

Представлений винахід стосується біциклічного піразолілу і сполук імідазолілу як лігандів канабіноїдного рецептора, зокрема антагоністів рецептора CB1 і їх застосування для лікування захворювань, станів і/або розладів які модулюються антагоністами канабіноїдного рецептора.

Ожиріння є однією з основних проблем здоров'я через зростання його поширення та пов'язані з ним фактори ризику. Ожиріння та надлишкова вага зазвичай визначаються через індекс маси тіла (ІМТ), який співвідноситься із загальним вмістом жиру в тілі людини і вказує на відповідний ризик розвитку захворювання. ІМТ обчислюється через масу в кілограмах, поділену на зріст в квадратних метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). Надлишкова вага зазвичай визначається як ІМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, а ожиріння - як ІМТ 30 $\text{кг}/\text{м}^2$. Дивіться, наприклад, National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998).

Зростання кількості людей, які страждають на ожиріння, викликає занепокоєння внаслідок чисельних факторів ризику, пов'язаних з ожирінням, включно з коронарною хворобою, інсультами, гіпертензією, цукровим діабетом типу 2, дисліпідемією, апное у сні, остеоартритом, захворюваннями жовчного міхура, депресією і певними видами ракових захворювань (наприклад, ендометрію, грудей, простати і товстої кишки). Негативні наслідки ожиріння роблять його другою основною причиною смертності у США і кладе суттєвий економічний та психологічний відбиток на суспільство. Дивіться, McGinnis M, Foegen WH., "Actual Causes of Death in the United States," JAMA. 270, 2207-12 (1993). ("Дійсні причини смертності у Сполучених Штатах")

На сьогодні ожиріння визнається хронічним захворюванням, яке потребує лікування з метою зменшення пов'язаних з ним факторів ризику. Незважаючи на те, що втрата ваги є важливим результатом лікування, одним із головних завдань у боротьбі із ожирінням є покращення показників діяльності серцево-судинної системи та метаболізму, що дозволяє знизити пов'язані з ожирінням захворюваність і смертність. Було виявлено, що втрата ваги на 5-10% може суттєво покращити показники метаболізму, такі як рівень глюкози у крові, кров'яний тиск і концентрації ліпідів. Відповідно, вважається, що цілеспрямоване зниження ваги на 5-10% може знизити рівень захворюваності і смертності.

Наявні сьогодні лікарські засоби, що відпускаються за рецептом лікаря, для контролю ожиріння загалом знижують вагу за рахунок викликання відчуття ситості або зниження абсорбції харчових жирів. Відчуття ситості досягається за рахунок підвищення синаптичних рівнів норепінефрину, серотоніну або обох речовин. Наприклад, внаслідок стимулювання серотонінового рецептора підтипів 1B, 1D і 2C та 1- і 2-адренорецепторів знижується споживання їжі за рахунок регулювання відчуття ситості. Див., Bray GA, "The New Era of Drug Treatment. Pharmacologic Treatment of Obesity: Symposium Overview," Obes Res. 3(suppl 4), 415s-7s (1995) (Нова ера медикаментозного лікування. Фармакологічне лікування ожиріння: огляд симпозиуму). Адренергічні агенти (наприклад, діетипропін, бензфетамін, фендиметразин, мазіндол і фентермін) діють через модулювання центрального норефінефринового і допамінового рецепторів за рахунок стимулювання вивільнення катехоламіну. Адренергічні ліки для схуднення більш раннього покоління (наприклад, амфетамін, метамфетамін і фенметразин), які беруть активну участь у допамінових провідних шляхах, більше не рекомендуються через ризик розвитку залежності від них. Фенфлурамін і дексфенфлурамін, обидва з яких є серотонінергічними агентами, що застосовувались для регулювання апетиту, більше не застосовуються.

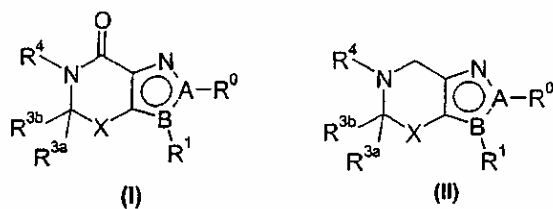
У недавньому часі було запропоновано застосовувати антагоністи/зворотні агоністи канабіноїдного рецептора CB1 в якості потенційних супресантів апетиту. Дивіться, наприклад, Arnone, M., і інші, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors," Psychopharmacol, 132, 104-106 (1997) ("Селективне інгібування поглинання цукрози і етанолу під дією SR141716, який є антагоністом центральних канабіноїдних (CB1) рецепторів"); Colombo, G., і інші, "Appetite Suppression and Weight Loss after the Cannabinoid Antagonist SR141716," Life Sci. 63, PL113-PL117 (1998) ("Пригнічення апетиту і зниження ваги під дією канабіноїдного антагоніста SR141716"); Simiand, J., і інші, "SR141716, a CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist, Selectively Reduces Sweet Food Intake in Marmoset," Behav. Pharmacol., 9, 179-181 (1998) ("SR141716, антагоніст канабіноїдного рецептора CB1, селективно знижує споживання солодкої їжі у мавп"); і Chaperon, F., і інші, "Involvement of Central Cannabinoid (CB1) Receptors in the Establishment of Place Conditioning in Rats," Psychopharmacology, 135, 324-332 (1998) ("Участь центральних канабіноїдних CB1 і CB2 рецепторів у виникненні умовного рефлексу на місце у пацюків"). Щодо інформації про модулятори CB1 і CB2 канабіноїдного рецептора див. Pertwee, R.G., "Cannabinoid Receptor Ligands: Clinical and Neuropharmacological Considerations, Relevant to Future Drug Discovery and Development," Exp. Opin. Invest. Drugs. 9(7), 1553-1571 (2000) ("Ліганди канабіноїдного рецептора: клінічні і нейрофармакологічні фактори, які мають значення для майбутнього відкриття і розробки лікарських засобів").

Хоча дослідження тривають, все ще існує потреба у більш ефективному і надійному терапевтичному лікуванні для зниження або запобігання набирання ваги.

Окрім ожиріння, також існує незадоволена досі потреба у лікуванні алкоголізму. Алкоголізм уражує приблизно 10,9 мільйонів чоловіків і 4,4 мільйони жінок у Сполучених Штатах. З алкоголізмом чи алкогольною залежністю щороку пов'язують приблизно 100000 смертей. Пов'язані з алкоголізмом фактори ризику включають погіршену регуляцію моторики і здатність приймати рішення, рак, захворювання печінки, вроджені пороки розвитку, серцеві захворювання, небажану взаємодію лікарських речовин, панкреатит і проблеми міжособистісних відносин. Дослідження дали підстави припустити, що ендогенний канабіноїдний тон відіграє критичну роль у контролі за споживанням етанолу. Було показано, що антагоніст CB1-рецептора, SR-141716A, блокує свідоме прийняття етанолу у пацюків і мишей. Див., Arnone, M., і інші, "Selective Inhibition of Sucrose and Ethanol Intake by SR141716, an Antagonist of Central Cannabinoid (CB1) Receptors," Psychopharmacol, 132, 104-106 (1997) ("Селективне інгібування споживання цукрози і етанолу антагоністом SR141716 центральних канабіноїдних рецепторів (CB1)"). Аналіз цієї інформації наведений у Hungund, B.L. і B.S. Basavarajappa, "Are Anandamide and Cannabinoid Receptors involved in Ethanol Tolerance? A Review of the Evidence," Alcohol & Alcoholism. 35(2) 126-133, 2000 ("Чи беруть участь рецептори анадаміду і канабіноїдів у стійкості до етанолу?").

Існуючі схеми лікування алкоголізму або алкогольної залежності зазвичай характеризуються їх невідповідністю або потенційним токсичним впливом на печінку. Відповідно, існує сильна потреба у більш ефективному лікуванні алкоголізму/алкогольної залежності.

Представлений винахід стосується сполук Формули (I) або (II), які виконують функції лігандів канабіноїдного рецептора (зокрема, антагоністів рецептора CB1)



де

A означає азот і B означає вуглець або A означає вуглець і B означає азот;

R⁰ означає арил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників або гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників (переважно, R⁰ означає заміщений феніл, більш переважно феніл, заміщений від одного до трьох замісниками, незалежно вибраними із групи, яка включає галоген (переважно, хлор або фтор), (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, галоген-заміщений (C₁-C₄)алкіл (переважно фтор-заміщений алкіл) і ціано, найбільш переважно, R⁰ означає 2-хлорфеніл, 2-фторфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл або 2,4-дифторфеніл);

R¹ означає арил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, гетероарил необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників, -CH=CH-R^{1a}, або -CH₂CH₂-R^{1a}, де R^{1a} означає водень або хімічну групу, вибрану з (C₁-C₈)алкілу, частково або повністю насиченого від 3- до 8-членного карбоциклічного кільця, частково або повністю насиченого від 3- до 6-членного гетероциклу, арилу, гетероарилу, де хімічна група є необов'язково заміщеною одним або більшою кількістю замісників;

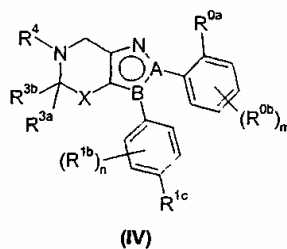
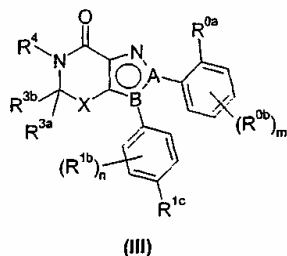
X означає зв'язок або -C(R^{2a})(R^{2b}), де R^{2a} і R^{2b} кожен незалежно означає водень, (C₁-C₄)алкіл, або галоген-заміщений (C₁-C₄)алкіл (переважно, R^{2a} і R^{2b} обидва є воднем);

R^{3a} і R^{3b} кожен незалежно означає водень, (C₁-C₄)алкіл або галоген-заміщений (C₁-C₄)алкіл; і

R⁴ означає хімічну групу вибрану з (C₁-C₈)алкілу, арилу, гетероарилу, арил(C₁-C₄)алкілу, частково або повністю насиченого від 3- до 8-членного карбоциклічного кільця, гетероарил(C₁-C₃)алкілу, від 5- до 6-членного лактону, від 5- до 6-членного лактаму і частково або повністю насиченого від 3- до 8-членного гетероциклу, де згадана хімічна група є необов'язково заміщена одним або більшою кількістю замісників;

їх фармацевтично прийнятної солі, проліків сполуки або солі, або сольвату або гідрату сполуки, солі або проліків.

У переважному втіленні представленого винаходу, забезпечується сполука Формули (III) або (IV).



де

A, B, X, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b} і R⁴ мають значення вказані вище;

R^{0a}, R^{0b}, R^{1b} і R^{1c} кожен незалежно означає галоген, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, галоген-заміщений (C₁-C₄)алкіл або ціано;

n і m кожен незалежно означає 0, 1 або 2;

їх фармацевтично прийнятна сіль, проліки сполуки або солі, або сольват або гідрат сполуки, солі або проліків.

У переважних втіленнях представленого винаходу, R⁴ означає хімічну групу вибрану з (C₁-C₈)алкілу, арил(C₁-C₄)алкілу і частково або повністю насиченого від 3- до 8-членного карбоциклічного кільця, де згадана хімічна група є необов'язково заміщена одним або більшою кількістю замісників.

Більш переважно, R⁴ означає (C₁-C₈)алкіл, галоген-заміщений (C₁-C₈)алкіл, циклопентил, циклогексил, піперидин-1-іл, піролідін-1-іл або морфолін-1-іл.

Переважно, R⁰ і R¹ кожен незалежно означає феніл, заміщений від 1 до 3 замісниками незалежно вибраними із групи, що містить галоген, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, галоген-заміщений (C₁-C₄)алкіл і ціано;

Більш переважно, R⁰ і R¹ кожен незалежно означає феніл, заміщений від 1 до 2 замісниками незалежно

вибраними із групи, що містить хлор, фтор, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіл, фтор-заміщений (C₁-C₄)алкіл і ціано;

Найбільш переважно, R⁰ означає 2-хлорфеніл, 2-фторфеніл, 2,4-дихлорфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл, 2-хлор-4-фторфеніл або 2,4-дифторфеніл; і R¹ означає 4-хлорфеніл, 4-ціанофеніл або 4-фторфеніл.

Переважні сполуки Формули (I), де А означає азот, В означає вуглець і Х означає зв'язок, містять: 2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-3-(3,4,5-трифторфеніл)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 2,3-біс-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-3-(4-метоксиметилфеніл)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 2-(2-хлорфеніл)-3-(2-фторфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-3-(6-метоксипіридин-3-іл)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 3-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 2-(2-хлорфеніл)-3-(4-фтор-3-метилфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 4-бензил-3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 5-трет-бутил-3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-циклобутил-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-циклопентил-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-циклогексил-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 3-(4-хлорфеніл)-2-(2,4-дихлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 5-трет-бутил-3-(4-хлорфеніл)-2-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 3-(4-хлорфеніл)-5-циклопентил-2-(2,4-дихлорфеніл)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 3-(2-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 3-(2-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-циклопентил-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 3-(2-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-5-циклогексил-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 5-біцикло[2.2.1]гепт-2-ил-3-(2-хлорфеніл)-2-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 2-(4-хлорфеніл)-5-циклопентил-3-(2-фторфеніл)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; і 2-(4-хлорфеніл)-5-циклогексил-3-(2-фторфеніл)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або гідрат згаданої сполуки або згаданої солі.

Більш переважні сполуки містять: 3-(4-Хлорфент)-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 3-(4-Хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-(2,2,2-трифторетил)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; і 4-[2-(2-Хлорфеніл)-5-ізопропіл-6-оксо-2,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол-3-іл]-бензонітрил; їх фармацевтично прийнятну сіль, або сольват або гідрат сполуки або солі.

Переважні сполуки Формули (I), де А означає азот, В означає вуглець і Х означає -C(R^{2a})R^{2b})- містять: 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-6-ізопропіл-2,4,5,6-тетрагідропіразол[3,4-с]піридин-7-он; 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-6-(2,2,2-трифторетил)-2,4,5,6-тетрагідропіразол[3,4-с]піридин-7-он; 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-6-(2,2-дифторетил)-2,4,5,6-тетрагідропіразол[3,4-с]піридин-7-он; і 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-6-(2-фторетил)-2,4,5,6-тетрагідропіразол[3,4-с]піридин-7-он; їх фармацевтично прийнятну сіль, або сольват, або гідрат сполуки або солі.

Переважні сполуки Формули (I), де А означає вуглець, В означає азот і Х означає зв'язок, містять: 2-(4-хлорфеніл)-5-циклопентил-1-(2-фторфеніл)-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; 2-(4-хлорфеніл)-5-циклопентил-1-(2,4-дихлорфеніл)-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; 2-(4-хлорфеніл)-5-циклогексил-1-(2,4-дихлорфеніл)-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; 2-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-(2,2,2-трифторетил)-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; 2-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; 2-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-циклопентил-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; 2-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-циклогексил-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; 2-(2-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)-5-циклогексил-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]імідазол-4-он; 2-(4-хлорфеніл)-5-циклогексилметил-1-(2-фторфеніл)-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; 5-циклопентил-2-(4-фторфеніл)-1-(2-фторфеніл)-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; 1-(2-хлорфеніл)-5-циклопентил-2-(4-фторфеніл)-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; 2-(2-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)-5-циклопентил-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; 2-(2-хлорфеніл)-1-(4-хлорфеніл)-5-циклогексил-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; і 1-(4-хлорфеніл)-5-циклогексил-2-(2,4-дихлорфеніл)-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; їх фармацевтично прийнятну сіль, або сольват або гідрат сполуки або солі.

Більш переважною сполукою є 2-(4-хлорфеніл)-5-циклопентил-1-(2-фторфеніл)-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-д]імідазол-4-он; її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або гідрат сполуки або сіль.

Переважною сполукою Формули (I), де А означає вуглець, В означає азот і Х означає -C(R^{2a})R^{2b})- є 2-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-циклопентил-1,5,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-4-он; її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або гідрат сполуки або солі.

Переважні сполуки Формули (I), де R¹ означає -CH=CH-R^{1a} містять: 2-(2-хлорфеніл)-3-[2-(4-хлорфеніл)вініл]-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-3-вініл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 2-(2-хлорфеніл)-3-[2-(4-хлорфеніл)вініл]-5-(2,2,2-трифторетил)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; 2-(2-хлорфеніл)-3-[2-(4-хлорфеніл)вініл]-5-(2,2-дифторетил)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; і 2-(2-хлорфеніл)-3-[2-(4-хлорфеніл)вініл]-5-(2-фторетил)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-он; їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або гідрат сполуки або солі.

Переважні сполуки Формули (II) містять: 2-(4-хлорфеніл)-5-циклогексил-3-(2-фторфеніл)-2,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол; 3-(4-хлорфеніл)-5-циклопентил-2-(2,4-дихлорфеніл)-2,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол; і 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-2,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразол; їх фармацевтично прийнятну сіль, або сольват або гідрат сполуки або солі.

Деякі сполуки, описані тут, містять принаймні один хіральний центр; відповідно, фахівцю цієї галузі буде зрозумілим, що в об'єм даного винаходу входять всі стереоізомери (наприклад, енантіомери та діастереоізомери) наведених та описаних тут сполук входять в об'єм правової охорони представленого винаходу. Крім того, в об'єм даного винаходу входять таутомерні форми сполук. Фахівці даної галузі визнають, що хімічні групи такі як альфа-аміноетер або альфа-хлорамін можуть бути занадто нестабільними для виділення; тому, такі групи не утворюють частину цього винаходу.

Було виявлено, що сполуки представленого винаходу придатні для використання як ліганди канабіноїдного рецептора (зокрема, як антагоністи рецептора CB1). Відповідно, ще один аспект представленого винаходу стосується фармацевтичної композиції, яка містить (1) сполуку представленого винаходу і фармацевтично прийнятний наповнювач, розбавник або носій. Переважно, композиція містить терапевтично ефективну кількість сполуки представленого винаходу. Композиція може також містити принаймні один додатковий фармацевтичний агент (описаний тут). Переважні агенти включають часткові агоністи рецептора нікотину, антагоністи опіїдного рецептора (наприклад, налтрексон і налмефен), допамінергічні агенти (наприклад, (наприклад, апоморфін), агенти для лікування дефіциту уваги (ADD включаючи гіперактивний дефіцит уваги ADHD)), (наприклад, Ritalin™, Strattera™, Concerta™ і Adderall™) і засоби проти ожиріння (описані нижче).

Ще один варіант представленого винаходу стосується способу лікування захворювання, стану або розладу, який модулюється антагоністом канабіноїдного рецептора (зокрема рецептора CB1), у тварин, який полягає у тому, що тварині, яка потребує такого лікування, призначають терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з винаходом (або фармацевтично прийнятною композицією на її основі).

Захворювання, стани і/або розлади, які модулюються антагоністами канабіноїдного рецептора, включають харчові розлади (наприклад, компульсивне переїдання, анорексія і булімія), втрату ваги або контролю (наприклад, зниження кількості споживаних калорій чи їжі і/або пригнічення апетиту), ожиріння, депресію, атипову депресію, біполярні розлади, психози, шизофренію, шкідливі звички, пригнічення поведінки, пов'язаної з винагородою (наприклад, зумисне уникання місць, а саме пригнічення переваги місць, вибраних як реакція на кокаїнову або морфінову винагороду), наркотичну залежність, залежності, імпульсивність, алкоголізм (наприклад, зловживання алкоголем, звикання і/або залежність, включно з лікуванням абстинентного синдрому, зниження потягу і запобігання рецидивного вживання алкоголю), тютюнову залежність (наприклад, залежність від паління, відміна і/або залежність, включно з лікуванням потягу і запобігання рецидивів тютюнової залежності), деменцію (включно з втратою пам'яті, хворобою Альцгеймера, віковою деменцією, васкулярною деменцією, незначними когнітивними порушеннями, віковим занепадом пізнавальної здатності і незначними нейрокогнітивними розладами), сексуальний розлад у чоловіків (наприклад, утруднення ерекції), пароксизм, епілепсію, запалення, шлунково-кишкові розлади (наприклад, дисфункція моторики шлунково-кишкового тракту або перистальтики кишечника), дефіцит уваги (ADD/ADHD), хворобу Паркінсона і діабет типу II. Відповідно до переважного варіанту спосіб застосовується для лікування втрати ваги, ожиріння, булімії, ADD/ADHD, хвороби Паркінсона, деменції, алкоголізму і/або тютюнової залежності.

Сполуки згідно з винаходом можуть призначатися у поєднанні з іншими фармацевтичними агентами. Переважні фармацевтичні агенти включають часткові агоністи рецептора нікотину, антагоністи опіїдного рецептора (наприклад, налтрексон (включно з налтрексоновим депо), антабус і налмефен), допамінергічні агенти (наприклад, апоморфін), агенти для лікування ADD/ADHD (наприклад, гідрохлорид метилфенідату (наприклад, Ritalin™ і Concerta™), атомоксетин (наприклад, Strattera™) і амфетаміни (наприклад, Adderall™)) і засоби проти ожиріння, такі як інгібітори апо-В/МТР, інгібітори 11β-гидроксистероїду гідрогенази-1 (11β-HSD типу 1), пептиду YY₃₋₃₆ або його аналогів, агоністи MCR-4, агоністи CCK-A, інгібітори повторного захоплення моноаміну, симпатоміметичні агенти, агоністи адренергічного рецептора β₃, агоністи допамінового рецептора, аналого рецептора гормону-стимулятора меланотичів, агоністи рецептора 5-HT_{2c}, антагоністи рецептора гормону, що концентрує меланін, лептин, аналого лептину, агоністи лептинового рецептора, антагоністи галанінового рецептора, інгібітори ліпази, агоністи бомбезинового рецептора, антагоністи рецептора нейропептиду-Y (наприклад антагоністи рецептора NPY Y₅ такі як описані тут нижче), тироміметичні агенти, дегідроепіандростерон або його аналого, антагоністи глюкокортикоїдного рецептора, антагоністи орексинового рецептора, агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1, циліарні нейротрофічні фактори, антагоністи людського агуті-спорідненого протеїну, антагоністи грелінового рецептора, антагоністи рецептора гістаміну 3 або зворотні агоністи і агоністи нейромедіну U та подібні.

Комбінована терапія може призначатися у формі (а) індивідуальної фармацевтичної композиції, яка містить сполуку згідно з винаходом, принаймні один додатковий фармацевтичний агент, описаний в цій заявці, і фармацевтично прийнятний наповнювач, розбавник, або носій; або (b) дві окремі фармацевтичні композиції, які включають (i) першу композицію, яка містить сполуку згідно з винаходом і фармацевтично прийнятний наповнювач, розбавник або носій і (ii) другу композицію, яка містить принаймні один додатковий фармацевтичний агент, описаний в цій заявці, і фармацевтично прийнятний наповнювач, розбавник або носій. Такі фармацевтичні композиції можуть призначатися одночасно і вслід одна за одною.

Відповідно до ще одного аспекту винахід стосується фармацевтичного набору для користувача, призначений для лікування захворювання, станів або розладів, які модулюються антагоністами канабіноїдного рецептора, у тварини. Такий набір включає а) придатну дозовану лікарську форму, яка містить сполуку згідно з винаходом; і b) інструкції, які описують спосіб застосування дозованої лікарської форми для лікування захворювання, станів або розладів, які модулюються антагоністами канабіноїдного рецептора (зокрема, рецептора CB1).

Інший варіант стосується фармацевтичного набору, який містять: а) першу дозовану лікарську форму, яка містить (i) сполуку згідно з винаходом і (ii) фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розбавник; b) другу дозовану лікарську форму (i) додатковий фармацевтичний агент, описаний в цій заявці і (ii) фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розбавник; і c) контейнер.

