

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 103754 A
6(51) C 07 D 513/10



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

C 07 D 277/42

A 61 K 31/425

C 07 D 417/12

C 07 D 513/04

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 103754

(22) Заявено на 24.09.99

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 9705428 (32) 15.03.97 (33) GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 6 на 30.06.2000

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT
LUDWIGSHAFEN (DE)

(72) Изобретател(и):

Sharon Crawford Cheetham
Frank Kerrigan
Colin Gerhart Jones, Nottingham (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Правда Георгиева Бойкова,
1000 София, ул. "Хан Аспарух" 26

(86) № и дата на РСТ заявка:

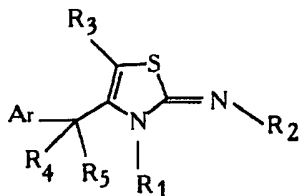
РСТ/EP98/01358, 09.03.98

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO98/41528, 24.09.98

(54) ЗАМЕСТЕНИ 4-АРИЛМЕТИЛЕН-2-ИМИНО-2,3-ДИХИДРОТИАЗОЛИ, ТЕХНИ ПРОИЗВОДНИ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ ВЪВ ФАРМАЦИЯТА

(57) Съединенията, включително техните фармацевтично приемливи соли под формата на индивидуални енантиомери, рацемати или други смеси от енантиомери, имат обща формула



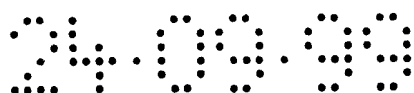
в която Ar е фенил, нафтил или бензо[b]тиофенил, всеки от които може в даден случай да бъде заместен; R₁ и R₂ могат да бъдат еднакви или различни и означават независимо един от друг H, алкилова група с 1 до 6 въглеродни атома, алкенилова група с 3 до 6 въглеродни атома, циклоалкилова група с 3 до 7 въглеродни атома, циклоалкилметилова група, пръстенът на която е с 3 до 7 въглеродни атома, арил или хетероарилова група, в даден случай заместена, арилалкил или хетероарилалкилова група, в даден случай заместена или R₁ и R₂ образуват алкиленова верига, заместена в даден случай с една или повече алкилови групи с 1 до 3 въглеродни атома, така че заедно с атомите, към които те са присъединени, могат да образуват 5- или 6-членен пръстен, R₃ е H, арил или хетероарилова група, в даден случай заместена, арилметилова група в даден случай заместена, или алкоксиалкилова група с 3 до 6 въглеродни атома и R₄ и R₅ могат да бъдат еднакви

BG 103754 A

103754

или различни и независимо един от друг означават алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома, или R_4 и R_5 заедно с атома, към който са присъединени, образуват циклоалкилов пръстен, съдържащ 3 до 6 въглеродни атома. Изобретението се отнася и до методи за получаване на посочените съединения, до състави, които ги съдържат, и до тяхното използване за лечение на депресия, потиснатост, паркинсонизъм, неврологич-ни заболявания и като невропротективно средство.

17 претенции



895.99-ПБ

ЗАМЕСТЕНИ 4-АРИЛМЕТИЛЕН-2-ИМИНО-2,3-ДИХИДРО-
ТИАЗОЛИ, ТЕХНИ ПРОИЗВОДНИ И ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ ВЪВ
ФАРМАЦИЯТА

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до заместени 4-арилметилен-2-имино-2,3-дихидротиазоли, които инхибират повторното невронно свързване на 5-хидрокситриптамин и/или норадреналин и/или допамин, до метод за получаването им, до фармацевтични състави, които ги съдържат и до използването им за лечение на депресия, потиснатост, паркинсонизъм, пълнота, смущения в мисловната дейност, припадъци, неврологични заболявания, като епилепсия и като невропротективни средства за предпазване от състояния като напр. удар. Изобретението включва нови арилалкил- или арилциклоалкилдихидроимидазо[2,1-b]тиазоли, арилалкил- и арилциклоалкилдихидро-5-H-тиазоло[3,2-a]пиримидини и арилалкил- и арилциклоалкилдихидротиазолни производни.

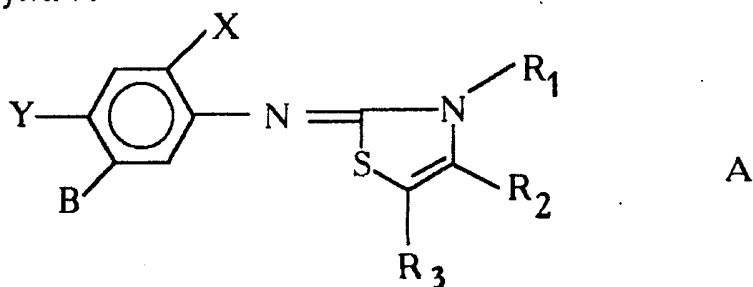
Предшествуващо състояние на техниката

Sharpe C.J. и Shadbolt R.S. описват някои дихидроимидазо[2,1-b]тиазоли с активност като антидепресанти в *Journal of Medicinal Chemistry*, 1971, Vol. 14, No. 10, стр. 977-982. Обаче в документа се твърди също, че тези съединения общо взето са по-малко активни и по-токсични от имидазолините, описани в същия

документ. Съединенията съгласно настоящето изобретение не са разкрити или подсказани в този документ.

В патент РСТ/ЕР 96/02676 са описани заместени бензо[b]тиофен-3-илдихидроимидазо[2,1-b]тиазоли, бензо[b]тиофен-3-илдихидро-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидини, бензо[b]фуран-3-илдихидроимидазо[2,1-b]тиазоли и бензо[b]фуран-3-илдихидро-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидини, които проявяват активност като 5-НТ_{1А}-рецептори и инхибират невронното повторно свързване на 5-хидрокситриптамин и/или норадреналин. Твърди се, че тези съединения са полезни за лечение на заболявания на централната нервна система. Съединенията съгласно настоящето изобретение не са разкрити, нито се насочва към тях в този документ.

В патент ЕР 683,160 са описани между другото иминотиазолини с формула А

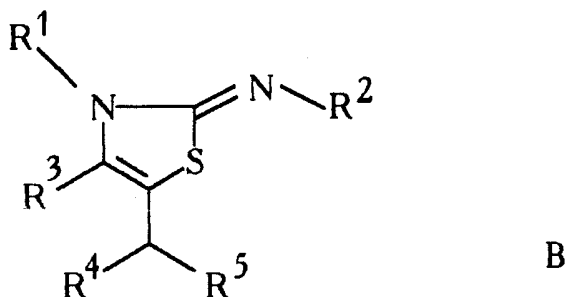


в която между другото

R₁ е C₁-C₆-(халоген)алкил, R₂ е C₁-C₆-(халоген)алкил, C₇-C₁₇-аралкил, който може да бъде заместен с една или повече C₁-C₃-(халоген)алкилни групи, C₁-C₃-(халоген)алкокси групи или халогенни атоми, арил, който може да бъде заместен; R₃ е водород, C₁-C₆-(халоген)алкил или група с формула CO₂R₆; X е водород, хлор или флуор; Y е хлор, флуор, бром, нитро или циано; R₆ е водород или C₁-C₃-(халоген)алкил; B е нитро или група с обща формула SR₄ или OR₄; R₄ е C₁-C₆-(халоген)алкил, C₃-C₆-(халоген)алкенил; където терминът (халоген) използван в

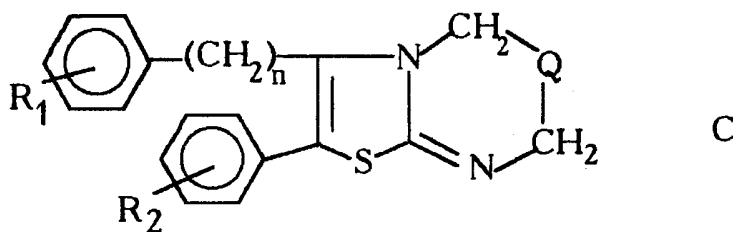
наименованията на посочените по-горе заместители означава, че те могат да бъдат заместени с един или повече халогенни атоми; които съединения са хербициди.

