



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88910** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

**C07D 495/14** (2006.01)**C07D 495/04** (2006.01)**C07D 231/54** (2006.01)**A61K 31/416****A61K 31/4162**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(54) ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ АБО ПОСЛАБЛЕННЯ СИМПТОМІВ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ КОНОПЛЯМИ, ТА СПОСОБИ ЇХ ОДЕРЖАННЯ**

1

(21) a200700981

(22) 08.07.2005

(24) 10.12.2009

(86) PCT/IN2005/000237, 08.07.2005

(31) 745/MUM/2004

(32) 12.07.2004

(33) IN

(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.

(72) ЛОХРЕЙ БРЕЙ БХУШАН, IN/IN, ЛОХРЕЙ ВІД'Я БХУШАН, IN/IN, ШРІВАСТАВА БРАЙДЖЕШ, IN/IN

(73) КАДІЛА ХЕЛТКЕРЕ ЛІМІТЕД, IN

(56) STOIT A R ET AL: "DESIGN, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF RIGID CANNABINOID CB RECEPTOR ANTAGONISTS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 50, no. 8, August 2002 (2002-08), pages 1109-1113, XP001181236

RUIU, STEFANIA ET AL: "Synthesis and characterization of NESS 0327: A novel putative antagonist of the CB1 cannabinoid receptor" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, 306(1), 363-370 CODEN: JPETAB; ISSN: 0022-3565, 2003, XP002365070

FRAVOLINI ET AL: "Synthesis and pharmacological activity of benzothiopyranopyrazole and benzothiopyranoisoxazole carboxamides" FARMACO, EDIZIONE SCIENTIFICA, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 33, no. 11, 1978, pages 855-865, XP002146285

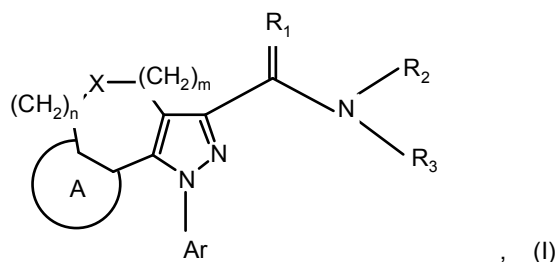
MUSSINU J-M ET AL: "Tricyclic Pyrazoles. Part 1. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1,4-Dihydroindeno[1,2-c]pyrazol-based Ligands for CB1 and CB2 Cannabinoid Receptors" BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 11, 2003, pages 251-263, XP002340469

WO 01/32663 A, 10.05.2001

WO 01/32629 A, 10.05.2001

(57) 1. Сполуки загальної формули (I):

2



їх фармацевтично прийнятні солі, де 'Ar' означає фенільну групу, заміщену 1-2 атомами галогену, 'A' означає заміщену фенільну групу, 'X' може бути вибраний з атома O чи S,

m та n означають цілі числа, так щоб m+n=2; або 'A' означає заміщені гетероциклічні групи дигідротіазолілу, 'X' може бути вибраний з -CH<sub>2</sub>- чи атома S, m та n означають цілі числа, так щоб 1≤m+n≤2; заміщення на 'A' можуть бути вибрані з атома галогену або алкільної групи, що містить 1-8 атомів; R<sub>1</sub> означає O; R<sub>2</sub> означає H або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл; R<sub>3</sub> означає -NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>; R<sub>b</sub> та R<sub>c</sub> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений гетероциклічний радикал, вибраний з піперидинілу, піролідінілу, морфолінілу, піперазинілу.

2. Сполука за п. 1, переважно, вибрана з:

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти 4-гідроксипіперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піролідин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти морфолін-4-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;

(13) **C2**(11) **88910**(19) **UA**

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1Н-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти (4-метилпіперазин-1-іл)аміду та його фармацевтично прийнятних солей;  
 8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1Н-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;  
 8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1Н-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піролідин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;  
 8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1Н-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти морфолін-4-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;  
 8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1Н-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;  
 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-метил-4,5-дигідро-1Н-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;  
 1-(2,4-дихлорфеніл)-8-метил-4,5-дигідро-1Н-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піролідин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;  
 1-(4-хлорфеніл)-8-метил-4,5-дигідро-1Н-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;  
 1-[[8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-7-тіа-1,2-діазаціклопента[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;  
 8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-7-тіа-1,2-діазаціклопента[е]азулен-3-карбонової кислоти (гексагідроціклопента[с]пірол-2-іл)амід та його фармацевтично прийнятних солей;  
 8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1Н-6,7-дитіа-1,2-діазаціклопента[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;  
 7-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,5-дигідро-4,6-дитіа-1,2-діаза-as-індацен-3-карбонової кислоти піпери-

дин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;

7-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,5-дигідро-4,6-дитіа-1,2-діаза-as-індацен-3-карбонової кислоти (гексагідроціклопента[с]пірол-2-іл)амід та його фармацевтично прийнятних солей;

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1Н-6-тіа-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей;

8-бром-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1Н-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятних солей.

3. Фармацевтична композиція, яка містить сполуки формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач чи ексципієнт для лікування/послаблення симптомів захворювань, асоційованих з канабіноїдними рецепторами.

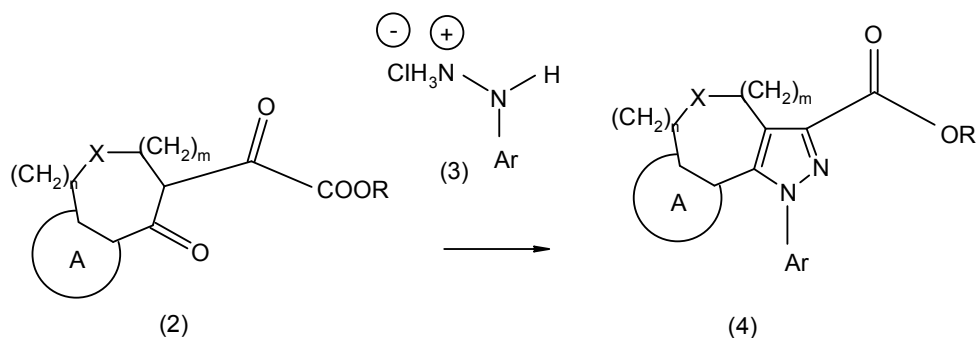
4. Спосіб лікування захворювань, асоційованих з канабіноїдними рецепторами, в якому вводять терапевтично рекомендовану кількість сполук формули (I) чи їхніх фармацевтично прийнятних солей або композицій, що містять сполуки за будь-яким з попередніх пунктів, ссавцю, краще, людині, що потребує такого лікування.

5. Лікарський засіб для лікування/послаблення симптомів захворювань, асоційованих з канабіноїдними рецепторами, який містить сполуки формули (I), їхні фармацевтично прийнятні солі або фармацевтично прийнятні композиції, що містять сполуки за будь-яким з попередніх пунктів 1-3.

6. Застосування сполук формули (I), їхніх фармацевтично прийнятних солей, їхніх фармацевтичних композицій та лікарських засобів, що їх містять, за будь-яким з попередніх пунктів, як медикамента, придатного для лікування захворювань, асоційованих з канабіноїдною системою.

7. Спосіб одержання сполуки формули (I), в якому здійснюють стадії:

i) перетворення сполуки формули (2) на сполуку формули (4) шляхом проведення реакції з придатним гідрохлоридом заміщеного гідазину формули (3),

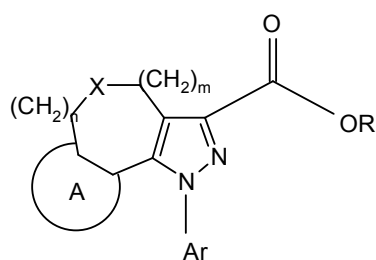


ii) гідролізу сполуки формули (4) з одержанням кислоти формули (5),

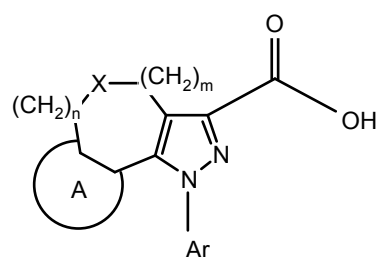
5

88910

6



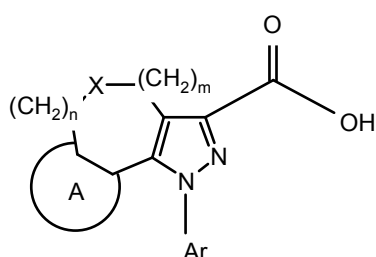
(4)



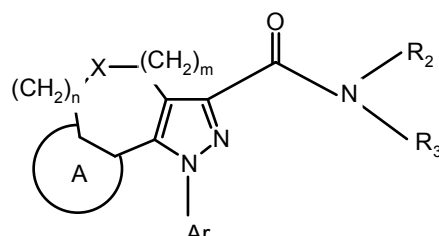
(5)

iii) перетворення сполуки формули (5) на сполуку формули (I) шляхом обробки придатним заміщеним аміном формули  $\text{NR}_2\text{R}_3$ ;  $\text{R}_2$  означає H або  $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_6)$ -алкіл;  $\text{R}_3$  означає  $-\text{NR}_b\text{R}_c$ ;  $\text{R}_b$  та  $\text{R}_c$  разом з ато-

