



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58589

(13) C2

(51) 6 A61K31/38//

(C07D409/06,333:16,231/12)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТІЄНІАЗОЛІПАЛКОКСІЕТАНАМІНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ДЛЯ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 2000105809

(22) 15 04 1999

(24) 15 08 2003

(86) PCT/ES99/00098, 15 04 1999

(31) P 9800793

(32) 15 04 1998

(33) ES

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р

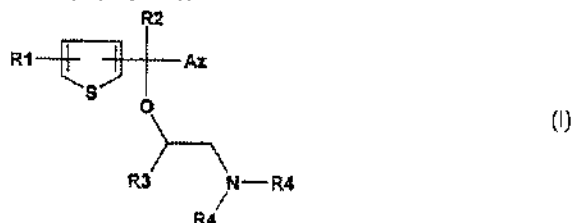
(72) Мерсе-Відаль Рамон, ES, Андалуз-Матаро

Блас, ES, Фрігола-Констанса Хорді, ES

(73) ЛАБОРАТОРІОС ДЕЛЬ ДР. ЕСТЕВЕ, С А, ES

(56) EP 289380, 02 11 88

(57) 1 Похідна тієніазоліпалкоксіетанаміну загальної формули (I)



де

R1 - атом водню або атом галогену, або алкільний радикал з 1-4 атомами вуглецю,

R2, R3 та R4, незалежно, - атом водню або алкільний радикал з 1-4 атомами вуглецю, та

Az являє собою азотвмісне гетероциклічне ароматичне п'ятичленне N-метил-заміщене кільце, до складу якого входять від одного до трьох атомів азоту, загальної формули (III)



де Z1, Z2 та Z3, незалежно, являють собою атом азоту або CH, та її фізіологічно прийнятні солі

2 Сполука за п 1, де атом галогену являє собою атом фтору, хлору або броду

3 Сполука за п 1, яку вибирають з групи, яку наведено далі

[1] 5-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,[2] цитрат 5-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразолу,[3] 5-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-3-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,[4] 2-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-імідазол,[5] 5-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-3-метил-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,[6] 5-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-5-метил-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,[7] 5-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-5-бром-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,[8] 5-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-4-бром-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,

[9] 5-{1-[2-(диметиламіно)етокси]-1-(2-тієніл)етил}-1-метил-1H-піразол,

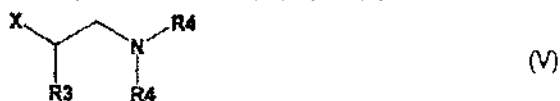
[10] (+)-5-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,[11] (-)-5-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,[12] цитрат (+)-5-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразолу,[13] цитрат (-)-5-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразолу,[14] D-толуілтарtrat (+)-5-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразолу, та[15] D-толуілтарtrat (-)-5-{ $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразолу

4 Спосіб одержання похідної тієніазоліпалкоксіетанаміну загальної формули (I) за п 1, який включає реагування сполуки загальної формули (IV)



де R1, R2 та Az мають значення, які наведено у п 1,

зі сполукою загальної формули (V)



де R3 та R4 мають значення, які наведено у п 1, та X являє собою атом галогену або відщеплювану групу

(13) C2

(11) 58589

(19) UA

5 Спосіб одержання похідної тієнілазоліпалкоксіетанаміну загальної формули (I) за п 1, який включає реагування сполуки загальної формули (VI)



де R1 та R2 мають значення, які наведено у п 1, та Y являє собою атом галогену, відщеплювану групу або гідроксильну групу, зі сполукою загальної формули (VII)



де R3 та R4 мають значення, які наведено у п 1

6 Спосіб одержання енантімерно чистої похідної тієнілазоліпалкоксіетанаміну загальної формули (I) за п 1, який включає здійснення розділення рацемічних сумішей загальної формули (I) шляхом утворення солі з енантімерно чистою кислотою

7 Спосіб одержання фізіологічно прийнятної солі похідної тієнілазоліпалкоксіетанаміну загальної формули (I) за п 1, який включає реагування сполуки загальної формули (I) з неорганічною кислотою або з органічною кислотою у присутності розчинника

8 Фармацевтична композиція, яка характеризується тим, що вона містить щонайменше одну з похідних тієнілазоліпалкоксіетанаміну загальної формули (I) за будь-яким з пп 1-3 або одну з їх фізіологічно прийнятних солей, та фармацевтично прийнятний наповнювач

9 Активний інгредієнт лікарського засобу з анальгетичною активністю щодо ссавців, у тому числі людей, який є тієнілазоліпалкоксіетанаміном за будь-яким з пп 1-3 або однією з його фізіологічно прийнятних солей

10 Сполука загальної формули (IV) як проміжний продукт для одержання сполуки загальної формули (I) за п 1