В EP 600,489 е описан метод за получаване на съединения с формула В



в която R¹ е в даден случай заместен алкил, в даден случай заместен циклоалкил, в даден случай заместен арил или в даден случай заместен хетероарил; R² е водород, в даден случай заместен алкил, в даден случай заместен циклоалкил, в даден случай заместен арил и R³, R⁴ и R⁵ са еднакви или различни, всеки от които означава водород, в даден случай заместен алкил или в даден случай заместен арил.

В патент US 4,374,248 са описани 2,3-дизаместени тиазоло-[3,2-а]дизациклени производни с формула С



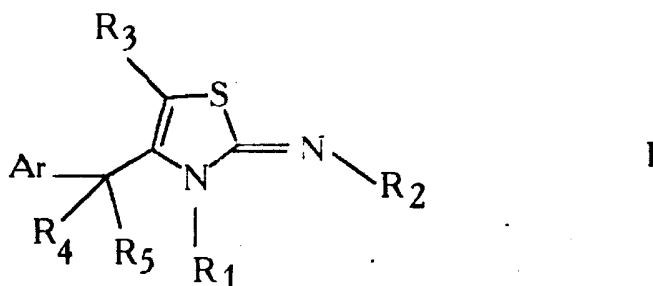
в която R₁ е водород, флуоро, хлоро, бромо, алкил с до 3 въглеродни атома или диметиламино; R₂ е водород, флуоро, хлоро, бромо или алкил с до 3 въглеродни атома, n е нула, едно или две и Q е дивалентна група с формула -CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂-CH₂-, които са диуретици.

В патент US 4,325,955 са описани 3-бензхидрилтиазоло[3,2-а][1,3]дизаациклени производни, които са диуретици.

Някои циклични 2-иминотиазоли са описани в J. Chem. Soc. 1995, 2943-2948 и в J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1989, 643-648.

Техническа същност на изобретението

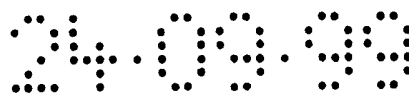
Настоящото изобретение се отнася до съединения с формула I



включително и до техни фармацевтично приемливи соли под формата на индивидуални енантиомери, рацемати или други смеси от енантиомери,

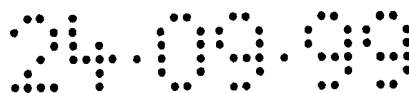
в която:

Ar е фенил, нафтил или бензо[b]тиофенил, всеки от които може в даден случай да бъде заместен с един или повече заместители, избрани от а) халоген, б) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, с) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, d) алкилтио група с 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, е) фенокси група, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, f) фенил, в даден случай заместен с един или повече халогенни атоми;



R_1 и R_2 могат да бъдат еднакви или различни и означават независимо един от друг а) H, б) алкилова група с 1 до 6 въглеродни атоми, с) алкенилова група с 3 до 6 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, д) циклоалкилова група с 3 до 7 въглеродни атоми, е) циклоалкил-метилова група, пръстенът на която е с 3 до 7 въглеродни атоми, ф) арил или хетероарилова група, в даден случай заместена с един или повече заместители, избрани от i) халоген, ii) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iii) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iv) алкилтио група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, г) арилалкил или хетероарилалкилова група, в която алкиловата верига съдържа 1 до 3 въглеродни атома и в която ариловата или хетероариловата група може в даден случай да бъде заместена с един или повече заместители, избрани от i) халоген, ii) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iii) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iv) алкилтио група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, или R_1 и R_2 образуват алкиленова верига, заместена с една или повече алкилови групи с 1 до 3 въглеродни атоми, така че заедно с атомите, към които те са присъединени могат да образуват 5- или 6-членен пръстен,

R_3 е а) H, б) арил или хетероарилова група, в даден случай заместена с един или повече заместители, избрани от i) халоген, ii) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай

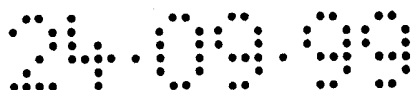


заместена с един или повече халогенни атоми, iii) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iv) алкилтио група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, с) арилметилова група, в която ариловата група може в даден случай да бъде заместена с един или повече заместители, избрани от i) халоген, ii) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iii) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iv) алкилтио група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, или d) алкоксиалкилова група с 3 до 6 въглеродни атоми и

R_4 и R_5 могат да бъдат еднакви или различни и независимо един от друг означават алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома, или R_4 и R_5 заедно с атома, към който са присъединени образуват циклоалкилов пръстен, съдържащ 3 до 6 въглеродни атома.

Трябва да се разбира, че терминът халоген, както се използва тук, включва флуоро, хлоро, бром и йодо. Също така трябва да се разбира, че в алкиловата, алкилтио и алкокси групите, алкиловите групи с повече от два въглеродни атома могат да бъдат с права или разклонена въглеродна верига.

Терминът арил както се използва тук означава фенил или нафтил, за предпочитане фенил. Терминът хетероарил както се използва тук означава арил, в който един или повече въглеродни атома са заместени с хетероатом, като N, S или O, и фурил и тиенил. За предпочитане хетероарил означава фурил, пиридил или тиенил.



Предпочитани съединения с формула I са тези, в които Ag е нафтил, бензо[b]тиофенил или фенил, в даден случай заместен с един или повече заместители, избрани от халоген, алкилтио група, съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, или фенокси група. По-предпочитани съединения с формула I са тези, в които Ag е нафтил, бензо[b]тиофенил или фенил, в даден случай заместен с един или повече заместители, избрани от хлоро, бромо, метилтио или фенокси група. Най-предпочитани са съединенията, в които Ag означава 2-нафтил, бензо[b]тиофен-2-ил, 4-хлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 4-бромфенил или 4-метилтиофенил.