мом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений гетероциклічний радикал, вибраний з піперидинілу, піролідинілу, морфолінілу, піперазинілу,



(5)

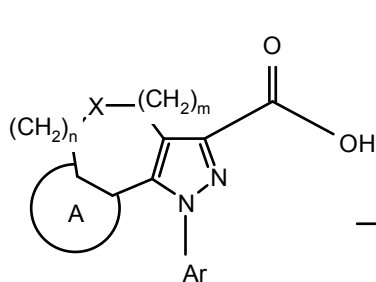


(I)

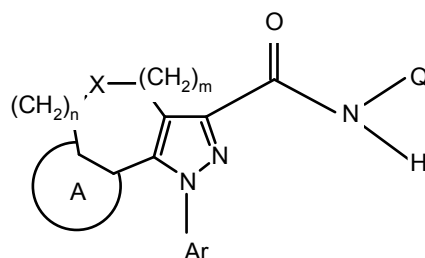
де R означає водень; 'Ar' означає фенільну групу, заміщену 1-2 атомами галогену, 'A' означає заміщену фенільну групу, 'X' може бути вибраний з атома O чи S, m та n означають цілі числа, так щоб  $m+n=2$ ; або 'A' означає заміщені гетероциклічні групи дигідротіазолілу, 'X' може бути вибраний з  $-\text{CH}_2-$  чи атома S, m та n означають цілі числа, так щоб  $1 \leq m+n \leq 2$ ; заміщення на 'A' можуть бути вибрані з атома галогену або алкільної групи, що містить 1-8 атомів.

8. Спосіб одержання сполуки формули (I), в якому здійснюють стадії:

i) перетворення сполуки формули (5) на сполуку формули (7) шляхом обробки сполукою формули  $\text{NH}_2\text{Q}$ , де Q означає H, заміщені чи незаміщені групи, вибрані з алкілу, або групу, представлену  $\text{SO}_2\text{R}''$ , де  $\text{R}''$  означає H,  $-\text{OH}$ , галоген або заміщені чи незаміщені групи, вибрані з алкільних, арильних, гетероарильних або гетероциклічних груп,

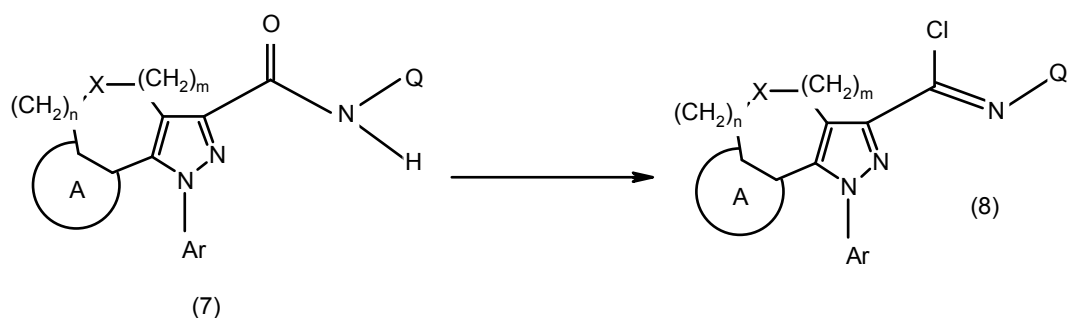


(5)



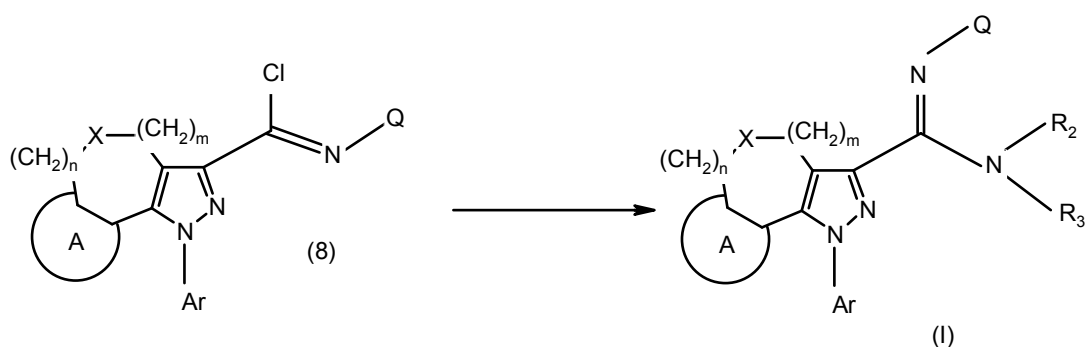
(7)

ii) перетворення сполуки формули (7) на сполуку формули (8):

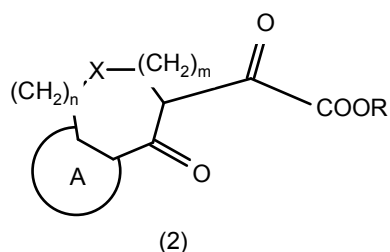


iii) перетворення сполуки формули (8) на сполуку формули (I) шляхом обробки придатними замісними амінами формули  $\text{NR}_2\text{R}_3$ ;  $\text{R}_2$  означає H або  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкіл;  $\text{R}_3$  означає  $-\text{NR}_b\text{R}_c$ ;  $\text{R}_b$  та  $\text{R}_c$  разом з

атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений гетероциклічний радикал, вибраний з піперидинілу, піролідинілу, морфолінілу, піперазинілу,

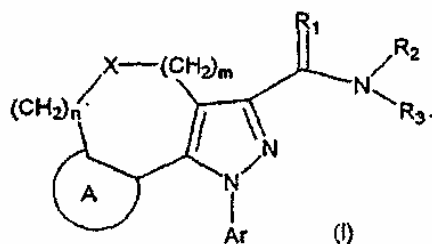


де 'Ar' означає фенільну групу, заміщену 1-2 атомами галогену, 'A' означає заміщену фенільну групу, 'X' може бути вибраний з атома O чи S, m та n означають цілі числа, так щоб  $m+n=2$ ; або 'A' означає заміщені гетероциклічні групи дигідротіазолілу, 'X' може бути вибраний з  $-\text{CH}_2-$  чи атома S, m та n означають цілі числа, так щоб  $1 \leq m+n \leq 2$ ; заміщення на 'A' можуть бути вибрані з атома галогену або алкільної групи, що містить 1-8 атомів. 9. Проміжна сполука формули (2)



де 'A' означає заміщену фенільну групу, 'X' може бути вибраний з атома O чи S, m та n означають цілі числа, так щоб  $m+n=2$ ; або 'A' означає заміщені гетероциклічні групи дигідротіазолілу, 'X' може бути вибраний з  $-\text{CH}_2-$  чи атома S, m та n означають цілі числа, так щоб  $1 \leq m+n \leq 2$ ; R означає алкільну групу, визначену вище, і всі інші терміни мають значення, визначені вище.

Цей винахід стосується нових сполук загальної формули (1), їхніх регіоізомерів, таутомерних форм, нових проміжних продуктів, що беруть участь у їхньому синтезі, їхніх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки. Цей винахід стосується також способу одержання сполук загальної формули (1), їхніх регіоізомерів, таутомерних форм, їхніх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, і нових проміжних продуктів, що беруть участь у їхньому синтезі.



Каннабіноїди, присутні в індійських коноплях *Cannabis sativa*, уже багато років добре відомі своїми медичними властивостями. Проте, в якості терапевтичного засобу каннабіноїди почали вико-

ристовуватись лише нещодавно. (Williamson E.M. & Evans E. J. *Drugs* 2000 Dec; 60(6): 1303-14) Дослідження в цій області, проведені протягом останнього десятиріччя, надали дуже важливу інформацію про рецептори каннабіноїдів та їхніх агоністів та антагоністів. Розроблені ліганди центральних рецепторів каннабіноїдів меншої ліпофільності. (J. Med Chem 2003; 46: 642-645) Подальше клонування та виділення двох різних підтипів рецепторів каннабіноїдів - CB<sub>1</sub> (підтип центральних рецепторів) і CB<sub>2</sub> (підтип периферичних рецепторів) і першого ендogenous ліганду N-арахідонілетаноламініду (AEA), анадаміду (Matsuda LA et. al, *Nature* 1990; 346: 561-4; Devane WA et. al. *J. Med Chem* 1992, 35: 2065-9; Munro, S. et. al., *Nature* 1993, 365, 61-5) стимулювали дослідження в цій області. Спостерігається також підвищений інтерес різних фармацевтичних компаній до розробки ліків для лікування хвороб, пов'язаних із порушеннями каннабіноїдної системи (Greenberg D.A., *Drugs News & Perspectives* 1999; 12: 458; Kulkarni S.K. & Ninan, *Indian Journal of Pharmacology* 2001; 33: 170-184; Piomelli D et. al., *Trends Pharmacol Sci.* 2000 Jun; 21(6): 218-24). Повідомлялось про кілька сполук, які є антагоністами або CB<sub>1</sub>, і/або CB<sub>2</sub>, і зараз знаходяться на різних етапах дослідження, наприклад: SR-141716 A (Sanofi), CP-272871 (Pfizer), LY-2013S (Eli Lilly), AM-630 (Alexis), SR-144528 (Sanofi) і т.ін. Про нові сполуки, селективні по відношенню до CB<sub>1</sub>, і/або CB<sub>2</sub>, способи їхнього приготування та їхнє використання в медицині також повідомлялось у патентах US 5925768, US 6344474, US 6028084, US 5462960, EP 0656354, US 6432984, US 6509367 B1, US 5624941, EP 1230222, EP 122952, FR 816938, FR 2761266, FR 2800375, EP 0656354, EP 0576357, WO 03027076, WO 03026648, WO 3026647, WO 03020217, WO 0158450, WO 0185092, WO 0132663, WO 0132629, на які повністю посилається цей документ. Синтез та біологічна оцінка нових лігандів рецепторів каннабіноїдів на основі 4,5-дигідро-1H-добензо[г]індазолу описані в: *Bioorg. MedChem.*, 2905, 3, 3309-3320.

