



(19) **UA** (11) **79 801** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200500843, 29.07.2003

(24) Дата начала действия патента: 25.07.2007

(30) Приоритет: 31.07.2002 ES P200201811

(46) Дата публикации: 25.07.2007 C07D 277/20
20070101AFI20070115RMUA A61K
31/34 20070101CLI20070115RMUA
A61K 31/4188
20070101ALI20070115RMUA A61K
31/427 20070101CLI20070115RMUA
A61K 31/429
20070101CLI20070115RMUA A61P
9/00 20070101CLI20070115RMUA
A61P 9/10
20070101ALI20070115RMUA A61P
43/00 20070101CLI20070115RMUA
C07D 277/34
20070101ALI20070115RMUA C07D
417/12 20070101ALI20070115RMUA
C07D 487/04
20070101ALI20070115RMUA C07D
513/04 20070101ALI20070115RMUA

(86) Заявка PCT:
PCT/ES03/00394, 20030729

(72) Изобретатель:

Дель Рио Самбрана, ES,
Фречилла Мансо Диана, ES,
Лопес Родригес Лус М., ES,
Бенаму Салама Беллинда, ES,
Фуентес Куберо Хосе, ES,
Дельчадо Валласе Мерседес, ES

(73) Патентовладелец:

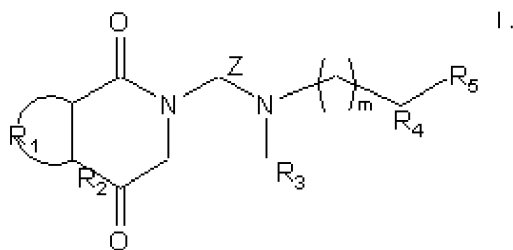
ШВАРЦ ФАРМА С.Л., ES

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОАЛКАНДИОНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Новые производные циклоалкандиона, которые являются серотонинными (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) агонистами подтипа рецептора 5-НТ_{1A} и, таким образом, они являются полезными при лечении патологических состояний, для которых показан агонист этих рецепторов.

В частности, они являются полезными как нейропротекторные агенты, которые представляют особый интерес при лечении и профилактике церебральных повреждений, вызванных травматическим или ишемическим ударом. В общих чертах упомянутые производные циклоалкандиона отвечают формуле I:



Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 11, 25.07.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **79 801** (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: a200500843, 29.07.2003

(24) Effective date for property rights: 25.07.2007

(30) Priority: 31.07.2002 ES P200201811

(46) Publication date: 25.07.2007C07D 277/20
20070101AFI20070115RMUA A61K
31/34 20070101CLI20070115RMUA
A61K 31/4188
20070101ALI20070115RMUA A61K
31/427 20070101CLI20070115RMUA
A61K 31/429
20070101CLI20070115RMUA A61P
9/00 20070101CLI20070115RMUA
A61P 9/10
20070101ALI20070115RMUA A61P
43/00 20070101CLI20070115RMUA
C07D 277/34
20070101ALI20070115RMUA C07D
417/12 20070101ALI20070115RMUA
C07D 487/04
20070101ALI20070115RMUA C07D
513/04 20070101ALI20070115RMUA

(86) PCT application:
PCT/ES03/00394, 20030729

(72) Inventor:

Del Rio Zambrana, ES,
Frechilla Manso Diana, ES,
Lopez Rodriguez Luz M., ES,
Benhamu Salama Bellinda, ES,
Fuentes Cubero Jose, ES,
Delgado Wallace Mercedes, ES

(73) Proprietor:

CEPA SCHWARZ PHARMA S.L., ES

(54) **NOVEL DERIVATIVES OF CYCLOALCANODIONES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR PHARMACOLOGICAL APPLICATIONS**

(57) Abstract:

The invention relates to novel cycloalcanodione derivatives which are agonists of serotonin receptor subtype (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 5-HT_{1A} and which are hence useful in the treatment of pathological states for which an agonist of said receptors is indicated. Said derivatives are particularly useful as neuroprotective agents, more particularly in the treatment and prophylaxis of

cerebral damage caused by ischemic or traumatic stroke. Said cycloalcanodione derivatives generally correspond to formula (I).

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 11, 25.07.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **79 801** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200500843, 29.07.2003

(24) Дата набуття чинності: 25.07.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 31.07.2002 ES P200201811

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 25.07.2007C07D 277/20 20070101AFI20070115RMUA A61K 31/34 20070101CLI20070115RMUA A61K 31/4188 20070101ALI20070115RMUA A61K 31/427 20070101CLI20070115RMUA A61K 31/429 20070101CLI20070115RMUA A61P 9/00 20070101CLI20070115RMUA A61P 9/10 20070101ALI20070115RMUA A61P 43/00 20070101CLI20070115RMUA C07D 277/34 20070101ALI20070115RMUA C07D 417/12 20070101ALI20070115RMUA C07D 487/04 20070101ALI20070115RMUA C07D 513/04 20070101ALI20070115RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/ES03/00394, 20030729

(72) Винахідник(и):

Дель Ріо Самбрана Хоакін , ES,
Фречілла Мансо Діана , ES,
Лопес Родрігес Лус М., ES,
Бенаму Салама Беллінда , ES,
Фуентес Куберо Хосе , ES,
Дельчадо Валласе Мерседес , ES

(73) Власник(и):

ШВАРЦ ФАРМА, С.Л., ES

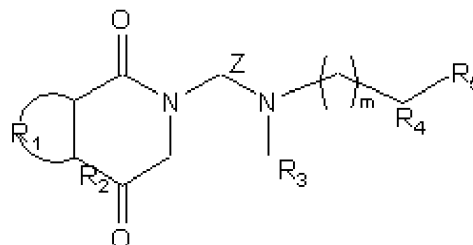
(54) ПОХІДНІ ЦИКЛОАЛКАНДІОНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Нові похідні циклоалкандіону, які є серотонінними (5-гідрокситриптамін, 5-HT) агоністами підтипу рецептора 5-HT_{1A} і, таким чином, вони є корисними у лікуванні патологічних станів, для яких показаний агоніст цих рецепторів.

Зокрема, вони є корисними як нейропротекторні агенти, що мають особливий інтерес у лікуванні та профілактиці церебральних пошкоджень, спричинених травматичним або ішемічним ударом.

У загальних термінах згадані похідні циклоалкандіону відповідають формулі I:



Опис винаходу

Даний винахід стосується нових хімічних сполук, їх приготування, фармацевтичних складників, що містяться в них, та їх використання в медицині; даний винахід, зокрема, стосується нових похідних циклоалкандіону, які є агоністами серотонінного (5-гідрокситріптамін, 5-HT) підтипу рецептора 5-HT_{1A}. Тому вони корисні у лікуванні патологічних станів, для яких показаний агоніст цих рецепторів.

Зокрема, сполуки даного винаходу корисні як нейропротекторні агенти, які надають їм особливої зацікавленості при лікуванні і профілактиці церебральних ушкоджень через травматичний або ішемічний удар.

Фармакологічні можливості для лікування гострих церебральних ударів дуже обмежені; досі тільки тромболітична терапія, використовуючи плазміногенний активатор тканини (tPA), може бути помірно ефективною. Хоча головне ушкодження клітин, спричинене ішемією, не чутливе до лікування, є можливість діяти на вторинну смерть нейронів у зоні напівтіні, де відбувається серія процесів, що поширює ушкодження. Серед них особливу увагу слід звернути на масове виділення збуджуючих амінокислот, і у цьому сенсі ліки, що перешкоджають виділенню глутамату, антагоністи рецептора глутамату, як NMDA, так і AMPA рецепторів, є ефективними у різних експериментальних моделях.

Уданий час відомі 14 різних підтипів серотонергічних рецепторів. Рецептори 5-HT_{1A}, локалізація яких є як пресинаптичною, так і постсинаптичною, є метою групи нейроліптичних ліків і, можливо, вони також введені у дію специфічних антидепресантних ліків.

[У ES 2052829] розкриті заміщені аміноетил тетраліни та аналогічні гетероциклічні сполуки як селективні агоністи 5-HT_{1A} підтипу серотонергічних рецепторів. Один із продуктів, розкритий у згаданому документі, BAYx3702, показав експериментально, як *in vitro* [Suchanek та ін., 1998; Ahlemeyer та ін., 1999], так і *in vivo* [Schaper та ін., 2000; Torup та ін., 2000; Kline та ін., 2001] свій нейропротекторний ефект завдяки його агоністичній дії на 5-HT_{1A} рецептор.

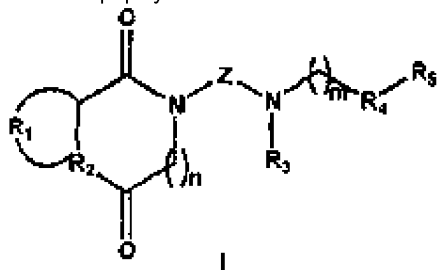
[Іспанська патентна заявка номер 200102113 тих же самих авторів], що і даного винаходу, розкриває серію сполук, які поводяться як чисті агоністи 5-HT_{1A} рецептора, хоча тільки з помірною силою, причому їх нейропротекторна дія може бути продемонстрована, тільки використовуючи головним чином нейрональні культури пацюків.

Нейропротекторний ефект агоністів 5-HT_{1A} рецептора може виявлятися завдяки різним механізмам, серед яких гіперполяризацію у активуванні каналів K⁺, гальмування виділення глутамату [Matsuyama та ін., 1996; Mauler та ін., 2001] та збільшення у BDNF виразі нейротрофіну (Gaiter та ін. 2000) підкреслюють як головні.

