



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58492

(13) C2

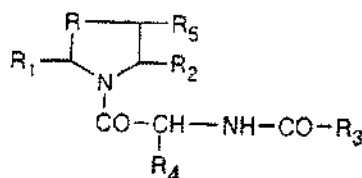
(51) 7 A61K31/40,31/425,31/445,A61P25/32

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛКОГОЛІЗМУ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ПІРОЛІДИНУ
(ВАРІАНТИ)

1

2

- (21) 97115678
 (22) 29 05 1996
 (24) 15 08 2003
 (86) PCT/FR96/00801, 29 05 1996
 (31) 95/06530
 (32) 01 08 1995
 (33) FR
 (46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.
 (72) Імперато Ассунта, FR
 (73) АБЕНТІС ФАРМА С А, FR
 (56) WO A 9415915 21 07 1994
 WO A 9310067 21 01 1993
 WO A 9317011 2 09 1993
 (57) 1 Застосування похідних піролідину формули (1)



в якій

R означає метиленовий радикал, етиленовий радикал, SO, SO₂, CHOH або атом сірки, R₁ означає піридил, який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами, фурил, який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами, тєніл, який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами, хіноліл, який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами, нафтил, який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами, індоліл, який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами, чи феніл, який може бути заміщений одним або кількома замісниками з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного, гідроксильного радикалів, нітрогрупи, аміногрупи, моноалкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, алкоксикарбонілу, -CO-NR₇R₈, -NH-CO-CH₃, трифторметилу або трифторметоксигрупи, та R₅ означає атом водню, або

R означає метиленовий радикал, R₁ означає атом водню та R₅ означає феніл, або

R означає радикал CHR₈, R₁ та R₂ кожний означають атом водню,

R₂ - алкоксикарбоніл, циклоалкілоксикарбоніл, циклоалкілалкілоксикарбоніл, -CONR₉R₁₀ або феніл, який може бути заміщений одним або кількома замісниками з групи алкільного, алкоксильного або гідроксильного радикалів,

R₃ означає феніл (необов'язково, заміщений одним або кількома замісниками, з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіо-радикалів), нафтил, індоліл, хіноліл або феніламіногрупу, фенільне ядро якої може бути заміщене одним або кількома замісниками з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного, алкілтіо-, трифторметильного, карбоксильного, алкоксикарбонільного, гідроксильного радикалів, нітрогрупи, аміногрупи, ацильного радикала, ціаногрупи, сульфамільного, карбамільного, гідроксііміноалкільного, алкоксііміноалкільного, гідроксіамінокарбонільного, алкоксіамінокарбонільного, тетразол-5-ільного, тетразол-5-ілаалкільного, алкілсульфінільного, моно- або полігідроксіалкільного радикалів, трифторметилсульфонамідогрупи, сульфогрупи, -алк-O-CO-алк, -алк-COOX, -алк-O-алк, -алк'-COOX, -O-алк-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -алк-SO₃H у вигляді солі, -CH=CH- алк', C(=NOH)-COOX, -S-алк-COOX, -O-CH₂-алк'-COOX, -CX=N-O-алк-COOX, -алк-N(OH)-CO-алк або 2,2-диметил-4,6-діоксо-1,3-діоксан-5-илу,

R₄ означає атом водню або алкільний радикал,

R₆ означає феніл,

R₇ означає атом водню або алкільний, феніл-алкільний або фенільний радикал, необов'язково, заміщений одним або кількома замісниками, з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіо-радикалів,

R₈ означає алкільний, фенілалкільний або фенільний радикал, необов'язково, заміщений одним або кількома замісниками, з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіо-радикалів, або

R₇ та R₈ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють моно- або поліциклічний, насичений або ненасичений гетероцикл з 4-9 атомами вуглецю та одним або кількома гетероатомами (O, N), та кожний може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами,

(13) C2

(11) 58492

(19) UA

R_9 означає атом водню або алкільний, циклоалкілалкільний, циклоалкільний, фенілалкільний або фенільний радикал, який може бути заміщений одним або кількома замісниками з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіо-радикалів,

R_{10} означає алкільний, циклоалкілалкільний, циклоалкільний, фенілалкільний або фенільний радикал, необов'язково, заміщений одним або кількома замісниками з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіо-радикалів, або

R_9 та R_{10} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють моно- або поліциклічний, насичений або ненасичений гетероцикл з 4-9 атомами вуглецю та одним або кількома гетероатомами (O, N, S), та який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами,

