



(51) МПК
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 409/04 (2023.05); C07D 409/14 (2023.05); A61K 31/4155 (2023.05); A61P 25/24 (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2022130410, 24.11.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 24.11.2022

Дата регистрации:
 01.08.2023

Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 24.11.2022

(45) Опубликовано: 01.08.2023 Бюл. № 22

Адрес для переписки:
 450008, г.Уфа, ул.Ленина, 3, ФГБОУ ВО
 "БашГМУ", патентный отдел, Ахатов
 Искандер Шаукатович

(72) Автор(ы):

Клен Елена Эдмундовна (RU),
 Никитина Ирина Леонидовна (RU),
 Шепилова Светлана Олеговна (RU),
 Никитина Екатерина Андреевна (RU),
 Павлов Валентин Николаевич (RU),
 Самородов Александр Владимирович (RU),
 Халиуллин Феркат Адельзянович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования "БАШКИРСКИЙ
 ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
 МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"
 Министерства здравоохранения Российской
 Федерации (RU)

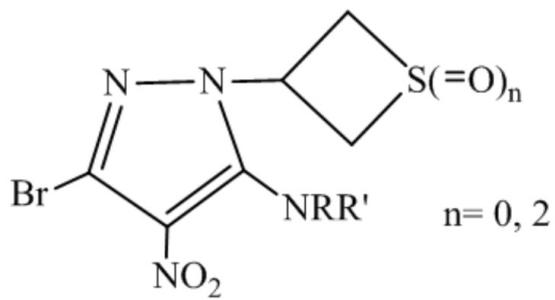
(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2537948 C1, 10.01.2015. RU
 2537948 C1, 10.01.2015. Халиуллин Ф.А. и
 др."Синтез и биологическая активность 5-
 алкокси- и 5-аминозамещенных 3-бром-4-
 нитро-1-(тиетан-3-ил)-1Н-пиразолов", Химико-
 фармацевтический журнал, 2022, т.56, № 3,
 стр. 15-20.

(54) 5-АМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИЕ 3-БРОМ-4-НИТРОПИРАЗОЛЫ С
 АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической химии и фармакологии, касается новых 5-аминозамещенных тиетансодержащих 3-бром-4-нитропиразолов, а именно, соединений I-IX, в которых, когда $n = 0$, то NRR' представляет собой анилино (соединение I) или диэтианоламино (соединение II); или, когда $n = 2$, то NRR' представляет собой циклогексиламино (соединение III), бензиламино (соединение IV), пирролидино (соединение V), пиперидино (соединение VI), пиперазино (соединение VII), 4-метилпиперазино-1 (соединение VIII) или анилино

(соединение IX). Соединения по изобретению обладают антидепрессивной активностью, сравнимой с amitriptилином. 10 з.п. ф-лы, 1 табл., 11 пр.



I-IX

R U 2 8 0 1 0 3 9 C 1

R U 2 8 0 1 0 3 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 409/04 (2023.05); C07D 409/14 (2023.05); A61K 31/4155 (2023.05); A61P 25/24 (2023.05)(21)(22) Application: **2022130410, 24.11.2022**(24) Effective date for property rights:
24.11.2022Registration date:
01.08.2023

Priority:

(22) Date of filing: **24.11.2022**(45) Date of publication: **01.08.2023** Bull. № 22

Mail address:

450008, g.Ufa, ul.Lenina, 3, FGBOU VO
"BashGMU", patentnyj otdel, Akhatov Iskander
Shaukatovich

(72) Inventor(s):

**Klen Elena Edmundovna (RU),
Nikitina Irina Leonidovna (RU),
Shepilova Svetlana Olegovna (RU),
Nikitina Ekaterina Andreevna (RU),
Pavlov Valentin Nikolaevich (RU),
Samorodov Aleksandr Vladimirovich (RU),
Khaliullin Ferkat Adelzianovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

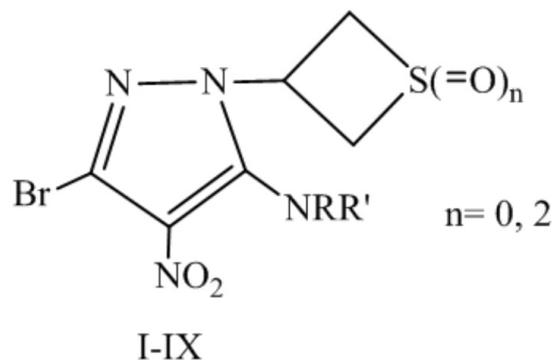
**federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «BASHKIRSKII
GOSUDARSTVENNYI MEDITSINSKII
UNIVERSITET» Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**

(54) **5-AMINE-SUBSTITUTED THIETHANE-CONTAINING 3-BROMO-4-NITROPYRAZOLES WITH ANTIDEPRESSANT ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceutical chemistry; pharmacology.