У контексті цього винаходу термін "алкіл" вживається для позначення вуглеводного радикалу загальної формули C_nH_{2n+1}. Алкановий радикал може бути як нерозгалуженим, так і розгалуженим. Наприклад, термін "(C₁-C₆)алкіл" означає моновалентну, нерозгалужену або розгалужену аліфатичну групу, яка містить від 1 до 6 атомів вуглецю (наприклад, метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, n-бутил, i-бутил, s-бутил, t-бутил, n-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, неопентил, 3,3-диметилпропіл, гексил, 2-метилпентил і подібні). Подібним чином, алкільна частина (тобто алкільна доля) в алкокси-групі, ацильній групі (наприклад, алканойл), алкіламіно, діалкіламіно і алкілтіо-групі мають вищевказане значення. Термін "необов'язково заміщена"

означає, що алкановий радикал або алкільна частина може бути незаміщена або заміщена одним або більше замісниками (як правило, від одного до трьох замісниками, за винятком галогенних замісників, таких як перхлор або перфторалкілі), незалежно вибраними з групи замісників, вказаних далі щодо терміну "заміщена." "Галоген-заміщений алкіл" означає алкільну групу, заміщену одним або більше атомами галогену (наприклад, фторметил, дифторметил, трифторметил, перфторетил і подібні). Термін заміщена означає, що алканові радикали або алкільні частини переважно заміщені від 1 до 3 замісниками фтору або 1 чи 2 замісниками, незалежно вибраними з переліку, що включає (C₁-C₃)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₂-C₃)алкеніл, арил, гетероарил, від 3- до 6-членного гетероцикл, хлор, ціано, гідрокси, (C₁-C₃)алкокси, арилокси, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ді-(C₁-C₄)алкіламіно, амінокарбоксилат (тобто (C₁-C₃)алкіл-О-С(О)-NH-), гідрокси(C₂-C₃)алкіламіно, або кето (оксо), і більш переважно від 1 до 3 групами фтору або 1 замісником, вибраним з переліку, який включає (C₁-C₃)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₆)арил, 6-членний гетероарил, від 3- до 6-членного гетероцикл, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₄)алкіламіно або ді-(C₁-C₂)алкіламіно.

Терміни "частково або повністю насичене карбоциклічне кільце" (яке також називається "частково або повністю насичений циклоалкіл") означають неароматичні кільця, які частково або повністю гідровані і можуть існувати як єдиний цикл, біциклічне кільце або спіральне кільце. Якщо не зазначено інакше, карбоциклічне кільце зазвичай є від 3- до 8-членного кільцем. Наприклад, частково або повністю насичені карбоциклічні кільця (або циклоалкілі) включають групи, такі як циклопропіл, циклопропеніл, циклобутил, циклобутеніл, циклопентил, циклопентеніл, циклопентадієніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогексадієніл, норборніл (біцикло[2.2.1]гептил), норборненіл, біцикло[2.2.2]октил і подібні. Термін "необов'язково заміщена" означає, що частково або повністю насичена циклоалкільна група може бути незаміщена або заміщена одним або більше замісниками (як правило, від одного до трьох замісниками), незалежно вибраними з групи замісників, наведеної для терміну "заміщена." Заміщене карбоциклічне кільце також включає групи, в яких карбоциклічне кільце злине з фенільним кільцем (наприклад, інданіл). Карбоксильна група може бути приєднана до хімічної сполуки або її частини через один або більше атомів вуглецю у карбоциклічній кільцевій системі. Така карбоциклічна група переважно заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає (C₁-C₃)алкіл, (C₂-C₃)алкеніл, (C₁-C₆)алкіліденіл, арил, гетероарил, від 3- до 6-членного гетероцикл, хлор, фтор, ціано, гідрокси, (C₁-C₃)алкокси, арилокси, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ді-(C₁-C₄)алкіламіно, амінокарбоксилат (тобто (C₁-C₃)алкіл-О-С(О)-NH-), гідрокси(C₂-C₃)алкіламіно, або кето (оксо), і більш переважно 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає (C₁-C₂)алкіл, від 3- до 6-членного гетероцикл, фтор, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₄)алкіламіно або ді-(C₁-C₂)алкіламіно. Подібним чином, будь-яка циклоалкільна частина групи (наприклад, циклоалкілалкіл, циклоалкіламіно і т.п.) має ті ж самі значення, що вказані вище.

Термін "частково насичене або повністю насичене гетероциклічне кільце" (яке також називається "частково насичений або повністю насичений гетероцикл") означає неароматичні кільця, які частково або повністю гідровані і можуть існувати як єдиний цикл, біцикл або спіральне кільце. Якщо не зазначено інакше, гетероциклічне кільце, як правило, є від 3- до 6-членного кільцем, яке містить 1-3 гетероатоми (переважно 1 або 2 гетероатоми), незалежно вибрані з сірки, кисню і/або азоту. Частково насичені або повністю насичені гетероциклічні кільця включають групи, такі як епокси, азиридиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, дигідропіридиніл, піролідиніл, N-метилпіролідиніл, імідазолідиніл, імідазолініл, піперидиніл, піперазиніл, піразолідиніл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, 2H-хроменіл, оксазиніл, морфоліно, тіоморфоліно, тетрагідротієніл, тетрагідротієніл 1,1-діоксид і подібні. Термін "необов'язково заміщена" означає, що частково насичена або повністю насичена гетероциклічна група може бути незаміщена або заміщена одним або більше замісниками (як правило, від одного до трьох замісниками), незалежно вибраними з групи замісників, наведеної далі для терміну "заміщена." Заміщене гетероциклічне кільце включає групи, в яких гетероциклічне кільце злине з арильним або гетероарильним кільцем (наприклад, 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідроіндоліл, 2,3-дигідробензотіофеніл, 2,3-дигідробензотіазоліл і т.п.). Термін заміщена означає, що гетероциклічна група переважно заміщена 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає (C₁-C₃)алкіл, (C₁-C₆)циклоалкіл, (C₁-C₄)алкеніл, арил, гетероарил, від 3- до 6-членного гетероцикл, хлор, фтор, ціано, гідрокси, (C₁-C₃)алкокси, арилокси, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ді-(C₁-C₃)алкіламіно, амінокарбоксилат (тобто (C₁-C₃)алкіл-О-С(О)-NH-), або кето (оксо), і більш переважно 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає (C₁-C₃)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₆)арил, 6-членний-гетероарил, від 3- до 6-членного гетероцикл або фтор. Гетероциклічна група може бути приєднана до хімічної сполуки або частини через будь-який із кільцевих атомів в гетероциклічній кільцевій системі. Подібним чином, будь-яка гетероциклічна частина групи (наприклад, гетероцикл-заміщений алкіл, гетероциклічний карбоніл і т.п.) має вищевказані значення.

Термін "арил" або "ароматичне карбоциклічне кільце" означає ароматичні частини, які мають одне (наприклад, феніл) кільце або злину кільцеву систему (наприклад, нафталін, антрацин, фенантрен і т.д.). Типова арильна група представляє собою від 6- до 10-членного ароматичне карбоциклічне кільце(кільця). Під "необов'язково заміщена" мається на увазі, що арильні групи можуть бути незаміщені або заміщені одним або більше замісниками (переважно не більше, ніж трьома замісниками), незалежно вибраними з групи замісників, наведеної далі для терміну "заміщена." Заміщені арильні групи включають ряд ароматичних частин (наприклад, біфеніл, терфеніл, фенілнафталіл і т.п.). Під заміщена мається на увазі, що ароматичні частини переважно заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає (C₁-C₄)алкіл, (C₂-C₃)алкеніл, арил, гетероарил, від 3- до 6-членного гетероцикл, бром, хлор, фтор, йод, ціано, гідрокси, (C₁-C₄)алкокси, арилокси, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ді-(C₁-C₃)алкіламіно або амінокарбоксилат (тобто (C₁-C₃)алкіл-О-С(О)-NH-) і більш переважно, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи: (C₁-C₄)алкіл, хлор, фтор, ціано, гідрокси або (C₁-C₄)алкокси. Арильна група може бути приєднана до хімічної структури або частини через будь-який атом вуглецю в ароматичній кільцевій системі. Подібним чином, арильна частина (тобто ароматична частина) ароїлу або ароїлокси (тобто (арил)-C(О)-О-) має ті ж самі значення, що вказані вище.

Термін "гетероарил" або "гетероароматичне кільце" означає ароматичні частини, які містять принаймні один гетероатом (наприклад, кисень, сірку, азот або їх комбінації) в від 5-до 10-членної ароматичної кільцевої системи (наприклад, піроліл, піридил, піразоліл, індоліл, індазоліл, тієніл, фураніл, бензофураніл, оксазоліл,

імідазоліл, тетразоліл, триазиніл, піримідил, піразиніл, тіазоліл, пуриніл, бензімідазоліл, хінолініл, ізохінолініл, бензотіофеніл, бензоксазоліл і т.п.). Гетероароматична частина може містити одинарне кільце або зливу кільцеву систему. Типовим одинарним гетероарильним кільцем є від 5- до 6-членного кільце, яке містить від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки і азоту і типовою злистою гетероарильною кільцевою системою є від 9- до 10-членна кільцева система, яка містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, сірки і азоту. Під "необов'язково заміщена" мається на увазі, що гетероарильні групи можуть бути незаміщені або заміщені одним або більше замісниками (переважно не більше, ніж трьома замісниками), незалежно вибраними з групи замісників, наведеної далі для терміну "заміщена." Під заміщена мається на увазі, що гетероароматичні частини переважно заміщені 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₃)алкеніл, арил, гетероарил, від 3- до 6-членного гетероцикл, бром, хлор, фтор, йод, ціано, гідрокси, (C₁-C₄)алкокси, арилокси, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ді-(C₁-C₃)алкіламіно або амінокарбоксилат (тобто (C₁-C₃)алкіл-O-C(O)-NH-) і більш переважно, 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка включає (C₁-C₄)алкіл, хлор, фтор, ціано, гідрокси, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)алкіламіно або ді-(C₁-C₂)алкіламіно. Гетероарильна група може бути приєднана до хімічної структури або частини через будь-який атом в ароматичній кільцевій системі (наприклад, імідазол-1-іл, імідазол-2-іл, імідазол-4-іл, імідазол-5-іл, пірид-2-ил, пірид-3-ил, пірид-4-ил, пірид-5-ил, або пірид-6-ил). Подібним чином, гетероарильна частина (тобто гетероароматична частина) гетероарілу (тобто (гетероарил)-C(O)-O-) має ті ж самі значення, що вказані вище.

Термін "ацил" означає алкіл, частково насичений або повністю насичений циклоалкіл, частково насичений або повністю насичений гетероцикл, арил і гетероарил-заміщені карбонільні групи. Наприклад, ацил включає групи, такі як (C₁-C₆)алканойл (наприклад, форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, валерил, капроіл, t-бутилацетил і т.п.), (C₃-C₆)циклоалкілкарбоніл (наприклад, циклопропілкарбоніл, циклобутилкарбоніл, циклопентилкарбоніл, циклогексилкарбоніл і т.п.), гетероциклічний карбоніл (наприклад, піролідінілкарбоніл, піролід-2-он-5-карбоніл, піперидинілкарбоніл, піперазинілкарбоніл, тетрагідрофуранілкарбоніл і т.п.), ароіл (наприклад, бензойл) і гетероаройл (наприклад, тіофеніл-2-карбоніл, тіофеніл-3-карбоніл, фураніл-2-карбоніл, фураніл-3-карбоніл, 1H-піроїл-2-карбоніл, 1H-піроїл-3-карбоніл, бензо[b]тіофеніл-2-карбоніл і т.п.). Крім того, алкільна, циклоалкільна, гетероциклічна, арильна і гетероарильна частина ацильної групи може бути будь-якою з груп, описаних вище. Під "необов'язково заміщена" мається на увазі, що ацильна група може бути незаміщена або необов'язково заміщена одним або більше замісниками (як правило, від одного до трьох замісниками), незалежно вибраними з групи замісників, наведеної далі для терміну "заміщена", або алкільна, циклоалкільна, гетероциклічна, арильна і гетероарильна частина ацильної групи може бути заміщена як описувалося вище у переважному і більш переважному переліку замісників відповідно.

Термін "заміщена", зокрема, передбачає і допускає одне або більше заміщень, що відомо з рівня техніки. Проте, фахівцям у цій галузі відомо, що такі замісники мають вибиратися таким чином, аби негативно не позначатися на фармакологічних характеристиках сполуки, або несприятливо позначатися на застосуванні лікарського засобу. Придатні замісники для будь-якої із вищевказаних груп включають (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₁-C₆)алкіліденіл, арил, гетероарил, від 3- до 6-членного гетероцикл, галоген (наприклад, хлор, бром, йод і фтор), ціано, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, арилокси, сульфгідрил (меркапто), (C₁-C₆)алкілтіо, арилтіо, аміно, моно- або ді-(C₁-C₆)алкіламіно, четвертинні солі амонію, аміно(C₁-C₆)алкокси, амінокарбоксилат (тобто (C₁-C₆)алкіл-O-C(O)-NH-), гідрокси(C₂-C₆)алкіламіно, аміно(C₁-C₆)алкілтіо, ціаноаміно, нітро, (C₁-C₆)карбаміл, кето (оксо), ацил, (C₁-C₆)алкіл-CO₂-, гліколіл, гліцил, гідазино, гуаніл, сульфаміл, сульфоніл, сульфініл, тіо(C₁-C₆)алкіл-C(O)-, тіо(C₁-C₆)алкіл-CO₂- і їх комбінації. У випадку заміщених комбінацій, таких як "заміщений арил(C₁-C₆)алкіл", або арильна, або алкільна група може бути заміщена, або як арильна, так і алкільна групи можуть бути заміщені одним або більше замісниками (як правило, від одного до трьох замісниками, за винятком пергало-заміщень). Арил- або гетероарил-заміщена карбоциклічна або гетероциклічна група може бути злитим кільцем (наприклад, інданіл, дигідробензофураніл, дигідроіндоліл і т.п.).

Термін "сольват" означає молекулярний комплекс сполук, представлених формулою (I) або (II) (включно з їх проліками і фармацевтично прийнятними солями), з однією або більше молекулами розчинника. Такі молекули розчинника є молекулами, які традиційно використовуються у фармацевтиці, і які, як відомо, є нешкідливими для реципієнта, наприклад, вода, етанол і подібні. Термін "гідрат" означає комплекс, де молекулою розчинника є молекула води.

Термін "захисна група" або "Pg" означає замісник, який традиційно використовується для блокування або захисту певної функціональної групи, поки як інші функціональні групи у сполуці залишаються реакційно здатними. Наприклад, "аміно-захисна група" означає замісник, приєднаний до аміно-групи, яка блокує або захищає функціональну аміно-групу у сполуці. Придатні аміно-захисні групи включають ацетил, трифторацетил, t-бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBz) і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл (Fmoc). Подібним чином, "гідрокси-захисна група" означає замісник гідрокси-групи, який блокує або захищає функціональну гідрокси-групу. Придатні захисні групи включають ацетил і силіл. "Карбокси-захисна група" означає замісник карбокси-групи, який блокує або захищає функціональну карбокси-групу. Відомі карбокси-захисні групи включають -CH₂CH₂SO₂Ph, ціаноетил, 2-(триметилсиліл)етил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, 2-(п-толуолсульфоніл)етил, 2-(п-нітрофенілсульфеніл)етил, 2-(дифенілфосфіно)етил, нітроетил і подібні. Загальний опис захисних груп і їх застосування, див. T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, New York, 1991.

Вираз "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки згідно з винаходом, яка дозволяє (i) лікувати або запобігати певним захворюванням, станам або розладам, (ii) послаблювати, полегшувати або усувати один або більше симптомів певного захворювання, стану або розладу, або (iii) запобігати або затримувати прояв одного або більше симптомів певного захворювання, стану або розладу, описаних в цій заявці.

Термін "тварина" означає людей (чоловіків або жінок), домашніх тварин (наприклад, собак, котів і коней),

сільськогосподарських тварин, тварин, що утримуються в зоопарках, морських тварин, птахів та інші види тварин. "Істивні тварини" означає сільськогосподарські тварини, такі як корови, свині, вівці і птиця. Термін "фармацевтично прийнятний" означає, що речовина або композиція повинні бути сумісні хімічно та/або токсикологічно з іншими інгредієнтами, що містяться в рецептурі, та/або з ссавцями, яких піддають лікуванню за її допомогою.

Терміни "виліковування", "лікувати" або "лікування" охоплюють як запобіжне, тобто профілактичне, так і паліативне лікування.

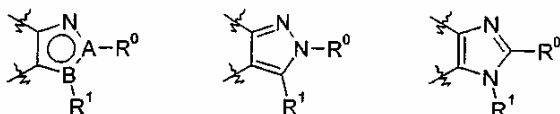
Терміни "модульовані канабіноїдним рецептором" або "модулювання канабіноїдним рецептором" означає активацію або дезактивацію канабіноїдного рецептора. Наприклад, ліганд може виступати в ролі агоніста, часткового агоніста, зворотного агоніста, антагоніста або часткового антагоніста.

Термін "антагоніст" включає як повні антагоністи, так і часткові антагоністи, а також зворотні агоністи.

Термін "CB-1 рецептор" означає G-протеїн, сполучений з канабіноїдним рецептором типу 1.

Термін "сполуки згідно з винаходом" (якщо не зазначено інакше) означає сполуки формули (I), (II), (III) і формули (IV), їх проліки, фармацевтично прийнятні солі сполук, і/або проліки і гідрати або сольвати сполук, солі, і/або проліки, а також всі стереоізомери (включно з діастереоізомерами і енантіомерами), таутомери і мічені ізотопами сполуки.

Як тут використовується, структурні формули з колами в межах кільця означають ароматику. Наприклад, наступна хімічна група означає піразольне кільце, коли А означає азот і В означає вуглець; і хімічна група означає імідазол, коли А означає вуглець і В означає азот.



Представлений винахід забезпечує сполуки і їх фармацевтичні композиції, що є корисними для застосування в лікуванні захворювань, станів і/або розладів, які модулюються антагоністами канабіноїдного рецептора.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути синтезовані за допомогою методик синтезу, які включають методики, аналогічні відомим з рівня техніки у хімічній галузі, зокрема з огляду на наведений опис. Вихідні реагенти загалом доступні від таких комерційних виробників, як Aldrich Chemicals (Мілуокі, Вісконсін) або можуть бути легко отримані за допомогою методик, добре відомих фахівцям у цій галузі (наприклад, одержані за допомогою методик, описаних у Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v.1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), або Beilsteins Handbuch der organischen Chemie. 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включно з додатками (також наявні у базі даних Beilstein в мережі Інтернет)).

З метою ілюстрації наведені далі схеми реакцій демонструють потенційні методики синтезу сполук згідно з винаходом, включно з ключовими проміжними сполуками. Більш детальний опис окремих стадій реакції наведений у Прикладах наведених нижче. Фахівцям у цій галузі очевидно, що можуть застосовуватися інші методики синтезу сполук згідно з винаходом. Хоча конкретні вихідні реагенти описані і пояснені на нижченаведених схемах, на їх заміну можуть використовуватися інші вихідні матеріали і реагенти для забезпечення одержання ряду похідних і/або умов реакції. Крім того, ряд сполук, одержаних за допомогою нижчеописаних методик, можуть додатково модифікуватись з огляду на наведений опис за допомогою традиційних хімічних методик, відомих фахівцям у цій галузі.

В одержанні сполук згідно з винаходом, може бути необхідним захист найбільш віддаленої від центру функціональної групи (наприклад, первинного або вторинного аміну) проміжних сполук. Потреба в такому захисті відрізняється залежно від природи такої функціональної групи і методик їх одержання. Придатні аміно-захисні групи (NH-Pg) включають ацетил, трифторацетил, t-бутоксикарбоніл (BOC), бензилоксикарбоніл (CBz) і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл (Fmoc). Потреба в такому захисті може бути просто визначена фахівцем у цій галузі. Загальний опис захисних груп і їх застосування наведений у T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

На Схемі I показані загальні методики, кожна з яких може використовуватися, для одержання сполуки представленого винаходу, де А означає азот, В означає вуглець, Х означає зв'язок і R^{3a} і R^{3b} обидва означають водень.

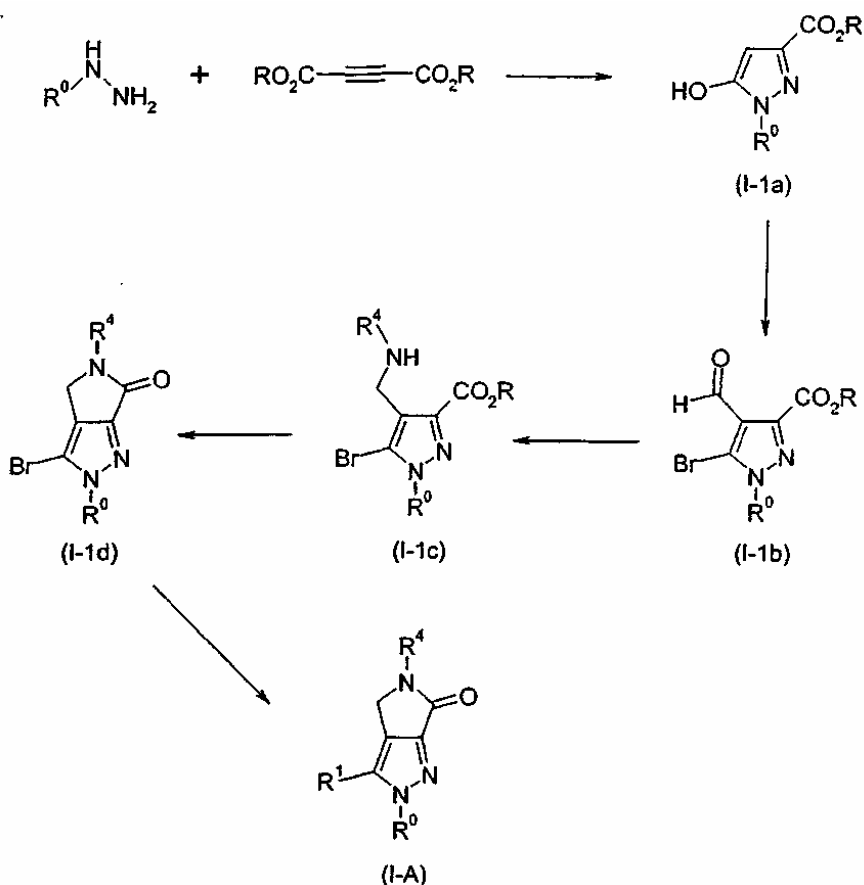


Схема I

Проміжна сполука піразолу I-1a може бути одержана за допомогою циклізації бажаного гідразину з ацетилендикарбоксилатом у присутності слабкої кислоти (наприклад, карбонату лужного металу, такого як карбонат калію) у протонному розчиннику (наприклад, етанолі) при кипінні. Проміжна сполука I-1b може бути потім одержана за допомогою обробки проміжної сполуки піразолу I-1a за допомогою оксидобромиду фосфору в присутності диметилформаміду (DMF) в апротонному розчиннику (наприклад, 1,2-дихлоретан) при нагріванні. Аміногрупа (R^4-NH) може потім бути введена в молекулу обробкою сполуки формулу I-1b за допомогою бажаного аміну (R^4-NH) у присутності триацетоксиборогідриду натрію і слабкої кислоти (наприклад, оцтової кислоти). Розмаїтість придатних сполук аміну є наявною у продажу або легко може бути синтезована з використанням методик, добре відомих в літературі. Лактам може потім бути одержаний шляхом гідролізу естерної групи і конденсування приєднаної аміногрупи з карбоксильною групою з утворенням амідного зв'язку. Одержання лактаму може бути здійснено, з використанням методик, добре відомих фахівцям цієї галузі. Наприклад, проміжний естер карбонової кислоти I-1c може бути шляхом гідролізу з використанням сильної основи (наприклад, гідроксиду лужного металу) у полярному розчиннику (наприклад, етанолі) при нагріванні. Амідний зв'язок може потім бути утворений обробкою одержаної карбонової кислоти за допомогою циклічного ангідриду 1-пропанфосфорної кислоти у присутності основи, що не вступає в реакцію (наприклад, триетиламіну). Зрештою, R^1 група введена в молекулу, шляхом заміни групи бром бажаною групою R^1 . Це може бути виконано, обробкою проміжного броміду I-1d або бажаною борною кислотою ($R^1-B(OH)_2$) або реагентом олова (R^1-SnR_3) у присутності фториду цезію і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) у полярному розчиннику (1,2-диметоксуетан) при підвищених температурах (наприклад, 100°C).

