елюент: циклогексан/етилацетат (80/20 по об'єму)] одержують 70мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}хінол-8-ілсульфонамід у вигляді білого порошку [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): від 3,00 до 3,10 (м:2H); 3,05 (с:3H); 3,35 (м:2H); 4,27 (с:1H); 4,93 (м:1H); від 7,15 до 7,35 (м:8H); 7,50 (дд, J=8,5 та 4Гц:1H); 7,62 (дд, J=8 та 8,5Гц:1H); 8,03 (дд, J=8,5 та 1,5Гц:1H); 8,22 (дд, J=8,5 та 1,5Гц:1H); 8,48 (дд, J=8 та 1,5Гц:1H); 8,98 (дд, J=4 та 1,5Гц:1H)].

Приклад 26

Повторюючи послідовність операцій прикладу 24, але виходячи з 0,21г N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}фенілсульфонамід, 17мг 80%-ного гідриду натрію та двічі вводячи йодметан з інтервалом 3 години. Одержують у такий спосіб 80мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-N-метилфенілсульфонамід у вигляді білого лаку [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,70 (с:3H); 3,03 (т ушир., J=7,5Гц:2H); 3,37 (т ушир., J=7,5Гц:2H); 3,94 (м:1H); 4,28 (с:1H); від 7,20 до 7,35 (м:8H); від 7,45 до 7,65 (м:3H); 7,74 (д ушир., J=8Гц:2H)].

Приклад 27

Повторюючи послідовність операцій прикладу 26, але виходячи з 0,17г N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}фенілметилсульфонамід, 14мг 80%-ного гідриду натрію та перемішуючи потім суміш при 20°C протягом 48 годин, після очищення флеш-хроматографією на силікагелі [елюент: дихлорметан/етилацетат (95/5 по об'єму)] одержують 120мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-N-метил(фенілметан)сульфонамід у вигляді білої пінистої маси [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,81 (с:3H); 2,88 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); 3,16 (т розщепл., J=7 та 2Гц:2H); від 4,10 до 4,25 (м:4H); від 7,20 до 7,40 (м.:13H)].

Приклад 28

До розчину 0,412г бензол-1,3-дисульфодихлориду та 0,165см³ триетиламіну в 20см³ ацетонітрилу додають по краплях при кімнатній температурі розчин 0,0307г 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну в 10см³ ацетонітрилу. Після 3 годин перемішування при кімнатній температурі додають 0,28см³ 20%-ного розчину аміаку та залишають суміш при кімнатній температурі. Через 18 годин суміш фільтрують та насухо випарюють при зниженому тиску (2,7кПа). Після хроматографії на колонці із силікагелем (гранулометрія: 0,06-0,200мм, висота 35см, діаметр 2см), елююя під тиском аргону 0,9бар дихлорметаном, потім сумішшю дихлорметан+10б% метанолу та потім сумішшю дихлорметан+20б% метанолу та збираючи фракції об'ємом 30см³, фракції 23-34 поєднують, насухо випарюють при зниженому тиску (2,7кПа), одержуючи 90мг N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-3-сульфамойлфенілсульфонамід у вигляді білої твердої речовини [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,78 (т ушир., J=7Гц:2H); 3,35 (т ушир., J=7Гц:2H); 4,01 (м:1H); 4,24 (с:1H); 5,27 (м:2H); 5,61 (м:1H); від 7,15 до 7,35 (м:8H); 7,67 (т, J=8Гц:1H); 8,04 (д ушир., J=8Гц:1H); 8,12 (д ушир., J=8Гц:1H); 8,49 (с ушир.:1H)].

Приклад 29

До розчину 80,1мг бензолсульфонилоцтової кислоти та 27мг гідроксибензотриазолу в 0,5см³ диметилформамід додають в інертній атмосфері аргону при температурі близької до 23°C 0,031см³ діізопропілкарбодіміду, розчин 30мг 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну в 0,5см³ безводного

дихлорметану та 3см³ безводного дихлорметану. Реакційну суміш залишають на 17 годин при температурі близької до 23°C завантажують у патрон SPE об'ємом 3см³, що містить 1г фази SCX, попередньо кондиціонованої метанолом. Після дворазового промивання 5см³ метанолу та потім 4см³ 0,1н. аміачного метанолу цільовий продукт елюють 4см³ 1н. аміачного метанолу. Фракцію, що містить цільовий продукт, випарюють у струмі повітря при температурі близької до 45°C та потім сушать при зниженому тиску (1мбар) при температурі близької до 40°C. У такий спосіб одержують 2-бензолсульфоніл-N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}ацетаміду у вигляді білої твердої речовини [Спектр ЯМР ¹H (500мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,96 (м:2H); 3,51 (м:2H); 4,00 (с:2H); 4,34 (м:1H); 4,48 (м:1H); 7,10 (м:1H); від 7,20 до 7,45 (м:8H); 7,57 (т, J=8Гц:2H); 7,70 (т, J=8Гц:1H); 7,90 (д, J=8Гц:2H)].