SUBSTANCE: invention concerns new 5-amino-substituted thietane-containing 3-bromo-4-nitropyrazoles, namely, compounds I-IX, in which, when $n = 0$, then NRR' is anilino (compound I) or diethanolamino (compound II); or, when $n = 2$, then NRR' is cyclohexylamino (compound III), benzylamino (compound IV), pyrrolidino (compound V), piperidino (compound VI), piperazino (compound VII), 4-methylpiperazino-1 (compound VIII) or aniline (compound IX).



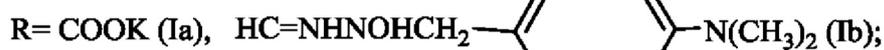
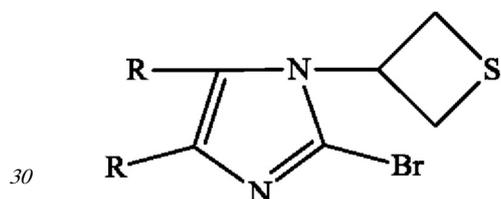
EFFECT: compounds of the invention have antidepressant activity comparable to that of amitriptyline.

11 cl, 1 tbl, 11 ex

Предлагаемая группа изобретений относится к фармацевтической химии и фармакологии, касаются новых 5-аминозамещенных тиетансодержащих 3-бром-4-нитропиразолов, которые могут быть использованы для создания новых лекарственных препаратов, применяемых в терапии депрессивных расстройств.

5 По данным 2016 г. в мире от психических и аддиктивных расстройств страдает более 1 миллиарда людей, а на их долю приходится 7% от глобального бремени болезней (Global Burden of Disease) (по DALYs [лет жизни с поправкой на инвалидность]) и 19% (по YLDs [лет, прожитых с инвалидностью]). Наибольший вклад в DALYs вносят депрессивные расстройства (Rehm J., Shield K. D. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders // Curr Psychiatry Rep. 2019. Т. 21. №2. С. 10.). Большое депрессивное расстройство является третьей ведущей причиной нетрудоспособности и составляет 4,4% от глобального бремени болезней (Konig H., Konig H.-H., Konnopka A. The excess costs of depression: a systematic review and meta-analysis // Epidemiol Psychiatr Sci. 2019. Т. 29.E30.). Текущие прогнозы указывают на то, что к 2030 г. депрессия станет 10 ведущей причиной глобального бремени болезней. В Российской Федерации экономическое бремя депрессии оценивают в 523,5 млрд. руб. или 1,26% ВВП (по данным 2011 г), а кумулятивный глобальный ущерб в результате психических нарушений в цифрах нереализованного объема производства за период предстоящих 20 лет составит 15 16 000 млрд. долл. Поэтому разработка эффективных методов фармакотерапии, в том числе, создание инновационных лекарственных средств для лечения психических расстройств (в первую очередь депрессивных расстройств), является, безусловно, важной 20 проблемой здравоохранения и медицины (Шестьдесят пятая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, Пункт 13.2 повестки дня 25.05.2012. WHA65.4).

Прототипом изобретения являются производные 2-бром-1-(тиетанил-3) имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты формулы:



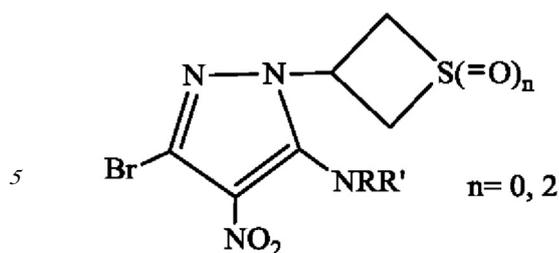
35 проявляющие антидепрессивную активность [Патент RU 2537948, 2015 г.].

Задачей изобретения является расширение арсенала биологически активных веществ, используемых для коррекции депрессивных расстройств, а также создание более безопасных и эффективных антидепрессантов.

40 Технический результат - получение новых тиетансодержащих 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитропиразолов, обладающих антидепрессивной активностью.

Сущность изобретения: Производные 5-аминозамещенных 3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1Н-пиразолов и 3-бром-4-нитро-1-(1,1-диоксотиеган-3-ил)-1Н-пиразолов (соединения I-IX) общей формулы:

45



I-IX

10 где $n=0$ (I, II); 2 (III-IX); NRR' = анилино (I, IX), диэтаноламино (II), циклогексиламино (III) бензиламино (IV), пирролидино (V), пиперидино (VI), пиперазино (VII), 4-метилпиперазино-1 (VIII),

проявляющие антидепрессивную активность.

