



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 95316

(22) Заявено на 14.10.91

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 2 на 24.03.94

(45) Отпечатано на 29.05.98

(46) Публикувано в бюлетин № 2
на 27.02.98(56) Информационни източници:
EP 0343643

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

ORION-YHTYMAE OY, ESPOO (FI)

(72) Изобретател(и):

Reijo Johannes Baeckstroem, Helsinki

Erkki Juhani Honkanen, Espoo

Inge-Britt Yvonne Linden, Helsinki

Erkki Aarne Diavi Nissinen

Aino Kyllikki Pippuri

Pentti Pohto, Espoo

Tapio Juhani Korkolainen, Helsinki (FI)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Фани Владимирова Божинова, 1000

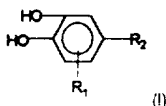
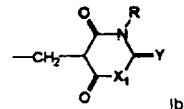
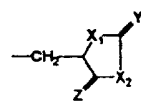
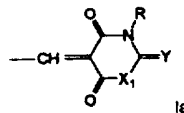
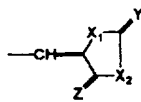
София, ул. "Кърниградска" 17

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) ФАРМАКОЛОГИЧНО АКТИВНИ КАТЕХИНОВИ ПРОИЗВОДНИ, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ И ТЯХНОТО ИЗПОЛЗВАНЕ

(57) Съединенията имат обща формула

в която R₁ означава нитро, халогено или цианогрупа и R₂ е група, избрана от

в които X₁, X₂, Y и Z независимо един от друг са кислород, сяра или NR, в която R означава водород, правовеирижен или с разклонена верига C₁₋₈ алкил, C₅₋₇ циклоалкил, фенил C₁₋₈ алкил или фенилова група. Изобретението се отнася и до техни фармацевтично приемливи соли или естери.

21 претенции

(54) ФАРМАКОЛОГИЧНО АКТИВНИ КАТЕХИНОВИ СЪЕДИНЕНИЯ, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ И ТЯХНОТО ИЗПОЛЗВАНЕ

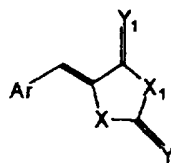
Област на техниката

Изобретението се отнася до нови катехинови производни и техни фармацевтично приемливи соли и естери, които намират приложение в медицината като антиоксиданти. Изобретението се отнася също до фармацевтични състави, съдържащи тези съединения, и до метод за получаването им.

Антиоксидантите в медицината са съединения, които могат да бъдат използвани за предотвратяване или лечение на увреждания на тъканите, предизвикани от липидно пероксидиране. Прието е да се счита, че клетъчно увреждане, причинено от радикали, производни на кислорода, и по-специално такива, свързани с липидно пероксидиране, е сериозен фактор при сърдечни заболявания, ревматичен артрит, рак, някои възпалителни процеси, реакции на отхвърляне при трансплантация, исхемия и дори при процеса на стареене.

Предшествашо състояние на техниката

В EP-A-343643 се описват фармацевтични състави, включващи съединения с формула



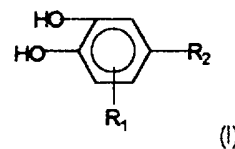
в която Ag означава (1) незаместен фенил, (2) фенил, заместен с 1 до 3 нисши алкилови радикали, нисш алкокси, хидрокси, халоген, трифлуорометил, NR₁₀R₁₁, където R₁₀R₁₁ са, независимо един от друг, водород или нисш алкил, NO₂, меркапто или нисш алкилтио, (3) нафтил; (4) бензофуранил, (5) бензотиофенил, (6) 2- или 3-тиенил, (7) 2- или 3-индолил, (8) 2- или 3-фуранил или (9) 2-, 3- или 4-пиридил; Y и Y₁ означават кислород или сяра; X означава сяра, кислород, NH или NCH₃ и X₁ представлява NH или NCH₃ и техни фармацевтично приемливи соли, за които се твърди, че са 5-липоксигеназни и/или циклооксигеназни инхибитори. В JP 1052765,

реферирани в Chemical Abstracts (CA 111 (17) 153788y) са описани тиазолидинонови производни, които са полезни като инхибитори на алдозната редуктаза. Gupta et al., (Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., 17 (5), 448-52, 1982) и Srivastava et al., (Pharmazie, 36 (4), 252-3, 1981) описват 2-тиоксо-4,6-пиримидиндионови съединения, които проявяват антиконвулсантна активност. Söhda et al., (Chem. Pharm. Bull., 31 (2), 560-9, 1983) описва 2,4-тиоксолидинонови производни с противоязвена активност.