Приклад 30

До розчину 85,7мг толуолсульфонілоцтової кислоти та 27мг гідроксибензотриазолу в 0,5см³ диметилформаміду додають в інертній атмосфері аргону при температурі близької до 23°C 0,031см³ діізопропілкарбодіміду, розчин 30мг 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну в 0,5см³ безводного дихлорметану та 3см³ безводного дихлорметану. Реакційну суміш залишають на 17 годин при температурі близької до 23°C завантажують у патрон SPE об'ємом 3см³, що містить 1г фази SCX, попередньо кондиціонованої метанолом. Після дворазового промивання 5см³ метанолу та потім 4см³ 0,1н. аміачного метанолу цільовий продукт елюють 4см³ 1н. аміачного метанолу. Фракцію, що містить цільовий продукт, випарюють у струмі повітря при температурі близької до 45°C та потім сушать при зниженому тиску (1мбар) при температурі близької до 40°C. Одержують N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-2-(толуол-4-сульфоніл)ацетамід у вигляді жовтого лаку [Спектр ЯМР ¹H (500мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,85 (т, J=7Гц:2H); 3,07 (с:3H); 3,48 (т, J=7Гц:2H); 4,24 (с:1H); 4,49 (м:1H); 7,19 (д у шир., J=6Гц:1H); від 7,20 до 7,40 (м:8H); 8,40 (с:1H)].

Приклад 31

Повторюючи послідовність операцій прикладу 30, виходячи з розчину 85,7мг 3-хлор-4-метилсульфонілтіофен-2-карбонової кислоти, 27мг гідроксибензотриазолу в 0,5см³ диметилформаміду, 0,031см³ діізопропілкарбодіміду, розчину 30мг 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну в 0,5см³ безводного дихлорметану та 3см³ безводного дихлорметану, одержують (3-хлор-4-метилсульфонілтіофен-2-карбокси)-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}амід у вигляді жовтого лаку [Спектр ЯМР ¹H (500мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,44 (с:3H); 2,96 (м:2H); 3,52 (м:2H); 3,98 (с:2H); 4,35 (м:1H); 4,49 (м:1H); від 7,00 до 7,30 (м розтягнутий:2H); від 7,20 до 7,45 (м:10H); 7,76 (д, J=8Гц:2H)].

Приклад 32

Повторюючи послідовність операцій прикладу 30, виходячи з 96,1мг 3-(2-фенілетилсульфоніл)пропіонової кислоти, 27мг гідроксибензотриазолу, розчинених у 0,5см³ диметилформаміду, 0,031см³ діізопропілкарбодіміду, розчину 30мг 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну в 0,5см³ безводного дихлорметану та 3см³ безводного дихлорметану, одержують N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-3-(2-фенілетилсульфоніл)пропіонамід у вигляді білої пінистої маси [Спектр ЯМР ¹H (500мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,64 (т, J=7Гц:2H); 2,88 (м:2H); 3,33 (т, J=7Гц:2H); 3,49 (м:2H); 4,29 (м:1H); 4,48 (м:1H); від 5,90 до 6,15 (м розтягнутий: 1H); 6,41 (д, J=12Гц:1H); 7,17 (д, J=12Гц:1H); від 7,20 до 7,35 (м:8H); 7,41 (м:3H); 7,64 (м:2H)].

Приклад 33

Повторюючи послідовність операцій прикладу 31, виходячи з 58,5мг 4-метилсульфонілбензойної кислоти та 26,4мг гідроксибензотриазолу, розчинених у 0,5см³ диметилформаміду, 0,0302см³ діізопропілкарбодіміду, розчину 30мг 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну в 0,5см³ безводного дихлорметану та 3см³ безводного дихлорметану, одержують N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-4-метилсульфонілбензамід у вигляді білих кристалів [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 3,03 (м:2H); 3,09 (с:3H); 3,61 (т у шир., J=7,5Гц:2H); 4,35 (с:1H); 4,73 (м:1H); 6,55 (д у шир., J=7,5Гц:1H); від 7,20 до 7,35 (м:8H); 7,96 (д, J=8Гц:2H); 8,03 (д, J=8Гц:2H)].