Указанные соединения и их свойства в литературе не описаны.

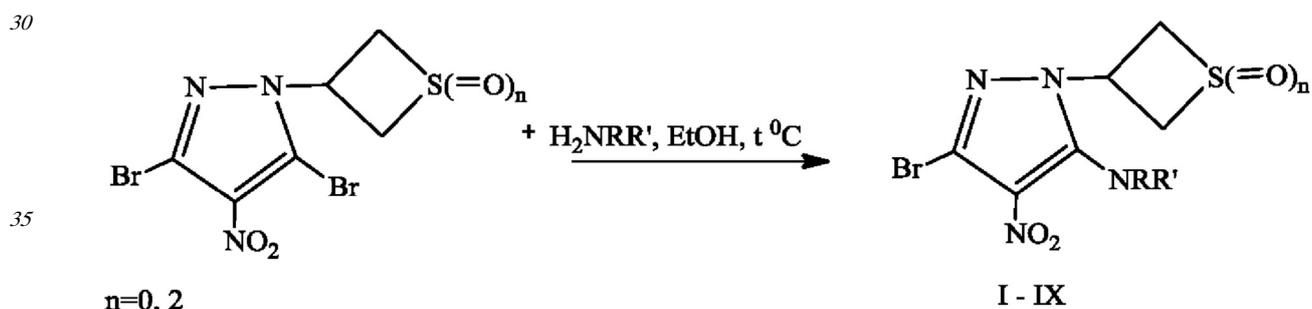
Заявляемые соединения синтезировали следующим образом.

15 Взаимодействие 3,5-дибром-4-нитропиразола с 2-хлорметилтиираном приводит к образованию 3,5-дибром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразола. [Реакции тиранов с NH-гетероциклами. / Ф. А. Халиуллин, Е.Э. Клен, Н.Н. Макарова и др. // ХГС. - 2020. - №56(9). - С. 1213-1217]. Синтез 3,5-дибром-4-нитро-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1H-пиразола осуществлен с использованием 10-кратного мольного избытка 36% раствора

20 пероксида водорода в ледяной уксусной кислоте при кипячении в течение 45 мин [Реакции тиранов с NH-гетероциклами. 2*. С-бром/нитро-1-(тиетан-3-ил)пиразолы - удобные синтоны для получения замещенных 1-(тиетан-3-ил)пиразолов. / Е.Э. Клен, Н.Н. Макарова, Ф.А. Халиуллин и др. // Журн. орг. химии. - 2022. - №58(9). - С. 926-935].

25 Реакциями 3,5-дибром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразола или 3-бром-4-нитро-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1H-пиразола с аминами получают 5-аминозамещенные 3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразолы (I, II) или 3-бром-4-нитро-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1H-пиразолы (III-X).

Общая схема синтеза соединений:



40 $n=0$ (I, II); 2 (III-IX); NRR' = анилино (I, IX), диэтаноламино (II), циклогексиламино (III), бензиламино (IV), пирролидино (V), пиперидино (VI), пиперазино (VII), 4-метилпиперазино-1 (VIII).

45 **Пример 1.** 3-Бром-4-нитро-N-фенил-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразол-5-амин (соединение I). К раствору 0,86 г (2,5 ммоль) 3,5-дибром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразола в 35 мл этанола добавляют 0,64 г (7,5 ммоль) анилина и кипятят 6 ч. Реакционную смесь охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0,71 г (83,3%) соединения I. Очищают перекристаллизацией из изобутанола. Т.пл. 162,6-164,0°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} , (KBr): 1033, 1246, 1407, 1508 (C-Br, C-N, C=C, C=N), 1329, 1474

(NO₂), 2936-3045 (CH), 3286 (NH).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 2,95-2,99 (м, 2H, S(CH)₂), 3,98-4,02 (м, 2H, S(CH)₂), 5,03-5,09 (м, 1H, NCH), 7,01 (д, 2H, J=7,9 Гц, CH_{ar}), 7,27-7,28 (м, 1H, CH_{ar}),
5 7,41-7,43 (м, 2H, CH_{ar}), 8,06 (уш.с, 1H, NH).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 33,1 (S(CH₂)₂), 54,8 (NCH), 121,5 (CH_{ar}), 123,2 (C₃), 126,3 (CH_{ar}), 130,2 (CH_{ar}), 139,3 (C_{ar}) 139,2 (C₄), 142,6 (C₅).

Элементный анализ.

10 Найдено, %: C 40,53; H 3,05; N 15,84; S 8,93 - C₁₂H₁₁BrN₄O₂S.

Вычислено, %: C 40,58; H 3,12; N 15,77; S 9,03.