Наведені вище дані дають можливість передбачити нове застосування для сполук, здатних активувати 5-HT_{1A} рецептори, а саме, їх використання у лікуванні церебральних ушкоджень, пов'язаних з процесами ішемія/гіпоксія або травматичними нещасними випадками. Тому вони представляють великий інтерес, щоб мати нові сполуки агоністів серотонергічних 5-HT_{1A} рецепторів, які мають нейропротекторні ефекти, і які можуть забезпечити ефективне лікування церебральних ушкоджень, пов'язаних з процесами ішемії/гіпоксії або черепно-мізковими травматичними випадками.

Даний винахід, як зазначено у заголовку, стосується нових похідних циклоалкандіону, способу його приготування і його фармакологічних застосувань.

У першому аспекті даного винаходу згадані похідні циклоалкандіону відрізняються тим, що вони відповідають загальній формулі I:



де:

R₁ вибраний із групи, утвореної H, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-S-CH₂-, -S-CH₂-CH₂-;

R₂ вибраний із групи, утвореної N, S;

n має значення 0 або 1;

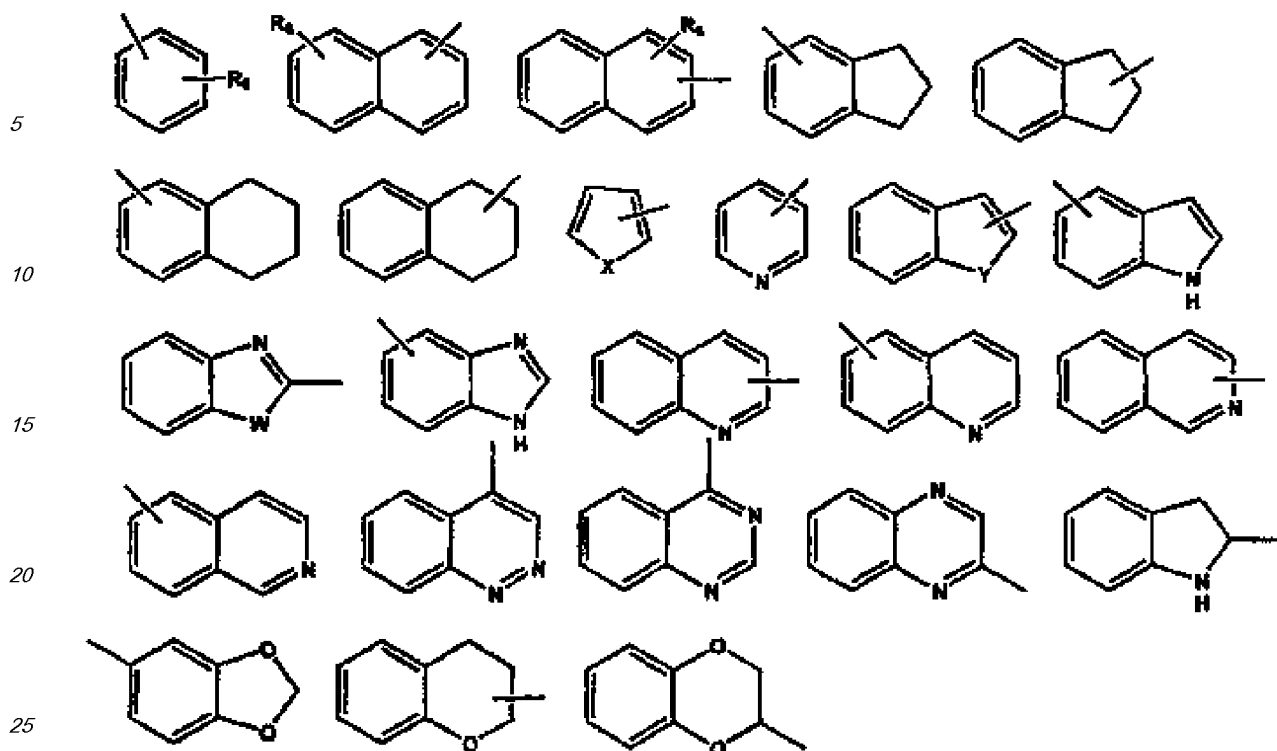
Z вибраний із групи, утвореної C₂-C₁₀-алкілом, C₂-C₁₀-алкенилом, C₂-C₁₀-алкінілом;

R₃ вибраний із групи, утвореної H, C₁-C₁₀-алкілом, арилом, ариалкілом;

m має значення від 0 до 2;

R₄ вибраний із групи, утвореної O, CH₂;

R₅ вибраний із групи, утвореної такими хімічними структурами:



де:

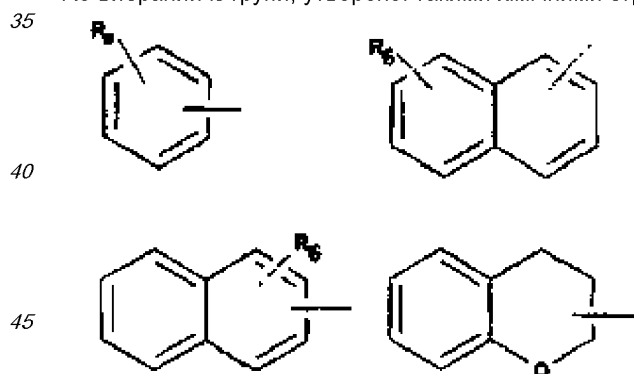
R₆ вибраний із групи, утвореної H, C₁-C₅-алкілом, C₁-C₅-алкоксилем, OH, F, Cl, Br, I;

X вибраний із групи, утвореної O, S, NH, NCH₃;

Y вибраний із групи, утвореної O, NH;

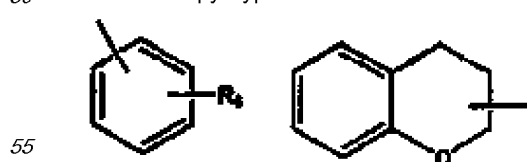
W вибраний із групи, утвореної S, NH.

У кращому втіленні даного винаходу сполуки формули (I) є такими, де: Z представляє групу C₂-C₁₀-алкіл, а R₅ вибраний із групи, утвореної такими хімічними структурами:



де визначення R₁, R₂, R₃, n, m, R₄ та R₆ ідентичні тим, що зроблені раніше.

Навіть ще кращими є сполуки формули (I), де: Z є бутіл, R₃ є H, а R₅ вибраний із групи, утвореної такими хімічними структурами:



де визначення R₁, R₂, n, m, R₄ та R₆ ідентичні тим, що зроблені раніше.

Якщо не вказано інше, то алкільні групи, на які посилаються у даному винаході, так само як алкільні залишки інших груп, на які посилаються у даному винаході (наприклад, алкоксил), можуть бути лінійними або розгалуженими, і можуть бути також циклічними (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил), або лінійними чи розгалуженими і містити ці циклічні залишки.

Якщо не вказано інше, алкенільні групи, на які посилаються у даному винаході, є лінійними (наприклад, 1-пропеніл, 2-бутеніл) та їх ізомерними формами.

Якщо не вказано інше, алкінільні групи, на які посилаються у даному винаході, є лінійними (наприклад, 2-бутиніл).

Термін арил включає будь-яку моноциклічну ароматичну групу, що містить від 5 до 12 атомів вуглецю, не

обов'язково перервану одним або декількома гетероатомами, вибраними серед N, O чи S.

Термін арилкіл стосується арильної групи, прикріпленої до визначеної раніше алкільної групи, такої як бензил або фенетил.

У сфері дії даного винаходу сполуки відповідно до винаходу можуть мати декілька асиметричних атомів вуглецю і тому мають різні стереохімічні форми. Сполуки відповідно до винаходу можуть також бути у формі своїх солей. Взагалі можна відмітити їх солі з неорганічними або органічними кислотами.

У сфері дії даного винаходу ті солі, які є фізично сумісними, мають бути кращими.

Зокрема, кращими є, наприклад, солі з хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою, метансульфоною кислотою, етансульфоною кислотою, о-толуолсульфоною кислотою, р-толуолсульфоною кислотою, р-толуолсульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, о-нафталінсульфоною кислотою, м-нафталінсульфоною кислотою, р-нафталінсульфоною кислотою, оцтовою кислотою, пропіоною кислотою, молочною кислотою, щавлевою кислотою, маленовою кислотою, янтарною кислотою, малеїною кислотою, фумаровою кислотою, яблучною кислотою, виннокам'яною кислотою, лимонною кислотою або бензойною кислотою.

Тому сполуки з потенційною агоністичною дією на 5-HT^{1A} рецептор, розкриті у даному винаході, представляють ефективні продукти для лікування хвороб центральної нервової системи, які включають тривожні розлади, різні форми депресії та мішані розлади тривоги-депресії, такі як нав'язливі вимушені розлади, фобії, підвищене відчуття голоду та інші. Вони також зручні для профілактики та лікування нейрональних ушкоджень у епізодах церебрального інфаркту, у сприянні виживанню клітин, локалізованих у зоні напівтіні, яка оточує ішемічний фокус.

Нові активні продукти можуть бути трансформовані відомим чином у звичайні форми, такі як таблетки, покриті таблетки, капсули, пілюлі, гранули, мікро гранули, аерозолі, сиропи, емульсії, суспензії та розчини, з використанням фармацевтично зручних, не токсичних, інертних ексципієнтів або розчинників. У цьому випадку терапевтично активна сполука може бути присутньою у концентраціях приблизно від 0,5% до 90% за вагою від загальної ваги суміші, тобто, у достатніх кількостях, щоб досягти дози визначеного рівня.