Альтернативно, сполуки представленого винаходу, де А означає азот, В означає вуглець і Х означає зв'язок, можуть бути одержані, використовуючи методики, описані нижче в Схемі II. Схема II також ілюструє введення вінілового замісника в R^1 положення, який може далі модифікуватися, шляхом відновлення олефінової групи.

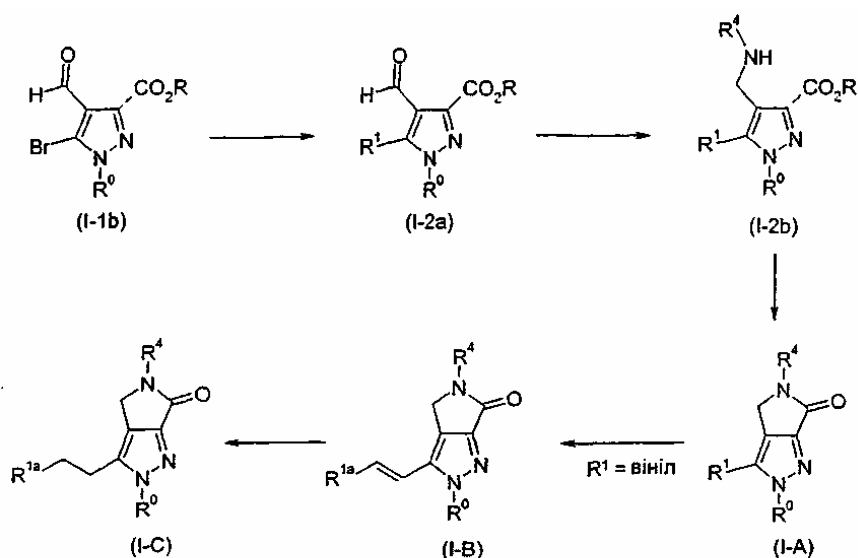


Схема II

В Схемі II, група R^1 введена раніше в схемі синтезу. Використовуючи ті ж самі основні методики, описані вище для заміни групи бром у проміжній сполуці I-1d, проміжна сполука I-1b може бути оброблена відповідною борною кислотою або реагентом олова з одержанням проміжної сполуки I-2a. Бажані аміногрупи можуть потім бути введені наступним гідролізом у відповідну карбонову кислоту і потім циклізацією у лактам, використовуючи ті ж самі загальні методики, описані вище в Схемі I. Коли R^1 група Сполуки I-A є вініловою групою, сполука може потім бути модифікована шляхом взаємодії вінілової групи з бажаним арилгалогідом (наприклад, бромідом або йодидом) або гетероарилгалогідом (наприклад, бромідом або йодидом) у присутності ацетату паладію. Сполука I-B може бути потім модифікована шляхом відновлення подвійного зв'язку у приєднаній групі ($R^{1a}-CH=CH-$) Сполуки I-B з використанням стандартних відновлювальних методик таких як описані у J. Amer. Chem. Soc. 91, 5769 (1969). Наприклад, Сполуку I-B кип'ятили у 2-етоксиетанолі у присутності п-толуолсульфоніл гідрозину.

Схема III, наведена нижче, ілюструє одержання сполук згідно з винаходом, де А означає азот, В означає вуглець і Х означає $-(C(R^{2a})(R^{2b}))_n-$.

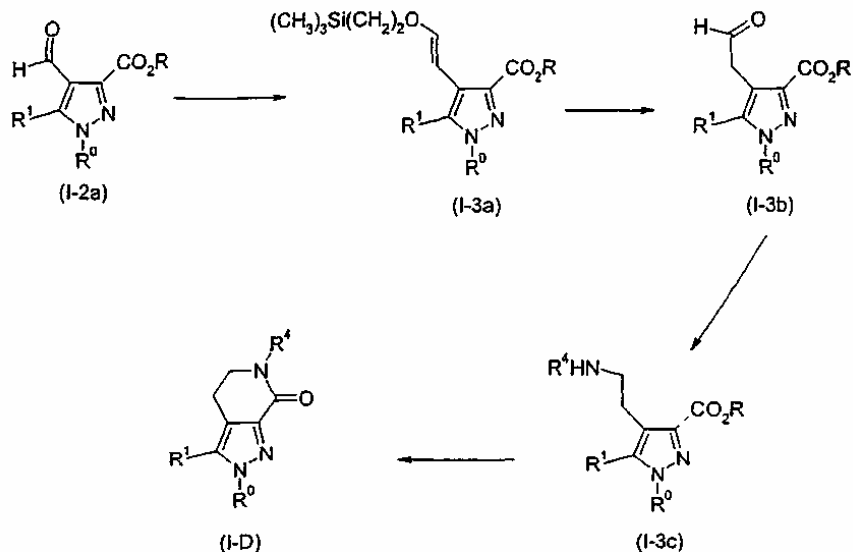


Схема III

Додатковий метилен вводили у молекулу спочатку за допомогою реакції проміжної сполуки I-2a з хлоридом (2-(триметилсиліл)етоксиметил)трифенілфосфонію у присутності гідриду натрію для утворення проміжної сполуки силокси I-3a. Силокси-група може потім бути видалена обробкою проміжної сполуки I-3a сильною кислотою (наприклад, концентрованою фторводневою кислотою). Бажані аміно-групи можуть потім бути введені шляхом обробки проміжної сполуки I-3b відповідним аміном (R^4NH_2), з використанням методик, описаних вище (наприклад, обробка триацетоксиборогидридом натрію і оцтовою кислотою у 1,2-дихлоретані). Циклізація у лактам може бути виконана спочатку гідролізом естеру з одержанням карбонової кислоти і потім циклізацією у лактам, з використанням методик аналогічних описаним вище (наприклад, (1) обробкою за допомогою KOH, EtOH, нагріванням, потім підкислюванням; і (2) обробкою за допомогою циклічного ангідриду 1-пропанфосфорної кислоти і триетиламіном у дихлорметані).

Схема IV забезпечує альтернативну методику для синтезу сполук згідно з винаходом, де А означає азот, В означає вуглець і Х означає зв'язок.

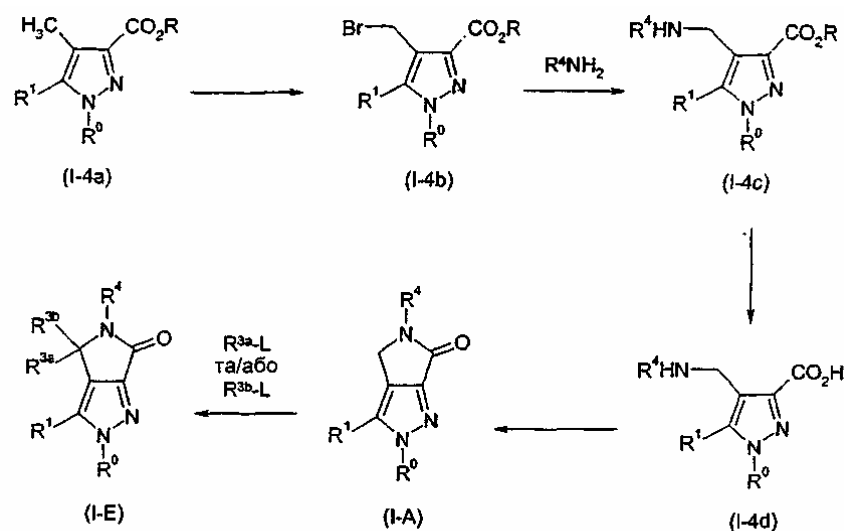


Схема IV

Вихідний матеріал I-4a може бути одержаний, використовуючи методики, описані Barth, і інші, у Європейській заявці EP656354. Група галогенів (наприклад, бром) може бути введена у приєднану метилову групу, використовуючи методики, аналогічні тим, що описані Barth, і інші, в опублікованій міжнародній заявці W097/19063. Наприклад, вихідний матеріал I-4a може бути оброблений за допомогою 2,2'-азобісізобутиронітрилу (AIBN) у тетрахлориді вуглецю при підвищених температурах. Група бром у I-4b може потім бути замінена бажаними аміно-групами, використовуючи ті ж самі загальні методики, описані вище. Сполука I-A може бути одержана спочатку гідролізом естерної групи I-4c, з наступним утворенням амідного зв'язку, використовуючи загальні методики, описані раніше. Сполука I-A може бути потім модифікована приєднанням одного або двох замісників до атому вуглецю приєданого до сусіднього атому лактамового азоту, обробкою сполуки I-A бажаними реагентами ($\text{R}^{2a}\text{-L}$ і/або $\text{R}^{2b}\text{-L}$, де L означає відхідну групу, таку як галогенова група (наприклад, бром)) у присутності гексаметилдисилазиду калію (KHMDSi) як описана в Tet. Lett, (1998), 39, 2319-2320.

Схема V ілюструє методику синтезу сполук згідно з винаходом, де A означає вуглець, B означає азот і X означає зв'язок, також як введення R^{3a} і/або R^{3b} .

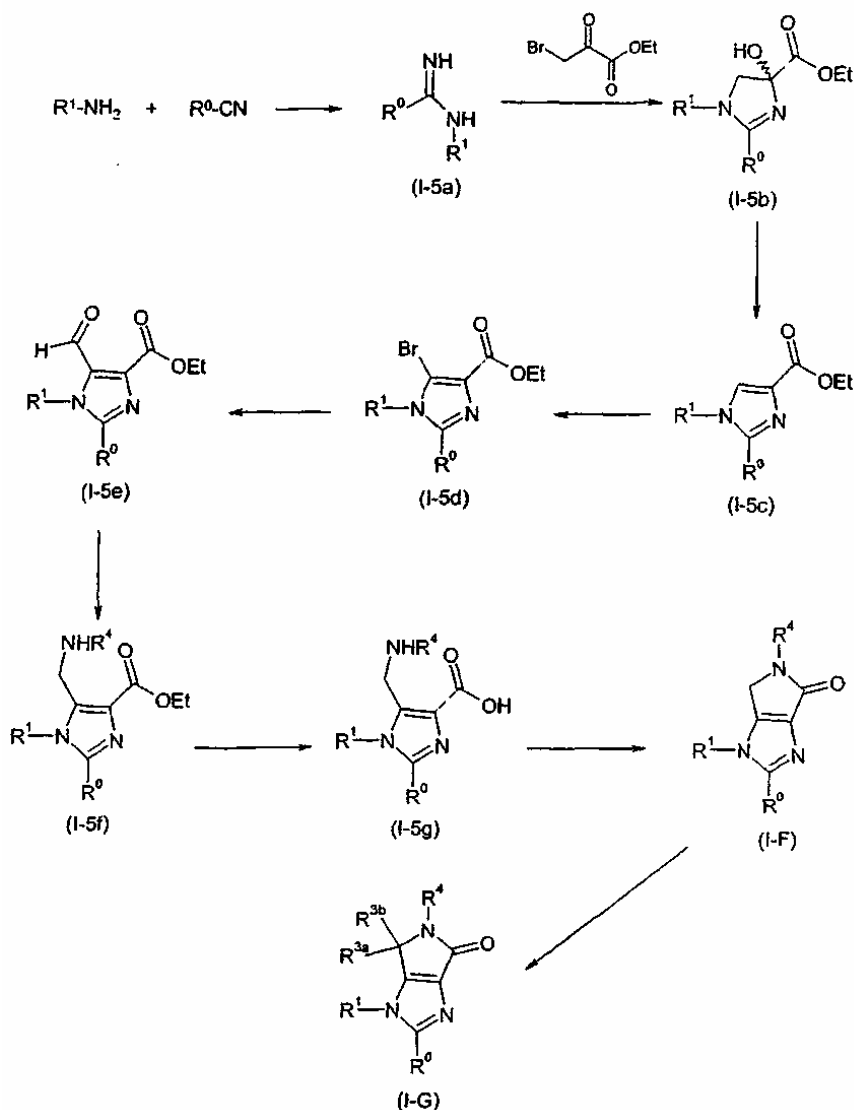


Схема V

Проміжну сполуку I-5a одержували шляхом обробки відповідного аміну, що має бажану R^1 групу за допомогою триметилалюмінію в умовах інертної атмосфери, з наступною конденсацією з відповідним ціанідом, що має бажану R^0 групу. Придатні аміни включають заміщені феноламіни (наприклад, 4-хлорфеніламін, 4-фторфеніламін, 4-бромфеніламін, 4-йодфеніламін, 4-ціанофеніламін і т.п.) піридин-2-іламін, піридин-3-іламін, піридин-4-іламін, заміщені піридиніламіни (наприклад, 2-диметиламінопіридин-5-іламін, 2-метоксипіридин-5-іламін, 5-хлорпіридин-2-іламін, 5-метилпіридин-2-іл, 5-метоксипіридин-2-іламін, 3-хлорпіридин-4-іл; амін, 2-М-морфолінілпіридин-5-іл і т.п.) і комерційно доступні або легко синтезовані заміщені або незаміщені арил і гетероаріламіни. Придатні ціаносполуки включають заміщені бензонітрили (наприклад, 2-хлорбензонітрил, 2-фторбензонітрил, 2-метоксибензонітрил, 2-метилбензонітрил, 2,4-дихлорбензонітрил, 2,4-дифторбензонітрил, 2-хлор-4-фторбензонітрил, 2-хлор-4-метилбензонітрил, 2,4-диметоксибензонітрил, 2-метил-4-хлорбензонітрил і т.п.), ціано-заміщені піридини (наприклад, 4-ціано-3-хлорпіридин) і інші комерційно доступні або легко синтезовані заміщені або незаміщені арил, або гетероарил нітрили.

Проміжна сполука I-5a може потім бути конденсована з естером 3-бром-2-оксипропіонової кислоти з одержанням циклізованого 4-гідрокси-4,5-дигідро-1H-імідазольного естеру I-5b, з використанням методик аналогічних описаним Khanna, I. K., і інші, у J. Med. Chem., 40, 1634 (1997). Наприклад, проміжну сполуку I-5a кип'ятили у полярному розчиннику (наприклад, ізопропанолі) у присутності слабкої основи (наприклад, бікарбонату натрію). Як правило, реакція (тобто, циклізація з наступною дегідратацією) надає безпосередньо цільовий проміжний імідазольний естер I-5c. У деяких випадках, може бути необхідно збезводнювати продукт I-5b, одержаний на початку конденсації карбінолу з кислотним каталізатором (наприклад, толуолсульфоновою кислотою в киплячому толуолі) з одержанням цільового імідазольного естера I-5c.

Імідазольний естер I-5c одержували з проміжної сполуки 4-гідрокси-4,5-дигідро I-5b, з використанням стандартних методик дегідратації добре відомих фахівцям цієї галузі. Наприклад, проміжна сполука I-5b може бути оброблена за допомогою п-толуолсульфонової кислоти при кип'ятінні в толуолі. Альтернативно проміжна сполука I-5b може бути оброблена за допомогою метансульфонілхлориду у присутності основи (наприклад, триетиламіну). Група бром може бути введена в проміжну сполуку I-5c шляхом обробки за допомогою бромі після здійснення методики, описаної в J. Het Chem, 34(3), 765-771 (1997). Група бром I-5c може потім бути

перетворена на формільну групу з одержанням проміжної сполуки I-5d спочатку обробкою проміжної сполуки I-5c за допомогою сильної основи (наприклад, н-бутиллітію) з наступною обробкою за допомогою DMF. Аміно-групи можуть потім бути введені, використовуючи методики, аналогічні тим, що обговорювалися раніше для сполук піразолу. Наприклад, проміжна сполука I-5d може бути піддана взаємодії з бажаним аміном (R^4-NH_2) у присутності $NaBH(OAc)_3$ з одержанням проміжної сполуки I-5e. Проміжний амін I-5e може потім бути циклізований з утворенням лактаму, спочатку гідролізом естерної групи з одержанням її відповідної карбонової кислоти, з наступним утворенням амідного зв'язку, використовуючи методики аналогічні тим, що обговорювалися вище для похідних піразолу. Сполука I-F може бути потім модифікована шляхом приєднання замісників R^{3a} і/або R^{3b} , використовуючи методики аналогічні тим, що обговорювалися вище. Наприклад, обробка Сполуки I-F за допомогою бажаних реагентів ($R^{2a}-L$ і/або $R^{2b}-L$, де L означає відхідну групу, таку як групу галогенів (наприклад, бром)) у присутності основи такої як $KHMDSi$.

Схема VI ілюструє одержання сполук представленого винаходу, де А означає вуглець, В означає азот (імідазол) і X означає $-C(R^{2a})(R^{2b})-$.

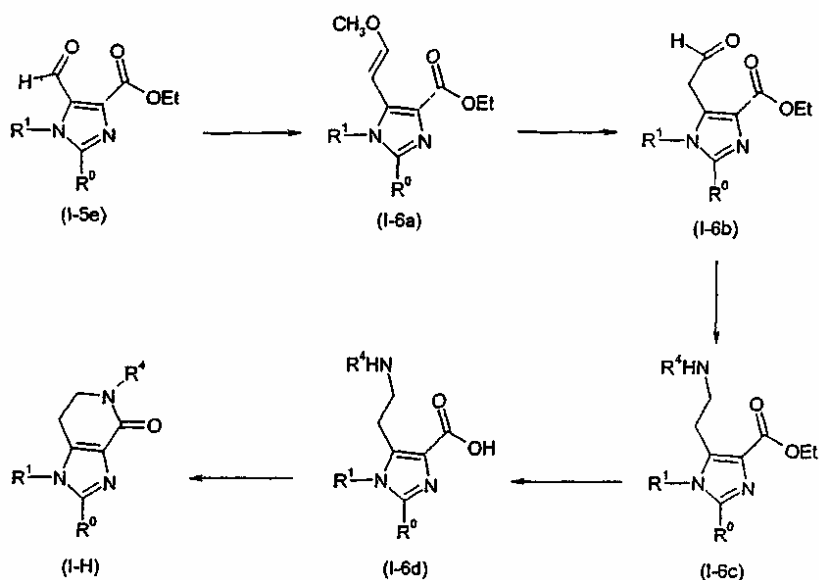


Схема VI

Імідазол I-H може бути одержаний, з використанням методик, аналогічних тим, що обговорювалися вище, для одержання похідного піразолу (I-D). Додатковий метилен вводили у молекулу спочатку взаємодією проміжної сполуки I-5e з ілідом, утвореним з гексаметилдисилазиду літію і хлориду (метоксиметил)трифенілфосфонію з одержанням вінілового етеру I-6a. Вініловий етер перетворювали на відповідний альдегід шляхом нагрівання проміжного вінілового етеру в кислому середовищі. Після цього може бути введена аміно-група (R^4-NH) і утворене лактамове кільце, з використанням методик, аналогічних тим, що обговорювалися вище. Як описано вище, лактам може бути одержаний спочатку гідролізом естеру, з наступним утворенням амідного зв'язку, з одержанням Сполуки I-H.

Сполуки Формули I, де R^4 означає необов'язково заміщену піперидинільну або піролідинільну групу, можуть бути одержані як показано в Схемі VII.

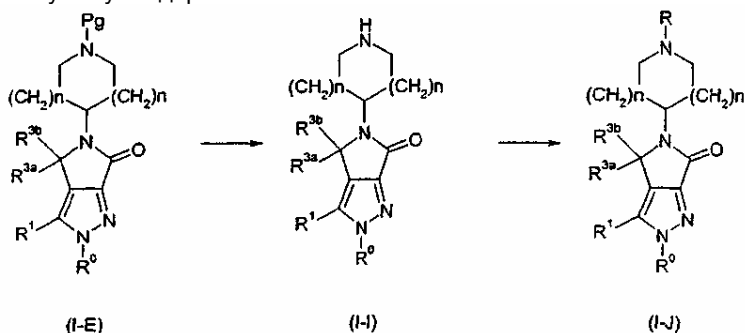


Схема VII

Видалення захисної групи в Сполуці I-E може бути виконано за допомогою методик, відомих фахівцям цієї галузі, з одержанням біциклічних похідних аміну таких як I-I, які потім можуть бути піддані взаємодії з алкілгалогідами в присутності придатної основи такої як карбонат калію в розчиннику, такому як DMF або оброблені з використанням хлорангідридів кислот або сульфонілхлоридів в присутності основи такої як триетиламін у неполярному розчиннику такому як CH_2Cl_2 , з одержанням сполуки такої як I-J. Сполука I-E може також піддана взаємодії з похідним, що містить альдегідну або кетоніву групу в присутності відновлювального агента такого як $NaBH(OAc)_3$, як попередньо описано з одержанням проміжної сполуки I-J.

Сполуки формул II-A і II-B можуть бути одержані як показано в Схемі VIII.

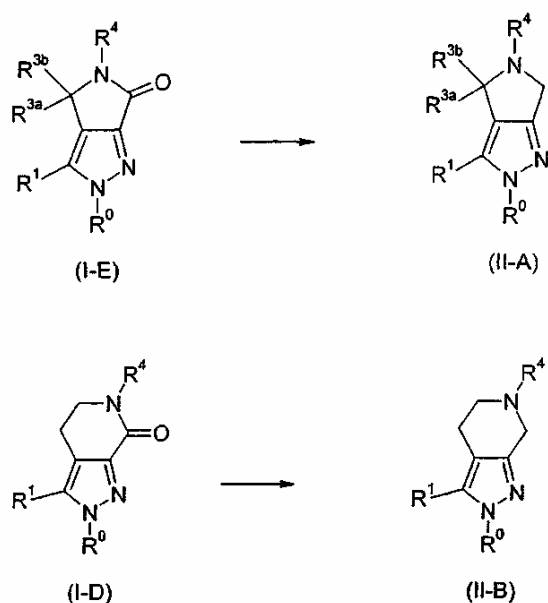


Схема VIII

Піразол I-E обробляли за допомогою придатного відновлюваного агента такого як-алюмогідрид літію або бору (BH₃) в полярному, апротоновому розчиннику такому як ТГФ, при температурах у діапазоні від приблизно 0°C до приблизно 100°C з одержанням сполуки такої як II-A. Сполука II-B може бути одержана з I-D, з використанням такої ж самої методики відновлення. Сполуки імідазолу формули II (A означає вуглець і B означає азот) можуть бути одержані, використовуючи аналогічні методики.

Для виділення сполук згідно з винаходом можуть застосовуватися традиційні способи і/або методики розділення і очищення, відомі середньому фахівцю у цій галузі, а також можуть використовуватись різні пов'язані з ними проміжні сполуки. Такі методики добре відомі середньому фахівцю у цій галузі і можуть включати, наприклад, всі види хроматографії (високоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ), колонкову хроматографію з використанням традиційних адсорбентів, таких як силікагель і тонкошарову хроматографію), перекристалізацію і методики диференційного (тобто рідина-рідина) екстрагування.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути виділені і застосовуватись *per se* або у формі фармацевтично прийнятної солі, сольовату і/або гідрату. Термін "солі" означає неорганічні і органічні солі сполук згідно з винаходом. Такі солі можуть бути одержані *in situ* під час кінцевого виділення і очищення сполук, або за рахунок окремого введення у взаємодію сполуки або проліків з придатною органічною або неорганічною кислотою або основою і виділення утвореної таким чином солі. Приклади солей включають гідробромід, гідрохлорид, гідройодид, сульфат, бісульфат, нітрат, ацетат, трифторацетат, оксалат, безилат, пальмітат, памоат, малонат, стеарат, лаурат, малат, борат, бензоат, лактат, фосфат, гексафторфосфат, бензолсульфонат, тозилат, форміат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тарtrat, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактобонат і лаурилсульфонат і подібні солі. Такі солі можуть включати катіони на основі лужних і лужноземельних металів, таких як натрій, літій, калій, кальцій, магній і подібні, а також нетоксичний амоній, четвертинний амоній і катіони аміну, які включають, але не обмежуються цим переліком, амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, етиламін і подібні. Дивіться, наприклад, Berge, і інші, J. Pharm. Sci 66, 1-19 (1977).