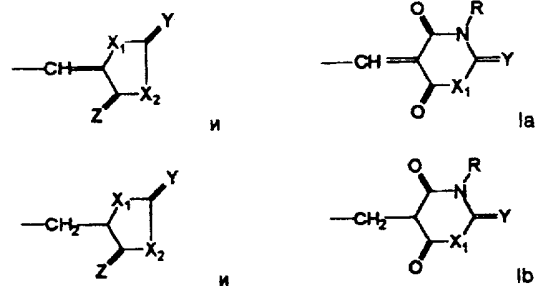
Всички описани съединения не са достатъчно активни като антиоксиданти.

Техническа същност на изобретението

Съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат представени с формула I

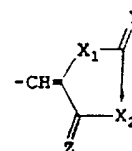


в която R₁ означава електронегативен заместител като нитро-, халогено- или цианогрупа и R₂ е група, избрана между



в която R е водород или алкил, циклоалкил, аралкил или арилова група, където X₁, X₂, Y и Z са поотделно кислород, сяра или NR, и R може да бъде както е посочено по-горе.

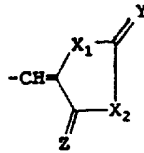
В един от вариантите на изобретението, R₂ е група, която съдържа петчленен хетероциклен пръстен, който е с формула



в която X₁ и X₂ са и двата NR, като R е водород или алкил, Y е кислород или сяра и Z е кислород или сяра. Предпочитани системи пръстени включват 2-тиоксоимидазолидин-5-

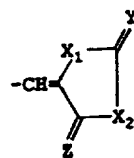
они и 2,5-имидазолидиндиони. Примери на такива съединения включват 4-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2-тиоксоимидазолидин-5-он; 4-//3,4-дихидрокси-5-хлорфенил/метилен/-2-тиоксоимидазолидин-5-он; 4-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2,5-имидазолидиндион и 4-//3,4-дихидрокси-5-цианфенил/метилен/-2-тиоксоимидазолидин-5-он.

В друг вариант на изобретението R_2 е групата



в която X_1 , Y и Z са поотделно кислород или сяра и X_2 е NR, където R е водород или алкилов радикал. Предпочитани системи на пръстена включват 2-тиоксотиазолидин-4-они; 3-метил-2-тиоксотиазолидин-4-они; тиазолидин-2,4-диони; 4-тиоксо-2-оксазолидинони и 4-тиоксотиазолидин-2-они. Специални примери са 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2-тиоксотиазолидин-4-он; 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-3-метил-2-тиоксотиазолидин-4-он; 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/тиазолидин-2,4-дион; 5-//3,4-дихидрокси-5-хлорфенил/метилен/-тиазолидин-2,4-дион; 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-4-тиоксо-2-оксазолидинон; 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-4-тиоксотиазолидин-2-он и 5-//3,4-дихидрокси-5-цианфенил/метилен/-2-тиоксотиазолидин-4-он.

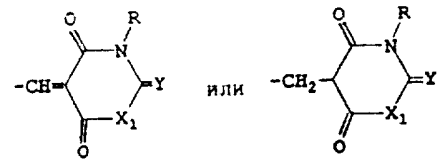
В трети вариант на изобретението R_2 е групата



в която X_1 и Z са поотделно кислород или сяра и Y и X_2 са NR където R е водород. Предпочитана пръстенова система е 2-аминотиазолидин-4-он. Специфичен пример е 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2-аминотиазолидин-4-он.

В друго изпълнение R_2 е група, съдържаща шестчленен хетероциклен пръстен, който

има формула



5

10

15

в която Y е кислород или сяра, X_1 е NR, където R е водород или алкилов радикал. За предпочитане е Y да е кислород. Предпочитани системи на пръстена включват пиримидин-2,4,6-трион. Примери на такива съединения включват 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/-метилен/-2,4,6/1H,3H,5H/-пиримидинтрион и 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метил/-1H,3H,5H/-пиримидин-2,4,6-трион.