Синтез трициклічних похідних піразолу (NESS 0327), які є антагоністами CB<sub>1</sub>, оприлюднений у: *J Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 2003, 306(1). 363-370. Синтез та активність трициклічних піразолових лігандів для рецепторів CB<sub>1</sub>, і CB<sub>2</sub> був описаний в: *Bioorg Med.Chem.*, 2003, 11, 251-263.

З'ясування структури нового антагоніста рецепторів CB<sub>1</sub> каннабіноїдів у вигляді біарилпіразолу з напруженими кільцями описане в: *Magn. Reson. Chem.* 2003, 41, 65-268.

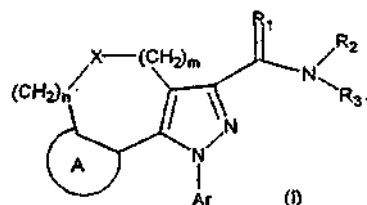
Синтез та біологічна активність каннабіноїдів антагоністів рецепторів CB<sub>1</sub> жорсткої структури описані в роботі: *Chem.Pharm. Bull.* 2002, 50, 1109-1113.

Трициклічні похідні бензпіразолу, які є інгібіторами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), описані у патенті WO 9609304, на який також посилається цей документ.

Хоча дослідження в області каннабіноїдів продовжуються вже більше десяти років, зараз доступні лише кілька лікарських засобів, які модулюють рецептори каннабіноїдів, і ще менше з них мають

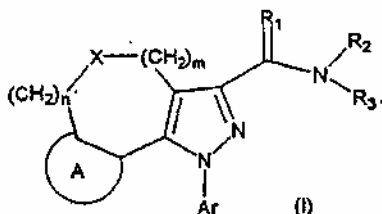
лише незначні побічні ефекти. Зважаючи на корисні ефекти каннабіноїдів, було б дуже бажаним розробити сполуки, що модулюють рецептори каннабіноїдів, які б мали кращі або порівнянні абсорбційні властивості й метаболічну стійкість та виявляли б меншу токсичність.

У цьому винаході описані нові сполуки, які можуть використовуватись як модулятори рецепторів каннабіноїдів. Ці нові сполуки мають загальну формулу (I), наведену далі:



Сполуки, які є предметом цього винаходу, імітують дію каннабіноїдів, що робить їх корисними для запобігання або послаблення симптомів, які лікуються коноплями, деякими їхніми похідними та синтетичними каннабіноїдами, що призначають людям або іншим ссавцям. Сполуки, які є предметом цього винаходу, краще, є селективними антагоністами рецепторів CB<sub>1</sub> препаратів конопель.

Таким чином, предметом цього винаходу є нові сполуки загальної формули (I), їхні таутомерні форми, їхні регіоізмери, нові проміжні продукти, що беруть участь у їхньому синтезі, їхні фармацевтично прийнятні солі та фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки або їхні суміші, а також, їхнє використання в медицині.

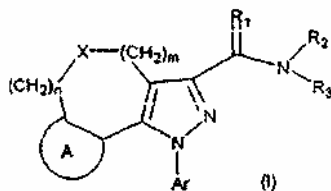


Одним із варіантів реалізації цього винаходу є спосіб одержання нових сполук загальної формули (I), їхніх регіоізомерів, їхніх таутомерних форм, нових проміжних сполук, що беруть участь у їхньому синтезі, фармацевтично прийнятних солей та фармацевтичних композицій, які їх містять.

У іншому варіанті реалізації цього винаходу забезпечуються фармацевтичні композиції, які містять сполуки загальної формули (I), їхні таутомерні форми, їхні регіоізмери, їхні фармацевтично прийнятні солі та їхні суміші, що містять фармацевтично прийнятні носії, розчинники, розріджувачі, ексципієнти та інші середовища, які звичайно використовуються при їхньому виготовленні.

Іншим утіленням цього винаходу є спосіб лікування захворювань, які лікуються, або симптоми яких послаблюються коноплями або їхніми похідними, як природного походження, так і синтетичними, шляхом призначення ссавцям терапевтично ефективної та нетоксичної кількості сполук формули (I) або їхніх прийнятних для фармацевтики сумішей.

Нові сполуки, що є предметом цього винаходу, мають таку загальну формулу:



де "Ar" означає окремі чи конденсовані групи, вибрані з арильної, аралкільної, гетероциклічної, гетероарильної, гетероцикліл-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-алкільної чи гетероар-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-алкільної груп, кожна з яких незалежно може бути необов'язково заміщеною;

"A" означає необов'язково заміщені гетероароматичні групи, "X" вибирають з -CH<sub>2</sub>-, O, S, SO, SO<sub>2</sub> або NR', де R' означає H, необов'язково заміщені групи, вибрані з лінійних чи розгалужених алкільних чи циклоалкільних груп, і m та n означають цілі числа, такі, що 1 ≤ m+n ≤ 3; або

"A" означає необов'язково заміщену ароматичну групу, "X" може бути вибраний з O, S, SO, SO<sub>2</sub> або NR', де R' означає H, необов'язково заміщені групи, вибрані з лінійних чи розгалужених алкільних чи циклоалкільних груп, і m та n означають цілі числа, такі, що 2 ≤ m+n ≤ 3; або

"A" означає необов'язково заміщені гетероциклічні групи, "X" може бути вибраний з -CH<sub>2</sub>-, O, S, SO, SO<sub>2</sub> або NR', де R' означає H, необов'язково заміщені групи, вибрані з лінійних чи розгалужених алкільних чи циклоалкільних груп, і m та n означають цілі числа, такі, що 1 ≤ m+n ≤ 3; або

"A" означає необов'язково заміщені аліциклічні групи, "X" може бути вибраний з -CH<sub>2</sub>-, O, S, SO, SO<sub>2</sub> або NR', де R' означає H, необов'язково заміщені групи, вибрані з лінійних чи розгалужених алкільних чи циклоалкільних груп, і m та n означають цілі числа, такі, що 1 ≤ m+n ≤ 3; або

R<sub>1</sub> означає O, S або групу, представлену N-Q, у якій Q означає H, заміщені чи незаміщені групи, вибрані з алкільних, аралкільних, арильних, гетероарильних чи гетероциклічних груп, або групу, представлену SO<sub>2</sub>R', у якій R' означає H, -OH, галоген або заміщені чи незаміщені групи, вибрані з алкільних, аралкільних, арильних, гетероарильних або гетероциклічних або аліциклічних груп;

R<sub>2</sub> означає H або алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); R<sub>3</sub> означає -NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub> або -NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, де R<sub>a</sub> означає (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкіл або R<sub>a</sub> утворює місток, що містить 1-2 атоми, з одним з атомів гетероциклічного радикалу, утвореного -NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>;

R<sub>b</sub> і R<sub>c</sub> означають необов'язково заміщені групи, вибрані з алкілу, аралкілу чи алкенілу, або R<sub>b</sub> та R<sub>c</sub> разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичений чи ненасичений гетероциклічний чи гетероароматичний радикал, який може бути необов'язково заміщеним і може бути конденсованим;

Замісники на "A" можуть обиратись з таких груп як: гідроксил, оксо-, гало-, тіо-, нітро-, аміно-, ціано-, форміл-, лінійні або розгалужені алкільні, галоалкільні, пергалоалкільні, алкоксильні, галоалкоксильні, пергалоалкоксильні, алкенільні, алкінільні, алкоксильні, алкеноксильні, ацильні, ацилоксильні та ациламіногрупи, які можуть бути

заміщеними, монозаміщені або дизаміщені аміно-, карбонові кислоти та їхні похідні, такі як складні ефіри та аміді, карбоніламіно-, гідроксиалкіл-, аміноалкіл-, алкоксиалкіл-, алкілтіо-, тіоалкіл-, алкоксикарбоніламіно-, амінокарбоніламіно-, алкіламінокарбоніламіно-, алкоксиаміно-, гідроксил амінопохідні; краще, замісники на "A" можуть обиратись з таких: галоген, гідроксил, тіо-, нітро-, аміно-, ціаногрупи, додатково заміщені групи, обрані з лінійних або розгалужених алкільних, алкоксильних, тіоалкільних, галоалкільних, галоалкоксильних, ацильних та аміноалкільних груп;

Замісники на "Ar" можуть обиратись з таких груп як: гідрокси-, гало-, тіо-, нітро-, аміно-, ціаногрупа, форміл, або групи, які можуть бути також заміщеними, обрані з амідногруп, лінійних або розгалужених таких груп: алкільні, галоалкільні, пергалоалкільні, алкоксильні, галоалкоксильні, пергалоалкоксильні, алкенільні, алкінільні, алкоксильні, алкеноксильні, монозаміщені або дизаміщені аміно-, карбонові кислоти та їхні похідні, такі як складні ефіри та аміді, карбоніламіно-, гідроксиалкіл-, аміноалкіл-, алкоксиалкіл-, алкілтіо-, тіоалкіл-, алкілсульфоніламіно-, алкілсульфонілокси-, алкоксикарбоніламіно-, гідроксиламінопохідні, сульфенільні похідні, сульфонільні похідні, сульфонові кислоти та їхні похідні; краще, замісники на "Ar" можуть обиратись з таких: гідрокси-, гало-, аміногрупи, або додатково заміщені групи, обрані з лінійних або розгалужених алкільних, монозаміщених або дизаміщених аміно-, алкокси-, ацил-, алкілтіо-, арилтіо-, алкілсульфоніламіно-, алкілсульфоноксигруп, карбонові кислоти та їхні похідні, такі як складні ефіри та аміді;

Замісники на "A" або "Ar" можуть бути необов'язково заміщені будь-якою з груп, зазначених вище.