де R1 та R2 мають значення, які наведено у п 1, та Az являє собою N-метилпіразол

11 Сполука за п 10, яку вибирають з групи, яку наведено далі

[16] 5-(α-гідрокси-2-тієнілметил)-1-метил-1H-піразол,

[17] 5-(α-гідрокси-3-метил-2-тієнілметил)-1-метил-1H-піразол,

[18] 5-(α-гідрокси-5-метил-2-тієнілметил)-1-метил-1H-піразол,

[19] 5-(α-гідрокси-5-бром-2-тієнілметил)-1-метил-1H-піразол,

[20] 5-(α-гідрокси-4-бром-2-тієнілметил)-1-метил-1H-піразол, та

[21] 5-[1-гідрокси-1-(2-тієніл)етил]-1-метил-1H-піразол

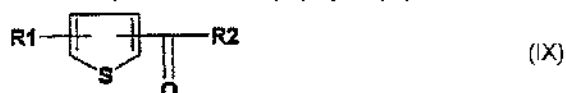
12 Спосіб одержання сполуки загальної формули (IV) за п 10, де R2 являє собою атом водню, який включає відновлення сполуки загальної формули (VIII)



де R1 має значення, яке наведено у п 1, та Az являє собою N-метилпіразол

13 Спосіб за п 12, де згадане відновлення здійснюють шляхом застосування відновника, який вибирають з групи, до складу якої входять гідриди металів, або за допомогою водню у присутності каталізатора

14 Спосіб одержання сполуки загальної формули (IV) за п 10, який включає додавання до карбонільної сполуки загальної формули (IX)



де R1 та R2 мають значення, які наведено у п 1, металоорганічного реактиву загальної формули Az-M,

де Az являє собою N-метилпіразол та M являє собою атом літію або функціональну групу MgX реактиву Гріньяра, де X являє собою галоген

15 Спосіб одержання сполуки загальної формули (IV) за п 10, який включає додавання до карбонільної сполуки загальної формули (X)

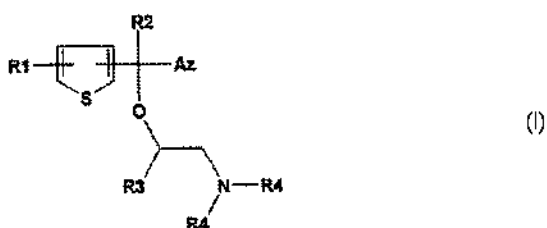


де R2 має значення, яке наведено у п 1, та Az являє собою N-метилпіразол, металоорганічного реактиву загальної формули (XI)



де R1 має значення, яке наведено у п 1, та M являє собою атом літію або функціональну групу MgX реактиву Гріньяра, де X являє собою галоген

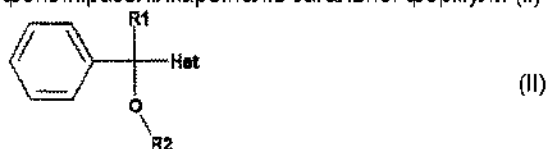
Цей винахід має відношення до нових тієнілазоліпалкоксіетанамінів загальної формули (I), а також до їх фізіологічно прийнятних солей, до способів їх одержання, їх застосування як лікарських препаратів у медицині та/або ветеринарії, та до фармацевтичних композицій, до складу яких вони входять



Нові сполуки, які є предметом цього винаходу, можна використовувати у фармацевтичній промисловості як проміжні продукти, а також для одержання лікарських засобів

Цей винахід має також відношення до нових похідних тієнілазоліпкарбінолів загальної формули (IV), які є придатними як вихідні матеріали або похідні у синтезі згаданих сполук загальної формули (I)

У заявці авторів цього винаходу на європатент EP 289380 було наведено опис різних похідних фенілпіразоліпкарбінолів загальної формули (II)

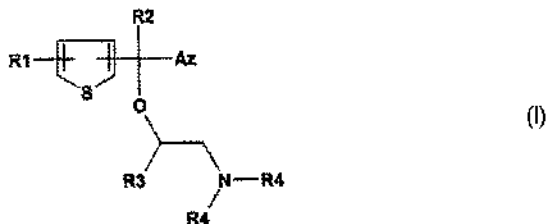


де R1 - атом водню або алкільна група, R2 - аміноалкільний радикал та Het - азол

Автори винаходу відкрили, що наслідком заміщення бензольного кільця тіофеновим кільцем є одержання нових сполук загальної формули (I), які демонструють деякі цікаві біологічні властивості. Завдяки цим властивостям згадані нові сполуки виявляються особливо придатними для використання у медицині та/або ветеринарії. Згадані сполуки, які є предметом цього патенту, є придатними як агенти з анагетичною активністю.

Цей винахід надає нові сполуки з високою анагетичною активністю.