Термін "проліки" означає сполуку, яка трансформується *in vivo* з одержанням сполуки Формули (I) або фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату сполуки. Така трансформація може відбуватись через різні механізми, такі як гідроліз в крові. Опис застосування проліків наведений у T. Higuchi і W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, і в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Наприклад, якщо сполука згідно з винаходом містить функціональну групу карбонової кислоти, проліки можуть включати естер, утворений заміною атома водню кислотної групи, групою, такою як (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₁₂)алканойлоксиметил, 1-(алканойлокси)етил з від 4 до 9 атомами вуглецю, 1-метил-1-(алканойлокси)етил з від 5 до 10 атомами вуглецю, алкоксикарбонілоксиметил з від 3 до 6 атомами вуглецю, 1-(алкоксикарбонілокси)етил з від 4 до 7 атомами вуглецю, 1-метил-1-(алкоксикарбонілокси)етил з від 5 до 8 атомами вуглецю, N-(алкоксикарбоніл)амінометил з від 3 до 9 атомами вуглецю, 1-(N-(алкоксикарбоніл)аміно)етил з від 4 до 10 атомами вуглецю, 3-фталідил, 4-кротонолактоніл, гама-бутиролактон-4-іл, ді-N,N-(C₁-C₂)алкіламіно(C₂-C₃)алкіл (такий як β-диметиламіноетил), карбамоїл-(C₁-C₂)алкіл, N,N-ді(C₁-C₂)алкілкарбамоїл-(C₁-C₂)алкіл і піперидино-, піролідино-або морфоліно(C₁-C₃)алкіл.

Подібним чином, якщо сполука згідно з винаходом містить функціональну групу спирту, проліки можуть бути утворені заміною атома водню у групі спирту групою, такою як (C₁-C₆)алканойлоксиметил, 1-((C₁-C₆)алканойлокси)етил, 1-метил-1-((C₁-C₆)алканойлокси)етил, (C₁-C₆)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C₁-C₆)алкоксикарбоніламінометил, сукциноіл, (C₁-C₆)алканойл, α-аміно(C₁-C₄)алканойл, арилацил і α-аміноацил, або α-аміноацил-α-аміноацил, де кожна α-аміноацильна група незалежно вибрана з природних L-амінокислот, P(O)(OH)₂, P(O)(O(C₁-C₆)алкілу)₂ або гілкозилу (радикал, який одержується в результаті видалення гідроксильної групи геміацетальної форми карбогідрату).

Якщо сполука згідно з винаходом включає функціональну групу аміну, проліки можуть бути одержані

заміною атома водню в аміно-групі групою, такою як R-карбоніл, RO-карбоніл, NRR'-карбоніл, де R і R' кожен незалежно означає (C₁-C₁₀)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, бензил або R-карбоніл є природний α-аміноацил або природний α-аміноацил-природний α-аміноацил, -C(OH)C(O)OY, де Y є H, (C₁-C₆)алкілом або бензилом, -C(OY₀)Y₁, де Y₀ означає (C₁-C₄)алкіл і Y₁ означає (C₁-C₆)алкіл, карбокси(C₁-C₆)алкіл, аміно(C₁-C₆)алкіл або моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіноалкіл, -C(Y₂)Y₃, де Y₂ означає H або метил і Y₃ є моно-N- або ді-N,N-(C₁-C₆)алкіламіно, морфоліно, піперидин-1-ілом або піролідин-1-ілом.

Сполуки згідно з винаходом (включно з проміжними сполуками згідно з винаходом) можуть містити асиметричні або хіральні центри і відповідно можуть існувати в різних стереізомерних формах. Всі стереізомерні форми сполук згідно з винаходом, а також їх суміші, включно з рацемічними сумішами, становлять частину об'єму правової охорони цього винаходу. Крім того, цей винахід включає всі геометричні і позиційні ізомери. Наприклад, якщо проміжна сполука або сполука згідно з винаходом включає подвійний зв'язок або злине кільце, як цис-, так і транс- форми, а також суміші входять в об'єм правової охорони, винаходу.

Діастереізомерні суміші можуть розділятися на окремі діастереізомери на основі їх фізико-хімічних відмінностей за допомогою методик, добре відомих фахівцям у цій галузі, таких як хроматографія і/або фракційна кристалізація. Енантіомери можуть розділятися перетворенням енантіомерної суміші в діастереізомерну суміш реакцією з придатною оптично активною сполукою (наприклад, хіральна допоміжна сполука, така як хіральний спирт або хлорангідрид Мосера), розділенням діастереізомерів і перетворенням (наприклад, гідролізом) індивідуальних діастереізомерів у відповідні чисті енантіомери. Також деякі сполуки згідно з винаходом можуть бути атропізомерами (наприклад, заміщеними біарилами) і входять в об'єм правової охорони цього винаходу. Енантіомери також можуть розділятися з допомогою хіральної колонкової ВЕРХ.

Сполуки згідно з винаходом можуть існувати в несольватованій, а також сольватованій формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і подібні, і також мається на увазі, що винахід охоплює як сольватовані, так і несольватовані форми.

Також проміжні сполуки і сполуки згідно з винаходом можуть існувати в різних таутомерних формах, і всі такі форми становлять частину об'єму правової охорони цього винаходу. Термін "таутомер" або "таутомерна форма" означає структурні ізомери з різним енергетичним зарядом, які не можуть перетворюватися один в одного через ба'єр низької енергії. Наприклад, протонні таутомери (також відомі як прототропні таутомери) включають продукти взаємних перетворень через міграцію протона, таких як ізомеризації кето-енол і імін-енамін. Конкретним прикладом протонного таутомера є імідазольна частина, де водень може мігрувати між двома атомами азоту в кільці. Валентні таутомери включають продукти взаємних перетворень в результаті реорганізації деяких зв'язуючих електронів.

Об'єм представленого винаходу також включає мічені ізотопами сполуки згідно з винаходом, що є ідентичні сполукам, описаним у цьому описі, за винятком того, що один або більше атомів замінені атомом з атомною масою або числом маси, відмінним від атомної маси або числа маси, яке зустрічається у природі. Приклади ізоотопів, які можуть входити до сполук згідно з винаходом включають ізоотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, йоду і хлору, такі як ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ¹²³I, ¹²⁵I і ³⁶Cl відповідно.

Деякі мічені ізотопами сполуки згідно з винаходом (наприклад, ті, які містять ³H і ¹⁴C) використовуються в аналізі розподілу сполуки і/або субстрату в тканині. Трітійовані (тобто ³H) і вуглець-14 (тобто ¹⁴C) ізоотопи є особливо переважними завдяки простоті їх одержання і виявлення. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ²H), може забезпечувати деякі переваги у лікуванні завдяки більш високій стійкості до метаболізму (наприклад, збільшений період напіврозпаду in vivo або потреба у нижчих дозах), і, відповідно, за деяких обставин цьому може надаватися перевага. Ізоотопи, що випускають позитрони, такі як ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C і ¹⁸F, використовуються в позитронно-емісійній томографії (ПЕТ) для визначення вмісту субстратного рецептора. Мічені ізотопами сполуки згідно з винаходом загалом можуть бути одержані з допомогою методик, аналогічних методикам, описаним на Схемах і/або у нижченаведених Прикладах, шляхом заміщення міченого ізотопом реагента на реагент без ізотопу.

Сполуки згідно з винаходом використовуються для лікування захворювань, станів і/або розладів, які модулюються антагоністами канабіноїдного рецептора; відповідно, ще один аспект цього винаходу стосується фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з винаходом і фармацевтично прийнятний наповнювач, розбавник або носій.

Типову композицію одержують змішуванням сполуки згідно з винаходом і носія, розбавника або наповнювача. Придатні носії, розбавники і наповнювачі добре відомі фахівцям у цій галузі і включають матеріали, такі як карбогідрати, воски, водорозчинні і/або здатні набухати у воді полімери, гідрофільні або гідрофобні матеріали, желатин, олії, розчинники, воду і подібні. У кожному випадку використаний носій, розбавник або наповнювач, а саме його вибір, залежить від способів і цілей використання сполуки згідно з винаходом. Зазвичай розчинники вибираються на розсуд фахівця у цій галузі щодо їх безпечності (GRAS) для призначення ссавцеві. Загалом безпечними розчинниками є нетоксичні водні розчинники, такі як вода, та інші нетоксичні розчинники, розчинні у воді або змішувані з водою. Придатні водні розчинники включають воду, етанол, пропіленгліколь, поліетиленгліколі (наприклад, ПЕГ400, ПЕГ300) і т.п. і їх суміші. Такі композиції також можуть включати один або більше буфери, стабілізуючі агенти, поверхнево-активні речовини, зволожувачі, лубриканти, емульгатори, суспензуючі агенти, консерванти, антиоксиданти, забарвлюючі агенти, агенти для покращення ковзання, речовини для покращення технологічних властивостей, барвники, підсолоджувачі, ароматичні агенти, смакові добавки та інші відомі допоміжні речовини, що забезпечує гарний зовнішній вигляд лікарського засобу (тобто сполуки згідно з винаходом або фармацевтичної композиції, що її містить) або полегшує процес виготовлення фармацевтичного продукту (тобто лікарського засобу).

Такі композиції можуть бути одержані за допомогою традиційних методик розчинення і змішування. Наприклад, вихідну лікарську речовину (тобто сполуку згідно з винаходом або стабілізовану форму такої

сполуки (наприклад, комплекс з похідною циклодекстрину або іншим добре відомим комплексоутворюючим агентом)) розчиняють у придатному розчиннику у присутності одного або більше вищеписаних наповнювачів. Сполуку згідно з винаходом зазвичай вводять у фармацевтичні дозовані форми із забезпеченням легко контролюваного дозування лікарської речовини та з пропонуванням пацієнту привабливого і простого у прийомі продукту.

Фармацевтична композиція (або пропис) для застосування може упаковуватись різними способами залежно від способу призначення лікарського засобу. Загалом продукт, який випускається у продаж, включає контейнер, який містить фармацевтичну композицію у придатній формі. Придатні контейнери добре відомі фахівцям у цій галузі і включають матеріали, такі як пляшки (пластикові і скляні), пакети, ампули, пластикові пакети, металічні циліндри і подібні. Такий контейнер також може включати захисний пристрій для запобігання недозованого доступу до вмісту упаковки. Крім того, такий контейнер оснащений етикеткою, на якій вказаний його вміст. Така етикетка може також включати відповідні застереження.

Представлений винахід також стосується способу лікування захворювань, станів і/або розладів, які модулюються антагоністами канабіноїдного рецептора, у тварини, який полягає у тому, що тварині, яка потребує такого лікування, призначають терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з винаходом або фармацевтичної композиції, яка містить ефективну кількість сполуки згідно з винаходом і фармацевтично прийнятний наповнювач, розбавник або носій. Цей спосіб, зокрема, застосовується для лікування захворювань, станів і/або розладів, які модулюються антагоністами канабіноїдного рецептора (зокрема, рецептора CB1).

Попередні дослідження показали, що наступні захворювання, стани і/або розлади модулюються антагоністами канабіноїдного рецептора: харчові розлади (наприклад, компульсивне переїдання, анорексія і булімія), втрата ваги або контролю (наприклад, зниження кількості споживаних калорій чи їжі і/або пригнічення апетиту), ожиріння, депресія, атипова депресія, біполярні розлади, психози, шизофренія, шкідливі звички, пригнічення поведінки, пов'язаної з винагородою (наприклад, зумисне уникання місць, а саме пригнічення переваги місць, вибраних як реакція на кокаїнову або морфінову винагороду), наркотична залежність, залежності, імпульсивність, алкоголізм (наприклад, зловживання алкоголем, звикання і/або залежність, включно з лікуванням абстинентного синдрому, зниження потягу і запобігання рецидивного вживання алкоголю), тютюнова залежність (наприклад, фізична залежність від паління, відміна і/або залежність, включно з лікуванням потягу і запобігання рецидивів тютюнової залежності), деменція (включно з втратою пам'яті, хворобою Альцгеймера, віковою деменцією, васкулярною деменцією, незначними когнітивними порушеннями, віковим занепадом пізнавальної здатності і незначними нейрокогнітивними розладами), сексуальний розлад у чоловіків (наприклад, утруднення ерекції), пароксизм, епілепсія, запалення, шлунково-кишкові розлади (наприклад, дисфункція моторики шлунково-кишкового тракту або перистальтики кишечника), розлад дефіциту уваги (ADD, що включає розлад гіперактивного дефіциту уваги ADHD), хвороба Паркінсона і діабет типу II.

Відповідно, сполуки згідно з винаходом, описані в цій заявці, застосовуються в лікуванні захворювань, станів або розладів, які модулюються антагоністами канабіноїдного рецептора. Відповідно, сполуки згідно з винаходом (включно з композиціями і методиками, які використовуються для їх одержання) можуть застосовуватись у виготовленні лікарського засобу, який має терапевтичні застосування, описані в цій заявці.

Інші захворювання, стани і/або розлади, щодо яких можуть бути ефективними антагоністами канабіноїдного рецептора, включають такі стани: передменструальний синдром або синдром пізньої фази лютеїнізації, мігрень, панічні розлади, стан тривоги, посттравматичний синдром, соціофобію, когнітивні розлади у недементних індивідів, неамнестичний слабкий когнітивний розлад, пост-операційний когнітивний занепад, розлади, пов'язані з імпульсивною поведінкою (такі як розлади, пов'язані з поведінкою, що порушує спокій (наприклад, тривога/депресія, погіршення організаційних функцій, тік, порушення цілісної поведінки і/або демонстративна опозиційність), аномалії характеру у дорослих (наприклад, граничні аномалії характеру і антисоціальні аномалії характеру), захворювання, пов'язані з імпульсивною поведінкою (наприклад, наркозалежність, парафілія і самопошкодження) і розлади контролю імпульсів (наприклад, інтермітуючий вибуховий розлад, клептоманія, піроманія, патологічна залежність від гри і трихотиломанія)), obsесивно компульсивний розлад, синдром хронічної втоми, сексуальна дисфункція у чоловіків (наприклад, передчасна еякуляція), сексуальна дисфункція у жінок, порушення сну (наприклад, апнеа у сні), аутизм, затримка мовлення, нейродегенеративне порушення рухів, пошкодження спинного мозку, ураження центральної нервової системи (наприклад, травма), інсульт, нейродегенеративні захворювання або токсичні чи інфекційні захворювання ЦНС (наприклад, енцефаліт або менінгіт), серцево-судинні захворювання (наприклад, тромбоз) і діабет.

Сполуки згідно з винаходом можуть призначатися пацієнту в дозах в інтервалі приблизно від 0,7мг до приблизно 7,000мг на день. Для дорослого індивіда з масою тіла приблизно 70кг зазвичай достатньою є доза приблизно від 0,01мг до приблизно 100мг на кілограм маси тіла. Проте, може бути необхідна певна гнучкість в діапазоні доз залежно від віку і ваги суб'єкта, який проходить лікування, вибраного способу призначення, певної сполуки, яка призначається і подібного. Визначення діапазону доз і оптимальних доз для конкретного пацієнта може бути здійснене середнім фахівцем у цій сфері, який має доступ до всіх даних. Також слід зауважити, що сполуки згідно з винаходом можуть застосовуватись у композиціях тривалого вивільнення, контрольованого вивільнення і уповільненого вивільнення. Такі форми також добре відомі середньому фахівцю у цій галузі.

Сполуки згідно з винаходом також можуть використовуватись у поєднанні з іншими фармацевтичними агентами для лікування захворювань, станів і/або розладів, описаних в цій заявці. Відповідно, також передбачені способи лікування, які включають призначення сполук згідно з винаходом у поєднанні з іншими фармацевтичними агентами. Придатні фармацевтичні агенти, які можуть застосовуватись у поєднанні зі сполуками згідно з винаходом, включають засоби проти ожиріння, такі як аполіпопротеїн-В, інгібітори переносу секреторного/мікосомного тригліцериду (аро-В/МТР), інгібітори 11 β -гідроксистероїду гідрогенази-1 (11 β -HSD

типу 1), пептиду YY₃₋₃₆ або його аналогів, агоністи MCR-4, агоністи холецистокініну-A (ССК-A), інгібітори повторного захоплення моноаміну (такі як сибутрамін), симпатоміметичні агенти, агоністи β₃ адренергічного рецептора, агоністи допамінового рецептора (такі як бромкриптин), аналоги гормону стимулятора меланоцитів, агоністи рецептора 5HT_{2c}, антагоністи гормону, концентруючого мелатонін, лептин (ОВ-протеїн), аналоги лептину, агоністи лептинового рецептора, антагоністи галаніну, інгібітори ліпази (такі як тетрагідроліпстатин, тобто орлістат), аноректичні агенти (такі як агоніст бомбезину), антагоністи рецептора нейропептиду-Y (наприклад, антагоністи NPY Y5 рецептора, такі як спіро-сполуки, описані в патентах США №№6,566,367; 6,649,624; 6,638,942; 6,605,720; 6,495,559; 6,462,053; 6,388,077; 6,335,345; і 6,326,375; опублікованих патентних заявках США №№2002/0151456 і 2003/036652; і публікаціях міжнародних патентних заявок №№WO 03/010175, WO 03/082190 і WO 02/048152), тіроміметичні агенти, дегідроепіандростерон або його аналог, агоністи або антагоністи глюкокортикоїдного рецептора, антагоністи рецептора орексину, агоністи глюкагоноподібного рецептора пептиду-1, циліарні нейротрофічні фактори (такі як Axokine™, який виробляється Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Террітаун, Нью-Йорк і Procter&Gamble Company, Цинцинаті, Огайо), антагоністи людського агуті-спорідненого протеїну (AGRP), антагоністи грелінового рецептора, антагоністи або зворотні агоністи рецептора гістаміну 3, агоністи нейромедина U та подібні. Інші засоби проти ожиріння, включно з переважними агентами, описаними далі, добре відомі або будуть очевидними в контексті цього винаходу для фахівця у цій галузі.

Особливо переважними засобами проти ожиріння є засоби, вибрані з групи, яка включає орлістат, сибутрамін, бромкриптин, ефедрин, лептин і псевдоефедрин, РYY₃₋₃₆ або його аналог і 2-оксо-N-(5-фенілпіразиніл)спіро-[ізобензофуран-1(3Н),4'-піперидин]-1'-карбоксамід. Переважно, сполуки згідно з винаходом і комбіновані лікарські засоби призначають у поєднанні з фізичними вправами і необхідною дієтою.

Типові засоби проти ожиріння для застосування у комбінаціях, фармацевтичних композиціях і способах згідно з винаходом можуть бути одержані за допомогою методик, відомих фахівцям у цій галузі, наприклад, сибутрамін може бути одержаний як описано у патенті США No.4,929,629; бромкриптин може бути одержаний як описано у патенті США No.3,752,814 і 3,752,888; орлістат може бути одержаний як описано у патенті США No.5,274,143; 5,420,305; 5,540,917 і 5,643,874; РYY₃₋₃₆ (включаючи аналоги) може бути одержаний як описано в опублікованій патентній заявці США No. 2002/0141985 і WO 03/027637; і антагоніст NPY Y5 рецептора 2-оксо-N-(5-фенілпіразиніл)спіро[ізобензофуран-1(3Н), 4'-піперидин]-1'-карбоксамід може бути одержаний як описано в опублікованій патентній заявці США No.2002/0151456. Інші придатні для використання антагоністи NPY Y5 рецептора включають ті, що описані в опублікованій міжнародній патентній заявці No.03/082190, такий як 3-ОКСО-N-(5-феніл-2-піразиніл)-спіро-[ізобензофуран-1 (3Н), 4'-піперидин]-1'-карбоксамід; 3-оксо-N-(7-трифторметилпіридо[3,2-b]піридин-2-іл)-спіро-[ізобензофуран-1(3Н), 4'-піперидин]-1'-карбоксамід; N-[5-(3-фторфеніл)-2-піримідиніл]-3-оксо-спіро-[ізобензофуран-1(3Н), [4'-піперидин]-1'-карбоксамід; транс-3'-оксо-N-(5-феніл-2-піримідиніл)спіро[циклогексан-1,1'(3'Н)-ізобензофуран]-4-карбоксамід; транс-3'-оксо-N-(5-феніл-2-піримідиніл)спіро[циклогексан-1,1'(3'Н)-ізобензофуран]-4-карбоксамід; транс-3-оксо-N-(5-феніл-2-піразиніл)спіро[4-азаізобензофуран-1(3Н),1'-циклогексан]-4'-карбоксамід; транс-N-[5-(3-фторфеніл)-2-піримідиніл]-3-оксо-спіро[5-азаізобензофуран-1(3Н), 1'-циклогексан]-4'-карбоксамід; транс-N-[5-(2-фторфеніл)-2-піримідиніл]-3-оксо-спіро[5-азаізобензофуран-1(3Н), 1'-циклогексан]-4'-карбоксамід; транс-N-[1-(3,5-дифторфеніл)-4-імідазоліл]-3-оксо-спіро[7-азаізобензофуран-1(3Н), 1'-циклогексан]-4'-карбоксамід; транс-3-оксо-N-(1-феніл-4-піразоліл)спіро[4-азаізобензофуран-1(3Н), 1'-циклогексан]-4'-карбоксамід; транс-N-(2-фторфеніл)-3-піразоліл]-3-оксо-спіро[6-азаізобензофуран-1(3Н), 1'-циклогексан]-4'-карбоксамід; транс-3-оксо-N-(1-феніл-3-піразоліл)спіро[6-азаізобензофуран-1(3Н), 1'-циклогексан]-4'-карбоксамід; транс-3-оксо-N-(2-феніл-1,2,3-триазол-4-іл)спіро[6-азаізобензофуран-1(3Н), 1'-циклогексан]-4'-карбоксамід; і фармацевтично прийнятні солі і їх естери. Всі вищевказані патенти США включені в цей опис як посилання.

Інші придатні фармацевтичні агенти, які можуть призначатися у поєднанні зі сполуками згідно з винаходом, включають агенти для лікування тютюнової залежності (наприклад, часткові агоністи рецептора нікотину, гіпохлорид бупропіону (також відомого під торговим найменуванням Zyban™) і засоби для заміни нікотину), агенти для лікування еректильної дисфункції (наприклад, допамінергічні агенти, такі як апоморфін), ADD/ADHD агенти (наприклад, Ritalin™, Strattera™, Concerta™ і Adderall™) і агенти для лікування алкоголізму, такі як антагоністи опіоїдного рецептора (наприклад, налтрексон (також відомий під торговим найменуванням ReVia™) і налмефен), дисульфірам (також відомий під торговим найменуванням Antabuse™) і акампрокат (також відомий під торговим найменуванням Campral™)). Крім того, одночасно можуть додаватися агенти для послаблення симптомів відміни алкоголю, такі як бензодіазепіни, бета-блокатори, клонідини, карбамазепін, прегалабін і габапентин (Neurontin™). Лікування алкоголізму переважно проводять у поєднанні з поведінковою терапією, включно з такими компонентами, як посилення мотивації, когнітивна поведінкова терапія і направлення у групи самопомогі, включно з Товариством анонімних алкоголіків (AA).