Розкриті тут сполуки є чистими серотонергічними агоністами 5-HT^{1A} рецептора, які були продемонстровані за допомогою підходящих функціональних досліджень. Тому сполуки, суб'єкти даного винаходу, мають захисний ефект на нейрональну смерть апоптотичного або некротичного характеру, спричинену втратою сироватки або глутаматом у нейрональних культурах.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу, забезпечені два альтернативні способи приготування сполук загальної формули (I): шляхом реакції проміжних галогенових похідних II (L=Cl, Br) з підходящими амінами III в ацетонітрилі як реакційному розчиннику (схема I, наведена нижче), або шляхом реакції проміжних амінів IV з підходящими галогенними похідними V (L=Cl, Br) в ацетонітрилі як реакційному розчиннику (схема II, наведена нижче).

Схема I

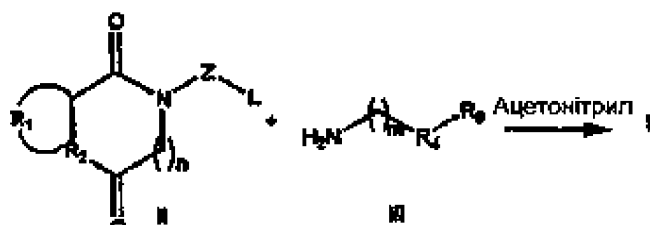
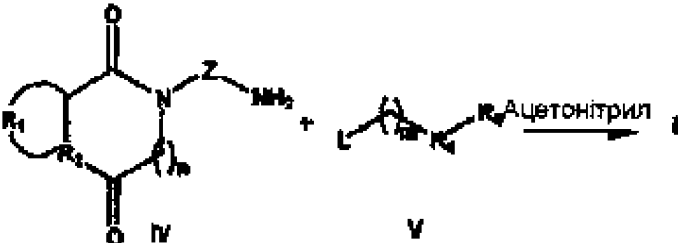


Схема II

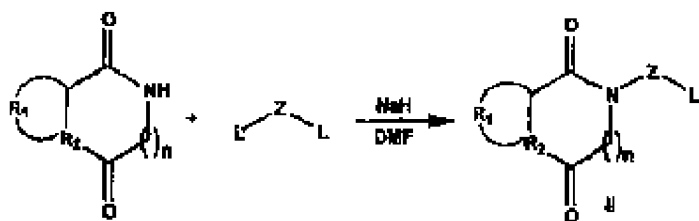


Сполуки з R₃, відмінним від H, утворюються шляхом алкілювання аналогів, де R₃ є галогеном.

Визначення R₁ R₂, n, Z, m, R₄ та R₅ у цих схемах ідентичне таким же, зробленим раніше для продуктів винаходу.

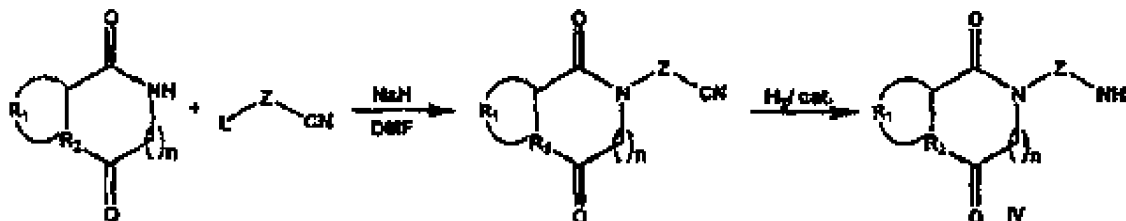
Проміжні сполуки формули II одержані шляхом реакції гідантоїну, дикетопіперазину або циклічного іміду з підходящим галогеновим похідним у присутності гідриду натрію і N,N-диметилформаміду як реакційного розчинника, як представлено у схемі III.

Схема III



Проміжні сполуки формули IV одержують шляхом реакції гідантоїну, дикетопіперазину або циклічного іміду з підходящим галонітрилом у присутності гідриду натрію і N,N-диметилформаміду як реакційного розчинника, і наступної каталітичної гідрогенізації, як представлено у схемі IV.

Схема IV



Деякі з проміжних сполук III та V є комерційними. Можливо також одержати згадані проміжні сполуки за процедурами, розкритими в літературі, або звичайними шляхами синтезу.

Кінцеві продукти структурно охарактеризовані за допомогою методик інфрачервоної спектроскопії, ЯМР (ядерного магнітного резонансу) та кількісного елементарного аналізу. Для полегшення обробки, якщо кінцевий продукт не є кристалічним, його перетворюють у фармацевтично прийнятну сіль, похідну від неорганічної або органічної кислоти.

Спорідненість *in vitro* сполук загальної формули I до 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₇, α_1 та D₂ церебральних рецепторів оцінена за допомогою тестів по заміщенню радіолігандів. Були використані такі специфічні ліганди та тканини:

- (а) 5-HT_{1A} рецептори, [³H]-8-OH-DPAT, церебральна кора головного мозку пацюка;
- (b) 5-HT_{2A} рецептори, [³H] кетансерін, церебральна кора головного мозку пацюка;
- (с) 5-HT₃ рецептори, [³H]LY 278584, церебральна кора головного мозку пацюка;
- (d) 5-HT₄ рецептори, [³H] GR 113808, борозни мозку пацюка;
- (е) 5-HT₇ рецептори, [³H]-5-CT, гіпоталамус пацюка;
- (f) α_1 рецептори, [³H] працозин, церебральний головний мозок пацюка;
- (g) D₂ рецептори, [³H] спіперон, борозни мозку пацюка.

Функціональний характер (агоніст/антагоніст) сполук даного винаходу був досліджений *in vitro* шляхом визначення пригнічення стимулюючого ефекту форсколіну на аденилат циклазу у клітинній лінії, зараженій 5-HT_{1A} рецептором, іноді порівнюючи з ефектом, одержаним за допомогою тесту з фіксування [³⁵S] GTPyS, щоб контролювати секції мозку пацюка, а також гіперполяризуючий ефект у гіпокампальній зоні CA1, і шляхом подальшого вивчення, *in vivo*, характеру 5-HT_{1A} агоніста нових сполук за допомогою аналізу типових ефектів поведінки, а також гіпотермії, і оцінки можливості запобігання цим ефектам за допомогою селективного антагоніста WAY - 100635.

Далі, нейропротекторна активність сполук, розкритих у даному винаході, була досліджена, розглядаючи їх здатність запобігати смерті клітини некротичної чи апопротичної природи, головним чином у нейрональних культурах, і вивчення *in vivo* запобігання нейрональній смерті у гіпокампальній зоні CA1 of gerbils після короткочасної глобальної ішемії, а також відновлення у об'ємі церебрального інфаркту після перманентної окклюзії у середній церебральній артерії пацюка.

Даний винахід ілюструють такими не обмежуваними прикладами.

ПРИКЛАД 1: Синтез сполук загальної формули I. Загальний спосіб.

До 1,5ммоль проміжного аміну III чи IV, розчиненого у 2мл ацетонітрилу, краплями додали розчин 1,0ммоль галогеного похідного II чи V у 1,5мл ацетонітрилу. Реакційну суміш нагріли до 60°C при збовтуванні впродовж 6-24 годин (t.i.c). Після охолодження розчинник видалили при зменшеному тиску, залишок розчинили в метилен хлориді (20мл) і промили водним розчином 20% карбонату калію. Потім органічну фазу висушили над безводним Na₂SO₄, і видалили розчинник при зменшеному тиску. Одержану олію очистили за допомогою хроматографії у колонці з силікагелем, одержавши кінцевий продукт у формі вільної основи. Сполуку відокремили у формі гідрохлориду і очистили рекристалізацією. Дані інфрачервоної спектроскопії і ядерного магнітного резонансу (ЯМР) відповідають вільній основі.

(±) - 2-[- (хроман-2-іл)метиламін]бутил-1,3-діоксопергідропірол[1,2-с]імідазол,1.

Хроматографія: толуол/метанол, 9:1. Вихід: 35%. Інфрачервона спектроскопія (CHCl₃, см⁻¹): 1772, 1709, 1581, 1489, 1443. ¹H-ЯМР (CDCl₃ δ): 1,47-1,86 (m, 5H), 1,91-2,12 (m, 4H), 2,16-2,34 (m, 1H), 2,64-2,92 (m, 6H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,48 (t, J=7,1 герц, 2H), 3,66 (dt, J=11,2; 7,3 герц, 1H), 4,05 (dd, J=9,1; 7,3 герц,

1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 6,81 (t, J=7,6Гц, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, δ): 24,6; 25,6; 25,8; 26,9; 27,1; 27,5; 38,7; 45,4; 49,3; 54,1; 63,2; 75,0; 116,7; 120,1; 121,9; 127,1; 129,4; 154,5; 160,8; 173,9. Аналіз, розрахований для C₂₁H₂₄N₂O₄S·HCl: C, 57,72; H, 5,77; N, 6,41; знайдено: C, 57,64; H, 5,96; N, 6,19.

5 ПРИКЛАД 2: (±)-2-[4-[(хроман-2-іл)метиламін]бутил]-1,3-діоксопергідроімідазо[1,5-b]тіазол, 2.