Згадані сполуки, які є предметом цього винаходу, відповідають загальній формулі (I)



де

R1 - атом водню, атом галогену або нижчий алкільний радикал, R2, R3 та R4 - атом водню або нижчий алкільний радикал, та Az представляє собою азотмісне гетероциклічне ароматичне п'ятичленне N-метил-заміщене кільце, до складу якого входять від одного до трьох атомів азоту, загальної формули (III)



де Z1, Z2 та Z3, незалежно, представляють собою атом азоту або CH, за умови, що як мінімум один з Z1, Z2 або Z3 є CH

Згаданий термін "нижчий алкіл" означає нерозгалужений або розгалужений вуглецевий ланцюг, який включає від 1 атому до 4 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропил, ізопропил, бутил, ізобутил, втор-бутил та трет-бутил

Згадані нові сполуки загальної формули (I) мають як мінімум один асиметричний атом вуглецю, завдяки чому їх можна одержати у енантіомерно чистому вигляді або у вигляді рацематів. Ра-

цемати згаданих сполук (I) можна розділяти на оптичні ізомери за допомогою традиційних методів, наприклад, шляхом відокремлення засобами хіральної хроматографії або фракціонованої кристалізації їх діастереоізомерних солей, які можна одержати шляхом реагування згаданих сполук (I) з енантіомерно чистими кислотами. Подібним же чином їх можна одержати також шляхом енантіоселективного синтезу з використанням хіральних попередників, за переважним варіантом енантіомерно чистих тієнілазоліпкарбінолів

Цей винахід також має відношення до фізіологічно прийнятних солей згаданих сполук загальної формули (I), зокрема, до солей, які одержують шляхом додання мінеральних кислот, наприклад, хлористоводневої, бромистоводневої, фосфорної, сірчаної, азотної та органічних кислот, наприклад, лимонної, яблучної, фумарової, винної або їх похідних, наприклад, p-толуолсульфонової, метансульфонової, камфарсульфонової і подібних кислот

За одним з варіантів втілення цей винахід надає сполуки формули (I), де R1 - атом галогену, де згаданий атом галогену представляє собою атом фтору, хлору або бром

За конкретним варіантом втілення цей винахід надає сполуку формули (I), яку вибирають з групи, яку наведено далі

- [1] 5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,
- [2] цитрат 5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразолу,
- [3] 5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-3-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,
- [4] 2-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-імідазол,
- [5] 5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-3-метил-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,
- [6] 5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-5-метил-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,
- [7] 5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-5-бром-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,
- [8] 5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-4-бром-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,
- [9] 5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-1-(2-тієніл)етил}-1-метил-1H-піразол,
- [10] (+)-5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,
- [11] (-)-5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразол,
- [12] цитрат (+)-5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразолу,
- [13] цитрат (-)-5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразолу,
- [14] D-толуолтартрат (+)-5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразолу, та
- [15] D-толуолтартрат (-)-5-{α-[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил}-1-метил-1H-піразолу

Згадані нові похідні загальної формули (I), де R1, R2, R3, R4 та Az мають значення, які було згадано перед тим, можна одержати за способами, опис яких наведено далі

Спосіб А

Шляхом реагування сполуки загальної форму-

ли IV



зі сполукою загальної формули V



де R1-R4 та Az мають значення, які було згадано перед тим, та X представляє собою атом галогену, за переважним варіантом хлору, або відщеплювану групу, наприклад, тозилокси або мезилокси

Реакція згаданої сполуки загальної формули IV зі сполукою загальної формули V у формі основи або солі здійснюється у присутності відповідного розчинника, наприклад, вуглеводню, наприклад, бензолу або толуолу, або у галогенованих розчинниках, наприклад, хлорметані або тетрагидрометані, або у простих ефірах, наприклад, тетрагідрофурані, або у апротонних біполярних розчинниках, наприклад, диметилсульфоксиді або диметилформаміді

Згадану реакцію за переважним варіантом здійснюють у присутності відповідної основи, наприклад, мінеральних основ, наприклад, гідроксиду натрію або гідроксиду калію, або, наприклад, карбонатів або бікарбонатів натрію або калію

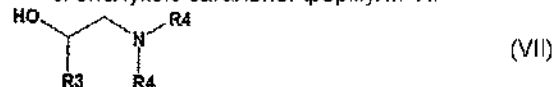
Згадану реакцію за переважним варіантом здійснюють у присутності міжфазного каталізатору, наприклад, тетрабутиламонійброміду, триетиламонійхлориду або краун-ефірів, при температурах у діапазоні від кімнатної температури до температури перегонки згаданого розчинника

## Спосіб B

Шляхом реагування сполуки загальної формули VI



зі сполукою загальної формули VII



де R1-R4 та Az мають значення, які було згадано перед тим, та Y представляє собою атом галогену, за переважним варіантом хлору, відщеплювану групу, наприклад, тозилокси або мезилокси, або гідроксильний радикал

Реакція згаданої сполуки загальної формули VI зі сполукою загальної формули VII у формі основи або солі здійснюється у присутності відповідного розчинника, наприклад, вуглеводню, наприклад, бензолу або толуолу, або у галогенованих розчинниках, наприклад, хлорметані або тетрагидрометані, або у простих ефірах, наприклад, тетрагідрофурані, або у апротонних біполярних розчинниках, наприклад, диметилсульфоксиді або диметилформаміді

Згадану реакцію за переважним варіантом здійснюють у присутності відповідної основи, наприклад, мінеральних основ, наприклад, гідроксиду натрію або гідроксиду калію, або, наприклад,

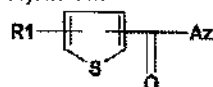
карбонатів або бікарбонатів натрію або калію