У кращому втіленні цього винаходу, групи й радикали, описані вище, можуть обиратись з таких:

- "алкільна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає лінійну або розгалужену групу, що містить від одного до восьми атомів вуглецю, і є однією з таких груп: метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, аміл, трет-аміл, н-пентил, н-гексил, ізо-гексил, гептил, октил або подібна група;

- "алкенільна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає лінійну або розгалужену групу, що містить від двох до дванадцяти атомів вуглецю, краще, обрану з таких груп як вініл, аліл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл, 2-гептеніл, 3-гептеніл, 4-гептеніл, 5-гептеніл, 6-гептеніл і т.ін.; "алкенільна" група охоплює дієни і трієни з лінійним і розгалуженим ланцюжком;

- "алкінільна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає лінійну або розгалужену групу, що містить від двох до дванадцяти атомів вуглецю, краще, таку як етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 3-гексиніл, 4-

гексиніл, 5-гексиніл і т.ін. Термін "алкініл" охоплює діїни і триїни;

- "циклоалкільна" або "аліциклічна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає групу, що містить від трьох до семи атомів вуглецю, переважно, таку як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і т.ін.;

- "циклоалкенільна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає алкенільну групу, визначену вище, приєднану безпосередньо до атома кисню, таку як метокси-, етокси-, н-пропокси-, ізопропокси-, н-бутокси-, трет-бутокси-, ізобутокси-, пентилокси-, гексилоксигрупа і т.ін.;

- "алкоксигрупа" в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає алкілну групу, визначену вище, приєднану безпосередньо до атома кисню, таку як метокси-, етокси-, н-пропокси-, ізопропокси-, н-бутокси-, трет-бутокси-, ізобутокси-, пентилокси-, гексилоксигрупа і т.ін.;

- "алкеноксигрупа" в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає алкенільну групу, визначену вище, приєднану до атома кисню, таку як вінілокси-, алілокси-, бутенокси-, пентенокси-, гексеноксигрупа і т.ін.;

- "галоалкільна" група означає алкілну групу, визначену вище, відповідним чином заміщену одним або кількома атомами галогенів, таку як пергалоалкіл, краще, перфторо(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, такий як фторметил, дифторметил, трифторметил, фторетил, дифторетил, трифторетил, моно- або полігалозаміщені метил, етил, пропіл, бутил, пентил або гексил;

- "галоалкоксигрупа" означає відповідний галоалкіл, визначений вище, безпосередньо зв'язаний з атомом кисню, переважно, такі групи як фторметокси-, хлорметокси-, фторетокси-, хлоретоксигрупа і т.ін.;

- "пергалоалкоксигрупа" означає пергалоалкілну групу, визначену вище, безпосередньо зв'язану з атомом кисню, краще, такі групи як трифторметокси-, трифторетоксигрупа і т.ін.;

- "арил" або "ароматична" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає ароматичну систему, що містить одне, два або три кільця, причому такі кільця можуть попарно приєднуватись одне до одного або бути конденсованими, такі як феніл, нафтил, тетрагідронафтил, індан, біфеніл і т.ін.;

- "гетероциклі" або "гетероциклічна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає насичену, частково насичену або ненасичену ароматичну або неароматичну моно-, бі- або трициклічну групу, що містить один або кілька гетероатомів, таких як азот, сірка або кисень, краще, таку як азиридиніл, азетиридиніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 4-оксопіперидиніл, 2-оксопіперазиніл, 3-оксопіперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, 2-оксоморфолініл, азепаїніл, діазепініл, оксапініл, тіазепініл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, дигідротіо-

фен, дигідропіран, дигідрофуран, дигідротіазол, бензопіраніл, бензопіраноніл, бензодигідрофураніл, бензодигідротієніл, піразолопіримідоніл, азахіназоліноіл, тієнопіримідоніл, хіназолоніл, піримідоніл, бензоксазиніл, бензоксазиноніл, бензотіазиніл, бензотіазиноніл, тієнопіперидиніл і т.ін.;

- "гетероарил" або "гетероароматична" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає відповідну окрему або конденсовану моно-, бі- або трициклічну ароматичну гетероциклічну групу, що містить один або кілька гетероатомів, таких як азот, сірка або кисень, краще, таку як піридиніл, тієніл, фурил, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тριαзоліл, тетразоліл, бензофураніл, бензотієніл, індолініл, індоліл, азаіндоліл, азашдолініл, піразолопіримідиніл, азахіназолініл, піридофураніл, піридотієніл, тієнопіримідил, хінолініл, піримідиніл, піразоліл, хіназолініл, піридазиніл, триазиніл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, фталазиніл, нафтилідиніл, пуриніл, карбазоліл, фенотіазиніл, феноксазиніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл і т.ін.;

- "гетероарилокси-", "гетероаралкокси-", "гетероциклокси-" і "гетероцикліалкокси-" групи означають гетероарильну, гетероарилалкілну, гетероциклічну, гетероцикліалкілну групу, визначену вище, приєднану до атома кисню;

- "ацильна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає групу, що містить від одного до восьми атомів вуглецю, таку як форміл, ацетил, пропаноіл, бутаноіл, ізобутаноіл, пентаноіл, гексаноіл, гептаноіл, бензоіл і т.ін., яка може бути також заміщеною;

- "ацилоксигрупа" в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає відповідну ацилну групу, визначену вище, безпосередньо зв'язану з атомом кисню, краще, таку як ацетилокси-, пропіонілокси-, бутаноілокси-, ізо-бутаноілокси-, бензоілоксигрупа і т.ін.;

- "ациламіногрупа" в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає відповідну ацилну групу, визначену вище, приєднану до аміногрупи, краще, це може бути така група: CH<sub>3</sub>CONH, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CONH, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>CONH, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>CONH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CONH і т.ін., і така група може бути заміщеною; "монозаміщена аміногрупа" в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає аміногрупу, заміщену однією з таких груп: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, заміщений алкіл, арил, заміщений арил або аралкіл, визначені вище, краще, це може бути така група: метиламіно-, етиламіно-, н-пропіламіно-, н-бутиламіно-, н-пентиламіногрупа і т.ін.;

- "дизаміщена аміногрупа" в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає аміногрупу, заміщену двома однаковими або різними з таких груп: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, заміщений алкіл, арил, заміщений арил або аралкіл, краще, таку як диметиламіно-, метилетиламіно-, діетиламіно-, фенілметиламіногрупа і т.ін.;

- "ариламіногрупа" в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами,

означає арильну групу, визначену вище, зв'язану через аміногрупу, яка має вільний валентний зв'язок на атомі азоту, таку як феніламіно-, нафтиламіно-, N-метиланіліногрупу і т.ін.;

- "оксо" або "карбоніл" в описі цього винаходу як сам по собі ( $-C=O-$ ), так і в комбінації з іншими групами, такими як алкільні групи, описані вище, наприклад, "алкілкарбоніл", означає карбонільну групу ( $-C=O-$ ), заміщену алкільною групою, таку як ацильна або алканойльна група;

- "карбонова кислота" в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає групу  $-COOH$ , та охоплює похідні карбонової кислоти, такі як складні ефіри та аміді;

- "ефірна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає групу  $-COO-$ , і охоплює похідні карбонової кислоти зі складноефірною алкоксикарбонільною групою, такою як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і т.ін., яка може бути заміщеною; арилоксикарбонільною групою, такою як феноксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл і т.ін., яка може бути заміщеною; аралкоксикарбонільною групою, такою як бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл, нафтилметоксикарбоніл і т.ін., яка може бути заміщеною; гетероарилоксикарбонільною групою, гетероаралкоксикарбонільною групою, в якій гетероарильна група визначена вище, і яка може бути заміщеною; гетероциклілоксикарбонільною групою, в якій гетероциклічна група визначена вище, і яка може бути заміщеною;

- "амідна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає амінокарбонільну групу ( $H_2N-C=O-$ ), в якій аміногрупа є моно-або дизаміщеною або незаміщеною, таку як метиламід, диметиламід, етиламід, діетиламід і т.ін.;

- "амінокарбонільна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, може бути такою як "амінокарбоніл", "амінокарбонілакіл", "N-алкіламінокарбоніл", "N-ариламінокарбоніл", "N,N-діалкіламінокарбоніл", "N-алкіл-N-ариламінокарбоніл", "N-алкіл-N-гідроксіамінокарбоніл" і "N-алкіл-N-гідроксіамінокарбонілакіл", кожна з яких може бути заміщеною або незаміщеною.