Приклад 34

Повторюючи послідовність операцій прикладу 31, виходячи з 58,5мг 4-фенілсульфонілбензойної кислоти та 26,4мг гідроксибензотриазолу, розчинених у 0,5см³ диметилформаміду, 0,0302см³ діізопропілкарбодіміду, розчину 30мг 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну в 0,5см³ безводного дихлорметану та 3см³ безводного дихлорметану, одержують N-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}-4-метансульфонілбензамід у вигляді лаку [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,71 (т, J=7,5Гц:2H); 2,86 (м:2H); від 3,40 до 3,55 (м:4H); 4,26 (с:1H); 4,45 (м:1H); 6,22 (д у шир., J=7,5Гц:1H); від 7,20 до 7,35 (м:8H); 7,59 (т у шир., J=7,5Гц:2H); 7,69 (тт, J=7,5 та 1,5Гц:1H); 7,93 (д у шир., J=7,5Гц:2H)].

Приклад 35

Повторюючи послідовність операцій прикладу 31, виходячи з 60,2мг 5-метилсульфонілтіофен-2-карбонової кислоти та 26,4мг гідроксибензотриазолу, розчинених у 0,5см³ диметилформаміду, 0,0302см³ діізопропілкарбодіміду, розчину 30мг 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну в 0,5см³ безводного дихлорметану та 3см³ безводного дихлорметану, одержують (5-метилсульфонілтіофен-2-карбокси)-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}амід у вигляді білих кристалів [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 3,03 (м:2H); 3,21 (с:3H); 3,57 (дд, J=8 та 7,5Гц:2H); 4,34 (с:1H); 4,67 (м:1H); 6,40 (д у шир., J=7,5Гц:1H); від 7,20 до 7,35 (м:8H); 7,48 (д, J=4Гц:1H); 7,67 (д, J=4Гц:1H)].

Приклад 36

Повторюючи послідовність операцій прикладу 31, виходячи з 71,9мг 5-метилсульфоніл-3-метил-4-вінілтіофен-2-карбонової кислоти, розчину 26,4мг гідроксибензотриазолу в 0,5см³ диметилформаміду, 0,0302см³ діізопропілкарбодіміду, розчину 30мг 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну в 0,5см³ безводного дихлорметану та 3см³ безводного дихлорметану, одержують (5-метилсульфоніл-3-метил-4-вінілтіофен-2-карбокси)-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}амід у вигляді білого порошку [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,47 (с:3H); 2,97 (м:2H); 3,14 (с:3H); 3,57 (дд, J=8 та 7,5Гц:2H); 4,32 (с:1H); 4,65 (м:1H);

5,69 (дд, J=18 та 1Гц:1H); 5,77 (дд, J=12 та 1Гц:1H); 6,30 (д ушир., J=7,5Гц:1H); 6,96 (дд, J=18 та 12:1H); від 7,20 до 7,35 (м:8H)].

Приклад 37

Повторюючи послідовність операцій прикладу 31, виходячи з 62,6мг 3-метилсульфонілметилбензойної кислоти, розчину 26,4мг гідроксибензотриазолу в 0,5см³ диметилформаміду, 0,0302см³ діізопропілкарбодіміду, розчину 30мг 1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іламіну в 0,5см³ безводного дихлорметану та 3см³ безводного дихлорметану, одержують (5-метилсульфоніл-3-метил-4-вінілтіофен-2-карбокси)-{1-[біс(4-хлорфеніл)метил]азетидин-3-іл}амід у виді білих голок [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, (CD₃)₂SO d₆ з добавкою CDCl₃, δ у м.ч.): 2,84 (с:3H); 3,02 (т ушир., J=7Гц:2H); 3,48 (т, J=7Гц:2H); 4,38 (с:3H); 4,53 (м:1H); 7,21 (д, J=8Гц:4H); 7,34 (д, J=8Гц:4H); 7,40 (т, J=7,5Гц:1H); 7,53 (д ушир., J=7,5Гц:1H); 7,84 (д ушир., J=7,5Гц:1H); 7,89 (с ушир.:1H); 8,54 (д, J=7Гц:1H)].