X означає атом водню, алкільний або фенілалкільний радикал,

алк означає алкільний або алкіленовий радикал, алк' означає гідроксильний, гідроксильний, алкоксильний або алкоксильний радикал,

за умови, що алкільні, алкіленові та алкоксильні радикали та алкільні, алкіленові та алкоксильні частини містять 1-4 атоми вуглецю у лінійному або розгалуженому ланцюзі, ацильні радикали та ацильні частини містять 2-4 атоми вуглецю та циклоалкілні радикали та циклоалкілні частини містять 3-6 атомів вуглецю, а також їх солей, або їх рацематів та енантіомерів, якщо вони містять принаймні один асиметричний центр, як лікарського засобу, призначеного для лікування хронічного алкоголізму або станів, що виникають внаслідок зловживання алкоголем

2 Застосування сполук формули (1) за п 1, яка відрізняється тим, що R означає метиленовий радикал, атом сірки або радикал SO, R_1 означає, необов'язково, заміщений фенільний радикал, R_2 означає феніл або алкоксикарбоніл, R_4 та R_5 означає атом водню та R_3 означає феніламіногрупу, фенільне ядро якої заміщене карбоксилем, -алк-COOH, -S-алк-COOH, гідроксильним, алк'-COOH або -алк-SO₃H у вигляді солі, як лікарського засобу, призначеного для лікування хронічного алкоголізму або станів, що виникають внаслідок зловживання алкоголем

3 Застосування сполуки формули (1) за п 1, яке відрізняється тим, що їх вибирають серед наступних сполук

(2RS, 5SR)-третбутил-1-{2-[3-(1-гідрокси-(RS)-3-етил-феніл)-уреїдо]-5-фенілпропілат,

2-{3-[3-((2S,5R)-2-третбутоксикарбоніл-5-феніл-піролідін-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо} фенілпропіонова кислота,

2RS,5SR)-3-{3-[2-(2-третбутоксикарбоніл-5-феніл-піролідін-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо}фенілтіоїдлова кислота,

(2R,4R)-3-{3-[2-(4-третбутоксикарбоніл-2-фторпіролідін-3-іл)-2-оксоетил]уреїдо}фенілтіоїдлова кислота,

2-{3-[3-((2R,4R)-4-третбутоксикарбоніл-2-(2-фторфеніл)-піролідін-3-іл)-2-оксоетил]уреїдо} фенілпропіонова кислота,

(RS)-1-{3-[3-((2R,4R)-4-третбутоксикарбоніл-2-фенілпіролідін-3-іл)-2-оксоетил]уреїдо} фенілтіоїдлова кислота,

(RS)-1-{3-[3-((2S,5R)-2-третбутоксикарбоніл-5-феніл-піролідін-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо} фенілтіоїдлова кислота,

(2S,5R)-1-{3-[3-((2-третбутоксикарбоніл-5-феніл-піролідін-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо} фенілтіоїдлова кислота,

(2S,5R)-3-{3-[2-(2-третбутоксикарбоніл-5-феніл-піролідін-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо}бензойна кислота,

(2RS,5SR)-3-{3-[2-(2-третбутоксикарбоніл-5-(2-фторфеніл)-піролідін-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо}бензойна кислота,

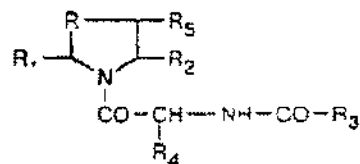
(цис)-3-{3-[2-(2,5-дифеніл-піролідін-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо}бензойна кислота,

(2RS,5SR)-3-{3-[2-(2-гідроксифеніл)-5-фенілпіролідін-1-іл)-2-оксоуреїдо}фенілтіоїдлова кислота,

(2R,4R)-3-{3-[2-(4-третбутоксикарбоніл-2-фенілпіролідін-3-іл)-2-оксоетил]уреїдо}фенілтіоїдлова кислота,

(2R,4R)-3-{3-[2-(4-третбутоксикарбоніл-2-фенілпіролідін-3-іл)-2-оксоетил]уреїдо}бензойна кислота, як лікарського засобу, призначеного для лікування хронічного алкоголізму або станів, що виникають внаслідок зловживання алкоголем

4 Застосування сполук формули (1)