Інші фармацевтичні агенти, які можуть використовуватись, включають антигіпертензивні агенти; протизапальні агенти (наприклад, інгібітори COX-2); антидепресанти (наприклад, флуоксетин гідрохлорид (Prozac™)); агенти для покращення когнітивної функції (наприклад, донепезил гідрохлорид (Aircept™) та інші інгібітори ацетилхолінестерази); нейропротекторні агенти (наприклад, мемантин); антипсихотичні лікарські засоби (наприклад, зипразидон (Geodon™), рисперидон (Risperdal™) і оланзапін (Zyprexa™)); інсулін та аналоги інсуліну (наприклад, інсулін LysPro); GLP-1 (7-37) (інсулінотропі) і GLP-1 (7-36)-NH₂; сульфонілсечовини і їх аналоги: хлорпропамід, глібенкламід, толбутамід, толазамід, ацетогексамід, Glypizide®, глімепірид, репаглідін, меглітинід; бігуаніди: метформін, фенформін, буформін; α2-антагоністи і імідазоліни: мідаглізол, ізаглідол, дериглідол, ідазоксан, ефароксан, флупароксан; інші стимулятори секреції інсуліну: ліногрілід, А-4166; глітазони: циглітазон, Actos® (піоглітазон), енглітазон, троглітазон, дарглітазон, Avandia® (BRL49653); інгібітори окиснення жирних кислот: кломоксир, етомоксир; інгібітори α-глюкозидази: акарбоз, міглітол, еміглітат, воглібоз, MDL-25,637, каміглібоз, MDL-73,945; (β-агоністи: BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI D7114, CL 316,243; інгібітори фосфодіестерази: L-386,398; агенти для зниження рівня ліпідів: бенфлюорекс: фенфлурамін; комплекси ванадату і ванадію (наприклад, Naglivan®) і комплекси

пероксиданадію; антагоністи аміліну; антагоністи глюкагону; інгібітори глюконеогенезу; аналоги соматостатину; антиліполітичні агенти: нікотинова кислота, аципімокс, WAG 994, прамлінгид (Symlin™), AC 2993, натеглінід, інгібітори альдо-редуктази (наприклад, зополрестат), інгібітори глікогенфосфорилази, інгібітори сорбітол-дегідрогенази, інгібітори обмінника натрій-водень типу 1 (NHE-1) і/або інгібітори біосинтезу холестерину або інгібітори абсорбції холестерину, зокрема інгібітор HMG-CoA редуктази або інгібітор HMG-CoA синтази, або інгібітор експресії гену редуктази або синтази HMG-CoA, інгібітор CETP, секвестор жовчної кислоти, фібрат, інгібітор ACAT, інгібітор сквален-синтази, антиоксидант або ніацин. Сполуки згідно з винаходом також можуть призначатися у поєднанні з природною сполукою, яка знижує рівні холестерину у плазмі. Такі природні сполуки зазвичай називаються нутрацевтиками і включають, наприклад, екстракт часнику, екстракт рослини Hoodia і ніацин.

Доза додаткового фармацевтичного агенту загалом залежить від ряду факторів, включно із станом здоров'я суб'єкта, що проходить лікування, обсягом бажаного лікування, природою і видом суміжної терапії, якщо така проводиться, і частотою лікування та бажаним ефектом. Загалом діапазон доз такого додаткового фармацевтичного агента становить приблизно від 0,001мг до приблизно 100мг на кілограм маси тіла індивіда на день, переважно приблизно від 0,1мг до приблизно 10мг на кілограм маси тіла індивіда на день. Проте, може бути необхідна певна гнучкість в діапазоні доз залежно від віку і ваги суб'єкта, який проходить лікування, вибраного способу призначення, певної сполуки, яка призначається і подібного. Визначення діапазону доз і оптимальних доз для конкретного пацієнта може бути здійснене середнім фахівцем у цій сфері, який має доступ до всіх даних.

Відповідно до способів згідно з винаходом, сполуку згідно з винаходом або комбінацію сполук згідно з винаходом і принаймні один додатковий фармацевтичний агент призначають суб'єкту, який потребує такого лікування, переважно у формі фармацевтичної композиції. У випадку комбінації згідно з винаходом сполука згідно з винаходом і принаймні один додатковий фармацевтичний агент (наприклад, агент проти ожиріння, частковий агоніст нікотинового рецептора, допамінергічний агент або антагоніст опіоїдного рецептора) можуть призначатися або окремо, або у вигляді фармацевтичної композиції, яка включає обидва компоненти. Загалом віддається перевага пероральному призначенню. Проте, якщо суб'єкт, який проходить лікування, має труднощі з ковтанням, або пероральне призначення іншим чином унеможливлене або є небажаним, можуть застосовуватися парентеральне і трансдермальне призначення.

Відповідно до способів цього винаходу, коли комбінація сполук згідно з винаходом і принаймні один додатковий фармацевтичний агент призначаються одночасно, таке призначення може бути послідовним у часі або одночасним, чому віддається перевага. Для послідовного призначення сполука згідно з винаходом і додатковий фармацевтичний агент можуть призначатися у будь-якому порядку. Загалом перевага віддається пероральному призначенню. Особлива перевага віддається тому, щоб таке призначення було пероральним і одночасним. Коли сполука згідно з винаходом і додатковий фармацевтичний агент призначаються послідовно, кожен із компонентів може призначатися або однаковими, або різними способами.

Відповідно до способів згідно з винаходом сполука згідно з винаходом або комбінація сполуки згідно з винаходом і принаймні одного додаткового фармацевтичного агента (яка згадується у цьому описі як "комбінація") переважно призначається у формі фармацевтичної композиції. Відповідно, сполука згідно з винаходом або комбінація може призначатися пацієнту окремо або разом у будь-якій традиційній пероральній, ректальній, трансдермальній, парентеральній (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно), інтрацистернальній, інтравагінальній, інтраперитонеальній, внутрішньоміхуровій, місцевій (наприклад, порошок, мазь або краплі) або букальній або назальній дозованій лікарській формі.

Композиції, придатні для парентеральних ін'єкцій загалом включають фармацевтично прийнятні стерильні водні або безводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії і стерильні порошки для відновлення у стерильні ін'єкційні розчини або дисперсії. Приклади придатних водних і безводних носіїв або розбавників (включно з розчинниками і носіями) включають воду, етанол, поліолі (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин і подібні), придатні їх суміші, рослинні олії (такі як оливкова олія) і ін'єкційні органічні естери, такі як етилолеат. Потрібна текучість може підтримуватись, наприклад, за рахунок покриття, такого як лецитин, підтриманням необхідного розміру частинок у випадку дисперсій і за рахунок використання поверхнево-активних речовин.

Такі композиції також можуть містити наповнювачі, такі як консервуючі, зволожуючі, емульгуючі і диспергуючі агенти. Запобігання забруднення композицій мікроорганізмами можна досягти з допомогою різних антибактеріальних і протигрибкових агентів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти і подібні. Також може бути бажаним додавати ізотонічні агенти, наприклад, цукрози, хлорид натрію і подібні. Пролонгованої абсорбції ін'єкційних фармацевтичних композицій можна досягти за рахунок використання агентів, здатних уповільнювати абсорбцію, наприклад, моностеарат алюмінію і желатин.

Тверді дозовані форми для перорального призначення включають капсули, таблетки, порошки і гранули. У таких твердих дозованих лікарських формах сполука згідно з винаходом або комбінація змішана із принаймні одним інертним фармацевтичним наповнювачем, розбавником або носієм. Придатні наповнювачі, розбавники або носії включають такі матеріали як цитрат натрію або дикальцію фосфат, або (a) наповнювачами або сухими розбавниками (наприклад, крохмалі, лактоза, цукроза, маніт, силіцилова кислота і подібні); (b) зв'язуючими речовинами (наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, цукроза, гуміарабік і подібні); (c) зволожувачами (наприклад, гліцерин і подібні); (d) дезінтегруючими агентами (наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі комплексні силікати, карбонат натрію і подібні); (e) уповільнювачі розчинення (наприклад, парафін і подібні); (f) акселератори абсорбції (наприклад, сполуки четвертинного амонію і подібні); (g) зволожуючі агенти (наприклад, цетиловий спирт, моностеарат гліцерину і подібні); (h) адсорбенти (наприклад, каолін, бентоніт і подібні); і/або (i) лубриканти (наприклад, тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і подібні). У випадку капсул і таблеток дозованих лікарських форми можуть також включати буферні агенти. Тверді композиції подібного типу можуть також застосовуватися як наповнювачі у м'яких або твердих желатинових капсулах, в яких використовуються такі наповнювачі, як лактоза або молочний цукор, а

також поліетиленгліколі з високою молекулярною масою і подібні.

Тверді дозовані лікарські форми, такі як таблетки, драже, капсули і гранули можуть виготовлятися з покриттями і в оболонках, такими як ентеральні покриття та інші покриття, добре відомі у цій галузі. Вони також можуть містити забарвлюючі агенти і можуть мати такий склад, який забезпечує уповільнене вивільнення сполуки згідно з винаходом і/або додаткового фармацевтичного агента. Приклади оболонкових композицій, які можуть використовуватись згідно з винаходом, включають полімерні речовини і воски. Лікарська речовина також може використовуватись у вигляді мікрокапсул, при необхідності з одним або більше вищезгаданими наповнювачами.

Рідкі дозовані форми для перорального призначення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. Крім того, сполука згідно з винаходом або комбінація, рідка дозована лікарська форма може містити інертні розбавники, які традиційно використовуються у цій галузі, такі як вода або інші розчинники, солюбілізуючі агенти і емульгатори, як наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (наприклад, бавовняна олія, олія земляного горіха, олія паростків пшениці, оливова олія, касторова олія, сезамова олія і подібні), гліцерин, тетрагідрофурфуріловий спирт, поліетиленгліколі і естери жирних кислот сорбіту або суміші цих речовин і подібні.

Окрім таких інертних розбавників, композиція також може містити наповнювачі, такі як зволожуючі агенти, емульгатори і суспендуючі агенти, підсолоджуючі, смакові і ароматичні агенти.

Суспензії, додатково до сполуки згідно з винаходом або комбінації, можуть додатково містити суспендуючі агенти, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксиетиленсорбітолові і сорбітанові естери, мікрокристалічну целюлозу, метатіроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакантову смолу або суміші цих речовин і подібні.

Композиції для ректального або вагінального призначення переважно включають супозиторії, які можуть бути одержані змішуванням сполуки згідно з винаходом або комбінації з придатними не подразнюючими наповнювачами або носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, які при звичайній кімнатній температурі є твердими, але розріджуються при температурі тіла і плавляться у прямій кишці або вапні, вивільняючи таким чином активні компонент(и).

Дозовані лікарські форми для місцевого призначення сполук представленого винаходу і комбінацій сполук згідно з винаходом із засобами проти ожиріння можуть включати мазі, порошки, спреї та інгаляційні засоби. Лікарські речовини примішують у стерильних умовах до фармацевтично прийнятного носія і будь-яких консервантів, буферів або газів-носіїв, в яких може виникнути необхідність. Об'єм винаходу також включає офтальмологічні композиції, мазі для очей, порошки і розчини.

У наступних параграфах описані приклади композицій, дозованих лікарських форм і т.п., які використовуються у відмінних від людини тварин. Призначення сполук згідно з винаходом і комбінацій сполук згідно з винаходом із засобами проти ожиріння може здійснюватись пероральним або непероральним способом (наприклад, ін'єкційно).

Кількість сполуки згідно з винаходом або комбінації сполук згідно з винаходом з агентом проти ожиріння для призначення підбирають таким чином, щоб забезпечити ефективну дозу. Як правило, денна доза, яка призначається тварині перорально, становить від приблизно 0,01 до приблизно 1,000 мг/кг маси тіла, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 300 мг/кг маси тіла.

Сполука згідно з винаходом (або комбінація) може додаватися у питну воду, завдяки чому терапевтична доза сполуки споживається з денною нормою води. Сполука може безпосередньо відмірюватись у питну воду, переважно у рідкій формі, у формі водорозчинного концентрату (такій як водний розчин водорозчинної солі).

Сполука згідно з винаходом (або комбінація) може додаватися безпосередньо у їжу, у чистому вигляді також як і у формі кормової добавки для тварин, яка також називається премікс або концентрат. Премікс або концентрат сполуки у носії більш часто вживається для включення агента у їжу. Придатними носіями є рідини або тверді речовини, за бажанням, такі як вода, різні помоли, такі як альфа-фа, помол сої, продукт на основі бавовняного масла, продукт на основі льняного масла, маїсовий помол і кукурудзяний помол, меласа, сечовина, кістяне борошно і мінеральні суміші, такі як суміші, що традиційно використовуються в кормах у птахівництві. Особливо ефективним носієм є сам відповідний тваринний корм, а саме незначна частина такого корму. Носій полегшує однорідний розподіл сполуки у готовому кормі, з яким змішується премікс. Переважно, сполуку ретельно домішують у такий премікс і після цього додають у їжу. У зв'язку з цим сполука може бути диспергована або розчинена у придатні олійному носії, такому як соєва олія, кукурудзяна олія, бавовняна олія і подібні, або у леткому органічному розчиннику, змішаному з носієм. Бажано, щоб частка сполуки у концентраті могла змінюватись в широкому діапазоні, оскільки кількість сполуки у готовому кормі може регулюватись примішуванням відповідної кількості перміксу у корм з одержанням бажаного рівня вмісту сполуки.

Високоєфективні концентрати можуть змішуватись виробником кормів з протеїновими носіями, такими як продукт на основі соєвого масла та інші продукти, як описувалося вище, з одержанням концентрованих добавок, придатних для безпосереднього вживання тваринами в їжу. У таких випадках тваринам дозволяється притримуватись звичайної дієти. Альтернативно такі концентровані добавки може бути безпосередньо додані до корму з одержанням збалансованого за вмістом поживних речовин готового корму, який містить терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з винаходом. Такі суміші ретельно вимішують з допомогою стандартних методик, таких як з використанням блендера з подвійною оболонкою для забезпечення однорідності.

Якщо така добавка використовується як полива або посилка на корм, це також допомагає забезпечити рівномірність розподілу сполуки поверх корму.

Питну воду і корм, ефективні для збільшення кількості пісного м'яса і для покращення відношення пісного м'яса до сала зазвичай одержують змішуванням сполуки згідно з винаходом з достатньою кількістю тваринного корму з одержанням приблизно від 10^{-3} до приблизно 500 частинок на мільйон сполуки у кормі або

воді.

Переважає корм для свиней, худоби та овець і кіз з лікарським засобом, як правило, містить приблизно від 1 до приблизно 400 грам сполуки згідно з винаходом (або комбінації) на тону корму, при цьому оптимальна кількість для названих тварин становить приблизно від 50 до приблизно 300 грам на тону корму. Переважні корми для птиці і домашніх тварин зазвичай містять приблизно від 1 до приблизно 400 грам і переважно приблизно від 10 до приблизно 400 грам сполуки згідно з винаходом (або комбінації) на тону корму.

Для парентерального призначення тваринам сполуки згідно з винаходом (або комбінація) можуть бути одержані у формі пасти або драже і призначатися як імплантат, зазвичай під шкірою голови або вуха тварини, у якій прагнуть підвищити нарощування пісного м'яса та покращення відношення пісного м'яса до сала.

Загалом парентеральне призначення передбачає ін'єкцію достатньої кількості сполуки згідно з винаходом (або комбінації), щоб забезпечити призначення тварині приблизно від 0,01 до приблизно 20 мг лікарської речовини/кг маси тіла/день. Переважною дозою для птиці, свиней, худоби, овець, кіз і домашніх тварин є доза приблизно від 0,05 до приблизно 10 мг лікарської речовини/кг маси тіла/день.

Пастоподібні композиції можуть бути одержані диспергуванням лікарської речовини у фармацевтично прийнятній олії, такої як арахісова олія, сезамова олія, кукурудзяна олія або подібні.

Гранули, які містять ефективну кількість сполуки згідно з винаходом, фармацевтичну композицію або комбінацію можуть бути одержані змішуванням сполуки згідно з винаходом або комбінації з розбавником, таким як карбовіск, карнуба воском і подібними, і змащувачем, таким як стеарат магнію або кальцію, який додається для покращення процесу гранулювання.

Зрозуміло, звичайно ж, що для забезпечення бажаної дози, з допомогою якої досягається підвищення нарощування пісного м'яса і покращення співвідношення пісного м'яса до сала тварині може призначатися більше, ніж одна гранула. Більше того, для підтримання необхідної кількості лікарської речовини в тілі тварини також періодично під час лікування можуть застосовуватись імплантанти.

Представлений винахід має декілька переваг, важливих для ветеринарної галузі. Цей винахід робить можливим для власників домашніх тварин або ветеринарів підвищити кількість пісного м'яса або зменшити відсоток небажаного жиру у домашніх тварин. Селекціонери, які розводять птицю, корів і свиней, зможуть за допомогою способу згідно з представленим винаходом забезпечити виведення тварин з більш пісним м'ясом, що диктуватиме вищу ціну у м'ясопереробній галузі.

Варіанти винаходу в їх конкретній реалізації ілюструються наведеними далі Прикладами. Проте, слід розуміти, що варіанти винаходу не обмежуються конкретними деталями, наведеними у цих прикладах, оскільки можливі інші варіанти, очевидні з огляду на наведений опис середньому фахівцеві у цій галузі.

Приклади

Якщо не зазначено інакше, вихідні реагенти, як правило, є реагентами, що виробляються таким виробником, як Aldrich Chemicals Co. (Мілуокі, Вісконсін), Lancaster Synthesis, Inc. (Віндхем, NH), Acros Organics (Феарлон, Нью-Джерсі), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Корнвал, Англія), Tyger Scientific (Прінстон, Нью-Джерсі) і AstraZeneca Pharmaceuticals (Лондон, Англія).

Акроніми, перераховані нижче мають наступні відповідні значення:

LiN(TMS)₂ - гексаметилдисилазид літію

PS-DIEA - діізопропілетиламін закріплений на полістиролі

AIBN - 2,2'-азобісізообутиронітрил

HOAt - 1-гідрокси-7-азабензотриазол

EDC - гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду

Загальні експериментальні процедури

Спектр ЯМР записували на Varian Unity™ 400 або 500 (який виробляється Varian Inc., Пало Альто, Каліфорнія) при кімнатній температурі при 400 і, відповідно, 500 МГц ¹H. Хімічні зсуви виражені у частинках на мільйон (δ) по відношенню до залишкового розчинника як внутрішній показник. Форми піків позначені наступним чином: с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв., квартет; м, мультиплет; ш.с, широкий синглет; д.ш.с, дуже широкий синглет; ш.м., широкий мультиплет; 2с, два синглети. У деяких випадках наведені лише показові піки ¹H ЯМР. Мас-спектр реєстрували за допомогою аналізу прямого потоку з використанням режимів сканування з позитивною і від'ємною хімічною іонізацією атмосферного тиску (APCI). Для проведення експериментів використовували мас-спектрометр Waters APCI/MS моделі ZMD, оснащений системою переробки рідини Gilson 215.

Аналіз мас-спектрометрії також проводили з використанням методики градієнту RP-BEPX для хроматографічного розділення. Визначення молекулярної маси записували за допомогою режимів сканування позитивною і негативною іонізацією електроспрею (ESI). Для проведення експериментів використовували мас-спектрометр Waters/Micromass ESI/MS моделі ZMD або LCZ, оснащений системою переробки рідини Gilson 215 і HP 1100 DAD.

У випадку описування хлор- або бром-вмісних іонів, спостерігали очікуване співвідношення інтенсивності (приблизно 3:1 для ³⁶Cl/³⁷Cl-вмісних іонів і 1:1 для ⁷⁹Br/⁸¹Br-вмісних іонів) і наведені лише дані для іону з нижчою масою. MC піки представлені для всіх прикладів.

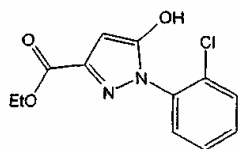
Оптичні обертання визначалися на поляриметрі PerkinElmer™ 241 (який виробляється PerkinElmer Inc., Веллслі, Мінесота) з використанням лінії натрію D (λ=589nm) при зазначеній температурі і записувалися як [α]_D^{темп}, концентрації (с=г/100мл) і розчиннику.

Колонкову хроматографію проводили на силікагелі Baker™ (40мкм, J.T. Baker, Філіпсбург, Нью-Джерсі) або Silica Gel 50 (EM Sciences™, Пббстаун, Нью-Джерсі) у скляній колонці або в колонках Biotage™ (ISC, Inc., Шелтон, Коннектикут) при низькому тиску азоту. Радіальну хроматографію проводили з використанням Chromatotron™ (Harrison Research).

Одержання основних проміжних сполук

Одержання проміжного етилового естеру 1-(2-Хлорфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (I-

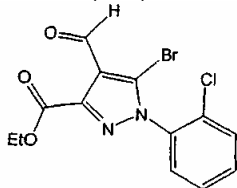
1a):



I-1a

До перемішаного розчину гідрохлориду 2-хлорфенілгідазину (22,4г) і карбонату калію (34,5г) в етанолі (250мл) додавали діетилацетилендикарбоксилат (20мл) і одержану суміш нагрівали при кипінні протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, додавали послідовно 6N хлорводневу кислоту (75мл) і воду (500мл). Реакційну суміш екстрагували за допомогою етилацетату, органічний шар промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Одержану смолу перемішували з ізопропіловим естером (250мл), одержуючи вказану в заголовку сполуку (I-1a) у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору, (23г) після фільтрування і висушування у вакуумі.

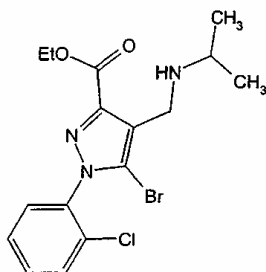
Одержання проміжного етилового естеру 5-Бром-1-(2-хлорфеніл)-4-форміл-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (I-1b):



I-1b

До перемішаного розчину етилового естеру 1-(2-хлорфеніл)-5-гідрокси-1Н-піразол-3-карбонової кислоти I-1a (18,2г) і оксидоброміду фосфору (39г) у 1,2-дихлоретані (200мл) додавали диметилформамід (10,5мл) протягом періоду 15хв. Одержану суміш нагрівали при кипінні протягом 3 годин, охолоджували, потім додавали додаткову частину оксидоброміду фосфору (98г) і продовжували нагрівати при кипінні протягом 20 годин. Реакційну суміш чорного кольору охолоджували, виливали на лід (150г) і перемішували протягом 30 хвилин. Суміш екстрагували за допомогою дихлорметану (2х), об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі з одержанням темного масла. Масло пропускали через 200г шар силікагелю, елюючи з використанням 30% суміші гексани: дихлорметан, одержуючи вказану в заголовку сполуку (I-1b) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, 8,3г.

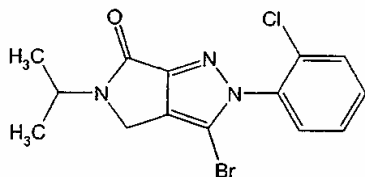
Одержання проміжного етилового естеру 5-Бром-1-(2-хлорфеніл)-4-(ізопропіламінометил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (I-1c):



I-1c

До перемішаного розчину етилового естеру 5-бром-1-(2-хлорфеніл)-4-форміл-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (2г), ізопропіламіну (0,95мл) і оцтової кислоти (0,4мл) у 1,2-дихлоретані (16мл) додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,8г) і одержану суспензію перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили в етилацетаті, промивали за допомогою насиченого водного бікарбонату натрію, насиченого сольового розчину, сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (I-1c), у вигляді масла золотистого кольору, 2,5г.

Одержання проміжної сполуки 3-Бром-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-ону (I-1d):

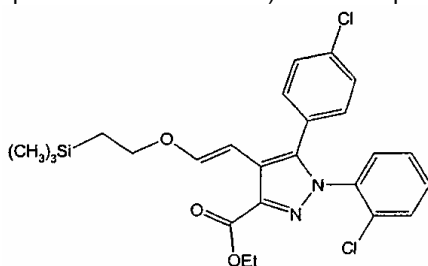


I-1d

Розчин етилового естеру 5-бром-1-(2-хлорфеніл)-4-(ізопропіламінометил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (2,2г) і 1N водного гідроксиду натрію (33мл) в етанолі (55мл) нагрівали при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, підкислювали до pH~2 за допомогою концентрованої хлорводневої кислоти і концентрували з одержанням твердої речовини у вакуумі. Тверді речовини суспендували з етанолом (50мл), фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи тверду речовину білого кольору, 2,1г.

