



(19) **UA** (11) **75 141** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20031211614, 16.05.2002

(24) Дата начала действия патента: 15.03.2006

(30) Приоритет: 16.05.2001 FR 0106444

(46) Дата публикации: 15.03.2006C07D 471/14
20060101AFI20051021BHUA A61K
31/435 20060101CLI20051021BHUA
C07D 235/00
20060101CLI20051021BHUA C07D
221/00 20060101CLI20051021BHUA
C07D 209/00
20060101CLI20051021BHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/FR02/01653, 20020516

(72) Изобретатель:

Фуртилла Жан-Бернар, FR,
Фуртилла Марианн, FR,
Карам Омар, FR,
Зюнино Фабьен, FR,
Жакези Жан-Клод, FR,
Тафани Жан-Пьер, FR

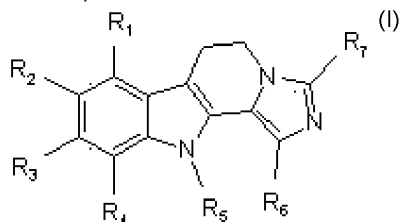
(73) Патентовладелец:
МАСЕФ, FR

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОИМИДАЗО[5,1-А] - КАРБОЛИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВАНИИ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к производным дигидроимидазо[5,1-а]-β-карболина общей формулы (I), в которой, в частности: R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ и R₇ одинаковые или разные, независимо друг от друга, означают атом водорода, атом галогена, алкил, гидроксил, алкоксил, тригалогеналкил, алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, арил, арилалкил, карбоксил, алкилкарбонилосигруппу, ацил, арилоксигруппу или арилалкоксил; R₅ означает атом водорода, алкил или арилалкил; и их изомеров, а также их аддитивных солей с фармацевтически приемлемой кислотой. Применение как лекарственного средства особенно как

снотворного.



Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 3, 15.03.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **75 141** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20031211614, 16.05.2002

(24) Effective date for property rights: 15.03.2006

(30) Priority: 16.05.2001 FR 0106444

(46) Publication date: 15.03.2006 C07D 471/14
20060101AFI20051021BHUA A61K
31/435 20060101CLI20051021BHUA
C07D 235/00
20060101CLI20051021BHUA C07D
221/00 20060101CLI20051021BHUA
C07D 209/00
20060101CLI20051021BHUA

(86) PCT application:
PCT/FR02/01653, 20020516

(72) Inventor:

Fortillan Jean-Bernard, FR,
Fortillan Marianne, FR,
Karam Omar, FR,
Zunino Fabien, FR,
Jacquesy Jean-Claude, FR,
Tafari Jean-Pierre, FR

(73) Proprietor:

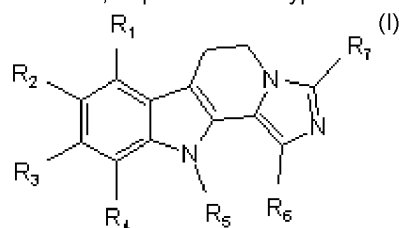
MACEF, FR

(54) dihydroimidazo[5,1-a]-carboline derivatives, a method for the preparation thereof and a pharmaceutical composition based thereon

(57) Abstract:

The invention concerns dihydroimidazo[5,1-a]- β -carboline compounds of general formula (I), wherein in particular: R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , and R_7 , identical or different, independently of one another, represent a hydrogen, halogen atom, an alkyl, hydroxy, alkoxy, trihalogenoalkyl, alkylamino, dialkylamino, aryl, arylalkyl, carboxy, alkylcarbonyloxy, acyl, aryloxy or arylalkoxy group; R_5 represents a hydrogen atom, an alkyl or arylalkyl group; and their isomers as well as their addition salts to a pharmaceutically acceptable acid. The inventive compounds are for use as

medicine, in particular as hypnotic.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 3, 15.03.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **75 141** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:

20031211614, 16.05.2002

(24) Дата набуття чинності: 15.03.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 16.05.2001 FR 0106444

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.03.2006C07D 471/14 20060101AFI20051021BHUA A61K 31/435 20060101CLI20051021BHUA C07D 235/00 20060101CLI20051021BHUA C07D 221/00 20060101CLI20051021BHUA C07D 209/00 20060101CLI20051021BHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/FR02/01653, 20020516

(72) Винахідник(и):

Фуртіллан Жан-Бернар , FR,
Фуртіллан Маріанн , FR,
Карам Омар , FR,
Зюніно Фабьєн , FR,
Жакезі Жан-Клод , FR,
Тафані Жан-П'єр , FR

(73) Власник(и):

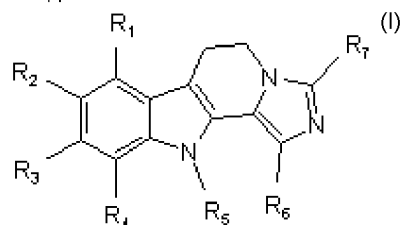
МАСЕФ, FR

(54) ПОХІДНІ ДИГІДРОІМІДАЗО[5,1-А]- β -КАРБОЛІНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

(57) Реферат:

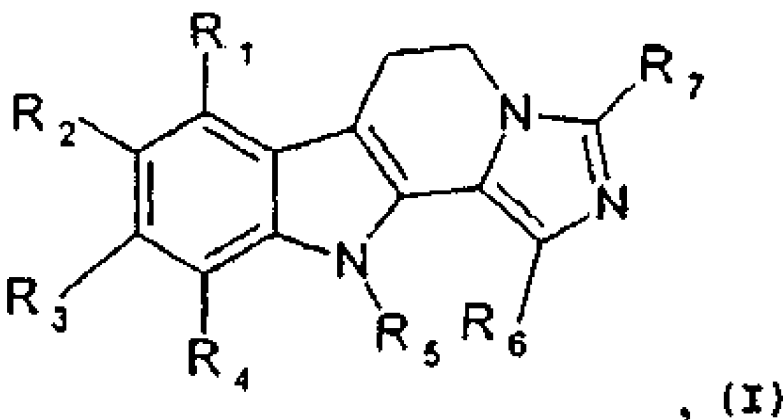
Даний винахід відноситься до похідних дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболіну загальної формули (I), в якій, зокрема: R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ і R₇ однакові або різні, незалежно один від одного, означають атом водню, атом галогену, алкіл, гідроксил, алкоксил, тригалогеналкіл, алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, арил, ариалкіл, карбоксил, алкілкарбонілоксигрупу, ацил, арилоксигрупу або ариалкоксил; R₅ означає атом водню, алкіл або ариалкіл; та їх

ізомерів, а також їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою. Застосування як лікарського засобу особливо як снодійного.