Предпочитани съединения с формула I са тези, в които R₁ и R₂ могат да бъдат еднакви или различни и означават независимо един от друг а) H, б) алкилова група с 1 до 4 въглеродни атома, с) алкенилова група с 3 до 4 въглеродни атома, d) циклоалкилова група с 3 до 5 въглеродни атома, е) циклоалкилметилова група с 3 до 5 въглеродни атома, f) арил или хетероарилова група, в даден случай заместена с един или повече заместители, избрани от i) халоген, ii) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iii) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, g) арилалкил или хетероарилалкилова група, в която алкиловата верига съдържа 1 или 2 въглеродни атома и в която ариловата или хетероариловата група може в даден случай да бъде заместена с един или повече заместители, избрани от халоген или алкокси група с 1 до 3 въглеродни атома, или R₁ и R₂ образуват алкиленова верига, така че заедно с атомите, към които те са присъединени образуват 5- или 6-членен пръстен, в даден случай заместен с една или повече метилови групи.



По-предпочитани са съединения в които R_1 и R_2 означават а) алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми, б) алил, с) циклопентил, д) циклопропилметил, е) арилова група, в даден случай заместена с един или повече заместители, избрани от i) халоген, ii) метил, iii) трифлуорметил, iv) етоксид, f) арилалкил или хетероарилалкилова група, в която алкиловата верига съдържа 1 или 2 въглеродни атома и в която ариловата или хетероариловата група може в даден случай да бъде заместена с един или повече заместители, избрани от халоген или метокси, или R_1 и R_2 образуват алкиленова верига, така че заедно с атомите, към които те са присъединени образуват 5- или 6-членен пръстен, в даден случай заместен с една или повече метилови групи.

За предпочитане R_1 и R_2 са метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, алил, циклопропилметил, бензил, 4-флуоробензил, пирид-3-илметил, фурфурил, фенетил или 2-(3,4-диметоксифенил)етил; или R_1 и R_2 образуват алкиленова верига, така че заедно с атомите, към които те са присъединени образуват 5- или 6-членен пръстен, в даден случай заместен с една или повече метилови групи.

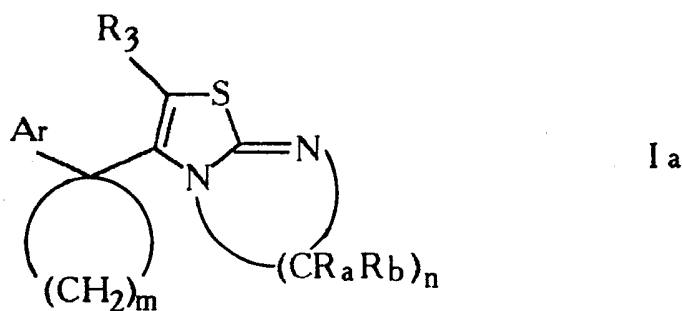
Специално предпочитана група от съединения с формула I са тези, в които R_1 и R_2 са еднакви и имат което и да е от значенията, дефинирани по-горе. Друга група от специално предпочитани съединения с формула I е тази, в която R_1 и R_2 образуват алкиленова верига, така че заедно с атомите, към които те са присъединени образуват 5- или 6-членен пръстен, в даден случай заместен с една или повече метилови групи.

Предпочитани съединения с формула I са тези, в които R_3 е H, арил или хетероарил, в даден случай заместен с един или повече халогенни атоми, арилметилова група, в която ариловият

остатък в даден случай е заместен с един или повече халогенни атоми или алкоксиалкилова група, съдържаща 3 до 6 въглеродни атома. По предпочитани съединения са тези, в които R_3 е H, фенил, 4-хлорфенил, бензил или 2-метоксиетил. Най-предпочитано значение на R_3 е водород.

Предпочитани съединения с формула I са тези, в които R_4 и R_5 могат да бъдат еднакви или различни и независимо един от друг са метилова група, или R_4 и R_5 заедно с атома, към който са присъединени образуват циклоалкилов пръстен, съдържащ 3 до 6 въглеродни атома. Най-предпочитани са съединенията в които R_4 и R_5 са метилова група, или R_4 и R_5 заедно с атома, към който са присъединени образуват циклобутанов, циклопентанов или циклохексанов пръстен.

Предпочитана група от съединения с формула I е представена чрез формула Ia



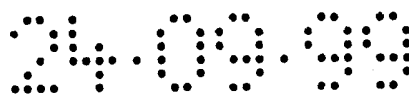
включително техните фармацевтично приемливи соли под формата на индивидуални енантиомери, рацемати или други смеси от енантиомери,

в която

m е 2, 3 или 4,

n е 2 или 3,

Ar е фенил или нафтил, всеки от които може в даден случай да бъде заместен с един или повече заместители, избрани от



a) халоген, b) алкилова група, съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, c) алкоксигрупа, съдържаща 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, d) алкилтио група, съдържаща 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, или e) фенил и

R_a и R_b независимо един от друг са H или алкилова група, съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми и

R_3 е H.

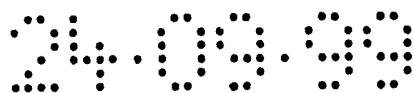
Предпочитани са съединения с формула Ia, в които m е 3.

Предпочитани са съединения с формула Ia, в които n е 2.

Предпочитани съединения с формула Ia са тези, в които Ag е нафтил, или фенил, заместен с един или два халогенни заместителя. По-предпочитани са съединения, в които Ag е нафтил или фенил, заместен с един или два хлорни заместителя. Най-предпочитани са съединенията с формула Ia, в която Ag е 2-нафтил или 4-хлорфенил или 3,4-дихлорофенил.

Предпочитани са съединения с формула Ia, в която всеки от заместителите R_a , R_b и R_3 са H.

В една група от предпочитани съединения с формула Ia m е 3; n е 2; Ag е фенил или нафтил, всеки от които в даден случай е заместен с един или повече заместители, избрани от a) халоген, b) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атома, c) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атома, d) алкилтио група с 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни



атома, или е) фенил; R_a и R_b независимо един от друг означават H или алкилова група, съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атома и R_3 е H. За предпочитане всеки от R_a , R_b и R_3 е H.

В друга група от предпочитани съединения с формула Ia m е 3; n е 2; Ar е фенил или нафтил, всеки от които в даден случай е заместен с един или повече заместители, избрани от а) халоген, б) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атома, с) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атома, d) алкилтио група с 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атома, или е) фенил; R_a и R_b независимо един от друг означават H или алкилова група, съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атома и R_3 е H. За предпочитане всеки от R_a , R_b и R_3 е H.

Съединенията с формула I могат да съществуват във вид на присъединителни соли с фармацевтично приемливи киселини. Настоящото изобретение обхваща всички тези соли. Примери за такива соли са хидрохлориди, хидробромиди, сулфати, метансулфонати, нитрати, малеати, ацетати, цитрати, фумарати, тартарати (напр. (+)-тартарати, (-)-тартарати, или смеси от тях, включително рацемични смеси), сукцинати, бензоати и соли с аминокиселини, като глутаминова киселина.

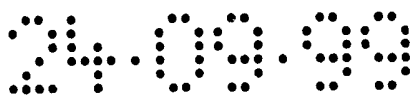
Някои съединения с формула I могат да съществуват в различни тавтомерни форми или като различни геометрични изомери и настоящето изобретение включва всеки тавтомер и/или геометричен изомер на съединение с формула I и техни смеси.



