



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 160 256** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 239/34, 239/42, 239/91,**
239/90, A 61 K 31/505, 31/506, A
61 P 37/02, 25/08

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 97118591/04, 10.04.1996
(24) Дата начала действия патента: 10.04.1996
(30) Приоритет: 13.04.1995 JP 7/113937
(46) Дата публикации: 10.12.2000
(56) Ссылки: FR 2263750 A, 10.10.1975. EP 519211 A1, 23.12.1992. EP 346208 A1, 13.12.1989. SU 1544186 A3, 15.02.1990.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 13.11.1997
(86) Заявка РСТ: JP 96/00977 (10.04.1996)
(87) Публикация РСТ: WO 96/32383 (17.10.1996)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Большая Спасская 25, стр.3, ООО "Городисский и Партнеры", Лебедевой Н.Г.

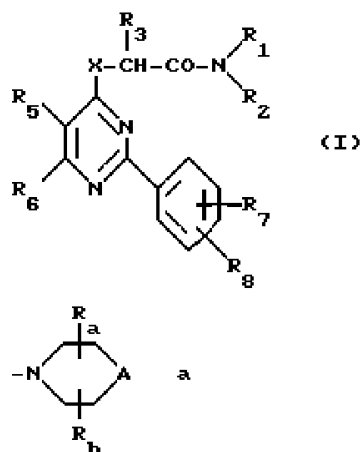
(71) Заявитель:
Дайниппон Фармасьютикал Ко., Лтд. (JP)
(72) Изобретатель: Теруя Мурата (JP),
Кэцухико Хино (JP), Киеси Фурукава
(JP), Макото Ока (JP), Мари Итох (JP)
(73) Патентообладатель:
Дайниппон Фармасьютикал Ко., Лтд. (JP)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ АЦЕТАМИДА (ВАРИАНТЫ), СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ), ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СРЕДСТВО**

(57)
Описываются новые производные ацетамида формулы I, где X представляет -O- или NR₄-, R₁ представляет атом водорода, низшую алкильную группу, низшую алкенильную группу или циклоалкилнизшую алкильную группу; R₂ представляет низшую алкильную группу, C₃ - C₇-циклоалкильную группу, фенильную группу, фенильную группу, замещенную атомом галогена или низшей алкоксигруппой, или фенилнизшую алкильную группу; или, необязательно, R₁ и R₂ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу формулы (a), где A представляет простую связь, -CH₂-, -O- или -NH-; R_a и R_b являются одинаковыми или различными и каждый представляет атом водорода или низшую алкильную группу; или, когда A представляет простую связь, а R_a и R_b находятся, соответственно, в положении 2 и положении 3, атомы углерода в положении 2 и в положении 3 и R_a и R_b могут, необязательно, объединяться с образованием фенильного кольца; R₃ представляет атом водорода, низшую

алкильную группу или гидроксинизшую алкильную группу; R₄ представляет атом водорода или низшую алкильную группу, или R₃ и R₄ могут, необязательно, объединяться с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, с образованием пирролидинового, пиперидинового или 2,3-дигидро-1H-индольного кольца; R₅ представляет атом водорода, низшую алкильную группу, гидроксинизшую алкильную группу, атом галогена, аминогруппу, низшую алканоиламиногруппу, нитрогруппу или низшую алкоксикарбонильную группу; R₆ представляет атом водорода, низшую алкильную группу, трифторметильную группу или фенильную группу, или R₅ и R₆ могут, необязательно, объединяться, образуя -(CH₂)_n (n равно 3, 4, 5 или 6); R₇ представляет атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, низшую алкоксигруппу, трифторметильную группу, аминогруппу или нитрогруппу; R₈ представляет атом водорода или атом галогена; или его фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль.

Соединения по данному изобретению селективно действуют на $BZ\omega_3$ -рецептор периферического типа и проявляют высокую фармакологическую активность, а потому они полезны для профилактики или лечения заболеваний центральной нервной системы, таких как заболевания, сопровождаемые проявлением состояния тревоги, а также депрессии, эпилепсии и др. Описываются также способы получения соединений формулы I и фармацевтические композиции и средство на их основе. 9 с. и 8 з.п.ф-лы, 21 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 160 256** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 239/34, 239/42,**
239/91, 239/90, A 61 K 31/505,
31/506, A 61 P 37/02, 25/08

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 97118591/04, 10.04.1996
(24) Effective date for property rights: 10.04.1996
(30) Priority: 13.04.1995 JP 7/113937
(46) Date of publication: 10.12.2000
(85) Commencement of national phase: 13.11.1997
(86) PCT application:
JP 96/00977 (10.04.1996)
(87) PCT publication:
WO 96/32383 (17.10.1996)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,
str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery", Lebedevoj N.G.

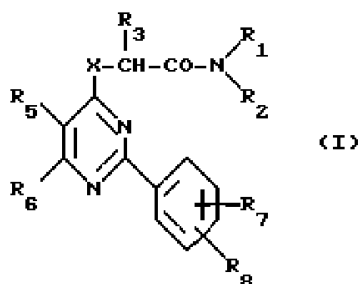
(71) Applicant:
Dajnippon Farmas'jutikal Ko., Ltd. (JP)
(72) Inventor: Teruja Murata (JP),
Kehtsukhiko Khino (JP), Kiesi Furukava
(JP), Makoto Oka (JP), Mari Itokh (JP)
(73) Proprietor:
Dajnippon Farmas'jutikal Ko., Ltd. (JP)

(54) **ACETAMIDE DERIVATIVES (VARIANTS), METHOD OF PREPARATION THEREOF (VARIANTS),
PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND AGENT**

(57) Abstract:

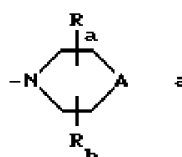
FIELD: pharmaceutical industry, medicine.
SUBSTANCE: described are new acetamide
derivatives of formula I:

wherein X is



-O- or -NR₄; R₁ is hydrogen atom, lower alkyl group, lower alkenyl group or cycloalkyl lower alkyl group; R₂ is lower alkyl group; C₃-C₇-cycloalkyl group; phenyl group; phenyl group substituted by halogen atom or lower alkoxy group; or phenyl lower alkyl group; or optionally R₁ and R₂ together with nitrogen atom to which they are attached from group of formula

(a): wherein A is single



bond, -CH₂- or NH-; R_a and R_b are identical or different and each is hydrogen atom or lower alkyl group; or when A is single bond, and R_a and R_b are in position 2 and in position 3, carbon atoms in position 2 and in position 3, and R_a and R_b are optionally combined to form phenyl ring; R₃ is hydrogen atom, lower alkyl group or hydroxyl lower alkyl group; R₄ is hydrogen atom or lower alkyl group or R₃ and R₄ are optionally combined with carbon atom and nitrogen atom to which they are attached to form pyrrolidine, piperidine or 2,3-dihydro-1H-indole ring; R₅ is hydrogen atom, lower alkyl group, hydroxyl lower alkyl group, halogen atom, amino group, lower alkanoylamino group, nitro group; or lower alkoxy carbonyl group; R₆ is hydrogen atom, lower alkyl group, trifluoromethyl group or phenyl group, or R₅ and R₆ are optionally combined to form (CH₂)_n (n is 3, 4, 5, or 6); R₇ is hydrogen atoms, halogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy group, trifluoromethyl group, amino group or nitro group; R₈ is hydrogen atom or halogen atom; or

pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof. Said compound have selected effect on $BZ\omega_3$ which is peripheral type receptor and show high pharmacological activity. They are therefore useful for prophylaxis or treatment of central nervous

system diseases such as diseases associated with symptoms of anxiety and also depression, epilepsy or the like. Also described are methods of preparing compounds of formula I and pharmaceutical composition and agent based thereof. EFFECT: improved properties of the title compounds. 18 cl, 21 tbl

RU 2160256 C2

RU 2160256 C2

Данное изобретение относится к новому ацетамидному производному, селективно действующему на бензодиазепиновые рецепторы периферического типа, в частности к ацетамидному производному, имеющему 2-фенил-4-пиримидинилиамогруппу или 2-фенил-4-иримидинилоксигруппу, к способу его получения и к содержащим его фармацевтическим композициям.

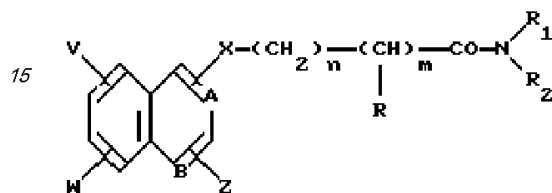
Известный уровень техники В центральной нервной системе млекопитающих, включая человека, существуют три типа участков распознавания бензодиазепина (далее по тексту иногда обозначаемого BZ), каждый из которых называют бензодиазепиновыми рецепторами центрального типа (ω_1, ω_2) и бензодиазепиновым рецептором периферического типа (ω_3) соответственно (далее по тексту иногда обозначаемых BZ ω_1 -рецептор, BZ ω_2 -рецептор и BZ ω_3 -рецептор соответственно). Среди них, BZ-рецептор периферического типа неравномерно размещается в периферических тканях или органах, таких как почки, печень, сердце и т.д., но наиболее распространен с высокой плотностью в клетках эндокринных органов, таких как надпочечники, семенники и т.д., или в клетках, глубоко участвующих в системе аллергического воспаления во всем теле, таких как клетки сосцевидных ячеек, лимфоциты, макрофаги, тромбоциты крови и т.д., так что в последнее время привлекают внимание физиологические роли BZ-рецептора периферического типа. С другой стороны, BZ-рецептор периферического типа в громадном количестве присутствует в митохондриальной оболочке глиальных клеток в головном мозге и, в частности, в холестерольном притоке в митохондриальной мембране, и, следовательно, предполагается, что он воздействует на биосинтетический путь обмена холестерина в нейростероидах, таких как аллопрегнанолон, аллотетрагидродеоксикортикостерон (THDOC) и т.д., через прегнанолон. Таким образом, считается, что стимулирование BZ-рецептора периферического типа ускоряет синтез нейростероидов в головном мозге, которые влияют на процесс перекрытия хлорид-ионного канала путем связывания с нейростероидспецифическим местом распознавания на А-рецепторе γ -аминомасляной кислоты (ниже иногда обозначаемом как GABA_A-рецептор [cf. Romeo, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 971-978 (1992)]).

Соединение, имеющее не-BZ-ядра и селективно проявляющее сродство к BZ-рецептору периферического типа, описано в первичной патентной заявке Японии (Kokai) N 201756/1983 (EP-A-94271), после чего во многих литературных источниках, включая патентные заявки, были описаны разнообразные соединения. Однако нет соединения, которое реально могло бы использоваться в качестве медицинского средства.

В дополнение к приведенным выше в качестве соединений, имеющих не-BZ-ядра и селективно проявляющих сродство к

BZ-рецепторам периферического типа указаны соединения, описанные в первичных патентных публикациях Японии (Kokai) N 5946/1987 и 32058/1990.

Патентная первичная публикация Японии (Kokai) N 5946/1987 (EP-A-205375, USP 4788199) описывает соединения амида следующей формулы, связанные с BZ-рецептором периферического типа и используемые в качестве транквилизаторов, противосудорожных средств и средств против ангины и для лечения синдрома иммунодефицита.

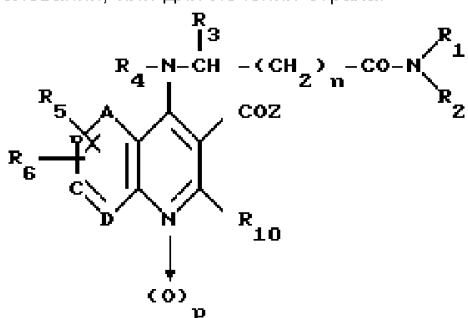


где A обозначает атом азота или =CH-; B обозначает атом азота или =CH-; V и W имеют одинаковые или различные значения и каждый обозначает атом водорода, атом галогена, алкильную группу или алкокси-группу, каждая из которых содержит 1-3 углеродных атома и т.д.; Z присоединен в орто- или пара-положение по отношению к B и обозначает фенильную группу, тиенилгруппу, пиридилгруппу или фенильную группу, замещенную 1-2 группами, которые выбирают из атома галогена, алкильной группы или алкоксигруппы, каждая из которых содержит 1-4 углеродных атома, трифторметильной группы и нитрогруппы; цепь -X-(CH₂)_n-(CHR)_m-CONR₁R₂ присоединена в орто- или пара-положении относительно B; R обозначает атом водорода или алкильную группу, содержащую 1-3 углеродных атома; R₁ и R₂ имеют одинаковые или различные значения и каждый представляет линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6 углеродными атомами, циклоалкильную группу с 3-6 углеродными атомами, фенильную группу, фенилалкильную или циклоалкильную группу, в которых алкильный радикал содержит 1-3 углеродных атома и циклоалкильный радикал имеет 3-6 углеродных атомов, или алкенильную группу с 3-6 углеродными атомами, двойная связь которой не локализована в положении 1, 2 относительно атома азота, и R₁ и R₂ могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать цикл пирролидина, пиперидина, морфолина или тиоморфолина; X обозначает -CHR₃-, -NR₄-, -SO-, -SO₂-, атом кислорода или атом серы; R₃ обозначает атом водорода или алкильную группу с 1-3 углеродными атомами; R₄ обозначает алкильную группу с 1-3 углеродными атомами; m равен 0 или 1 и n равен 0, 1 или 2, при условии, что когда X обозначает -SO-, -SO₂- или -NR₄-, общее число m + n должно быть не менее единицы, и когда каждый из A и B обозначает атом азота, а Z находится в пара-положении относительно B, X не может быть -CHR₃-, и когда A обозначает =CH-, B обозначает атом водорода, Z находится в орто-положении относительно B, X обозначает атом кислорода

и R обозначает атом водорода, общее число m + n должно отличаться от единицы, и за исключением

2-фенил-4-хинолил-N,N-диметилкарбамата.

Патентная первичная публикация Японии (Kokai) N 32058/1990 (EP-A-346208, US P 5026711) описывает, что соединения 4-амино-3-карбоксихинолина приведенной ниже формулы проявляют сродство к BZ-рецептору периферического типа как *in vivo*, так и *in vitro* и могут быть использованы для профилактики или лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы человека, или в качестве противоаллергического средства, или для профилактики или лечения инфекционных заболеваний, или для лечения страха.



где каждый из R₁ и R₂ обозначает атом водорода, C₁-C₆-алкильную группу или C₂-C₆-алкенильную группу, фенильную или бензильную группу, или R₁ и R₂ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать C₄-C₈ насыщенную гетероциклическую группу; R₃ обозначает атом водорода, C₁-C₆ алкильную группу, фенильную группу или C₇-C₉ фенилалкильную группу; R₄ обозначает атом водорода или C₁-C₄ алкильную группу; каждый из R₅ и R₆ обозначает атом водорода, атом галогена, C₁-C₃ алкильную или алкоксигруппу, нитрогруппу или трифторметильную группу, или вместе образуют метилendioксигруппу; Z обозначает OR₇ (R₇ представляет атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу), NR₈R₉ (каждый из R₈ и R₉ обозначает атом водорода, C₁-C₄ алкильную группу, фенильную группу или бензильную группу), C₁-C₄ алкильную группу, бензильную группу, C₄-C₆ арильную группу, которая необязательно может содержать гетероатом; R₁₀ обозначает атом водорода, C₁-C₄ алкильную группу или фенильную группу (при условии, что если Z не является бензильной или арильной группой, то R₃ не может быть атомом водорода, и фенильная и бензильная группы могут необязательно быть замещены атомом галогена, C₁-C₃ алкокси-, алкильной или тиоалкильной группой, нитрогруппой, трифторметильной группой или гидроксильной группой, и эти алкильные и алкоксигруппы являются линейными, разветвленными и циклическими соответственно); n равен 0, 1 или 2; p равен 0 или 1; один из A, B, C и D обозначает N, а каждый из оставшихся обозначает CH, или каждый из A, B, C и D обозначает CH. С другой стороны, известны некоторые производные ацетамида, содержащие 2-фенил-4-пиримидиниламиногруппу.

Например, патент США 3631036 описывает некоторые соединения, представленные 2-(5-циано-2-фенил-4-пиримидиниламино)ацетамидом, являющимся промежуточным соединением для синтеза 5-амино-2,6-дизамещенных-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидинов. Патент США 3631045 описывает некоторые соединения, представленные 2-(5-циано-6-метиламино-2-фенил-4-пиримидиниламино)ацетамидом, являющимся промежуточным соединением для синтеза 4,5-диамино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидинов. Однако фармакологические активности этих соединений еще никогда не исследовались.

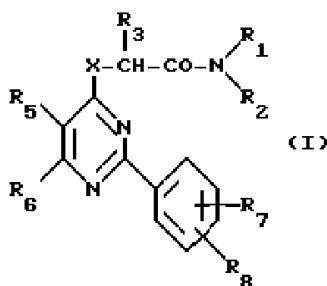
Кроме того, в Pharmazie, 43,537-538 (1988) описаны некоторые соединения, представленные 2-(5-ацетил-6-метил-2-фенил-4-пиримидинилтио)-N-(4-хлорфенил)ацетамидом и 2-(5-ацетил-6-метил-2-фенил-4-пиримидинилтио)-N-(4-метилфенил)ацетамидом, являющиеся промежуточными продуктами для синтеза производных тиено[2,3-d]пиримидина. Кроме того, в указанной литературе описано, что 2-(5-ацетил-6-метил-2-фенил-4-пиримидинилтио)-N-(4-хлорфенил)ацетамид проявляет противобактериальную активность против *Bacillus subtilis*.

Описание изобретения

Заявители провели интенсивное исследование, направленное на получение соединения, селективно и сильно действующего на BZ_{ω3}-рецептор, и нашли производные ацетамида следующей ниже формулы (I), окончательно завершив работу над данным изобретением.

Целью данного изобретения является получение нового производного ацетамида, селективно и сильно действующего на BZ_{ω3}-рецептор, более конкретно, получение производного ацетамида, содержащего 2-фенил-4-пиримидиниламиногруппу или 2-фенил-4-пиримидинилоксигруппу. Главным образом, данное изобретение дает возможность получения полезного соединения, обладающего анксиолитической активностью и используемого в лечении иммунных нарушений. Другая цель данного изобретения состоит в разработке способа получения указанного соединения. Дальнейшей целью данного изобретения является получение фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение. Эти цели и преимущества данного изобретения будут очевидны для любого специалиста в соответствующей области из приведенного ниже описания.

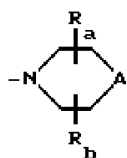
Данное изобретение описывает производное ацетамида следующей ниже формулы (I), его фармацевтически приемлемую кислотную-аддитивную соль, способ их получения и содержащие их фармацевтические композиции.



где X обозначает -O- или -NR₄-,

R₁ обозначает атом водорода, низшую алкильную группу, низшую алкенильную группу или циклоалкилнизшую алкильную группу,

R₂ обозначает низшую алкильную группу, циклоалкильную группу, замещенную или незамещенную фенильную группу, или замещенную или незамещенную фенилнизшую алкильную группу, или R₁ и R₂ могут, необязательно, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать группу формулы:



где A обозначает простую связь, -CH₂-, -O- или -NH-, каждый из R_a и R_b имеет одинаковые или различные значения и представляет атом водорода или низшую алкильную группу или, если A обозначает простую связь и R_a и R_b локализованы в положении 2 и положении 3 соответственно, углеродные атомы положения 2 и положения 3 и R_a и R_b могут, необязательно, вместе образовывать фенильный цикл,

R₃ обозначает атом водорода, низшую алкильную группу или гидроксинизшую алкильную группу,

R₄ обозначает атом водорода или низшую алкильную группу или R₃ и R₄ могут, необязательно, вместе с атомом углерода и атомом азота, к которому они присоединены, образовывать цикл пирролидина, пиперидина или 2,3-дигидро-1H-индола,

R₅ обозначает атом водорода, низшую алкильную группу, низшую алкенильную группу, гидроксинизшую алкильную группу, замещенную или незамещенную бензилоксинизшую алкильную группу, ацилоксинизшую алкильную группу, низшего алкокси низшую алкильную группу, трифторметилгруппу, атом галогена, аминогруппу, моно- или динизшую алкиламиногруппу, ациламиногруппу, аминонизшую алкильную группу, нитрогруппу, карбамоилгруппу, моно- или динизшую алкилкарбамоилгруппу, карбоксильную группу, защищенную карбоксильную группу, карбоксинизшую алкильную группу или защищенную карбоксинизшую алкильную группу,

R₆ обозначает атом водорода, низшую алкильную группу, трифторметильную группу или замещенную или незамещенную фенильную группу, или R₅ и R₆ могут, необязательно, вместе образовывать -(CH₂)_n- (n равен 3, 4, 5 или 6),

R₇ обозначает атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, низшую алкоксигруппу, трифторметильную группу, гидроксигруппу, аминогруппу, моно- или динизшую алкиламиногруппу, цианогруппу или нитро-группу,

R₈ обозначает атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу или низшую алкоксигруппу.