Терміни "N-алкіламінокарбоніл" і "N,N-діалкіламінокарбоніл" означають амінокарбонільні групи, визначені вище, заміщені однією алкільною групою або двома алкільними групами, відповідно. Краще, "нижчий алкіламінокарбоніл" містить нижчу алкільну групу, описану вище, приєднану до амінокарбонільної групи. Терміни "N-ариламінокарбоніл" і "N-алкіл-N-ариламінокарбоніл" означають амінокарбонільні групи, заміщені, відповідно, однією арильною групою або однією алкільною і однією арильною групою. Термін "амінокарбонілакіл" охоплює алкільні групи з амінокарбонільними замісниками;

- "гідроксиалкільна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає алкільну групу, визначену вище, заміщену однією або кількома гідроксильними групами, таку як гідроксиметил, гідроксиетил, гідро-

кспропіл, гідроксибутил, гідроксипентил, гідроксигептил і т.ін.;

- "аміноалкільна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає аміногрупу ( $-NH_2$ ), приєднану до алкільної групи, визначеної вище, яка може бути заміщеною, такою як моно- або дизаміщений аміноалкіл. Термін "алкіламіно" в описі цього винаходу як сам по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає алкільну групу, визначену вище, приєднану до аміногрупи, яка може бути заміщеною, такою як моно- або дизаміщена алкіламіногрупа;

- "алкоксиалкільна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає алкоксигрупу, визначену вище, приєднану до алкільної групи, таку як метоксиметил, етоксиметил, метоксиетил, етоксиетил і т.ін.;

- Термін "алкілтіо" в описі цього винаходу як сам по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає лінійний або розгалужений, або циклічний одновалентний замісник, що складається з алкільної групи, яка містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю, визначеної вище, зв'язаної через двовалентний атом сірки, і яка має вільний валентний зв'язок на атомі сірки, наприклад: метилтіо-, етилтіо-, пропілтіо-, бутилтіо-, пентилтіогрупа і т.ін. Приклади циклічних алкілтіогруп: циклопропілтіо-, циклобутилтіо-, циклопентилтіо- циклогексилтіогрупа і т.ін., які можуть бути заміщеними.

- "тіоалкільна" група в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає лінійний або розгалужений, або циклічний моновалентний замісник, що складається з алкільної групи, визначеної вище, і зв'язаної через двовалентний атом сірки, яка має вільну валентність на атомі сірки, краще, це може бути метилтіо-, етилтіо-, пропілтіо-, бутилтіо-, пентилтіогрупа і т.ін. або циклічна алкілтіогрупа, така як циклопропілтіо-, циклобутилтіо-, циклопентилтіо-, циклогексилтіогрупа і т.ін., при чому, така група може бути заміщеною;

- "алкоксикарбоніламіногрупа" в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає відповідну алкоксикарбонільну групу, визначену вище, приєднану до аміногрупи, таку як метоксикарбоніламіно-, етоксикарбоніламіногрупа і т.ін.;

- "амінокарбоніламіногрупа", "алкіламінокарбоніламіногрупа", "діалкіламінокарбоніламіногрупа" в описі цього винаходу як самі по собі, так і в комбінації з іншими групами, означають карбоніламіногрупу ( $-CONH_2$ ), приєднану до аміногрупи ( $NH_2$ ), алкіламіногрупи або діалкіламіногрупи, відповідно, в яких алкільна група - визначена вище;

- "амідіногрупа" в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає групу  $-C(=NH)-NH_2$ ; "алкіламідіногрупа" означає алкільну групу, визначену вище, приєднану до амідіногрупи;

- "гіdraзиногрупа" в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає групу  $-NHNH-$ , відповідно заміщену іншими групами, описаними вище, таку як алкілгідра-



зиогрупу, в якій алкільна група, визначена вище, приєднана до гідразіогрупи;

- "алкоксіаміногрупа" в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає відповідну алкоксигрупу, визначену вище, приєднану до аміногрупи;

- "гідроксіаміногрупа" в описі цього винаходу як сама по собі, так і в комбінації з іншими групами, означає групу  $-NHOH$ , яка може бути заміщеною відповідною групою з описаних вище;

- "сульфенільна" група або "сульфенільні похідні" в описі цього винаходу як самі по собі, так і в комбінації з іншими групами, означають двовалентну групу  $-SO-$  або  $R_xSO$ , де  $R_x$  означає заміщений або незаміщений описаний вище алкіл, арил, гетероарил, гетероцикл і т.ін.;

- термін "сульфоніл" або "сульфони та їхні похідні" в описі цього винаходу як сам по собі, так і в комбінації з іншими групами, разом з іншими термінами, такими як алкілсульфоніл, означає двовалентну групу  $-SO_2-$  або  $R_xSO_2-$ , де  $R_x$  - описаний вище. Краще, такими групами можуть бути "алкілсульфенільна" група, в якій відповідна алкільна група з наведених вище приєднується до сульфенільної групи, наприклад: метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл і т.ін.; "арилсульфенільна" група, в якій визначена вище арильна група приєднується до сульфенільної групи, наприклад: фенілсульфоніл і т.ін.

Придатні групи і замісники у таких групах можна вибрати із зазначених у специфікації.

Особливо корисними сполуками, які є предметом цього винаходу, є такі:

4-хлор-N-[[8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-1,2-діазабензо[е]азулен-3-іл]-метиламінометиле]-бензенсульфонамід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти 4-гідроксипіперидин-1-іл-амід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піролідин-1-іл амід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти (гексагідроциклопента[с]пірол-2-іл)-амід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти морфолін-4-іл-амід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти (4-метилпіперазин-1-іл)-амід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піролідин-1-іламід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти морфолін-4-іламід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти N'-циклопропілгідрозид та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятні солі;

1-(2,4-дихлорфеніл)-8-метил-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятні солі;

1-(2,4-дихлорфеніл)-8-метил-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піролідин-1-іламід та його фармацевтично прийнятні солі;

1-(4-хлорфеніл)-8-метил-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятні солі;

1-[[8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-7-тіа-1,2-діазааціклопента[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-7-тіа-1,2-діазааціклопента[е]азулен-3-карбонової кислоти (гексагідроциклопента[с]пірол-2-іл)амід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6,7-дитіа-1,2-діазааціклопента[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятні солі;

7-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,5-дигідро-4,6-дитіа-1,2-діаза-ас-індацен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятні солі;

7-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,5-дигідро-4,6-дитіа-1,2-діаза-ас-індацен-3-карбонової кислоти (гексагідроциклопента[с]пірол-2-іл)-амід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-тіа-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятні солі;

8-бром-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід та його фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки, описані в цьому винаході, можуть виготовлятися з використанням методів, описаних далі, а також, за допомогою традиційних методик, відомих спеціалістам з органічного синтезу, або за допомогою відповідних модифікацій таких методик, які використовують спеціалісти з органічного синтезу.

Згадані методи включають, але не обмежуються тими, що описані нижче, де усі символи мають значення, визначені вище.