Згадану реакцію здійснюють у присутності міжфазного каталізатору, наприклад, тетрабутиламонійброміду, триетиламонійхлориду або краун-ефірів, при температурах у діапазоні від кімнатної температури до температури перегонки згаданого розчинника

У разі, коли Y представляє собою гідроксильний радикал, згадану реакцію за переважним варіантом здійснюють у присутності сильної кислоти, наприклад, сірчаної кислоти, або у присутності/за відсутності відповідного розчинника, наприклад, бензолу, при температурах у діапазоні від кімнатної температури до температури перегонки згаданого розчинника

## Спосіб C

Шляхом відновлення сполуки загальної формули VIII



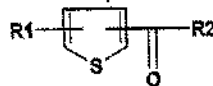
де R1 та Az мають значення, які було згадано перед тим,

причому одержують проміжну сполуку загальної формули IV, де R1 та Az мають значення, які було згадано перед тим, та R2 представляє собою атом водню

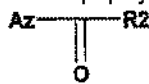
Згадане відновлення здійснюють за допомогою гідридів, наприклад, гідриду алюмінію та гідриду літію у відповідному розчиннику, наприклад, простому ефірі, наприклад, тетрагідрофурані, диметиловому ефірі або діоксані, або, крім того, за допомогою гідриду бору та натрію у спирті, наприклад, метанолі або етанолі, або, крім того, за допомогою водню у відповідному розчиннику, наприклад, спирті, вуглеводні або простому ефірі, з відповідним каталізатором, наприклад, нікелем Ренея, оксидом платини або паладієм У разі гідрогенізації тиск водню за переважним варіантом знаходиться у межах від 1,01 бар до 20,2 бар (1-20 атмосфер), температура коливається між 20°C та 100°C і тривалість реакції дорівнює 1-24 годинам

## Спосіб D

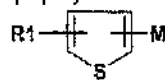
Шляхом додання металоорганічних сполук до карбонільних сполук, наприклад, шляхом реагування карбонільної сполуки загальної формули IX



з металоорганічними реактивами загальної формули Az-M (Спосіб D-1) або, також, (Спосіб D-2), шляхом реагування карбонільної сполуки загальної формули X



з металоорганічними реактивами загальної формули XI



де R1, R2 та Az мають значення, які згадувались перед тим, та M представляє собою атом літію або функціональну групу MgX реактивів Гріньяру, де X - атом галогену, за переважним варіантом

нтом атом бром, з одержанням проміжної сполуки загальної формули IV, де R1, R2 та Az мають значення, які було згадано перед тим

#### Спосіб E

Солі згаданих сполук загальної формули (I) одержують шляхом реагування сполуки згаданої формули (I) з неорганічною кислотою, наприклад, хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, фосфорною кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою, або з органічними кислотами, наприклад, лимонною, яблучною, фумаровою, винною або їх похідними, р-толуолсульфоною, метансульфоною і подібними кислотами, у відповідному розчиннику, наприклад, метанолі, етанолі, етиловому ефірі, етилацетаті, ацетонітрилі або ацетоні, з одержанням відповідних солей за допомогою звичайних методів осадження або кристалізації

#### Спосіб F

Одержання згаданих сполук загальної формули (I) у енантімерно чистій формі за цим винаходом засновується на оптичному розділенні рацемічного аміну за допомогою оптично активної кислоти, де як мінімум один зі згаданих енантімерів є здатним до утворення діастереоізомерної солі між енантімером згаданої сполуки загальної формули (I) та енантімером хіральної кислоти, наприклад, винної кислоти, та її дибензоілвинними, дитолуілвинними та іншими похідними, яблучної кислоти, мигдалевої кислоти та їх похідними, камфарсульфонової кислоти та її похідними, серед інших. Згадана хіральна кислота може застосовуватись самостійно або у складі сумішей з іншими неорганічними та органічними кислотами, хіральними або нехіральними, наприклад, хлористоводневою кислотою, р-толуолсульфоною, метансульфоною кислотою, у мольних співвідношеннях, які становлять від 0,5% до 50%. За переважним варіантом згадану хіральну кислоту вибирають з групи, до складу якої входять (-)-дитолуіл-L-винна кислота та (+)-дитолуіл-D-винна кислота, самостійно або у суміші, поодиноці, з р-толуолсульфоною кислотою

Згадану процедуру здійснюють у відповідному розчиннику, наприклад, воді, ацетоні, ацетонітрилі, метанолі, етанолі, ізопропанолі, трет-бутанолі, дихлорметані, хлороформі, тетрагідріді вуглецю, диметилформаміді, диметилсульфоксиді, етилацетаті, тетрагідрофурані, 1,4-діоксані, етиленгліколі, 1,2-диметоксетані та, взагалі, у будь-якому розчиннику, придатному до використання у хімічному процесі. Згадана процедура може здійснюватись при температурах, які знаходяться у діапазоні від -20°C до температури перегонки згаданої реакційної суміші. Згадана діастереоізомерна сіль, після одержання, може відокремлюватись за допомогою традиційних способів, наприклад, шляхом фракціонованої кристалізації, хроматографування та інших способів. Ця процедура розділення може застосовуватись для розділення рацемічних сумішей сполуки загальної формули (I) (тобто таких сумішей, де співвідношення двох згаданих енантімерів дорівнює 1:1) або розділення нерацемічних сумішей сполуки загальної формули (I) (сумішей, у складі яких один зі згаданих енантімерів є головним компонентом), які було одержано за допомогою будь-якого фізичного або хімічного способу