Понятие фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли соединения формулы (I) включает фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль соединения формулы (I), обладающего основностью, достаточной для образования соли такого типа, например соли с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная соли, сульфат, фосфат и т. д., или соли с органической кислотой, такой как малеат, фумарат, оксалат, цитрат, тартрат, лактат, бензоат, метансульфонат и т.д. Соединение формулы (I) и его кислотно-аддитивная соль могут существовать в форме гидрата и/или сольвата, и данное изобретение включает эти гидраты, равно как и сольваты.

Соединение формулы (I) может иметь один или более асимметричных углеродных атомов, благодаря чему возможны его стереоизомеры, и соединение формулы (I) может существовать в виде смеси двух или более стереоизомеров. Данное изобретение включает также эти стереоизомеры, их смесь и их рацемическую смесь.

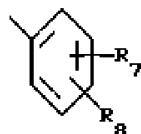
Ниже приводится объяснение терминов, используемых в данном описании и приложенных пунктах.

Низшая алкильная и низшая алкоксигруппы включают линейную или разветвленную, соответственно алкильную или алкоксигруппу с 1-6 углеродными атомами, за исключением особо оговоренных случаев. Низшей алкильной группой служит, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил и гексил. Низшими алкильными группами для R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ служат предпочтительно группы с 1-4 углеродными атомами. Низшей алкоксигруппой является, например, метокси, этокси, пропокси и бutoкси. Низшая алкенилгруппа включает группы, содержащие двойную связь, за исключением положений 1 и 2, с 3-6 углеродными атомами, например аллил и 2-бутенил. Циклоалкильная группа включает группы с 3-8 углеродными атомами, например циклопропил, циклобутил, цикlopentил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Циклоалкилнизшая алкильная группа включает алкильную группу с 1-4 углеродными атомами, замещенную одной из вышеупомянутых циклоалкильных групп, например циклопропилметил, цикlopentилметил и циклогексилметил. Атомом галогена служит фтор, хлор, бром и иод.

Замещенная или незамещенная фенильная группа включает фенильную группу, которая, необязательно, может быть замещена одной или двумя группами, выбранными из атома галогена, C₁-C₃ алкильной группы, C₁-C₃ алкоксигруппы, трифторметильной группы, аминогруппы, моно- или

ди-С₁-С₃ алкиламиногруппы, цианогруппы и нитрогруппы, например фенил; 2-, 3- или 4-бромфенил, 2-, 3- или 4-бромфенил; 2-, 3- или 4-фторфенил; 2,4-дихлорфенил; 2,4-дибромфенил; 2,4-дифторфенил; 2-, 3- или 4-метилфенил, 2-, 3- или 4-метоксифенил, 2-, 3- или 4-трифторметилфенил; 2-, 3- или 4-аминофенил; 2-, 3- или 4-метиламинофенил; 2-, 3- или 4-диметиламинофенил; 2-, 3- или 4-цианофенил и 2-, 3- или 4-нитрофенил.

Примеры группы формулы:



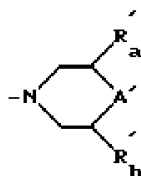
включают группы, приведенные в качестве примеров для замещенной или незамещенной фенильной группы, и наиболее предпочтительными группами являются: фенил, 4- или 3-хлорфенил, 4- или 3-бромфенил, 4- или 3-фторфенил и 4-метоксифенил. Замещенная или незамещенная фенилнизшая алкильная группа включает алкильную группу с 1-4 углеродными атомами, которая замещена одной или более вышеуказанными замещенными или незамещенными фенильными группами, например бензил, 2-, 3- или 4-хлорбензил, 4-бромбензил, 3- или 4-фторбензил, 4-метилбензил, 4-метоксибензил, фенетил и 2-(4-хлорфенил)этил.

Гидроксинизшая алкильная группа включает алкильную группу с 1-4 углеродными атомами, замещенную гидроксигруппой, например гидроксиметил, 2-гидроксиэтил и 3-гидроксипропил. Замещенная или незамещенная бензилоксинизшая алкильная группа включает низшую алкильную группу, замещенную одной или двумя группами, которые выбирают из бензилоксигруппы, где фенильный радикал необязательно может быть замещен атомом галогена, С₁-С₃ алкильной группой и С₁-С₃ алкоксигруппой, например бензилоксиметил, 2-, 3- или 4-хлорбензилоксиметил, 3-бромбензилоксиметил, 4-фторбензилоксиметил, 2,4- или 3,4-дихлорбензилоксиметил, 4-метилбензилоксиметил, 2-, 3- или 4-метоксибензилоксиметил и 2-бензилоксиэтил. Ацильная группа включает алканоилгруппу с 2-4 углеродными атомами или бензоилгруппу, которая, необязательно, может быть замещена атомом галогена, С₁-С₃ алкильной группой или С₁-С₃ алкоксигруппой, например ацетил, пропионил, бензоил, 2-, 3- или 4-хлорбензоил, 2-, 3- или 4-бромбензоил, 2-, 3- или 4-фторбензоил, 4-метилбензоил и 4-метоксибензоил. Ацилоксинизшая алкильная группа включает низшую алкильную группу, замещенную ацилоксигруппой, которая состоит из указанных выше ацильных групп, например ацетоксиметил, бензилоксиметил, 4-хлорбензилоксиметил, 3-бромбензилоксиметил, 4-фторбензилоксиметил, 2-метилбензилоксиметил и

4-метоксибензилоксиметил. Низший алкоксинизшая алкильная группа включает алкильную группу с 1-4 углеродными атомами, замещенную алкоксигруппой с 1-4 углеродными атомами, например метоксиметил, этоксиметил, 2-метоксиэтил и 3-метоксипропил.

Моно- и динизшая алкиламиногруппа включает аминогруппу, замещенную одной или двумя алкильными группами с 1-4 углеродными атомами, например метиламино, этиламино, пропиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино и этилметиламино. Ациламиногруппа включает аминогруппу, замещенную указанной выше ацильной группой, например ацетиламино, пропиониламино, бензоиламино, 4-хлорбензоиламино и 4-фторбензоиламино. Аминонизшая алкильная группа включает алкильную группу с 1-4 углеродными атомами, замещенную аминогруппой, например аминометил, 2-аминоэтил и 3-аминопропил. Моно- и динизший алкилкарбамоилгруппа включает карбамоилгруппу, замещенную одной или двумя алкильными группами с 1-4 углеродными атомами, например метилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил и дипропилкарбамоил. Защищенная карбоксильная группа включает карбоксильную группу, защищенную защитной группой, которая легко может быть удалена гидролизом или гидрогенолизом, например карбоксильная группа, защищенная С₁-С₄ алкильной группой или бензильной группой, необязательно замещенной одной или двумя группами, которые выбирают из атома галогена, С₁-С₃ алкильной группы и С₁-С₃ алкоксигруппы. Примерами защищенной карбоксильной группы служат метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, 4-хлорбензилоксикарбонил, 4-фторбензилоксикарбонил, 4-метилбензилоксикарбонил и 4-метоксибензилоксикарбонил. Среди них предпочтительны метоксикарбонил, этоксикарбонил и бензилоксикарбонил. Защищенный карбоксинизшая алкильная группа включает алкильную группу с 1-4 углеродными атомами, замещенную вышеуказанной защищенной карбоксильной группой, например метоксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, бензилоксикарбонилметил и 2-этоксикарбонилэтил.

Среди соединений по данному изобретению предпочтительно соединение формулы (I), где каждый из R₁ и R₂ имеет одинаковые или различные значения и обозначает низшую алкильную группу, или R₁ обозначает низшую алкильную группу, низшую алкенилгруппу или циклоалкилнизшую алкильную группу, а R₂ обозначает замещенную или незамещенную фенильную группу, или R₁ и R₂ могут вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образовывать группу формулы:

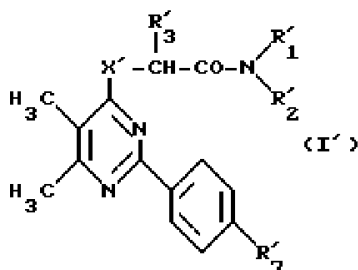


(где A' обозначает -CH₂- или -O-, R_a' и R_b' имеют одинаковые или различные значения и каждый обозначает низшую алкильную группу), R₅ обозначает атом водорода, низшую алкильную группу, гидроксинизшую алкильную группу, атом галогена, аминогруппу, ациламиногруппу, нитрогруппу или защищенную карбоксильную группу, и X, R₃, R₆, R₇ и R₈ имеют принятые выше значения, или его фармацевтически приемлемая соль кислотного присоединения.

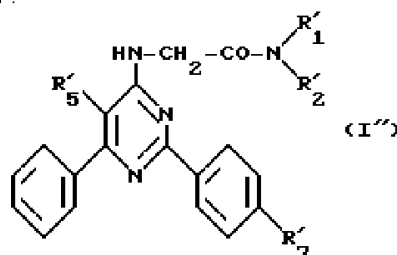
Более предпочтительным соединением по данному изобретению является соединение формулы (I), где R₁ и R₂ имеют одинаковые или различные значения и каждый обозначает метил, этил, пропил, изопропил или бутил, или R₁ обозначает метил, этил, пропил, изопропил, бутил, аллил или циклопропилметил, R₂ обозначает фенильную группу или фенильную группу, замещенную атомом галогена или метоксигруппой, R₃ обозначает атом водорода, R₅ обозначает атом водорода, метил, этил или гидроксиметил, R₆ обозначает метил или фенил или R₅ и R₆ могут необязательно вместе образовывать -(CH₂)₄-, R₇ обозначает атом водорода, атом галогена, C₁-C₃ алкоксигруппу, трифторметил, аминогруппу или нитрогруппу, R₈ обозначает атом водорода и X и R₄ имеют принятые выше значения, или его фармацевтически приемлемая соль кислотного присоединения.

Кроме того, предпочтительным соединением по данному изобретению является соединение формулы (I), где X обозначает -O- или -NR₄'-, R₁ и R₂ имеют одинаковые или различные значения и каждый обозначает метил, этил, пропил, аллил или циклопропилметил, а R₂ обозначает фенил, галоидфенил или метоксифенил, R₃ обозначает атом водорода, R₄' обозначает атом водорода, метил или этил, или R₃ и R₄' могут необязательно вместе с атомом углерода и атомом азота, с которыми они связаны, образовывать цикл пирролидина или цикл 2,3-дигидро-1Н-индола, R₇ обозначает атом водорода, атом галогена, метоксигруппу, трифторметил, аминогруппу или нитрогруппу, R₈ обозначает атом водорода, R₅ и R₆ одинаковые и имеют принятые выше значения, или его фармацевтически приемлемая соль кислотного присоединения.

Особенно предпочтительным соединением по данному изобретению является производное ацетамида следующей формулы (I') или формулы (I''), или его фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль.



где X' обозначает -O- или -NR₄'-, R₁' и R₂' оба обозначают метил, этил, пропил, аллил или циклопропилметил, а R₂' обозначает фенил, 4-галоидфенил или 4-метоксифенил, R₃' обозначает атом водорода, R₄' обозначает атом водорода, метил или этил, R₇' обозначает атом водорода, атом галогена, метокси или трифторметил, аминогруппу или нитрогруппу. Кроме того, среди соединений формулы (I') наиболее предпочтительны соединения формулы (I'), в которых X' обозначает -O- или X' обозначает -NH-.



где R₅' обозначает атом водорода, метил или этил, а R₁', R₂' и R₇' имеют принятые выше значения.

Ниже приведены примеры наиболее предпочтительных соединений по данному изобретению и их фармацевтически приемлемых солей кислотного присоединения.

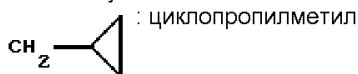
- 2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидинамино]-N,N-дипропилацетамид;
- 2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидинамино]-N,N-диэтилацетамид;
- 2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидинамино]-N-метил-N-фенилацетамид;
- N-(4-Хлорфенил)-N-метил-2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинамино)ацетамид;
- 2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидинамино]-N-(4-фторфенил)-N-метилацетамид;
- 2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидинамино]-N-(4-метоксифенил)-N-метилацетамид;
- 2-(5,6-Диметил-2-фенил-4-пиримидинамино)-N-фенил-N-пропилацетамид;
- 2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидинамино]-N-этил-N-фенилацетамид;
- 2-(5,6-Диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N,N-дипропилацетамид;
- 2-(2,6-Дифенил-4-пиримидинамино)-N,N-дипропилацетамид;
- 2-[5,6-Диметил-2-(4-трифторметилфенил)-4-пиримидинамино]-N,N-дипропилацетамид;
- 2-[2-(4-Аминофенил)-5,6-диметил-4-пиримидинилокси]-N-этил-N-фенилацетамид;
- N-(4-Хлорфенил)-N-метил-2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)ацетамид;
- 2-(5,6-Диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N-фенил-N-пропилацетамид.

Характерными соединениями по данному

изобретению, кроме соединений, представленных ниже в примерах, служат также соединения, приведенные в таблицах 1-4 и их фармацевтически приемлемые соли кислотного присоединения.

В таблицах 1-4, приведенных далее стандартных примерах и в примерах для простоты описания использованы следующие обозначения

Ac: ацетил
Me: метил
Et: этил
Pr: пропил
i-Pr: изопропил
Bu: бутил
i-Bu: изобутил



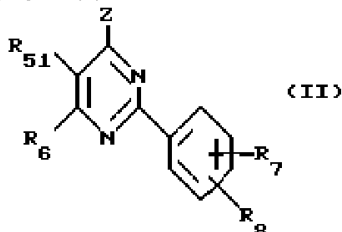
Ph: фенил

Так, например, Ph-4-Cl обозначает 4-хлорфенил, а Ph-4-F обозначает 4-фторфенил.

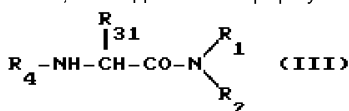
Соединения по данному изобретению могут быть получены, например, следующими способами.

Способ (а)

Соединение формулы (I), где X обозначает -NR₁-, получают по реакции соединения формулы (II):



где Z обозначает уходящий атом или уходящую группу, R₅₁ имеет значение, принятое выше для R₅, за тем исключением, что гидроксинизшая алкильная группа, аминогруппа, аминонизшая алкильная группа, карбоксильная группа и карбоксинизшая группа являются защищенными группами, и R₆, R₇ и R₈ имеют принятые выше значения, с соединением формулы (III):



где R₃₁ обозначает атом водорода, низшую алкильную группу или защищенную гидроксинизшую алкильную группу, а R₁, R₂ и R₄ имеют принятые выше значения, при необходимости, с последующим удалением защитной группы на продукте.

Уходящий атом или уходящая группа, обозначенная Z в приведенной выше формуле (III), обозначает атом или группу, которая может быть удалена в форме HZ вместе с атомом водорода NH группы соединения (III) в условиях реакции, например атом галогена (например, хлор, бром, иод), низшую алкилсульфонилоксигруппу (например, метансульфонилокси), тригалоидметансульфонилоксигруппу (например, трифторметансульфонилокси) и арилсульфонилоксигруппу (например, бензолсульфонилокси, п-толуолсульфонилокси).

Защищенная гидроксигруппа R₃₁ или R₅₁ в приведенных выше формулах (II) и (III) включает гидроксигруппу, защищенную защитной группой, которая может быть удалена гидрогенолизом, например бензилокси, 4-хлорбензилокси, 3-бромбензилокси, 4-фторбензилокси, 4-метилбензилокси и 4-метоксибензилокси. Защищенная аминогруппа или защищенный по аминогруппе радикал R₅₁ в формуле (II) включает аминогруппу или аминорадикал, защищенные защитной группой, которая может быть удалена гидрогенолизом, например бензилоксикарбониламино, 3- или 4-хлорбензилоксикарбониламино, 4-бромбензилоксикарбониламино, 4-фторбензилоксикарбониламино, 4-метилбензилоксикарбониламино и 4-метоксибензилоксикарбониламино. Защищенная карбоксильная группа или защищенный по карбоксильной группе радикал R₅₁ в формуле (II) включает карбоксильную группу или карбоксильную часть радикалов, защищенную защитной группой, которая может быть удалена гидролизом или гидрогенолизом, например группы, приведенные выше в качестве примеров при объяснении терминов, используемых в данном описании и приложенных пунктах.

Реакцию соединений (II) и (III) проводят при атмосферном давлении или под давлением в подходящем растворителе или в отсутствии растворителя.

Растворитель включает, например, ароматические углеводороды (например, толуол, ксилол), кетоны (например, метилэтилкетон, метилизобутилкетон), простые эфиры (например, диоксан, диглим), спирты (например, этанол, изопропанол, бутанол), ацетонитрил, диметилформамид и диметилсульфоксид. Реакцию предпочтительно выполнять в присутствии оснований, основания включают, например, карбонаты щелочных металлов (например, карбонат натрия, карбонат калия), гидрокарбонаты щелочных металлов (например, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия) и третичные амины (например, триэтиламин), либо вместо оснований может использоваться избыточное количество соединения (III). Реакционная температура изменяется в зависимости от вида используемых соединений или реакционных условий, но обычно используется в интервале приблизительно от 40 до 200°C, более предпочтительно в интервале от 100 до 170°C.

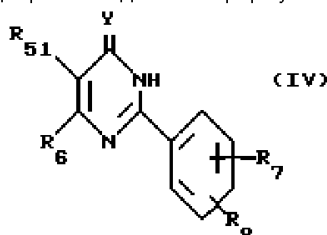
Если R₃₁ и/или R₅₁ полученного таким образом продукта имеют защитную группу, то эти защитные группы могут быть удалены гидрогенолизом и/или гидролизом.

Гидрогенолиз выполняют общепринятым способом, например реакцией с водородом в подходящем растворителе в присутствии катализатора, такого как палладий на углеороде, никель Ренея и т.д. Растворитель включает, например, спирты (например, этанол, метанол), воду, уксусную кислоту, диоксан и тетрагидрофуран. Реакцию обычно выполняют при температуре приблизительно от 0 до 80°C при атмосферном давлении или под давлением.

Гидролиз выполняют обычным способом,

например, осуществляя контакт с водой в подходящем растворителе в кислотной или щелочной среде. Растворитель включает, например, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол), диоксан, воду и смеси этих растворителей. Кислоты включают, например, неорганические кислоты (например, соляную кислоту, серную кислоту) и органические кислоты (например, муравьиную, уксусную, пропионовую, щавелевую кислоты). Основание включает, например, гидроокиси щелочных металлов (например, гидроокиси натрия, гидроокиси калия) и карбонаты щелочных металлов (например, карбонат натрия, карбонат калия). Реакцию обычно выполняют при температуре от 20 до 100°C.