Заявляемое соединение I представляет собой белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, растворимый в хлороформе, в ацетоне, в диметилсульфоксиде, не растворимый в воде, в бензоле, в эфире и гексане.

15 Пример 2. 2-((3-Бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразолил-5)-(2-гидроксиэтил)амино)этанол (соединение II).

К раствору 0,86 г (2,3 ммоль) 3,5-дибром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1H-пиразола в 5 мл ДМФА и 5 мл этанола добавляют 1,96 г (18,6 ммоль) диэтаноламина и помещают в микроволновую печь SEM Discover на 40 мин при температуре 100°C (мощность
20 микроволнового излучения 100 W). Реакционную смесь охлаждают, добавляют 30 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0,56 г (66,3%) соединения II. Очищают перекристаллизацией из смеси этанол - вода (в объемном соотношении 1:1). Т.пл. 148,5-149,0°C.

25 ИК-спектр, ν, см⁻¹, (KBr): 1171 (C-O), 1038, 1335, 1489, 1547 (C-Br, C-N, C=C, C=N), 1353, 1442 (NO₂), 2869-3028 (CH), 3413 (OH).

Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, м.д. (J, Гц): 3,13-3,15 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,27-3,31 (м, 2H, S(CH)₂), 3,39-3,41 (м, 4H, 2OCH₂), 3,80-3,84 (м, 2H, S(CH)₂), 4,58 (т, 2H, J=4,9 Гц, 2OH), 6,12-6,19 (м, 1H, NCH).

30 Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, 125 МГц), δ, м.д.: 33,6 (S(CH₂)₂), 52,1 (NCH), 56,3 (N(CH₂)₂), 60,0 (2OCH₂), 123,2 (C₃), 126,8 (C₄), 148,1 (C₅).

Элементный анализ.

35 Найдено, %: C 34,52; H 4,51; N 14,84; S 8,38 - C₁₀H₁₅BrN₄O₄S.

Вычислено, %: C 34,66; H 4,49; N 14,70; S 8,41.

Заявляемое соединение II представляет собой белый или почти белый с кремовым оттенком кристаллический порошок растворимый в ацетоне, в диметилсульфоксиде, не растворимый в воде, в гексане, в хлороформе, в бензоле и эфире.

40 Пример 3. 3-Бром-N-циклогексил-4-нитро-1-(1,1-диоксоетиетан-3-ил)-1H-пиразол-5-амин (соединение III). К раствору 0,94 г (2,5 ммоль) 3,5-дибром-4-нитро-1-(1,1-диоксоетиетан-3-ил)-1H-пиразола в 35 мл этанола добавляют 0,74 г (7,5 ммоль) циклогексиламина и кипятят 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают, сушат. Получают 0,43 г (43,7%) соединения III. Очищают перекристаллизацией из бутанола. Т.разл. 217,5°C.

45 ИК-спектр, ν, см⁻¹, (KBr): 1140, 1322 (SO₂), 1046, 1265, 1527, 1560 (C-Br, C-N, C=C, C=N), 1338, 1483 (NO₂), 2857-3026 (CH), 3007 (NH).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1,29-1,44 (м, 4H, 2CH_2), 1,64-1,66 (м, 2H, CH_2), 1,79-1,80 (м, 2H, CH_2), 1,90-1,95 (м, 2H, CH_2), 3,31-3,32 (м, 1H, CH), 4,46-4,50 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 4,90-4,94 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 5,05-5,09 (м, 1H, NCH), 6,61 (д, 1H, J=8,5

5 Гц, NH).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 36,65; H 4,36; N 14,25; S 8,15 - $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$.

Вычислено, %: C 36,80; H 4,34; N 14,31; S 8,27.

10 Заявляемое соединение III представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок, растворимый в хлороформе, ацетоне, диметилсульфоксиде, не растворимый в воде и гексане.

Пример 4. N-Бензил-3-бром-4-нитро-1-(1,1-диоксоэтилан-3-ил)-1H-пиразол-5-амин (соединение IV). Получают аналогично примеру 3 из 0,94 г (2,5 ммоль) 3,5-дибром-4-нитро-1-(1,1-диоксоэтилан-3-ил)-1H-пиразола и 0,80 г (7,5 ммоль) бензиламина.

15 Получают 0,85 г (84,7%) соединения IV. Очищают перекристаллизацией из изобутанола. Т.пл. 211,6-212,6°C.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1139, 1328 (SO_2), 1069, 1260, 1541, 1613 (C-Br, C-N, C=C, C=N), 1337, 1484 (NO_2), 2861-3026 (CH), 3327 (NH).

20 Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 4,40-4,45 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 4,55-4,60 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 4,69 (д, 2H, J=6,1 Гц, CH_2), 5,31-5,35 (м, 1H, NCH), 7,27-7,31 (м, 3H, Har), 7,35-7,37 (м, 2H, Har), 7,97 (т, 1H, J=6,3 Гц, NH).