До перемішаного розчину вищезгаданої твердої речовини (2,0г), триетиламіну (3мл) у дихлорметані (22мл) додавали циклічний ангідрид 1-пропанфосфорної кислоти (5мл 50% розчину в етилацетаті) і одержаний розчин перемішували протягом 20 годин. Реакційну суміш розводили в етилацетаті, промивали за допомогою 1N хлорводневої кислоти, насиченого водного бікарбонату натрію, насиченого сольового розчину і сушили (Na_2SO_4), одержуючи вказану в заголовку сполуку (I-1d) у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору, 2,0г.

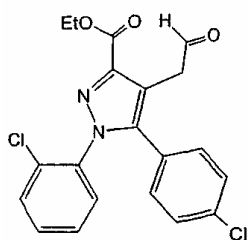
Одержання проміжного етилового естеру 5-(4-Хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-4-[2-(2-триметилсиланілетокси)вініл]Н-піразол-3-карбонової кислоти (I-3a):



I-3a

Суспензію гідриду натрію (45мг 60% у маслі) у диметилсульфоксиді (2мл) перемішували при 75°C протягом 45 хвилин охолоджували до кімнатної температури, потім додавали однією порцією хлорид (2-(триметилсиліл)етоксиметил)трифенілфосфонію (480мг) з одержанням розчину червоного кольору. Через 10 хвилин додавали краплями розчин етилового естеру 5-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-4-форміл-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (218мг) у диметилсульфоксиді (1мл) і одержаний розчин перемішували протягом 1 години. Додавали насичений водний хлорид амонію і реакційну суміш розподіляли між діетиловим етером і водою. Органічну фазу сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержуючи масло фіолетового кольору. За допомогою хроматографії на силікагелі (30% етилацетат/гексани) одержували вказану в заголовку сполуку (I-3a) у вигляді масла золотистого кольору, 210мг.

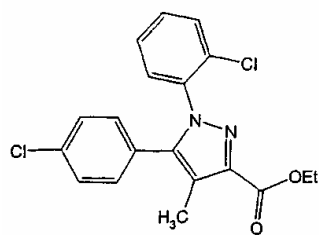
Одержання проміжного етилового естеру 5-(4-Хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-4-(2-оксоетил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (I-3b):



I-3b

Розчин етилового естеру 5-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-4-[2-(2-триметилсиланілетокси)вініл]-1Н-піразол-3-карбонової кислоти I-3a (210мг) у суміші 95:5 ацетонітрил:конц. фторводнева кислота (3мл) перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш розподіляли між насиченим водним гідрокарбонатом натрію і етилацетатом. Органічну фазу промивали за допомогою насиченого сольового розчину, сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (I-3b). яку безпосередньо використовували у наступній реакції.

Одержання проміжного етилового естеру 1-(2-Хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (I-4a):

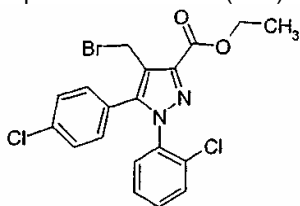


I-4a

Розчин 4-хлорпропіофенону (16,9г, 100ммоль) у діетиловому етері (20мл) додавали до розчину $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1 М розчин у ТГФ, 100мл, 100ммоль) у діетиловому етері (400мл) при -78°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 0,75 години, потім додавали краплями діетилоксалат (15мл, 110ммоль). Реакційну суміш залишали повільно нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 17 годин. Діетиловий етер видаляли під вакуумом і залишок розводили за допомогою діетилового етеру. Тверду речовину світло-жовтого кольору осаджували з розчину і збирали фільтрацією (9,9г, 36%). Цю тверду речовину, що використовувалася без подальшого очищення, розчиняли в ізопропіловому спирті (200мл) і додавали 2-хлорфенілгідрозин (5,9г, 36,1ммоль) і конц. H_2SO_4 (0,4мл). Реакційну суміш нагрівали при кипінні протягом 17 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додавали NaHCO_3 (1г). Реакційну суміш концентрували під вакуумом. Залишок розводили за допомогою EtOAc і органічний розчин промивали за допомогою насиченого водного NaHCO_3 і насиченого водного NaCl , сушили, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з

циклогексаном, з одержанням I-4a у вигляді твердої речовини кремового кольору (9,5г, 25%): +ХІАТ МС (М+1) 375,0.

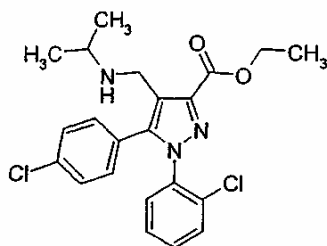
Одержання проміжного етилового естеру 4-Бромметил-1-(2-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (I-4b):



I-4b

Суміш етилового естеру 1-(2-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-4-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти 1-4a (2,8г, 7,46ммоль), N-бромсукциніміду (1,6г, 8,95ммоль), AIBN (245мг, 1,49ммоль) у CCl₄ (60мл) нагрівали при кипінні протягом 17 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували для видалення будь-яких твердих речовин і концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищували за допомогою хроматографії на силікагелі (Flash 40) з використанням градієнтного розчинника від 10% EtOAc/гексани до 20% EtOAc/гексани, з одержанням цільового продукту (I-4b) у вигляді аморфної твердої речовини (2,2г, 64%): +ХІАТ МС (М+1) 455,0.

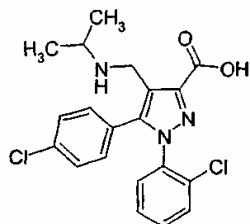
Одержання проміжного етилового естеру 1-(2-Хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-4-(ізопропіламінометил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (I-4c):



I-4c

Суміш етилового естеру 4-бромметил-1-(2-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти I-4b (200мг, 0,44ммоль), ізопропіламіну (26мг, 0,44ммоль), K₂CO₃ (182мг, 1,32ммоль) у CH₃CN (5мл) перемішували протягом 17 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували для видалення нерозчинного матеріалу і концентрували під вакуумом. Залишок розводили за допомогою EtOAc і органічний розчин промивали за допомогою H₂O і насиченого водного NaCl, сушили і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії на SiO₂-гелі, використовуючи градієнтний розчинник від 20% EtOAc/гексани до 75% EtOAc/гексани, з одержанням продукту (I-4c) у вигляді аморфної твердої речовини (40мг, 21%): +ХІАТ МС (М+1) 432,2.

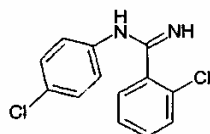
Одержання проміжної сполуки 1-(2-Хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-4-(ізопропіламінометил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (I-4d):



I-4d

Розчин етилового естеру 1-(2-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-4-(ізопропіламінометил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти I-4c (32мг, 0,074ммоль) у 1:4 розчині 1М KOH/EtOH (10мл) перемішували при 50°C протягом 6 годин і при 37°C протягом 72 годин. Реакційну суміш обробляли за допомогою конц. HCl, доки показник рН розчину не досягав приблизно 1 і потім концентрували у вакуумі. Залишок розводили за допомогою EtOH і фільтрували. Фільтрат концентрували під вакуумом, одержуючи I-4a у вигляді твердої речовини білого кольору (40мг, 100%): +ХІАТ МС (М+1), 404,1.

Одержання проміжної сполуки 2-Хлор-N-(4-хлорфеніл)бензамідину (I-5a):

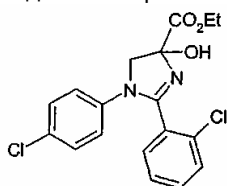


I-5a

Триметилалюміній (2М у гексанах, 100мл, 200ммоль) додавали краплями до розчину 4-хлорфеніламіну (18,2г, 143ммоль) у толуолі (550мл) у N₂ атмосфері при 0°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3,5 годин. Додавали розчин 2-хлорбензонітрилу (23,6г, 171ммоль) у

толуолі (140мл) і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом періоду 17 годин, протягом якого суміш ставала гомогенною. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури і виливали на суспензію силікагелю в СНCl₃/MeOH (2:1). Після фільтрації осад промивали за допомогою суміші СН₂Cl₂/MeOH (2:1). Об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі і твердий залишок жовтого кольору розтирали з сумішшю гексани/етер (2:1). Продукт I-5a (25,1г, 66%) використовували в наступній реакції без подальшого очищення.

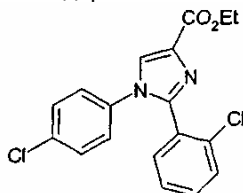
Одержання проміжного етилового естеру 1-(4-Хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-4-гідрокси-4,5-дигідро-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5b):



I-5b

Суміш 2-хлор-N-(4-хлорфеніл)-бензамідину (I-5a), 25,1г, 95ммоль) і NaHCO₃ (84г, 189ммоль) у 2-пропанолі (473мл) обробляли за допомогою етилового естеру 3-бром-2-оксопропіонової кислоти (14,3мл, 22г, 113ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 17 годин. Після охолодження до кімнатної температури, розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розводили за допомогою СН₂Cl₂ і органічний розчин промивали за допомогою H₂O, сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі, з одержанням продукту, етилового естеру 1-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-4-гідрокси-4,5-дигідро-1 Н-імідазол-4-карбонової кислоти I-5b, у вигляді залишку темно-червоного кольору (36г).

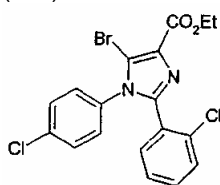
Одержання етилового естеру 1-(4-Хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5c):



I-5c

Неочищений етиловий естер 1-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-4-гідрокси-4,5-дигідро-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5b, 36г, 94,7ммоль), одержаний з попередньої стадії і моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (4,5г, 24ммоль) у толуолі (630мл) нагрівали при кипінні протягом 17 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок переносили у СН₂Cl₂ і органічний розчин промивали за допомогою H₂O, насиченого водного NaHCO₃ і насиченого водного NaCl, сушили над MgSO₄ і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищували фільтрацією за допомогою шару силікагелю, використовуючи градієнт суміші від 2% EtOAc/CH₂Cl₂ до 10% EtOAc/CH₂Cl₂. Фракції, що містять продукт, концентрували і маслоподібний залишок розводили за допомогою суміші 1:3 EtOAc/гексани (200мл). Через 1 годину, тверду речовину осаджували з розчину і збирали фільтрацією з одержанням етилового естеру 1-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти I-5c (18,63г, 69,7%).

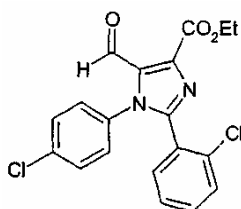
Одержання етилового естеру 5-Бром-1-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-1 Н-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5d):



I-5d

Бром (3,6мл, 0,07моль) додавали до розчину етилового естеру 1-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5c, 3,6г, 0,01моль) у льодяній оцтовій кислоті (50мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 17 годин, виливали на воду з льодом і обробляли за допомогою 25% водного NaOH, доки оранжевий розчин не перетворювався на розчин жовтого кольору. Водний розчин екстрагували за допомогою СН₂Cl₂ (3х) і об'єднані екстракти сушили і концентрували у вакуумі, з одержанням цільової сполуки I-5d у вигляді масла (4,7г): +XIAT MC (M+1) 441,1 ¹H ЯМР (CD₃Cl) δ 1,41 (3H, т), 4,43 (2H, кв.), 7,08-7,12 (2H, м), 7,20-7,40 (7H, м).

Одержання проміжного етилового естеру 1-(4-Хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-Форміл-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5e):



I-5e

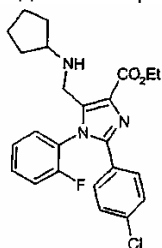
До розчину етилового естеру 5-бром-1-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5d, 4,4г, 0,01ммоль) у безводному ТГФ (100мл) і у N₂ атмосфері при -78°C повільно додавали трет-бутиллітій (13мл 1,7М розчин у пентані, 0,22ммоль). Через 1 годину при -78°C, додавали краплями DMF (7,7мл, 0,1ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 2,5 годин, гасили за допомогою насиченого водного NH₄Cl (10мл), залишали повільно нагріватися до кімнатної температури і зрештою виливали в насичений водний NaCl. Водний розчин екстрагували за допомогою Et₂O (3х) і об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищували за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнтний розчинник від 1:3 EtOAc/гексани до 1:1 EtOAc/гексани, з одержанням цільового продукту I-5e у вигляді аморфної склоподібної речовини блідо-жовтого кольору (2,0г): +XІАТ МС (М+1) 389,2; ¹H ЯМР (CD₂Cl₂) δ 1,41 (3H, т), 4,45 (2H, кв.), 7,09-7,14 (2H, м), 7,24-7,39 (7H, м), 10,50 (1H, с).

Наступні дві проміжних сполуки одержували, використовуючи методику, аналогічну вищеописаній для синтезу етилового естеру 1-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-форміл-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5e):

етиловий естер 2-(4-хлорфеніл)-1-(2-фторфеніл)-5-форміл-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5e-2);

етиловий естер 2-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-форміл-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5e-3).

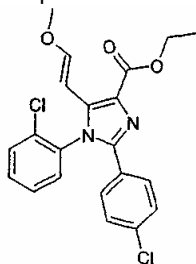
Одержання проміжного етилового естеру 2-(4-Хлорфеніл)-5-циклопентиламінометил-1-(2-Фторфеніл)-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5f):



I-5f

Розчин етилового естеру 2-(4-хлорфеніл)-1-(2-фторфеніл)-5-форміл-1H-імідазол-4-карбонової кислоти I-5e-2 (1000мг, 2,68ммоль), циклопентиламіну (251мг, 2,95ммоль), NaBH(OAc)₃ (796мг, 3,76ммоль) у дихлоретані перемішували протягом 17 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розводили за допомогою CHCl₃. Органічний розчин промивали за допомогою насиченого водного NaHCO₃ і насиченого водного NaCl, сушили і концентрували під вакуумом. Неочищений залишок очищували хроматографією на SiO₂-гелі (Flash 40s), з використанням градієнтного розчинника від 30% EtOAc/гексани до 80% EtOAc/гексани, з одержанням цільового продукту (I-5f) у вигляді жовтого масла (680мг, 57%): +XІАТ МС (М+1) 442,2.

Одержання проміжного етилового естеру 2-(4-Хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-(2-метоксивініл)-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5g):

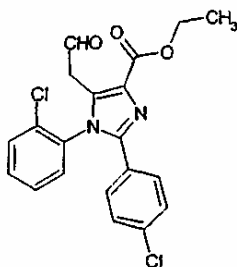


I-5g

До розчину хлориду (метоксиметил)трифенілфосфонію (533мг, 1,55ммоль) у ТГФ (10мл) при 0°C додавали гексаметилдисилазид літію (1,55мл, 1М розчин, 1,55ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 0,5 години і охолоджували до -78°C. Розчин етилового естеру 2-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-форміл-1H-імідазол-4-карбонової кислоти I-5e (408мг, 1,05ммоль) у ТГФ (5мл) повільно додавали за допомогою канюлі. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 5хв., потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Реакційну суміш гасили за допомогою H₂O і розводили за допомогою EtOAc. Органічний розчин відділяли і водний шар екстрагували один раз за допомогою EtOAc. Об'єднані екстракти EtOAc промивали за допомогою насиченого водного NaCl, сушили і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищували на хроматотроні з 4мм шарами з використанням суміші 1:1 ЕЮАс/гексани, з одержанням продукту (I-5g) у вигляді двох ізомерних сполук (148мг, 34% і 157мг, 36%): +XІАТ МС (М+1) 417,2.

Одержання проміжного етилового естеру 2-(4-Хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-(2-оксоетил)-1H-імідазол-4-

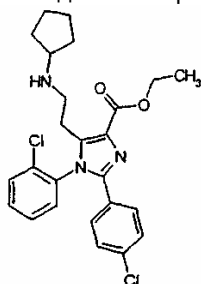
карбонової кислоти (I-5h):



I-5h

Розчин етилового естеру 2-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-(2-метоксивініл)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5g) (275мг, 0,659ммоль) і H_2SO_4 (200мкл) у 5:1 ТГФ/ H_2O (18мл) нагрівали при 70°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і обробляли за допомогою 1М K_2CO_3 до досягнення показника рН реакційної суміші ~ 6 . Водний розчин екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 і об'єднані органічні екстракти промивали за допомогою насиченого водного NaCl , сушили і концентрували у вакуумі, з одержанням суміші вихідного матеріалу і продукту (I-5h): +ХІАТ МС (М+1) 403,3.

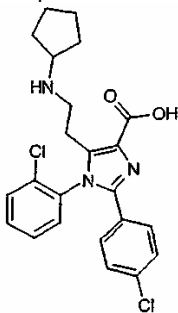
Одержання проміжного етилового естеру 2-(4-Хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-(2-циклопентиламіноетил)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5i):



I-5i

Триацетоксиборогідрид натрію (32мг, 0,152ммоль) додавали до розчину етилового естеру 2-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-(2-оксоетил)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти I-5h (34мг, 0,084ммоль), циклопентиламіну (12мкл, 0,118ммоль) і оцтової кислоти (5мкл, 0,09ммоль) в 1,2-дихлоретані (2мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили за допомогою 1N NaOH екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 (3х). Об'єднані CH_2Cl_2 екстракти промивали за допомогою насиченого водного NaCl , сушили і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищували використовуючи хроматотрон з 1мм шарами з використанням 100% ЕЮАс з одержанням I-5i у вигляді безбарвного масла (22мг): +ХІАТ МС(М+1) 472,2.

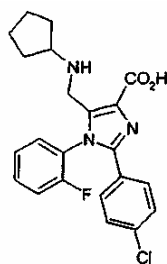
Одержання проміжної сполуки 2-(4-Хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-(2-циклопентиламіноетил)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти I-5j



I-5j

До розчину 2-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-(2-циклопентиламіноетил)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти I-5i (22мг, 0,46ммоль) в абсолютному EtOH (2мл) додавали 1N KOH (500мкл). Реакційну суміш нагрівали до 85°C протягом 4 годин і потім концентрували до одержання чверті первісного обсягу фракції. Показник рН розчину доводили до приблизно 3,5, використовуючи 10% HCl . Водний розчин етанолу концентрували до сухого залишку, з одержанням I-5j у вигляді твердої речовини (20мг): +ХІАТ МС (М+1) 444,4.

Одержання проміжної сполуки 2-(4-Хлорфеніл)-5-циклопентиламінометил-1-(2-фторфеніл)-1 Н-імідазол-4-карбонової кислоти (I-5k):



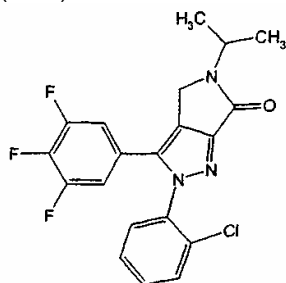
1-5k

Розчин етилового естеру 2-(4-хлорфеніл)-5-циклопентиламінометил-1-(2-фторфенілі)-1H-імідазол-4-карбонової кислоти 1-5f (1,2г, 2,68ммоль) у 1:2 1М КОН/ТГФ перемішували при 55°C протягом 17 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом і підкислювали до рН~1 за допомогою концентрованої хлорводневої кислоти. Залишок суспендовали у EtOH і фільтрували для видалення KCl. Фільтрат концентрували під вакуумом, з одержанням 1-5k у вигляді твердої речовини кремового кольору (1,26г, 97%): +XlAT MC (M+1) 414,0.

Приклад 1 ілюструє одержання сполук представленого винаходу, де А означає азот, В означає вуглець і Х означає зв'язок.

Приклад 1

Одержання 2-(2-Хлорфеніл)-5-ізопропіл-3-(3,4,5-трифторфеніл)-4,5-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піразол-6-ону (1A-1)

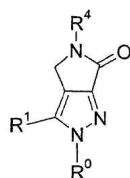


1A-1

Промитий азотом розчин 3-бром-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піразол-6-ону 1-1d (100мг), фторид цезію (85мг), 3,4,5-трифторфенілборної кислоти (74мг) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (32мг) у 1,2-диметоксиетані (1мл) перемішували у герметичній пробірці при 80°C протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували і розділяли між етилацетат/вода, органічну фазу сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі, одержуючи масло. За допомогою зворотнофазної препаративної ВЕРХ (градієнт від 40% до 100% ацетонітрил:0,01% водний гідроксид амонію) одержували вказану в заголовку сполуку (1A-1) у вигляді піни кремового кольору, 19мг. ¹H ЯМР у CDCl₃ (млн. ч.): δ 7,6-7,4 (м, 4H), 6,78-6,65 (м, 2H), 4,76-4,64 (м, 1H), 4,40 (ш с, 2H), 1,36 (д, 6H); МС (РХМС) m/z=406,3 (M+1)⁺.

Сполуки, перелічені у Таблиці 1 нижче, були одержані з використанням методик, аналогічних описаним для синтезу Сполуки 1A-1 з використанням придатних вихідних реагентів, які можуть бути придбані у виробників, одержані з використанням методик, добре відомих фахівцям у цій галузі, або одержані подібно до методик, описаних для інших проміжних сполук.

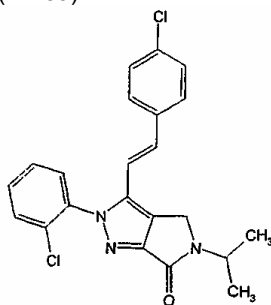
Таблиця 1



Приклад No.	R ⁰	R ¹	R ⁴	PXMC m/z (M+1) ⁺
1A-2	2-хлорфеніл	2-хлорфеніл	-CH(CH ₃) ₂	386,3
1A-3	2-хлорфеніл	4-(метоксиметил)феніл	-CH(CH ₃) ₂	396,4
1A-4	2-хлорфеніл	2-фторфеніл	-CH(CH ₃) ₂	370,3
1A-5	2-хлорфеніл	2-метоксипіридил-5-іл	-CH(CH ₃) ₂	383,4
1A-6	2-хлорфеніл	3-хлор-4-фторфеніл	-CH(CH ₃) ₂	404,2
1A-7	2-хлорфеніл	4-фтор-3-метилфеніл	-CH(CH ₃) ₂	384,3
1A-8	2-хлорфеніл	вініл	-CH(CH ₃) ₂	302,3
1A-9	2-хлорфеніл	4-(трифторметил)феніл	2,2,2-трифторетил	460,4
1A-10	2-хлорфеніл	4-(трифторметил)феніл	ізопропіл	420,4
1A-11	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл	етил	372,4
1A-12	2-хлорфеніл	2-хлорфеніл	ізопропіл	386,3
1A-13	2-хлорфеніл	4-(метоксиметил)феніл	ізопропіл	396,4
1A-14	2-хлорфеніл	2-фторфеніл	ізопропіл	370,3
1A-15	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл	2-фторетил	390,3
1A-16	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл	2,2-дифторетил	408,1
1A-17	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл	2,2,2-трифторетил	426,3
1A-18	2-хлорфеніл	4-етоксифеніл	t-бутил	410,4
1A-19	2-хлорфеніл	4-етоксифеніл	i-бутил	410,4
1A-20	2-хлорфеніл	4-етоксифеніл	етил	382,4
1A-21	2-хлорфеніл	4-етоксифеніл	ізопропіл	396,4
1A-22	2-хлорфеніл	4-етоксифеніл	2,2,2-трифторетил	436,4
1A-23	2-хлорфеніл	4-етилфеніл	t-бутил	394,5
1A-24	2-хлорфеніл	4-етилфеніл	i-бутил	394,5

Приклад No.	R ⁰	R ¹	R ⁴	PXMC m/z (M+1) ⁺
1A-25	2-хлорфеніл	4-етилфеніл	етил	366,4
1A-26	2-хлорфеніл	4-етилфеніл	ізопропіл	380,4
1A-27	2-хлорфеніл	4-етилфеніл	2,2,2-трифторетил	420,4
1A-28	2-хлорфеніл	4-етилфеніл	2,2-дифторпропіл	416,5
1A-29	2-хлорфеніл	4-ізопропоксифеніл	t-бутил	424,3
1A-30	2-хлорфеніл	4-ізопропоксифеніл	i-бутил	424,3
1A-31	2-хлорфеніл	4-ізопропоксифеніл	етил	396,2
1A-32	2-хлорфеніл	4-ізопропоксифеніл	ізопропіл	410,2
1A-33	2-хлорфеніл	4-ізопропоксифеніл	2,2,2-трифторетил	450,2
1A-34	2-хлорфеніл	4-ізопропоксифеніл	2,2-дифторпропіл	446,3
1A-35	2-хлорфеніл	4-t-бутилфеніл	2,2,2-трифторетил	448,5
1A-36	2-хлорфеніл	4-t-бутилфеніл	2,2-дифторпропіл	444,5
1A-37	2-хлорфеніл	4-i-пропілфеніл	2,2,2-трифторетил	434,5
1A-38	2-хлорфеніл	4-i-пропілфеніл	2,2-дифторпропіл	430,5

Одержання 2-(2-Хлорфеніл)-3-[2-(4-хлорфеніл)вініл]-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піразол-6-ону (1A-39):



1A-39

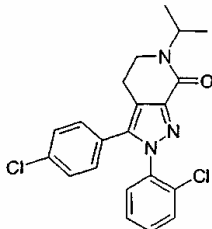
Перемішуваний розчин 2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-3-вініл-4,5-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піразол-6-ону 1A-8

(42мг), ацетату паладію (3мг) і 4-хлорйодобензолу (300мг) перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували і хроматографували на силікагелі (градієнт від 30% до 60% етилацетат/гексани), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1A-39), 44мг. ^1H ЯМР у $\text{d}_6\text{-DMSO}$ (млн. ч.): δ 7,78 (д, 1H), 7,63-7,38 (м, 5H), 7,13 (д, 1H), 6,61 (д, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,40 (м, 1H), 1,23 (д, 6H); МС (РХМС) $m/z=412,3$ ($M+1$) $^+$.