15

20

25

Използваният термин алкил самостоятелно или като част от друга група, означава групи с права верига, така и групи с разклонена верига, за предпочитане с 1 до 8 атома, а най-добре с 1 до 4 въглеродни атома.

Терминът арил означава еднопръстенна или двупръстенна група, съдържаща 6 или 10 въглеродни атома в частта на пръстена. Специфичен пример е фенилът.

20

25

30

Терминът ацил означава алкилкарбонилна група, като алкилната група е дефинирана по-горе.

Използваният термин ароил означава арилкарбонилна група, като арилната група е дефинирана по-горе.

25

30

35

Терминът циклоалкил означава наситени циклични въглеводородни групи, които имат, за предпочитане, 5 до 7 въглеродни атома.

Терминът халоген означава флуор-, хлор-, бром- или йод-заместител. Особено предпочитан е хлор-заместителят.

30

35

40

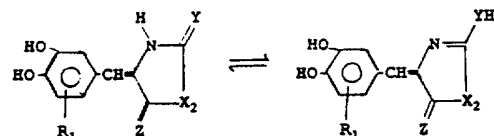
Ако R е водород, съединенията от настоящото изобретение могат да съществуват така също и в съответните тавтомерни форми, в зависимост от рН на разтвора.

Така, когато R_2 е петчленен пръстен, когато X_1 е NR, където R е водород, тавтомерните форми на съединенията, съгласно формула Ia са

35

40

45



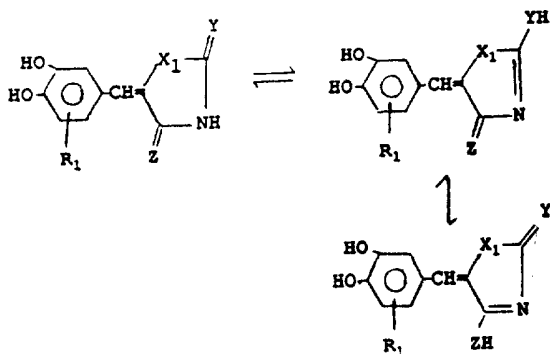
45

50

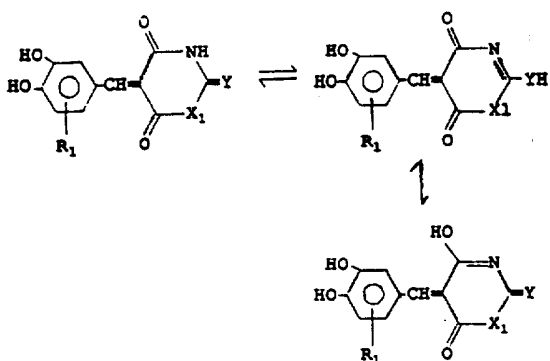
а тавтомерите, когато X_2 е NR, където R е водород, са

50

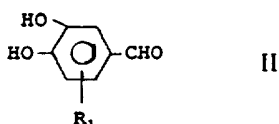
55



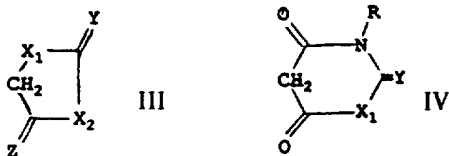
Тавтомерните форми на съединенията, където R_2 е шестчленен пръстен, са съответно



Настоящото изобретение се отнася също и до метод за получаването на съединения от обща формула I, а също и до получаването на съединения от обща формула I, при който метод алдеhid от обща формула II



в която R_1 е както е дефинирано по-горе, се кондензира в реакция, катализирана с основа или киселина, със съединения от която и да е от формула III и IV, които имат активна метиленова група



в които X_1 , X_2 , Y и Z са както е посочено по-горе, при което се получава съединение Ia, съгласно настоящото изобретение, след което двойната връзка въглерод-въглерод в Ia може да бъде редуцирана, при което се получава съединението Ib, съгласно настоящото изобретение.