25 Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 39,6 (NCH), 48,3 (NHCH_2), 71,0 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 118,5 (C_4), 123,5 (C_3), 127,5 (CH_{ar}), 128,1 (CH_{ar}), 129,3 (CH_{ar}), 138,3 (C_{ar}), 148,1 (C_5).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 38,92; H 3,27; N 13,96; S 7,99 - $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$.

Вычислено, %: C 39,13; H 3,35; N 14,05; S 8,08.

30 Заявляемое соединение IV представляет собой белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, растворимый в ацетоне и диметилсульфоксиде, не растворимый в воде, в хлороформе и гексане.

Пример 5. 3-Бром-4-нитро-5-(пирролидин-1-ил)-1-(1,1-диоксоэтилан-3-ил)-1H-пиразол (соединение V). Получают аналогично примеру 3 из 0,94 г (2,5 ммоль) 3,5-дибром-4-нитро-1-(1,1-диоксоэтилан-3-ил)-1H-пиразола и 0,53 г (7,5 ммоль) пирролидина.

35 Получают 0,82 г (89,6%) соединения V. Очищают перекристаллизацией из изобутанола. Т.пл. 208,2-209,9°C.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} , (KBr): 1144, 1327 (SO_2), 1054, 1265, 1495, 1551 (C-Br, C-N, C=C, C=N), 1340, 1438 (NO_2), 2876-3020 (CH).

40

Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , м.д. (J, Гц): 1,91-1,94 (м, 4H, 2CH_2), 3,25-3,31 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4,68-4,79 (м, 4H, $2\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 5,43-5,46 (м, 1H, NCH).

45 Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 26,1 (2CH_2), 38,8 (NCH), 51,2 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 71,1 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 123,3 (C_3), 147,9 (C_5).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 32,89; H 3,59; N 15,34; S 8,78 - $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$.

Вычислено, %: C 32,75; H 3,73; N 15,51; S 8,62.

Заявляемое соединение V представляет собой зеленоватый кристаллический порошок, растворимый в хлороформе, в ацетоне, в диметилсульфоксиде, не растворимый в воде и гексане.

Пример 6. 4-[3-Бром-4-нитро-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиперидин (соединение VI). Получают аналогично примеру 3 из 0,94 г (2,5 ммоль) 3,5-дибром-4-нитро-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1H-пиразола и 0,64 г (7,5 ммоль) пиперидина, время проведения реакции 3 ч. Получают 0,73 г (75,0%) соединения VI. Очищают перекристаллизацией из изобутанола. Т.пл. 184,1-185,0°C

ИК-спектр, ν , см^{-1} , (KBr): 1139, 1328 (SO_2), 1050, 1251, 1486, 1541 (C-Br, C-N, C=C, C=N), 1349, 1436 (NO_2), 2860-3045 (CH).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 1,54-1,63 (м, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 3,02-3,04 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4,68-4,72 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 4,79-4,82 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 5,37-5,42 (м, 1H, NCH).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 23,8 (CH_2), 25,9 (2CH_2), 38,3 (NCH), 50,3 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 71,1 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 123,0 (C_3), 126,5 (C_4), 149,7 (C_5).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 34,84; H 3,99; N 14,77; S 8,45 - $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$.

Вычислено, %: C 34,73; H 4,05; N 14,64; S 8,58.

Заявляемое соединение VI представляет собой желтоватый кристаллический порошок, растворимый в ацетоне, в хлороформе, в диметилсульфоксиде, не растворимый в воде и гексане.

Пример 7. 1-[3-Бром-4-нитро-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиперазин (соединение VII). К раствору 0,94 г (2,5 ммоль) 3,5-дибром-4-нитро-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1H-пиразола в 35 мл этанола добавляют 1,12 г (13 ммоль) пиперазина и кипятят 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0,73 г (76,5%) соединения VII. Очищают перекристаллизацией из этанола. Т.разл. 209,8°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} , (KBr): 1144, 1336 (SO_2), 1047, 1263, 1493, 1544 (C-Br, C-N, C=C, C=N), 1349, 1439 (NO_2), 2844-3012 (CH).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 2,79-2,84 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,98-3,00 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4,68-4,72 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 4,78-4,83 (м, 2H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 5,41-5,46 (м, 1H, NCH).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 38,3 (NCH), 45,9 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 50,2 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 71,1 ($\text{S}(\text{CH}_2)_2$), 123,0 (C_3), 126,8 (C_4), 149,1 (C_5).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 31,59; H 3,71; N 18,42; S 8,43 - $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrN}_5\text{O}_4\text{S}$.