Хроматографія: толуол/етанол, 9,5:0,5. Вихід: 43%; температура плавлення 149-151 °C (етил ацетат). Інфрачервона спектроскопія (CHCl₃, см⁻¹): 3400, 1770, 1718, 1610, 1558, 1488. ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ): 1,48-1,86 (m, 5H), 2,01-2,10 (m, 1H), 2,59-3,18 (m, 9H), 3,53 (t, J=7,0Гц, 2H), 3,95-4,27 (m, 1H), 4,49 (dd, 1H, J=12,0; 6,0Гц), 5,08 (s, 1H), 6,56-6,92 (m, 2H), 7,03-7,13 (m, 2H). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, δ): 23,9; 24,4; 25,5; 25,9; 32,7; 39,1; 48,4; 54,0; 58,3; 63,2; 74,8; 116,7; 120,0; 122,0; 127,1; 129,4; 154,6; 159,6; 171,6. Аналіз, розрахований для C₁₉H₂₄N₃O₃S·HCl: C, 55,40; H, 6,36; N, 10,20, знайдено: C, 55,38; H, 6,44; N, 9,87.

10 ПРИКЛАД 3: (±)-2-[4-[(хроман-2-іл)метиламін]бутил]-1,3-діоксопергідроімідазо[1,5-c]тіазол, 3.

Хроматографія: толуол/етанол, 9,5:0,5. Вихід: 38%, температура плавлення 142-144 °C (етил ацетат).

15 Інфрачервона спектроскопія (CHCl₃, см⁻¹): 3400, 3500, 1770, 1716, 1582, 1540, 1508. ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ): 1,49-1,74 (m, 5H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,60-2,84 (m, 6H), 3,12 (dd, J=11,7; 5,8Гц, 1H), 3,33 (dd, J=13,5; 8,5Гц, 1H), 3,52 (t, J=7,0Гц, 2H), 4,12 (d, J=9,9Гц, 1H), 4,22-4,28 (m, 1H), 4,33 (dd, J=8,5; 5,8Гц, 1H), 5,01 (d, J=9,9Гц, 1H), 6,77-6,88 (m, 2H), 7,04-7,13 (m, 2H). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, δ): 23,8; 24,4; 25,6; 25,9; 32,7; 29,1; 49,2; 54,1; 58,2; 64,4; 74,2; 116,7; 120,3; 122,0; 127,1; 129,5; 154,5; 159,6; 171,9. Аналіз, розрахований для C₁₉H₂₄N₃O₃S·HCl: C, 55,40; H, 6,36; N, 10,20, знайдено: C, 55,02; H, 6,44; N, 9,85.

20 ПРИКЛАД 4: (±)-3-[4-[(хроман-2-іл)метиламін]бутил]-2,4-діоксотіазолідин, 4.

Хроматографія: толуол/етанол, 9,5:0,5. Вихід: 45%, температура плавлення 126-127 °C (етил ацетат). Інфрачервона спектроскопія: (CHCl₃, см⁻¹): 3400, 1750, 1683, 1608, 1558, 1508. ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ): 1,47-1,76 (m, 5H), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,57-3,01 (m, 6H), 3,62 (t, J=7,2Гц, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,10-4,25 (m, 1H), 6,74-6,83 (m, 2H), 7,01-7,08 (m, 2H). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, δ): 24,2; 24,5; 25,3; 25,9; 33,7; 41,8; 54,2; 58,4; 74,3; 116,7; 120,0; 122,0; 127,1; 129,5; 154,5; 171,4; 171,8. Аналіз, розрахований для C₁₇H₂₁N₂O₃S·HCl: C, 55,05; H, 6,25; N, 7,55, знайдено: C, 54,98; H, 6,33; N, 7,15.

25 ПРИКЛАД 5: (±)-3-[5-[(хроман-2-іл)метиламін]пентил]-2,4-діоксотіазолідин, 5.

30 Хроматографія: толуол/етанол, 20:1 → 8:2. Вихід: 38%; температура плавлення 172-174 °C (хлороформ/етил ацетат). Інфрачервона спектроскопія (CHCl₃, см⁻¹): 1751, 1682, 1683, 1608, 1581, 1488, 1456. ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ): 1,25-2,04 (m, 8H), 2,67 (t, J=7,0Гц, 2H), 2,75-2,94 (m, 4H), 3,63 (t, J=7,3Гц, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,08-4,17 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 7,01-7,11 (m, 2H). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, δ): 24, 4; 24,6; 25,7; 27,4; 29,4; 33,7; 42,0; 49,6; 54,2; 75,0; 116,7; 120,2; 122,0; 127,2; 129,5; 154,6; 171,4; 171,7. Аналіз, розрахований для C₁₈H₂₄N₂O₃S·HCl: C, 56,17; H, 6,55; N, 7,28, знайдено: C, 55,49; H, 6,49; N, 7,10.

35 ПРИКЛАД 6: (±)-3-[6-[(хроман-2-іл)метиламін]гексил]-2,4-діоксотіазолідин, 6ю

Хроматографія: толуол/етанол, 20:1. Вихід: 30%, температура плавлення 175-177 °C (хлороформ/етил ацетат). Інфрачервона спектроскопія (CHCl₃, см⁻¹): 3416, 3321, 1751, 1670, 1608, 1581, 1489, 1456. ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ): 1,25-2,01 (m, 10H), 2,66 (t, J=7,1Гц, 2H), 2,76-2,95 (m, 4H), 3,62 (t, J=7,3Гц, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,09-4,19 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 7,01-7,11 (m, 2H). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, δ): 24,6; 25,7; 26,6; 26,8; 27,5; 29,8; 33,7; 42,0; 49,8; 54,2; 75,1; 116,7; 120,2; 122,0; 127,2; 129,5; 154,6; 171,4; 171,7. Аналіз, розрахований для C₁₉H₂₆N₂O₃S·HCl: C, 57,18; H, 6,82; N, 7,02, знайдено: C, 56,78; H, 6,72; N, 6,94.

40 ПРИКЛАД 7: 2-[4-[(нафт-1-іл)метиламін]бутил]-1,3-діоксопергідропірол[1,2-c]імідазол, 7.

45 Хроматографія: етил ацетат. Вихід: 42%; температура плавлення 150-153 °C (хлороформ/гексан). Інфрачервона спектроскопія (CHCl₃, см⁻¹): 3300-3500, 1770, 1708, 1696, 1510, 1442, 1416. ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ): 1,48-1,71 (m, 5H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,74 (t, J= 6,9Гц, 2H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,47 (t, J=6,9Гц, 2H), 3,64 (dt, J=11,1; 7,8Гц, 1H), 4,02 (dd, J=9,3; 7,8Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 7,37-7,54 (m, 4H), 7,74 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 8, 08 (d, J=8,4Гц, 1H). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, δ): 25,9; 27,0; 27,2; 27,5; 38,8; 45,5; 49,3; 51,6; 63,3; 123,6; 125,4; 125,6; 125,9; 126,1; 127,7; 128,7; 131,8; 133,9; 136,0; 160,9; 173,9. Аналіз, розрахований для C₂₁H₂₅N₃O₂·HCl: C, 65,02; H, 6,76; N, 10,83, знайдено: C, 64,53; H, 6,71; N, 10,44.

50 ПРИКЛАД 8: 2-[4-[(нафт-2-іл)метиламін]бутил]-1,3-діоксопергідропірол[1,2-c] імідазол, 8.

Хроматографія: хлороформ/метанол, 9:1. Вихід: 25%, температура плавлення 125-127 °C (етил ацетат).

55 Інфрачервона спектроскопія (CHCl₃, см⁻¹): 3417, 769, 1707. ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ): 1,52-1,80, 1,92-2,23 (m, 3H), 2,80 (t, J=7,1Гц, 2H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,42 (t, J=6,6Гц, 2H), 3,56-3,74 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 3H), 5,19 (sa, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,61 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,78-7,92 (m, 4H). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, δ): 25,2; 26,8; 27,3; 29,5; 37,8; 45,3; 46,2; 51,5; 63,2; 126,3; 126,4; 126,7; 127,5; 127,8; 128,6; 129,0; 130,0; 132,9; 133,0; 160,5; 173,8. Аналіз, розрахований для C₂₁H₂₅N₃O₂·HCl·H₂O: C, 62,14; H, 6,95; N, 10,35. Знайдено: C, 62,54; H, 7,06; N, 9,95.

60 ПРИКЛАД 9: 2-[4-[2-(нафт-1-іл)етиламін]бутил]-1,3-діоксопергідропірол[1,2-c] імідазол, 9.

Хроматографія: етил ацетат/етанол, 1:1. Вихід: 48%; температура плавлення 95-97 °C (етил ацетат).

65 Інфрачервона спектроскопія: (CHCl₃, см⁻¹): 3400 (NH), 1770, 1710. ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ): 1,56-1,78 (m, 5H), 2,00-2,28 (m, 3H), 2,72 (t, J=6,8Гц, 2H), 3,02 (t, J=7,1Гц, 2H), 3,11-3,38 (m, 3H), 3,48 (t, J=7,2Гц, 2H), 3,63-3,74 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 7,37-7,54 (m, 4H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,08-7,13 (m,

1Н). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , δ): 27,9; 27,0; 27,1; 27,6; 33,4; 37,8; 45,5; 49,3; 50,4; 63,3; 123,7; 125,5; 125,9; 126,6; 127,0; 128,8; 132,0; 134,0; 136,0; 160,8; 174,0. Аналіз, розрахований для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: С, 62,92; Н, 7,20; N, 10,01, знайдено: С, 63,40; Н, 7,09; N, 9,61.

ПРИКЛАД 10: 3-[4-[2-(нафт-1-іл)етиламін]бутил]-2,4-діоксотіазолідин, 10.