Изобретението се отнася също до фар-

мацевтично приемливи соли и естери на настоящите съединения. Обикновено, естери, които се хидролизират лесно във физиологична среда, са онези, които са прикрепени към фенолните хидроксилни групи в съединенията, съгласно формула I. Всяка една от хидроксилните групи или и двете заедно могат да бъдат естерифицирани и при хидролизиране на естеробразуващата група или групи се откъсват и активното съединение се освобождава. Предпочитани естери са ацилови или ароилови производни.

Солиите на съединението, когато са подходящи за приложение, могат да бъдат получени съгласно известните методи. Физиологично приемливите соли са приложими като активни медикаменти. Предпочитат се натриева, калиева, амониева, калциева и магнезиева сол.

Ефективната доза съединение варира значително, в зависимост от това, дали съединенията се дават с профилактична цел или за лечение, от фазата на заболяването, което трябва да се лекува, от начина на приемане. Ефективната доза при хора е от около 1 до 1000 mg на ден.

Съединенията, използвани в настоящото изобретение, са приготвени във формулировки, известни на специалистите. Те се дават на пациента като самостоятелни съединения или в комбинация с подходящ фармацевтичен материал под формата на таблетки, дражета, капсули, супозитории, емулсии, суспензии или разтвори, при което съдържанието на активното съединение в рецептурата е от 1 до 100% тегл.

Допълнителните ингредиенты се избират по известни признаци. Подходящите разтворители, гелобразуващите ингредиенты, образуващите дисперсия ингредиенты, оцветители и т.н. се използват по конвенционални начини.

Съставите могат да се приемат вътрешно или външно.

Резултати от опита

Радикал-улавящ капацитет на съединенията

Изпитваните съединения се подлагат на контролно перокисление чрез пероксилрадикали, възникващи от термичното разпадане на 2,2'-азобис-/2-амидинпропан/ х HCl при температура 37°C. Скоростта на образуване

на радикали се проследява чрез луминол увеличена хемилуминесценция /CL/. От продължителността на хемилуминесценцията и от факта, че фенолният антиоксидант витамин Е аналог TROLOX[®] улавя два радикала /виж 7/ се изчисляват стехиометричните фактори. Резултатите са представени в таблица 1.

Таблица 1

Свързване на пероксилрадикали с различни подложени на тест съединения

Съединение	Стехиометричен фактор
1	7,1
2	5,6
3	4,7
4	4,4
5	4,2
6	4,0
7	4,0
TROLOX	2,0
Аскорбинова киселина	0,7

1. 4-//3,4-дихидрокси-5-хлорфенил/метилен/-2-тиоксоимидазолидин-5-он

2. 5-//3,4-дихидрокси-5-цианфенил/метилен/-2-тиоксоимидазолидин-4-он

3. 4-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2,5-имидазолиндион

4. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2-тиоксоимидазолидин-4-он

5. 4-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2-тиоксоимидазолидин-5-он

6. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/С-2,4,6/1Н,3Н,5Н/-пиримидинтрион

7. 4-//3,4-дихидрокси-5-цианфенил/метилен/-2-тиоксоимидазолизолидин-5-он

Примери за изпълнение

Следните примери илюстрират получаването на съединенията от настоящото изобретение.

Пример 1. 4-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2-тиоксоимидазолидин-5-он

Разтвор, съдържащ 2,9 g /0,025 mol/ 2-тиохидантоин, 4,6 g /0,025 mol/ 3,4-дихидрокси-

си-5-нитробензалдехид и 0,25 ml пиперидин в 50 ml оцетна киселина, се нагрява при температура 100°C в продължение на 7-8 часа. Кристалите се филтрират и измиват с 2-пропанол.

5 Полученият добив е 5,0 g /71%/, точка на топене - над 350°C /разлага се/.

Пример 2. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2-тиоксоимидазолидин-4-он

10 Разтвор, съдържащ 2,1 g /0,0157 mol/ роданин, 2,76 g /0,0151 mol/ 3,4-дихидрокси-5-нитробензалдехид и 0,15 ml пиперидин в 10 ml оцетна киселина, се нагрява при температура 100°C в продължение на 7-8 часа. След охлаждане, кристалите се инфилтрират и се измиват с 2-пропанол. Полученият добив е 4,0 g /89%/, точка на топене - над 350° /разлага се/.