Вычислено, %: C 31,49; H 3,84; N 18,31; S 8,31.

Заявляемое соединение VII представляет собой белый или почти белый с зеленым оттенком кристаллический порошок, растворимый в ацетоне, в диметилсульфоксиде, не растворимый в воде, в эфире и гексане.

Пример 8. 1-[3-Бром-4-нитро-1-(тетан-3-ил)-1H-пиразол-5-ил]-4-метилпиперазин (соединение VIII). Получают аналогично примеру 3 из 0,94 г (2,5 ммоль) 3,5-дибром-4-нитро-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1H-пиразола и 0,75 г (7,5 ммоль) N-метилпиперазина. Получают 0,97 г (99,1%) соединения VIII. Очищают перекристаллизацией из воды. Т.разл. 206°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} , (KBr): 1144, 1337 (SO_2), 1050, 1267, 1505, 1550 (C-Br, C-N, C=C, C=N), 1350, 1426 (NO_2), 2918-3026 (CH).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 2,77 (с, 3H, CH_3), 3,29-3,31 (м, 8H, 2N (CH_2) $_2$), 4,71-4,75 (м, 2H, S(CH_2) $_2$), 4,81-4,86 (м, 2H, S(CH_2) $_2$), 5,56-5,61 (м, 1H, NCH).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 38,3 (NCH), 43,5 (CH_3), 46,5 (N(CH_2) $_2$), 53,3 (N(CH_2) $_2$), 70,9 (S(CH_2) $_2$), 123,3 (C_3), 128,0 (C_4), 147,5 (C_5).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 33,51; H 4,09; N 17,76; S 8,13 - $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrN}_5\text{O}_4\text{S}$.

Вычислено, %: C 33,66; H 4,05; N 17,63; S 8,25.

Заявляемое соединение VIII представляет собой белый или почти белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, растворимый в диметилсульфоксиде, не растворимый в хлороформе, в воде, в эфире и гексане.

Пример 9. 3-Бром-4-нитро-N-фенил-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1H-пиразол-5-амин (соединение IX). Получают аналогично примеру 3 из 0,94 г (2,5 ммоль) 3,5-дибром-4-нитро-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1H-пиразола и 0,70 г (7,5 ммоль) анилина, в изобутаноле, время проведения реакции 10 ч. Получают 0,89 г (91,9%) соединения IX. Очищают перекристаллизацией из изобутанола. Т.пл. 182,1-182,3°C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} , (KBr): 1138, 1329 (SO_2), 1053, 1276, 1524, 1578 (C-Br, C-N, C=C, C=N), 1332, 1466 (NO_2), 2956-3026 (CH), 3330 (NH).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 4,53-4,58 (м, 2H, S(CH_2) $_2$), 4,67-4,71 (м, 2H, S(CH_2) $_2$), 5,11-5,18 (м, 1H, NCH), 6,97-7,00 (м, 2H, CH_{ar}), 6,88-6,89 (м, 1H, CH_{ar}), 7,24-7,27 (м, 2H, CH_{ar}), 9,33 (уш.с, 1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 39,0 (NCH), 71,0 (S(CH_2) $_2$), 118,2 (2 CH_{ar}), 123,0 (CH_{ar}), 123,4 (C_3), 129,7 (2 CH_{ar}), 141,2 (C_{ar}), 142,5 (C_5).

Элементный анализ.

Найдено, %: C 37,22; H 3,86; N 14,47; S 8,28 - $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$.

Вычислено, %: C 37,28; H 3,74; N 14,54; S 8,37.

Заявляемое соединение IX представляет собой белый или почти белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, растворимый в ацетоне, в диметилсульфоксиде, не растворимый в хлороформе, в воде, в эфире и гексане.

Пример 10. Исследование антидепрессивной активности в тесте принудительного плавания.

Эксперимент проводили на белых неинбредных мышках-самцах массой 18-20 г (n=89) в соответствии с Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1998), а также Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств [Решение Совета ЕЭК от 03 ноября 2016 года №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»]. Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом на полнорационной сбалансированной диете (ГОСТ Р 50258-92) при свободном доступе к воде и пище.

Все мыши случайным образом были распределены на 11 групп: 1 - контроль; 2 -

амитриптилин (препарат сравнения); 3-11 - изучаемые соединения (I-IX) соответственно.