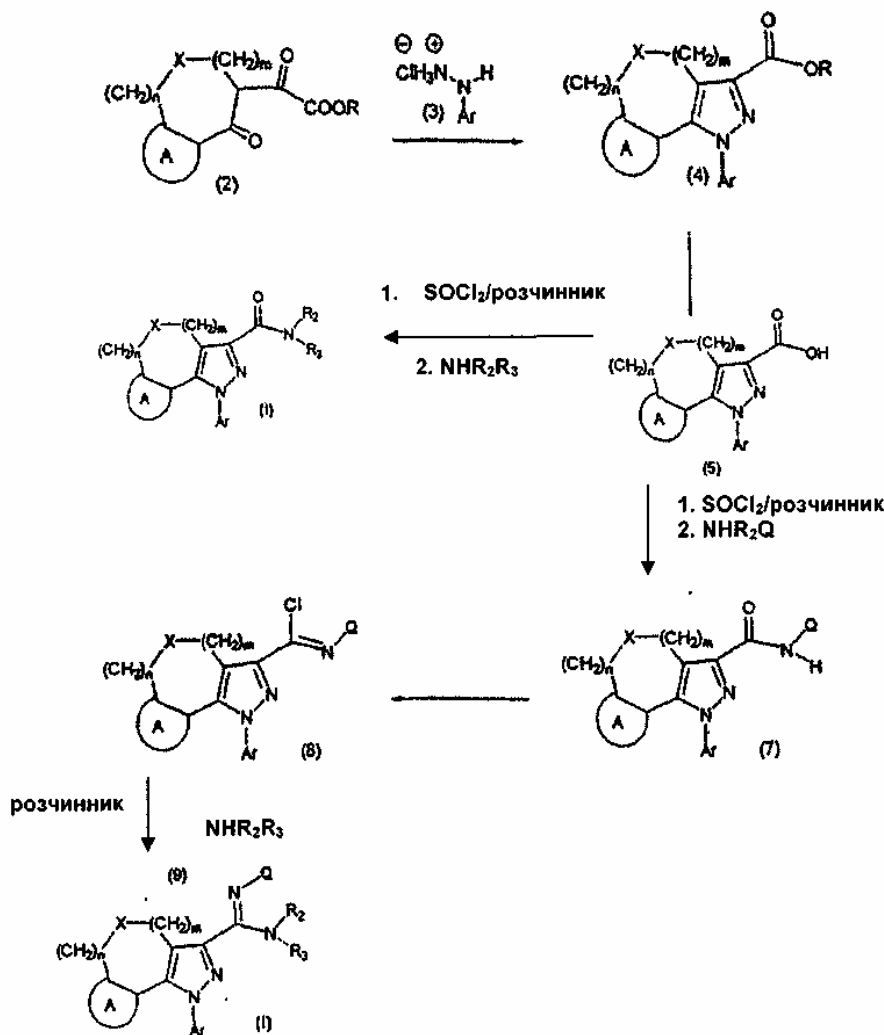
Сполука формули (2) синтезується за допомогою відповідної зміни аналогічного процесу, описаного раніше [Chem. Pharm Bull. 2002, 50, 1109-1113]. Сполуку формули (4) можна синтезувати, нагріваючи в колбі зі зворотним холодильником із відповідним гідрохлоридом заміщеного гідразину формули (3), де "Ar" - визначений вище, у придатному для цього розчиннику, такому як MeOH, EtOH, пропанол, ізопропанол, бутанол, трет-бутанол, оцтова кислота і т.ін., або у суміші зазначених розчинників. Лужний гідроліз сполуки (4) із використанням придатних для цього основ, таких як NaOH, KOH, LiOH, AgNO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsCO<sub>3</sub> і т.ін. у таких розчинниках як метанол, метанол/вода, метанол/ТГФ або ТГФ/вода і т.ін., або у суміші таких розчинників, дає відповідну кислоту формули (5). Сполуки формули (5) спочатку перетворюються на відповідні хлорангідриди обробкою придатними для цього речовинами, такими як SOCl<sub>2</sub>, COCl<sub>2</sub>, PCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub> і т.ін. у придатних для цього розчинниках, таких як толуол, бензол, ксилол, дихло-

рметан, хлороформ і т.ін., або в їхніх сумішах. Утворені in situ хлорангідриди можуть потім оброблятися відповідними заміщеними або незаміщеними амінами, біциклічними амінами або заміщеними або незаміщеними гідразинами для одержання сполук формули (1).

Сполука формули (5) може додатково, після перетворення на відповідний хлорангідрид, оброблятися відповідними сполуками формули (6), в яких "Q" - визначений вище, в таких розчинниках як триетиламін, ДМСО, ДМФА, діізопропілетиламін і т.ін., або у їхніх сумішах, для одержання сполук формули (7).

Сполука формули (7) при обробці відповідною галогенізуючою речовиною, такою як SOCl<sub>2</sub>, COCl<sub>2</sub>, PCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub> і т.ін. у придатних для цього розчинниках, таких як толуол, бензол, ксилол, дихлорметан, хлороформ і т.ін., або в їхніх сумішах, дає сполуки формули (8). Сполуку формули (8) перемішують із відповідними амінами формули NHR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, де R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> - визначені, у таких розчинниках як метанол, етанол, вода, ТГФ, тощо, для одержання сполук формули (1).

Схема:



Сполуки формули (I) можуть бути також перетворені на їхні фармацевтично прийнятні солі за допомогою прийнятих модифікацій методик та процесів, відомих спеціалістам з органічного синтезу.

Бажано у кожній з наведених вище реакцій використовувати захист реакційної групи у молекулі субстрату за допомогою традиційних хімічних методів. Прийнятними захисними групами в будь-якій із зазначених вище реакцій є групи, які звичайно використовуються в органічному синтезі. Використовуються традиційні методи утворення та видалення таких захисних груп, що відповідають структурі молекул, які підлягають захисту. Робота T.W. Greene і P.G.M. Wuts "Захисні групи в органічному синтезі", John Wiley & Sons, Inc, 1999, III видання, стор.201-245, та посилання, наведені в ній, описують такі традиційні методи і використовуються в цьому описі винаходу як посилання.

На основі нових сполук, які є предметом цього винаходу, можна створювати фармацевтично прийнятні композиції, використовуючи для цього прийнятні композиції, використовуючи для цього прийнятні й добре відомі допоміжні речовини.

Сполуки формули (I) або фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, можуть призначатись як орально, так і як зовнішні засоби, або парентерально.

Фармацевтичні композиції готують за допомогою традиційних методик. Краще, композицію готують так, щоб одиниця дозування містила ефективну кількість активного інгредієнта, тобто, сполуки формули (I), описаної в цьому винаході.

Уміст активного інгредієнта, тобто, сполуки формули (I), описаної в цьому винаході, у фармацевтичній композиції та одиниці її дозування може змінюватись або коригуватись у широкому діапазоні, зважаючи на конкретний метод використання такої композиції, ефективності дії конкретної сполуки і бажаної її концентрації. У загальному випадку, кількість активної речовини змінюється в діапазоні від 0,5% до 90% від ваги композиції.

Цей винахід більш детально пояснюється за допомогою прикладів, наведених далі, причому такі приклади наводяться лише як ілюстрація, і тому не повинні тлумачитись як обмеження обсягу винаходу.

Бажано, що для приготування сполук, які є предметом цього винаходу, можна було використати один або кілька процесів, описаних вище у загальних схемах.

Спектральні дані  $^1\text{H}$  ЯМР, наведені в таблицях (див. далі), одержані за допомогою ЯМР спектрометра з частотою поля 300МГц (Bruker AVANCE-300) і наводяться у шкалі хімічних зсувів  $\delta$ . Якщо не зазначається інше, для одержання спектрів ЯМР використовувався розчинник  $\text{CDCl}_3$  з внутрішнім стандартом тетраметилсиланом.

#### Приклад 1

4-Хлор-N-{[8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-1,2-діаза-бензо[е]азулен-3-іл]-метиламінометиле́н}-бензенсульфонамід.

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонову кислоту готу-

ють з використанням належної модифікації аналогічних методик, відомих в органічному синтезі.

#### Етап А:

4-Хлор-N-{8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-1,2-діаза-бензо[е]азулен-3-карбоніл}-бензенсульфонамід

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1Н-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонову кислоту (4,3г або 10,55ммоль) перетворюють на хлорангідрид за допомогою тіонілхлориду (2,31мл; 31,66ммоль), нагріваючи в толуолі зі зворотним холодильником при приблизно 110°C протягом 1 години.

Розчинники відганяють під вакуумом. Залишок розчиняють у дихлорметані (20мл) й одержаний розчин додають до охолодженої суспензії 4-хлорбензенсульфонамід (2,7г; 4,137ммоль) і TEA (1,97мл; 14,137ммоль) у дихлорметані (50мл). Реакційну суміш перемішують приблизно при 27°C протягом 30 хвилин, розводять водою (150мл) та екстрагують дихлорметаном.

Відділяють органічний шар, висушують його над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарюють під вакуумом для одержання сирого безбарвного масла. Масло очищають за допомогою хроматографічної колонки й одержують 4-хлор-N-{8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-1,2-діаза-бензо[е]азулен-3-карбоніл}-бензенсульфон-амід (4,75г; 8,175ммоль) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300МГц):  $\delta$  9,38(s, 1H); 8,0 (d, J=8,4Гц, 2H); 7,5 (d, J=8,4Гц, 2H); 7,4(m, 3H); 7,2 (dd, J=9,9; 8,4Гц, 1H); 6,9 (dd, J=6,3; 1,9Гц, 1H); 6,5 (d, J=8,4Гц, 1H); 2,6 (t, J=6,6; 6,3Гц, 2H); 2,2 (br, 2H); 1,26 (br, 2H).

#### Етап В:

4-хлор-N-{[8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-1,2-діазабензо[е]азулен-3-іл]-метиламінометиле́н}-бензенсульфонамід

(Сполука 1)

4-хлор-N-{8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-1,2-діаза-бензо[е]азулен-3-карбоніл}-бензенсульфонамід (2,0г; 3,44ммоль) і  $\text{PCl}_5$  (1,56г; 6,88ммоль) у хлорбензолі (20мл) нагрівають зі зворотним холодильником приблизно при 120°C протягом 3,0 годин. Розчинники відганяють під вакуумом й одержують жовту смолянисту тверду речовину. Цю смолянисту речовину поміщають у дихлорметан (15мл) та охолоджують до 0-5°C. До цього охолодженого розчину додають 40% розчин монометиламіну у воді (5,0мл) і перемішують при приблизно 29°C протягом 1 години. Реакційну суміш розводять водою (100мл) та екстрагують дихлорметаном. Відділяють органічний шар, висушують його над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарюють під вакуумом для одержання жовтого масла. Масло очищають за допомогою хроматографічної колонки й одержують 4-хлор-N-{[8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-1,2-діазабензо[е]азулен-3-іл]-метиламінометиле́н}-бензенсульфонамід (0,175г; 0,294ммоль) - сполуку (1) у вигляді білої твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300МГц):  $\delta$  7,8 (d, J=7,5Гц, 2H); 7,4 (d, J=7,5Гц, 2H); 7,39 (d, J=8,4Гц, 1H); 7,34 (d, J=1,8Гц, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,0 (d, J=8,4Гц, 1H); 6,5

(d, J=5,4Гц, 1H); 3,27 (d, J=5,1Гц, 2H); 3,18 (d, J=5,1Гц, 1H); 2,6 (m, 3H); 1,5(s, 3H).