Исходное соединение (II) получают, подвергая соединение формулы (IV):



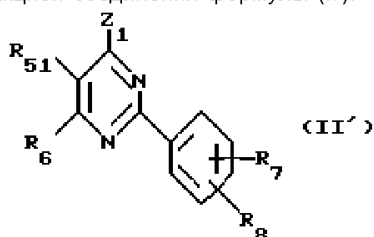
где Y обозначает атом кислорода или серы и R₅₁, R₆, R₇ и R₈ имеют принятые выше значения, галоидированию или сульфонилированию общепринятым способом.

Галоидирование выполняют реакцией соединения (IV) с галоидирующим агентом (например, оксихлоридом фосфора, трибромидом фосфора). Сульфонилирование выполняют, например, реакцией соединения (IV), где Y обозначает атом кислорода, с сульфонирующим агентом (например, метансульфонилхлоридом, п-толуолсульфонилхлоридом, трифторметансульфонилхлоридом, ангидридом трифторметансульфокислоты).

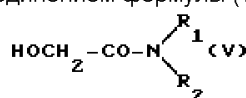
Исходное соединение (IV) может либо выпускаться промышленностью, либо быть получено общепринятым способом, например способом, описанным в J. Am. Chem. Soc., 74, 842 (1952). Chem. Ber., 95, 937 (1962), J. Org. Chem., 29, 2887 (1964), или способами, описанными ниже в стандартных примерах 1, 20 и 41-(1), -(3), или модификацией этих способов. Другое исходное соединение (III) получают общепринятым способом, например способом, описанным в первичной патентной публикации Японии (Kokai) N 32058/1990, или способами, описанными в приведенных ниже стандартных примерах 45, 59 и 70, или модификацией этих способов.

Способ (b)

Соединение формулы (I), где X обозначает -O- и R₃ обозначает атом водорода, получают реакцией соединения формулы (II'):



где Z₁ обозначает атом водорода и R₅₁, R₆, R₇ и R₈ имеют принятые выше значения, с соединением формулы (V):

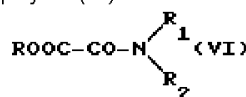


где R₁ и R₂ имеют принятые выше значения и, если необходимо, с последующим удалением защитных групп с продукта.

Реакцию соединений (II') и (V) проводят в присутствии основания в подходящем растворителе или в отсутствии растворителя под давлением или при атмосферном давлении. Растворитель включает, например, толуол, ксилол, диметоксизтан, 1,2-дихлорэтан, ацетон, метилэтилкетон, диоксан, диглим, этилацетат, диметилформамид и диметилсульфоксид. Основание включает, например, гидрид натрия, триэтиламин, карбонат калия и карбонат натрия. Реакцию обычно проводят при температуре около -10 - 150°C, предпочтительно при температуре 10 - 70°C.

Если R₅₁ в полученном таким образом продукте имеет защитную группу, защитная группа может быть удалена гидролизом или гидролизом, способом, описанным выше в способе (a).

Исходное соединение (V) получают, выполняя восстановление соединения формулы (VI):



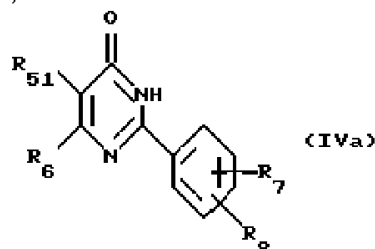
где R обозначает низшую алкильную группу, а R₁ и R₂ имеют принятые выше значения, общепринятым способом.

Восстановление соединения (VI) проводят в спирте (например, метаноле, этаноле), простом эфире (например, тетрагидрофуране) или в смеси этих растворителей, используя восстанавливающие агенты, такие как боргидрид лития, при температуре от -5 до 0 °C.

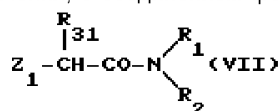
Исходное соединение (VI) получают общепринятым способом или способом, описанным в приведенном ниже стандартном примере 81-(1), или модификацией этих способов.

Способ (c)

Соединение формулы (I), где X обозначает -O-, получают реакцией соединения формулы (IVa):



где R₅₁, R₆, R₇ и R₈ имеют принятые выше значения, с соединением формулы (VII):



где Z₁, R₁, R₂ и R₃₁ имеют принятые выше значения.

значения, при необходимости, с последующим удалением с продукта защитной группы.

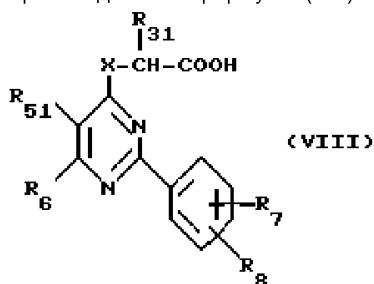
Реакцию соединения (IVa) и соединения (VII) проводят, используя те же условия, растворитель, основание и температуру, что и в приведенном выше способе (b).

Если R₃₁ и/или R₅₁ продукта имеют защитные группы, то защитные группы могут быть удалены гидрогенолизом и/или гидролизом по способу приведенного выше примера (a).

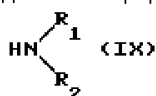
Соединение (VII) получают общепринятым способом, например, как описано в первичной патентной публикации Японии (Kokai) N 64/1987, или способом, приведенным ниже в стандартном примере 83, или модификацией этих способов.

Способ (d)

Соединение формулы (I) получают по реакции соединения формулы (VIII):



где X, R₃₁, R₅₁, R₆, R₇ и R₈ имеют принятые выше значения, или его реакционно-способного производного с соединением формулы (IX):



где R₁ и R₂ имеют принятые выше значения с последующим удалением, при необходимости, защитных групп с продукта.

Реакционно-способное производное соединения (VIII) включает, например, сложный эфир с низшей алкильной группой (например, метиловый эфир), активированный сложный эфир, ангидрид кислоты и галоидангидрид (например, хлорангидрид). Активированные сложные эфиры включают, например, п-нитрофениловый эфир, 2,4,5-трихлорфениловый эфир и сложный эфир N-гидроксисукцинимид. Ангидриды кислот включают, например, симметричный ангидрид и смешанный ангидрид. Смешанные кислотные ангидриды включают, например, смешанный ангидрид кислоты с алкилхлоркарбонатом, таким как этилхлоркарбонат, изобутилхлоркарбонат, смешанный ангидрид с аралкилхлоркарбонатом, таким как бензилхлоркарбонат, смешанный ангидрид с арилхлоркарбонатом, таким как фенилхлоркарбонат, и смешанный ангидрид с алкановой кислотой, такой как изовалериановая кислота и пиваловая кислота.

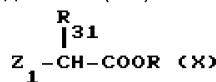
Если используется само соединение (VIII), реакция может быть проведена в присутствии конденсирующего агента, такого как N,N'-дициклогексилкарбодиимид, гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида, N,N'-карбонилдиимидазол, N,N'-карбонилдисукуцинимид,

1-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин, дифенилфосфорилазид, ангидрид пропансульфокислоты и гексафторфосфат бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония.

Реакцию соединения (VIII) или его реакционно-способного производного с соединением (IX) проводят в растворителе или без растворителя. Растворитель варьируют в зависимости от вида исходных соединений и т.д., и могут быть использованы, например, ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилол), простые эфиры (например, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан), галоидированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ), спирты (этанол, изопропанол), этилацетат, ацетон, ацетонитрил, диметилформамид, диметилсульфоксид, этиленгликоль, вода и т.д., и эти растворители могут использоваться по отдельности или в форме смеси двух или более растворителей. При необходимости реакцию проводят в присутствии основания, и основания включают, например, гидроокиси щелочных металлов, (например, гидроокись натрия, гидроокись калия), карбонаты щелочных металлов (например, карбонат натрия, карбонат калия), гидрокарбонаты щелочных металлов (например, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия) и органические основания, такие как триэтиламин, трибутиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, а также вместо основания может быть использовано избыточное количество соединения (IX). Реакционную температуру варьируют в зависимости от вида используемых соединений, но обычно ее используют в интервале от -30 до 200°C, предпочтительно в интервале от -10 до 150 °C.

Если R₃₁ и/или R₅₁ продукта содержит защитную группу, эти защитные группы могут быть удалены гидрогенолизом и/или гидролизом тем же путем, что описан выше в способе (a).

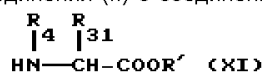
Соединение формулы (VIII), где X обозначает атом кислорода, может быть получено, например, по приведенному выше способу (c), т.е. реакцией вышеупомянутого соединения (IVa) с соединением формулы (X):



где Z₁, R и R₃₁ имеют принятые выше значения, по той же методике, что в способе (c), с последующим гидролизом продукта общепринятым способом.

Соединение формулы (X) выпускается в промышленности, но может быть получено общепринятым способом.

Соединение формулы (VIII), где X обозначает -NR₄- получают, например, по вышеуказанному способу (a), т.е. реакцией соединения (II) с соединением формулы (XI):



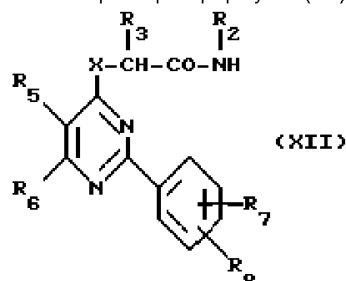
где R' обозначает низшую алкильную группу, бензильную группу или бензильную группу, замещенную атомом галогена, метильной группой или метоксигруппой, и R₃₁ и R₄ имеют принятые выше значения, по

той же методике, что в способе (а), с последующим гидролизом или гидрогенолизом продукта общепринятым способом.

Соединение (XI) выпускается в промышленности, но может быть получено общепринятым способом.

Способ (е)

Соединение формулы (I), где R_1 обозначает низшую алкильную группу, низшую алкенилгруппу или циклоалкилнизшую алкильную группу, получают по реакции формулы (XII):



где X, R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 имеют принятые выше значения, с соединением формулы (XIII):

$R_{11}-Z_1$ (XIII)

где R_{11} обозначает низшую алкильную группу, низшую алкенилгруппу или циклоалкилнизшую алкильную группу, а Z_1 имеет принятые выше значения, при необходимости, с последующим удалением защитных групп с продукта.

Реакцию соединения (XII) и соединения (XIII) обычно проводят в подходящем растворителе. Растворитель включает, например, ароматические углеводороды (например, бензол, ксилол), кетоны (например, метилэтилкетон), простые эфиры (например, диоксан) и диметилформамид. Реакцию желательно проводить в присутствии основания и основания включают в себя те, что приведены выше в качестве примеров для способа (а), и гидрид натрия. Реакционную температуру варьируют в зависимости от вида используемых исходных соединений и реакционных условий, но обычно она находится в интервале приблизительно от 0 до 200°C, и когда в качестве основания используют гидрид натрия, то интервал температуры составляет 0-50°C.

Если R_{31} и/или R_{51} продукта содержат защитную группу, защитная группа может быть удалена гидрогенолизом и/или гидролизом.

Соединение (XII) получают, используя соединение (VIII) и соединение (IX), где R_1 обозначает атом водорода, в приведенном выше способе (d).

Соединение (XIII) может выпускаться промышленностью, а может быть получено общепринятым способом.

В приведенных выше способах (а)-(е), если используют исходные соединения, содержащие способные принимать участие в реакции группы, общепринято защищать указанные группы защитными группами или сначала превращать их в группы, которые после реакции легко превратятся в указанные группы. Например, защищенное соединение (I) получают следующими способами.

Соединение формулы (I), где

R_5 обозначает аминогруппу, получают, восстанавливая общепринятым способом соединение (I), в котором R_5 обозначает нитрогруппу. Этот способ объяснен ниже в примерах 122 и 124.

Соединение формулы (I), где R_5 обозначает ациламиногруппу, получают реакцией соединения (I), где R_5 обозначает аминогруппу, с соответствующей карбоновой кислотой или ее реакционно-способным производным. Этот способ описан ниже в примере 125.

Соединение формулы (I), где R_5 обозначает гидроксинизшую алкильную группу, получают, восстанавливая общепринятым способом соединение (I), где R_5 обозначает алкоксикарбонильную группу или алкоксикарбонилнизшую алкильную группу, в которой количество углеродных атомов составляет на один меньше. Этот способ описан ниже в примере 127.

Соединение формулы (I), где R_8 обозначает гидроксигруппу, получают, обрабатывая бромистым водородом соединение (I), в котором R_8 обозначает метоксигруппу.

Полученные в приведенных выше способах заданные соединения могут быть выделены и очищены общепринятым способом, таким как хроматография, перекристаллизация или переосаждение, и т.д. Соединение (I), обладающее преимущественно, достаточной для образования соли кислотного присоединения, превращают в его соль кислотного присоединения, обрабатывая различными кислотами общепринятым способом.

Различные стереоизомеры соединения (I) могут быть выделены и очищены общепринятым способом, таким как хроматография и т.д.

Фармакологическая активность настоящих соединений подтверждается следующими фармакологическими экспериментами на представленных соединениях по данному изобретению.

Эксперимент 1:

Испытания по связыванию центрального (ω_1, ω_2) и периферического (ω_3) бензодиазепинового (BZ) рецептора.

Испытания по BZ ω_1 и BZ ω_2 рецепторному связыванию проводят согласно методике Stephens, D. N. et al. [cf. J. Pharmacol. Exp. Ther. 253, 334-343 (1990)], а испытания по BZ ω_3 рецепторному связыванию выполняют согласно методике Schoemaker, H. [cf. J. Pharmacol. Exp. Ther. 225, 61-69 (1983)] с незначительной модификацией каждой из них.

Фракции рецепторных мембран для ω_1, ω_2 и ω_3 получают приведенным ниже способом из мозжечка (ω_1), спинного мозга (ω_1) или почки (ω_3) 7-8 недельных самцов крыс Wistar-линии.

После гомогенизации мозжечка или спинного мозга с 20 объемами охлажденного льдом 50 mM Трис-цитратного буфера (pH 7,1) гомогенат центрифугируют 15 минут при 40,000 об/мин. Полученный осадок в пробирке после центрифугирования промывают 4 раза тем же способом, замораживают и хранят 24 часа при -60°C. Полученный осадок после

центрифугирования, после оттаивания, промывания буфером и центрифугирования суспендируют в буфере I для испытания на связывание (50 мМ Трис-HCl-буфер, содержащий 120 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂; pH 7,4) и полученную таким образом суспензию (содержащую 1 г мокрой ткани/40 мл) используют для испытаний по BZ_{ω1} и BZ_{ω2} рецепторному связыванию. С другой стороны, почку гомогенизируют с 20 объемами охлаждаемого льдом буфера II для испытания на связывание (50 мМ Na-K-фосфатный буфер, содержащий 100 мМ NaCl; pH 7,4), фильтруют через 4 слоя марли и центрифугируют 20 минут при 40,000 об/мин. Полученный осадок в пробирке после центрифугирования суспендируют в буфере II и суспензию (содержащую 1 г мокрой ткани/100 мл) используют для испытания на связывание в качестве источника BZ_{ω3} рецепторной мембраны. Для испытаний на BZ_{ω1} или BZ_{ω2} рецепторное связывание используют [³H] флумазенил (конечная концентрация: 0,3 нМ для ω_1 и 1 нМ для ω_2) и флуниотразепам (конечная концентрация: 10 мкМ) в качестве меченного изотопом и немеченного лигандов соответственно. Для испытания на BZ_{ω3} рецепторное связывание используют [³H]4'-хлордиазепам (7-хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-(4-хлорфенил)-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он) (конечная концентрация: 0,5 нМ) и диазепам (конечная концентрация: 100 мкМ) в качестве меченного изотопом и немеченного лигандов соответственно. Инкубацию выполняют в течение 30 минут при 37° при испытании на BZ_{ω1} или BZ_{ω2} рецепторное связывание и в течение 150 минут при 0°С при испытании на BZ_{ω3} рецепторное связывание. Испытания на BZ_{ω1} или BZ_{ω2} рецепторное связывание проводят в присутствии бикукуллина (конечная концентрация: 100 мкМ).

Испытание на связывание выполняют следующим способом. После добавления в пробирку каждого из испытуемых соединений при некоторой известной концентрации, [³H] лиганда и буфера I или II, каждое исследование начинают с добавления мембранного препарата (общий объем 1 мл). После инкубации испытание прерывают, фильтруя с отсасыванием через Whatman GF/B-стеклянный пористый фильтр, используя сборник клеток (Brandel, USA). Фильтры быстро трижды по 5 мл промывают охлажденным льдом 50 мМ Трис-HCl-буфером (pH 7,7) для ω_1 и ω_2 или буфером II для ω_3 и содержимое переносят в сцинтилляционные пробирки, содержащие 10 мл жидкого сцинтилляционного коктейля (ACS-II, Amersham, USA). Через несколько часов удержанную радиоактивность измеряют с помощью жидкостного сцинтилляционного спектрометра. Специфическое связывание [³H]-лигандов рассчитывают как разность между количеством радиоактивности, связанной в присутствии и отсутствии избытка немеченных лигандов. Концентрацию испытуемых соединений, вызывающую 50% ингибирование специфического связывания [³H] лиганда (IC₅₀), определяют из анализа

единицы вероятности. Результаты анализа на связывание бензодиазепинового ω_3 рецептора приведены в таблице 5. Следует отметить, что все соединения, перечисленные в таблице 5, обладают сродством к BZ_{ω1} и BZ_{ω2} рецепторам при IC₅₀ значениях выше, чем 1000 нМ.

Соединения, перечисленные в таблице 5, сильно связаны с BZ_{ω3} рецептором, но обладают сродством к BZ_{ω1} и BZ_{ω2} рецепторам при значении IC₅₀ выше, чем 1000 нМ. Кроме того, очевидно, что соединения по данному изобретению обладают сильным и высоко селективным сродством к BZ_{ω3} рецептору.

Эксперимент 2: испытание в освещенном и затемненном боксах (эффект снятия тревоги)

Действие испытуемых соединений, направленное на снятие тревоги, исследуют в боксе со светлым и темным отсеками по способу Crawley, J. and Goodwin, F. K. [cf. Pharmacol. Biochem. Behav. 13, 167-170 (1980)] с незначительными изменениями.

Испытание в освещенном и затемненном боксе служит полезным, простым и удобным способом для исследования поведения и фармакологического изучения направленного на снятие тревоги действия лекарственных средств, основанном на привычке грызунов, таких как мыши или крысы, и т.д., предпочитающих оставаться в темном месте, при котором за положительное воздействие лекарственного средства принимается увеличение относительного пребывания животных в освещенном отсеке, являющемся некомфортным местом для животных. Ряд лекарственных средств, таких как антагонисты В-типа рецепторов холецистокинина и BZ-анксиолитики, и т.д. оказывают позитивное действие в этом испытании.

Испытание в освещенном и затемненном боксе проводят, используя бокс для испытаний (35 x 15 x 17 см), который включает: освещенное отделение (20 x 15 x 17 см), содержащее прозрачные акриловые пластины и сильно освещенное лампой накаливания (1700 люкс); темное отделение (15 x 15 x 17 см), сделанное из черных акриловых пластин, соединенное с освещенным отделением; и в перегородке между отделениями отверстие (4,4 x 5 см), через которое мышь может свободно перемещаться между двумя отделениями.

Используют группу из 10 самцов мышей Std-ddY-линии, весящих 25-30 г. Каждый опыт начинают с размещения мыши в центре освещенного отделения спустя 30 минут после перорального введения испытуемого соединения, и измеряют время, проведенное мышью в освещенном отделении в течение 5-минутного периода наблюдения, и рассчитывают степень нахождения мыши в освещенном отделении относительно общего времени проведения эксперимента. Рассчитывают степень возрастания относительного нахождения в освещенном отделении мыши, обработанной испытуемым соединением по сравнению с контрольной группой, обработанной растворителем, в отношении к длительности нахождения мыши в освещенном отделении.

Действие испытуемых соединений, направленное на снятие тревоги,

представлено минимальной эффективной дозой (MED), при которой значение степени возрастания относительного нахождения рассчитано статистически (тест Williams-Wilcoxon, $p < 0,05$). Результаты приведены в таблице 6.