Цей винахід надає фармацевтичні композиції, до складу яких, разом з прийнятним фармацевтичним наповнювачем, входить як мінімум одна сполука загальної формули (I) або одна з її фізіологічно прийнятних солей. Цей винахід також має відношення до використання сполуки загальної формули (I) та її фізіологічно прийнятних солей для виготовлення лікарських засобів з анальгетичною активністю

Цей винахід також має відношення до нових похідних тієніазоліпкарбінолів загальної формули (IV)



де

R1 - атом водню або атом галогену, або алкільний радикал з 1-4 атомів вуглецю,

R2 - атом водню або алкільний радикал з 1-4 атомів вуглецю, та Az - N-метилпіразол

Сполуки формули (IV) є придатними до використання як вихідних матеріалів або проміжних продуктів у синтезі згаданих сполук загальної формули (I)

За конкретним варіантом втілення цей винахід надає сполуки формули (IV), які вибирають з групи, яку наведено далі

[16] 5-(α-гідрокси-2-тієнілметил)-1-метил-1H-піразол,

[17] 5-(α-гідрокси-3-метил-2-тієнілметил)-1-метил-1H-піразол,

[18] 5-(α-гідрокси-5-метил-2-тієнілметил)-1-метил-1H-піразол,

[19] 5-(α-гідрокси-5-бром-2-тієнілметил)-1-метил-1H-піразол,

[20] 5-(α-гідрокси-4-бром-2-тієнілметил)-1-метил-1H-піразол, та

[21] 5-[1-гідрокси-1-(2-тієніл)етил]-1-метил-1H-піразол

У подальших прикладах наведено опис одержання нових сполук за цим винаходом. Наведено також опис деяких шляхів використання, типових для різноманітних галузей застосування, а також рецептур галенових препаратів, придатних для сполук, які є предметом цього винаходу

Згадані приклади, які представлено далі, наведено з ілюстративною метою і вони ні у якому разі не обмежують обсягу цього винаходу

#### Спосіб A

Приклад 1 Одержання 5-(α-[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил)-1-метил-1H-піразолу

Суміш 18г 5-(α-гідрокси-2-тієнілметил)-1-метил-1H-піразолу, 26,7г N-(2-хлоретил)диметиламінохлоридату, 150мл NaOH 50%, 300мл толуолу та 1г тетрабутиламонійбромиду збовтували з нагріванням у колбі зі зворотним холодильником при температурі перегонки впродовж 24 годин. Після охолодження одержану органічну фазу відокремлювали, промивали водою, сушили над сульфатом натрію та випарювали до сухості. Було одержано 21,4г (87%) 5-(α-[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил)-1-метил-1H-піразолу у формі масла

Сполуки прикладів 3-9 одержують за допомогою того ж самого способу, опис якого наведено для прикладу 1, дані для ідентифікування згаданих продуктів представлено у Таблиці 1

#### Спосіб В

Приклад 1 Одержання 5- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил]-1-метил-1Н-піразолу

Суміш 8,7г 5-( $\alpha$ -гідрокси-2-тієнілметил)-1-метил-1Н-піразолу, 6,23г 2-(диметиламіно)етанолу та 0,5мл сірчаної кислоти, яку було сконцентровано у 80мл толуолу, збовтували з нагріванням у колбі зі зворотним холодильником та краплевловлювачем Діна-Старка при температурі перегонки впродовж 8 годин. Після охолодження одержану органічну фазу відокремлювали, промивали бікарбонатом натрію та водою, сушили над сульфатом натрію та випарювали до сухості. Було одержано 4,7г (40%) 5- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил]-1-метил-1Н-піразолу.

Сполуки прикладів 3-9 одержують за допомогою того ж самого способу, опис якого наведено для прикладу 1, дані для ідентифікування згаданих продуктів представлено у Таблиці 1

#### Спосіб С

Приклад 16 Одержання 5-( $\alpha$ -гідрокси-2-тієнілметил)-1-метил-1Н-піразолу

3,2г гідриду бору та натрію додають до розчину 3,2г 5-( $\alpha$ -оксо-2-тієнілметил)-1-метил-1Н-піразолу у 100мл метанолу. Одержану суміш збовтують впродовж 1 години та додають воду. Після цього одержаний розчин екстрагують хлороформом, промивають водою, висушують над сульфатом натрію та випарюють до сухості. Одержують 2,9г (90%) масла, яке представляє собою 5-( $\alpha$ -оксо-2-тієнілметил)-1-метил-1Н-піразол.