Хроматографія: етил ацетат. Вихід: 37%, температура плавлення 128-129 °С (етил ацетат). Інфрачервона спектроскопія (CHCl_3 , cm^{-1}): 1751, 1682, 1682, 1510. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,52-1,63 (m, 4H), 2,70 (t, J=6,8гц, 2H), 2,94 (s, 1H), 3,03 (t, J=6,8гц, 2H), 3,32 (t, J=7,6гц, 2H), 3,62 (t, J=6,8гц, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,33-7,55 (m, 4H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 8,04-8,08 (m, 1H). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , δ): 25,4; 26,3; 32,7; 33,8; 41,7; 48,7; 49,9; 123,7; 125,7; 125,8; 126,1; 126,8; 127,3; 128,9; 131,0; 134,0; 135,4; 171,0; 171,5. Аналізи, розраховані для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$: С, 60,82; Н, 6,85; N, 7,09, знайдено: С, 62,87; Н, 6,45; N, 6,90.

ПРИКЛАД 11: 2-[4-[2-(нафт-2-іл)етиламін]бутил]-1,3-діоксопергідропірол[1,2-с]імідазол, 11.

Хроматографія: етил ацетат/етанол, 9:1. Вихід: 25%; температура плавлення 130-132 °С (етил ацетат). Інфрачервона спектроскопія (CHCl_3 , cm^{-1}): 3421, 1769, 1705. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,59-1,89 (m, 5H), 2,03-2,27 (m, 3H), 2,98 (t, J=7,8гц, 2H), 3,01-3,32 (m, 5H), 3,47 (t, J=6,6гц, 2H), 3,57-3,77 (m, 1H), 4,05 (dd, J=9,3; 7,3гц, 1H), 6,29 (sa, 1H), 7,32-7,48 (m, 3H), 7,68-7,80 (m, 4H). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , δ): 25,4; 27,1; 27,5; 31,2; 33,1; 37,9; 45,5; 47,1; 49,1; 63,4; 125,5; 125,8; 126,2; 126,9; 127,4; 127,6; 128,6; 131,8; 133,5; 139,5; 160,7; 174,1. Аналізи, розраховані для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: С, 62,92; Н, 7,20; N, 10,01, знайдено: С, 63,34; Н, 7,46; N, 9,65.

ПРИКЛАД 12: 2-[4-[2-(фенокси)етиламін]бутил]-1,3-діоксопергідропірол[1,2-с]імідазол, 12.

Хроматографія: толуол/етанол, 9,5:0,5. Вихід: 54%, температура плавлення 145-147 °С (етил ацетат). Інфрачервона спектроскопія (CHCl_3 , cm^{-1}): 3315, 1770, 1709, 1599, 1587, 1497. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,47-1,77 (m, 6H), 1,98-2,29 (m, 3H), 2,70 (t, J=6,8гц, 2H), 2,99 (t, J=4,9гц, 2H), 3,23 (ddd, J=11,2; 7,6; 5,2гц, 1H), 3,49 (t, J=7,3гц, 2H), 3,67 (dt, J=11,2; 7,6гц, 1H), 4,02-4,10 (m, 3H), 6,87-6,98 (m, 3H), 7,23-7,32 (m, 2H). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , δ): 26,0; 27,1; 27,3; 27,7; 38,9; 45,7; 48,9; 49,4; 63,4; 67,3; 114,7; 121,0; 129,6; 158,3; 160,7; 174,0. Аналізи, розраховані для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}$: С, 58,77; Н, 7,12; N, 11,42, знайдено: С, 58,79; Н, 7,04; N, 11,16.

ПРИКЛАД 13: 3-[4-[2-(фенокси)етиламін]бутил]-2,4-діоксотіазолідин, 13. Хроматографія: етил ацетат → етил ацетат/етанол, 9:1. Вихід: 37%, температура плавлення 173-174 °С (етил ацетат). Інфрачервона спектроскопія (CHCl_3 , cm^{-1}): 3413, 3327, 1751, 1685, 1599, 1587, 1497. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,48-1,72 (m, 4H), 2,70 (t, J=7,1гц, 2H), 2,99 (t, J=7,9гц, 2H), 3,65 (t, J=7,1гц, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,06 (t, J=5,1гц, 2H), 6,88-6,98 (m, 3H), 7,23-7,32 (m, 2H). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , δ): 25,4; 27,1; 33,7; 41,8; 48,8; 49,1; 67,1; 114,5; 120,8; 129,4; 158,8; 171,4; 171,5. Аналізи, розраховані для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{S}\cdot\text{HCl}$: С, 52,17; Н, 6,14; N, 8,12, знайдено: С, 51,77; Н, 6,04; N, 8,10.

ПРИКЛАД 14: 2-[4-[2-(нафт-1-окси)етиламін]бутил]-1,3-діоксопергідропірол[1,2-с]імідазол, 14.

Хроматографія: етил ацетат → етил ацетат/етанол, 9:1. Вихід: 43%; температура плавлення 163-164 °С (етил ацетат). Інфрачервона спектроскопія (CHCl_3 , cm^{-1}): 3354, 1771, 1707, 1582, 1508. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,58-1,77 (m, 5H), 1,93-2,30 (m, 3H), 2,86 (t, J=7,1гц, 2H), 3,15-3,27 (m, 3H), 3,49 (t, J=6,8гц, 2H), 3,60-3,73 (m, 1H), 4,05 (dd, J=9,0; 7,3гц, 1H), 4,30 (t, J=4,9гц, 2H), 6,80 (dd, J=8,5; 1,2гц, 1H), 7,31-7,53 (m, 4H), 7,75-7,83 (m, 1H), 8,22-8,28 (m, 1H). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , δ): 25,7; 26,3; 27,0; 27,5; 38,5; 45,5; 48,3; 48,8; 63,3; 66,7; 104,9; 120,6; 121,9; 125,3; 125,8; 126,4; 127,5; 125,5; 134,5; 154,3; 160,8; 174,0. Аналізи, розраховані для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: С, 60,61; Н, 6,94; N, 9,64, знайдено: С, 61,00; Н, 6,57; N, 9,46.

ПРИКЛАД 15: 3-[4-[2-(нафт-1-окси)етиламін]бутил]-2,4-діоксотіазолідин, 15.

Хроматографія: етил ацетат → етил ацетат/етанол, 9:1. Вихід: 46%; температура плавлення 149-151 °С (етил ацетат). Інфрачервона спектроскопія (CHCl_3 , cm^{-1}): 3332, 2684, 1582, 1508. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,58-1,70 (m, 4H), 2,81 (t, J=6,8гц, 2H), 3,17 (t, J=5,4гц, 2H), 3,65 (t, J=6,8гц, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,27 (t, J=5,1гц, 2H), 6,81 (dd, J=7,1; 1,5гц, 1H), 7,30-7,56 (m, 4H), 7,75-7,83 (m, 1H), 8,22-8,38 (m, 1H). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , δ): 25,3; 26,7; 33,7; 41,7; 48,5; 48,9; 67,1; 104,9; 120,5; 121,9; 125,2; 125,8; 126,4; 127,5; 125,6; 134,5; 154,4; 171,4; 171,5. Аналізи, розраховані для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{S}\cdot\text{HCl}$: С, 57,79; Н, 5,87; N, 7,09, знайдено: С, 57,75; Н, 5,79; N, 6,59.

ПРИКЛАД 16: 2-[4-[бензімідазол-2-іл)метиламін]бутил]-1,3-діоксопергідропірол [1,2-с]імідазол, 16.

Хроматографія: толуол/етанол, 9,5:0,5. Вихід: 50%; температура плавлення 208-210 °С (етил ацетат). Інфрачервона спектроскопія (CHCl_3 , cm^{-1}): 3400, 1775, 1714. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,42-1,70 (m, 5H), 1,92-2,28 (m, 3H), 2,63 (t, J=6,5гц, 2H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,43 (t, J=6,5гц, 2H), 3,55-3,64 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , δ): 25,4; 26,2; 27,0; 27,5; 38,4; 45,4; 47,6; 48,5; 63,3; 115,0; 122,0; 139,0; 154,0; 160,8; 174,0.

ПРИКЛАД 17: 2-[4-[(о-метоксифеніл)метиламін]бутил]-1,3-діоксопергідропірол [1,2-с]імідазол, 17.

Хроматографія: етил ацетат/гексан. Вихід: 42%; олія. Інфрачервона спектроскопія (CHCl_3 , cm^{-1}): 3016-2837, 1770, 1706, 1600, 1492, 1442, 1415, 1242. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , δ): 1,47-1,72 (m, 3H), 1,95-2,09 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 1H), 2,59 (t, J=7,1гц, 2H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,45 (t, J=7,1гц, 2H), 3,65 (dt, J=11,1; 7,9гц, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,04 (dd, J=9,3; 7,9гц, 1H), 6,83-6,91 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , δ): 24,4; 26,0; 27,0; 27,5; 38,9; 45,5; 47,1; 53,3; 63,3; 110,1; 120,3; 127,1; 130,3; 157,5; 160,9; 174,0. Аналіз,

розрахований для $C_{18}H_{24}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$: С, 54,88; Н, 7,16; N, 10,67, знайдено: С, 54,52; Н, 7,09; N, 10,52.

ПРИКЛАД 18: 2-[4-[2-(о-метоксифеніл)етиламін]бутил]-1,3-діоксопергідропірол [1,2-с]імідазол, 18.

Хроматографія: етил ацетат/гексан. Вихід: 25%; температура плавлення 160-162 °С (хлороформ/гексан).