Опис винаходу

Даний винахід відноситься до нових похідних дигідроімідазо[5,1-а]-β-карболіну загальної формули (I):



в якій:

R₁, R₂, R₃ і R₄, однакові або різні, незалежно один від одного, означають атом водню, атом галогену, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкіл, гідроксил, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкоксил, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-тригалогеналкіл, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-тригалогеналкоксил, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)-алкіламіногрупу, лінійну або розгалужену ді-[(C₁-C₆)-алкіл]аміногрупу, арил, лінійний або розгалужений арил-(C₁-C₆)-алкіл, карбоксил, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)-алкіл карбоні локсигрупу, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-ацил, арилоксигрупу або лінійний або розгалужений арил-(C₁-C₆)-алкоксил;

R₅ означає атом водню, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкіл, або лінійний або розгалужений арил-(C₁-C₆)-алкіл;

R₆ і R₇, однакові або різні, незалежно один від одного, означають атом водню, атом галогену, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкіл, гідроксил, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкоксил, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-тригалогеналкіл, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-тригалогеналкоксил, ціаногрупу, аміногрупу, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)-алкіламіногрупу, лінійну або розгалужену ді-[(C₁-C₆)-алкіл]аміногрупу, арил, лінійний або розгалужений арил-(C₁-C₆)-алкіл, карбоксил, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)-алкілкарбонілоксигрупу, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-ацил, арилоксигрупу або лінійний або розгалужений арил-(C₁-C₆)-алкоксил;

їх ізомерів, а також їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою.

Відповідно до даного опису, під арилом розуміють фенільну, нафтильну, тетрагідронафтильну, дигідронафтильну, інденільну або інданільну групу, причому кожна з цих груп може бути заміщена, однаковим або різним чином, одним або декількома атомами галогену, гідроксилом, ціаногрупою, нітрогрупою, лінійним або розгалуженим (C₁-C₆)-алкілом, лінійним або розгалуженим (C₁-C₆)-алкоксилом, аміногрупою, лінійною або розгалуженою (C₁-C₆)-алкіламіногрупою, лінійною або розгалуженою ді-[(C₁-C₆)-алкіл]аміногрупою, арилоксигрупою, лінійним або розгалуженим арил-(C₁-C₆)-алкоксилом, лінійним або розгалуженим (C₁-C₆)-тригалогеналкілом, лінійним або розгалуженим (C₁-C₆)-ацилом, лінійним або розгалуженим (C₁-C₆)-алкоксикарбонілом, лінійним або розгалуженим (C₁-C₆)-алкіламінокарбонілом або оксогрупою.

Відповідно до переважного варіанту, переважними сполуками, що пропонуються у винаході, є такі, в яких:

R₁, R₃ і R₄ означають атом водню;

R₆ і R₇, незалежно один від одного, означають атом водню, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкіл, арил; і

R₅ означає атом водню, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкіл.

Переважними замісниками R₂ відповідно до винаходу є атом водню, атом галогену (атом фтору, хлору або бром), лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкіл, гідроксил, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкоксил.

Переважними сполуками відповідно до винаходу є наступні:

3,11-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β-карболінметансульфонат;

8-метокси-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β-карболінметансульфонат;

8-метокси-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β-карболін;

8-метокси-3-метил-1-феніл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β-карболін;

1-етил-8-метокси-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β-карболін;

8-метокси-3-ізопропіл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β-карболін;

8-метокси-3-пропіл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β-карболін;

8-метокси-11-метил-3-пропіл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β-карболінметансульфонат;

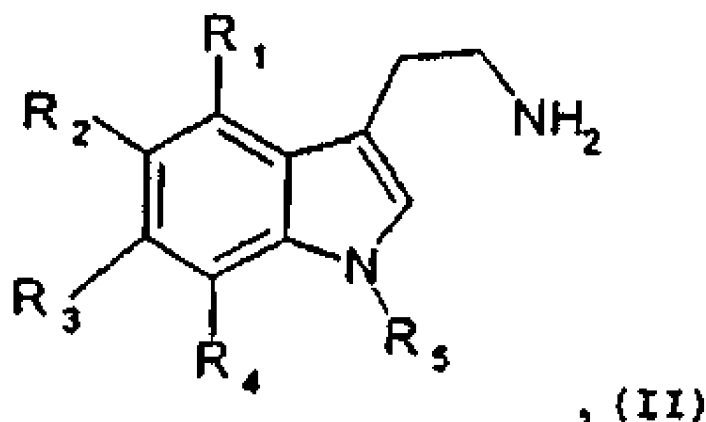
8-метокси-3,11-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β-карболінметансульфонат;

8-гідрокси-3,11-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β-карболінметансульфонат;

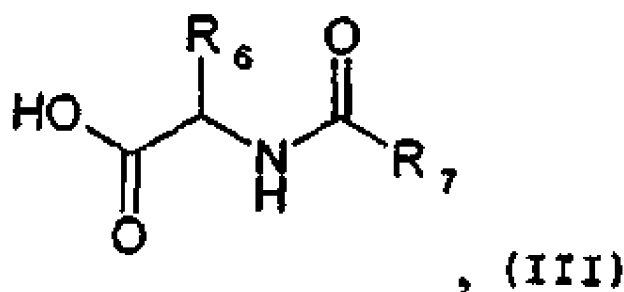
8-гідрокси-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β-карболінметансульфонат;

3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β-карболінметансульфонат;

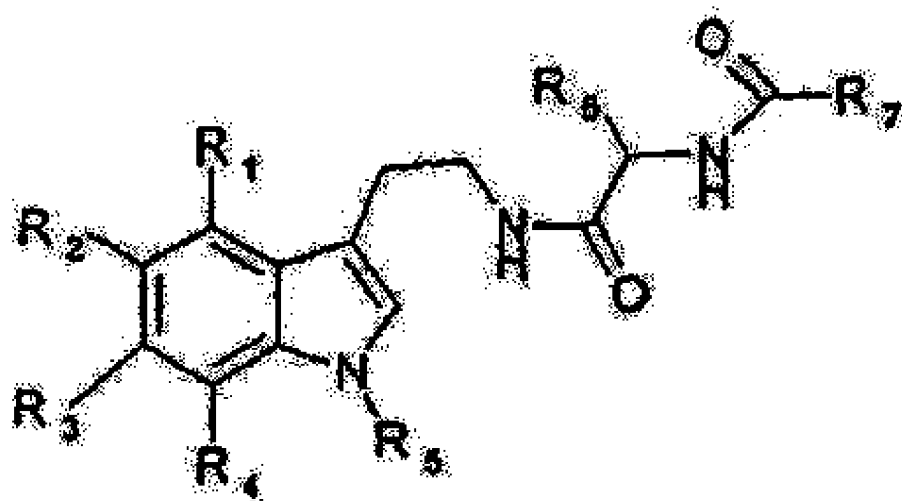
8-хлор-3-метил-5,6-дигідрімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат;
 8-метокси-3-феніл-5,6-дигідрімідазо[5,1-а]-β-карболін;
 11-етил-3-метил-5,6-дигідрімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат;
 8-хлор-3,11-диметил-5,6-дигідрімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат;
 8-хлор-3-метил-11-етил-5,6-дигідрімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат;
 3,8-диметил-5,6-дигідрімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат;
 3,8,11-триметил-5,6-дигідрімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат;
 11-етил-3,8-диметил-5,6-дигідрімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат;
 8-фтор-3-метил-5,6-дигідрімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат;
 8-бром-3-метил-5,6-дигідрімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат;
 8-фтор-3,11-диметил-5,6-дигідрімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат;
 8-фтор-11-етил-3-метил-5,6-дигідрімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат;
 8-бром-11-етил-3-метил-5,6-дигідрімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат.
 Винахід відноситься також до способу одержання сполук формули (I), який відрізняється тим, що як вихідну сполуку використовують сполуку формули (II):



в якій R₁, R₂, R₃, R₄ і R₅ мають таке ж значення, як у формулі (I), яку вводять у взаємодію, відповідно до умов синтезу типу пептидного сполучання, зі сполукою формули (III):