Някои съединения с формула I могат да съществуват в стабилна конформационна форма, която може да бъде в състояние да бъде отделена. Така напр. ако R_3 е обемиста група, тя може да ограничава ротацията около една или повече проста връзка или прости връзки, поради пространствено възпрепятстване. Асиметрията на усукване, причинена от ограничената ротация около асиметричната проста връзка, напр. поради пространствено възпрепятстване или пръстенен остатък, може да позволи разделянето на отделните конформатни форми. Настоящото изобретение обхваща всеки един конформационен изомер на съединение с формула I и техни смеси.

Някои от съединенията с формула I и техните соли могат да съществуват в повече от една кристални форми и настоящето изобретение включва всяка една кристална форма и смеси от такива. Някои от съединенията с формула I и техните соли могат също да съществуват във вид на солвати, напр. на хидрати и настоящето изобретение обхваща всеки солват и смеси от тях.

Някои съединения с формула I съдържат един или повече хирални центрове и съществуват в различни оптичноактивни форми. Когато съединенията с формула I съдържат хирален център, съединенията съществуват в две енантиомерни форми и настоящето изобретение обхваща двата енантиомера и смесите от енантиомери. Енантиомерите могат да се разделят по познатите на специалиста в тази област методи, напр. чрез образуване на диастереомерни соли, които могат да се разделят, напр. чрез кристализация, образуване на диастереомерни производни или комплекси, които могат да се разделят, напр. чрез кристализация, газотечна или течна хроматография или чрез газотечна или течна хроматография в хирално изпълнение, напр. върху хирален



носител, напр. силициев диоксид със свързана хирална лиганда или в присъствие на хирален разтворител. Трябва да се разбира, че когато желаният енантиомер се превръща в друга химическа структура при един от методите за разделяне, описани по-горе, то следващата стъпка изисква освобождаване на желаната енантиомерна форма. Алтернативно, могат да се синтезират специфични енантиомери чрез асиметричен синтез при използване на оптичноактивни реагенти, субстрати, катализатори или разтворители, или чрез превръщане на един енантиомер в друг чрез асиметрична трансформация.

Когато съединение с формула I съдържа повече от един хирални центъра, то може да съществува в диастереомерна форма. Диастереомерните двойки могат да бъдат разделени чрез методи, познати на специалиста в тази област, напр. чрез хроматография или кристализация и индивидуалните енантиомери във всяка двойка могат да се разделят по начина, описан по-горе. Настоящото изобретение обхваща всеки един диастереомер на съединение с формула I и неговите смеси.

Характерни съединения с формула I са следните:

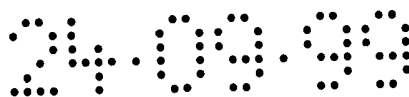
3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-6,7-дихидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин

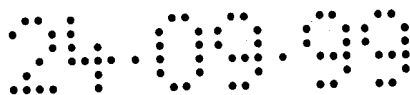
3-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-6,7-дихидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин

3-[1-(2-нафтил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол



- 3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклопентил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол
- 2-бензил-3-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол
- 3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-(2-метоксиетил)-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол
- 3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-фенил-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол
- 2-(4-хлорфенил)-3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол
- 3-[1-(3,4-дихлорофенил)-1-метилетил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол
- 3-[1-(бензо[b]тиофен-2-ил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол
- 3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-5-метил-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол
- 3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-6-метил-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол
- 4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-метил-2-метилимино-2,3-дихидротиазол
- 4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-этил-2-этилимино-2,3-дихидротиазол
- 4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-пропил-2-пропилимино-2,3-дихидротиазол
- 4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-изопропил-2-изопропилимино-2,3-дихидротиазол
- 3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол



4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-изобутил-2-изобутил-имино-2,3-дихидротиазол

3-алил-2-алилимино-4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-циклопропилметил-2-циклопропилметилимино-2,3-дихидротиазол

3-бензил-2-бензилимино-4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(4-флуорбензил)-2-(4-флуорбензилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-фенетил-2-фенетилимино-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(3-пиридилметил)-2-(3-пиридилметилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-фурфурил-2-фурфурилимино-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-фенил-2-фенилимино-2,3-дихидротиазол

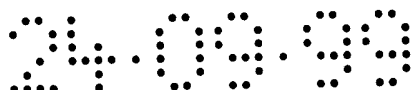
4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(p-толил)-2-(p-толилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(o-толил)-2-(o-толилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(3-трифлуорметилфенил)-2-(3-трифлуорметилфенилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(2,4-ксилил)-2-(2,4-ксилилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(4-етоксифенил)-2-(4-етоксифенилимино)-2,3-дихидротиазол



4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-
2-(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дихидротиазол

3-[1-(2-нафтил)циклобутил]-6,7-дихидро-5Н-тиазоло[3,2-а]-
пиримидин

5-метил-3-[1-(2-нафтил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-
b]тиазол

6-метил-3-[1-(2-нафтил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-
b]тиазол

3-метил-2-метилямино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-
дихидротиазол

3-этил-2-этилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-
дихидротиазол

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-пропил-2-пропилимино-2,3-
дихидротиазол

3-изопропил-2-изопропилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-
2,3-дихидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-
дихидротиазол

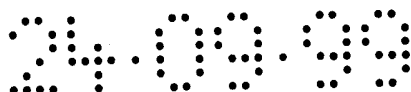
3-изобутил-2-изобутилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-
дихидротиазол

3-алил-2-алилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-
дихидротиазол

3-циклопропилметил-2-циклопропилметилямино-4-[1-(2-
нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол

3-бензил-2-бензилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-
дихидротиазол

3-(4-флуоробензил)-2-(4-флуоробензилимино)-4-[1-(2-
нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол



4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-фенетил-2-фенетилимино-2,3-дихидротиазол хидробромид

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-(3-пиридилметил)-2-(3-пиридилметиличино)-2,3-дихидротиазол

3-фурфурил-2-фурфуримино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-фенил-2-фенилимино-2,3-дихидротиазол

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-(р-толил)-2-(р-толилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-(о-толил)-2-(о-толилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-(2,4-ксилил)-2-(2,4-ксилилимино)-2,3-дихидротиазол

3-циклопентил-2-циклопентилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол

3-(4-етоксифенил)-2-(4-етоксифенилимино)-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол

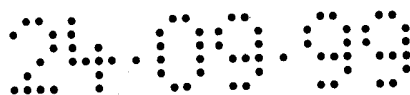
3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол

4-[1-(4-бромофенил)циклобутил]-3-бутил-2-бутилимино-2,3-дихидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-метилтиофенил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-феноксифенил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол



3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-хлорофенил)циклопентил]-2,3-дихидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-(1-фенилциклогексил)-2,3-дихидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-хлорофенил)-1-метилетил]-2,3-дихидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(3,4-дихлорофенил)-1-метилетил]-2,3-дихидротиазол

4-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-фенетил-2-фенетилимино-2,3-дихидротиазол

4-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(4-бромфенил)циклобутил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(4-хлорофенил)циклопентил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дихидротиазол

3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-4-(1-фенилциклогексил)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)-1-метилетил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дихидротиазол

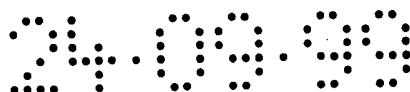
3-[1-(4-бромфенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(4-хлорофенил)циклопентил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-(1-фенилциклогексил)-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(4-хлорофенил)-1-метилетил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(3,4-дихлорофенил)-1-метилетил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол



3-[1-(3-флуорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]-
тиазол

3-[1-(4-метилтиофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]-
тиазол

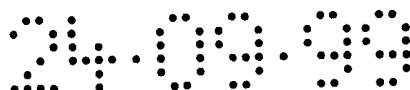
както и техни фармацевтично приемливи соли и индивидуални
енантиомери, рацемати или други смеси от енантиомери.