15 След охлаждане, кристалите се инфилтрират и се измиват с 2-пропанол. Полученият добив е 4,0 g /89%/, точка на топене - над 350° /разлага се/.

20 Пример 3. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-тиазолидин-2,4-дион

Разтвор, съдържащ 0,59 g /0,005 mol/ тиазолидин-2,4-дион, 0,92 g /0,005 mol/ 3,4-дихидрокси-5-нитробензалдехид и 0,05 ml пиперидин в 5 ml оцетна киселина, се нагрява при температура 80°C в продължение на 7-8 часа. Кристалите се филтрират и измиват с етанол. Полученият добив е 1,0 g /72%/, точка на топене 295-298°C.

25 Пример 4. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2-аминтиазолидин-4-он

Разтвор, съдържащ 0,58 g /0,005 mol/ 2-аминтиазолидин-4-он, 0,92 g /0,005 mol/ 3,4-дихидрокси-5-нитробензалдехид и 0,05 ml пиперидин в 5 ml оцетна киселина, се нагрява при температура 100°C в продължение на 24 часа. Полученият продукт се филтрира и измива с етанол. Полученият добив е 1,2 g /86%/, точка на топене 250°C /разлага се/.

30 Пример 5. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-4-тиоксоимидазолидин-2-он

Разтвор, съдържащ 0,67 g /0,005 mol/ 4-тиоксоимидазолидин-2-он, 0,92 g /0,005 mol/ 3,4-дихидрокси-5-нитробензалдехид и 0,05 ml пиперидин в 10 ml оцетна киселина, се нагрява при температура 100°C, в продължение на 8 часа. Продуктът се филтрира и се измива с 2-пропанол. Полученият добив е 1,14 g /76,5%/, точка на топене - над 350°C /разлага се/.

35 Пример 6. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-3-метил-2-тиоксоимидазолидин-4-он

Разтвор, съдържащ 0,74 g /0,005 mol/ 3-метил-2-тиоксоимидазолидин-4-он, 0,92 /0,005 mol/ 3,4-дихидрокси-5-нитробензалдехид, 0,05 ml пи-

40 перидин в 10 ml оцетна киселина, се нагрява при температура 100°C в продължение на 24 часа. Полученият продукт се филтрира и измива с етанол. Полученият добив е 1,2 g /86%/, точка на топене 250°C /разлага се/.

45 Пример 7. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2-тиоксоимидазолидин-5-он

Разтвор, съдържащ 2,9 g /0,025 mol/ 2-тиохидантоин, 4,6 g /0,025 mol/ 3,4-дихидрокси-

50 си-5-нитробензалдехид и 0,25 ml пиперидин в 50 ml оцетна киселина, се нагрява при температура 100°C в продължение на 7-8 часа. Кристалите се филтрират и измиват с 2-пропанол.

55 Полученият добив е 5,0 g /71%/, точка на топене - над 350°C /разлага се/.

60 Пример 8. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2-тиоксоимидазолидин-4-он

Разтвор, съдържащ 2,1 g /0,0157 mol/ роданин, 2,76 g /0,0151 mol/ 3,4-дихидрокси-5-нитробензалдехид и 0,15 ml пиперидин в 10 ml оцетна киселина, се нагрява при температура 100°C в продължение на 7-8 часа. След охлаждане, кристалите се инфилтрират и се измиват с 2-пропанол. Полученият добив е 4,0 g /89%/, точка на топене - над 350° /разлага се/.

65 След охлаждане, кристалите се инфилтрират и се измиват с 2-пропанол. Полученият добив е 4,0 g /89%/, точка на топене - над 350° /разлага се/.

70 Пример 9. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-тиазолидин-2,4-дион

Разтвор, съдържащ 0,59 g /0,005 mol/ тиазолидин-2,4-дион, 0,92 g /0,005 mol/ 3,4-дихидрокси-5-нитробензалдехид и 0,05 ml пиперидин в 5 ml оцетна киселина, се нагрява при температура 80°C в продължение на 7-8 часа. Кристалите се филтрират и измиват с етанол. Полученият добив е 1,0 g /72%/, точка на топене 295-298°C.