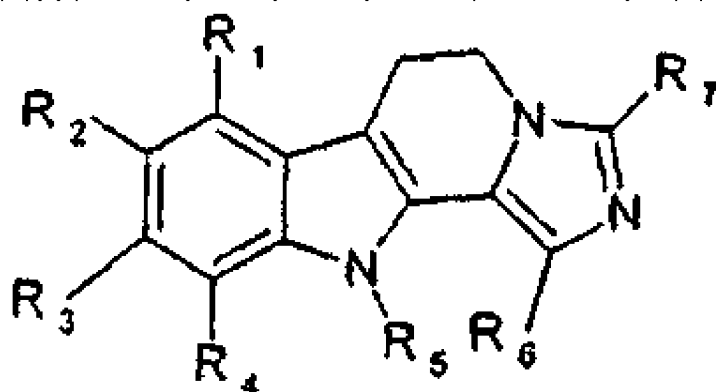


в якій R₆ і R₇ є такими, як вказані у формулі (I), одержуючи сполуку формули (IV):



, (IV)

в якій $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ і R_7 мають згадані вище значення, яку обробляють у присутності оксихлориду фосфору у розчиннику, такому, як толуол, з одержанням сполуки формули (I):



, (I)

в якій $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ і R_7 мають згадані вище значення, одержані сполуки формули (I) відповідно до винаходу, за бажанням, перетворюють в їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою.

Сполуки формул (II) і (III) або є у продажу, або їх одержують способами, відомими в органічному синтезі.

Об'єктом даного винаходу також є фармацевтичні композиції, що включають як діючий початок щонайменше одну сполуку формули (I), або її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою, індивідуально або у поєднанні з одним або декількома ексципієнтами або інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними наповнювачами.

З фармацевтичних композицій відповідно до винаходу особливо потрібно назвати такі, які придатні для перорального, парентерального (внутрішньовенного, внутрішньом'язового або підшкірного), черезшкірного, назального, ректального, під'язикового, очного або респіраторного введення, і, зокрема, у вигляді простих таблеток або таблеток у вигляді драже, під'язикових таблеток, пакетиків, желатинових капсул, коржів, свічок, кремів, мазей, гелів для лікування шкіри, препаратів для ін'єкцій або придатних для пиття препаратів, аерозолів, крапель для очей або крапель у ніс.

Наступні приклади пояснюють винахід, але жодним чином не обмежують його обсягу охорони.

Похідні дигідроімідазо[5,1-a]- β -карболіну описані у рівні техніки як проміжні сполуки синтезу:

сполуки, в яких $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=H$ і $R_7=CH_3$, описані Y.Kanaoke, E.Sato, O.Yonemitsu, Tetrahedron, 24, 2591-2594 (1968);

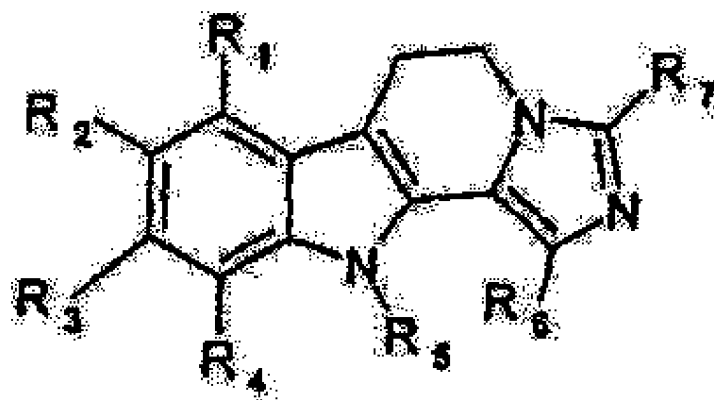
сполуки, в яких $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=H$ і $R_7=C_6H_5$, описані Elliott, J.Chem., 3302-3305 (1962).

Однак дані похідні описані тільки як проміжні продукти і їх терапевтична активність невідома. Вони складають частину даного винаходу тільки як лікарський засіб, зокрема, як снодійне.

Вихідні продукти і/або використовувані реагенти являють собою відомі або одержувані за відомими методиками продукти.

Структури сполук, описаних у прикладах і на стадіях синтезу, визначені звичайними спектрофотометричними методами (інфрачервона спектроскопія, ядерний магнітний резонанс, мас-спектрометрія).

Для ілюстрації об'єкта даного винаходу нижче наводиться декілька прикладів похідних загальної формули (I), в яких $R_1=R_3=R_4=H$:



Таблиця I				
Приклад	R ₂	R ₅	R ₆	R ₇
Приклад 1	H	CH ₃	H	CH ₃
Приклад 2	CH ₃ O	H	H	CH ₃
Приклад 3	CH ₃ O	H	H	H
Приклад 4	CH ₃ O	H	Ph	CH ₃
Приклад 5	CH ₃ O	H	CH ₃ CH ₂	CH ₃
Приклад 6	CH ₃ O	H	H	CH(CH ₃) ₂
Приклад 7	CH ₃ O	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃
Приклад 8	CH ₃ O	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃
Приклад 9	CH ₃ O	CH ₃	H	CH ₃
Приклад 10	OH	CH ₃	H	CH ₃
Приклад 11	OH	H	H	CH ₃
Приклад 12	H	H	H	CH ₃
Приклад 13	Cl	H	H	CH ₃
Приклад 14	CH ₃ O	H	H	Ph
Приклад 15	H	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃
Приклад 16	Cl	CH ₃	H	CH ₃
Приклад 17	Cl	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃
Приклад 18	CH ₃	H	H	CH ₃
Приклад 19	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
Приклад 20	CH ₃	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃
Приклад 21	F	H	H	CH ₃
Приклад 22	Br	H	H	CH ₃
Приклад 23	F	CH ₃	H	CH ₃
Приклад 24	F	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃
Приклад 25	Br	CH ₃ CH ₂	H	CH ₃

Приклад 1

3,11-Диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат

Стадія А

2-Ацетиламіно-N-[2-(1H-індол-3-іл)етил]ацетамід

До охолодженої до температури 0°C суміші 4,32г (27моль) триптаміну і 3,3г (28моль) N-ацетилгліцину в 100мл диметилформаміду послідовно додають 5,8мл (27,5моль) дифенілфосфорилазиду і 3,85мл (27,5моль) триетиламіну. Суміш перемішують в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 12 годин, розчинник видаляють при зниженому тиску. Одержаний залишок піддають флеш-хроматографії на силікагелі, одержуючи 5,5г (21моль) цільового продукту, або вихід складає 78%.

Стадія В

2-Ацетиламіно-N-[2-(1-метил-1H-індол-3-іл)етил]ацетамід

До 2г (8,23моль) одержаного відповідно до методики А аміду у 20мл диметилформаміду додають 0,35г (8,75моль) NaN (60%, у маслі) та алкілгалогенід (CH₃I - 0,55мл, 8,83моль). Перемішують протягом 12 годин при кімнатній температурі, після чого видаляють розчинник при зниженому тиску. Тоді, після флеш-хроматографії на силікагелі, одержують 1,02г (3,96моль) цільового продукту, або вихід складає 48%.