Испытуемые соединения таблицы 6 обладают анксиолитическим действием при дозах 1 мг/кг или ниже. Многие из этих соединений эффективны при дозах 0,3 мг/кг или ниже.

Эксперимент 3:

Исследование клонических судорог, вызываемых изониазидом (противосудорожный эффект)

Изониазид ингибирует глутаматдекарбоксилазу, которая катализирует GABA-синтез, снижает GABA-уровни мозга и вызывает клоническую судорогу. Согласно способу Auta, J. et al. [cf. J. Pharmacol. Exp. Ther. 265, 649-656 (1993)], с незначительной его модификацией, исследуют антагонистическое действие испытуемых соединений на индуцируемую изониазидом клоническую судорогу. Известно, что многие лекарственные средства прямо или косвенно изменяют GABA_A-рецепторную функцию, оказывая позитивное воздействие в данном исследовании. Такими лекарствами являются BZ-анксиолитики, представленные диазепамом, нейростероиды, такие как аллопрегнанолон, аллотетрагидродеоксикортикостерон (THDOC) и BZ ω ₃-рецепторные антагонисты, повышающие синтез нейростероидов.

Используют группу, состоящую из 6 самцов мышей Std-ddY-линии, весящих 22-24 г. Через тридцать минут после перорального введения испытуемых соединений мышам делают инъекцию изониазида (200 мг/кг, подкожно), и сразу же после этого размещают индивидуально в акриловые клетки для наблюдения. Измеряют время начала клонической судороги (время прекращения: 90 минут). Время латентного состояния в контрольной группе составляет порядка 40 минут.

Противоизониазидное действие испытуемых соединений выражают в виде дозы, замедляющей время начала судороги на 25% по сравнению с соответствующей величиной для обработанной растворителем группы (ED₂₅). ED₂₅-значение рассчитывают по способу Litchfield-Wilcoxon'a. Результаты приведены в таблице 7.

Испытуемые соединения таблицы 7 обладают противосудорожным эффектом при дозах ниже 100 мг/кг.

Эксперимент 4: тест 1 на ингибирование индуцируемого коллагеном артрита.

Испытание на ингибирование индуцируемого коллагеном артрита представляет собой экспериментальную модель ревматоидного артрита, описанную Trethan, D. E. et al. [cf. J. Exp. Med., 146, 857 (1977)], для которой Kakimoto, K. et al. показали, что испытание на ингибирование индуцируемого коллагеном артрита можно использовать как средство оценки не только противовоспалительных средств, но также иммунодепрессивных средств и иммуномодулирующих средств, что основано на механизме начала болезни [cf. J. Immunol., 140, 78-83 (1988)].

Испытание на ингибирование

индуцируемого коллагеном артрита выполняют согласно Kakimoto, K. et al. (см. приведенную выше ссылку Kakimoto, K. et al.) с незначительной модификацией способа. Солюбилизованный коллаген бычьего хряща типа II (продукт Elastin Products, США) эмульгируют в полном адьюванте Freund'a (продукт DIFCO Lab., США). Самцов мышей DBA/Ij-линии (6 недель; поставлены Nippon Charles River, Япония) иммунизируют, производя инъекции 150 мкг эмульгированного коллагена у основания хвоста. Через двадцать один день после иммунизации индуцируют артрит, используя активную иммунизацию 150 мг эмульгированного коллагена,

15 приготавливаемого описанным выше способом, опять путем введения у основания хвоста. Испытуемое соединение дают ежедневно со дня первичной иммунизации перорально при дозе 10 мг/кг. Через 5 дней после иммунизации бустером мышей наблюдают ежедневно на появление артрита. Оценку артрита производят, оценивая серьезность состояния по пятизначной шкале (0-4) по способу Wood., F.D. et al. [cf. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 35, 456-467 (1969)], с незначительной его модификацией, как показано в таблице 8. Тяжесть артрита оценивают, суммируя баллы всех 4 лап, и за начало болезни принимают проявление состояния 1.

У мышей, которым ввели соединение примера 93, наступление артрита задерживается до 40 дней с момента активной иммунизации, тогда как у контрольных мышей, которым впрыскивали растворитель, начало артрита наблюдается на двадцать восьмой день. У мышей, которым вводили соединение примера 136 и примера 144, наступление артрита после активной иммунизации замедляется, соответственно, до 34 дней и 37 дней. Тяжесть артрита в обработанной соединением группе (пример 93, 136 и 144) намного ниже, чем в контрольной группе, при оценке тяжести артрита по представленной шкале.

Эксперимент 5: тест 2 на ингибирование индуцируемого коллагеном артрита

45 Испытание на ингибирование индуцируемого коллагеном артрита выполняют согласно Kakimoto, K. et al. (см. приведенную выше ссылку Kakimoto, K. et al.) с незначительной модификацией способа. Коллаген типа II из бычьих хрящей (продукт Collagen Research Center, Япония) эмульгируют в полном адьюванте Freund'a (продукт DIFCO Lab., США). Самцов мышей DBA/Ij-линии (продукт Nippon Charles River, Япония) иммунизируют, производя инъекции 150 мкг эмульгированного коллагена у основания хвоста. Через двадцать один день после иммунизации индуцируют артрит, используя активную иммунизацию 150 мг эмульгированного коллагена, приготавливаемого описанным выше способом, опять путем введения у основания хвоста. Испытуемые соединения вводят перорально при дозе 10 мг/кг в течение 8 недель 5 дней подряд на каждой неделе, начиная со дня, предшествующего иммунизации. Мышей контролируют визуально на артрит раз в неделю, начиная со дня активной иммунизации. Каждую лапу отдельно оценивают по шкале 0-3, согласно критериям,

приведенным в таблице 9.

Тяжесть артрита устанавливают, суммируя баллы всех 4 лап.

У мышей, которым ввели соединение примера 6, наступление артрита задерживается до 21 дня с момента активной иммунизации, по сравнению с контрольной группой мышей, которым вводили растворитель, и тяжесть артрита с обработанной соединением группе намного ниже, чем в контрольной группе, по крайней мере включая 34 день, последний день эксперимента.

Соединение примера 165 заметно подавляет артрит по сравнению с контрольной группой, по крайней мере до 34 дня, последнего дня эксперимента. У мышей, которым вводили соединение примера 178, артрит подавлен по сравнению с контролем.

Результаты, приведенные выше в примерах 4 и 5, ясно показывают, что соединения примеров 6, 93, 136, 144 и 165 обладают сильным действием в тесте на ингибирование артрита, индуцируемого коллагеном, служащим моделью иммуновоспалительного заболевания (ревматоидного артрита и т.д.). Соединение примера 178 также оказывает действие, но менее сильное, чем каждое из указанных выше соединений.

Эксперимент 6: Острая токсичность

Для исследования острой токсичности испытуемых соединений (пример 2, 10, 23, 36, 42 и 52) используют группу из 10 самцов мышей Std-ddY-линии весом 24-31 г. Соединение (1000 мг/кг) суспендируют в 0,5% трагаканте и вводят перорально или внутрибрюшинно. Затем наблюдают за гибелью мышей в течение 7 дней после обработки.

Мыши, обработанные испытуемыми соединениями, не погибают.

В приведенных выше экспериментах на животных соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли не только селективно и сильно связываются с $BZ_{\omega 3}$ -рецептором, но обладают также великолепными фармакологическими эффектами, такими как снятие тревоги и противосудорожное действие, и т.д. и являются полезными в терапии или профилактике заболеваний центральной нервной системы (CNS) [заболеваний, связанных с приступами страха (невроз, нарушение соматоформ, другие анксиолитические нарушения), депрессии, эпилепсии и т.д.] и сердечно-сосудистых заболеваний (стенокардия, гипертензия и т.д.).

Ниже перечислены примеры соединений и их фармацевтически приемлемых солей, проявляющих не только селективное и сильное сродство к $BZ_{\omega 3}$ -рецептору, но также сильный противанксиолитический эффект.

(1)
2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино]-N,N-дипропилацетамид (соединение примера 2)

(2)
2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино]-N-метил-N-фенилацетамид (соединение примера 23)

(3)
2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино]-N,N-диэтилацетамид (соединение

примера 10)

(4)
N-(4-Хлорфенил)-N-метил-2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)ацетамид (соединение примера 29)

5 (5)
2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино]-N-(4-фторфенил)-N-метилацетамид (соединение примера 36)

10 (6)
2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино]-N-(4-метоксифенил)-N-метилацетамид (соединение примера 42)

15 (7)
2-(5,6-Диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N-фенил-N-пропилацетамид (соединение примера 52)

20 (8)
2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино]-N-этил-N-фенилацетамид (соединение примера 45)

25 Соединения формулы (I) обладают ингибирующим воздействием на индуцируемый коллагеном артрит, кроме того, полезны в терапии или профилактике иммунных нарушений (ревматоидный артрит и т.д.) и иммуноневрологических заболеваний (множественный склероз и т.д.).

Например, ниже перечислены соединения и их фармацевтически приемлемые соли, обладающие ингибирующим действием на индуцируемый коллагеном артрит.

30 (1)
2-(5,6-Диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N,N-дипропилацетамид (соединение примера 136)

35 (2)
2-(2,6-Дифенил-4-пиримидиниламино)-N,N-дипропилацетамид (соединение примера 93)

40 (3)
2-[5,6-Диметил-2-(4-трифторметилфенил)-4-пиримидиниламино]-N,N-дипропилацетамид (соединение примера 6)

45 (4)
2-[2-(4-Аминофенил)-5,6-диметил-4-пиримидинилокси]-N-этил-N-фенилацетамид (соединение примера 165)

50 (5)
2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидинилокси]-N-метил-N-фенилацетамид (соединение примера 144)

55 (6)
2-(5,6-Диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N-фенил-N-пропилацетамид (соединение примера 178)

Соединения [1] по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть введены перорально, парентерально или ректально. Дозу соединений по данному изобретению варьируют в зависимости от вида соединения, способа введения, состояния, возраста пациента и т.д., но обычно используют в интервале 0,01-50 мг/кг/сут, предпочтительно в интервале 0,03-5 мг/кг/сут.

60 Соединения по данному изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции, которую получают смешиванием соединения с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. В качестве фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя можно брать любое обычно

используемое в области фармацевтики соединение, не реагирующее с соединениями по данному изобретению. Подходящими примерами фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя служат, например: лактоза, инозитол, глюкоза, маннитол, декстран, циклодекстрин, сорбитол, крахмал, частично прежелатенизированный крахмал, белый сахар, алюминат метасиликата магния, синтетический силикат алюминия, кристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилкрахмал, карбоксиметилцеллюлоза кальция, ионообменная смола, метилцеллюлоза, желатин, гуммиарабик, гидроксипропилцеллюлоза, слабо замещенная гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, альгиновая кислота, альгинат натрия, маловязкая безводная кремниевая кислота, стеарат магния, тальк, карбоксивиниловый полимер, окись титана, сложный эфир сорбитан-жирной кислоты, лаурилсульфат натрия, глицерин, сложный эфир глицерина и жирной кислоты, очищенный ланолин, глицерожелатин, полисорбат, макрогол, растительное масло, парафин, пропиленгликоль, вода, этанол, полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло (НСО), хлористый натрий, гидроокись натрия, соляная кислота, динатрийгидрофосфат, дигидрофосфат натрия, лимонная кислота, глутаминовая кислота, бензиловый спирт, метил-п-оксибензоат, этил-п-оксибензоат и т.д.

Фармацевтические композиции могут быть представлены, например, в виде таблеток, капсул, гранул, порошков, сиропов, суспензий, суппозиторий, препаратов для инъекций и т.д. Эти препаративные формы получают по стандартной методике. Для получения жидких препаративных форм заявленное соединение растворяют или суспендируют в воде или в другом подходящем растворителе. Таблетки или гранулы покрывают оболочкой также стандартным способом. Для получения инъекций желательно растворять заявленные соединения в воде, но, при необходимости, они могут быть растворены с использованием изотонического или солюбилизирующего агента с дополнительным введением регулятора pH, буфера или консерванта.

Композиции содержат заявленное соединение по крайней мере в количестве 0,01%, предпочтительно 0,1-70%. Кроме того, они могут содержать и другие терапевтически эффективные соединения.

Наилучший вариант воплощения изобретения

Данное изобретение иллюстрируется более подробно приведенными ниже стандартными и рабочими примерами, которые не следует рассматривать как ограничение изобретения.

Для идентификации соединений используют элементарный анализ, масс-спектр, ИК-спектр, ЯМР-спектр и т.д.

В приведенных ниже стандартных рабочих примерах для простоты изложения использованы следующие обозначения:

[Растворитель для перекристаллизации]

A: Этанол

AC: Ацетонитрил

E: Диэтиловый эфир

EA: Этилацетат

HX: н-Гексан

IP: Изопропанол

M: Метанол

Стандартный пример 1

Получение

5,6-диметил-2-фенил-4(3H)-пиримидинона:

10 К смеси этилата натрия (31,3 г) и безводного этанола (200 мл) добавляют бензамидингидрохлорид (23,9 г) при 0-5°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут и добавляют по каплям раствор этил-2-метилацетоацетата (20 г) и безводного этанола (50 мл) при той же температуре. После чего смесь перемешивают при комнатной температуре 30 минут и нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение шести часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток растворяют в воде. Значение pH смеси доводят до 4, добавляя концентрированную соляную кислоту, и смесь перемешивают при этом при 0-5°C. Осадок собирают фильтрацией, промывают водой и диэтиловым эфиром и перекристаллизовывают из этанола, получая заданное соединение (14,3 г), т. пл. 205-207 °C.

Стандартные примеры 2-19

30 Соответствующие исходные соединения обрабатывают тем же способом, что в стандартном примере 1, получая соединения, перечисленные в таблице 10.

Стандартный пример 20

Получение

35 5-нитро-2-фенил-4(3H)-пиримидинона
К смеси метилата натрия (8 г) и безводного этанола (100 мл) добавляют бензамидингидрохлорид (11,7 г) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут и добавляют по каплям раствор неочищенного этил 2-(N,N-диметиламинометил)нитроацетата (14 г), полученного нагреванием до температуры кипения с обратным холодильником смеси этилнитроацетата (10 г) и диметилацетата N,N-диметилформамида (10,7 г) в течение трех часов, и последующей концентрацией смеси при пониженном давлении, в безводном этаноле (50 мл) при той же температуре. После чего смесь перемешивают при комнатной температуре 30 минут и нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и к остатку добавляют воду (150 мл). Значение pH смеси доводят до 4, добавляя концентрированную соляную кислоту, и смесь перемешивают при этом при 0°C. Осадок собирают фильтрацией, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола, получая заданное соединение (7 г), т. пл. 264-266°C.

Стандартный пример 21

Получение

60 4-хлор-5,6-диметил-2-фенилпиримидина:

Смесь

5,6-диметил-2-фенил-4(3H)-пиримидинона (10 г) и оксихлорида фосфора (23 г) перемешивают при 75°C четыре часа. Реакционную смесь концентрируют при

пониженном давлении и остаток растворяют в хлороформе. К смеси добавляют ледяную воду и смесь перемешивают. Смесь нейтрализуют 1н водным раствором гидроокиси натрия и собирают слой хлороформа, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из этанола, получая заданное соединение (10,7 г), т.пл. 120-122°C.

Стандартные примеры 22-40

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу стандартного примера 21, получая соединения, перечисленные в таблице 11.

Стандартный пример 41

Получение

4-хлор-2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохин азолина:

(1) Смесь 4-фторбензоилхлорида (50 г), тиоцианата калия (36,7 г) и безводного толуола (100 мл) нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение шести часов. После охлаждения реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят перегонкой при пониженном давлении, получая 4-фторбензоилизотиоцианат (55 г), т. кип. 92°C/3 мм Hg.

(2) К смеси полученного выше продукта (62 г) и хлороформа (80 мл) добавляют по каплям раствор 1-морфолинциклогексана (28,6 г) и хлороформа (30 мл) при перемешивании, поддерживая при этом температуру смеси 0-5°C. После добавления реакционную смесь перемешивают при 0°C один час и, кроме того, перемешивают при комнатной температуре один час и при нагревании до температуры кипения с обратным холодильником в течение часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:хлороформ) и перекристаллизовывают из этанола, получая 2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-1,3-бизоксазин-4-тион (24 г), т. пл. 148-149°C.

(3) Смесь полученного выше продукта (20 г) и метанола (300 мл) продувают газообразным аммонием в течение 30 минут и перемешивают при 80°C 30 минут. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывают из этанола, получая 2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4(3Н)-хин азолантиона (18 г), т. пл. 198-200°C.

(4) Смесь полученного выше продукта (10 г) и оксихлорида фосфора (30 г) нагревают до температуры кипения с обратным холодильником два часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток растворяют в хлороформе. К смеси добавляют ледяную воду и смесь перемешивают. Собирают слой хлороформа, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение (8,5 г), т. пл. 96-97°C.

Стандартные примеры 42-44

Повторяют способ стандартного примера 41 за тем исключением, что вместо 4-фторбензоилхлорида используют соответствующие исходные соединения.

(Стандартный пример 42)

4-Хлор-2-(2-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидро хиназолин; т. пл. 79-80°C.

(Стандартный пример 43)

4-Хлор-2-(3-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидро хиназолин; т. пл. 94-95°C.

(Стандартный пример 44)

4-Хлор-2-(2,4-дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин; т. пл. 57-58°C.

(Стандартный пример 45)

Получение

2-амино-N,N-дипропилацетамида:

(1) К смеси дипропиламина (5 г), триэтиламина (5 г) и метиленхлорида (50 мл) добавляют по каплям раствор N-фталойлглицилхлорида (11 г) в метиленхлориде (50 мл), поддерживая при этом температуру смеси 0-5°C. После добавления смесь перемешивают при комнатной температуре шесть часов. К реакционной смеси добавляют воду и собирают слой метиленхлорида, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из изопропанола, получая 2-фталимид-N,N-дипропилацетамид (12,5 г), т. пл. 99-100°C.

(2) Смесь полученного выше продукта (12,5), гидразинмоногидрата (4,3 г) и этанола (150 мл) нагревают до температуры кипения с обратным холодильником один час. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и к остатку добавляют хлороформ. Смесь фильтруют и к фильтрату добавляют воду. Собирают слой хлороформа, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая заданное соединение (6,7 г) в виде маслянистого продукта.

Стандартные примеры 46-58

Соответствующие исходные соединения амина обрабатывают по способу стандартного примера 45, получая перечисленные в таблице 12 соединения.

Стандартный пример 59

Получение

2-амино-N-(4-фторфенил)-N-метилацетамида:

(1) Повторяют способ стандартного примера 45-(1) за тем исключением, что используют 4-фторанилин (15 г) вместо дипропиламина. Полученный таким образом продукт чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:хлороформ) и перекристаллизовывают из этанола, получая N-(4-фторфенил)-2-фталимид-ацетамид (19 г), т. пл. 212-214°C.

(2) Полученный выше продукт (18 г) добавляют к смеси гидроксида натрия (60% масло, 3 г) и диметилформамида (100 мл) при 0-5°C и смесь перемешивают при 0°C один час. К смеси добавляют по каплям при той же температуре метилиодид (10 г). После добавления смесь перемешивают при комнатной температуре 8 часов. К реакционной смеси добавляют воду и хлороформ и слой хлороформа собирают, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ) и перекристаллизовывают из этанола, получая N-(4-фторфенил)-N-метил-2-фталимидацетамид (15 г), т. пл. 182-183°C.

(3) Полученный выше продукт (14 г) обрабатывают по способу стандартного примера 45-(2), получая заданное соединение (9,0 г) в виде маслянистого продукта.

Стандартный пример 60

Получение

N-аллил-2-амино-N-фенилацетамида:

Повторяют способ стандартного примера 59 за тем исключением, что используют анилин и аллилбромид вместо 4-фторанилина в стандартном примере 59-(1) и метилиодид в стандартном примере 59-(2), соответственно, получая заданное соединение в виде маслянистого продукта.