Настоящото изобретение се отнася също до фармацевтичен
състав, съдържащ терапевтично ефективно количество от
съединение с формула I или негова сол, заедно с фармацевтично
приемлив разредител или носител.

Както се използва тук терминът "активно съединение" означа-
ва съединение с формула I или негова сол. При терапевтичното
използване активното съединение може да се прилага орално,
ректално, парентерално или локално, за предпочитане орално.
Така че, терапевтичният състав съгласно изобретението може да
бъде под формата на всеки познат фармацевтичен състав за
орално, ректално, парентерално или локално приложение.

Подходящи за използване фармацевтично приемливи носители в
такива състави са добре познати на специалистите в областта на
фармацията. Съставите съгласно изобретението могат да съдър-
жат 0.1 до 99 тегл. % от активното съединение. Съставите съглас-
но изобретението обикновено се приготвят във вид на форми за
еднократно приложение. За предпочитане формата за еднократно
приложение съдържа от 1 до 500 mg от активния компонент.
Инертният разредител, който се използва при приготвяне на тези
състави е добре познат в областта на фармацията.

Съставите за орално приложение са предпочитаните състави
съгласно изобретението и те са в познатата фармацевтична
форма за такова приложение, напр. във вид на таблетки, капсули,



сиропи и водни или маслени суспензии. Инертните разредители, които могат да се използват, са тези, които са познати в областта на фармацевцията за тази цел. Таблетите могат да се приготвят чрез смесване на активното съединение с инертен разредител, като калциев фосфат в присъствие на разпадащо средство, напр. царевично нишесте, на смазващо средство, напр. магнезиев стеарат и сместа се таблетира по познатите методи. Таблетите могат да се приготвят по познат начин във вид на таблетки със забавено освобождаване на съединенията, съгласно изобретението. Такива таблетки могат при желание да се приготвят с покритие за освобождаване в червата по познат начин, напр. при използване на целулозен ацетатфталат. Подобно, по познатите начини могат да се получат капсули, напр. твърди или меки желатинови капсули, съдържащи активното съединение в присъствие или отсъствие на инертен разредител и при желание могат да се приготвят с покритие за освобождаване в червата по познат начин. Всяка таблетка или капсула обикновено може да съдържа 1 до 500 mg от активното вещество. Други състави за орално приложение включват напр. водни суспензии, съдържащи активното вещество във водна среда в присъствие на нетоксично суспендиращо средство, като натриева карбоксиметилцелулоза, и маслени суспензии, съдържащи съединение, съгласно изобретението и подходящо растително масло, напр. фастъчено масло.

Твърдите орални форми за дозиране могат да се формулират по познат за специалистите в тази област начин така, че да се получи забавено освобождаване на активното съединение. С предимство могат да се използват, в зависимост от природата на активното вещество съгласно изобретението, твърди форми за орално приложение с покритие. Като покритие могат да се

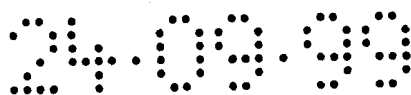


използват различни материали, напр. шеллак и/или захар, или физичната форма за орално приложение може да се модифицира и по друг начин. Така напр. таблетите или хапчетата могат при желание да се снабдят с ентерично покритие (за освобождаване в червата) по познати методи, напр. при използване на целулозен ацетат-фталат и/или хидроксипропил-метилцелулозен фталат.

Капсули и/или таблетки с капсулообразно покритие (напр. твърди или меки желатинови капсули), съдържащи активното съединение (с или без добавка на разредител, като масла от растителен или животински произход), могат да се получат по обичайните начини и при желание да се снабдят с ентерично покритие по познат начин. Съдържанието на капсулите или на таблетите с капсулообразно покритие може да се приготви във вид на форми за приложение, при използване на познатите методи, с цел да се получи забавено освобождаване на активното съединение.

Течните форми за приложение съдържащи състави, съгласно изобретението, могат да бъдат под формата на еликсир, суспензия и/или сироп (напр. водна суспензия, съдържаща активното вещество във водна среда в присъствие на нетоксично суспендиращо средство (като натриева карбоксиметилцелулоза) и/или маслена суспензия, съдържаща активното вещество в подходящо растително масло [като фастъчено и/или слънчогледово масло]). Течните форми за орално приложение могат да съдържат също един или повече подсладители, ароматизатори, консерванти и/или смеси от тях.

Активното съединение може да се приготви във вид на гранули с или без допълнителни пълнители. Гранулатите могат да се приемат директно или могат да се прибавят към подходящ

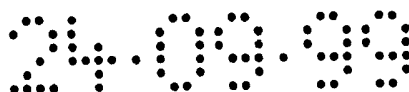


течен носител (напр. вода) преди приемането. Гранулите могат да съдържат набухващи средства (напр. фармацевтично приемливи ефервесцентни двойки, образувани от киселина и карбонатна или бикарбонатна сол) за олесняване на диспергирането в течната среда.

За предпочитане всяка от посочените по-горе форми за орално приложение може да съдържа около 1 mg до около 1000 mg, за предпочитане около 5 mg до 500 mg (напр. съответно по 10, 50, 100, 200 или 400 mg) от активното съединение.

Състави съгласно изобретението, подходящи за ректално приложение са познатите фармацевтични форми за такова приложение, напр. супозитории с твърда мазнина, полусинтетични глицериди, какаово масло и/или полиетиленгликолови бази.

Фармацевтичните състави могат да се прилагат също парентерално (напр. субкутанно, интрамускулно, интрадермално и/или интравенозно [чрез инжектиране и/или инфузия] в познати фармацевтични форми за парентерално приложение (напр. стерилни суспензии във водна и/или маслена среда и/или стерилни разтвори в подходящи разтворители, за предпочитане изотонични с кръвта на конкретния пациент). Парентералните форми за дозиране могат да бъдат стерилизирани (напр. чрез микрофилтриране и/или при използване на подходящ стерилизиращ агент (напр. етиленоксид). Към парентералните форми за приложение може да се прибави една или повече подходящи за парентерално приложение добавки, като локални анестезиращи вещества, консерванти, буферни средства и/или смеси от тях. Формите за парентерално приложение могат да се съхраняват в подходящи стерилни опаковки (напр. ампули и/или флакони) за еднократна употреба. За повишаване на стабилността при съхранение на

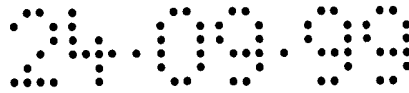


парентералните форми, те могат да бъдат замразени след напълването на опаковките и течността (напр. вода) може да бъде отстранена при понижено налягане.