#### Приклад 2

Гідрохлоридна сіль 8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламиду.

а) 8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонову кислоту готують з використанням належної модифікації аналогічних методик, відомих в органічному синтезі.

б) Гідрохлоридна сіль 8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід (сполука 2).

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонову кислоту (0,500г; 1,221ммоль) сполучають з 1-амінопіперидином (0,197мл; 1,832ммоль) у присутності 1-гідроксибензотриазолу моногідрату (НОВt-H<sub>2</sub>O), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (EDC-HCl) і TEA в дихлорметані (25мл) приблизно при 27°C протягом 25-30 хвилин. Реакційну суміш розводять водою (30мл) та екстрагують дихлорметаном. Відділяють дихлорметановий шар, висушують його над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарюють під вакуумом для одержання коричневого масла. Коричнєве масло поміщають у безводний метанол та обробляють ефірним розчином HCl (приблизно 4мл) при 0-5°C. Розчинники відганяють під вакуумом, а залишок розтирають в етилацетаті з одержанням твердої речовини. Одержану тверду речовину фільтрують, промивають діетиловим ефіром й одержують заявлену сполуку 2 (0,435г; 0,824ммоль) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц): δ 9,35 (s, 1H), 7,51 (d, J=1,74Гц; 1H); 7,40 (m, 2H); 7,34 (m, 1H); 7,14 (d, J=1,95Гц; 1H); 6,62 (d, J=8,55Гц; 1H); 4,38 (m, 2H); 4,06 (bs, 3H); 3,48, (bs, 3H); 3,26 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 1,67 (bs, 4H); 1,41(m, 1H); 1,18 (m, 1H). (DMCO-D6, 300МГц) δ 10,53 (s, 1H); 7,89 (d, J=2,01Гц; 1H); 7,78 (d, J=8,49Гц; 1H); 7,68 (dd, J=10,47; 1,95Гц; 1H); 7,26 (d, J=1,95Гц; 1H); 7,03 (dd, J=10,56; 1,95Гц; 1H); 6,72 (d, J=8,61Гц; 1H); 4,45 (bs, 1H); 4,25 (bs, 1H); 3,23 (bs, 4H); 3,06 (m, 3H); 1,72 (bs, 4H), 1,42 (bs, 2H); 1,16(t, 1H); 0,98 (t, 1H).

Наведені далі сполуки синтезували за допомогою відповідних модифікацій та змін реагентів, умов проведення реакцій, етапів процесів, описаних для синтезу заявленої сполуки 2.

#### Сполука 3:

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти 4-гідроксипіперидин-1-іл-аміду гідрохлорид.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц): δ 10,26 (bs, 1H); 7,9 (d, J=2,1Гц; 1H); 7,7 (d, J=8,4Гц, 1H); 7,6 (dd, J=1,8Гц, 1H); 7,2 (d, J=1,8Гц, 1H); 7,0 (dd, J=6,8; 2,1Гц, 1H); 3,38 (bs, 2H); 3,21 (bs, 4H); 3,0 (bs, 4H); 2,7 (bs, 2H).

#### Сполука 4:

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піролідин-1-іл аміду гідрохлорид.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц): δ 8,70 (dd, J=6,66Гц, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,71 (dd, J=6,33; 2,19Гц, 1H); 7,26 (d, J=2,10Гц; 1H); 7,03 (dd, J=6,45; 2,16Гц; 1H); 6,72 (d, J=8,55Гц, 1H); 4,47 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 1,90-1,80 (bs, 6H); 1,79 (m, 1H); 1,231,15 (m, 1H).

#### Сполука 5:

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти (гексагідроциклопента[с]пірол-2-іл)-аміду гідрохлорид.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц): δ 9,24 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,51 (m, 2H); 7,15 (d, J=1,86Гц; 2H); 6,82 (m, 1H); 6,62 (d, J=8,49Гц; 1H); 4,45 (bs, 2H); 3,96 (bs, 3H); 3,71 (bs, 2H); 3,38 (bs, 2H); 3,27 (bs, 2H); 1,73(bs, 6H).

(DMCO-D6) δ 11,03 (s, 1H); 7,90 (d, J=1,86Гц; 1H); 7,79 (d, J=8,52Гц; 1H); 7,70 (dd, J=10,41; 1,89Гц; 1H); 7,26 (d, J=1,83Гц; 1H); 7,04 (dd, J=10,41; 1,83Гц; 1H); 6,73 (d, J=8,58Гц; 1H); 4,50 (bs, 1H); 4,25 (bs, 2H); 3,69 (bs, 2H); 3,45 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,06 (bs, 2H); 2,96 (bs, 2H); 1,71 (bs, 4H); 1,62 (bs, 2H).

#### Сполука 6:

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти морфолін-4-іл-аміду гідрохлорид.

<sup>1</sup>H NMR: (DMCO-D6; 300МГц): δ 9,4 (s, 1H); 7,8 (d, J=2,1Гц; 1H); 7,7 (d, J=8,7Гц; 1H); 7,6 (dd, J=6,3; 2,1Гц; 1H); 7,2 (d, J=2,1Гц; 1H); 7,0 (dd, J=6,4; 2,1Гц; 1H); 6,7 (d, J=8,4Гц; 1H); 4,4 (m, 1H); 4,2 (m, 1H); 3,6 (m, 4H); 2,8 (m, 4H); 1,22 (s, 2H).

#### Сполука 7:

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти (4-метилпіперазин-1-іл)-аміду гідрохлорид.

<sup>1</sup>H ЯМР: (DMCO-D6; 300МГц): δ 9,7 (s, 1H); 7,8 (d, J=2,1Гц; 1H); 7,7 (d, J=8,7Гц; 1H); 7,6 (dd, J=6,3; 2,1Гц; 1H); 7,2 (d, J=2,4Гц; 1H); 7,0 (dd, J=6,4; 2,1Гц; 1H); 6,7 (d, J=8,4Гц; 1H); 4,4 (m, 1H); 4,2 (m, 1H); 3,7 (m, 1H); 3,1 (bs, 4H); 2,7 (s, 3H); 1,22 (s, 4H).

#### Сполука 8:

8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламиду гідрохлорид.

<sup>1</sup>H ЯМР: (DMCO-D6; 300МГц): δ 11,0 (s, 1H); 7,58 (d, J=8,4Гц, 2H); 7,4 (d, J=8,7Гц; 2H); 7,2 (d, J=2,1Гц; 1H); 7,0 (dd, J=6,6; 1,8Гц, 1H); 6,7 (d, J=8,4Гц; 1H); 4,3 (t, J=6,6Гц; 2H); 3,1 (bs, 4H); 2,7 (d, J=4,8Гц; 2H); 1,97 (bs, 4H); 1,4 (bs, 2H).

#### Сполука 9:

8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піролідин-1-іламиду гідрохлорид.

<sup>1</sup>H ЯМР: (DMCO-D6; 300МГц): δ 9,1 (s, 1H); 7,5 (d, J=8,7Гц; 2H); 7,4 (d, J=8,7Гц; 2H); 7,2 (d, J=2,1Гц; 1H); 7,0 (dd, J=6,3; 2,1Гц; 1H); 6,7 (d, J=8,4Гц; 1H); 4,3 (t, J=6,3Гц; 2H); 3,1 (bs, 4H); 2,7 (d, J=4,8Гц; 2H); 1,97 (bs, 4H); 1,4 (bs, 2H).

#### Сполука 10:

8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти морфолін-4-іламиду гідрохлорид.

<sup>1</sup>H ЯМР: (DMCO-D6; 300МГц): δ 9,5 (s, 1H); 7,5 (d, J=8,4Гц; 2H); 7,4 (d, J=8,7Гц; 2H); 7,2 (d;

$J=2,1\text{Гц}$ ; 1H); 7,0 (dd;  $J=6,6$ ; 2,1Гц; 1H); 6,7 (d;  $J=8,7\text{Гц}$ ; 1H); 4,3 (t;  $J=6,6\text{Гц}$ ; 2H); 3,2 (t;  $J=6,6\text{Гц}$ ; 2H); 3,0 (m; 2H); 2,8(m; 4H); 2,7 (m; 2H).