Стандартный пример 61

Получение

2-амино-N-циклопропилметил-N-фенилацетамида:

Повторяют способ стандартного примера 59 за тем исключением, что используют анилин и циклопропилметилбромид вместо 4-фторанилина в стандартном примере 59-(1) и метилиодид в стандартном примере 59-(2) соответственно, получая заданное соединение в виде маслянистого продукта.

Стандартные примеры 62-66

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу стандартного примера 59, получая следующие соединения.

(Стандартный пример 62)

2-Амино-N-(4-бромфенил)-N-метилацетамид.

(Стандартный пример 63)

2-Амино-N-(2-хлорфенил)-N-метилацетамид.

(Стандартный пример 64)

2-Амино-N-(3-хлорфенил)-N-метилацетамид.

(Стандартный пример 65)

2-Амино-N-(4-хлорфенил)-N-этилацетамид

(Стандартный пример 66)

2-Амино-N-(4-хлорфенил)-N-пропилацетамид.

Стандартные примеры 67-69

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу стандартного примера 45, получая следующие соединения.

(Стандартный пример 67)

1-Аминоацетил-3,5-диметилпиперидин.

(Стандартный пример 68)

4-Аминоацетил-2,6-диметилморфолин.

(Стандартный пример 69)

1-Аминоацетил-цис-3,5-диметилпиперазин

Стандартный пример 70

Получение

N-(4-хлорфенил)-N-метил-2-метиламинацетамид:

(1) К смеси N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (10 г), 4-хлоранилина (8,8 г), гексафторфосфата бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламин)фосфония (реагент ВОР, 25,7 г) и метиленхлорида (150 мл) добавляют по каплям триэтиламин (5,9 г), поддерживая при этом температуру смеси 0-5°C. После добавления смесь перемешивают при комнатной температуре 8 часов и добавляют воду. Собирают слой метиленхлорида, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:хлороформ) и перекристаллизовывают из диэтилового

эфира, получая 2-[N'-(трет-бутоксикарбонил)-N'-метиламино]-N-(4-хлорфенил)ацетамид, т.пл. 126-128°C.

(2) Полученный выше продукт (12 г) добавляют к смеси гидроксида натрия (60% масло, 3,2 г) и диметилформамида (100 мл) при 0-5°C и смесь перемешивают при 0°C один час, затем добавляют при той же температуре метилиодид (17 г).

После добавления смесь перемешивают при комнатной температуре 8 часов и добавляют воду и хлороформ. Слой хлороформа собирают, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:хлороформ), получая 2-[N'-(трет-бутоксикарбонил)-N'-метиламино]-N-(4-хлорфенил)-N-метилацетамид (11,4 г) в виде маслянистого продукта.

(3) К смеси полученного выше продукта (8,4 г) и метиленхлорида (100 мл) добавляют по каплям трифторуксусную кислоту (20 мл) при 0-5°C. После добавления смесь перемешивают при комнатной температуре три часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и к остатку добавляют воду. Смесь подщелачивают 1N водным раствором гидроксида натрия при перемешивании и охлаждении льдом, затем добавляют хлороформ. Слой хлороформа собирают, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая заданное соединение (4,7 г) в виде маслянистого продукта.

Стандартные примеры 71-73

Соответствующие исходные трет-бутоксикарбонилированные аминокислоты обрабатывают по способу стандартного примера 70, получая следующие соединения в виде маслянистого продукта.

(Стандартный пример 71)

N-(4-Хлорфенил)-N-метил-2-пирролидинкарбоксамид.

(Стандартный пример 72)

N-(4-Хлорфенил)-N-метил-2-пиперидинкарбоксамид.

(Стандартный пример 73)

N-(4-Хлорфенил)-2,3-дигидро-N-метил-1H-индол-2-карбоксамид.

Стандартные примеры 74-80

Соответствующие исходные трет-бутоксикарбонилированные аминокислоты обрабатывают по способу стандартного примера 70-(1), -(3), получая следующие соединения в виде маслянистого продукта.

(Стандартный пример 74)

2-Амино-3-бензилокси-N,N-дипропилпропанамид.

(Стандартный пример 75)

2-Метиламино-N,N-дипропилацетамид.

(Стандартный пример 76)

2-Этиламино-N,N-дипропилацетамид.

(Стандартный пример 77)

2-Метиламино-N-метил-N-фенилацетамид.

(Стандартный пример 78)

2-Этиламино-N-метил-N-фенилацетамид.

(Стандартный пример 79)

N,N-Дипропил-2-пирролидинкарбоксамид.

(Стандартный пример 80)

2,3-Дигидро-N,N-дипропил-1H-индол-2-карбоксамид.

Стандартный пример 81

Получение
2-гидрокси-N,N-дипропилацетамида:
(1) К смеси дипропиламина (5,0 г), триэтиламина (5,5 г) и метиленхлорида (70 мл) добавляют по каплям раствор этилоксалилхлорида (7,4 г) и метиленхлорида (30 мл) при перемешивании, поддерживая температуру смеси -20°C. По окончании добавления смесь перемешивают при 0 °C четыре часа. К реакционной смеси добавляют воду и слой метиленхлорида собирают, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая этил 2-оксо-2-(N,N-дипропиламино)ацетат (9,5 г) в виде маслянистого продукта.
(2) Смесь полученного выше продукта, боргидрида натрия, хлорида лития и безводного тетрагидрофурана перемешивают 30 минут при комнатной температуре и добавляют по каплям безводный этанол, поддерживая температуру смеси при 0-5 °C. После добавления смесь перемешивают при комнатной температуре 12 часов. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, значение pH доводят до pH 5 с помощью 1н соляной кислоты и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют насыщенный раствор соли и хлороформ и слой хлороформа собирают, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая заданное соединение (7,7 г) в виде маслянистого продукта.
Стандартный пример 82
Получение
N,N-дибутил-2-гидроксиацетамида:
Повторяют способ стандартного примера 81 за тем исключением, что используют дибутиламин вместо дипропиламина, и получают заданное соединение в виде маслянистого продукта.
Стандартный пример 83
Получение
2-бром-N,N-дипропилацетамида:
К смеси дипропиламина (10,1 г), триэтиламина (10,1 г) и безводного диэтилового эфира (80 мл) добавляют по каплям раствор хлористого бромацетила (15,8 г) в безводном диэтиловом эфире (40 мл), поддерживая температуру смеси при -40 °C. После добавления температуру постепенно повышают и смесь перемешивают при комнатной температуре один час. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении и чистят перегонкой при пониженном давлении, получая заданное соединение (14 г), т. кип. 100-103°C/1 мм Hg.
Стандартные примеры 84-87
Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу стандартного примера 83, получая следующие соединения.
(Стандартный пример 84)
2-Бром-N,N-дипропилпропанамид; т.кип. 85-87°C/1 мм Hg.
(Стандартный пример 85)
2-Бром-N-(4-хлорфенил)-N-метилацетамид ; т. кип. 52-53°C (перекристаллизация из изопропанола).
(Стандартный пример 86)
2-Бром-N-метил-N-фенилпропанамид; т. кип. 135-145°C/1 мм Hg.
(Стандартный пример 87)

2-Бром-N-этил-N-фенилпропанамид; маслянистый продукт.
Стандартный пример 88
Получение
2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинил-окси)уксусной кислоты:
(1) К смеси гидроксида натрия (60% масло, 1,0 г) и диметилформамида (80 мл) добавляют 5,6-диметил-2-фенил-4(3H)-пиримидинон (5,0 г), поддерживая температуру смеси при 0-5 °C, и смесь перемешивают при 0°C 30 минут. К смеси добавляют по каплям этилбромацетат (4,2 г) при той же температуре. После добавления смесь перемешивают при 80°C в течение трех часов и добавляют ледяную воду и хлороформ. Слой хлороформа собирают фильтрацией, промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ) и перекристаллизовывают из изопропанола, получая 2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)ацетат (6,2 г), т.пл. 90-91°C.
(2) Смесь полученного выше продукта (6,0 г), 1н водного раствора гидроокиси натрия (100 мл) и этанола (50 мл) перемешивают при комнатной температуре 8 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток растворяют в ледяной воде. Значение pH смеси доводят до pH 1 с помощью конц. соляной кислоты и осадок собирают фильтрацией, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола, получая заданное соединение (3,5 г), т. пл. 175-177°C.
Стандартные примеры 89-90
Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу стандартного примера 88 и полученные таким образом продукты перекристаллизовывают из этанола, получая следующие соединения.
(Стандартный пример 89)
2-(5,6,7,8-Тетрагидро-2-фенил-4-хиназолинил-окси)уксусная кислота; т. пл. 155-157°C.
(Стандартный пример 90)
2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4-хиназолинил-окси]уксусная кислота; т. пл. 195-197°C.
Стандартные примеры 91-92
Соответствующие исходные трет-бутоксикарбонилированные аминокислоты обрабатывают по способу стандартного примера 70, получая следующие соединения в виде маслянистого продукта.
(Стандартный пример 91)
2-Метиламино-N-фенил-N-пропилацетамид.
(Стандартный пример 92)
N-Аллил-2-метиламино-N-фенилацетамид.
Стандартные примеры 93-94
Соответствующие исходные трет-бутоксикарбонилированные аминокислоты обрабатывают по способу стандартного примера 70-(1) и -(3), получая следующие соединения в виде маслянистого продукта.
(Стандартный пример 93)
N,N-Диэтил-2-метиламиноацетамид.
(Стандартный пример 94)
N-Этил-2-метиламино-N-фенилацетамид.

Пример 1
Получение
2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N,N-дипропилацетамида:
Смесь
4-хлор-5,6-диметил-2-фенилпиримидина (1,0 г), 2-амино-N,N-дипропилацетамида (0,87 г) и триэтиламина (0,55 г) нагревают до температуры кипения с обратным холодильником при перемешивании при 150 °С в течение трех часов. К реакционной смеси добавляют воду и хлороформ и собирают слой хлороформа, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:хлороформ) и перекристаллизовывают из смеси диэтилового эфира и н-гексана, получая заданный продукт (1,3 г), т. пл. 79-80°С.

Примеры 2-63

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 1, получая соединения, перечисленные в таблице 13.

Примеры 64-68

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 1, получая следующие соединения.

(Пример 64)

N-Циклогексил-N-метил-2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-ацетамид; т. пл. 112-114°С (перекристаллизация из н-гексана).

(Пример 65)

3,5-Диметил-1-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-ацетилпиперидин; т. пл. 97-98°С (перекристаллизация из н-гексана).

(Пример 66)

(а)

2,6-Диметил-4-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-ацетилморфолин; т. пл. 151-152°С (перекристаллизация из изопропанола).

(b)

цис-2,6-Диметил-4-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-ацетилморфолин.

Соединение, полученное в примере 29а, чистят флэш-колоночной хроматографией (элюент; н-гексан:этилацетат = 3:1), менее полярные фракции объединяют, концентрируют при пониженном давлении и перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение, т. пл. 162-163 °С.

(с)

транс-2,6-Диметил-4-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-ацетилморфолин.

Соединение, полученное в примере 29а, чистят флэш-колоночной хроматографией (элюент; н-гексан:этилацетат - 3:1), более полярные фракции объединяют, концентрируют при пониженном давлении и перекристаллизовывают из диэтилового эфира и н-гексана, получая заданное соединение, т. пл. 112-113°С.

(Пример 67)

цис-3,5-Диметил-1-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-ацетилпиперазин; т. пл. 134-137°С (перекристаллизация из смеси диэтилового эфира и н-гексана).

(Пример 68)

4-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино] ацетил-2,6-диметилморфолин; т. пл. 212-214°С (перекристаллизация из изопропанола).

(Пример 69)

Получение

3-гидрокси-2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N, N-дипропилпропанамида:

(1) Смесь

5 4-хлор-5,6-диметил-2-фенилпиримидина (1,8 г), 2-амино-3-бензилокси-N, N-дипропилпропанамида (4,6 г), полученного из N-(трет-бутоксикарбонил)-О-бензилсерина, и триэтиламина (1,7 г) перемешивают при 150 °С 5 часов. Реакционную смесь обрабатывают по способу примера 1, получая 3-бензилокси-2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N,N-дипропилпропанамид (3,5 г) в виде маслянистого продукта.

10 (2) Смесь полученного выше продукта (3,4 г), уксусной кислоты (50 мл), воды (10 мл), этанола (10 мл) и 10% палладия на углероде (0,5 г) перемешивают при 60°С пять часов в атмосфере водорода и реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывают из диэтилового эфира и н-гексана, получая заданное соединение (2,5 г), т. пл. 132-133°С.

Пример 70

Получение

25 2-[метил-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинил)амино]-N,N-дипропилацетамида:

Повторяют способ примера 1 за тем исключением, что используют 2-метиламино-N, N-дипропилацетамид вместо 2-амино-N,N-дипропилацетамида, и к полученному таким образом продукту добавляют солянокислый раствор изопропанола. Выпавшие кристаллы собирают фильтрацией и промывают диэтиловым эфиром, получая гидрохлорид-1/10 гидрат заданного соединения, т. пл. 162-165°С.

Примеры 71-78

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 1, получая соединения, перечисленные в таблице 14.

Пример 79

Получение

N-(4-хлорфенил)-N-метил-1-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинил)-2-пирролидинкарбоксамида:

Повторяют способ примера 1 за тем исключением, что используют N-(4-хлорфенил)-N-метил-2-пирролидинкарбоксамид вместо 2-амино-N,N-дипропилацетамида, и к полученному таким образом продукту добавляют солянокислый раствор диэтилового эфира. Выпавшие кристаллы собирают фильтрацией и промывают диэтиловым эфиром, получая гидрохлорид заданного соединения, т.пл. 119-121°С.

Пример 80

Получение

55 N-(4-хлорфенил)-N-метил-1-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинил)-2-пиперидинкарбоксамида:

Повторяют способ примера 1 за тем исключением, что используют N-(4-Хлорфенил)-N-метил-2-пиперидинкарбоксамид вместо 2-амино-N,N-дипропилацетамида.

Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из смеси диэтилового эфира и н-гексана, получая 1/10 гидрохлорид заданного соединения, т. пл.

149-151°C.

Пример 81

Получение

2,3-дигидро-1-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинил)-N,

N-дипропил-1Н-индол-2-карбоксамида:

Повторяют способ примера 1 за тем исключением, что используют 2,3-дигидро-N, N-дипропил-1Н-индол-2-карбоксамид вместо 2-амино-N,N-дипропилацетамида. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из н-гексана, получая 1/4 гидрат заданного соединения, т. пл. 167-168°C.

Пример 82

Получение

N-(4-хлорфенил)-2,3-дигидро-N-метил-1-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинил)-1Н-индол-2-карбоксамида:

Повторяют способ примера 1 за тем исключением, что используют N-(4-хлорфенил)-2,3-дигидро-N-метил-1Н-индол-2-карбоксамид вместо 2-амино-N, N-дипропилацетамида. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из метанола, получая 1/10 гидроклорид-1/4 гидрат заданного соединения, т. пл. 236-238 °C.

Пример 83

Получение

2-(5-этил-6-метил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N, N-дипропилацетамида:

Повторяют способ примера 1 за тем исключением, что используют 4-хлор-5-этил-6-метил-2-фенилпиримидин вместо

4-хлор-5,6-диметил-2-фенилпиримидина.

Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из смеси диэтилового эфира и н-гексана, получая заданное соединение, т. пл. 83-84°C.

Пример 84

Получение

N-(4-хлорфенил)-2-(5-этил-6-метил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N-метилацетамида:

Повторяют способ примера 1 за тем исключением, что используют 4-хлор-5-этил-6-метил-2-фенилпиримидин и 2-амино-N-(4-хлорфенил)-N-метилацетамид вместо

4-хлор-5,6-диметил-2-фенилпиримидина и 2-амино-N,N-дипропилацетамида, соответственно. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение, т. пл. 142-143°C.

Пример 85.

Получение

2-(6-этил-5-метил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N, N-дипропилацетамида:

Повторяют способ примера 1 за тем исключением, что используют 4-хлор-6-этил-5-метил-2-фенилпиримидин вместо 4-хлор-5,6-диметил-2-фенилпиримидина. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из смеси диэтилового эфира и н-гексана, получая заданное соединение, т. пл. 83-84°C.

Пример 86

Получение

2-(6-изопропил-5-метил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N, N-дипропилацетамида:

Повторяют способ примера 1 за тем

исключением, что используют 4-хлор-6-изопропил-5-метил-2-фенилпиримидин вместо

4-хлор-5,6-диметил-2-фенилпиримидина.

5 Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из смеси диэтилового эфира и н-гексана, получая заданное соединение, т. пл. 98-99°C.

Пример 87

Получение

10 2-(6-метил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N, N-дипропилацетамида:

Повторяют способ примера 1 за тем исключением, что используют 4-хлор-6-метил-2-фенилпиримидин вместо 4-хлор-5,6-диметил-2-фенилпиримидина.

15 Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из диэтилового эфира, получая заданное соединение, т. пл. 107-108°C.

Пример 88

Получение

20 2-(6-метил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N-метил-N-фенилацетамида:

Повторяют способ примера 1 за тем исключением, что используют 4-хлор-6-метил-2-фенилпиримидин и 2-амино-N-метил-N-фенилацетамид вместо 4-хлор-5,6-диметил-2-фенилпиримидина и 2-амино-N, N-дипропилацетамида соответственно. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение, т. пл. 134-136°C.

30 Пример 89

Получение

2-(5-хлор-6-метил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N-метил-N-фенилацетамида:

Смесь

35 2-(6-метил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N-метил-N-фенилацетамида (1,0 г), полученного в примере 88, N-хлорсукцинимид (0,44 г) и уксусной кислоты (15 мл) нагревают при перемешивании и 90°C три часа и концентрируют реакционную смесь при пониженном давлении. К остатку добавляют при перемешивании ледяную воду (30 мл) и осадок собирают фильтрацией, промывают водой и перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение (1,1 г), т. пл. 154-155°C.

45 Пример 90

Получение

2-(5-бром-6-метил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N-метил-N-фенилацетамида:

50 Повторяют способ примера 89 за тем исключением, что используют N-бромсукцинимид вместо N-хлорсукцинимид. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение, т. пл. 160-162°C.

55 Пример 91

Получение

2-(2-фенил-6-трифторметил-4-пиримидиниламино)-N, N-дипропилацетамида:

60 Повторяют способ примера 1 за тем исключением, что используют 4-хлор-6-трифторметил-2-фенилпиримидин вместо 4-хлор-5,6-диметил-2-фенилпиримидина. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение, т. пл.

128-130 °C.

Пример 92

Получение

2-(5-хлор-2-фенил-6-трифторметил-4-пиримидинилиамино)-N, N-дипропилацетамида:

Повторяют методику из примера 89 за тем исключением, что используют 2-(2-фенил-6-трифторметил-4-пиримидиниламино)- N-метил-N-фенилацетамид вместо 2-(6-метил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N-метил-N-фенилацетамида. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение, т. пл. 115-117°C.

Примеры 93-99

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 1, получая соединения, перечисленные в таблице 15.

Получение

3,5-диметил-1-(2,6-дифенил-4-пиримидиниламино) ацетилпиперидина:

Повторяют методику из примера 1 за тем исключением, что используют 4-хлор-2,6-дифенилпиримидин и 1-аминоацетил-3,5-диметилпиперидин вместо 4-хлор-5,6-диметил-2-фенилпиримидина и 2-амино-N,N-дипропилацетамид соответственно. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение, т. пл. 134-135°C.

Пример 101

Получение

2-(2-фенил-4-пиримидиниламино)-N,N-дипропилацетамида:

Повторяют методику из примера 1 за тем исключением, что используют 4-хлор-2-дифенилпиримидин, полученный по способу, описанному в Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 86, 15 (1967), вместо 4-хлор-5,6-диметил-2-фенилпиримидина. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из диэтилового эфира, получая заданное соединение, т. пл. 74-75°C.