Приклад 2 ілюструє одержання сполук згідно з винаходом, де А означає азот, В означає вуглець і Х означає $-\text{C}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})-$.

Приклад 2

Одержання 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-6-ізопропіл-2,4,5,6-тетрагідропіразоло[3,4-с]піридин-7-ону (2A-1):



2A-1

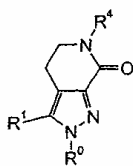
До перемішаного розчину I-3b (157мг), ізопропіламіну (66мл), оцтової кислоти (27мл) у 1,2-дихлоретані (0,5мл) додавали триацетоксиборогідрид натрію (124мг). Через 1,5 години, реакційну суміш розводили в етилацетаті, промивали за допомогою насиченого водного бікарбонату натрію, насиченого сольового розчину, сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі, одержуючи піну золотистого кольору, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.




Продукт вищезгаданої стадії і 1N водний гідроксид натрію (2,5мл) нагрівали при 50°C протягом 2,5 годин. Реакційний розчин охолоджували, підкислювали до $\text{pH} \sim 2$ за допомогою концентрованої хлорводневої кислоти і концентрували у вакуумі. Одержаний твердий залишок суспендували з етанолом (10мл), фільтрували, тверді речовини промивали за допомогою етанолу і об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі, одержуючи тверду речовину білого кольору, яку використовували у наступній стадії без подальшого очищення.

До перемішаного розчину вищезгаданої твердої речовини, одержаної у вищезгаданій стадії, триетиламіну (0,2мл) у дихлорметані (3мл) додавали циклічний ангідрид 1-пропанфосфорної кислоти (0,34мл 50% розчину в етилацетаті) і одержаний розчин перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою етилацетату, промивали за допомогою 1N хлорводневої кислоти, насиченого водного бікарбонату натрію, насиченого сольового розчину і сушили (Na_2SO_4), одержуючи масло золотистого кольору. За допомогою хроматографії на силікагелі (60% етилацетат / гексани) одержували вказану в заголовку сполуку (2A-1) у вигляді твердої речовини білого кольору, 103мг. ^1H ЯМР у CDCl_3 (млн. ч.): δ 7,50-7,23 (м, 6H), 7,03 (д, 2H), 5,17 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 2,84 (ш с, 2H), 1,20 (д, 6H); мс (РХМС) $m/z=400,3$ ($M+1$) $^+$.

Сполуки, перелічені у Таблиці 2 нижче, були одержані з використанням методик, аналогічних описаним для синтезу Сполуки 2A-1 з використанням придатних вихідних реагентів, які можуть бути придбані у виробників, одержані з використанням методик, добре відомих фахівцям у цій галузі, або одержані подібно до методик, описаних для інших проміжних сполук.

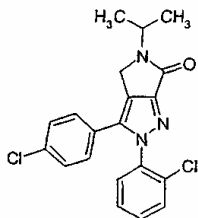
Таблиця 2



Приклад No.	R ⁰	R ¹	R ⁴	РХМС m/z (M+1) ⁺
2A-2	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл	2,2,2-трифторетил	440,2
2A-3	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл	2,2-дифторетил	422,3
2A-4	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл	2-фторетил	404,3
2A-5	2-хлорфеніл	4-(трифторметил)феніл	Ізопропіл	434,4
2A-6	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл	етил	386,4
2A-7	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл		426,4
2A-8	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл		412,4
2A-9	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл	t-бутил	414,4
2A-10	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл	i-бутил	414,4
2A-11	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл	2,2-дифторпропіл	436,3
2A-12	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл		454,5
2A-13	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл	2-метокси-2-метилпропіл	444,4
2A-14	2-хлорфеніл	4-етилфеніл	2,2-дифторпропіл	430,5
2A-15	2-хлорфеніл	4-етилфеніл	ізопропіл	394,5
2A-16	2-хлорфеніл	4-етилфеніл	t-бутил	408,5
2A-17	2-хлорфеніл	4-етилфеніл	i-бутил	408,4
2A-18	2-хлорфеніл	4-етилфеніл	2,2,2-трифторетил	434,4
2A-19	2-хлорфеніл	4-етилфеніл	етил	380,4
2A-20	2-хлорфеніл	4-ізопропілфеніл	2,2-дифторпропіл	444,5
2A-21	2-хлорфеніл	4-ізопропілфеніл	2,2,2-трифторетил	448,5
2A-22	2-метилфеніл	4-хлорфеніл	2,2,2-трифторетил	420,4
2A-23	2-метилфеніл	4-хлорфеніл	2,2-дифторпропіл	416,4

Приклад 3

Одержання 3-(4-Хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-ону (3A-1):

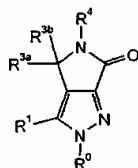


3A-1

Суміш 1-(2-хлорфеніл)-5-(4-хлорфеніл)-4-(ізопропіламінометил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти I-4d (40мг, 0,074ммоль), EDC (28мг, 0,148ммоль), HOAt (20мг, 0,148ммоль) і триетиламіну (0,02мл, 0,148ммоль) у CH₂Cl₂ (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш промивали за допомогою насиченого водного NaHCO₃, насиченого водного NaCl, сушили і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок розводили за допомогою циклогексану і перемішували протягом 17 годин. Тверду речовину осаджували з розчину і збирали фільтрацією, з одержанням 3A-1 (11мг, 38%): +ХІАТ МС (M+1) 386,1; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,50-7,38 (м, 4H), 7,26 (д, 2H, J=9,6Гц), 7,06 (д, 2H), 4,69 (м, 1 H), 1,3 (Д, 6H, J=6,65Гц).

Сполуки, перелічені у Таблиці 3 нижче, були одержані з використанням методик, аналогічних описаним для синтезу Сполуки 3A-1 з використанням придатних вихідних реагентів, які можуть бути придбані у виробників, одержані з використанням методик, добре відомих фахівцям у цій галузі, або одержані подібно до методик, описаних для інших проміжних сполук.

Таблица 3

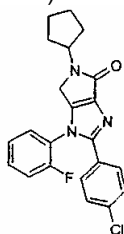


Приклад No.	R ⁰	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	+XIAT MC (M+1)
3A-2	2-хлор-феніл	4-метокси-феніл	H	H		408,2
3A-3	2-хлор-феніл	4-метокси-феніл	H	H		422,4
3A-4	2-хлор-феніл	4-хлор-феніл	H	H		400,0
3A-5	2-хлор-феніл	4-хлор-феніл	H	H		398,2
3A-6	2-хлор-феніл	4-хлор-феніл	H	H		412,3
3A-7	2,4-дихлор-феніл	4-хлор-феніл	H	H		420,0
3A-8	2,4-дихлор-феніл	4-хлор-феніл	H	H		434,1
3A-9	4-хлор-феніл	2-хлор-феніл	H	H		386,1
3A-10	4-хлор-феніл	2-хлор-феніл	H	H		412,4
3A-11	4-хлор-феніл	2-хлор-феніл	H	H		426,4
3A-12	4-хлор-феніл	2-хлор-феніл	H	H		438,1
3A-13	4-хлор-феніл	2-фтор-феніл	H	H		396,4
3A-14	4-хлор-феніл	2-фтор-феніл	H	H		410,5
3A-15	4-хлор-феніл	2-хлор-феніл	H	H		427,3
3A-16	2-хлор-феніл	4-хлор-феніл	H	H		427,3 (M+1 -Boc)
3A-17	4-хлор-феніл	2-хлор-феніл	H	H		527,1
3A-18	4-хлор-феніл	2-хлор-феніл	H	H		513,1

Приклад 4 ілюструє одержання сполук представленого винаходу, де А означає вуглець, В означає азот (похідні імідазолу) і Х означає зв'язок.

Приклад 4

Одержання 2-(4-Хлорфеніл)-5-циклопентил-1-(2-фторфеніл)-5,6-дигідро-1Н-піроло[3,4-*d*]імідазол-4-ону (4A-1):

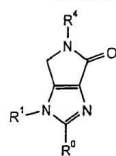


4A-1

Суміш 2-(4-хлорфеніл)-5-циклопентиламінометил-1-(2-фторфеніл)-1Н-імідазол-4-карбонової кислоти I-5k (1,2г, 2,59ммоль), EDC (994мг, 5,18ммоль), HOAt (704мг, 5,18ммоль) і триетиламіну (1,1мл, 7,76ммоль) у CH₂Cl₂ (200мл) перемішували протягом 17 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш промивали за допомогою насиченого водного NaHCO₃ і насиченого водного NaCl, сушили і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищували за допомогою хроматографії на SiO₂-гелі, використовуючи градієнт розчинника від 30% EtOAc/гексани до 60% EtOAc/гексани, з одержанням 4A-1 у вигляді твердої речовини білого кольору (752мг, 73%): +XIAT MC (M+1) 396,2; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,61-7,59 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 6H), 4,60 (м, 1 H), 4,50 (с, 2H), 2,0 (м, 2H), 1,8-1,65 (м, 6H).

Сполуки, перелічені у Таблиці 4 нижче, були одержані з використанням методик, аналогічних описаним для синтезу Сполуки 4A-1 з використанням придатних вихідних реагентів, які можуть бути придбані у виробників, одержані з використанням методик, добре відомих фахівцям у цій галузі, або одержані подібно до методик, описаних для інших проміжних сполук. Нижченаведені сполуки спочатку виділяли як вільні основи і, як правило, перетворювали на їх відповідні гідрохлоридні солі для тестування *in vivo* (якщо тестування проводиться *in vivo*).

Таблиця 4

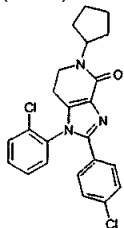


Приклад No.	R ⁰	R ¹	R	+ES MS (M+1)
4A-2	4-хлорфеніл	2,4-дихлорфеніл		446,0
4A-3	4-хлорфеніл	2,4-дихлорфеніл		460,0
4A-4	4-хлорфеніл	2,4-дихлорфеніл	-CH ₂ CF ₃	460,0
4A-5	4-хлорфеніл	2-хлорфеніл		386,3
4A-6	4-хлорфеніл	2-хлорфеніл		412,2
4A-7	4-хлорфеніл	2-хлорфеніл		426,0
4A-8	4-хлорфеніл	2-фторфеніл		410,2
4A-9	4-хлорфеніл	2-фторфеніл		424,3
4A-10	4-фторфеніл	2-фторфеніл		380,2
4A-11	4-фторфеніл	2-хлорфеніл		396,2
4A-12	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл		412,2
4A-13	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл		426,2
4A-14	2,4-дихлорфеніл	4-хлорфеніл		460,2

Приклад 5 ілюструє одержання сполук представленого винаходу, де А означає вуглець, В означає азот і Х означає -C(R^{2a})(R^{2b})-.

Приклад 5

Одержання 2-(4-Хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-циклопентил-1,5,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридин-4-ону (5A-1):



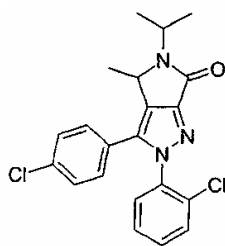
5A-1

Суміш 2-(4-хлорфеніл)-1-(2-хлорфеніл)-5-(2-циклопентиламіноетил)-1H-імідазол-4-карбонової кислоти I-5j (20мг, 0,046ммоль), EDC (19мг, 0,1ммоль), HOAt (13мг, 0,1ммоль) і триетиламіну (14мкл, 0,1ммоль) у 1,2-дихлоретані (20мл) перемішували протягом 17 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш промивали за допомогою насиченого водного NaHCO₃ і водний бікарбонатний розчин повторно екстрагували один раз за допомогою CH₂Cl₂. Об'єднані CH₂Cl₂ екстракти сушили і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в діетиловому етері (1мл) і додавали декілька крапель 4М HCl у діоксані. Органічний розчин декантували і додавали додатковий етер. Суміш перемішували протягом декількох хвилин і розчинник знову декантували. Залишок сушили під вакуумом, з одержанням цільового продукту 5A-1 у вигляді безбарвної твердої речовини: +XIAT MC (M+1) 426,3; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,62-7,57 (м, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 5,16-5,06 (м, 1H), 3,56-3,50 (м, 2H), 3,26-3,17 (м, 2H), 2,71-2,56 (м, 2H), 1,92-1,83 (м, 2H), 1,76-1,46 (м, 4H).

Приклад 6 ілюструє одержання сполук представленого винаходу, де А означає азот, В означає вуглець, Х означає зв'язок і R^{3a}, R^{3b} є воднем, алкілом і арилалкілом.

Приклад 6

Одержання 3-(4-Хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4-метил-4,5-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піразол-6-ону (6A-1)

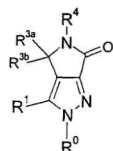


6A-1

До розчину 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-ону 3А-1 (19мг, 0,05ммоль) у ТГФ (0,5мл) при -78°С додавали LiHMDSi (55мкл, 0,055ммоль). Одержували розчин насиченого синьо-чорного кольору. Реакційну суміш перемішували протягом 0,17 години і потім додавали краплями йодметан (4,4мкл, 0,07ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78°С протягом 0,25 години (поки не утворювався жовтий колір) і при кімнатній температурі протягом 2 годин, гасили за допомогою насиченого водного NH₄Cl і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний розчин промивали за допомогою насиченого водного NaCl, сушили і концентрували у вакуумі. Залишок очищували на хроматроні з 1мм шарами, використовуючи розчин 1:1 EtOAc/гексан, з одержанням 6А-1 у вигляді твердої речовини білого кольору (3,2мг, 14%); +ES MC (M+1) 400,3; ¹H ЯМР; (CDCl₃): δ 7,4-7,3 (м, 4Н), 7,28-7,24 (м, 2Н), 7,1-7,06 (м, 2Н), 4,84-4,77 (м, 1Н), 4,37-4,27 (м, 1Н), 1,48-1,4 (м, 9Н).

Сполуки, перелічені у Таблиці 6 нижче, були одержані з використанням методик, аналогічних описаним для синтезу Сполуки 6А-1 з використанням придатних вихідних реагентів, які можуть бути придбані у виробників, одержані з використанням методик, добре відомих фахівцям у цій галузі, або одержані подібно до методик, описаних для інших проміжних сполук.

Таблиця 6

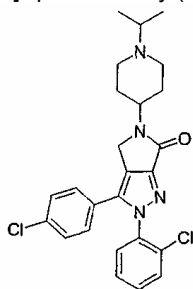


Приклад No.	R ⁰	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	+ES MC (M+H)
6A-2	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл		H		476,3
6A-3	2-хлорфеніл	4-хлорфеніл				566,4

Приклад 7 ілюструє одержання сполук представленого винаходу, де А означає азот, В означає вуглець, Х означає зв'язок і R⁴ означає піролідин-3-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл.

Приклад 7

Одержання 3-(4-Хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-(1-ізопропілпіперидин-4-іл)-4,5-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піразол-6-ону (7А-1)



7A-1

Розчин трет-бутилового естеру 4-[3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-6-оксо-2,6-дигідро-4Н-піроло[3,4-с]піразол-5-іл]піперидин-1-карбонової кислоти 3А-17 (80мг, 0,152ммоль) у 1:5 конц. HCl/EtOH (6мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, з одержанням твердої речовини білого кольору.

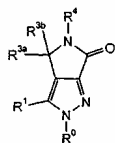
Суміш продукту, отриманого з попереднього стадії (30мг, 0,065ммоль), 2-бромпропану (24мг, 0,194ммоль), K₂CO₃ (45мг, 0,323ммоль) у DMF (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш розводили за допомогою EtOAc і промивали за допомогою H₂O і насиченого водного NaCl, сушили і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок азетропували один раз з гептаном для видалення залишкового DMF і очищували за допомогою хроматографії на SiO₂-гелі, використовуючи 5% Et₂NH/EtOAc, з одержанням масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,62-7,45 (м, 4Н), 7,39-7,32 (д, 2Н), 7,23-7,2 (д, 2Н), 4,60 (с, 2Н), 4,18 (м, 1Н), 3,10-3,03 (м, 1Н), 1,96-1,90 (м, 4Н), 1,30-1,25 (м, 4Н), 1,09-1,07 (д, 6Н).

Продукт з вищезгаданої реакції перемішували в 4М HCl/діоксан (1мл) протягом 0,25 години і концентрували під вакуумом, з одержанням 7А-1 у вигляді аморфної твердої речовини (2мг, 6%).

Сполуки, перелічені у Таблиці 7 нижче, були одержані з використанням методик, аналогічних описаним для синтезу Сполуки 7А-1 з використанням придатних вихідних реагентів, які можуть бути придбані у

виробників, одержані з використанням методик, добре відомих фахівцям у цій галузі, або одержані подібно до методик, описаних для інших проміжних сполук. Нижченаведені сполуки спочатку виділяли як вільні основи і, як правило, перетворювали на їх відповідні гідрохлоридні солі для тестування *in vivo* (якщо тестування проводили *in vivo*).

Таблиця 7



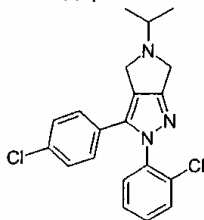
Приклад No.	R ⁰	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	+ES MC (M+H)
7A-2	4-хлорфеніл	2-хлорфеніл	H	H		469,2
7A-3	4-хлорфеніл	2-хлорфеніл	H	H		455,2

Приклад No.	R ⁰	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	+ES MC (M+H)
7A-4	4-хлорфеніл	2-хлорфеніл	H	H		469,1
7A-5	4-хлорфеніл	2-хлорфеніл	H	H		455,1
7A-6	4-хлорфеніл	2-хлорфеніл	H	H		455,3

Приклад 8 ілюструє одержання сполук представленого винаходу, що мають Формулу (II) або (IV).

Приклад 8

Одержання 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-2,4,5,6-тетрагідропіроло[3,4-с]піразолу (8A-1):

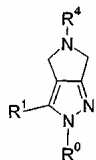


8A-1

Розчин 3-(4-хлорфеніл)-2-(2-хлорфеніл)-5-ізопропіл-4,5-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піразол-6-ону 3A-1 (7мг, 0,018ммоль) і $\text{BH}_3 \cdot \text{TGF}$ (166мл, 166ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і при 50°C протягом 17 годин. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, додавали MeOH (5мл). Реакційну суміш нагрівали при кипінні 2 годин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розводили за допомогою 4M HCl/діоксани (1мл) і концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли у CH_2Cl_2 і додавали гексани до утворення осаду 8A-1 у вигляді безбарвної твердої речовини (2мг, 27%): +ХІАТ МС (M+H) 372,5; ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 7,59-7,43 (м, 4H), 7,38 (д, 2H), 7,20 (д, 2H), 4,80-4,65 (м, 2H), 3,91-3,82 (м, 1 H), 3,68-3,55 (м, 2H), 1,52 (д, 6H).

Сполуки, перелічені у Таблиці 8 нижче, були одержані з використанням методик, аналогічних описаним для синтезу Сполуки 8A-1 з використанням придатних вихідних реагентів, які можуть бути придбані у виробників, одержані з використанням методик, добре відомих фахівцям у цій галузі, або одержані подібно до методик, описаних для інших проміжних сполук. Нижченаведені сполуки спочатку виділяли як вільні основи і, як правило, перетворювали на їх відповідні гідрохлоридні солі для тестування *in vivo* (якщо тестування проводиться *in vivo*).

Таблиця 8



Приклад No.	R ⁰	R ¹	R ²	МС (MH) ⁺
8A-2	4-хлорфеніл	2-фторфеніл		396,5
8A-3	2,4-дихлорфеніл	4-хлорфеніл		434,4

Фармакологічні тести

Корисність сполук згідно з винаходом у практичному застосуванні представленого винаходу може бути засвідчена активністю принаймні відповідно до одного протоколу, описаного у цій заявці. В описаних протоколах вживаються такі скорочення.

BCA- бичачий сироватковий альбумін

ДМСО - диметилсульфоксид

ЕДТК - етилендіамінтетраоцтова кислота

ФБС - фосфатно-буферний сольовий розчин

ЕГТК - етиленгліколь-біс(β-аміноетиловий етер) N,N,N',N'-тетраоцтова кислота

ГДФ - гуанозиндифосфат

sc - підшкірно

po - перорально

ip- внутрішньовенно

icv - інтрацеребровентрикулярно

iv - внутрішньовенно

[³H]SR141716A - мічений радіоактивним ізотопом гідрохлорид M-(піперидин-1-іл)-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбоксаміду, який виробляється Amersham Biosciences, Piscataway, NJ.

[³H]CP-55940 - мічений радіоактивним ізотопом 5-(1,1-диметилгептил)-2-[5-гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)циклогексил]фенол, який виробляється NEN Life Science Products, Boston, MA.

AM251 - N-(піперидин-1-іл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-(4-йодфеніл)-4-метил-1H-піразол-3-карбоксамід, який виробляється Tocris™, Ellisville, MO.

Всі сполуки, перелічені у вищенаведеному розділі Прикладів, аналізувались на зв'язування з рецептором CB-1. Сполуки продемонстрували ряд зв'язуючих активностей від 0,6нМ до 2500нМ.

Такі сполуки, які продемонстрували активність <20нМ після цього аналізувались на зв'язування з CB-1 GTPγ [³⁵S] і CB-2 як описано нижче у розділі Біологічні аналізи на зв'язування. Вибрані сполуки після цього аналізувались in vivo з використанням одного або більше функціональних аналізів, описаних нижче у розділі Біологічні аналізи на зв'язування.

Біологічні аналізи In Vitro

Системи для біологічних аналізів для визначення здатності зв'язування з CB-1 і CB-2 і фармакологічної активності лігандів канабіноїдного рецептора описані у Roger G. Pertwee в "Pharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands" Current Medicinal Chemistry, 6, 635-664 (1999) і заявці WO 92/02640 [заявка на патент США No.07/564,075, подана 8 серпня, 1990, які включені в цей опис як посилання].