Стадія С

3,11-Диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат

1,02г (3,96моль) одержаного відповідно до методики В аміду у 50мл толуолу доводять до температури кипіння із зворотним холодильником, протягом 30 хвилин додають 10мл POCl₃ в 15мл толуолу. Реакційну суміш

концентрують при зниженому тиску і залишок обробляють за допомогою 5мл етанолу, потім додають 50мл 20%-ного розчину NaOH. Витримують при перемішуванні протягом 30 хвилин, тверду речовину, що утворилася, рекуперують шляхом відфільтровування. Продукт очищають шляхом флеш-хроматографії на силікагелі; одержують 280мг (1,26моль) цільового продукту (вихід=32%).

3,11-Диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат розчиняють в етанолі, додають 1 еквівалент метансульфоїкислоти, шляхом осадження одержують відповідний мезилат.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3), δ (м.д.):

2,72 (с, 3H); 2,78 (с, 3H); 3,23 (т, J=6,9Гц, 2H), 3,71 (с, 3H); 4,22 (т, J=6,9Гц, 2H); 7,11 (м, 2H); 7,24 (с, 2H), 7,48 (м, 2H)

Мас-спектрометрія (m/z): 237 (100); 221; 195; 181.

Приклад 2

8-Метокси-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-метокситриптамін і N-ацетилгліцин, одержаний амід прямо вводять у реакцію циклізації на стадії С.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3), δ (м.д.):

2,40 (с, 3H); 2,80 (с, 3H); 3,00 (т, J=6,6Гц, 2H); 3,80 (с, 3H); 3,96 (т, J=6,6Гц, 2H); 6,78 (м, 2H); 7,20 (д, J=8,8Гц, 1H); 7,50 (с, 1H)

Приклад 3

8-Метокси-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболін

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-метокситриптамін і N-формілгліцин, одержаний амід прямо вводять у реакцію циклізації на стадії С.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3 : CD_3OD /90:10), δ (м.д.):

3,09 (т, J=6,9Гц, 2H); 3,82 (с, 3H); 4,2 (т, J=6,9Гц, 2H); 6,79 (дд, J=2,4 і 8,8Гц, 1H); 6,91 (д, J=2,4Гц, 1H), 7,10 (с, 1H); 7,23 (д, J=8,8Гц, 1H); 7,50 (с, 1H)

Мас-спектрометрія (m/z): 239 (100); 196; 168; 140.

Приклад 4

8-Метокси-3-метил-1-феніл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболін

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-метокситриптамін і N-ацетил-2-фенілгліцин, одержаний амід прямо вводять у реакцію циклізації на стадії С.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3), δ (м.д.):

2,5 (с, 3H); 3,15 (т, J=6,9Гц, 2H); 3,85 (с, 3H), 4,08 (т, J=6,9Гц, 2H); 6,8 (дд, J=2,4 і 8,8Гц, 1H); 6,94 (д, J=2,4Гц, 1H); 7,15 (д, J=8,8Гц, 1H); 7,36 (м, 1H); 7,46 (м, 2H); 7,74 (м, 2H); 8,30 (с, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 329 (100); 286; 165; 143.

Приклад 5

1-Етил-8-метокси-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболін

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-метокситриптамін і N-ацетил-2-етилгліцин, одержаний амід прямо вводять у реакцію циклізації на стадії С.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3), δ (м.д.):

1,30 (т, 7Гц, 3H); 2,43 (с, 3H); 2,80 (кв, 7Гц, 2H); 3,11 (т, J=7Гц, 2H); 3,88 (с, 3H), 4,06 (т, J=7Гц, 2H); 6,83 (дд, J=2,4 і 8,7Гц, 1H); 6,97 (д, J=2,4Гц, 1H); 7,27 (д, J=8,7Гц, 1H); 8,71 (уш. с, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 281 (100); 266; 250; 233.

Приклад 6

8-Метокси-3-ізопропіл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболін

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-метокситриптамін і N-ізобутирилгліцин, одержаний амід прямо вводять у реакцію циклізації на стадії С.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3 : CD_3OD /90:10), δ (м.д.):

1,33 (д, J=6,8Гц, 6H); 3,04 (м, 4H); 3,86 (с, 3H); 4,04 (т, J=6,8Гц, 2H); 6,79 (д, J=8,76Гц, 1H); 6,95 (с, 1H); 6,98 (с, 1H); 7,22 (д, J=8,76Гц, 1H); 10,30 (с, 1H)

Мас-спектрометрія (m/z): 281 (100); 266; 196; 133.

Приклад 7

8-Метокси-3-пропіл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболін

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-метокситриптамін і N-бутирилгліцин, одержаний амід прямо вводять у реакцію циклізації на стадії С.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3), δ (м.д.):

1,00 (т, 7,5Гц, 3H); 1,76 (м, 2H); 2,70 (т, 7,5Гц, 2H); 3,08 (т, J=7,5Гц, 2H); 3,87 (с, 3H), 3,97 (т, J=7,5Гц, 2H); 6,81 (дд, J=2,7 і 8,7Гц, 1H); 6,88 (д, J=2,7Гц, 1H); 7,08 (с, 1H); 7,28 (д, J=8,7Гц, 1H), 10,38 (уш. с, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 281 M^+ ; 269; 252 (100); 209.

ПРИКЛАД 8

8-Метокси-11-метил-3-пропіл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-метокситриптамін і N-бутирилгліцин.

^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3 : CD_3OD /90:10), δ (м.д.):

1,06 (т, 7,5Гц, 3H); 1,83 (м, 2H); 2,75 (т, 7,5Гц, 2H); 3,08 (т, J=6,8Гц, 2H); 3,8 (с, 3H), 3,88 (с, 3H),

4,06 (т, J=6,8Гц, 2H); 6,86 (дд, J=2,4 і 8,7Гц, 1H); 6,96 (д, J=2,4Гц, 1H); 7,15 (с, 1H); 7,18 (д, J=8,7Гц, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 295 (100); 266; 223; 133.

Приклад 9

8-Метокси-3,11-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-метокситриптамін і N-ацетилгліцин.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃:CD₃OD/90:10), δ (м.д.):

2,44 (с, 3H); 3,05 (τ, J=6,9Гц, 2H); 3,77 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,99 (τ, J=6,9Гц, 2H); 6,86 (дд, J=2,4 и 8,7Гц, 1H); 6,93 (д, J=2,4Гц, 1H); 7,15 (д, J=8,7Гц, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 267 (100); 251; 235; 224.

Приклад 10

8-Гідрокси-3,11-диметил-5,6-дигідроїмідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат

300мг (1моль) 8-Метокси-3,11-Диметил-5,6-дигідромідазо[5,1-а]- β -карболіну, одержаного відповідно до прикладу 9, розчиняють у безводному дихлоретані при температурі -78 °С. Потім додають 8мл ВВг₃ і витримують протягом 12 годин при перемішуванні і в атмосфері азоту при підвищенні температури до кімнатної. Додають 15мл 2М розчину NaHCO₃, після декантації продукт осаджують у дихлорметані, рекуперують 150мг (0,6моль) цільового продукту (вихід=50%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃:CD₃OD/90:10), δ (м.д.):

20 2,45 (с, 3H); 3,05 (т, J=6,7Гц, 2H); 3,84 (с, 3H), 4,06 (т, J=6,7Гц, 2H); 6,80 (д, J=8,7Гц, 1H); 6,91 (с, 1H); 7,15 (д, J=8,7Гц, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 253 (100); 224; 211; 126.