Фармацевтичните състави могат да се прилагат насално в познатите фармацевтични форми за този вид приложение (напр. спрей, аерозол, разтвори и/или пудри за разпрашаване). При това може да се използват познатите на специалистите в тази област системи за измерване на дозите (напр. аерозоли и/или инхалатори).

Фармацевтичните състави могат да се прилагат чрез устната кухина (напр. сублингуално) в познати фармацевтични форми за приложение (напр. като бавно разтварящи се таблетки, дъвки за смукане, лепенки, хапове, пасти, гелове, пасти, вода за промивка на устата, разтвор за промиване и/или пудри.

Съставите за локално приложение могат да съдържат матрица, в която е диспергирано активното съединение, съгласно изобретението, така че съединението да се държи в контакт с кожата и да може да се поема трансдермално. Подходящи състави за трансдермално приложение могат да се приготвят при смесване на фармацевтично активното съединение с носител за локално приложение, като минерално масло, вазелин и/или восък, напр. парафинов восък или пчелен восък, заедно с потенциален трансдермален ускорител, като диметилсулфоксид или пропилен гликол. Алтернативно, активното съединение може да се диспергира във фармацевтично приемлив крем или мазилна основа. Количеството на активното съединение, съдържащо се във формите за локално приложение трябва да бъде такова, че да доставя терапевтично ефективно количества от съединението за

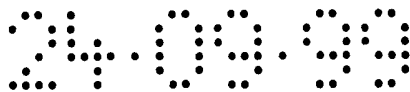


период от време, в който е предвидено формата за локално приложение да бъде приложена върху кожата.

Съединенията съгласно изобретението могат също да бъдат приложени чрез непрекъснатата инфузия или от един външен източник, напр. чрез интравенозна инфузия, или от източник, разположен в тялото. Външните източници включват имплантирани резервоари, съдържащи съединението, което трябва да бъде инфузирано, което се освобождава напр. чрез осмоза и имплантанти, които могат да бъдат а) течни, като суспензии или разтвори във фармацевтично примливо масло на съединението, което подлежи да бъде инфузирано напр. под формата на много лесно за разпръскване водоразтворимо производно, като додеканоатна сол, или б) твърдо, под формата на имплантирана подложка, напр. от синтетична гума или восъчен материал, съдържаща съединението, което подлежи на имплантиране. Подложката може да бъде като единично тяло, съдържащо всичкото количество от съединението или като серия от няколко подложки, всяка от които съдържа част от съединението, което подлежи на имплантиране. Количеството активно съединение, налично във източника за вътрешно въвеждане трябва да бъде такова, че да осигурява освобождаването на терапевтично ефективно количество от активното вещество за дълъг период от време.

При някои форми за приложение дава предимство да се използва съединение съгласно изобретението под формата на частички с много малък размер, напр. които са получени при флуидно смилане.

В съставите съгласно изобретението активното съединение може при желание да бъде смесено с други фармацевтично активни компоненти.

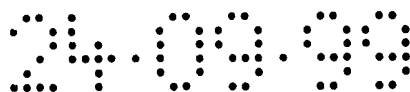


Настоящото изобретение се отнася също до съединение с формула I, което се използва като медикамент.

Фармацевтичните състави съдържат терапевтично ефективно количество от съединение с формула I и могат да се използват за лечение на депресия, потиснатост, паркинсонизъм, пълнота, смущения в мисловната дейност, припадъци, неврологични заболявания, като епилепсия и като невропротективни средства за предпазване от състояния като напр. удар при човека. Тъй като прецизното определяне на количеството на активното съединение, приложено при това лечение зависи от много фактори, напр. от възрастта на пациента, от сериозността на състоянието и от медицинската история на заболяването, то количеството на активното съединение за приложение в рамките на един ден е в граници от 1 до 1000 mg, за предпочитане 5 до 500 mg, което се дава в единична доза или на отделни дози един или повече пъти на ден.

В друг аспект, настоящето изобретение се отнася до използване на съединение с формула I за получаване на медикамент за лечение на депресия, потиснатост, паркинсонизъм, пълнота, смущения в мисловната дейност, припадъци, неврологични заболявания, като епилепсия и като невропротективни средства за предпазване от състояния като напр. удар при човека.

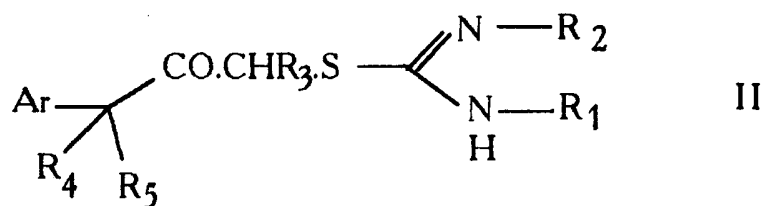
Настоящото изобретение се отнася също до метод за лечение на депресия, потиснатост, паркинсонизъм, пълнота, смущения в мисловната дейност, припадъци, неврологични заболявания, като епилепсия и като невропротективни средства за предпазване от състояния като напр. удар при човека, който се състои в приложение на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I върху пациента, който се нуждае от такова лечение.



Съединенията с формула I могат да се прилагат като метод за лечение на паркинсонова болест или самостоятелно или в комбинация с допаминови прекурсори, като леводопа и/или с инхибитор на допа декарбоксилаза, като карбидопа или бензеразид, или в комбинация от допаминов агонист, като прамипексол или в комбинация с инхибитори на катехол-О-метилтрансфераза, като толкапон или ентакапон.

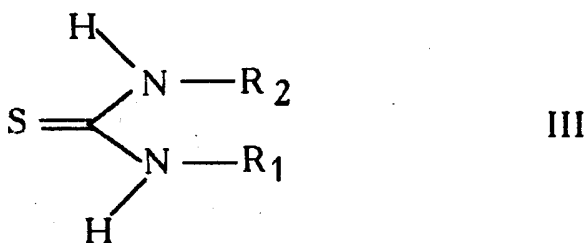
Сега ще бъдат описани методи за получаване на съединения с формула I. Методите могат да се провеждат индивидуално или като мултипни паралелни синтези, известни също като High Speed Analoguing. Методите се провеждат за предпочитане при атмосферно налягане.

Съединенията с формула I могат да се получат при нагряване на съединение с формула II

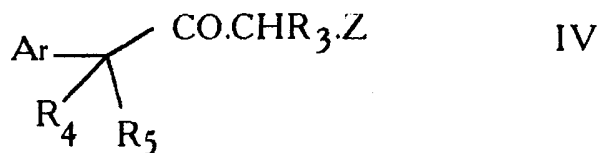


в която Ar, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ имат посочените по-горе значения, в даден случай в присъствие на киселина, напр. на оцетна киселина, при температура в граници 0-200°C, за предпочитане в граници от 20 до 150°C.