Сполуки прикладів 17-20 одержують за допомогою того ж самого способу, опис якого наведено для прикладу 16, дані для ідентифікування згаданих продуктів представлено у Таблиці 3

#### Спосіб D

Приклад 16 Одержання 5-( $\alpha$ -гідрокси-2-тієнілметил)-1-метил-1Н-піразолу

100мл розчину 1,6М бутилїту у гексані додавали крапля за краплею до розчину 11,6г N-метилпіразолу у 100мл ангїдриду тетрагідрофурану, охолоджували до температури -5°C та витримували у атмосфері азоту. До одержаної суспензії при температурі -78°C додавали крапля за краплею розчин 15,9г 2-тіофенокарбосальдеїду у ангїдриді тетрагідрофурану. Одержану реакційну суміш збовтували впродовж 4 годин і перед гідролізом 100мл води температуру згаданої суміші підвищували до -20°C. Тетрагідрофуран випарювали, одержану водну фазу екстрагували хлороформом. Одержану органічну фазу промивали водою, сушили над сульфатом натрію та випарювали до сухості. Одержаний неочищений продукт суспендували у петролейному ефірі та декантували. Одержали 23,5г (85%) масла, згадане масло представляло собою 5-( $\alpha$ -гідрокси-2-тієнілметил)-1-метил-1Н-піразол.

Сполуки прикладів 17-21 одержують за допомогою того ж самого способу, опис якого наведено для прикладу 16, дані для ідентифікування згаданих продуктів представлено у Таблиці 3

#### Спосіб Е

Приклад 2 Одержання цитрату 5- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил]-1-метил-1Н-піразолу

Розчин 16,2г моногідрату лимонної кислоти у 40мл етанолу додають до розчину 20,5г 5- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил]-1-метил-1Н-піразолу у 50мл етанолу. 31г (88%) 5- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил]-1-метил-1Н-піразолу випадає до осаду у вигляді твердої речовини білого кольору з температурою розтоплення 115-116°C. Дані для ідентифікування згаданого продукту представлено у Таблиці 1

Сполуки прикладів 12 та 13 одержують за допомогою того ж самого способу, опис якого наведено для прикладу 2, дані для ідентифікування згаданих продуктів представлено у Таблиці 2

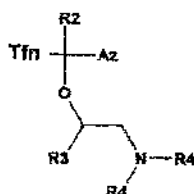
#### Спосіб F

Приклад 11 Одержання (-)-5- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил]-1-метил-1Н-піразолу

12,09г (-)-ди-О,О'-p-толуол-L-винної кислоти додають до розчину 16,6г ( $\pm$ )-5- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил]-1-метил-1Н-піразолу у 63мл ізопропанолу. Одержаний розчин нагрівають та додають 5,95г моногідрату p-толуолсульфоїкислоти. Після цього одержаний розчин витримують до охолодження та додають 158мл етилового ефіру. До осаду випадає 9,4г L-дитолуолтартрату у вигляді твердої речовини білого кольору, діастереоізомерне співвідношення якого, за результатами визначень за допомогою <sup>1</sup>H-ЯМР, капілярного електрофорезу та високо-ефективної рідинної хроматографії на хіральній колонці з AGP ( $\alpha$ -глікопротеїном), становить (94/6). 9,2г згаданого твердої речовини обробляють 0,16г (0,08 еквіваленту) моногідрату p-толуолсульфоїкислоти та рекристалізацію здійснюють у 44мл ізопропанолу. Одержують 6,8г L-дитолуолтартрату (95,4/4,6). Шляхом подальшої рекристалізації у 30мл ізопропанолу за допомогою 91,3мг (0,046 еквіваленту) моногідрату p-толуолсульфоїкислоти одержують 5,55г солі (97,7/2,3). Шляхом завершувальної рекристалізації у ізопропанолі за допомогою 38,1мг (0,023 еквіваленту) моногідрату p-толуолсульфоїкислоти одержують 4,34г L-дитолуолтартрату (-)-5- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил]-1-метил-1Н-піразолу (приклад 15) у вигляді твердої речовини білого кольору з температурою розтоплення 130-131°C, енантімерна чистота, за результатами визначення засобами високоефективної рідинної хроматографії на хіральній колонці з AGP ( $\alpha$ -глікопротеїном), становить 98,5% (97% енантімерний надлишок),  $[\alpha]_D^{25} = -84,5$  (c=2,0MeOH). Шляхом алканізації L-дитолуолтартратної солі (-)-5- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил]-1-метил-1Н-піразолу одержують кількісний вихід продукту, (-)-5- $\alpha$ -[2-(диметиламіно)етокси]-2-тієнілметил]-1-метил-1Н-піразолу  $[\alpha]_D^{25} = -31,8$  (c=2,0MeOH).