Приклад 38

(RS)-N-{1-[(4-Хлорфеніл)пірид-3-илметил]азетидин-3-іл}-3,5-дифторбензолсульфонамід може бути отриманий у такий спосіб: до суміші 0,3г гідроброміду (RS)-3-[бром(4-хлорфеніл)метил]піридину та 0,28г гідрохлориду N-азетидин-3-іл-3,5-дифторбензолсульфонаміду в 20см³ ацетонітрилу додають 0,46г карбонату калію та 41мг йодиду калію, після чого суміш кип'ятять протягом 4 годин. Після охолодження до температури близької до 20°C видаляють фільтрацією нерозчинні матеріали та насухо випарюють суміш при зниженому тиску. Отриманий залишок поглинають 100см³ етилацетату. Органічну фазу 2 рази промивають 50см³ води, висушують над сульфатом магнію в присутності тваринного вугілля, фільтрують на целіте та насухо випарюють при зниженому тиску. Одержують 230мг жовтогарячої твердої речовини, що розчиняють у суміші циклогексан/етилацетат (50/50 по об'єму) та очищають хроматографією під тиском на патроні з 10г силікагелю з тієї ж елюючою сумішшю при витраті 6см³/хв. Фракції 22-56 поєднують та насухо випарюють при зниженому тиску, одержуючи 100мг (RS)-N-{1-[(4-хлорфеніл)піридин-3-ілметил]азетидин-3-іл}-3,5-дифторбензолсульфонаміду у вигляді блідо-жовтої пінистої маси, що плавиться при 70°C [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,81 (м:2H); 3,42 (м:2H); 4,03 (м:1H); 4,29 (с:1H); 5,43 (д, J=9Гц:1H); 7,01 (тт, J=9 та 2,5Гц:1H); 7,22 (дд, J=8 та 5Гц:1H); 7,28 (м:4H); 7,36 (м:2H); 7,62 (д ушир., J=8Гц:1H); 8,48 (дд, J=5 та 1Гц:1H); 8,59 (д, J=1Гц:1H)].

(RS)-3-[Бром(4-хлорфеніл)метил]піридин одержують у такий спосіб: до 1,5г (4-хлорфеніл)пірид-3-илметанолу додають 3,5см³ 48%-ного розчину бромистоводневої кислоти в оцтовій кислоті та 1см³ ацетилброміду. Отриману в такий спосіб суміш бурштинового кольору кип'ятять протягом 4 годин, після чого охолоджують до 20°C, насухо випарюють при 40°C та тиску 2,7кПа, що дає 1,53г (RS)-3-[бром(4-хлорфеніл)метил]піридину (Rf=75/90, 254нм, пластини із силікагелем, посилення 1.05719, Merck KgaA, 64271 Darmstadt, Німеччина).

Гідрохлорид N-азетидин-3-іл-3,5-дифторбензолсульфоніламіду може бути отриманий у такий спосіб: у гідроенізаторі об'ємом 2000см³ протягом приблизно 20 годин піддають гідруванню розчин 7,5г N-(1-бензгідрилазетидин-3-іл)-3,5-дифторбензолсульфоніламіду в суміші 10см³ концентрованої (36% мас) соляної кислоти, 1,7см³ оцтової кислоти та 500см³ метанолу в присутності 4,21г гідроксиду паладію на вуглі (20% мас каталізатора) під тиском 1,7 бар водню. Каталізатор видаляють фільтрацією через шар целіту, після чого фільтрат насухо випарюють при зниженому тиску. Отриманий залишок приблизно 16 годин розтирають з 100см³ діізопропілового ефіру при температурі близької до 20°C. Суспензію фільтрують та твердий залишок знову розтирають з 100см³ діетилового ефіру при температурі близької до 20°C. Відфільтровану після цього пасту сушать при зниженому тиску при температурі близької до 40°C, одержуючи 5,52г гідрохлориду N-азетидин-3-іл-3,5-дифторбензолсульфоніламіду, у формі білого порошку.