75 Пример 10. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2-аминтиазолидин-4-он

Разтвор, съдържащ 0,58 g /0,005 mol/ 2-аминтиазолидин-4-он, 0,92 /0,005 mol/ 3,4-дихидрокси-5-нитробензалдехид, 0,05 ml пи-

перидин в 10 ml оцетна киселина се нагрива при температура 100°C в продължение на 8 часа. Полученият продукт се филтрира и се измива с 2-пропанол. Полученият добив е 0,87 g /56%/, точка на топене 274-276°C.

Пример 7. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2,4,6 /1Н,3Н,5Н/-пиримидинтрион

Към разтвор, съдържащ 1,28 g /0,01 mol/ барбитурова киселина и 1,83 g /0,01 mol/ 3,4-дихидрокси-5-нитробензалдехид в 20 ml 2-пропанол, постепенно се добавят 5,0 ml тионилхлорид. Сместа се разбърква в продължение на 100 часа при стайна температура. Полученият продукт се филтрира, измива се с 2-пропанол и се рекристализира от оцетна киселина. Полученият добив е 1,28 g /44%/, точка на топене 269-272°C.

Пример 8. 4-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-2,5-имидазолидиндион

Разтвор, съдържащ 0,65 g хидантоин, 0,92 g 3,4-дихидрокси-5-нитробензалдехид и 0,15 g амониев ацетат в 15 ml оцетна киселина, се нагрива с обратен хладник в продължение на една нощ. Полученият продукт се филтрира и се измива с оцетна киселина и 2-пропанол. Полученият добив е 0,56 g /42%/, точка на топене - над 350°C.

Пример 9. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-4-тиоксо-2-оксазолидинон

Разтвор, съдържащ 0,25 g 4-тиоксо-2-оксазолон, 0,38 g 3,4-дихидрокси-5-нитробензалдехид и 0,1 ml пиперидин в 5 ml оцетна киселина, се нагрива при температура 100°C в продължение на една нощ. Полученият продукт се филтрира и се измива с оцетна киселина. Полученият добив е 0,05 g, точка на топене 245°C.

Пример 10. 4-//3,4-дихидрокси-5-цианфенил/метилен/-2-тиоксоимидазолидин-5-он

Разтвор, съдържащ 0,58 g тиохидантоин, 0,82 g 3,4-дихидрокси-5-цианбензалдехид и 0,1 ml пиперидин в 10 ml оцетна киселина, се нагрива при температура 100°C в продължение на 4 часа. Полученият продукт се филтрира и се измива с етер. Полученият добив е 0,51 g, точка на топене 210-213°C.

Пример 11. 5-//3,4-дихидрокси-5-цианфенил/метилен/-2-тиоксотиазолидин-4-он

Разтвор, съдържащ 0,61 g роданин, 0,72 g 3,4-дихидрокси-5-цианбензалдехид и 0,1 ml пиперидин в 10 ml оцетна киселина се нагрива

при температура 100°C в продължение на 4 часа. Полученият продукт се филтрира и измива с 2-пропанол. Полученият добив е 0,35 g, точка на топене - над 350°C.

5 Пример 12. 4-//3,4-дихидрокси-5-хлорфенил/метил/-2-тиоксоимидазолидин-5-он

Разтвор, съдържащ 1,16 g тиохидантоин, 1,72 g 3,4-дихидрокси-5-хлорбензалдехид и 0,2 ml пиперидин в 20 ml оцетна киселина, се нагрива при температура 100°C в продължение на 4 часа. Полученият продукт се филтрира и се измива с етер. Полученият добив е 1,0 g, точка на топене 303-304°C.

15 Пример 13. 5-//3,4-дихидрокси-5-хлорфенил/метилен/-тиазолидин-2,4-дион

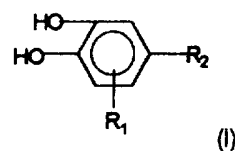
Разтвор, съдържащ 1,33 g тиазолидин-2,4-дион, 1,72 g 3,4-дихидрокси-5-хлорбензалдехид и 2 ml пиперидин в 20 ml оцетна киселина, се нагрива при температура 100°C в продължение на пет часа. Полученият добив е 1,9 g /70%/, точка на топене 299-301°C.