Съединенията с формула II могат да се получат при взаимодействие на съединение с формула III



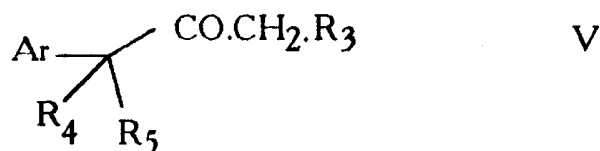
в която R_1 и R_2 имат посочените по-горе значения, със съединение с формула IV



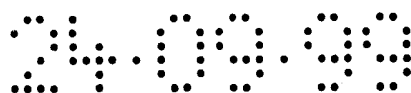
в която Z е напускаща група, напр. халоген, като бром и Ar, R_3 , R_4 и R_5 имат посочените по-горе значения, при температура в граници 0-200°C, в присъствие на разтворител, напр. ацетон, като за предпочитане нагряването е при температури в граници от 20 до 150°C.

Съединенията с формула I могат да се получат директно при взаимодействие на съединение с формула III със съединение с формула IV при температура в граници от 0 до 200°C, в даден случай в присъствие на киселина, напр. на оцетна киселина и в даден случай в присъствие на разтворител, напр. етанол, без изолиране на междинен продукт с формула II, за предпочитане при загряване в температурни граници от 20 до 150°C.

Съединенията с формула IV, в която Z е халоген могат да се получат при взаимодействие на съединение с формула V



в която Ar, R_3 , R_4 и R_5 имат посочените по-горе значения, с халогениращ реагент, при температура в граници 0-200°C, в присъствие на разтворител, напр. етер или метанол и дихлорметан, за предпочитане при нагряване при начална температура от 0 до 50°C и след това при температури в граници от 20 до 150°C.



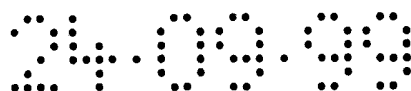
Съединения с формула V могат да се получат лесно по методите, описани в патент GB 2098602 или по методи, които са близки аналози на описаните в този патент.

Съединения с формула Ia могат да се получат по методи, аналогични на описаните за получаване на съединения с формула I.

Способността на съединенията с формула I да взаимодейства със сайтовете за повторно свързване на допамин (DA) е демонстрирана за съединенията от Примери 1 до 5 чрез следните опити, които определят способността на съединенията да инхибират повторното свързване на допамин *ин витро*.

Набраздена тъкан от мозък на мъжки плъхове от вида Charles River с тегло 150-250 g се хомогенизира в леденостудена 0.32M сукроза (1:10 тегло/обем), при използване на задвижвано с мотор чукало от тефлон (разликата в диаметъра на хавана и чукалото е 0.5 mm). Отпадъчните обвивки от ядрата и клетките се отстраняват чрез центрофугиране с 1,500 g при 4°C в продължение на 10 минути. Гранулите (P1) се отстраняват и супернатанта се центрофугира със скорост 28000 g при 4°C в продължение на 10 минути. Суровите синаптосомални гранули (P2) се ресуспендират в буфер на Krebs-Henseleit (еквивалентен на 4.2 mg тегло на влажна тъкан/ml).

Суровите синаптозоми се инкубират на водна баня с възможност за разклащане при 37°C в продължение на 15 минути. Аликвотни части (150 µl; еквивалент на 0.625 mg тегло на влажна тъкан/епруветка) се прибавят след това към епруветки, съдържащи 275 µl буфер на Krebs-Henseleit и 50 µl буфер на Krebs-Henseleit (общо усвояване) или 50 µl от изследваното съединение (10 концентрации в границите от 10⁻¹¹ до 10⁻⁴M) или 50 µl от GBR



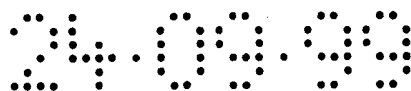
12909 (10^{-5} М, неспецифично свързване). Свързването се инициира с прибавяне на 25 μ l свежо приготвен [3 H]допамин (2.5 nM), след което сместа се разбърква чрез завихряне и накрая при 37°C се бърка в продължение на 5 минути на водна баня с разклащане.

Свързването се определя чрез филтриране под вакуум през филтър от вида Skatron 11735, като се използва уред Skatron cell harvester. След това филтрите се промиват с 8 ml леденостуден физиологичен разтвор. Релефните кръгчетата от филтърна хартия се поставят в съдчета, прибавя се сцинтилационна течност и радиоактивността се определя чрез течен сцинтилационен брояч.

Способността на съединенията с формула I да взаимодейства със сайтовете за повторно свързване на 5-хидрокситриптамин (5-HT) е демонстрирана за съединенията от Примери 1 до 5 чрез следните опити, които определят способността на съединенията инхибират повторното свързване на 5-HT ин витро.

Челна кортикална тъкан от мозък на мъжки Sprague-Dawley плъхове (от вида Charles River с тегло 150-250 g) се хомогенизира в леденостудена 0.32M сукроза (1:10 тегло/обем), при използване на задвижвано с мотор чукало от тефлон (разликата в диаметъра на хавана и чукалото е 0.5 mm). Отпадъчните обвивки от ядрата и клетките се отстраняват чрез центрофугиране с 1,500 g при 4°C в продължение на 10 минути. Гранулите (P1) се отстраняват и супернатанта се центрофугира със скорост на завъртане 28000 g при 4°C в продължение на 10 минути. Суровите синаптосомални гранули (P2) се ресуспендират в буфер на Krebs-Henseleit (еквивалентен на 8.3 mg тегло на влажна тъкан/ml).

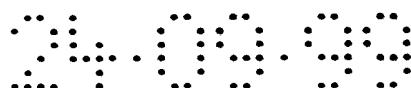
Суровите синаптозоми се инкубират на водна баня с разклащане при 37°C в продължение на 15 минути. Аликвотни части (150 μ l; еквивалент на 1.25 mg тегло на влажна тъкан/епру-



ветка) се прибавят след това към епруветки, съдържащи 275 μ l буфер на Krebs-Henseleit и 50 μ l буфер на Krebs-Henseleit (общо усвояване) или 50 μ l от изследваното съединение (10 концентрации в границите от 10^{-11} до 10^{-4} M) или 50 μ l от цимелдин (10^{-5} M, неспецифично свързване). Свързването се инициира с прибавяне на 25 μ l свежо приготвен [3 H]5-HT (2 nM), след което сместа се разбърква чрез завихряне и накрая при 37°C се бърка в продължение на 5 минути на водна баня чрез разклащане. Свързването се определя чрез филтриране под вакуум през филтър от вида Skatron 11734, като се използва уред Skatron cell harvester. След това филтрите се промиват с 8 ml леденостуден физиологичен разтвор. Релефните кръгчетата от филтърна хартия се поставят в съдчета, прибавя се сцинтилационна течност и радиоактивността се определя чрез течен сцинтилационен брояч.

Способността на съединенията с формула I да взаимодействат със сайтовете за повторно свързване на норадреналин (NA) е демонстрирана за съединенията от Примери 1 до 5 чрез следните опити, които определят способността на съединенията ^{да} инхибират повторното свързване на норадреналин *ин витро*.