в який

або R означає метиленовий радикал, етиленовий радикал, SO, SO₂, CHOH або атом сірки, R_1 означає придил, необов'язково, заміщений одним або кількома алкільними радикалами, фурил, необов'язково, заміщений одним або кількома алкільними радикалами, тієніл, необов'язково, заміщений одним або кількома алкільними радикалами, хіноліл, необов'язково, заміщений одним або кількома алкільними радикалами, нафтил, необов'язково, заміщений одним або кількома алкільними радикалами, індоліл, необов'язково, заміщений одним або кількома алкільними радикалами, або феніл, необов'язково, заміщений одним або кількома замісниками, з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного, гідроксильного радикалів, нітрогрупи, аміногрупи, моноалкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, алкоксикарбонілу, -CO-NR₇R₈, -NH-CO-CH₃, трифторметилу або трифторметоксигрупи, та R_5 означає атом водню, або R означає метиленовий радикал, R_1 означає атом водню та R_5 означає феніл, або R означає радикал CHR₆, R_1 та R_5 кожний означають атоми водню,

R_2 означає алкоксикарбоніл, циклоалкілоксикарбоніл, циклоалкілалкоксикарбоніл, -CONR₉R₁₀ або феніл, необов'язково, заміщений одним або кількома замісниками з групи алкільного, алкоксильного або гідроксильного радикалів,

R_3 означає феніл (необов'язково, заміщений одним або кількома замісниками з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіо-радикалів), нафтил, індопіл, хінопіл або феніламіногрупа, фенільне ядро якої, необов'язково, заміщене одним або кількома замісниками з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного, алкілтіо-, трифторметильного, карбоксильного, алкоксикарбонільного, гідроксильного радикалів, нітрогрупи, аміногрупи, ацильного радикалу, ціано-групи, сульфамойльного, карбамойльного, гідроксіміноалкільного, алкоксіміноалкільного, гідроксіамінокарбонільного, алкоксіамінокарбонільного, тетразол-5-ільного, тетра-зол-5-ілапкільного, алкілсульфінільного, моно- або полігідроксіалкільного радикалів, трифторметилсульфонамідогрупи, сульфогрупи, -алк'-O-CO-алк, -алк'-COOX, -алк'-O-алк, -алк'-COOX, -O-алк'-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -алк-SO₃H у вигляді солі, -CH=CH-алк', -C(=NOH)-COOX, -S-алк'-COOX, -O-CH₂-алк'-COOX, -CX=N-O-алк'-COOX, -алк'-N(OH)-CO-алк або 2,2-диметил-4,6-діоксо-1,3-діоксан-5-ілу,

R_4 означає атом водню або алкільний радикал,

R_5 означає феніл,

R_7 означає атом водню або алкільний, феніл-алкільний або фенільний радикал, необов'язково, заміщений одним або кількома замісниками з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіо-радикалів,

R_8 означає алкільний, фенілапкільний або фенільний радикал, необов'язково, заміщений одним або кількома замісниками з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіо-радикалів, або

R_7 та R_8 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють моно- або поліциклічний, насичений або ненасичений гетероцикл з 4-9 атомами вуглецю та одним або кількома гетероатомами (O, N), та, необов'язково, заміщений одним або кількома алкільними радикалами,

R_9 означає атом водню або алкільний, циклоалкілалкільний, циклоалкільний, фенілапкільний або фенільний радикал, необов'язково, заміщений одним або кількома замісниками з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіо-радикалів,

R_{10} означає алкільний, циклоалкілалкільний, циклоалкільний, фенілапкільний або фенільний радикал, необов'язково, заміщений одним або кількома замісниками з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіо-радикалів, або

R_9 та R_{10} разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють моно- або поліциклічний, насичений або ненасичений гетероцикл з 4-9 атомами вуглецю та одним або кількома гетероатомами (O, N, S), та, необов'язково, заміщений одним або кількома алкільними радикалами,

X означає атом водню, алкільний або фенілапкільний радикал,

алк означає алкільний або алкіленовий радикал, алк' означає гідроксіалкільний, гідроксіалкіленовий, алкоксіалкільний або алкоксіалкіленовий радикал,

за умови, що алкільні, алкіленові та алкоксильні радикали та алкільні, алкіленові та алкоксильні частини містять 1-4 атоми вуглецю у лінійному або

розгалуженому ланцюзі, ацильні радикали та частини містять 2-4 атоми вуглецю та циклоалкільні радикали та частини містять 3-6 атомів вуглецю, а також їх солей та їх рацематів та енантіомерів, коли вони містять хоча б один асиметричний центр, як лікарського засобу, який дозволяє пацієнту самому зменшувати споживання алкоголю