Приклад 11

8-Гідрокси-3-метил-5,6-дигідроїмідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат

350мг (1,4моль) 8-Метокси-3-метил-5,6-дигідроімідазо-[5,1-а]- β -карболіну, одержаного відповідно до прикладу 2, розчиняють у безводному дихлорметані при температурі -78°C . Потім додають 8мл VBr_3 і витримують протягом 12 годин при перемішуванні і в атмосфері азоту при підвищенні температури до кімнатної. Додають 15мл 2М розчину NaHCO_3 , після декантації продукт осаджують у диохлорметані, рекуперують 200мг (0.83моль) цільового продукту (вихід=59%).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃:CD₃OD/90:10), δ (м.д.):

2,67 (с, 3H); 3,19 (т, J=7,2Гц, 2H); 4,21 (т, J=7,2Гц, 2H); 6,78 (дд, J=2,4 и 8,7Гц, 1H); 6,88 (д, J=2,4Гц, 1H); 7,23 (д, J=8,7Гц, 1H).

Приклад 12

35 3-Метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А триптамін і N-ацетилгліцин, одержаний амід прямо вводять у реакцію циклізації на стадії С.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃), δ (м.д.):

2,53 (с, 3H); 3,08 (т, J=6,8Гц, 2H), 3,99 (т, J=6,8Гц, 2H); 7,04 (м, 2H), 7,16 (м, 2H), 7,36 (с, 1H); 7,44 (д, 1H)

Мас-спектрометрія (m/z): 223 (100); 208; 181; 154.

Приклад 13

8-Хлор-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат

Застосовують методіку прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-хлортриптамін і N-ацетилгліцин, одержаний амід прямо вводять у реакцію циклізації на стадії С.

¹H-NMP (300МГц, CDCl₃:CD₃OD/90:10), δ (м.д.):

2,72 (с, 3H); 2,81 (с, 3H); 3,16 (т, J=6,9Гц, 2H); 4,13 (т, J=6,9Гц, 2H); 7,12 (дд, J=2 и 8,7Гц, 1H); 7,31 (д, J=8,7Гц, 1H); 7,44 (д, J=2Гц, 1H); 7,52 (с, 1H)

Мас-спектрометрія (m/z): 257 (100); 242; 221; 215.

Приклад 14

50 8-Метокси-3-феніл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]-β-карболін

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-метокситриптамін і гіпурову кислоту, одержаний амід прямо вводять у реакцію циклізації на стадії С.

 ^1H -ЯМР (300МГц, CD_3COCD_3), δ (м.д.):

55 2,87 (с, 3H); 3,16 (т, J=6,8Гц, 2H); 3,82 (с, 3H), 4,45 (т, J=6,8Гц, 2H); 6,77 (дд, J=2,4 і 9,6Гц, 1H); 7,05 (д, J=2,4Гц, 1H); 7,30 (с, 1H); 7,31 (д, J=9,6Гц, 1H); 7,52 (м, 3H); 7,75 (м, 2H); 8,02 (с, 1H)

Мас-спектрометрія (m/z): 315 (100); 272; 211; 168.

Приклад 15

11-Етил-3-метил-5,6-дигідроїмідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А триптамін і N-ацетилгліцин, а також використовуючи етилбромід як алкілувальний агент на стадії В.

¹H-ЯМР (300МГц, CD₃OD), δ (м.д.):

1,33 (т, 7,1Гц, 3H); 2,76 (с, 3H); 2,78 (с, 3H); 3,25 (т, J=6,9Гц, 2H), 4,24 (м, 4H); ,12 (т, 1H); 7,3 (м, 2H); 7,49 (д+1с, 2H).

65 Приклад 16

8-Хлор-3,11-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-хлортриптамін і N-ацетилгліцин.

$^1\text{H-NMP}$ (300МГц, CDCl_3), δ (м.д.):

2,60 (с, 3H); 2,70 (с, 3H); 3,16 (т, $J=6,8\text{Гц}$, 2H); 4,20 (т, $J=6,8\text{Гц}$, 2H); 7,12 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H); 7,25 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H); 7,50 (с, 1H); 7,6 (с, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 271 (100); 235; 193; 167.

Приклад 17

8-Хлор-3-метил-11-етил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-хлортриптамін і N-ацетилгліцин, а також використовуючи етилбромід як алкілувальний агент на стадії В.

$^1\text{H-NMP}$ (300МГц, CDCl_3), δ (м.д.):

1,39 (т, $J=4,8\text{Гц}$, 3H); 2,70 (с, 3H); 2,85 (с, 3H); 3,2 (т, $J=7\text{Гц}$, 2H); 4,3 (м, 4H); 7,2 (дд, $J=2,4$ і $8,8\text{Гц}$, 1H); 7,35 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H); 7,53 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H); 7,6 (с, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 285 (100); 270; 249; 180.

Приклад 18

3,8-Диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-метилтриптамін і N-ацетилгліцин, одержаний амід прямо вводять у реакцію циклізації на стадії С.

$^1\text{H-NMP}$ (300МГц, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$), δ (м.д.):

2,43 (с, 3H); 2,61 (с, 3H); 2,85 (с, 3H); 3,14 (т, $J=7\text{Гц}$, 2H); 4,08 (т, $J=7\text{Гц}$, 2H); 7,05 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 1H); 7,28 (с, 1H); 7,32 (д, $J=8,6\text{Гц}$, 1H); 7,51 (с, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 237 (50); 129; 73; 55 (100).

Приклад 19

3,8,11-Триметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-метилтриптамін і N-ацетилгліцин.

$^1\text{H-NMP}$ (300МГц, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$), δ (м.д.):

2,40 (с, 3H); 2,70 (с, 3H); 2,75 (с, 3H); 3,2 (т, $J=6,9\text{Гц}$, 2H); 3,75 (с, 3H); 4,18 (т, $J=6,9\text{Гц}$, 2H); 7,07 (д, $J=8,5\text{Гц}$, 1H); 7,21 (д, $J=8,5\text{Гц}$, 1H); 7,27 (с, 1H); 7,50 (с, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 251 (100); 235; 203.

Приклад 20

11-Етил-3,8-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-метилтриптамін і N-ацетилгліцин, а також використовуючи етилбромід як алкілувальний агент на стадії В.

$^1\text{H-NMP}$ (300МГц, $\text{COCl}_2:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$), δ (м.д.):

1,32 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 3H); 2,40 (с, 3H); 2,72 (с, 3H); 2,78 (с, 3H); 3,21 (т, $J=6,9\text{Гц}$, 2H); 4,19 (м, 4H); 7,08 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H); 7,20 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H); 7,29 (с, 1H); 7,45 (с, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 265 (100); 250; 236; 223.

Приклад 21

8-Фтор-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-фтортриптамін і N-ацетилгліцин, одержаний амід прямо вводять у реакцію циклізації на стадії С.

$^1\text{H-NMP}$ (300МГц, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$), δ (м.д.):

2,60 (с, 3H); 2,75 (с, 3H); 3,09 (т, $J=7\text{Гц}$, 2H); 4,10 (т, $J=7\text{Гц}$, 2H); 6,87 (дт, $J=2,4$ і 9Гц , 1H); 7,02 (дд, $J=2,4$ і 9Гц , 1H); 7,26 (дд, $J=3$ і 9Гц , 1H); 7,50 (с, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 241 (100); 226; 199; 172.