20 Пример 14. 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метил/-/1Н,3Н,5Н/пиримидин-2,4,6-трион

25 Към суспензия от 1 g 5-//3,4-дихидрокси-5-нитрофенил/метилен/-/1Н,3Н,5Н/пиримидин-2,4,6-трион (Пример 7) в 30 ml вода постепенно се добавя 2 g разтвор на натриев борхидрид в 10 ml вода. Разтворът се разбърква в продължение на 15 минути при стайна температура и се подкислява с 1 N солна киселина. Полученият продукт се филтрира и се измива с вода. Полученият добив е 0,7 g, точка на топене 263-266°C.

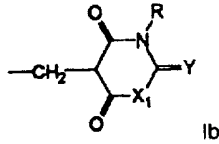
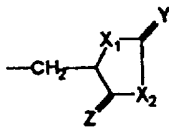
Патентни претенции

1. Фармакологично активни катехинови съединения с обща формула



в която R₁ означава нитро-, халогено- или цианогрупа и R₂ е група, подбрана между





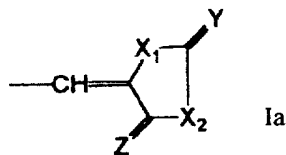
в които X_1 , X_2 , Y и Z са, независимо един от друг, кислород, сяра или NR, в която R означава водород, правовежижен или с разклонена верига C_{1-8} алкил, $C_{5,7}$ циклоалкил, фенил C_{1-8} алкил или фенилова група или техни фармацевтично приемлива сол или естер.

2. Съединение съгласно претенция 1, при което R_1 означава цианогрупа.

3. Съединение съгласно претенция 1, при което R_1 означава нитрогрупа.

4. Съединение съгласно претенция 1, при което R_1 означава халоген.

5. Съединение съгласно всяка от претенциите от 1 до 4, при което R_2 означава група с формула Ia

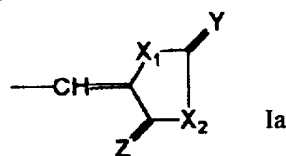


в която X_1 и X_2 и двата са NR, при което R означава водород или C_{1-8} алкил, X означава кислород или сяра и Z означава кислород или сяра.

6. Съединение съгласно претенция 5, при което то е избрано от групата, състояща се от 4-[(3,4-дихидрокси-5-нитрофенил)метилен]-2-тиоксо-имидазолидин-5-он, 4-[(3,4-дихидрокси-5-хлорофенил)метилен]-2-тиоксо-имидазолидин-5-он, 4-[(3,4-дихидрокси-5-нитрофенил)метилен]-2,5-имидазолидин-дион.

7. 4-[(3,4-дихидрокси-5-цианофенил)метилен]-2-тиоксо-имидазолидин-5-он или негова фармацевтично приемлива сол или естер.

8. Съединение съгласно всяка от претенциите от 1 до 4, при което R_2 означава група с формула Ia



в която X_1 , Y и Z са, независимо един от друг, кислород или сяра и X_2 означава NR, при което R е водород или C_{1-8} алкил.

9. Съединение съгласно претенция 8, кое-

то е избрано от групата

5-[(3,4-дихидрокси-5-нитрофенил)метилен]-2-тиоксо-тиазолидин-4-он;

5-[(3,4-дихидрокси-5-нитрофенил)метилен]-3-метил-2-тиоксо-тиазолидин-4-он;

5-[(3,4-дихидрокси-5-нитрофенил)метилен]-тиазолидин-2,4-дион;

5-[(3,4-дихидрокси-5-хлорофенил)метилен]-тиазолидин-2,4-дион;

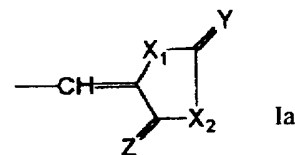
5-[(3,4-дихидрокси-5-нитрофенил)метилен]-4-тиоксо-2-оксазолидинон и

5-[(3,4-дихидрокси-5-нитрофенил)метилен]-4-тиоксо-тиазолидин-2-он.

10. 5-[(3,4-дихидрокси-5-цианофенил)метилен]-2-тиоксо-тиазолидин-4-он или негова фармацевтично приемлива сол или естер.