Інфрачервона спектроскопія ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3018-2899, 1770, 1709, 1495, 1443, 1418, 1244. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, δ): 1,60-1,77 (m, 5H), 1,96-2,27 (m, 3H), 2,75 (t, J=6,8гц, 2H), 2,92 (s, 4H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,45 (t, J=6,6гц, 2H), 3,65 (dt, J=11,0; 7,6гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (dd, J=9,0; 7,3гц, 1H), 4,62 (sa, 3H), 6,80-6,89 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 2H). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, δ): 25,6; 27,0; 27,5; 27,5; 29,7; 38,4; 45,5; 48,3; 48,7; 55,2; 63,3; 110,3; 120,5; 127,2; 127,7; 130,4; 157,5; 160,7; 173,9. Аналіз, розрахований для $C_{19}H_{26}N_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$: С, 57,20; Н, 7,33; N, 10,53, знайдено: С, 57,43; Н, 7,03; N, 10,41.

ПРИКЛАД 19: 2-[4-[3-(о-метоксифеніл)пропіламін]бутил]-1,3-діоксопергідропірол[1,2-с]імідазол, 19.

Хроматографія: толуол/метанол. Вихід: 52%; олія. Інфрачервона спектроскопія ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3018-2700, 1772, 1709, 1492, 1442, 1418, 1244. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, δ): 1,60-1,81 (m, 5H), 1,93-2,34 (m, 5H), 2,67 (t, J=6,8гц, 2H), 2,77 (m, 4H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,46 (t, J=6,6гц, 3,67 (dt, J=11,1; 7,6гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,07 (dd, J=9,3; 7,3гц, 1H), 6,81-6,90 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 2H). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, δ): 24,9; 25,6; 27,1; 27,5; 27,6; 27,9; 38,3; 45,6; 48,1; 48,4; 55,4; 63,4; 110,4; 120,6; 127,4; 129,3; 130,0; 157,4; 160,8; 174,0. Аналіз, розрахований для $C_{20}H_{28}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$: С, 56,93; Н, 7,64; N, 9,93, знайдено: С, 57,23; Н, 7,21; N, 9,40.

ПРИКЛАД 20: 2-[4-[4-(ометоксифеніл)бутиламін]бутил]-1,3-діоксопергідропірол[1,2-с]імідазол, 20.

Хроматографія: хлороформ/метанол, 9,5:0,5. Вихід: 27% (олія). Інфрачервона спектроскопія ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3700, 1770, 1709, 1601, 1443, 1495, 1585, 1215. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, δ): 1,58-1,74 (m, 9H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,60 (t, J=7,3гц, 2H), 2,65-2,570 (m, 4H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,46 (t, J=6,8гц, 2H), 3,66 (dt, J=11,2; 7,6гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (dd, J=9,0; 7,6гц, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 2H). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, δ): 23,4; 25,2; 26,3; 27,0; 27,4; 29,6; 37,8; 45,4; 47,1; 47,8; 55,1; 63,4; 110,1; 120,3; 127,1; 129,7; 129,9; 157,2; 160,6; 173,9. Аналіз, розрахований для $C_{21}H_{31}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$: С, 60,31; Н, 7,95; N, 10,05, знайдено: С, 60,70; Н, 7,56; N, 9,77.

ПРИКЛАД 21: 2-[3-[3-(о-метоксифеніл)пропіламін]пропіл]-1,3-діоксопергідропірол[1,2-с]імідазол, 21.

Хроматографія: хлороформ/метанол, 9,5:0,5. Вихід: 27% (олія). Інфрачервона спектроскопія ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3700, 1770, 1707, 1601, 1587, 1493, 1445, 1215. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, δ): 1,62-1,86 (m, 5H), 2,02-2,32 (m, 3H), 2,56-2,67 (m, 6H), 3,24 (m, 1H), 3,54 (t, J=6,8гц, 2H), 3,67 (dt, J=11,2; 7,6гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,06 (dd, J=9,0; 7,3гц, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 2H). ^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, δ): 26,9; 27,5; 27,8; 28,4; 30,0; 36,9; 45,5; 46,7; 49,5; 55,2; 63,3; 110,2; 120,3; 127,0; 129,8; 130,5; 157,4; 160,9; 174,0. Аналізи, розраховані для $C_{18}H_{25}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$: С, 51,24; Н, 7,64; N, 9,96, знайдено: С, 51,26; Н, 7,25; N, 9,57.

ПРИКЛАД 22: Визначення рецепторної спорідненості.

Біологічні вивчення з метою визначення спорідненості синтезованих сполук були проведені за допомогою експериментів по заміщенню радіоліганда, експерименти були проведені з метою визначення рецепторної спорідненості для рецепторів 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₇, α_1 та D₂.

Умови для кожного вивченого рецептора зведені в таблиці 1, наведеній нижче, в той час як дані з рецепторної спорідненості зведені в таблиці 2, наведеній нижче.

Таблиця 1 (додана окремо)

Таблиця 2 (додана окремо)

ПРИКЛАД 23: Функціональна характеристика in vitro.

Функціональний характер нових сполук спочатку визначили шляхом вивчення їх впливу на аденілат циклазу у He-La клітинах, трансфектованих (заражених вірусними нуклеїновими кислотами) 5-людським HT_{1A} рецептором, вимірюючи його інгібувальний ефект (вплив) на стимулювання ензиму, індукованого by forskolin (таблиця 3, наведена нижче). Сполуки, включені в цю таблицю, поведуться у всіх випадках як чисті агоністи, так, щоб досягти значень, близьких до 100% інгібування активації, спричиненої by forskolin. Ефективна концентрація 50 (CE₅₀), концентрація, яка призводить до одержання 50% гальмування збільшення активності ензиму через forskolin, була у наномолярних межах. Дія нових сполук у цьому тесті була опосередкована рецептором 5-HT_{1A}, як це можна вивести із блокування впливу всіх сполук, вивчених за допомогою селективного антагоніста 5-HT_{1A} WAY-100635 (10⁻⁸M).

Таблиця 3		
Тест на аденілат циклазу в клітинах He-La		
Номер сполуки	CE ₅₀ (нМ)	% максимуму гальмування
1	16,3	94,6
2	18,9	94,5
3	31,5	89,3
4	11,6	89,6
12	76,2	87,4

Агоністичний характер in vitro нових сполук був також оцінений у деяких випадках за допомогою фіксувального тесту [³⁵S]-GTPγS, щоб контролювати секції мозку пацюка. У цьому тесті результати, одержані з сполуками номер 1 та номер 3 при концентрації 10MM, були особливо подібними до таких, одержаних з

прототипом агоніста 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT. В ауторадіограмі спостерігалось збільшення інтенсивності сигналу у гіпокампусі (CA1, CA2, CA3 та зубчастій звивині головного мозку), таламічному (належному зоровому нерву) ядрі, мигдальниковому комплексі, корі головного мозку та у медіобазальному (середньому) ядрі гіпоталамусу. Збільшення інтенсивності маркування цих церебральних зон зменшувалось до тих пір, поки було досягнуто контрольних рівнів, коли була проведена інкубація у присутності як молекул, що вивчались, так і селективності 5-HT_{1A} антагоніста WAY-100635 (1ММ).

П'ять сполук, включених в таблицю 3, подібним чином призводять до гіперполяризації потенціалу нейронів гіпокампальної зони CA1. Шляхом проведення кривих доза-ефект спостерігали, що дія сполук номер 1 та номер 2 у цьому тесті не відрізнялась за потенцією від такої агоніста типу 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT (1ММ).

ПРИКЛАД 24: Функціональна характеристика in vivo.

Всі сполуки, які раніше характеризувались in vitro як 5-HT_{1A} агоністи (Таблиця 3), були введені до миші шляхом підшкірної ін'єкції, щоб кількісно виміряти гіпотермію, пов'язану зі стимулюванням цього серотонергічного підтипу рецептора. У всіх випадках спостерігалось зменшення ректальної температури миші різної тривалості у межах від 30 до 120 хвилин. В таблиці 4, наведений нижче, показані мінімальні ефективні дози для кожної вивченої сполуки і рівень гіпотермії, досягнутий при цій дозі. Максимальний гіпотермічний ефект був досягнутий з дозами, у 4-8 разів вищими, ніж дози, наведені у цій таблиці 4, досягаючи у деяких випадках зменшення температури на 4°C.

Таблиця 4		
Тест на гіпотермію миші		
Номер сполуки	Мінімальна ефективна доза (мг/кг)	Гіпотермічний ефект (°C)
1	2,5	1,4
2	1,25	1,5
3	1,25	1,3
4	0,3	2,0
12	2,5	1,4

ПРИКЛАД 25: Визначення in vitro нейропротекторної дії.

Нейропротекторний ефект розглянутих сполук був вивчений на експериментальних моделях in vitro, використовуючи головним чином культури гіпокампуса пацюка, підданого дії відбирання сироватки, токсичної концентрації глутамату або інкубування в умовах гіпоксії та відсутності глюкози.

В моделі апоптоїнової нейрональної смерті, спричиненої інкубацією мішаних культур нейронів та нейроглиальних клітин впродовж 24 годин у середовищі без сироватки, нейропротекторний ефект сполуки номер 1 має бути замаскований, з яким залежний від концентрації ефект спостерігався, який був навіть вищий (більше, ніж 40% захисту), ніж той, що одержаний з агоністом 8-OH-DPAT. Інші сполуки також показали, що вони ефективні, як і номер 4 та номер 12, хоча в обох випадках ступінь захисту був дещо нижчий при різних концентраціях, використаних у тестах.

В моделі екситотоксичної нейрональної смерті через витримку нейрональних культур у 1мМоль глутаматі сполука 1 була такою, яка більш ефективно перешкоджає (37%) пов'язаному з цим пошкодженням. Подібним чином ця сполука виявляє нейропротекторний ефект (>20%) в моделі нейрональної смерті через експозицію культур у короткочасній ситуації гіпоксії при відсутності глюкози і наступній інкубації в атмосфері 5% CO₂.