N-(1-бензгідрилазетидин-3-іл)-3,5-дифторбензолсульфоніламід може бути отриманий у такий спосіб: до суспензії 5г 1-бензгідрилазетидин-3-іламіну в 80см³ дихлорметану при температурі близької до 20°C послідовно додають 5,1г 3,5-дифторбензолсульфонілхлориду та потім 4,2см³ триетиламіну. Після 20 годин перемішування при температурі близької до 20°C додають 50см³ води, органічну фазу відокремлюють, двічі промивають 50см³ води, висушують над сульфатом магнію та випарюють при зниженому тиску. Одержують у такий спосіб 8,99г жовтого масла, що поступово кристалізується. 4,5г цього продукту очищають хроматографією під тиском на 500г силікагелю Amicon (діаметр часток 0,020-0,045мм), елююя сумішшю метанол/дихлорметан (1/99 по об'єму). Фракції, що містять цільовий продукт, поєднують та насухо випарюють при зниженому тиску, одержуючи 3,58г N-(1-бензгідрилазетидин-3-іл)-3,5-дифторбензолсульфоніламіду у вигляді порошку бежевого кольору. Кількість, що залишилася, отриманої вище жовтого масла очищають у тих же умовах, одержуючи 3,92г N-(і-бензгідрилазетидин-3-іл)-3,5-дифторбензолсульфоніламіду у вигляді порошку бежевого кольору.

1-бензгідрилазетидин-3-іламін може бути отриманий як описано в J. Antibiot., 39(9), 1243-1256, 1986.

3,5-дифторбензолсульфонілхлорид може бути отриманий як описано в патенті FR 2757509.

Приклад 39

(RS)-N-{1-[(4-хлорфеніл)піримід-3-илметил]азетидин-3-іл}-3,5-дифторбензолсульфонамід може бути отриманий, повторюючи послідовність операцій для одержання (RS)-N-{1-[(4-хлорфеніл)пірид-3-илметил]азетидин-3-іл}-3,5-дифторбензолсульфонаміду: виходячи з 0,64г гідроброміду (RS)-5-[бром(4-хлорфеніл)метил]піримідину, 0,5г гідрохлориду N-азетидин-3-іл-3,5-дифторбензолсульфонаміду в 20см³ ацетонітрилу, 1,213г карбонату калію та 379мг йодиду калію, одержуючи при цьому 71мг (RS)-N-{1-[(4-хлорфеніл)піримідин-5-ілметил]азетидин-3-іл}-3,5-дифторбензолсульфонаміду у виді жовтої пінистої маси [Спектр ЯМР ¹H (300мгц, CDCl₃, δ у м.ч.): 2,83 (м:2H); 3,46 (м:2H); 4,03 (м:1H); 4,30 (с:1H); 5,00 (д, J=9Гц:1H); 7,04 (тт, J=9 та 2,5Гц:1H); від 7,20 до 7,35 (м:4H); 7,37 (м:2H); 8,69 (с:2H); 9,09(с:1H)].

(RS)-5-[Бром(4-хлорфеніл)метил]піримідин може бути отриманий, повторюючи послідовність операцій для одержання (RS)-3-[бром(4-хлорфеніл)метил]піридин, виходячи з (4-хлорфеніл)піридин-5-илметанолу.

(4-хлорфеніл)піридин-5-илметанол може бути отриманий як при одержанні (4-хлорфеніл)піридин-3-илметанолу, виходячи з піримідин-5-карбоксальдегіду та 4-хлорфенілмагнійброміду.

Лікарські засоби за винаходом являють собою сполуку формули I або ізомер, або сіль цієї сполуки в чистому стані, або у вигляді композиції, у якій ця сполука асоційована з будь-яким іншим фармацевтично прийнятним продуктом, що може бути інертним або фізіологічно активним. Лікарські засоби за винаходом можуть застосовуватися перорально, парентерально, ректально або місцево.

Як тверді композиції для перорального застосування можуть використовуватися таблетки, пігулки, порошки (желатинові капсули, крохмальні облатки) або гранули. Активний початок згідно винаходу змішують в цих композиціях у струмі аргону з одним або декількома інертними розріджувачами такими як крохмаль, целюлоза, сахароза, лактоза або кремнезем. Ці композиції можуть також містити інші речовини, що відрізняються від розріджувачів, наприклад один або кілька мастильних агентів таких як стеарат магнію або тальк, барвник, оболонку (драже) або лак.

Як рідкі композиції для перорального застосування можуть використовуватися фармацевтично прийнятні розчини, суспензії, емульсії, сиропи й еліксири, що містять інертні розріджувачі такі як вода, етанол, гліцерин, рослинні олії або парафінова олія. Ці композиції можуть містити й відмінні від розріджувачів речовини, наприклад які змочують, підсолоджують, загущають, ароматизують або стабілізуючі продукти.