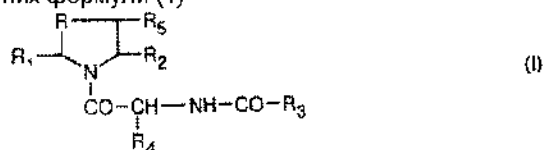
5 Застосування сполуки формули (1) за п 4, яка відрізняється тим, що R означає метиленовий радикал, атом сірки або радикал SO, R_1 означає, необов'язково, заміщений феніл, R_2 означає фенільний або алкоксикарбонільний радикал, R_4 та R_5 означає атоми водню та R_3 означає феніламіногрупу, фенільне ядро якої заміщене карбоксилем, -алк'-COOH, -S-алк'-COOH, гідроксіалкілем, алк'-COOH або алк-SO₃H у вигляді солі, як лікарського засобу, який дозволяє пацієнту самому зменшувати споживання алкоголю

6 Застосування сполуки формули (1) за п 4, яке відрізняється тим, що їх вибирають з групи наступних сполук

(2RS,5SR)-третбутил-1-{2-[3-(1-гідрокси-(RS)-3-етилфеніл)-уреїдо]ацетил}-5-фенілпропілат,
2-{3-[3-[2-((2S,5R)-2-третбутоксикарбоніл-5-феніл-піропідин-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо]феніл}пропіонова кислота,
(2RS,5SR)-{3-[3-[2-(2-третбутоксикарбоніл-5-феніл-піропідин-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо]фенілтіо}оцтова кислота,
(2R,4R)-3-{3-[2-(4-третбутоксикарбоніл-2-фтор-тіазолідин-3-іл)-2-оксоетил]уреїдо}фенілоцтова кислота,
2-{3-[3-[2-((2R,4R)-4-третбутоксикарбоніл-2-(2-фтор-феніл)-тіазолідин-3-іл)-2-оксоетил]уреїдо]феніл}пропіонова кислота,
(RS)-1-{3-[3-[2-((2R,4R)-4-третбутоксикарбоніл-2-феніл-тіазолідин-3-іл)-2-оксоетил]уреїдо]феніл}етансульфонат калію,
(RS)-1-{3-[3-[2-((2S,5R)-2-третбутоксикарбоніл-5-феніл-піропідин-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо]феніл}етансульфонат калію,
(2S,5R)-1-{3-[3-[2-(2-третбутоксикарбоніл-5-феніл-піропідин-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо]феніл}метансульфонат калію,
(2S,5R)-3-{3-[2-(2-третбутоксикарбоніл-5-феніл-піропідин-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо}бензойна кислота,
(2RS,5SR)-3-{3-[2-(2-третбутоксикарбоніл-5-(2-фторфеніл)-піропідин-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо}бензойна кислота,
(цис)-3-{3-[2-(2,5-дифеніл-піропідин-1-іл)-2-оксоетил]уреїдо}бензойна кислота,
(2RS,5SR)-3-{2-[2-(2-гідроксифеніл)-5-фенілпіропідин-1-іл]-2-оксоуреїдо}фенілоцтова кислота,
(2R,4R)-3-{3-[2-(4-третбутоксикарбоніл-2-фенілтіазолідин-3-іл)-2-оксоетил]уреїдо}фенілоцтова кислота,
(2R,4R)-3-{3-[2-(4-третбутоксикарбоніл-2-фенілтіазолідин-3-іл)-2-оксоетил]уреїдо}бензойна кислота,
2-{3-[3-[2-((1RS,2R,4R)-4-третбутоксикарбоніл-2-(2-фторфеніл)-1-оксидтіазолідин-3-іл)-2-оксоетил]уреїдо]феніл}пропіонова кислота,

(2R,4R)-3-{3-[2-(4-третбутоксикарбоніл-2-(2,3-дифторфеніл)-тіазолідин-3-іл)-2-оксоетил]уреїдо}фенілоцтова кислота, (2RS,5SR)-третбутил-1-{2-{3-[(E)-3-(1-гідроксиміноетил)-феніл]уреїдо}ацетил}-5-фенілпролінат, їх рецематів та енантіомерів, якщо вони включають принаймні один асиметричний атом вуглецю,

Даний винахід стосується використання похідних формули (1)



їх рецематів та енантіомерів, коли вони містять один або кілька асиметричних центрів, та їх солей для лікування хронічного алкоголізму або станів, що виникають внаслідок зловживання алкоголем, та використання цих похідних для отримання лікарських засобів, призначених для лікування хронічного алкоголізму або станів, що виникають внаслідок зловживання алкоголем

В формули (1)

або R - це метиленовий радикал, етиленовий радикал, SO, SO₂, CHOH або атом сірки,