Перед введением соединения *ex tempore* суспендировали с 1-2 каплями Твин-80 (Полисорбат Lauroran T/80, Италия), затем разводили в изотоническом растворе хлорида натрия (для введения из расчета 0,2 мл / 20 г веса тела) и вводили однократно
 5 внутрибрюшинно за 30 мин до тестирования в дозе, эквимолярной 10 мг/кг амитриптилина: 12,8 мг/кг; 13,2 мг/кг; 14,2 мг/кг; 14,5 мг/кг; 13,2 мг/кг; 13,7 мг/кг; 13,7 мг/кг; 14,2 мг/кг; 14 мг/кг, соответственно. В качестве препарата сравнения использован амитриптилин (3-(10,11-дигидро-5Н-добенз[а,d]циклогептен-5-илиден)-N,N-диметил-1-пропанамин; амитрип-тилин раствор для внутривенного и внутримышечного введения
 10 10 мг/мл, ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия), который вводили по аналогичной схеме в дозе 10 мг/кг. Контрольная группа получала эквиобъемные количества изотонического раствора натрия хлорида с 1-2 каплями Твин-80.

Для оценки антидепрессивной активности новых соединений применяли тест принудительного плавания (ТПП) [(Porsolt, R.D. Depression: a new animal model sensitive
 15 to antidepressant treatments / R.D. Porsolt, M. Le Pichon, M. Jalfre // Nature. - 1977. - Vol.266. - P. 730-732 в модификации Щетинин, Е.В. Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели депрессивного состояния / Е.В. Щетинин, В.А. Батурин, Э.Б. Арушанян // Журнал высшей нервной деятельности. - 1989. - Т. 39, №5. - С. 958-964.), который рекомендован руководством по
 20 доклиническому изучению новых фармакологических веществ [Андреева, Н.И. Методические указания по изучению антидепрессивной активности фармакологических веществ / Н.И. Андреева // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У Хабриева. - М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2005. - 832 с.]. В ТПП оценивали длительность
 25 иммобилизации (ДИМ ТПП) и рассчитывали индекс депрессивности (ИД: отношение числа коротких периодов иммобилизации (<6 с) к количеству периодов активного плавания). Поведение животных в ТПП фиксировали на видеокамеру (Panasonic V760), после чего проводили его оценку (в течение последних 4 мин) с помощью программы «BrainTest» (Габидуллин Р.А., Иванова О.А., Никитина И.Л. Свидетельство о
 30 государственной регистрации программы для ЭВМ №2008610170 // 2008).

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 12.0 («StatSoft», USA), для описания вариационных рядов рассчитывали медиану (Me), квартили (25-75%), среднеквадратичное отклонение. Для межгруппового сравнения использовали однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (Н-критерий),
 35 U-критерия Манна-Уитни [Гланц, С.Медико-биологическая статистика. - Практика, М., 1998. - 459 с.]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Установлено, что все изученные соединения (I-IX) проявляли антидепрессивную активность, значимо снижая ИД в сравнении с контрольной группой на 20-44% ($p < 0,05$).
 40 Эффект соединений был сравним с эффектом амитриптилина ($p > 0,05$), который снижал ИД на 32% по сравнению с контролем (Таблица). При этом соединения IX и III значимо повышали ДИМ на 11% и 19% по сравнению с контрольной группой, соответственно ($p < 0,05$), а ДИМ в группе мышей, получавших соединение III, была выше таковой в группе амитриптилина на 12% (Таблица). Соединения I, II, IV-VIII, как и амитриптилин,
 45 не изменяли ДИМ ТПП.

Пример 11. Исследование антидепрессивной активности в тесте открытое поле.

Дополнительно для исключения ложноположительных результатов в ТПП поведение мышей-самцов, получавших изучаемые соединения, исследовали в тесте открытое поле

(ОП) [А.В. Вальдман, В.П. Пошивалов. Фармакологическая регуляция внутривидового поведения. М.: Медицина, 1984.]. Поведение животных также записывали на видеокамеру и затем регистрировали количество поведенческого паттерна «перемещение».

5 Повышение количества перемещений свидетельствует о наличии у соединения психоактивирующего компонента, который может вызывать снижение ДИМ в ТПП (ложноположительный результат), а снижение количества перемещений - о наличии психоседативного компонента, который может привести к снижению ДИМ в ТПП (ложноотрицательный результат).

10 Соединения IX и III вызвали тенденцию к снижению количества перемещений в ОП, уменьшив это показатель на 29% по сравнению с контрольной группой каждый ($p > 0,05$), что может свидетельствовать, о наличии у молекул психоседативного эффекта, который вызвал повышение ДИМ в ТПП (Таблица).

15 Соединения VIII и II значимо снижали количество перемещений на 24 и 51% соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии психоседативного эффекта, который, однако, не привел к повышению ДИМ ТПП (Таблица).

Соединения I, IV-VII не изменяли количества перемещений, а значит, не проявляли в изученных дозах психоактивирующего / психоседативного эффектов (Таблица).