Пример 102

Получение

2-(5,6,7,8-тетрагидро-2-фенил-4-хиназолиниламино)-N, N-дипропилацетамида:

Смесь

4-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-2-фенилхиназолина (1,0 г), 2-амино-N, N-дипропилацетамида (0,78 г) и триэтиламина (0,5 г) нагревают до температуры кипения с обратным холодильником при перемешивании при 150 °C в течение трех часов. К реакционной смеси добавляют воду и хлороформ и собирают слой хлороформа, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ) и перекристаллизовывают из смеси диэтилового эфира и н-гексана, получая заданный продукт (1,3 г), т. пл. 87-88°C.

Примеры 103-112

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 102, получая соединения, перечисленные в таблице 16.

Примеры 113-117

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 102, получая соединения, перечисленные в

таблице 17.

Пример 118

Получение

3-гидрокси-2-(5,6,7,8-тетрагидро-2-фенил-4-хиназолиниламино)-N,N-дипропилпропанамид:

5

(1) Повторяют методику из примера 102 за тем исключением, что используют 2-амино-3-бензилокси-N,N-дипропилпропанамид (4,1 г) вместо 2-амино-N,N-дипропилацетамида, получая 3-бензилокси-2-(5,6,7,8-тетрагидро-2-фенил-4-хиназолиниламино)-N, N-дипропилпропанамид (3,4 г) в виде маслянистого продукта.

10

15

(2) Смесь полученного выше продукта (3,0 г), уксусной кислоты (100 мл) и 10% палладия на углеводе (1,0 г) перемешивают при 60°C в течение шести часов в атмосфере водорода и реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и перекристаллизовывают из диэтилового эфира, получая заданное соединение (2,0 г), т.пл. 119-120°C.

20

Примеры 119-120

Вместо 2-амино-N,N-дипропилацетамида соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 102, получая следующие соединения.

25

(Пример 119)

1-(5,6,7,8-Тетрагидро-2-фенил-4-хиназолинил)-N, N-дипропил-

30

2-пирролидинкарбоксамид; т. пл. 123-124°C (перекристаллизация из диэтилового эфира).

(Пример 120)

N-(4-Хлорфенил)-1-(5,6,7,8-тетрагидро-2-фенил-4-хиназолинил)-N-метил-2-пирролидинкарбоксамид-1/4 гидрат; т. пл. 80-82°C (перекристаллизация из н-гексана).

35

Пример 121

Получение

2-(5-нитро-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N, N-дипропилацетамида:

40

Смесь 4-хлор-5-нитро-2-фенилпиримидина (6,0 г), 2-амино-N,N-дипропилацетамида (6,0 г), триэтиламина (5,2 г) и изопропанола нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение шести часов.

45

Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и к остатку добавляют хлороформ и воду. Собирают слой хлороформа, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:хлороформ) и перекристаллизовывают из этанола, получая заданное соединение (8,8 г), т. пл. 142-143°C.

50

Пример 122

Получение

2-(5-амино-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N, N-дипропилацетамида:

55

Смесь

2-(5-нитро-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N,N-дипропилацетамида (1,9 г), полученного в примере 121, этанола (60 мл) и 10% палладия на углеводе (0,2 г) перемешивают при комнатной температуре три часа в атмосфере водорода и реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывают из диэтилового эфира и н-гексана, получая

60

заданное соединение (1,5 г), т. пл. 120-122°C.

Пример 123

Получение

N-метил-2-(5-нитро-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N-фенилацетамида:

Повторяют способ примера 121 за тем исключением, что используют 2-амино-N-метил-N-фенилацетамид (7,3 г) вместо 2-амино-N,N-дипропилацетамида. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из этанола, получая заданное соединение (10,1 г), т. пл. 194-196 °C.

Пример 124

Получение

2-(5-амино-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N-метил-N-фенилацетамида:

2-(5-Нитро-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N-метил-N-фенилацетамид (5,5 г), полученный в примере 123, обрабатывают по способу примера 122 и полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из этанола, что дает 1/4 гидрат заданного соединения (4,8 г), т. пл. 183-184 °C.

Пример 125

Получение

2-(5-ацетиламино-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N-метил-N-фенилацетамида:

Смесь

2-(5-амино-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N-метил-N-фенилацетамида (3,6 г), полученного в примере 124, уксусного ангидрида (10 мл) и пиридина (7 мл) перемешивают при комнатной температуре четыре часа. К реакционной смеси добавляют хлороформ и смесь промывают 1н соляной кислотой, затем промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Слой хлороформа собирают, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ) и перекристаллизовывают из этанола, получая заданное соединение (4,0 г), т. пл. 200-201°C.

Пример 126

Получение

2-(5-этоксикарбонил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N,N-дипропилацетамида:

Повторяют способ примера 1 за тем исключением, что используют 4-хлор-5-этоксикарбонил-2-фенилпиримидин (6,0 г) вместо 4-хлор-5,6-диметил-2-фенилпиримидина. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из н-гексана, получая заданное соединение, т. пл. 45-46 °C.

Пример 127

Получение

2-(5-гидроксиметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N,N-дипропилацетамида:

К смеси

2-(5-этоксикарбонил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N,N-дипропилацетамида (3,0 г), полученного в примере 126, боргидрида натрия (0,6 г), хлорида лития (0,7 г) и тетрагидрофурана (20 мл) добавляют по каплям безводный этанол (30 мл) при 0-5 °C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре пять часов, значение pH доводят до pH 5 с помощью 1н соляной кислоты и концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют раствор соли и хлороформ, собирают слой хлороформа,

сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ) и перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение (2,0 г), т. пл. 167-168°C.

Пример 128

Получение

2-[2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4-хиназолинилокси]-N,N-дипропилацетамида:

К смеси

2-гидрокси-N,N-дипропилацетамида (1,8 г) и диметилформамида (20 мл) добавляют гидрид натрия (60% масло, 0,5 г) при 0-5 °C, и смесь перемешивают при 0°C один час. К реакционной смеси при той же температуре добавляют 4-хлор-2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохин азолин (2,0 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре четыре часа. К смеси добавляют хлороформ и ледяную воду и собирают слой хлороформа, промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ) и перекристаллизовывают из смеси диэтилового эфира и н-гексана, получая заданное соединение (2,2 г), т. пл. 95-96°C.

Примеры 129-135

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 128, получая соединения, перечисленные в таблице 18.

Пример 136

Получение

2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N,N-дипропилацетамида:

К смеси

5,6-диметил-2-фенил-4-(3H)-пиримидинона (1,5 г) и диметилформамида (20 мл) добавляют гидрид натрия (60% масло, 0,3 г) при 0-5°C, и смесь перемешивают при 0°C один час. К реакционной смеси при той же температуре добавляют 2-бром-N,N-дипропилацетамид (1,67 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре два часа. К реакционной смеси добавляют хлороформ и ледяную воду и собирают слой хлороформа, промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: хлороформ) и перекристаллизовывают из н-гексана, получая заданное соединение (2,2 г), т. пл. 88-89°C.

Примеры 137-163

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 136, получая соединения, перечисленные в таблице 19.

Пример 164

Получение

N-этил-2-[5,6-диметил-2-(4-нитрофенил)-4-пиримидинилокси]-N-фенилацетамида:

Повторяют способ примера 136 за тем исключением, что используют 5,6-диметил-2-(4-нитрофенил)-4-(3H)-пиримидинон и 2-бром-N-этил-N-фенилацетамид вместо

5,6-диметил-2-фенил-4-(3Н)-пиримидинона и 2-бром-N,N-дипропилацетамида соответственно. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из ацетонитрила, получая заданное соединение, т. пл. 189-190°C.

Пример 165

Получение

2-[2-(4-аминофенил)-5,6-диметил-4-пиримидинилокси]-N-этил-N-фенилацетамида:

Смесь

2-[5,6-диметил-2-(4-нитрофенил)-4-пиримидинилокси]-N-этил-N-фенилацетамида (2,3 г), полученного в примере 164, 5% палладия на углеороде (0,4 г), этанола (30 мл) и хлороформа (10 мл) перемешивают при комнатной температуре три часа в атмосфере водорода и реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывают из ацетонитрила, получая 1/10 гидрат заданного соединения (2,1 г), т. пл. 183-185°C.

Пример 166

Получение

2-(6-метил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N,N-дипропилацетамида:

Повторяют способ примера 136 за тем исключением, что используют 6-метил-2-фенил-4-(3Н)-пиримидинон вместо 5,6-диметил-2-фенил-4-(3Н)-пиримидинона. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из н-гексана, получая заданное соединение, т. пл. 68-69°C.

Пример 167

Получение

2-(5-хлор-6-метил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N,N-дипропилацетамида:

2-(6-Метил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N,N-дипропилацетамид, полученный по способу примера 166, обрабатывают по способу примера 89 и продукт перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение, т. пл. 90-91°C.

Пример 168

Получение

2-(5-бром-6-метил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N,N-дипропилацетамида:

2-(6-Метил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N,N-дипропилацетамид, полученный по способу примера 166, обрабатывают по способу примера 90 и продукт перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение, т. пл. 107-108 °C.

Пример 169

Получение

2-(5,6,7,8-тетрагидро-2-фенил-4-хиназолиноокси)-N,N-дипропилпропанамида:

Повторяют способ примера 136 за тем исключением, что используют 5,6,7,8-тетрагидро-2-фенил-4-(3Н)-хиназолин и 2-бром-N,N-дипропилпропанамида вместо 5,6-диметил-2-фенил-4-(3Н)-пиримидинона и 2-бром-N,N-дипропилацетамида соответственно. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из н-гексана, получая заданное соединение, т. пл. 73-74°C.

Пример 170

Получение

3,5-диметил-1-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси) ацетилпиперидина:

К смеси

2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)укусной кислоты (1,2 г),

3,5-диметилпиперидина (0,7 г), гексафторфосфата

бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония (реагент ВОР; 2,26 г) и диметилформамида (20 мл) добавляют триэтиламин (0,52 г) при 0-5°C, и смесь перемешивают при комнатной температуре шесть часов. К реакционной смеси добавляют хлороформ и ледяную воду и собирают слой хлороформа, промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:хлороформ) и перекристаллизовывают из н-гексана, получая заданное соединение (1,4 г), т. пл. 100-101°C.

Примеры 171-173

Вместо 3,5-диметилпиперидина соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 170, получая следующие соединения.

(Пример 171)

2,6-Диметил-4-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)ацетилморфолин; т. пл. 123-124°C (перекристаллизация из изопропанола).

(Пример 172)

3,5-Диметил-1-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси) ацетилпиперазин-1/4 гидрат; т. пл. 107-110°C (перекристаллизация из смеси диэтилового эфира и н-гексана).

(Пример 173)

2,3-Дигидро-1-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-ацетил-1Н-индол; т. пл. 210-212°C (перекристаллизация из ацетонитрила).

Примеры 174-188

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 170, получая соединения, перечисленные в таблице 20.

Пример 189

Получение

2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N-фенилацетамида:

Повторяют способ примера 170 за тем исключением, что используют анилин вместо 3,5-диметилпиперидина. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение, т. пл. 212-213°C.

Пример 190

Получение

N-циклопропилметил-2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N-фенилацетамида:

К смеси

2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N-фенилацетамида (1,5 г), полученного в примере 189, и диметилформамида (30 мл) добавляют гидрид натрия (60% масло, 0,2 г) при 0-5°C, и смесь перемешивают при той же температуре добавляют

циклопропилметилбромид (0,67 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре два часа. К реакционному раствору добавляют хлороформ и ледяную воду и собирают слой хлороформа, промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия. Слой хлороформа концентрируют при пониженном давлении и остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:хлороформ) и

перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение (1,56 г), т. пл. 119-121°C.

Пример 191

Получение

N-аллил-2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N-фенилацетамида:

Повторяют способ примера 190 за тем исключением, что используют аллилбромид вместо пропилметилбромида. Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из изопропанола, получая заданное соединение, т. пл. 129-131 °C.

Примеры 192-196

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 170, получая следующие соединения.

(Пример 192)

1-(5,6,7,8-Тетрагидро-2-фенил-4-хиназолинилокси)-ацетил- 3,5-диметилпиперидин; т. пл. 134-135°C (перекристаллизация из диэтилового эфира).

(Пример 193)

4-(5,6,7,8-Тетрагидро-2-фенил-4-хиназолинилокси)-ацетил- 2,6-диметилморфолин; т. пл. 161-163°C (перекристаллизация из изопропанола).

(Пример 194)

1-(5,6,7,8-Тетрагидро-2-фенил-4-хиназолинилокси)ацетил-цис-3,5-диметилпиперазин-1/4 гидрат; т. пл. 150-151°C (перекристаллизация из диэтилового эфира).

(Пример 195)

4-[2-(4-Хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4-хиназолинилокси] ацетил-2,6-диметилморфолин; т. пл. 171-173 °C (перекристаллизация из изопропанола).

(Пример 196)

1-[2-(4-Хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4-хиназолинилокси] ацетил-цис-3,5-диметилпиперазин-9/10 гидрохлорид; т. пл. 265-268°C (перекристаллизация из этанола).

Пример 197

Получение

цис-3,5-диметил-1-[5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинил]-2-пирролидинилкарбонил]пиперазина:

(1) Повторяют способ примера 1 за тем исключением, что используют гидрохлорид пролинбензилового эфира (4,0 г) вместо 2-амино-N,N-дипропилацетамида.

Полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из изопропанола, получая

1-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинил)-2-пирролидинкарбоновую кислоту (4,0 г), т. пл. 90-92°C.

(2) Смесь полученного выше продукта (3,8 г), этанола (100 мл) и 10% палладия на углеороде (1,0 г) перемешивают при комнатной температуре 8 часов в атмосфере водорода и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и перекристаллизовывают из изопропанола, получая

N-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинил)пролин (2,5 г), т. пл. 228-231°C.

(3) К смеси полученного выше продукта (1,2 г), цис-3,5-диметилпиперазина (0,6 г), реагента ВОР (1,97 г) и диметилформамида (30 мл) добавляют триэтиламин (0,52 г) при

0-5°C и смесь перемешивают при комнатной температуре пять часов. К реакционной смеси добавляют хлороформ и ледяную воду и собирают слой хлороформа, промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток чистят колоночной хроматографией на силикагеле (элюент:хлороформ) и

перекристаллизовывают из диэтилового эфира, получая 1/2-гидрат заданного соединения (1,4 г), т. пл. 160-162°C.

Примеры 198-204

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 1, получая соединения, перечисленные в таблице 21.

Пример 205

Получение

1-[2-(4-хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидинил]

-N-(4-хлорфенил)-N-метил-2-пирролидинкарбониксамида:

Соответствующие исходные соединения обрабатывают по способу примера 1 и полученный таким образом продукт перекристаллизовывают из изопропанола, получая указанное в заглавии соединение, т. пл. 131-133°C.

Препаративная форма 1: - Получение таблеток:

2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидинил-амино] -N-метил-N-фенилацетамид - 1 г
Лактоза - 84 г

Кукурузный крахмал - 30 г

Кристаллическая целлюлоза - 25 г

Гидроксипропилцеллюлоза - 3 г

Маловязкая безводная кремневая кислота - 0,7 г

Стеарат магния - 1,3 г

Указанные выше компоненты соединяют и перемешивают по стандартной методике, смесь гранулируют и затем таблеттируют, получая 1000 таблеток (по 145 мг каждая).

Препаративная форма 2: - Получение таблеток:

2-[5,6-Диметил-2-(4-трифторметилфенил)-4-пиримидиниламино] -N,

N-дипропилацетамид - 25 г

Лактоза - 70 г

Кукурузный крахмал - 20 г

Кристаллическая целлюлоза - 25 г

Гидроксипропилцеллюлоза - 3 г

Маловязкая безводная кремневая кислота - 0,7 г

Стеарат магния - 1,3 г

Указанные выше компоненты соединяют и перемешивают по стандартной методике, смесь гранулируют и затем таблеттируют, получая 1000 таблеток (по 145 мг каждая)

Препаративная форма 3: - Получение капсул:

2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидинил-амино]-N-дипропилацетамид - 2 г

Лактоза - 165 г

Кукурузный крахмал - 25 г

Гидроксипропилцеллюлоза - 3,5 г

Маловязкая безводная кремневая кислота - 1,8 г

Стеарат магния - 2,7 г

Указанные выше компоненты соединяют и перемешивают по стандартной методике, смесь гранулируют и заполняют в капсулы, получая 1000 капсул (по 200 мг каждая).

Препаративная форма 4: - Получение порошка:

N-(4-Хлорфенил)-N-метил-2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)ацетамид - 10 г

Лактоза - 960 г

Гидроксипропилцеллюлоза - 25 г

Маловязкая безводная кремневая кислота - 5 г

Указанные выше компоненты смешивают, получая порошкообразный препарат.

Препаративная форма 5: - Получение препарата для инъекций

2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидинил-амино]-N-метил-N-фенилацетамид - 10 г

Этанол - 200 г

НСО-60 - 2 г

Лимонная кислота - 10 г

Сорбитол - 50 г

Гидроокись натрия - q.s.

Дистиллированная вода для инъекции - q.s.

Всего - 2000 мл

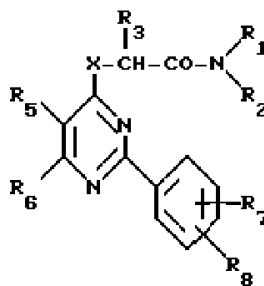
2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино]-N-метил-N-фенилацетамид растворяют в смеси этанола и НСО-60 и затем добавляют нужное количество воды для инъекции, после чего добавляют лимонную кислоту и сорбитол. Величину pH смеси доводят до pH 4,5 с помощью гидроокиси натрия и регулируют общее количество смеси добавлением дистиллированной воды для инъекции. Полученный таким образом раствор фильтруют на мембранном фильтре (0,22 мкм), фильтрат заполняют в ампулы (емкостью 2 мл) и ампулы стерилизуют при 121°C в течение 20 минут.

Промышленная применимость

Как указано выше, данные соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли проявляют селективное и значительное сродство к $BZ\omega_3$ -рецептору периферического типа, а также обладают высокой фармакологической активностью, такой как анксиолитическая активность, противозипелитическая активность и т.д., в тестах на животных, и поэтому они полезны в профилактике или лечении нарушений центральной нервной системы, таких как болезни, связанные с проявлением страха (невроз, нарушения соматоформ, другие анксиолитические расстройства), депрессии, эпилепсии и т.д. или нарушений циркуляторных органов, таких как стенокардия, гипертензия и т.д. Кроме того, предполагается, что данные соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли кислотного присоединения могут быть полезны в профилактике или лечении иммуноневрологических нарушений, таких как множественный склероз, и иммуновоспалительных нарушений, таких как ревматоидный артрит.

Формула изобретения:

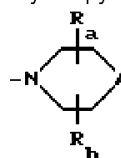
1. Производные ацетамида формулы I



где X представляет -O- или -NR₄-;

R₁ представляет атом водорода, низшую алкильную группу, низшую алкенильную группу или циклоалкилнизшую алкильную группу;

R₂ представляет низшую алкильную группу; C₃-C₇-циклоалкильную группу, фенильную группу, фенильную группу, замещенную атомом галогена или низшей алкоксигруппой, или фенилнизшую алкильную группу, или, необязательно, R₁ и R₂ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу формулы



где A представляет простую связь, -CH₂-, -O- или -NH-;

R_a и R_b являются одинаковыми или различными и каждый представляет атом водорода или низшую алкильную группу; или, когда A представляет простую связь, а R_a и R_b находятся, соответственно, в положении 2 и положении 3, атомы углерода в положении 2 и в положении 3 и R_a и R_b могут, необязательно, объединяться с образованием фенильного кольца;

R₃ представляет атом водорода, низшую алкильную группу или гидроксинизшую алкильную группу;

R₄ представляет атом водорода или низшую алкильную группу или R₃ и R₄ могут, необязательно, объединяться с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, с образованием пирролидинового, пиперидинового или 2,3-дигидро-1H-индольного кольца;

R₅ представляет атом водорода, низшую алкильную группу, гидроксинизшую алкильную группу, атом галогена, аминогруппу, низшую алканоиламиногруппу, нитрогруппу или низшую алкоксикарбонильную группу;

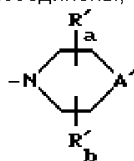
R₆ представляет атом водорода, низшую алкильную группу, трифторметильную группу или фенильную группу или R₅ и R₆ могут, необязательно, объединяться, образуя -(CH₂)_n (n равно 3, 4, 5 или 6);

R₇ представляет атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, низшую алкоксигруппу, трифторметильную группу, аминогруппу или нитрогруппу;

R₈ представляет атом водорода или атом галогена, или его фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль.