R₁ - це приди́л, який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами, фурил, який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами, хіноліл, який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами, нафтил, який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами, індоліл, який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами, або феніл, який може бути заміщений одним або кількома замісниками з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного, гідроксильного радикалів, аміногрупи, моноалкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, алкоксикарбонілу, -CO-NR₇R₈, -NH-CO-CH₃, трифторметилу або трифторметоксигрупи, та

-R₅ - це атом водню,

- або R - це метиленовий радикал, R₁ - це атом водню та R - це феніл, або

- R - це радикал CHR₈, R^Δ та R₅ - це атоми водню,

-R₂ - алкоксилкарбоніл, циклоалкілоксикарбоніл, циклоалкілалкілоксикарбоніл,

-CONR₉R₁₀ або феніл, який може бути заміщений одним або кількома замісниками з групи алкільного, алкоксильного або гідроксильного радикалів,

- R₃ - це феніл (можливо, заміщений одним або кількома замісниками з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіо-радикалів), нафтил, індоліл, хіноліл або феніламіногрупа, фенільне ядро якої може бути заміщене одним або кількома замісниками, з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного алкілтіо-, трифторметильного, карбоксильного, алкоксикар-

та їх солей, як лікарського засобу, що дозволяє пацієнту самостійно зменшувати споживання алкоголю

7 Застосування 2-{3-{3-[2-(2R,4R)-4-третбутоксикарбоніл-2-(2-фторфеніл)-тіазолідин-3-іл)-2-оксоетил]уреїдо}феніл}пропіонової кислоти як лікарського засобу, що дозволяє пацієнту самостійно зменшувати споживання алкоголю

бонільного, гідроксильного радикалів, нітрогрупи, аміногрупи, ацильного радикалу, ціаногрупи, сульфамільного, карбамільного, гідроксиміноалкільного, алкоксиміноалкільного, гідроксиамінокарбонільного, алкоксиамінокарбонільного, тетразол-5-ільного, тетразол-5-ілакільного, алкілсульфінільного, моно- або полігідроксиалкільного радикалів, трифторметилсульфонамідогрупи, сульфогрупи, -алк'-O-CO-алк, -алк'-COOX-, -алк'-O-алк, -алк'-COOX, -O-алк'-COOX-,

-CH=CH-COOX, -CO-COOX, -алк'-SO₃H у вигляді солі, -CH=CH-алк', -C(=MOH)-COOX, -S-алк'-COOX, -O-CH₂-алк'-COOX, -CX=M-O-алк'-COOX, -алк'-M(OH)-CO-алк або 2,2-диметил-4,6-діоксо-1,3-діоксан-5-ілу,

- R₄ - це атом водню або алкільний радикал,

- R₆ це феніл

- R₇ - це атом водню або алкільний, фенілакільний або фенільний радикал, можливо, заміщений одним або кількома замісниками, з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіо-радикалів,

- R₈ - це алкільний, фенілакільний або фенільний радикал, можливо, заміщений одним або кількома замісниками, з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіорадикалів, або

- R₇ та R₈ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють моно- або поліциклічний, насичений або ненасичений гетероцикл з 4-9 атомами вуглецю та одним або кількома гетероатомами (O,N), та який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами,

- R₉ - це атом водню або алкільний, циклоалкілалкільний, циклоалкільний, фенілакільний або фенільний радикал, можливо, заміщений одним або кількома замісниками з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіорадикалів,

- R₁₀ - це алкільний, циклоалкілалкільний, циклоалкільний, фенілакільний або фенільний радикал, можливо, заміщений одним або кількома замісниками, з групи атомів галогенів та алкільного, алкоксильного та алкілтіо-радикалів, або

- R₉ та R₁₀ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють моно- або поліциклічний, насичений або ненасичений гетероцикл з 4-9 атомами вуглецю та одним або кількома гетероатомами (O,N,S), та який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами,

- X - це атом водню, алкільний або фенілакільний радикал,

- алк означає алкільний або алкіленовий радикал,

- алк' означає гідроксиалкільний, гідроксиалкіленовий, алкоксиалкільний або алкоксиалкіленовий радикал

У вищенаведених та нижченаведених визначеннях, якщо не вказано нічого іншого, алкільні, алкіленові та алкоксильні радикали та алкільні, алкіленові та алкоксильні частини містять 1 - 4 атоми вуглецю головного або розгалуженого ланцюгу, ацильні радикали або частини містять 2 - 4 атоми вуглецю та циклоалкільні радикали або частини містять 3-6 атоми вуглецю