Сполука 11:

8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти N'-циклопропілгідрозиду гідрохлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР: (DMCO-D6; 300МГц):  $\delta$  10,7 (s; 1H); 8,3 (d;  $J=4,5\text{Гц}$ ; 1H); 7,7 (d;  $J=8,4\text{Гц}$ ; 1H); 7,6 (dd;  $J=6,3$ ; 2,1Гц; 1H); 7,2 (d;  $J=2,1\text{Гц}$ ; 1H); 7,0 (dd;  $J=6,6$ ; 2,1Гц; 1H); 6,7 (d;  $J=8,7\text{Гц}$ ; 1H); 4,4 (m; 4H); 4,0 (m; 4H); 2,8 (m; 2H); 0,5 (m; 5H).

Сполука 12:

8-хлор-1-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід гідрохлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР: (DMCO-D6; 300МГц):  $\delta$  10,66 (s; 1H); 7,52 (s; 3H); 7,39 (d;  $J=2,9\text{Гц}$ ; 2H); 7,27 (s; 1H); 6,99 (d;  $J=8,55\text{Гц}$ ; 1H); 4,40 (t;  $J=5,95\text{Гц}$ ; 2H); 3,56 (t;  $J=6,0\text{Гц}$ ; 3H); 3,18 (d;  $J=6,99\text{Гц}$ ; 4H); 1,74 (s; 3H); 1,43(s; 2H).

Сполука 13:

1-(2,4-дихлорфеніл)-8-метил-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід гідрохлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц):  $\delta$  9,53 (s; 1H); 7,50 (s; 1H); 7,39 (m; 2H); 6,91 (s; 1H); 6,64 (d;  $J=7,66\text{Гц}$ ; 1H); 6,56 (d;  $J=8,09\text{Гц}$ ; 1H); 4,13 (bs; 4H); 4,05 (bs; 4H); 3,48 (bs; 3H); 2,28 (s; 3H); 2,06 (s; 4H).

Сполука 14:

1-(2,4-дихлорфеніл)- $\delta$ -метил-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піролідин-1-іламід гідрохлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц):  $\delta$  9,31(s; 1H); 7,51 (s; 1H); 7,40 (m; 2H); 6,91 (s; 1H); 6,58 (m; 2H); 4,36 (bs; 2H); 3,90 (bs; 4H); 3,39 (bs; 2H); 2,28 (bs; 6H).

(DMCO-D6) 11,70 (s; 1H); 7,99 (d;  $J=2,13\text{Гц}$ ; 1H); 7,75 (d;  $J=8,49\text{Гц}$ ; 1H); 7,68 (dd;  $J=8,52$ ; 2,16Гц; 1H); 6,95 (s; 1H); 6,71 (d;  $J=7,35\text{Гц}$ ; 1H); 6,59 (d;  $J=8,07\text{Гц}$ ; 1H); 4,4 (m; 1H); 4,21(m; 1H); 3,56 (bs; 1H); 3,34 (m; 2H); 2,21 (s; 3H); 1,21 (bs; 4H).

Сполука 15:

1-(4-хлорфеніл)- $\delta$ -метил-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід гідрохлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц):  $\delta$  11,15 (s; 1H); 7,58 (d;  $J=8,52\text{Гц}$ ; 1H); 7,40 (d;  $J=8,52\text{Гц}$ ; 2H); 6,99 (s; 1H); 6,75 (d;  $J=7,95\text{Гц}$ ; 1H); 6,63 (d;  $J=8,01\text{Гц}$ ; 1H); 4,30 (bs; 2H); 3,75 (t; 2H); 3,37 (s; 4H); 3,24 (t; 2H); 2,24 (s; 3H); 1,80 (s; 4H); 1,46 (m; 2H).

Сполука 16:

1-[[8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-7-тіа-1,2-діазациклопента[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід гідрохлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц):  $\delta$  9,4 (s; 1H); 7,60 (s; 1H); 7,4 (d; 2H); 5,9 (s; 1H); 3,9 (bs; 5H); 3,1 (s; 3H); 2,9 (t; 2H); 2,1 (bs; 6H).

Сполука 17:

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,4,5,6-тетрагідро-7-тіа-1,2-діазациклопента[е]азулен-3-карбонової кислоти (гексагідроциклопента[с]пірол-2-іл)амід гідрохлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц):  $\delta$  9,4 (s; 1H); 7,50 (s; 1H); 7,4 (d; 2H); 5,9 (s; 1H); 4,4 (bs; 2H); 3,9 (bs; 2H); 3,1 (s; 2H); 3,0 (bs; 2H); 2,8 (t; 2H); 2,0 (bs; 2H); 1,9-1,6 (m; 6H).

Сполука 18:

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6,7-дитіа-1,2-діазациклопента[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід гідрохлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300МГц):  $\delta$  9,4 (s; 1H); 7,50 (s; 1H); 7,4 (d; 3H); 6,1 (s; 1H); 3,9 (bs; 4H); 3,4 (d;  $J=5,8\text{Гц}$ ; 2H); 3,2 (d;  $J=5,46\text{Гц}$ ; 2H); 2,1 (s; 6H).

Сполука 19:

7-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,5-дигідро-4,6-дитіа-1,2-діаза-ас-індацен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід гідрохлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР: (DMCO-D6; 300МГц):  $\delta$  10,62 (bs; 1H); 8,10 (s; 1H); 7,85 (d;  $J=8,49\text{Гц}$ ; 1H); 7,71 (dd;  $J=8,49$ ; 2,1Гц; 1H); 6,08 (s; 1H); 4,23 (s; 2H); 2,89 (m; 4H); 1,67 (m; 4H); 1,10 (m; 6H).

Сполука 20:

7-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-1,5-дигідро-4,6-дитіа-1,2-діаза-ас-індацен-3-карбонової кислоти (гексагідроциклопента[с]пірол-2-іл)-амід гідрохлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР: (DMCO-D6; 300МГц):  $\delta$  11 (s; 1H); 8,04 (d;  $J=2,1\text{Гц}$ ; 1H); 7,87 (d;  $J=8,5\text{Гц}$ ; 1H); 7,76 (dd;  $J=8,5$ ; 2,1Гц; 1H); 6,06 (s; 1H); 4,2 (s; 3H); 3,6 (bs; 2H); 2,9 (s; 2H); 2,8 (d; 2H); 1,9 (bs; 2H).

Сполука 21:

8-хлор-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-тіа-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід гідрохлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР: (DMCO-D6; 300МГц):  $\delta$  10,55 (s; 1H); 7,88 (d;  $J=2,01\text{Гц}$ ; 1H); 7,80 (d;  $J=8,50\text{Гц}$ ; 1H); 7,70 (dd;  $J=10,46$ ; 1,93Гц; 1H); 7,24 (d;  $J=1,92\text{Гц}$ ; 1H); 7,05 (dd;  $J=10,56$ ; 1,93Гц; 1H); 6,75 (d;  $J=8,63\text{Гц}$ ; 1H); 4,47 (bs; 1H); 4,23 (bs; 1H); 3,25 (bs; 4H); 3,04 (m; 3H); 1,75 (bs; 4H); 1,40 (bs; 2H); 1,18 (t; 1H); 1,00 (t; 1H).

Сполука 22:

8-бром-1-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-1H-6-окса-1,2-діазабензо[е]азулен-3-карбонової кислоти піперидин-1-іламід гідрохлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР: (DMCO-D6; 300МГц):  $\delta$  10,52 (s; 1H); 7,86 (d;  $J=2,01\text{Гц}$ ; 1H); 7,73 (d;  $J=8,40\text{Гц}$ ; 1H); 7,66 (dd;  $J=10,43$ ; 1,98Гц; 1H); 7,30 (a;  $J=1,99\text{Гц}$ ; 1H); 7,08 (dd;  $J=10,44$ ; 1,98Гц; 1H); 6,73 (d;  $J=8,50\text{Гц}$ ; 1H); 4,48 (bs; 1H); 4,22 (bs; 1H); 3,25 (bs; 4H); 3,08 (m; 3H); 1,77 (bs; 4H); 1,42(bs; 2H); 1,18(t; 1H); 0,99 (t; 1H).

Біологічна активність

Сполуки, описані в цьому винаході, в моделі накопичення цАМФ є антагоністами інгібіторів WIN-55, 212-2 спричиненого форсколіном накопичення цАМФ у клітинах hCB<sub>1</sub> CHO [J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998; 284; 291-297]. У мишах репрезентативні сполуки спричиняють зсув кривої залежності реакції від концентрації WIN-55, 212-2 вправо (Eur. J. Pharm. 1995; 284; 241-247). Було показано, що репрезентативні сполуки, описані в цьому винаході, знижують споживання розчину сахарози експериментальними щурами (Таблиця 1) [Psychopharmacology, 1997; 132, 104-106].

Таблиця 1

Вплив репрезентативних сполук на споживання 5% розчину сахарози експериментальними тваринами

Сполука №	Зниження споживання щурами розчину сахарози у порівнянні з контрольними тваринами (%)*
3	-18,9±14,0
5	-23,2±11,4
6	-24,9±8,9
8	-30,4±4,3
16	-13,2±15,7

\* формула для розрахунку:

$$\frac{\text{Загальне споживання} - \text{Середнє загальне споживання контрольними тваринами}}{\text{Середнє загальне споживання контрольними тваринами}} \times 100$$

Кількість тварин в групі = 6.

Жодні значні небажані ефекти не спостерігались для будь-яких із зазначених сполук, описаних в цьому винаході.