2. Соединение по п.1, где R₁ и R₂ являются одинаковыми или различными и

каждый из них представляет низшую алкильную группу, или R_1 представляет низшую алкильную группу, низшую алкенильную группу или циклоалкилнизшую алкильную группу и R_2 представляет фенильную группу или фенильную группу, замещенную атомом галогена или низшей алкоксигруппой; или, необязательно, R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют группу формулы



где A' представляет $-CH_2-$ или $-O-$;

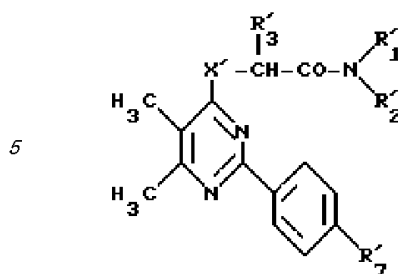
R_a и R_b являются одинаковыми или различными, и каждый представляет низшую алкильную группу;

R_5 представляет атом водорода, низшую алкильную группу, гидроксинизшую алкильную группу, атом галогена, аминогруппу, низшую алканоиламиногруппу, нитрогруппу или низшую алкоксикарбонильную группу.

3. Соединение по п.1, где R_1 и R_2 являются одинаковыми или различными и каждый из них обозначает метил, этил, пропил, изопропил или бутил, или R_1 представляет метил, этил, пропил, изопропил, бутил, аллил или циклопропилметил и R_2 представляет фенильную группу или фенильную группу, замещенную атомом галогена или метоксигруппой, R_3 представляет атом водорода, R_5 представляет атом водорода, метил, этил или гидроксиметил, R_6 представляет метил или фенил или R_5 и R_6 могут, необязательно, объединяться, образуя $-(CH_2)_4-$, R_7 представляет атом водорода, атом галогена, C_1 - C_3 -алкоксигруппу, трифторметильную группу, амино- или нитрогруппу, R_8 представляет атом водорода.

4. Соединение по п.3, где X представляет $-O-$ или $-NR_4'-$, R_1 и R_2 являются одинаковыми или различными и каждый из них обозначает метил, этил, пропил, изопропил или бутил, или R_1 представляет метил, этил, пропил, аллил или циклопропилметил и R_2 представляет фенильную группу, галогенфенил или метоксифенил, R_3 представляет атом водорода, R_4' представляет атом водорода, метил или этил, или R_3 и R_4' могут, необязательно, объединяться вместе с атомом углерода и атомом азота, к которым они присоединены, образуя пирролидиновое кольцо или 2,3-дигидро-1Н-индольное кольцо, R_7 представляет атом водорода, атом галогена, метоксигруппу, трифторметильную группу, аминогруппу или нитрогруппу, а R_8 обозначает атом водорода.

5. Производное ацетамида формулы I'



где X' представляет $-O-$ или $NR_4''-$;

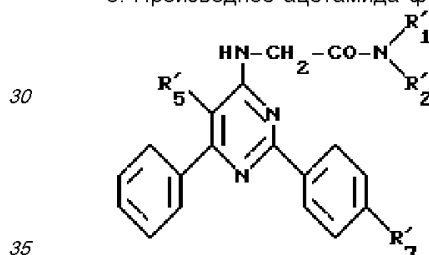
R_1' и R_2' оба представляют этил или пропил или же R_1' представляет метил, этил, пропил, аллил или циклопропилметил, а R_2' представляет фенильную группу, или 4-галогенфенил, или 4-метоксифенил; R_3' представляет атом водорода; R_4'' представляет атом водорода, метил или этил;

R_7' представляет атом водорода, атом галогена, метоксигруппу, трифторметильную группу, аминогруппу или нитрогруппу, или его фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль.

6. Соединение по п.5, где X' представляет $-NH-$.

7. Соединение по п.5, где X' представляет $-O-$.

8. Производное ацетамида формулы I''



где R_1' и R_2' оба представляют этил или пропил или R_1' представляет метил, этил, пропил, аллил или циклопропилметил;

R_2' представляет фенильную группу, или 4-галогенфенил, или 4-метоксифенил;

R_5' представляет атом водорода, метил или этил;

R_7' представляет атом водорода, атом галогена, метоксигруппу, трифторметильную группу, аминогруппу или нитрогруппу, или его фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль.

9. Соединение по п.1, которое выбирают из следующих соединений:

2-[2-(4-хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино]-N,N-диэтилацетамид;

N-(4-хлорфенил)-N-метил-2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)ацетамид;

2-[2-(4-хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино]

-N-(4-фторфенил)-N-метилацетамид;

2-[2-(4-хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино]-N,N-дипропилацетамид;

2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидиниламино)-N-фенил-N-пропилацетамид и

2-[2-(4-хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино] -N-этил-N-фенилацетамид;

или его фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль.

10. Соединение по п.1, которые выбирают из следующих соединений:

2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N,N-дипропилацетамид;

2-(2,6-дифенил-4-пиримидиниламино)-N,N-

дипропилацетамид;

2-[5,6-диметил-2-(4-трифторметилфенил)-4-пиримидиниламино]-N,N-дипропилацетамид ;

N-этил-2-[5,6-диметил-2-(4-аминофенил)-4-пиримидинилокси]-N-фенилацетамид;

2-[2-(4-хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидинилокси]-N-метил-N-фенилацетамид и 2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N-фенил-N-пропилацетамид,

или его фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль.

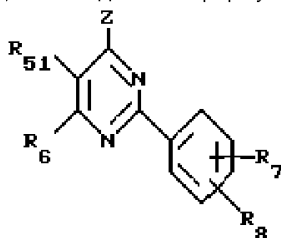
11.

2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино]-N-(4-метоксифенил)-N-метилацетамид или его фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль.

12.

2-[2-(4-Хлорфенил)-5,6-диметил-4-пиримидиниламино]-N-метил-N-фенилацетамид или его фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль.

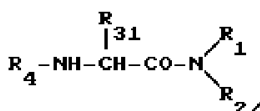
13. Способ получения производного ацетамида формулы I по п.1, где X представляет -NR₄-, или его фармацевтически приемлемой кислотнo-аддитивной соли, отличающийся тем, что соединение формулы II



где Z представляет уходящий атом или уходящую группу;

R₅₁ имеет те же значения, которые определены в п.1 для R₅, за исключением того, что гидроксинизшая алкильная группа и аминогруппа являются защищенными;

R₆, R₇ и R₈ имеют те же значения, которые определены в п.1, взаимодействует с соединением формулы III

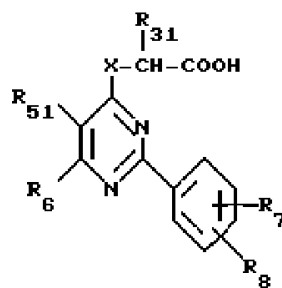


где R₃₁ представляет атом водорода, низшую алкильную группу или защищенную гидроксинизшую алкильную группу;

R₁, R₂ и R₃ имеют те же значения, которые определены в п.1,

с последующим, при необходимости, удалением защитных групп из продукта и, если это необходимо, превращением полученного соединения в его фармацевтически приемлемую кислотнo-аддитивную соль.

14. Способ получения производного ацетамида формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемой кислотнo-аддитивной соли, отличающийся тем, что соединение формулы VIII



где X, R₆, R₇ и R₈ имеют те же значения, которые определены в п.1;

R₃₁ и R₅₁ имеют те же значения, которые определены в п.13,

или его реакционноспособное производное взаимодействует с соединением формулы IX



где R₁ и R₂ имеют те же значения, которые определены в п.1,

с последующим, при необходимости, удалением защитных групп из продукта и, если это необходимо, превращением полученного таким образом соединения в его фармацевтически приемлемую кислотнo-аддитивную соль.

15. Фармацевтическая композиция, обладающая анксиолитической активностью, содержащая активный ингредиент и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента содержит эффективное количество производного ацетамида или его фармацевтически приемлемой кислотнo-аддитивной соли по п.1.

16. Средство, обладающее действием связывания (BZ)-рецептора периферического типа, пригодное для лечения иммуновоспалительных заболеваний, содержащее активный ингредиент и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, отличающееся тем, что в качестве активного ингредиента содержит эффективное количество производного ацетамида или его фармацевтически приемлемой кислотнo-аддитивной соли по п.1.

17. Средство по п.16, отличающееся тем, что в качестве активного ингредиента используют одно из следующих соединений:

2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N,N-дипропилацетамид;

2-(2,6-дифенил-4-пиримидиниламино)-N,N-дипропилацетамид;

2-[5,6-диметил-2-(4-трифторметилфенил)-4-пиримидиниламино]-N,N-дипропилацетамид;

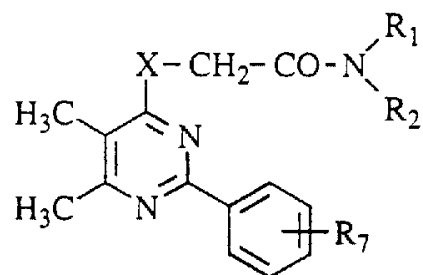
2-[2-(4-аминофенил)-5,6-диметил-4-пиримидинилокси]-N-этил-N-фенилацетамид;

2-[2-(4-хлорофенил)-5,6-диметил-4-пиримидинилокси]-N-метил-N-фенилацетамид;

2-(5,6-диметил-2-фенил-4-пиримидинилокси)-N-фенил-N-пропилацетамид,

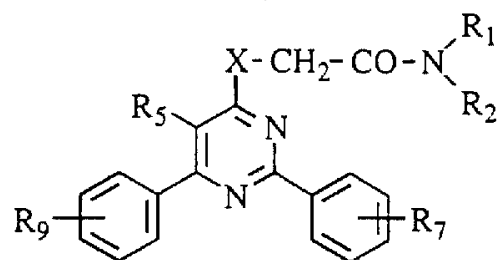
или его фармацевтически приемлемую кислотнo-аддитивную соль.

Таблица 1



R ₁	R ₂	R ₇	X	R ₁	R ₂	R ₇	X
Me	Ph-2-F	H	NH	Bu	Bu	4-OMe	NH
Me	Ph-2-Br	H	NH	Me	Ph-3-F	4-OMe	NH
				Et	Ph-4-F	4-OMe	NH
i-Pr	i-Pr	4-Cl	NH	Pr	Pr	4-OH	NH
Me	Ph-2-Cl	4-Cl	NH	Me	Ph	4-NH ₂	NH
Me	Ph-3-F	4-Cl	NH				
Et	Ph-4-Cl	4-Cl	NH	Bu	Bu	H	NMe
Et	Ph-4-F	4-Cl	NH	Me	Ph-4-Cl	4-F	NMe
				Me	Ph-4-F	4-Cl	NMe
Pr	Pr	2-Br	NH	Pr	Pr	H	NEt
Pr	Pr	4-Br	NH	Pr	Pr	4-F	NEt
Bu	Bu	4-Br	NH	Me	Ph	4-Cl	NPr
Me	Ph	4-Br	NH				
Me	Ph	4-Br	NH	Pr	Pr	4-NH ₂	O
Et	Ph-4-Cl	4-Br	NH	i-Pr	i-Pr	4-Cl	O
				Bu	Bu	4-Cl	O
Pr	Pr	3-F	NH	Me	Ph	4-NH ₂	O
Me	Ph	2-F	NH	Me	Ph-4-Cl	3-F	O
Me	Ph-2-Cl	4-F	NH	Me	Ph-2-F	4-Cl	O
Me	Ph-3-Cl	4-F	NH	Et	Ph-4-Cl	H	O
Me	Ph-2-F	4-F	NH	Et	Ph-4-Cl	4-F	O
Et	Ph-4-F	4-F	NH	Et	Ph-4-F	4-Cl	O

Таблица 2



R ₁	R ₂	R ₅	R ₉	R ₇	X
Et	Et	H	H	4-Cl	NH
Pr	Pr	H	H	4-F	NH
Pr	Pr	H	H	2-F	NH
i-Pr	i-Pr	H	H	H	NH
Bu	Bu	H	H	H	NH
Bu	Bu	H	H	4-F	NH
Me	Ph	H	H	4-F	NH
Me	Ph	H	H	3-Cl	NH
Me	Ph-4-Cl	H	H	4-Cl	NH
Me	Ph-2-Cl	H	H	4-F	NH
Me	Ph-4-F	H	H	4-Cl	NH
Me	Ph-2-F	H	H	4-F	NH
Et	Ph	H	H	4-Cl	NH
Et	Ph-4-Cl	H	H	H	NH
Pr	Pr	Me	H	4-F	NH
i-Pr	i-Pr	Me	H	4-Cl	NH
Bu	Bu	Me	H	4-F	NH
Me	Ph	Me	H	4-Cl	NH
Me	Ph-4-Cl	Me	H	H	NH
Me	Ph-4-Cl	Me	H	4-F	NH
Me	Ph-4-F	Me	H	4-Cl	NH
Et	Ph	Me	H	H	NH
Et	Ph	Me	H	4-Cl	NH

RU 2160256 C2

RU 2160256 C2

Таблица 2(продолж.)

R ₁	R ₂	R ₅	R ₉	R ₇	X
Pr	Pr	H	4-Cl	4-F	NH
Bu	Bu	H	4-NO ₂	4-F	NH
Me	Ph-4-Cl	H	2-Me	H	NH
Pr	Pr	Me	4-Cl	4-F	NH
Bu	Bu	Me	4-NO ₂	4-F	NH
Me	Ph-4-Cl	Me	2-Me	H	NH
Et	Et	H	H	3-Cl	O
Pr	Pr	H	H	4-Cl	O
i-Pr	i-Pr	H	H	4-F	O
Bu	Bu	H	H	4-Cl	O
Me	Ph	H	H	4-Cl	O
Me	Ph-4-Cl	H	H	4-F	O
Et	Ph	H	H	2-Cl	O
Et	Ph-4-Cl	H	H	H	O
Et	Et	Me	H	4-Cl	O
Pr	Pr	Me	H	H	O
Pr	Pr	Me	H	4-Cl	O
i-Pr	i-Pr	Me	H	3-F	O
Bu	Bu	Me	H	2-Cl	O
Me	Ph-4-Cl	Me	H	4-F	O
Et	Ph	Me	H	4-Cl	O
Et	Ph-4-Cl	Me	H	H	O
Pr	Pr	H	4-Cl	H	O
Me	Ph-4-Cl	H	4-NO ₂	4-F	O
Pr	Pr	Me	4-F	4-Cl	O
Me	Ph	Me	4-OMe	4-F	O

RU 2160256 C2

RU 2160256 C2

Таблица 3

R ₁	R ₂	n	R ₇	X
Pr	Pr	3	4-Cl	NH
Pr	Pr	5	2-F	NH
Pr	Pr	3	4-F	O
Pr	Pr	5	H	O
Me	Ph	3	H	NH
Me	Ph	5	4-F	NH
Me	Ph-4-Cl	6	4-Cl	NH
Me	Ph-4-Cl	3	4-F	O
Me	Ph-4-F	5	H	O
Me	Ph-4-F	6	4-Cl	O

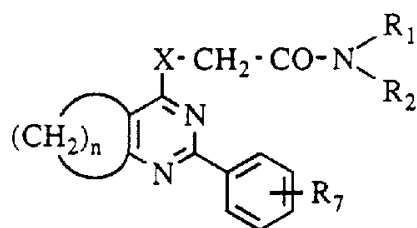


Таблица 4

R ₁	R ₂	R ₅	R ₆	R ₁	R ₂	R ₅	R ₆
Me	Ph	-CH ₂ CH ₂ OH	H	Pr	Pr	Pr	Me
Pr	Pr	-CH ₂ OCH ₂ Ph	H	Pr	Pr	-CH ₂ OH	Me
Pr	Pr	-CH ₂ OAc	H	Pr	Pr	-CH ₂ CH=CH ₂	Me
Pr	Pr	-CH ₂ OCOPh	H	Me	Ph	Me	Et
Me	Ph	-CH ₂ OMe	H	Me	Ph	Et	Et
Me	Ph	-NHMe	H	Me	Ph	Pr	Pr
Me	Ph	-NEt ₂	H	Me	Ph	Me	CF ₃
Me	Ph	-CH ₂ NH ₂	H				
Me	Ph	-CONH ₂	H				
Pr	Pr	-CONHMe	H				
Pr	Pr	-CONEt ₂	H				
Me	Ph	-COOH	H				
Me	Ph	-COOEt	H				
Me	Ph	-COOCH ₂ Ph	H				
Pr	Pr	-CH ₂ COOH	H				
Pr	Pr	-CH ₂ COOEt	H				

Таблица 5

Испытуемое соединение	ω_3 IC ₅₀ (нМ)	Испытуемое соединение	ω_3 IC ₅₀ (нМ)
1*	3,10	61	9,80
2	0,97	65	1,66
4	4,36	68	2,19
5	1,28	69	2,75
6	0,23	70	1,12
10	0,70	76	1,33
15	3,86	79	0,87
16	4,00	80	29,8
17	1,97	81	6,90
22	3,26	82	12,9
23	1,76	83	5,02
25	1,93	84	2,04
26	0,28	85	0,18
27	0,11	91	5,3
29	0,85	92	3,7
35	1,51	93	4,10
36	1,44	97	2,27
37	1,66	102	3,31
41	2,53	103	2,90
42	2,15	104	3,44
44	4,98	105	4,18
45	0,70	106	4,24
47	0,16	107	4,23
49	0,23	108	1,21
51	0,32	109	2,09
52	29,5	110	1,99
57	5,39	111	2,05
58	1,62	112	2,34
59	4,82	118	1,07
60	4,84	119	1,45

Продолжение табл. 5

Испытуемое соединение	ω_3 IC ₅₀ (нМ)	Испытуемое соединение	ω_3 IC ₅₀ (нМ)
120	1,63	160	4,30
121	12,0	161	1,05
124	5,35	162	1,19
127	4,35	163	2,64
128	0,79	164	0,29
130	1,31	165	5,07
131	0,89	166	5,40
132	2,14	167	0,79
133	2,20	168	0,99
134	3,07	169	1,15
135	3,17	170	0,99
136	0,34	171	1,56
137	0,93	173	16,8
138	0,53	175	1,90
139	0,38	178	0,57
141	0,11	179	4,30
142	0,08	180	1,65
143	1,40	181	1,61
144	0,31	182	4,57
145	1,60	183	8,75
147	0,52	184	0,82
149	1,14	186	2,39
151	0,58	187	9,71
155	0,76	188	5,24
156	4,96	190	4,00
158	4,07	195	2,00
159	2,00		

* Соединение примера 1 (далее – соединения соответствующих Примеров)

Таблица 6

Испытуемое соединение	Анксиолитическое действие MED (мг/кг)	Испытуемое соединение	Анксиолитическое действие MED (мг/кг)
1*	0.3	31	0.3
2	0.01	35	0.1
6	0.3	36	0.3
9	0.3	37	0.1
10	1.0	42	< 0.01
16	0.1	45	0.1
21	0.1	52	0.1
22	0.3	136	0.3
23	0.01	139	0.1
29	0.03	150	0.3

* Соединение Примера 1 (далее – соединения соответствующих примеров)