Коли R₇ та R₈ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероцикл, то він переважно уявляє собою піперидиновий цикл, який може бути заміщений одним або кількома алкільними радикалами, або 1,2,3,4-тетрагідрокіноліновий цикл

Коли R₉ та R₁₀ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють гетероцикл, то він переважно уявляє собою піперидиновий, пергідроазепін-1-ільний, 1,2,3,6-тетрагідропірид-1-ільний, 1,2,3,4-тетрагідрокіно-1-ільний, пірролідін-1-ільний, 1,2,3,4-тетрагідрокінол-2-ільний, тіоморфоліновий або індол-1-ільний цикл, причому ці цикли можуть бути заміщені хоча б одним алкільним радикалом

Сполуки формули (1), які включають один або кілька асиметричних центрів, мають ізомерні форми. Рацемати та енантіомери цих сполук також є частиною винаходу

Сполуки формули (1) можуть існувати у вигляді адитивних солей з неорганічною або органічною кислотою

Сполуки формули (1), які включають карбоксильний, сульф- або алк-SO₃H залишок також можуть існувати у вигляді солей металів або у вигляді адитивних солей з фармацевтичне прийнятними азотмісними основами

Як приклади фармацевтичне прийнятних солей можна назвати адитивні солі з неорганічними або органічними кислотами (такими, як ацетат, пропіонат, сукцинат, бензоат, фумарат, малеат, оксалат, метансульфонат, ізотіонат, теофілінацетат, саліцилат, метилен-біс-β-оксанафтоат, хлорпидрат, сульфат, нітрат та фосфат), солі лужних металів (як натрій, калій, літій) або солі лужноземельних металів (як кальцій, магній), сіль амонію, солі з азотмісними основами (такими, як етаноламін, триметиламін, метиламін, бензиламін, N-бензил-β-фенетиламін, холін, аргінін, лейцин, лізин, N-метилглуксамін)

Сполуки формули (1) та їх солі можуть бути отримані в умовах, описаних у міжнародній заявці 93/01167 Згідно міжнародної заявки 93/01167, сполуки формули (1) мають цінні фармакологічні властивості

Ці сполуки мають високу спорідненість до рецепторів холецистокініну (ХЦК) та гастрину та, отже, застосовуються для лікування та профілактики порушень, зв'язаних з ХЦК та гастрином на рівні нервової системи та шлунково-кишкового тракту

Таким чином, згідно міжнародної заявки 93/01167, сполуки можна застосовувати для лікування або профілактики психозів, станів тривоги, хвороби Паркінсона, пізньої дискінезії, синдрому

підразнення ободової кишки, гострого панкреатиту, виразкових захворювань, порушень інтестинальної моторики, деяких пухлин, чутливих до ХЦК, та як регулятор апетиту Ці сполуки, які мають потенційний вплив на аналгетичну активність наркотичних та ненаркотичних лікарських засобів, можуть мати власний аналгетичний ефект Крім того, сполуки, які мають високу спорідненість до рецепторів ХЦК, модифікують здатність до оновлення забутих спогадів та можуть бути ефективними при розладах пам'яті

В наш час знайдено, що сполуки формули (1), їх рацемати та енантіомери, коли вони містять хоча б один асиметричний центр та їх солі, особливо придатні для лікування хронічного алкоголізму або станів, що виникають внаслідок зловживання алкоголем

Базуючись на працях Н Н Samson та R A Harris, Trends Pharmacol Sci, 13, 206-211 (1992) та виконуючи доспід на щурах, яких привчили до споживання алкоголю, можна продемонструвати ефективність сполук згідно винаходу шляхом оцінювання стану щурів по відношенню до споживання алкоголю Здійснюючи повторне введення сполук згідно винаходу в дозах від 5 до 25мг/кг інтраперитонально за день протягом 14 днів, споживання алкоголю піддослідними тваринами знижується на 2/3

У випадку щура, який став залежним від алкоголю, сполуки дозволяють знижувати споживання алкоголю, причому це зниження може досягати величини більше 40%, коли сполуки згідно винаходу вводять в дозах від 5 до 50мг/кг інтраперитонально

Ефективність запропонованих сполук також може бути виявлено у мавп, які мешкають на Карібських островах (Cercopithecus aethiops), деякі з яких добровільно споживають алкогольні напої Коли сполуки згідно винаходу вводять в дозах від 4 до 50мг/кг перорально протягом двох тижнів мавпам, які споживають більше 5г етилового спирту на день, споживання знижується на 40% в перший тиждень та на 30% в другий тиждень Крім того, сполуки згідно винаходу не чинять вплив на споживання їжі та води, тому що середня вага залишається сталою