Приклад 22

8-Бром-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-бромтриптамін і N-ацетилгліцин, одержаний амід прямо вводять у реакцію циклізації на стадії С.

$^1\text{H-NMP}$ (300МГц, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$), δ (м.д.):

2,68 (с, 3H); 2,86 (с, 3H); 3,19 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 2H); 4,20 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 2H); 7,28 (м, 2H); 7,34 (с, 1H); 7,58 (с, 1H); 7,61 (с, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 301/302 (100); 286; 259; 234.

Приклад 23

8-Фтор-3,1-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-фтортриптамін і N-ацетилгліцин.

$^1\text{H-NMP}$ (300МГц, $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}/90:10$), δ (м.д.):

2,78 (с, 3H); 2,83 (с, 3H); 3,25 (т, $J=6,9\text{Гц}$, 2H); 4,31 (т, $J=6,9\text{Гц}$, 2H); 7,07 (д, $J=2,4$ і 9Гц , 1H); 7,22 (дд, $J=2,4$ і 9Гц , 1H); 7,32 (дд, $J=3$ і 9Гц , 1H); 7,66 (с, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 255 (100); 213; 185; 128.

Приклад 24

8-Фтор-11-етил-3-метил-5,6-дигідромідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-фтортриптамін і N-ацетилгліцин, а також використовуючи етил бромід як алкілувальний агент на стадії В.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃:CD₃OD/90:10), δ (м.д.):

1,32 (т, J=7,2Гц, 3H); 2,70 (с, 3H); 2,80 (с, 3H); 3,16 (т, J=6,9Гц, 2H); 4,2 (м, 4H); 6,97 (дт, J=2,4 і 9Гц, 1H), 7,13 (дд, J=2,4 і 9Гц, 1H); 7,23 (дд, J=4 і 9Гц, 1H); 7,65 (с, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 269 (100); 254; 227; 199.

Приклад 25

8-Бром-11-етил-3-метил-5,6-дигідромідазо[5,1-а]-β-карболінметансульфонат

Застосовують методику прикладу 1, використовуючи як субстрат на стадії А 5-бромтриптамін і N-ацетилгліцин, а також використовуючи етил бромід як алкілувальний агент на стадії В.

¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃:CD₃OD/90:10), δ (м.д.):

1,32 (т, J=7Гц, 3H); 2,70 (с, 3H); 2,75 (с, 3H); 3,18 (т, J=7Гц, 2H); 3,59 (с, 3H); 4,20 (м, 4H); 7,19 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,30 (дд, J=1,8 і 8,7Гц, 1H); 7,53 (с, 1H); 7,63 (д, J=1,8Гц, 1H).

Мас-спектрометрія (m/z): 329/330 (100); 316; 300; 273.

Похідні дигідромідазо[5,1-а]-β-карболіну відповідно до винаходу, особливо у формі (розчинні) метилсульфонатів, були піддані тестуванню на курчаті і деякі, активні у випадку курчати сполуки вводили у разових дозах 6 собакам породи коротконогих гончих обох статей для полісомнографічного дослідження щонайменше протягом 4 годин.

Експериментальний протокол тестування на курчаті

Курчат виду JA 657, які походять з Couvoir Gaudet, 44 Le Pin, утримували щонайменше протягом 6 днів по програмі освітлення, що чергується: 12 годин у денний час і 12 годин у нічний час, при температурі, регульованій при 25°C±2°C. Їх годували за бажанням і піддавали випробуванню у віварії групами по 3 індивідууми з середньою масою 100±10г у день досліду. У цьому віці у даного виду не існує ефективного менингеального (гемато-мозкового) бар'єра. Продукти, що тестуються, вводили шляхом ін'єкції у трьох дозах (1, 3 і 10мг/кг) внутрішньом'язово у вигляді водного розчину або у вигляді водної суспензії (1 крапля твіну 80 на мл) кожній з двох груп по 3 курчати, за якими спостерігали протягом 90 хвилин. Для кожної серії тесту (18 віваріїв) існує щонайменше одна група контрольних "негативних" курчат, яка одержує такий же об'єм (0,2мл внутрішньом'язово) води для препаратів, що ін'єктуються.

Протягом періоду спостереження, що складає 90 хвилин, всіх курчат інтенсивно стимулювали кожні 15 хвилин шляхом надання повної годівниці і у кожний період, що складає 5 хвилин, присвоювали оцінку, яка відповідає стану неспання на період, що розглядається, вибраному з наступних 5 станів: мобільний; лежачий під час неспання; стан дрімоти; сонливий; сон стоячи (подібний до сну стан). Параметрами, що досліджуються, є термін настання дрімотного стану (TA), що протікає між ін'єкцією і першим етапом сну, тривалість першого сну (TS) і загальний час заспокоєного стану за період спостереження (Tsed), виражений у хвилинах і у % від періоду спостереження (Sed).

Для порівняння результатів дослідів, реалізованих у різні дати, визначали подовження тривалості першого сну (TS) у порівнянні з контрольними піддослідними групами.

Результати

У курчат цього віку поза дослідом тривалість циклу неспання-сон складає 20-30 хвилин протягом дня. Отже, починаючи з дози 1мг, виявилось, що принаймні 11 сполук (з 20) викликають дуже сильне зменшення рухової активності, судячи з тривалості першого сну (TS), коли дана тривалість перевищує 20 хвилин.

При більш високих дозах 3мг/кг і 10мг/кг число продуктів, що тестуються, з таким же ефектом складає 18 з 20 і 20 з 20.

Існує чітка позитивна залежність доза-ефект для більшості тестованих сполук, що полягає у зменшенні терміну настання дрімотного стану, якщо доза підвищується.

За 90 хвилин спостереження відхилення між часом у заспокоєному стані і тим же часом, що спостерігається при введенні плацебо, перевищує 52 хвилини для двох сполук, починаючи з дози 1мг/кг, для 4 сполук при дозі 3мг/кг і для 12 сполук при дозі 10мг/кг.

Таблиця II (доза: 1мг/кг)					
Сполуки	TA	TS	Tsed	Sed	TS (хвилини)
	Хвилини	Хвилини	Хвилини	%	Відхилення від плацебо
Приклад 1	7	56,5	64,5	71,7	56
Приклад 2*	16	3	25	27,8	3
Приклад 3*	10	40	66,51	73,9	36
Приклад 4*	16,5	38	53,01	58,9	34
Приклад 5*	20,5	33	52,47	58,3	29
Приклад 6*	11	56,5	65,97	73,3	52,5
Приклад 7*	16,5	16	46	41,4	16
Приклад 8	16	21,5	38	42,2	21
Приклад 9	22	3	24,5	27,2	2,8
Приклад 10	15	5	38	42,2	4,7
Приклад 11	40	0	26,5	29,4	-0,3

Приклад 12	10	39,5	46,5	51,7	39
Приклад 13	16,5	33,5	52	57,8	33
Приклад 14*	7	35,5	62,865	63,5	32
Приклад 15	12,5	12	21,5	23,9	21
Приклад 16	11,5	15	37	41	14,7
Приклад 17	12	12	37	41,1	11,7
Приклад 18	5	32,5	62,5	69,4	24
Приклад 19	4	17,5	44,5	49,4	11
Приклад 20	2	65,5	72	80	57
* у формі вільної основи					