ПРИКЛАД 26: Визначення in vivo нейропротекторної дії.

In vivo нейропротекторну дію оцінювали як у моделі короткочасної глобальної ішемії у gerbils, так і в моделі тривалої фокальної ішемії у пацюків.

В моделі тривалої ішемії в gerbils, спричиненої тимчасовою окклюзією обох сонних артерій, доставка (надходження) сполук номер 1 та номер 12 за 30 хвилин до введення ішемії, і за 24 та 48 годин після, значно перешкоджає шкоді, спричиненій ішемічним процесом у гіпокампальній зоні CA1, яка була оцінена за допомогою барвника Nissl. Нейропротекторний ефект був залежний від дози, у межах 1-5мг/кг при підшкірній ін'єкції, досягаючи, з сполукою номер 1, ступеню загального захисту від шкоди у приблизно половини тварин при дозі 5мг/кг. Цей захист супроводжувався гіпотермічним ефектом, подібним до залежності від уведеної дози.

В моделі фокальної ішемії через тривалу окклюзію середньої церебральної артерії у пацюка, введення сполуки номер 1 шляхом внутрішньовенної ін'єкції за 45 хвилин до і за 45 хвилин після окклюзії, значно зменшився об'єм зони, підданий інфаркту. Зокрема, при дозі 2мг/кг величина інфаркту зменшилась більше, ніж на 25%.

Таблиця 1						
Умови, що застосовуються для визначення спорідненості рецепторів						
Рецеп-тор	Радіол і ганд	Тканина	Неспецифічний зв'язок	Умови інкубації		
				Сере-довище	Темпе-ратура	Час
5-HT _{1A}	[3H]-8-OH-DPAT	Церебральна кора головного мозку пацюка	5-HT 10ММ	1	37°C	15хв.
5-HT _{2D}	[3H] кетансерін	Церебральна кора головного мозку пацюка	Ціансерін 1ММ	2	37°C	15хв.
5-HT ₃	[H] LY 278584	Церебральна кора головного мозку пацюка	5-HT 10ММ	3	25°C	30хв.
5-HT ₄	[3H]GR 113808	Борозни пацюка	5-HT 30ММ	4	37°C	30хв.
5-HT ₇	[3H]-5-CT	Гіпоталамус пацюка	5-HT 10ММ	5	23°C	120хв.

α_1	[3H]працозин	Церебральна кора головного мозку паціюка	Фентоламін 10MM	6	25иС	30хв.
D2	[3H] спіперон	Борозни паціюка	($\pm$) бутакламон 1MM	7	37°C	15хв.

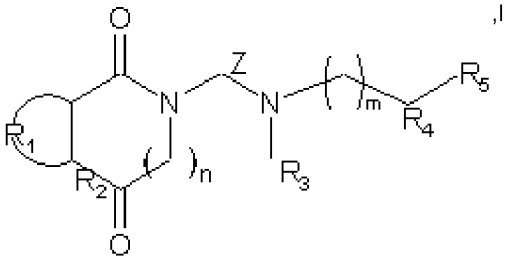
Середовище інкубації:

1. MgSO4 5мМ та EDTA 0,5мМ у тріс-НСІ 50мМ, рН 7,4
2. MgSO410мМ, EDTA 0,5мМ, аскорбінова кислота 0,1% та паргілін 10ММ у тріс-НСІ 50мМ, рН 7,4
3. Паргілін 10 ММ, аскорбінова кислота 0,6мМ та СаСІ2 5мМ у тріс-НСІ 50мМ, рН 7,4
4. HEPES 50мМ, рН 7,4
5. СаСІ24 мМ, аскорбінова кислота 1мг/мл, паргілін 0,01мМ та (-) піңдолол 3ММ у тріс-НСІ 50мМ, рН 7,4
6. МдСІ2 2,5 мМ у тріс-НСІ 50 мМ, рН 7,4
7. NaCl 120мМ, KCl 5мМ, СаСІ2 1мМ та аскорбінова кислота 5,7мМ у тріс-НСІ 50мМ, рН 7,4

Таблиця 2							
Одержані дані спорідненості рецепторів							
Сполука	K $\pm$ E. E. (нМ)						
	5-HT $_1$ A	5-HT $_2$ A	5-HT $_3$	5-HT $_4$	5-HT $_7$	A $_1$	D $_2$
1	1,23 $\pm$ 0,09	>10000	>10000	>10000	299,3 $\pm$ 7,7	121,1 $\pm$,8	>1000
2	19,9 $\pm$ 6,0	>1000	>10000	>10000	492,7 $\pm$ 1,5	50,0 $\pm$ 6,2	>10000
3	13,2 $\pm$ 1,0	>1000	>10000	>10000	>1000	8,5 $\pm$ 0,6	>10000
4	30,1 $\pm$ 0,6	>1000	>10000	>10000	168,8 $\pm$ 18,1	>1000	>10000
5	5,5 $\pm$ 0,4	>1000	>10000	>10000	123,0 $\pm$ 17,8	27,7 $\pm$ 4,0	>10000
6	1,3 $\pm$ 0,2	>1000	>10000	>10000	87,0 $\pm$ 3,1	26,3 $\pm$ 2,4	>10000
7	>1000	>1000	Немає	>10000	>10000	49,6 $\pm$ 2,9	>10000
8	51,01 $\pm$ 0,47	>1000	>10000	Немає	8,04 $\pm$ 0,87	>10000	>10000
9	27,9 $\pm$ 3,1	>10000	>1000	>10000	>1000	>1000	>10000
10	15,0 $\pm$ 1,0	>1000	>1000	>1000	>10000	>1000	>10000
11	43,2 $\pm$ 4,5	157,3 $\pm$ 0,65	>10000	594,3 $\pm$ 43,7	74,05 $\pm$ 7,3	99,05 $\pm$ 14	Немає
12	25,5 $\pm$ 0,9	>10000	>1000	>10000	>1000	>1000	>1000
13	9,8 $\pm$ 0,7	>10000	>10000	>1000	55,0 $\pm$ 0,3	26,9 $\pm$ 4,5	>10000
14	2,4 $\pm$ 0,6	41,5 $\pm$ 7,5	>1000	>10000	42,6 $\pm$ 4,4	30,0 $\pm$ 4,9	>1000
15	4,5 $\pm$ 0,2	38,5 $\pm$ 7,7	>10000	Немає	19,9 $\pm$ 0,8	54,7 $\pm$ 1,8	>1000
16	>10000	>10000	>1000	>10000	>10000	>1000	>10000
17	>10000	Немає	Немає	Немає	Немає	>10000	Немає
18	868,5 $\pm$ 23,1	>10000	Немає	>10000	Немає	>1000	>10000
19	73,9 $\pm$ 5,0	>1000	>10000	>10000	>10000	>1000	>10000
20	137,6 $\pm$ 26,3	>10000	>1000	>10000	>10000	>1000	>10000
21	>1000	>10000	>10000	>1000	>10000	>1000	>10000
5-HT	0,84 $\pm$ 0,27	5,9 $\pm$ 0,2	13,8 $\pm$ 2,4	53,8 $\pm$ 3,3	4,2 $\pm$ 0,5	-	-
8-OH-DPAT	1,0 $\pm$ 0,1	-	-	-	83,8	-	-
Цинансерін	-	2,6 $\pm$ 0,4	-	-	-	-	-
Ондансетрон	-	-	0,77 $\pm$ 0,01	-	-	-	-
RS-39604	-	-	-	3,9 $\pm$ 0,2	-	-	-
5-CT					1,8 $\pm$ 0,6		
Фентоламін	-	-	-	-	-	6,1 $\pm$ 0,1	-
Бутакламоп	-	-	-	-	-	-	49,0 $\pm$ 5,8

Формула винаходу

1. Сполука загальної формули (I):



де:
R $_1$ вибраний з групи, утвореної Н, -(CH $_2$) $_3$ -, -(CH $_2$) $_4$ -, -CH $_2$ -S-CH $_2$ -, -S-CH $_2$ -CH $_2$ -;
R $_2$ вибраний з групи, утвореної N, S;

n має значення 0 або 1;