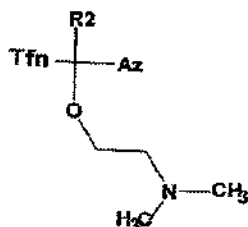
Сполуки прикладів 10 та 14 одержують за допомогою того ж самого способу, опис якого наведено для прикладів 11 та 15, дані для ідентифікування згаданих продуктів представлено у Таблиці 2

Таблиця 1

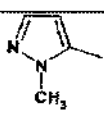

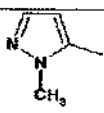

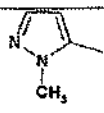

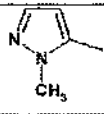

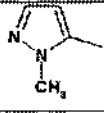



Приклад	Az	Тиофено	R2	R3	R4	Основа або сіль	Температура розтоплення (°C)	<sup>1</sup> H-ЯМР (МГц) (розчинник) δ	ІЧ (см <sup>-1</sup> )
1			H	H	CH <sub>3</sub>	Основа	Масло	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 2,24 (s, 6H), 2,54 (t, J=6 Гц, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 6,17 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (d, J=1,8 Гц, 1H)	(плівка) 2944, 2864, 2821, 2771, 1457, 1100, 1092, 1066, 1056, 1042, 705, 651
2			H	H	CH <sub>3</sub>	Цитрат		(300 МГц) (DMSO-d <sub>6</sub> ) 2,51 (система АВ, J=15 Гц, 2H), 2,71 (система АВ, J=15 Гц, 2H), 2,66 (s, 6H), 3,18 (m, 2H), 3,70-3,80 (br, 5H, (δ=3,74, s), 6,07 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,57 (m, 1H)	(KBr) 3300-2300 (широка), 1732, 1589, 1475, 1398, 1380, 1356, 1220, 1203, 1183
3			H	H	CH <sub>3</sub>	Основа	Масло	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 2,24 (s, 6H), 2,54 (t, J=6 Гц, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 5,59 (s, 1H), 6,08 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,99 (dd, J=5 Гц, J'=3 Гц, 1H), 7,37 (d, J=1,8 Гц, 1H)	(плівка) 2942, 2819, 2769, 1456, 1103, 783, 753
4			H	H	CH <sub>3</sub>	Основа	Масло	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 2,24 (s, 6H), 2,56 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,85 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,98 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,27 (m, 1H)	(плівка) 2943, 2864, 2820, 2770, 1496, 1456, 1278, 1103, 1056, 772, 702
5			H	H	CH <sub>3</sub>	Основа	Масло	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 2,14 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,54 (t, J=6 Гц, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,74 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,80 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H)	(плівка) 2944, 2865, 2821, 2772, 1455, 1100, 1092, 1067, 1055, 1042, 782, 715
6			H	H	CH <sub>3</sub>	Основа	Масло	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 2,24 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,53 (t, J=6 Гц, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,65 (s, 1H), 6,17 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,62 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J=1,5 Гц, 1H)	(плівка) 2944, 2863, 2820, 2772, 1456, 1286, 1101, 1092, 1067, 1055, 1042, 798, 783, 762, 652
7			H	H	CH <sub>3</sub>	Основа	Масло	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 2,25 (s, 6H), 2,55 (t, J=6 Гц, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,68 (s, 1H), 6,20 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,56 (d, J=4 Гц, 1H), 6,90 (d, J=4 Гц, 1H), 7,40 (d, J=2,1 Гц, 1H)	(плівка) 2943, 2864, 2821, 2772, 1441, 1101, 1093, 1066, 1053, 1042, 968, 793, 761, 651
8			H	H	CH <sub>3</sub>	Основа	Масло	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 2,23 (s, 6H), 2,53 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,72 (s, 1H), 6,18 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,74 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J=2,1 Гц, 1H)	(плівка) 2994, 2864, 2821, 2772, 1456, 1344, 1101, 1093, 1056, 1042, 780
9			CH	H	CH <sub>3</sub>	Основа	Масло	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 1,91 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,52 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 6,31 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,41 (d, J=1,5 Гц, 1H)	(плівка) 2940, 2819, 2770, 1456, 1369, 1235, 1108, 1041, 930, 699

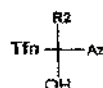
Таблиця 2

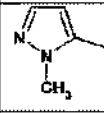

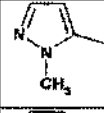

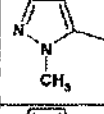

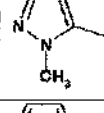

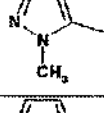

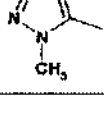



Приклад	Az	Тиофено	R2	Основа або сіль	Оптичний ізомер	Енантиомерна чистота %	Пігме обертання	Температура розтоплення (°C)
10			H	Основа	(+)	99	+31,8 (c=2,0 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	Масло

Приклад	Az	Тіофено	R2	Основа або соль	Оптичний ізомер	Емпірична чистота %	Питоме обертання	Температура розтоплення (°C)
11			H	Основа	(+)	98,5	-31,8 (c=2,0 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	Масло
12			H	Цитрат	(+)	99	+2,8 (c=2,0 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	121-122
13			H	Цитрат	(-)	98,5	2,3 (c=2,0 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	121-122
14			H	(D)-дигідролітартрат	(+)	99	+87,5 (c=2,0 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	130-131
15			H	(L)-дигідролітартрат	(-)	98,5	-85,4 (c=2,0 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	130-131