Таблица 7

Испытываемое соединение	Противо изониазидное действие ED ₂₅ (мг/кг)	Испытуемое соединение	Противо изониазидное действие ED ₂₅ (мг/кг)
1*	82.2	44	22.4
2	65.6	45	9.60
4	51.2	47	7.62
5	15.1	48	7.67
9	25.5	50	27.3
10	36.9	52	23.5
11	47.5	53	11.3
12	31.8	58	11.8
17	45.7	59	14.8
21	72.1	60	2.14
22	50.3	61	17.7
23	40.8	65	31.1
25	62.1	66a	51.2
29	67.5	66b	72.4
35	85.7	79	43.8
36	54.2	83	70.2
37	61.9	171	76.4
42	58.7		

*: Соединение Примера 1 (далее – соединения соответствующих примеров)

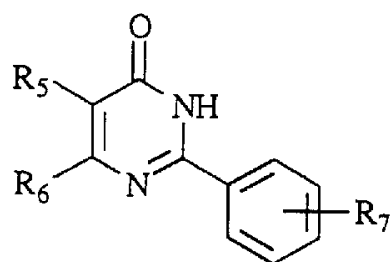
Таблица 8

Балл	Симптомы
0	Нет изменений
1	Эритема и припухлость одного межфалангового сустава пальцев четырех лап
2	Эритема и припухлость двух или более межфаланговых суставов или относительно увеличенные суставы запястья, лодыжки и т.д.
3	Большое опухание и эритема
4	Достижение максимального уровня опухания всей лапы

Таблица 9

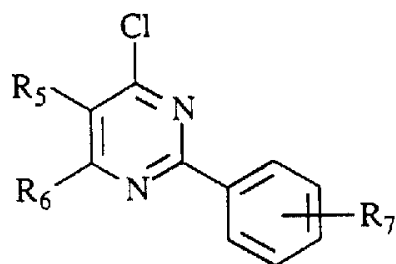
Балл	Симптомы
0	Нет изменений
1	Эритема и припухлость одного или более межфаланговых суставов лапы
2	Эритема и опухание двух или более крупных суставов, простирающихся по задней части лапы, в дополнение к эритеме и опуханию одного или более суставов лапы
3	Сильная эритема и опухание всей лапы

Таблица 10



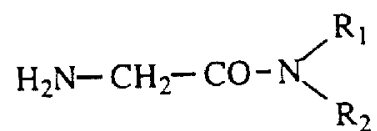
Стандарт ный пример	R ₅	R ₆	R ₇	М.р. (°C)	Р-тель для пе- рекрист.
2	Me	Me	4-Cl	258-260	M
3	Me	Me	3-Cl	251-252	A
4	Me	Me	4-F	266-268	M
5	Me	Me	4-OMe	233-235	M
6	Me	Me	4-CF ₃	265-267	M
7	Me	Me	4-NO ₂	>300	M
8	Me	Et	H	195-197	M
9	Me	i-Pr	H	230-232	M
10	Et	Me	H	159-161	A
11	H	Me	H	212-214	A
12	H	CF ₃	H	228-230	A
13	H	Ph	H	281-284	A
14	H	Ph	4-Cl	>300	M
15	Me	Ph	H	250-252	M
16	Me	Ph	4-Cl	293-295	M
17	-(CH ₂) ₄ -		H	223-225	A
18	-(CH ₂) ₄ -		4-Cl	290-292	M
19	COOEt	H	H	237-238	A

Таблица 11



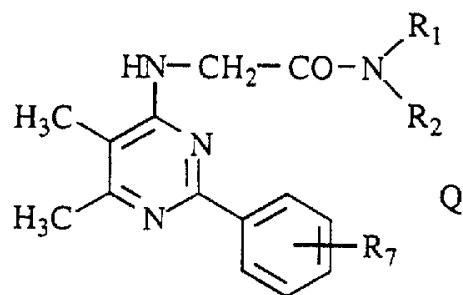
Стандарт ный пример	R ₅	R ₆	R ₇	Т. пл. (C°)	Р-тель для пе- рекрисст.
22	Me	Me	4-Cl	122-124	IP
23	Me	Me	3-Cl	96-97	A
24	Me	Me	4-F	138-139	IP
25	Me	Me	4-OMe	106-108	IP
26	Me	Me	4-CF ₃	70-71	IP
27	Me	Me	4-NO ₂	157-158	A
28	Me	Et	H	87-88	IP
29	Me	i-Pr	H	83-84	IP
30	Et	Me	H	57-58	IP
31	H	Me	H	62-63	IP
32	H	CF ₃	H	45-46	IP
33	H	Ph	H	99-100	IP
34	H	Ph	4-Cl	125-126	IP
35	Me	Ph	H	116-117	IP
36	Me	Ph	4-Cl	127-128	IP
37	-(CH ₂) ₄ -		H	100-101	IP
38	-(CH ₂) ₄ -		4-Cl	114-115	IP
39	NO ₂	H	H	160-161	A
40	COOEt	H	H	39-40	HX

Таблица 12



Стандартный пример	R ₁	R ₂
46	Me	Me
47	Et	Et
48	i-Pr	i-Pr
49	Bu	Bu
50	Me	i-Bu
51	Et	Pr
52	H	Ph
53	Me	Ph
54	Et	Ph
55	Bu	Ph
56	Pr	Ph
57	Me	Ph-4-Cl
58	Me	Ph-4-OMe

Таблица 13



Пр.	R ₁	R ₂	R ₇	Q	Т.пл (°C)	Р-тель для перекр.
2	Pr	Pr	4-Cl		74-75	E-HX
3	Pr	Pr	3-Cl		101-103	IP
4	Pr	Pr	4-F		70-71	E-HX
5	Pr	Pr	4-OMe		83-85	IP
6	Pr	Pr	4-CF ₃		83-85	HX-EA
7	Pr	Pr	4-NO ₂		135-137	IP
8	Me	Me	H		174-175	IP
9	Et	Et	H		113-114	E-HX
10	Et	Et	4-Cl		152-153	IP
11	Et	Et	4-F		139-140	IP
12	Et	Et	4-OMe		130-132	IP
13	i-Pr	i-Pr	H		171-172	IP
14	Bu	Bu	H		46-47	HX
15	Bu	Bu	4-Cl		52-53	HX
16	Bu	Bu	4-F		45-46	HX
17	Et	Pr	H		69-71	E-HX
18	Et	Pr	4-Cl		103-104	HX
19	Et	Pr	4-F		85-86	HX
20	Et	Pr	4-OMe		89-90	HX
21	Me	i-Bu	H		100-102	E-HX
22	Me	Ph	H		145-146	IP
23	Me	Ph	4-Cl		150-152	IP
24	Me	Ph	3-Cl		149-151	IP

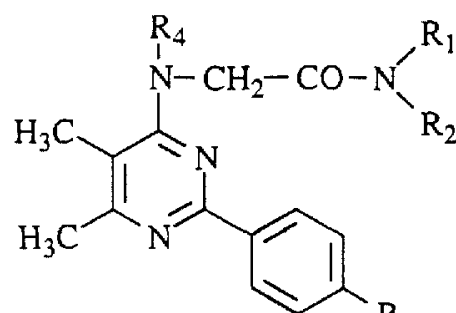
Таблица 13(продолж.)

Пр.	R ₁	R ₂	R ₇	Q	t,пл(°C)	Р-тель для перекр.
25	Me	Ph	4-F	1/4 H ₂ O	146-148	IP
26	Me	Ph	4-OMe		173-174	IP
27	Me	Ph	4-CF ₃		192-194	IP
28	Me	Ph	4-NO ₂		199-201	AC
29	Me	Ph-4-Cl	H		165-166	IP
30	Me	Ph-2-Cl	H		137-138	IP
31	Me	Ph-3-Cl	H		129-130	IP
32	Me	Ph-4-Cl	4-Cl		170-171	IP
33	Me	Ph-4-Cl	4-F		174-175	IP
34	Me	Ph-4-Cl	4-OMe		157-158	IP
35	Me	Ph-4-F	H		140-142	A
36	Me	Ph-4-F	4-Cl		163-164	A
37	Me	Ph-4-Br	H		183-184	A
38	Me	Ph-4-Br	4-Cl		176-177	IP
39	Me	Ph-4-Br	4-F		184-185	IP
40	Me	Ph-4-Br	4-OMe		168-169	IP
41	Me	Ph-4-OMe	H		166-167	A
42	Me	Ph-4-OMe	4-Cl		173-174	A
43	Me	Ph-4-OMe	4-F		172-173	IP
44	Et	Ph	H		138-139	E
45	Et	Ph	4-Cl		142-143	IP
46	Et	Ph	3-Cl		135-137	IP
47	Et	Ph	4-F		132-133	IP
48	Et	Ph	4-OMe		133-134	IP
49	Et	Ph	4-CF ₃		166-167	IP
50	Et	Ph	4-NO ₂		180-182	AC
51	Et	Ph-4-Cl	H		194-196	A
52	Pr	Ph	H		148-149	IP

Таблица 13(продолж.)

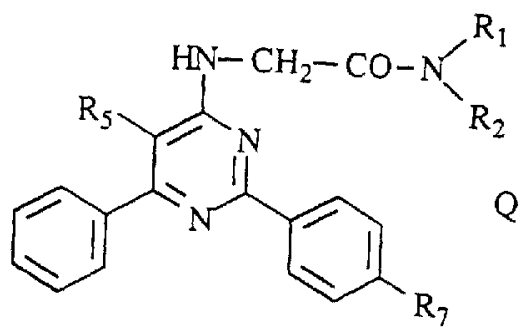
Пр.	R ₁	R ₂	R ₇	Q	Т.пл.(°C)	Р-тель для перекр.
53	Pr	Ph	4-Cl		174-175	A
54	Pr	Ph	4-F		164-165	IP
55	Pr	Ph	4-OMe		125-126	IP
56	Pr	Ph-4-Cl	H		167-169	A
57	Bu	Ph	H		134-135	IP
58	-CH ₂ CH=CH ₂	Ph	H		125-126	IP
59	-CH ₂ CH=CH ₂	Ph	4-Cl		151-152	A
60	-CH ₂ CH=CH ₂	Ph	4-OMe		118-119	IP
61	-CH ₂ - 	Ph	H		105-106	E-HX
62	-CH ₂ - 	Ph	4-Cl		157-158	A
63	H	Ph	H		155-156	E

Таблица 14



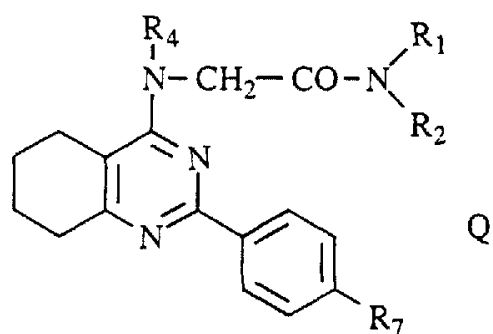
Пример	R ₁	R ₂	R ₄	R ₇	Т.пл. °C	Р-тель для перекр.
71	Pr	Pr	Et	Cl	85-86	HX
72	Pr	Pr	Et	OMe	111-112	HX
73	Me	Ph	Me	H	117-119	IP
74	Me	Ph	Me	F	140-141	IP
75	Me	Ph	Me	OMe	151-152	IP
76	Me	Ph-4-Cl	Me	H	114-115	IP
77	Me	Ph	Et	H	107-108	HX
78	Me	Ph	Et	Cl	100-101	HX

Таблица 15



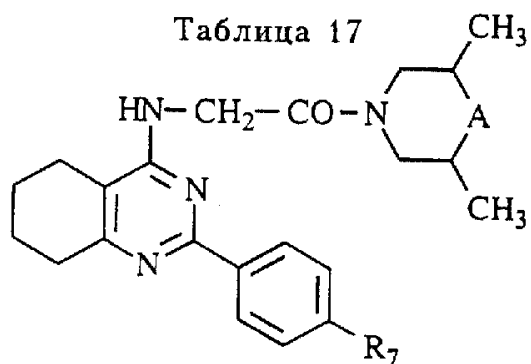
Пример	R ₁	R ₂	R ₅	R ₇	Q	Т. пл. (°C)	Р-тель для перекр.
93	Pr	Pr	H	H		102-103	Е-НХ
94	Pr	Pr	H	Cl		146-148	IP
95	Me	Ph	H	Cl	1/10 HCl	180-181	A
96	Me	Ph-4-Cl	H	H	1/4 H ₂ O	157-158	IP
97	Pr	Pr	Me	H		139-140	IP
98	Pr	Pr	Me	Cl		129-130	IP
99	Me	Ph	Me	H		146-147	IP

Таблица 16



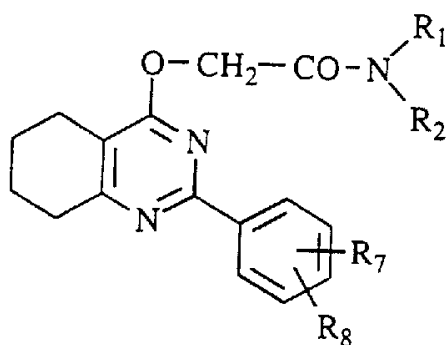
Пример	R ₁	R ₂	R ₄	R ₇	Q	Т. пл. (°C)	Р-тель для перекр.
103	Pr	Pr	H	F		88-89	HX
104	Pr	Pr	H	Cl		98-99	E-HX
105	Bu	Bu	H	H		71-72	HX
106	Bu	Bu	H	F		65-66	HX
107	Bu	Bu	H	Cl		83-84	HX
108	Me	Ph-4-Cl	H	H		225- 227	M
109	Me	Ph-4-Cl	H	Cl		177-178	IP
110	Pr	Pr	Me	H	HCl, 3/4 H ₂ O	154-156	IP
111	Me	Ph-4-Cl	Me	H	1/10 HCl	176-177	IP
112	Me	Ph-4-Cl	Me	F		139-140	IP

Таблица 17



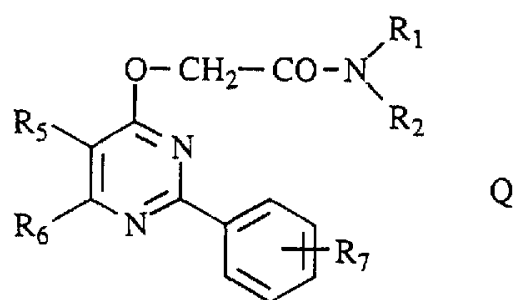
Пример	A	R ₇	Т. пл. (°C)	Р-тель для перекр.
113	O	H	164-165	IP
114	O	F	212-214	A
115	O	Cl	225-227	A
116	NH	H	178-179	IP
117	NH	F	195-197	IP

Таблица 18



Пример	R ₁	R ₂	R ₇	R ₈	Т.пл. (°C)	Р-тель для перекр.
129	Pr	Pr	2-Cl	H	75-76	HX
130	Pr	Pr	3-Cl	H	100-101	HX
131	Pr	Pr	4-Cl	H	119-120	IP
132	Pr	Pr	2-F	4-F	93-94	HX
133	Bu	Bu	H	H	84-85	HX
134	Bu	Bu	4-F	H	90-91	HX
135	Bu	Bu	4-Cl	H	105-106	IP

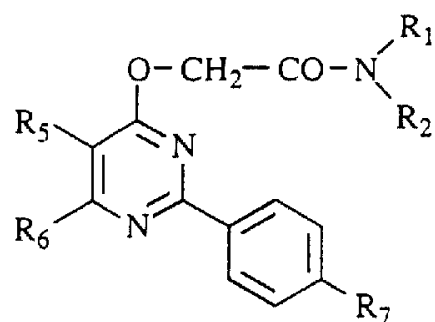
Таблица 19



Пр.	R ₅	R ₆	R ₁	R ₂	R ₇	Q	Т, пл. (°С)	Р - тель для пе- рекр.
137	Me	Me	Pr	Pr	4-Cl		128-130	E-HX
138	Me	Me	Pr	Pr	4-F		131-133	A
139	Me	Me	Pr	Pr	4-OMe		87-88	HX

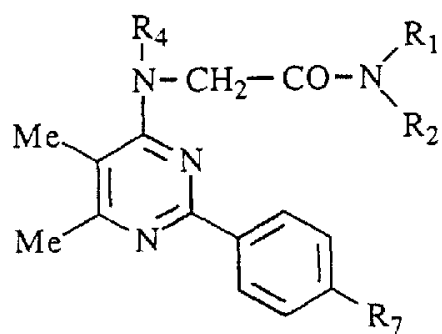
Пр.	R ₅	R ₆	R ₁	R ₂	R ₇	Q	Т. пл. (°C)	Р-тель для перекр.
140	Me	Me	Pr	Pr	3-Cl		82-84	E-HX
141	Me	Me	Pr	Pr	4-CF ₃		109-111	HX
142	Me	Me	Pr	Pr	4-NO ₂		157-159	M
143	Me	Me	Me	Ph	H		138-139	IP
144	Me	Me	Me	Ph	4-Cl		159-161	A
145	Me	Me	Me	Ph	3-Cl		170-173	IP
146	Me	Me	Me	Ph	4-OMe		157-159	IP
147	Me	Me	Me	Ph	4-CF ₃		159-161	IP
148	Me	Me	Me	Ph	4-NO ₂		179-181	AC
149	Me	Me	Me	Ph-4-Cl	H		168-170	IP
150	Me	Me	Me	Ph-4-Cl	4-OMe		142-143	A
151	Me	Me	Et	Ph	H		130-132	IP
152	Me	Me	Et	Ph	4-Cl		170-171	A
153	Me	Me	Et	Ph	3-Cl		151-153	IP
154	Me	Me	Et	Ph	4-F		156-158	IP
155	Me	Me	Et	Ph	4-CF ₃		148-150	IP
156	Et	Me	Me	Ph-4-Cl	H		100-101	E-HX
157	Me	Et	Pr	Pr	H		62-63	HX
158	H	Ph	Pr	Pr	H		82-83	E
159	Me	Ph	Pr	Pr	H		78-79	HX
160	H	CF ₃	Pr	Pr	H		109-110	IP
161	-(CH ₂) ₄ -		Pr	Pr	H		92-93	E-HX
162	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph-4-Cl	H		140-141	IP
163	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph-4-Cl	4-Cl	1/4 H ₂ O	200-202	A

Таблица 20



Пример	R ₅	R ₆	R ₁	R ₂	R ₇	Т. пл. (°C)	Р-тель для перекр.
174	Me	Me	Me	Me	H	128-129	IP
175	Me	Me	Et	Et	H	88-90	E-HX
176	Me	Me	Et	Et	Cl	148-149	IP
177	Me	Me	Bu	Bu	H	99-100	E-HX
178	Me	Me	Pr	Ph	H	151-152	IP
179	-(CH ₂) ₄ -		Et	Et	H	100-101	E-HX
180	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph	H	135-137	IP
181	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph	Cl	148-150	IP
182	-(CH ₂) ₄ -		Pr	Ph	H	158-160	IP
183	-(CH ₂) ₄ -		H	Ph-4-F	H	178-179	M
184	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph-4-F	H	164-165	IP
185	-(CH ₂) ₄ -		H	Ph-4-Cl	H	179-180	A
186	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph-2-Cl	H	165-166	A
187	-(CH ₂) ₄ -		Me	Ph-3-Cl	H	180-182	A
188	-(CH ₂) ₄ -		Me	CH ₂ Ph	H	91-92	E

Таблица 21



Пример	R ₁	R ₂	R ₄	R ₇	Т.пл. (°C)	Р-тель для перекр.
198	Et	Et	Me	Cl	131-132	IP
199	Pr	Pr	Me	Cl	84-86	HX
200*	Me	Ph	Me	Cl	139-140	IP
201	Et	Ph	Me	Cl	102-103	HX
202	Pr	Ph	Me	Cl	103-104	HX
203	-CH ₂ CH=CH ₂	Ph	Me	Cl	107-108	HX
204	H	Ph	H	Cl	205-206	A

*: 1/4 Гидрат