11. Съединение съгласно всяка от претенциите от 1 до 4,

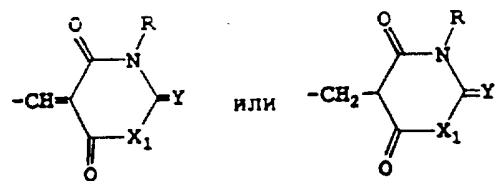
при което R_2 означава група с формула Ia



в която X_1 и Z са, независимо един от друг, кислород или сяра и Y и X_2 означават NR, при което R е водород.

12. 5-[(3,4-дихидрокси-5-нитрофенил)метилен]-2-амино-тиазолидин-4-он или негова фармацевтично приемлива сол или естер.

13. Съединението съгласно всяка от претенциите от 1 до 4, при което в съединение с формула I, R_2 означава група с формула



в която Y означава кислород или сяра, X_1 означава NR, при което R е водород или C_{1-8} алкил.

14. Съединение съгласно претенция 13, при което Y означава кислород.

15. 5-[(3,4-дихидрокси-5-нитрофенил)метилен]-2,4,6-(1H,3H,5H)-пиримидинтрион или негова фармацевтично приемлива сол или естер.

16. 5-[(3,4-дихидрокси-5-нитрофенил)метил]-1H,3H,5H-пиримидин-2,4,6-трион

или негова фармацевтично приемлива сол или естер.

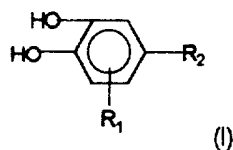
17. Съединение съгласно всяка от претенциите от 1 до 16 за използване в метод за лечение в хирургията, терапията и диагностиката. 5

18. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно всяка от претенциите от 1 до 16 и фармацевтично приемлив носител или разредител. 10

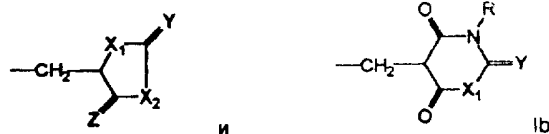
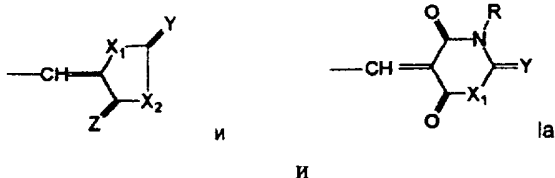
19. Използване на съединение съгласно всяка от претенциите от 1 до 16 за производство на лекарство за използване при предпазване или лечение на увреждания по тъканите, предизвикано от липидна пероксидация. 15

20. Използване съгласно претенция 19, при което тъканното увреждане, което ще се лекува, е сърдечно заболяване, ревматичен артрит, рак, възпалително заболяване, реакция на отхвърляне след трансплантация, исхемия или застаряване. 20

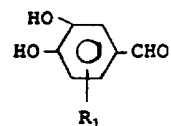
21. Метод за получаване на съединение с формула



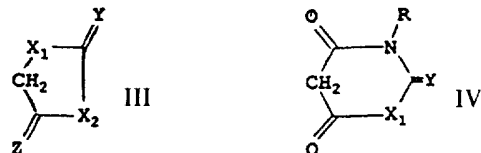
в която R_1 означава нитро-, халогено- или цианогрупа и R_2 е група, избрана между 30



в които X_1 , X_2 , Y и Z са, независимо един от друг, кислород, сяра или NR , в която R означава водород, правовежижен или с разклонена верига C_{1-8} алкил, C_{5-7} циклоалкил, фенил C_{1-8} алкил или фенилова група, характеризиращ се с това, че алдехид с формула



в която R_1 има посочените по-горе значения, се кондензира със съединение с формула III и IV, притежаващо активна метилова група



в които X_1 , X_2 , Y и Z имат значенията, посочени по-горе, до получаване на съединения с формула Ia, след което двойната въглеродна връзка в съединението с формула Ia може да се редуцира, за да се получи съединение с формула Ib.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б.Божков

Редактор: Е.Синкова

Пор. № 38915

Тираж: 40 MB