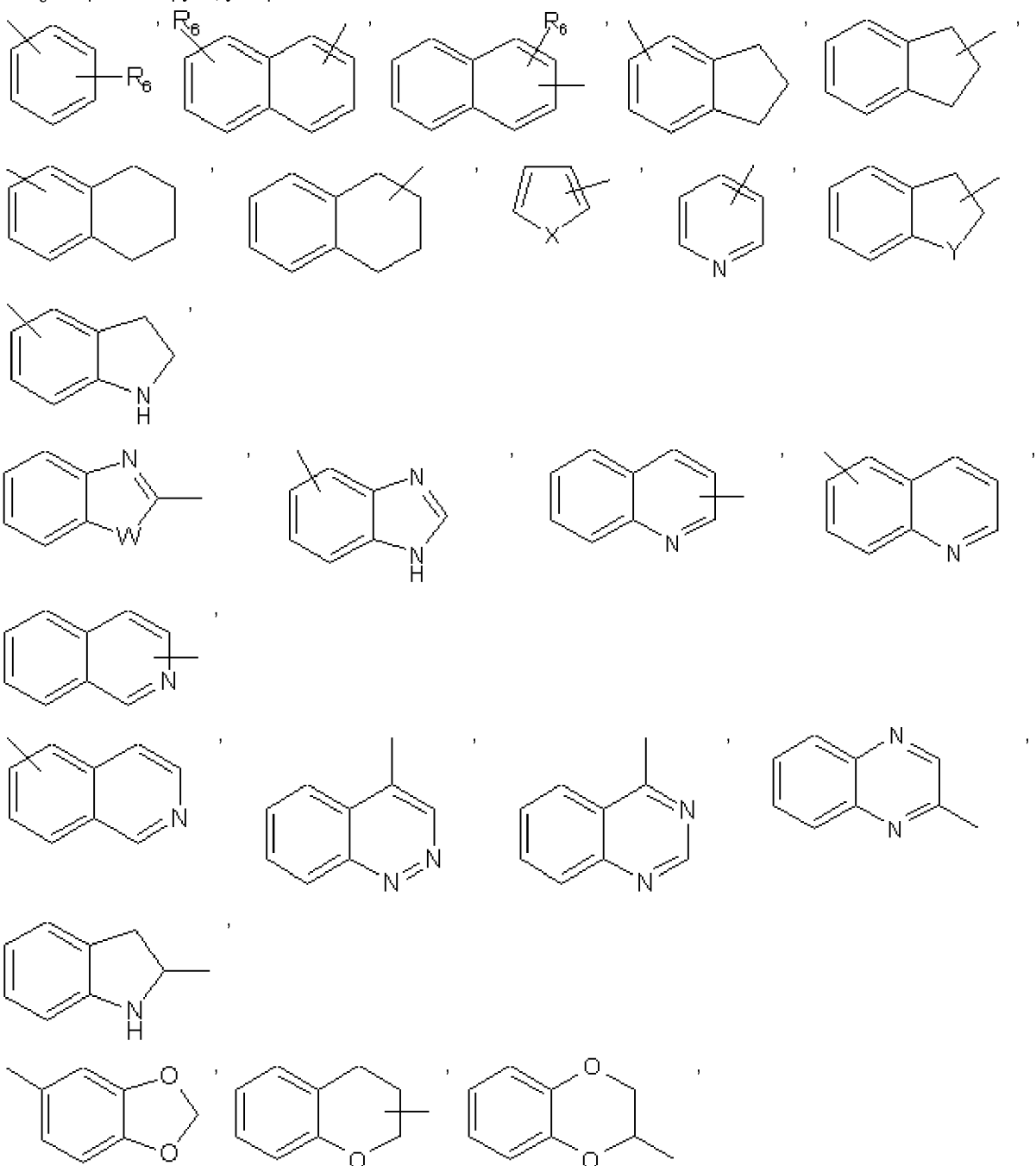
Z вибраний з групи, утвореної C₂-C₁₀-алкілом, C₂-C₁₀-алкенілом, C₂-C₁₀-алкінілом;

R₃ вибраний з групи, утвореної H, C₁-C₁₀-алкілом, арилом, аралкілом;

m має значення від 0 до 2;

R₄ вибраний з групи, утвореної O, CH₂;

R₅ вибраний з групи, утвореної таким:



де:

R₆ вибраний з групи, утвореної H, C₁-C₅-алкілом, C₁-C₅-алкоксиллом, OH, F, Cl, Br, I;

X вибраний з групи, утвореної O, S, NH, NCH₃;

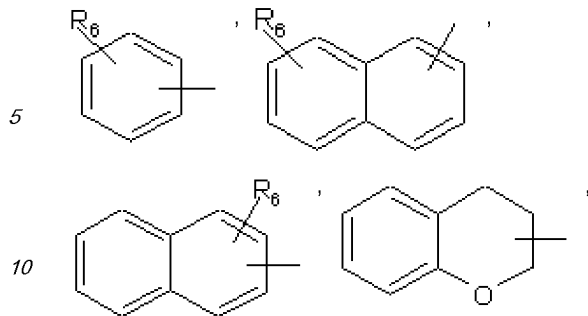
Y вибраний з групи, утвореної O, NH;

W вибраний з групи, утвореної S, NH;

та де кожен "алкіл" може бути лінійним або розгалуженим та може також бути циклічним, або може бути лінійним або розгалуженим та містити ці циклічні залишки, та де кожен "арил" включає будь-яку моноциклічну ароматичну групу, що містить 5-12 атомів вуглецю, за необхідністю перервану одним або кількома гетероатомами, вибраними з N, O або S;

та її солі і сольвати.

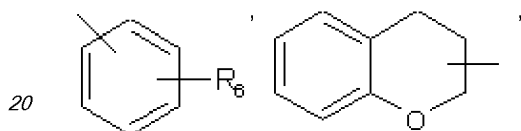
2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Z представляє групу C₂-C₁₀-алкіл, а R₅ вибраний з групи, утвореної таким:



де:

R₆ вибраний з групи, утвореної Н, С₁-С₅-алкілом, С₁-С₅-алкоксилем, ОН, F, Cl, Br, I.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2, яка відрізняється тим, що Z є бутил, R₃ є Н і R₅ вибраний з групи, утвореної таким:



де:

R₆ вибраний з групи, утвореної Н, С₁-С₅-алкілом, С₁-С₅-алкоксилем, ОН, F, Cl, Br, I.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, вибрана з групи, що включає:

(±)-2-[4-[(хроман-2-іл)метиламіно]бутил]-1,3-діоксопергідропіроло[1,2-с]імідазол;

(±)-2-[4-[(хроман-2-іл)метиламіно]бутил]-1,3-діоксопергідропіроло[1,5-б]тіазол;

(±)-2-[4-[(хроман-2-іл)метиламіно]бутил]-1,3-діоксопергідропіроло[1,5-с]-тіазол;

(±)-3-[4-[(хроман-2-іл)метиламіно]бутил]-2,4-діоксотіазолідин;

(±)-3-[5-[(хроман-2-іл)метиламіно]пентил]-2,4-діоксотіазолідин;

(±)-3-[6-[(хроман-2-іл)метиламіно]гексил]-2,4-діоксотіазолідин;

2-[4-[(нафт-2-іл)метиламіно]бутил]-1,3-діоксопергідропіроло[1,2-с]імідазол;

2-[4-[2-(нафт-1-іл)етиламіно]бутил]-1,3-діоксопергідропіроло[1,2-с]імідазол;

3-[4-[2-(нафт-1-іл)етиламіно]бутил]-2,4-діоксотіазолідин;

2-[4-[2-(нафт-2-іл)етиламіно]бутил]-1,3-діоксопергідропіроло[1,2-с]імідазол;

2-[4-[2-(феноксі)етиламіно]бутил]-1,3-діоксопергідропіроло[1,2-с]імідазол;

3-[4-[2-(феноксі)етиламіно]бутил]-2,4-діоксотіазолідин;

2-[4-[2-(нафт-1-оксі)етиламіно]бутил]-1,3-діоксопергідропіроло[1,2-с]імідазол;

3-[4-[2-(нафт-1-оксі)етиламіно]бутил]-2,4-діоксотіазолідин;

2-[4-[3-(о-метоксифеніл)пропіламіно]бутил]-1,3-діоксопергідропіроло[1,2-с]імідазол

та

2-[4-[4-(о-метоксифеніл)бутиламіно]бутил]-1,3-діоксопергідропіроло[1,2-с]імідазол.

5. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що:

якщо R₃ має бути Н

(А) проміжні похідні галогену II піддають реакції, де L означає Cl, Br, з амінами III в ацетонітрилі, відповідно до схеми реакції I:

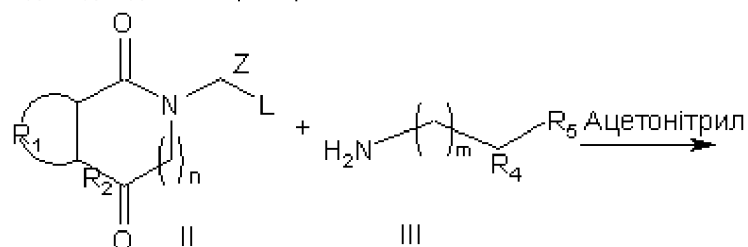


Схема I

(В) проміжні аміни IV піддають реакції з придатними похідними галогену V, де L означає Cl, Br, в ацетонітрилі, відповідно до схеми реакції II:

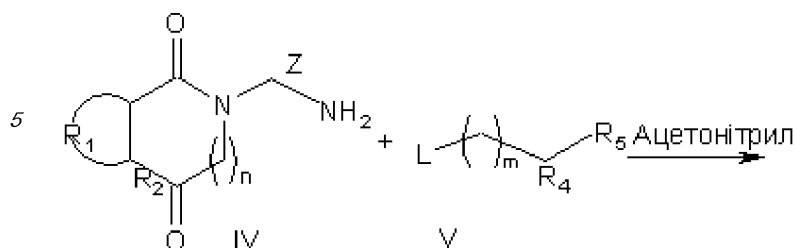


Схема II

якщо R_3 має бути іншим, ніж H

(А) як зазначено вище, плюс проводять алкілювання аналогів, де R_3 означає водень,

(В) як зазначено вище, плюс проводять алкілювання аналогів, де R_3 означає водень,

де визначення R_1 , R_2 , n , Z , m , R_4 та R_5 у цих схемах є ідентичними до таких, що визначені раніше.

6. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить терапевтично ефективну кількість будь-якої зі сполук, визначених у попередніх пунктах від 1 до 4, разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

7. Застосування сполуки за будь-яким із попередніх пп. 1-4 для виготовлення медичних препаратів, призначених для лікування і/або запобігання патологічним станам, де показані агоністи рецептора 5-HT_{1A} .

8. Застосування сполуки за будь-яким з попередніх пп. 1-4 для виготовлення медичних препаратів, призначених для лікування і/або профілактики церебральних ушкоджень, спричинених тромбоемболічним ударом або черепно-мозковими травматичними пошкодженнями.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 11, 25.07.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.