Особливий інтерес викликають сполуки формули (1), в яких R - це метиленовий радикал, атом сірки або радикал SO, R₁ - це можливо заміщений фенільний радикал, R₂ - це фенільний або алкоксикарбонільний радикал, R₄ та R₅ - це атоми водню, R₃ - це феніламіногрупа, фенільне ядро якої заміщений карбоксильним радикалом, -алк-COOH, -S-алк-COOH, гідроксиалкілом, алк'-COOH чи алк-SO₃H, гідроксиміноалкілом Серед них викликають інтерес сполуки формули (1), в якій R₁ та R₂ знаходяться в цис-положенні одне відносно одного Особливий інтерес викликають наступні сполуки,

-(2RS, 5SR) -трет -бутил-1-{2-{3-(1-гідрокси-(RS)-3-етил-феніл)-уреїдо}а-цетил} -5-фенілпропілат,

-2-{3-{3-{2-((2S, 5R)-2-трет -бутоксикарбоніл-5-феніл-пірролідін-1-іл)

-2-оксоетил}уреїдо}феніл}пропіонова кислота,

-(2RS, 5SR)-{3-{3-{2-(2-трет -бутоксикарбоніл-

5-феніл-пірролідін-1-іл) -2-
 оксоетил}уреїдо}феніл}оцтова кислота,
 -(2R, 4R)-3-{3-{2-(4-трет-бутоксикарбоніл-2-
 фтор-тіазолідин-3-іл)}-2-
 оксоетил}уреїдо}феніл}оцтова кислота,
 -2-{3-{3-{2-((2R, 4R)-4-трет-бутоксикарбоніл-2-
 (2-фтор-феніл)-тіазолідин-3-іл)}-2-
 оксоетил}уреїдо}феніл}пропіонова кислота,
 -(RS)-1-{3-{3-{2-((2R, 4R)-4-трет-
 буюксикарбоніл-2-феніл-тіазолідин-3-іл)}-2-
 оксоетил}уреїдо}феніл}етансульфонат калію,
 -(RS)-1-{3-{3-{2-((2S, 5R)-2-трет-
 буюксикарбоніл-5-феніл-пірролідін-1-іл)}-2-
 оксоетил}уреїдо}феніл}етансульфонат калію,
 -(2SR, 5R)-1-{3-{3-{2-((2-трет-бутоксикарбоніл-5-
 феніл-пірролідін-1-іл)-2-оксоетил}уреїдо}феніл}
 метансульфонат калію,
 -(2S, 5R)-3-{3-{2-((2-трет-бутоксикарбоніл-5-
 феніл-пірролідін-1-іл)}-2-
 оксоетил}уреїдо}бензойна кислота,
 -(2RS, 5SR)-3-{3-{2-((2-трет-бутоксикарбоніл-5-
 (2-фторфеніл)-пірролідін-1-іл)-2-оксоетил}уреїдо}
 бензойна кислота,
 -(цис)-3-{3-{2-((2, 5-дифеніл-пірролідін-1-іл)-2-
 оксоетил}уреїдо}бензойна кислота,
 (2RS, 5SR)-3-{3-{2-((2-гідроксифеніл)-
 5-феніл-пірролідін-1-іл)-7-2-
 оксоуреїдо}феніл}оцтова кислота,
 -(2R, 4R)-3-{3-{2-((4-трет-бутоксикарбоніл-2-
 феніл-тіазолідин-3-іл)-2-
 оксоетил}уреїдо}феніл}оцтова кислота,
 -(2R, 4R)-3-{3-{2-((4-трет-бутоксикарбоніл-2-
 феніл-тіазолідин-3-іл)-2-оксоетил}уреїдо} бензойна
 кислота,
 -2-{3-{3-{2-((1RS, 2R, 4R)-4-трет-
 буюксикарбоніл-2-(2-фторфеніл)}-2-
 оксидтіазолідин-3-іл)}-2-оксоетил}уреїдо}феніл} -
 пропіонова кислота,
 -(2R, 4R)-3-{3-{2-((4-трет-бутоксикарбоніл-2-
 (2,3-дифторфеніл)-тіазолідин-3-іл)-2-
 оксоетил}уреїдо}феніл}оцтова кислота,
 -(2RS, 5SR)-трет-бутил-1-{2-{3-{(E)-3-(1-
 гідроксиміноетил)-феніл}уреїдо}а-цетил}-5-феніл-
 пролінат, та їх солі

Лікарські засоби згідно винаходу являють собою або сполуку формули (1) у вільній формі, або у вигляді адитивної солі з фармацевтично прийнятною кислотою, взяті індивідуально або в суміші, в якій вона поєднується з будь-якою іншою фармацевтично прийнятною речовиною, яка може бути інертною або фізіологічною активною. Лікарські засоби згідно винаходу можна вводити перорально, парентерально, ректально або місцево.