Наведені далі аналізи застосовувались для виявлення сполук, які інгібують зв'язування [³H] SR141716A (селективний мічений радіоактивним ізотопом CB-1 ліганд) і [³H] 5-(1,1-диметилгептил)-2-[5-гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)циклогексил]фенол; мічений радіоактивним ізотопом CB-1/CB-2 ліганд) з їх відповідними рецепторами.

Протокол зв'язування з CB-1 рецептором щура

Мізки від PelFreeze (які виробляються Pel Freeze Biologicals, Rogers, Arkansas) розтирали і клали у тканинний препаратний буфер (5мМ Тріс HCl, pH=7,4 і 2мМ ЕДТК), політронували на високій швидкості і тримали на льоду протягом 15 хвилин. Гомогенат після цього обертали на швидкості 1000Xg протягом 5 хвилин при 4°C. Надосадкову рідину відновлювали і центрифугували при 100000Xg протягом 1 години при температурі 4°C. Гранули після цього ре-суспендували в 25мл TME (25нМ Тріс, pH=7,4, 5мМ MgCl₂ і 1мМ ЕДТК) на мозок. Проводили аналіз протеїнів і до аналізованого матеріалу додавали 200мкл тканини загальною масою 20мкг.

Аналізовані сполуки розводили у препаратному буфері (0,5% BCA, 10% ДМСО і TME) і потім додавали по 25мкл у глибокі лунки поліпропіленового планшета. [³H] SR141716A розводили у лігандному буфері (0,5% BCA плюс TME) і додавали 25мкл на планшет. Для визначення придатної концентрації тканини використовували BCA протеїновий аналіз і потім до планшета додавали 200мкл тканини мозку щура у придатній концентрації. Планшети накривали і ставили в інкубатор з температурою 20°C на 60 хвилин. Після закінчення інкубаційного періоду до реакційної суміші на планшеті додавали 250мкл стоп-буфера (5% BCA плюс TME). Після цього планшети збирали за допомогою Skatron і матеріал знімали на фільтри GF/B, просочені BCA (5мг/мл) плюс TME. Кожен фільтр промивали двічі. Такі фільтри сушили протягом ночі. Зранку фільтри аналізувались на числові показники за допомогою лічильника Wallac Betaplate™ (який виробляється PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

Протокол зв'язування з рецептором CB-1 у людини

Клітини людських ембріонів нирок 293 (НЕК 293) трансфікували кДНК рецептора CB-1 (від Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) вирощували в гомогенізаційному буфері (10мМ ЕДТК, 10мМ ЕГТК, 10мМ Na бікарбонат, інгібітори протеази; pH=7,4) і гомогенізували з допомогою гомогенізатора Dounce Homogenizer. Після цього гомогенат обертали при 1000Xg протягом 5 хвилин при температурі 4°C. Надосадкову рідину відновлювали і центрифугували при 25000Xg протягом 20 хвилин при 4°C. Після цього гранули ресуспендували в 10мл буфера для гомогенізації і повторно обертали при 25000Xg протягом 20 хвилин при 4°C. Готові гранули ресуспендували в 1мл TME (25мМ Тріс буфер (pH=7,4), який містить 5мМ МдCl₂ і 1мМ ЕДТК). Може бути проведений аналіз протеїнів, і до матеріалу аналізу може бути додано 200мкл тканини загальною масою 20мкг.

Аналізовані сполуки розводили у препаративному буфері (0,5% BCA, 10% ДМСО і TME) і потім додавали по 25мкл у глибоку лунку поліпропіленового планшета. [³H] SR141716A розводили у лігандному буфері (0,5% BCA плюс TME) і до планшета додавали 25мкл. Планшети виймали і ставили в інкубатор при 30°C протягом 60 хвилин. В кінці інкубаційного періоду до реакційної суміші на планшеті додавали 250мкл стоп-буфера (5% BCA плюс TME). Матеріал з планшетів після цього збирали за допомогою Skatron на фільтри GF/B, просочені BCA (5 мг/мл) плюс TME. Кожен фільтр промивали двічі. Фільтри сушили протягом ночі. Зранку фільтри аналізувались на числові показники за допомогою лічильника Wallac Betaplate™ (який виробляється

PerkinElmer Life Sciences™, Boston, MA).

Протокол зв'язування з рецептором CB-2

Клітини яєчників китайського хом'яка K1 (CHO-K1), трансфіковані з кДНК CB-2 (від Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) вирощували в тканинному препаративному буфері (5мМ Tris-HCl буфер (pH=7,4), який містить 2мМ ЕДТК), політронували на високій швидкості і тримали на льоду протягом 15 хвилин. Гомогенат після цього обертали на швидкості 1000Xg протягом 5 хвилин при 4°C. Надосадкову рідину відновлювали і центрифугували при 100000XG протягом 1 години при температурі 4°C. Гранули після цього ре-суспендували в 25мл ТМЕ (25мМ Tris буфер, pH=7,4, яка містить 5мМ MgCl_2 і 1мМ ЕДТК) на мозок. Проводили аналіз протеїнів і до аналізованого матеріалу додавали 200мкл тканини загальною масою 10мкг.

Аналізовані сполуки розводили у препаратному буфері (0,5% БСА, 10% ДМСО і 80,5% ТМЕ) і додавали по 25мкл у глибокі лунки поліпропіленового планшета. [^3H] 5-(1,1-диметилгептил)-2-[5-гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)циклогексил]фенол розводили у лігандному буфері (0,5% БСА плюс 99,5% ТМЕ) і потім додавали по 25мкл до кожної лунки у концентрації 1нМ на лунку. Для визначення придатної концентрації тканини використовували БСА-протеїновий аналіз і до планшета додавали 200мкл тканини у придатній концентрації. Планшети накривали і ставили в інкубатор з температурою 30°C на 60 хвилин. Після закінчення інкубаційного періоду до реакційної суміші на планшеті додавали 250мкл стоп-буфера (5% БСА плюс ТМЕ). Після цього планшети збирали за допомогою Skatron і матеріал знімали на фільтри GF/B, просочені БСА (5мг/мл) плюс ТМЕ. Кожен фільтр промивали двічі. Такі фільтри сушили протягом ночі. Фільтри аналізувались на числові показники за допомогою лічильника Wallac Betaplate™.

Аналіз зв'язування з CB-1 $\text{GTP}\gamma[^{35}\text{S}]$

Мембрани були одержані з клітин CHO-K1, стабільно трансфіковані з кДНК людського CB-1 рецептора. Мембрани були одержані з клітин як описано у Bass і інші, в "Identification and characterization of novel somatostatin antagonists," *Molecular Pharmacology*, 50, 709-715 (1996). Аналізи на зв'язування з $\text{GTP}\gamma[^{35}\text{S}]$ проводились на 96-лункових планшетах FlashPlate™ з дублюванням з використанням 100рМ $\text{GTP}\gamma[^{35}\text{S}]$ і 10мкг мембрани на лунку в буфері для аналізу, який складається з 50мМ Tris HCl, pH 7,4, 3мМ MgCl_2 , pH 7,4, 10мМ MgCl_2 , 20мМ ЕГТК, 100мМ NaCl, 30мкМ ГДФ, 0,1% бичачого сироваткового альбуміну і наступних інгібіторів протеази: 100мкг/мл бацитрацин, 100мкг/мл бензамідин, 5мкг/мл апротинін, 5мкг/мл леупептин. Аналізовану суміш після цього інкубували із зростаючими концентраціями антагоніста (від 10^{-10} М до 10^{-5} М) протягом 10 хвилин і піддавали впливу агоніста канабіноїдного рецептора 5-(1,1-диметилгептил)-2-[5-гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)циклогексил]фенол (10мкМ). Аналізи проводили при 30°C протягом однієї години. FlashPlates™ після цього центрифугували при 2000Xg протягом 10 хвилин. Після цього обчислювали стимулювання зв'язування з $\text{GTP}\gamma[^{35}\text{S}]$ за допомогою Wallac Microbeta. Обчислення EC_{50} виконувались за допомогою Prism™ від Graphpad.

Зворотний агонізм визначався за відсутності агоніста.

Протокол функціонального аналізу CB-1 на основі FLIPR

У цьому аналізі використовувались клітини CHO-K1, трансфіковані з кДНК людського рецептора CB-1 (від Dr. Debra Kendall, University of Connecticut) і різні протеїни G16. Клітини попередньо висівали на 48 годин у концентрації 12500 клітин на лунку покритого колагеном чорного прозорого 384-лункового планшета. Клітини інкубували протягом однієї години з 4мкМ Fluo-4 AM (Molecular Probes) в DMEM (Gibco), що містить 2,5мМ пробеніциду і плуронової кислоти (0,04%). Після цього планшети промивали тричі забуференим HEPES сольовим розчином (який містить пробеніцид; 2,5мМ) з метою видалення надлишкового барвника. Через 20хв планшети окремо подавали у FLIPR, протягом 80-секундного періоду вівся контроль показників флуоресценції. Сполуку додавали одночасно у всі 384 лунки через 20 секунд після базової лінії. Аналізи були затроєні, що дозволило отримати 6-бальні криві, що відображають реакцію на концентрації. Після цього сполуки-антагоністи були піддані впливу 3мкМ WIN 55,212-2 (агоніст). Дані аналізувались з використанням Graph Pad Prism.

Виявлення зворотних агоністів

Для виявлення активності зворотних агоністів використовувався наступний протокол циклічного AMP-аналізу з використанням неушкоджених клітин.

Клітини висівали у 96-лунковий планшет з густиною посіву 10000-14000 клітин на лунку з концентрацією 100мкл на лунку. Планшети інкубували протягом 24 годин в інкубаторі з температурою 37°C. Середовище видаляли і додавали середовище, в якому відсутня сироватка (100мкл). Після цього планшети інкубували 18 годин при 37°C.

Безсироваткове середовище, яке містить 1мМ IBMX додавали до кожної лунки з наступним додаванням 10мкл аналізованої сполуки (1:10 сировинного розчину (25мМ сполуки в ДМСО) в 50% ДМСО/ФБС) розводили 10X в ФБС за допомогою 0,1% БСА. Після інкубування протягом 20 хвилин при 37°C, додавали 2мкМ Forskolin і інкубували протягом додаткових 20 хвилин при 37°C. Середовище видаляли, додавали 100мкл 0,01N HCl і інкубували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Клітинний лізат (75мкл) разом з 25мкл буфера для аналізу (від FlashPlate™ cAMP наборі для аналізу, який виробляється NEN Life Science Products, Boston, MA) наносили на флеш-планшет (Flashplate). Стандарти cAMP і cAMP ізоіндикатор додавали відповідно до протоколу набору. Після цього такий флеш-планшет інкубували протягом 18 годин при 4°C. Вміст лунок відсмоктували і підраховували на сцинтиляційному лічильнику.

Біологічні аналізи in vivo

Було показано, що агоністи канабіноїдного рецептора, такі як Δ^9 -тетрагідроканабінол (Δ^9 -THC) і 5-(1,1-диметилгептил)-2-[5-гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)циклогексил]фенол впливають на чотири ознаки поведінки мишей, відомі під збірною назвою Tetrad. Опис такої поведінки наведений у: Smith, P.B., і інші в "The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice." *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 270(1), 219-227 (1994) і Wiley, J., і інші in "Discriminative stimulus effects of anandamide in rats," *Eur. J. Pharmacol.*, 276(1-2), 49-54 (1995). Інверсія таких активностей в аналізах на локомоторну активність, каталепсію, гіпотермію і в гарячому планшеті, описаних нижче, служить екраном для активності антагоністів

CB-1 in vivo.

Всі дані наведені у % обернено пропорційні до даних щодо агоніста з використанням наступної формули: $(5-(1,1\text{-диметилгептил-2-[5-гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)циклогексил]фенол/агоніст-носії/агоніст})/(\text{носії/носії-носії/агоніст})$. Від'ємні значення означають потенціювання активності агоніста або активності не-агоніста. Додатні значення вказують на зворотну активність під час цього тесту.

Локомоторна активність

Миші ICR місе, особини чоловічої статі, (n=6; 17-19г, Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA) попередньо висівали разом з аналізованою сполукою (sc, po, ip або icv). Через п'ятнадцять хвилин мишей піддавали дії 5-(1,1-диметилгептил-2-[5-гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)циклогексил]фенолу (sc). Через 25 хвилин після ін'єкційного призначення агоніста, мишей садили у прозорі акрилові клітки (43,18см×20,9см×20,3см), які містять чисту дерев'яну стружку. Суб'єктам давали ознайомитися з оточуючим середовищем загалом протягом 5 хвилин і активність визначали з допомогою інфрачервоних детекторів руху (які виробляються Coulbourn Instruments™, Allentown, PA), які встановлювали на клітках. Дані аналізували на комп'ютері і представлялися як "індекси руху".

Каталепсія

Мишам ICR місе, особинам чоловічої статі (n=6; 17-19г при одержанні в лабораторії) попередньо призначали аналізовану сполуку (sc, po, ip або icv). Через 15 хвилин мишей піддавали впливу 5-(1,1-диметилгептил-2-[5-гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)циклогексил]фенолу (sc). Через дев'яносто хвилин після ін'єкції мишей закріплювали на сталюму кільці 6,5см, прикріпленому на висоті приблизно 12 дюймів. Таке кільце встановлювали в горизонтальному напрямку і мишу розміщували в зазорі кільця так, щоб її передні і задні лапи охоплювали периметр. Період часу, протягом якого миша залишалась повністю нерухомою (за винятком респіраторних рухів) був зафіксований як 3 хвилини.

Дані виражалися через відсоток нерухомості. Оцінку робили, ділячи кількість секунд, протягом яких миша була нерухомою, на загальний час спостережень, помноживши результат на 100. Після цього визначали зворотну величину для агоніста.

Гіпотермія

Мишам ICR місе, особинам чоловічої статі (n=5; 17-19г при одержанні в лабораторії) попередньо призначали аналізовану сполуку (sc, po, ip або icv). Через 15 хвилин мишей піддавали впливу агоніста канабіноїдного рецептора 5-(1,1-диметилгептил-2-[5-гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)циклогексил]фенолу (sc). Через шістьдесят п'ять хвилин після ін'єкції визначали ректальну температуру. Таке замірювання здійснювали за допомогою малого термостатного зонда приблизно 2-2,5см, який вводили в пряму кишку. Температури визначали з точністю до однієї десятої градуса.

Гарячий планшет

Мишам ICR місе, особинам чоловічої статі (n=7; 17-19г при одержанні в лабораторії) попередньо призначали аналізовану сполуку (sc, po, ip або icv). Через 15 хвилин мишей піддавали впливу агоніста канабіноїдного рецептора 5-(1,1-диметилгептил-2-[5-гідрокси-2-(3-гідроксипропіл)циклогексил]фенолу (sc). Через сорок п'ять хвилин після ін'єкції кожну мишу вивчали на реакцію на анальгетик з використанням стандартного лічильника з гарячим планшетом (Columbus instruments). Гарячий планшет мав розмір 10"×10"×0,75" і мав прозору акрилову стінку. Була зафіксована затримка між стимулом і реакцією при відштовхуванні, лізанням або ривок передньої лапи або стрибок з платформи з точністю до десятої долі секунди. Таймер був встановлений на експеримент і кожен тест був урізаний на 40 секунд. Дані були представлені через зворотний відсоток індукованої агоністом анальгезії.

Споживання їжі

Наступний аналіз використовували для оцінки ефективності аналізованої сполуки під час інгібування споживання їжі у щурів Sprague-Dawley після прийому їжі протягом ночі.

Чоловічі особини щурів Sprague-Dawley одержували від Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). Щурів утримували окремо і годували порошковим кормом. Їх утримували в циклі 12 годин світла/темряви і давали корм та воду ad libitum. Тварини акліматизувались до середовища протягом одного тижня до початку тестування. Тестування завершували під час світлої частини циклу.

Для проведення аналізу ефективності споживання їжі щурів переносили в індивідуальні клітки для тестів і не давали їсти у другій половині дня перед тестуванням, після чого вночі їх годували. Після нічного прийому їжі щурам на наступний ранок призначали дозу носія або аналізованої сполуки. Призначали відомий антагоніст в якості позитивного контрольного зразка (3мг/кг) і контрольній групі призначали лише носій (без тестованої сполуки). Аналізовані сполуки призначали в дозах від 0,1 до 100мг/кг залежно від сполуки. Стандартним носієм була 0,5% розчин (мас/об) метилцелюлози у воді, а стандартним способом призначення було пероральне призначення. Проте, для відповідності різним сполукам використовували різні носії та способи призначення. Щурам давали їжу через 30 хвилин після призначення і запускали автоматичну систему прийому їжі Oхутах (Columbus Instruments, Columbus, Ohio). Споживання їжі кожним щуром регулярно фіксувалось з інтервалом в 10 хвилин протягом 2 годин. За необхідності споживання їжі визначали вручну з використанням електронної ваги; їжу зважували кожні 30 хвилин після того, як була дана їжа впродовж до чотирьох годин. Ефективність сполуки визначали, порівнюючи модель споживання їжі у щурів, яких лікують сполукою з носіями і стандартним позитивним контрольним зразком.

Споживання алкоголю

Наведений нижче протокол оцінює вплив споживання алкоголю у звиклих до алкоголю (P) щурів-самок (виведений в Університеті штату Індіана) з історією інтенсивного споживання алкоголю. Перелічені джерела детально описують P щурів: Li, T.-K., і інші, "Indiana selection studies on alcohol related behaviors" в Development of Animal Models as Pharmacogenetic Tools (eds McCleam C.E., Deitrich R.A. і Erwin V.G.), Research Monograph 6, 171-192 (1981) NIAAA, ADAMHA, Rockville, MD; Lumeng, L. і інші, "New strains of rats with alcohol preference і nonpreference" Alcohol і Aldehyde Metabolizing Systems, 3, Academic Press, New York, 537-544 (1977); і Lumeng, L. і інші, "Different sensitivities to ethanol in alcohol-preferring and -nonpreferring rats." Pharmacol. Biochem.

Behav., 16, 125-130(1982).

Самкам щурів давали 2-годинний доступ до алкоголю (10% об/об і вода, вибір між 2 пляшками) щодня із настанням темного циклу. Щурів утримували у зворотньому циклі для спрощення експериментальних взаємодій. Первинно тварин розподіляли між чотирма групами під час споживання алкоголю: Група 1 - носій (n=8); Група 2 - позитивний контрольний зразок (наприклад, 5,6мг/кг АМ251; n=8); Група 3 - низька доза аналізованої сполуки (n=8); і Група 4 - висока доза аналізованої сполуки (n=8). Аналізовані сполуки, як правило, змішували з носієм 30% (мас/об) β -циклодекстрину в дистильованій воді з об'ємом 1-2мл/кг. Ін'єкції носія робили всім групам протягом перших двох днів експерименту. Після цього протягом 2 днів призначали ін'єкції лікарської речовини (відповідним групам) і в останній день робили ін'єкції носія. У дні, коли призначалась лікарська речовина, лікарські речовини призначали sc за 30 хвилин до 2-годинного періоду доступу до алкоголю. Споживання алкоголю визначалось для всіх тварин під час експерименту і робили порівняння між даними щодо тварин, яким призначали носій, і яким призначали лікарську речовину, для визначення впливу досліджуваних сполук на поведінку, пов'язану із споживанням алкоголю.

Додаткові експерименти щодо споживання алкоголю проводили з використанням самок мишей C57Bl/6 (Charles River). Декілька експериментів показали, що цей штам мишей легко споживає алкоголь з малою потребою у маніпулюванні (Middaugh і інші, "Ethanol Consumption by C57BL/6 Mice: Influence of Gender and Procedural Variables" Alcohol, 17 (3), 175-183, 1999; Le і інші, "Alcohol Consumption by C57BL/6, BALA/c, і DBA/2 Mice in a Limited Access Paradigm" Pharmacology Biochemistry and Behavior, 47, 375-378, 1994).

З метою нашого експерименту мишей при одержанні (17-19г) розміщували окремо і давали обмежений доступ до порошкового корму для щурів, води і 10% (мас/об) розчину спирту. Через 2-3 тижні необмеженого доступу доступ до води обмежували протягом 20 годин і доступ до алкоголю обмежували лише на 2 години. Це робилось таким чином, щоб період доступу співпадав з останніми 2 годинами темної частини світлового циклу.

Тест починали одразу після стабілізації поведінки пов'язаної зі споживанням алкоголю. Миші вважалися стабільними, коли середнє споживання алкоголю протягом 3 днів було $\pm 20\%$ від середнього споживання протягом всіх 3 днів. На 1-й день вивчали всіх мишей, яким ін'єкцією призначали носій (sc або ip). Після ін'єкції давали 30-120-хвилинний доступ до алкоголю і води. Обчислювали споживання алкоголю протягом цього дня (г/кг) і формувались групи (n=7-10) таким чином, щоб всі вони мали невизначене споживання алкоголю. Лише на 2-й і 3-й день мишам робили ін'єкцію носія або аналізованої сполуки і слідували тому самому протоколу, що й попереднього дня. На 4-й день робили промивання без будь-яких ін'єкцій. Дані аналізували з використанням повторних заходів ANOVA. Зміну у споживанні води або алкоголю порівнювали з носієм протягом кожного дня експерименту. Позитивні результати тлумачились як факт здатності сполуки суттєво знижувати споживання алкоголю, тоді як вплив на споживання води був відсутній.

Методики поглинання кисню:

Загальне поглинання кисню організмом визначали з використанням непрямого калориметра (Охутах від Columbus Instruments, Columbus, OH) у самців щурів Sprague Dawley (якщо використовується інший штам або самки щурів, це буде зазначено окремо). Щурів (з масою тіла 300-380г) садили у калориметричні камери і камери розміщували перед моніторами активності. Ці експерименти проводять під час світлого циклу. Перед вимірюванням поглинання кисню щурів годують стандартним кормом ad libitum. Під час проведення вимірювань поглинання кисню, їжу щурам не давали. Базальне пре-дозоване поглинання кисню і амбулаторна активність визначались кожні 10 хвилин протягом від 2,5 до 3 годин. В кінці базального пре-дозувального періоду камери відкривають і тваринам призначають разову дозу сполуки (звичайний діапазон доз від 0,001 до 10мг/кг) перорально (або іншим способом призначення як описано, а саме s.c, i.p., i.v.). Лікарські засоби готували в метилцелюлозі, воді або інших носіях (приклади включають ПЕГ400, 30% бета-циклодекстран і пропіленгліколь). Поглинання кисню і амбулаторну активність визначали кожні 10 хвилин протягом додаткового 1-6-годинного періоду після дозування.

Програмне забезпечення для калориметра Охутах визначає поглинання кисню (мл/кг/год) на основі швидкості потоку повітря через камери і різниці між вмістом кисню на вході і виході з камери. Монітори активності мають 15 інфрачервоних променів, розташованих на відстані одного дюйма від осі і амбулаторну активність визначають, коли два послідовні промені перериваються і результати записуються у вигляді імпульсів.

Поглинання кисню у стані спокою під час періоду перед дозуванням і після дозування обчислюють визначенням середніх значень поглинання O_2 за 10 хвилин, за винятком періодів високої амбулаторної активності (показник амбулаторної активності >100) і за винятком перших 5 значень періоду перед призначенням дози і першого значення з періоду після призначення дози. Зміни у поглинанні кисню виражені у процентах і обчислюються діленням поглинання кисню у стані спокою після призначення дози на поглинання кисню до призначення дози помножити на 100. Як правило, експерименти проводять на 4-6 щурах і результати вказані як середнє значення \pm SEM.

Інтерпретація:

Підвищення поглинання кисню на $>10\%$ вважається позитивним результатом. Як показав досвід, у щурів, яким призначають носій, будь-які відмінності у поглинанні кисню порівняно з базальним поглинанням перед призначенням носія не спостерігаються.