Таблиця III (доза: 3мг/кг)					
Сполуки	TA	TS	Tsed	Sed	TS (хвилини)
	Хвилини	Хвилини	Хвилини	%	Відхилення від плацебо
Приклад 1	4,5	78,5	78,5	87,2	78
Приклад 2*	8,5	41	62,5	69,4	41
Приклад 3*	7	66,5	71,0	78,9	62,5
Приклад 4*	14	22,5	65,5	72,8	18,5
Приклад 5*	14,5	53	69,0	76,7	49
Приклад 6*	12,5	72,5	72,5	80,6	68,5
Приклад 7*	16,5	27	45,5	41	27
Приклад 8	8,5	33	54	60	32,7
Приклад 9	17,5	13,5	26,5	29,4	13
Приклад 10	30	1	11	12,2	0,7
Приклад 11	15	7	34,5	38,3	6,7
Приклад 12	3,5	42	57,5	63,9	41,7
Приклад 13	9,5	73	73	81,1	73
Приклад 14*	15	34	61,2	68	31,5
Приклад 15	7	29,5	40,5	45	29
Приклад 16	13,5	20,5	30,5	33,9	20
Приклад 17	7,5	23,5	30	33,3	23
Приклад 18	4,5	30,5	57,5	63,9	22,5
Приклад 19	3,5	46,5	56,5	62,8	38,5
Приклад 20	1,5	51,5	71,5	79,4	43,5
*у формі вільної основи					

Таблиця IV (доза: 10мг/кг)					
Сполуки	TA	TS	Tsed	Sed	TS (хвилини)
	Хвилини	Хвилини	Хвилини	%	Відхилення від плацебо
Приклад 1	1	86	87	96,7	85,7
Приклад 2*	7	83	83	92,2	83
Приклад 3*	6,5	77,5	78,0	86,7	73,5
Приклад 4*	8,5	81,5	81,5	90,6	76,5
Приклад 5*	13,5	40,5	56,5	62,8	36,5
Приклад 6*	12,5	72,5	74,0	82,2	68,5
Приклад 7*	12,5	38,5	53,5	48,2	38,5
Приклад 8	5,5	41	68,5	76,1	40,7
Приклад 9	16,5	15,5	38,5	42,8	15
Приклад 10	11,5	12,5	27	30	12
Приклад 11	6	9,5	18,5	20,6	9
Приклад 12	1	89	89	98,9	88,7
Приклад 13	4	86	86	95,6	85,7
Приклад 14*	7	28	63	70	25,5
Приклад 15	1	70	72	80	69,7
Приклад 16	7,5	31	52,5	58,3	52
Приклад 17	5	43,5	60,5	67,2	43
Приклад 18	7,5	76	81,5	90,6	68
Приклад 19	3,5	60	67,5	75,0	52
Приклад 20	1,5	87,5	87,5	97,2	81,5
* у формі вільної основи					

Полісомнографічні дослідження здійснювали з кожним з 3 продуктів групи на 6 собаках обох статей, дорослих, що походять з розплідника "HARLAN a 03 Gannat", при використанні електродів з нержавіючої сталі, які хірургічно імплантовані на час дослідження і контактують з лобовими кістками через синус, напроти моторних ділянок головного мозку. Використовували метод Nishino та ін., адаптований Tafani, Valin та ін. Він включає реєстрацію 2 шляхів для рухів очей, м'язового шляху (концентричний електрод у м'язах потилиці) і 2 електроенцефалографічних (EEG) шляхів. Реєстрацію EEG, перетворену у цифрову форму, здійснювали на поліграфі Niccollet Schwarzer або подібному апараті (DELTAMED Coherence 2 et 3, MEI Galileo NT) протягом 4 годин після введення желатинової капсули 00, що містить 0, 16 або 48 мг продукту, який тестується (або в середньому 0,1 і 3 мг/кг живої маси).

Кожну собаку реєстрували 4 години 2 рази протягом 2 послідовних днів або вранці, або у другій половині дня, після тижневого перебування у клітці для реєстрації, що має площу 1 м², висоту 80 см, виконаний з нержавіючої сталі, типу SHOR-LINE. Для кожної собаки реєстрація завжди починалася в один і той же час. Їжу давали за 30 хвилин до початку реєстрації.

Полісомнографічні криві дозволяють розрізнити щонайменше 4 стадії для кожного періоду, який складає 30 послідовних секунд: неспання, дрімота, ортодоксальний сон і парадоксальний сон. Для кожної собаки визначали латентний період появи кожного з перших епізодів за відсутності стану неспання і тривалість кожної стадії у двогодинний період. Порівняння середніх значень дозволяє вивчити вплив продуктів, що тестуються, на мікроструктуру сну.

Результати

Латентності наведені у таблицях V-VII:

Таблиця V			
Доза	Дрімота, хвилини	Ортодоксальний сон, хвилини	Парадоксальний сон, хвилини
Плацебо 1+2	70±6	98±20	137±4
Приклад 2 (1 мг)	40±14,7	44±16,3	114±53
Приклад 2 (3 мг)	37±6,7	45±5,4	63±21,1

Таблиця VI			
Доза	Дрімота, хвилини	Ортодоксальний сон, хвилини	Парадоксальний сон, хвилини
Плацебо 1	69±58	79±60	100±62
Приклад 13 (1 мг)	25±11,6	32±11,5	63±28,2
Плацебо 2	40±13,1	50±23,8	62±22,4
Приклад 13 (3 мг)	27±9,1	35±11	56±19,5

Таблиця VII			
Доза	Дрімота, хвилини	Ортодоксальний сон, хвилини	Парадоксальний сон, хвилини
Плацебо 1	71±39,8	102±71,8	125±66,9
Приклад 1 (1 мг)	47±19,1	52±24,8	101±80,3
Плацебо 2	44±20,4	61±27,6	87±30,2
Приклад 1 (3 мг)	21±7,1	27±8,0	50±22,2

При використанні трьох продуктів, що тестуються, спостерігається чітке зменшення латентного періоду появи першої дрімоти, більш чітке при дозі 3 мг/кг для продукту прикладу 1. Латентність першого епізоду ортодоксального сну (що характеризується "пучками" на кривих EEG) зменшена вдвічі при використанні продуктів, що тестуються.

Три сполуки викликають позитивний снодійний ефект.

У таблицях VIII-X, що наводяться нижче, представлений час кожної стадії неспання.

Таблиця VIII				
Доза	Неспання, хвилини	Дрімота, хвилини	Ортодоксальний сон, хвилини	Парадоксальний сон, хвилини
Плацебо 1+2	147±35,5	25±10,3	59±21,9	8,5±5,4
Приклад 2 (1 мг)	136±40,3	31±4,6	59±20,5	13,5±10,6
Приклад 2 (3 мг)	123±30,5	36±15,4	60±26,9	20±9,5

Таблиця IX				
Доза	Неспання, хвилини	Дрімота, хвилини	Ортодоксальний сон, хвилини	Парадоксальний сон, хвилини
Плацебо 1	156±38,5	26±11,3	39±23,9	19±11,4
Приклад 13 (1 мг)	135±44,3	24±2,6	57±26,5	21±13,6
Плацебо 2	140±27,9	32±7,3	47±19,9	21±10

Приклад 13 (3мг)	122±36,5	31±7	61±24,9	26±13,5
------------------	----------	------	---------	---------

Таблиця X				
Доза	Неспання, хвилини	Дрімота, хвилини	Ортодоксальний сон, хвилини	Парадоксальний сон, хвилини
Плацебо 1	154±35,2	30±16,0	45±19,4	11±8,5
Приклад 1 (1мг)	139±69,1	27±10,4	51±42,3	23±19,1
Плацебо 2	134±36,5	35±21,4	50±34,8	20±10,8
Приклад 1 (3мг)	106±34,7	40±1,9	65±30,2	29±13,7

Протягом 4 годин реєстрації спостерігають тенденцію до зменшення часу неспання, особливо при дозі 3мг/кг для трьох сполук. Це зменшення часу неспання відбувається головним чином за рахунок збільшення етапів ортодоксального сну і парадоксального сну.