20 Таким образом, заявляемые 5-аминозамещенные 3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1Н-пиразолы и 3-бром-4-нитро-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1Н-пиразолы I-IX проявляют выраженный антидепрессивный эффект, сравнимый с эффектом классического антидепрессанта амитриптилина.

25

30

35

40

45

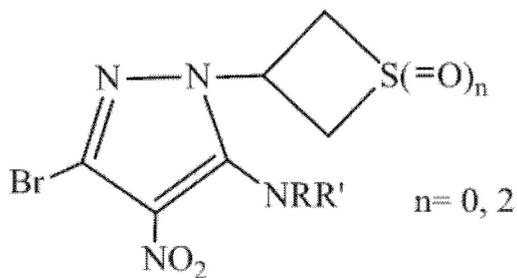
Влияние соединений I-IX на показатели ТПП и ОП при однократном внутривбрюшинном введении мышам-самцам

№ п/п	Группа	Количество животных	ДИМ ТПП, с	ИД ТПП, с	Перемещение ОП, число
			Медиана (Квартиль-Квантиль)	Медиана (Квартиль-Квантиль)	Медиана (Квартиль-Квантиль)
1	Контроль	13,0	188,0 (177,0-202,0)	1,02 (1,00-1,07)	27,5 (20,00-40,00)
2	Амитриптилин	13,0	196,0 (129,0-216,0)	0,70* (0,58-0,79)	24,0 (16,00-30,00)
3	I	7,0	201,0 (153,0-214,0)	0,79* (0,69-0,84)	19,0 (17,00-28,00)
4	II	6,0	194,5 (154,0-221,0)	0,79* (0,68-0,93)	13,5*# (4,00-15,00)
5	III	5,0	223,0*# (217,0-227,0)	0,73* (0,57-0,89)	19,5 (14,00-34,00)
6	IV	6,0	175,5 (154,0-224,0)	0,77* (0,65-0,87)	22,0 (20,00-30,00)
7	V	6,0	211,5 (126,0-222,0)	0,77* (0,71-0,88)	22,5 (15,00-29,00)
8	VI	5,0	197,0 (172,0-207,0)	0,78* (0,73-0,93)	27,5 (22,00-32,00)
9	VII	7,0	211,0 (170,0-219,0)	0,82* (0,69-0,89)	27,0 (17,00-39,00)
10	VIII	6,0	208,5 (198,0-221,0)	0,76* (0,71-0,92)	21,0* (11,00-26,00)
11	IX	5,0	208,0* (207,0-222,0)	0,57* (0,46-0,71)	19,5 (12,00-23,00)

Примечание: * - $p < 0,05$ для U-критерия Манна-Уитни по сравнению с контрольной группой; # - $p < 0,05$ для U-критерия Манна-Уитни по сравнению с препаратом сравнения амитриптилин.

(57) Формула изобретения

1. Производное 5-аминозамещенного тиетансодержащего 3-бром-4-нитропиразола (соединения I-IX) общей формулы:



I-IX

где, когда $n = 0$, то NRR' представляет собой анилино (соединение I) или диэтаноламино (соединение II)

или, когда $n = 2$, то NRR' представляет собой циклогексиламино (соединение III), бензиламино (соединение IV), пирролидино (соединение V), пиперидино (соединение VI), пиперазино (соединение VII), 4-метилпиперазино-1 (соединение VIII) или анилино (соединение IX).

- 5 2. Производное по п.1, представляющее собой 3-бром-4-нитро-N-фенил-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразол-5-амин.
3. Производное по п.1, представляющее собой 2-((3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-ил)-1*H*-пиразол-5-ил)-(2-гидроксиэтил)амино)этанол.
4. Производное по п.1, представляющее собой 3-бром-N-циклогексил-4-нитро-1-(1,1-10 диоксотетан-3-ил)-1*H*-пиразол-5-амин.
5. Производное по п.1, представляющее собой N-бензил-3-бром-4-нитро-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1*H*-пиразол-5-амин.
6. Производное по п.1, представляющее собой 3-бром-4-нитро-5-(пирролидин-1-ил)-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1*H*-пиразол.
- 15 7. Производное по п.1, представляющее собой 4-[3-бром-4-нитро-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1*H*-пиразол-5-ил]пиперидин.
8. Производное по п.1, представляющее собой 1-[3-бром-4-нитро-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1*H*-пиразол-5-ил]пиперазин.
9. Производное по п.1, представляющее собой 1-[3-бром-4-нитро-1-(тиетан-3-20 ил)-1*H*-пиразол-5-ил]-4-метилпиперазин.
10. Производное по п.1, представляющее собой 3-бром-4-нитро-N-фенил-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1*H*-пиразол-5-амин.
11. Производное по любому из пп.1-10, проявляющее антидепрессивную активность.

25

30

35

40

45