Стерильні композиції для парентерального застосування можуть бути переважно водними або неводними розчинами, суспензіями або емульсіями. Як розчинник або носій може бути використана вода, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рослинні олії (зокрема маслинова олія), прийнятні для ін'єкції органічні складні ефіри, наприклад етилолеат, або інші придатні органічні розчинники. Ці композиції можуть також містити допоміжні засоби, зокрема агенти, що змочують, ізотонізатори, емульгатори, дисперсанти та стабілізатори. Стерилізація може бути здійснена безліччю способів, наприклад асептичною фільтрацією, введенням у композицію агентів, що стерилізують, опроміненням або нагріванням. Вони можуть бути також отримані у виді твердих стерильних композицій, що можуть бути розчинені безпосередньо перед застосуванням у стерильній воді або будь-якому іншому придатному для ін'єкцій стерильному середовищі.

Композиції для ректального застосування являють собою свічі або ректальні капсули, що крім активного продукту містять наповнювачі, такі як олія какао, напівсинтетичні гліцериди або поліетиленгліколи.

Композиції для місцевого застосування можуть, наприклад, являти собою креми, лосьйони, очні примочки, рідини для полоскання порожнини рота, краплі для носа або аерозолі.

В області терапії людини сполуки за винаходом можуть бути, зокрема, використані для лікування та/або попередження психозів, включаючи шизофренію, відчуття тривоги, депресію, епілепсію, нейродегенерацію, мозкові та спинномозкові розлади, порушення функції пізнання, черепні травми, панічні приступи, периферичні нейропатії, глаукоми, мігрень, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, хорею Хантингтона, синдром Рейно, тремтіння, симптоми примусової нав'язливості, старече слабумство, порушення тимусу, синдром Туретта, уповільненої дискінезії, двополюсних розладів, раку, порушення рухового апарату під впливом лік, дистонії, ендотоксемічних шоків, геморагічних шоків, гіпотензії, безсоння, імунологічних захворювань, бляшаного склерозу, блювоти, астми, порушення апетиту (булімія, анорексія), ожиріння, порушення пам'яті, порушення проходу по кишечнику, при відібранні від грудей у процесі хронічного лікування, та зловживання алкоголем або ліками (наприклад опіоїдами, барбітуратами, коноплею, кокаїном, амфетамінами, фенциклідом, галюциногенами, бензодіазепінами), такі як анальгетики або підсилювачі анальгетичної активності наркотичних та ненаркотичних лік.

Дози залежать від бажаного ефекту, від тривалості лікування та від використовуваного способу введення. Звичайно вони лежать у межах від 5 до 1000мг у добу при пероральному застосуванні у дорослого, у той час як разові дози варіюють від 1 до 250мг активної речовини.

У загальному випадку лікарю варто визначати придатне дозування в залежності від віку, ваги й інших факторів, що відносяться до лікування індивідууму, що піддається такому лікуванню.

Композиції винаходу ілюструють наступні приклади:

ПРИКЛАД А

Використовуючи звичайні методи, готують желатинові капсули з дозою 50мг активного продукту, що мають наступний склад:

Сполука формули I	50мг
Целюлоза	18мг
Лактоза	55мг
Колоїдальний кремнезем	1мг
Карбоксиметилкрохмаль натрієвий	10мг
Тальк	10мг
Стеарат магнію	1мг

ПРИКЛАД В

Використовуючи звичайні методи, готують таблетки з дозою 50мг активного продукту, що мають наступний склад:

Сполука формули I	50мг
Лактоза	104мг
Целюлоза	40мг
Полівідон	10мг
Карбоксиметилкрохмаль натрієвий	22мг
Тальк	10мг
Стеарат магнію	2мг
Колоїдальний кремнезем	2мг
Суміш гідроксиметилцелюлози, гліцерину й оксиду титана	245мг у кінцевій
(72/3,5/24,5) у достатній кількості	таблетці з

до оболонкою

ПРИКЛАД С

Готують розчин для ін'єкцій, який містить 10мг активного продукту, що має наступний склад:

Сполука формули I	10мг
Бензойна кислота	80мг
Бензиловий спирт	0,06мл
Бензоат натрію	80мг
95%-ний етанол	0,4мл
Гідроксид натрію	24мг
Пропіленгліколь	1,6мл
Вода в достатній кількості до	4мл