Ефекти, що спостерігаються, виявляються більш виразно протягом перших двох годин, особливо при дозі 1мг/кг, що може відповідати кінетиці видалення сполук.

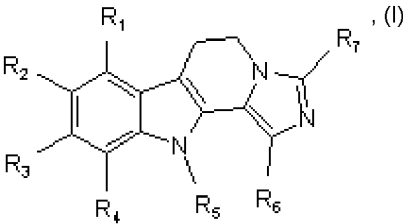
Три сполуки володіють снодійними властивостями.

На відміну від відомих сполук, немає змін у часовому співвідношенні ні у стані дрімоти, ні парадоксального сну у період відсутності неспання.

Всі імідазопіридоіндолийні похідні відповідно до винаходу володіють фармакологічною активністю відносно центральної нервової системи щонайменше відносно двох видів тварин. Вони зменшують неспання, прискорюють настання сну (позитивний снодійний ефект). У курчати і у собаки відбувається зменшення активності під час неспання. У цьому останньому випадку не відбувається зміна ультраструктури сну. Отже, сполуки відповідно до винаходу придатні як лікарські засоби, особливо, як снодійні.

Формула винаходу

1. Похідні дигідроімідазо[5,1-а]-β-карболіну загальної формули (I):



в якій:

R₁, R₂, R₃ і R₄, однакові або різні, незалежно один від одного, означають атом водню, атом галогену, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкіл, гідроксил, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкоксил, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-тригалогеналкіл, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-тригалогеналкоксил, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)-алкіламіногрупу, лінійну або розгалужену ді-[(C₁-C₆)-алкіл]аміногрупу, арил, лінійний або розгалужений арил-(C₁-C₆)-алкіл, карбоксил, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)-алкілкарбонілоксигрупу, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-ацил, арилоксигрупу або лінійний або розгалужений арил-(C₁-C₆)-алкоксил;

R₅ означає атом водню, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкіл або лінійний або розгалужений арил-(C₁-C₆)-алкіл;

R₆ і R₇, однакові або різні, незалежно один від одного, означають атом водню, атом галогену, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкіл, гідроксил, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкоксил, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-тригалогеналкіл, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-тригалогеналкоксил, ціаногрупу, аміногрупу, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)-алкіламіногрупу, лінійну або розгалужену ді-[(C₁-C₆)-алкіл]аміногрупу, арил, лінійний або розгалужений арил-(C₁-C₆)-алкіл, карбоксил, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)-алкілкарбонілоксигрупу, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-ацил, арилоксигрупу або лінійний або розгалужений арил-(C₁-C₆)-алкоксил;

за винятком сполук загальної формули (I), в якій R₁-R₆ означають атом водню і R₇ означає групу CH₃ або феніл;

їх ізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою.

2. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що:

R₁, R₃ і R₄ означають атом водню;

R₆ і R₇, незалежно один від одного, означають атом водню, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкіл, арил, особливо феніл; і

R₅ означає атом водню, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкіл.

3. Сполуки за будь-яким з пп. 1 і 2, які відрізняються тим, що:

R₂ означає атом водню, атом галогену (атом фтору, хлору або броду), лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкіл, гідроксил, лінійний або розгалужений (C₁-C₆)-алкоксил.

4. Сполуки за будь-яким з пп. 1-3, які відрізняються тим, що їх вибирають з наступних сполук:

3,11-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

8-метокси-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

8-метокси-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболін;

8-метокси-3-метил-1-феніл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболін;

1-етил-8-метокси-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболін;

8-метокси-3-ізопропіл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболін;

8-метокси-3-пропіл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболін;

8-метокси-11-метил-3-пропіл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

8-метокси-3,11-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

8-гідрокси-3,11-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

8-гідрокси-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

8-хлор-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

8-метокси-3-феніл-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболін;

11-етил-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

8-хлор-3,11-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

8-хлор-3-метил-11-етил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

3,8-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

3,8,11-триметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

11-етил-3,8-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

8-фтор-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

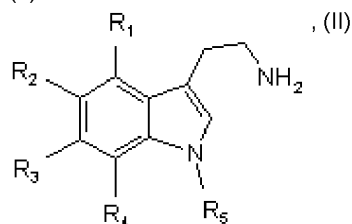
8-бром-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

8-фтор-3,11-диметил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

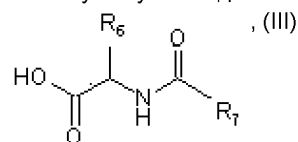
8-фтор-11-етил-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат;

8-бром-11-етил-3-метил-5,6-дигідроімідазо[5,1-а]- β -карболінметансульфонат.

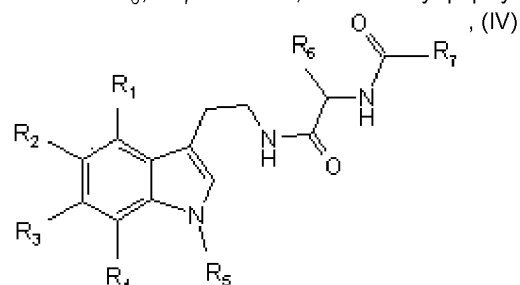
5. Спосіб одержання сполук формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що сполуку формули (II):



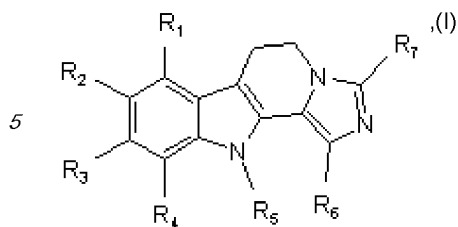
в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 і R_5 мають такі ж значення, як у формулі (I), вводять у взаємодію, відповідно до умов синтезу типу пептидного сполучення, зі сполукою формули (III):



в якій R_6 , і R_7 є такими, як вказані у формулі (I), одержуючи сполуку формули (IV):



в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 мають згадані вище значення, яку обробляють у присутності оксихлориду фосфору у розчиннику, такому як толуол, одержуючи сполуки формули (I):



в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 мають згадані вище значення, причому сполуки загальної формули (I), за бажанням, перетворюють в їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою.

6. Фармацевтична композиція, яка містить як діюче начало щонайменше одну сполуку формули (I) або одну з її адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою, за будь-яким з пп. 1-4, у поєднанні з одним або декількома ексципієнтами або інертними нетоксичними фармацевтично прийнятними носіями.

7. Сполуки за будь-яким з пп. 1-4 як лікарські засоби.

8. Сполуки за будь-яким з пп. 1-4 як снодійні лікарські засоби.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 3, 15.03.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A

7 5 1 4 1

C 2

U A 7 5 1 4 1 C 2