Які тверді суміші для введення перорально можуть бути використані таблетки, пілюлі, порошки (желатинові капсули, облатки) або гранули. В цих сумішах діючий початок згідно винаходу змішано з одним або кількома інертними розчинниками, такими, як крохмаль, целюлоза, сахароза, лактоза або діоксид кремнію, в тоці аргону. Ці суміші також можуть включати не розчинники, а інші речовини, як наприклад, одне або кілька мастик, таких, як стеарат магнію або тальк, барвник, захисну оболонку (драже) або лак.

Як рідкі суміші для введення перорально можна використовувати фармацевтично прийнятні

розчини, суспензії, емульсії, сиропи та еліксири, які містять інертні розчинники, такі, як вода, етиловий спирт, гліцерин, рослинні олії або парафінове масло. Ці суміші можуть включати, окрім розчинника, інші речовини, наприклад, змочувачі, підсопджувачі, згущувачі, ароматизатори або стабілізатори.

Стерильні суміші для парентерального введення можуть являти собою переважно водні або неводні розчини, суспензії або емульсії. Як розчинник або ексципієнт можна використовувати воду, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рослинні олії, зокрема, оливкове масло, складні органічні ефіри для ін'єкцій, наприклад, такі, як етилолеат, та інші прийнятні органічні розчинники. Ці суміші також можуть містити домішки, зокрема, змочувачі, ізотонуючі агенти, емульгатори, диспергатори та стабілізатори. Стерилізацію можна проводити кількома шляхами, наприклад, шляхом асептичної фільтрації, шляхом введення в суміш стерилізуючих агентів, шляхом опромінювання або нагрівання їх можна також приготувати у вигляді твердих стерильних сумішей, які можуть бути розчинені в момент використання в стерильній воді або в будь-якому іншому стерильному середовищі для ін'єкцій.

Сумішами для ректального введення є свічки або ректальні капсули, які містять, окрім активного продукту, ексципієнти, такі, як масло какао, напівсинтетичні гліцериди або поліетиленгліколи.

Суміші для місцевого застосування можуть являти собою, наприклад, креми, лосьйони, очні краплі, рідини для полоскання порожнини рота та аплікації на ясна, краплі в ніс або аерозолі.

В терапії людини лікарські засоби згідно винаходу особливо придатні для лікування хронічного алкоголізму та станів, що виникають внаслідок зловживання алкоголем.

Дози залежать від бажаного ефекту, терміну лікування та шляху введення, звичайно вони складають 0,5-1г в день перорально для дорослого з одноразовими дозами від 10мг до 500мг активної речовини.

Звичайно лікар визначає відповідне дозування в залежності від віку, ваги та усіх інших факторів, належних пацієнту, що лікується.

Нижченаведені приклади ілюструють лікарські засоби згідно винаходу.

Приклад А

Звичайним шляхом отримують желатинові капсули з дозами по 50мг активного продукту, які мають такий склад:

сполука формули (1)	50мг
целюлоза	18мг
лактоза	55мг
колоїдний діоксид кремнію	1мг
натрієва сіль карбоксиметилкрохмалю	10мг
тальк	10мг
стеарат магнію	1мг

Приклад Б

Звичайним шляхом отримують таблетки з дозами по 50мг активного продукту які мають

сполука формули (1)	50мг
лактоза	104мг
целюлоза	40мг
полівідон	10мг

13	58492	14
натрієва сіль карбоксиметилкрохмалю	22мг	активного продукту та який має такий склад
тальк	10мг	сполука формули (1)
стеарат магнію	2мг	бензойна кислота
колоїдний діоксид кремнію	2мг	бензиловий спирт
суміш гідроксиметилцелюлози, гліцерину, діо-		бензоат натрію
ксиду титану (72-3,5-24,5)- достатня кількість для		95%-ний етиловий спирт
однієї таблетки в плівці з кінцевою вагою 245мг		гідроксид натрію
Приклад В		поліетиленгліколь
Готують розчин для ін'єкцій, який містить 10 мг		вода до загальної кількості
		10мг
		80мг
		0,06см ³
		80мг
		0,4см ³
		24мг
		1,6см ³
		4см ³