Таблиця 3



Приклад	Az	Тіофено	R2	Основа або соль	Температура розтоплення (°C)	<sup>1</sup> H-ЯМР (МГц) (розчинник) δ	IR (см <sup>-1</sup> )
16			H	Основа	Масло	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,67 (s, 3H), 5,00 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,06 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,27 (d, J=5,1 Гц, 1H)	(широка) 3210 (широка), 1433, 1400, 1284, 1201, 1055, 1037, 1003, 781, 760, 706
17			H	Основа	109-111	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 2,19 (s, 3H), 2,63 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,13 (d, J=4,5 Гц, 1H), 6,16 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,83 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,20 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,37 (d, J=1,5 Гц, 1H)	(KBr) 3199 (широка), 1400, 1282, 1200, 1060, 998, 940, 796, 776, 732
18			H	Основа	131-132	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 2,46 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,6 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,04 (d, J=4,6 Гц, 1H), 6,25 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,62 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,70 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,39 (d, J=1,8 Гц, 1H)	(KBr) 3163 (широка), 3100, 1282, 1206, 1025, 1010, 801, 788
19			H	Основа	107-109	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,76 (s, 3H), 3,86 (br, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,20 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,61 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,91 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=1,8 Гц, 1H)	(KBr) 3170 (широка), 3104, 1440, 1395, 1205, 1181, 1025, 1011, 966, 800, 791
20			H	Основа	95-96	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 3,60 (br, 1H), 3,78 (s, 3H), 6,08 (s, 1H), 6,20 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,35 (d, J=1,8 Гц, 1H)	(KBr) 3112 (широка), 1397, 1343, 1295, 1182, 1132, 1052, 823, 795, 768
			CH <sub>3</sub>	Основа	130-131	(300 МГц) (CDCl <sub>3</sub> ) 2,00 (s, 3H), 3,27 (br, 1H), 3,68 (s, 3H), 6,26 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,32 (d, J=2,0 Гц, 1H)	(KBr) 3264 (широка), 1384, 1221, 1159, 1114, 802, 779, 707

Анагетична активність Пригнічення судом у мишей, які було викликано за допомогою фенілбензохінону

Було використано метод, опис якого було наведено Зигмундом (Е Зигмунд (E Siegmund) та інші, Proc Exp Biol Med, 1957, 95, 729) Було використано мишей-самців лінії Swiss масою від 17 г

до 22г у групах, які склались як мінімум з чотирьох тварин

Судоми викликали шляхом внутрішньоочеревинного впорскування феніл-р-бензохінону (25мл/кг розчину 0,02% суміші етанолу/води (5% у об'ємному відношенні) з барвником евансом синім у відношенні концентрації компонентів суміші



0,01% (у відношенні маси до об'єму)) Судоми підраховували впродовж 15 хвилин після моменту впорскування. Продукти, призначені для випробування, суспендували у аравійській камеді (5% у відношенні маси до об'єму) та дистильованій воді, та вводили пероральним шляхом у дозі 160мг/кг за 60 хвилин до впорскування фенілбензохінону. Пригнічення судом, яке викликалось кожним продуктом, визначали шляхом прийняття за еталонне значення кількості судом у групі тварин, яку було прийнято за контроль. Цим тваринам перорально вводили лише носій за 60 хвилин до введення фенілбензохінону.

У таблиці 4 як приклад, наведено результати, які було одержано з деякими зі згаданих продуктів.

Таблиця 4

Анальгетична активність. Пригнічення судом у мишей, які було викликано за допомогою фенілбензохінону

Дозування продукту 160мг/кг, пероральне введення

Продукт	% пригнічення судом
Приклад 1	71
Приклад 2	65
Приклад 5	45
Приклад 9	37
Приклад 12	52
Приклад 13	87
Ацетилсаліцилова кислота	51
N-ацетил-p-амінофенол	34

Прийнявши до уваги добрі фармакодинамічні

властивості, згадані похідні тієнілазоліпалкоксієтанаміну за цим винаходом можна застосовувати задовільним чином у медицині та ветеринарії, зокрема, для лікування болю від помірної до великої інтенсивності, наприклад, ішіалгі, люмбаго, болю у спині, болю при розтягненнях, болю при переломах, болю при вивихах, післяопераційного болю, зубного болю тощо.

При лікуванні людей доза сполук за цим винаходом, призначена до введення, змінюється у залежності від серйозності ураження до лікування. За нормальних обставин, ця доза становить від 100мг/день до 400мг/день. Згадані сполуки за цим винаходом вводяться, наприклад, у формі капсул, таблеток, розчинів до впорскування або суспензій.

Далі як приклад, буде наведено дві конкретні рецептури галенових препаратів зі сполуками, які становлять предмет цього винаходу.

Фармацевтичні лікарські форми

Приклад складу лікарської форми для впорскування (внутрішньом'язово, інтравенозно)

Приклад 2	20мг
Хлорид натрію	достатня кількість
HCl 0,1N або NaOH 0,1N	достатня кількість
Вода для впорскувань, до	1мл

Приклад складу таблетованої лікарської форми

Приклад 2	30мг
Кукурудзяний крохмаль	46мг
Колоїдний діоксид кремнію	1,15мг
Стеарат магнію	1,15мг
Повідон K-90	4,60мг
Клейстеризований крохмаль	4,60мг
Мікрористалічна целюлоза	23мг
Лактоза, до	230мг