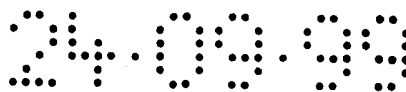
Челна кортикална тъкан от мозък на мъжки Sprague-Dawley плъхове (от вида Charles River с тегло 150-250 g) се хомогенизира в леденостудена 0.32M сукроза (1:10 тегло/обем), при използване на задвижвано с мотор чукало от тефлон (разликата в диаметъра на хавана и чукалото е 0.5 mm). Отпадъчните обвивки от ядрата и клетките се отстраняват чрез центрофугиране с 1,500 g при 4°C в продължение на 10 минути. Гранулите (P1) се отстраняват и супернатанта се центрофугира със скорост на завъртане 28000 g при 4°C в продължение на 10 минути. Суровите синаптосомални



гранули (P2) се ресуспендират в буфер на Krebs-Henseleit (еквивалентен на 16.7 mg тегло на влажна тъкан/ml).

Суровите синаптозоми се инкубират на водна баня с разклащане при 37°C в продължение на 15 минути. Аликвотни части (150 µl; еквивалент на 2.5 mg влажно тегло от тъкан/епруветка) се прибавят след това към епруветки, съдържащи 275 µl буфер на Krebs-Henseleit и 50 µl буфер на Krebs-Henseleit (общо усвояване) или 50 µl от изследваното съединение (10 концентрации в границите от 10⁻¹¹ до 10⁻⁴M) или 50 µl от дезипрамин (10⁻⁵M, неспецифично свързване). Свързването се инициира с прибавяне на 25 µl свежо приготвен [³H]норадреналин (10 pM), след което сместа се разбърква чрез завихряне и накрая при 37°C се бърка в продължение на 5 минути на водна баня чрез разклащане. Свързването се определя чрез филтриране под вакуум през филтър от вида Whatman GF/B, като се използва уред Brandel cell harvester. След това филтрите се промиват с 8 ml леденостуден физиологичен разтвор. Релефните кръгчетата от филтърна хартия се поставят в съдчета, прибавя се сцинтилационна течност и радиоактивността се определя чрез течен сцинтилационен брояч.

За всеки от опитите за инхибиране на свързването на допамин (DA), 5-хидрокситриптамин (5-HT) и норадреналин (NA) е изчислено процентното инхибиране на специфичното свързване на използваната за третиране лиганди за всяка концентрация на конкретното съединение. Концентрацията, която дава 50 % инхибиране на специфичното свързване (IC₅₀) се получава от кривата. След това константата на инхибиране (K_i) се изчислява при използване на формулата



$$IC_{50}$$

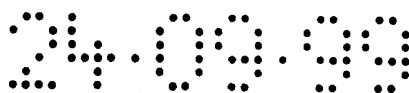
$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + ([\text{лиганда}]/K_m)}$$

в която [лиганда] е концентрацията на използваната при третирането лиганда и K_m е афинитетът на сайтовете за свързване към лигандата. Стойностите на K_i (nM), получени при горните опити за инхибиране на свързването на допамин, 5-дихидротриптамин и норадреналин, за всяко от съединенията от Примери 1 до 5 са дадени в Таблица 1 по-долу. Стойностите представляват средната стойност от три независими определения, доколкото не е посочено нещо различно.

Таблица 1

Пример No	DA-свързване	5-НТ-свързване	NA-свързване
1	9.2 nM	120 nM	34 nM
2	104 nM	782 nM	261 nM
3	79 nM	795 nM	22 nM
4	9.5 nM	137 nM	15 nM
5	5.9 nM	25 nM	4.4 nM

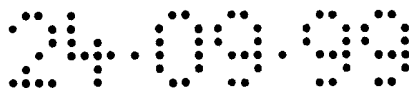
Способността на съединенията с формула I да взаимодейства със сайтовете за повторно свързване на допамин (DA) се демонстрира за съединенията от Примери 6 до 76 чрез следните опити, в които е определена способността на съединенията да заместят стандартна лиганда [3H]GBR 12935, в сайтове за повторно свързване на допамин ин витро.



Набраздена тъкан от мозък на мъжки плъхове от вида Charles River с тегло 150-250 g се хомогенизира в леденостудена 0.32M сукроза (1:80 тегло/обем), при използване на задвижвано с мотор чукало от тефлон (12 удара, 800 rpm), след което се центрофугира при 1,000 g в продължение на 12 минути. Супернатанта се съхранява върху лед и гранулите се ресуспендират в 0.32 M сукроза (1:80 тегло/обем) и се центрофугира при 850 g в продължение на 10 минути. Обединените супернатанти се разреждат до 1:320 тегло/обем с леденостуден 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 (при 25°C), съдържащ 200 mM натриев хлорид и 5 mM калиев хлорид (Tris-буфер) и се центрофугират при 40,000 g в продължение на 10 минути. Получените гранули се ресуспендират в 10 ml 50 mM Tris-буфер, инкубират се при 37°C в продължение на 10 минути, разреждат се с 50 mM Tris буфер (1:320 тегл/обем) и се центрофугират при 40,000 g в продължение на 10 минути. Така получените крайни гранули се ресуспендират в 50 mM Tris буфер (еквивалент на 1.25 mg тегло на влажна тъкан/ml) и се използва веднага в опита за свързване. Всичките центрофугирания се провеждат при температура 4°C.

Мембрани (800 µl; еквивалент на 1 mg тегло на влажна тъкан/епруветка) се инкубират с 100 µl [³H]GBR 12935, при единична концентрация от 1 pM и 100 µl дестилирана вода (общо свързване) или 100 µl от изпитваното съединение (10⁻⁶ M) или 100 µl мазиндол (1 µl; неспецифично свързване) в продължение на 90 минути при 4°C.

Свързаната радиоактивност на мембраните се определя чрез филтриране през Whatman GF/C филтър, следващо накисване в продължение на 1 час в 0.5 % разтвор на полиетиленимин, при използване на уред за филтриране от вида Brandel cell harvester.

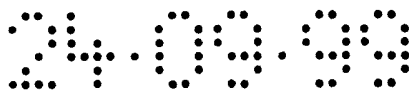


Филтрите се промиват бързо с 16 ml леденостуден 50 mM Tris-HCl с pH 7.4 и радиоактивността се измерва на течен сцинтилационен брояч (2 ml Packard MV Gold scintillator).

Способността на съединенията с формула I да взаимодейства със сайтовете за повторно свързване на 5-хидрокситриптами (5-HT) се демонстрира за съединенията от Примери 6 до 76 чрез следните опити, в които е определена способността на съединенията да изместят стандартна лиганда [³H]пароксетин, от сайтове за повторно свързване на 5-HT ин витро.

Челна кортикална тъкан от мозък на мъжки плъхове от вида Charles River с тегло 150-250 g се хомогенизира в леденостудена 0.25M сукроза (1:30 тегло/обем), при използване на уред от вида Kinematic polytron (настроен на скорост 6 в продължение на 30 секунди) и се центрофугира при 1000 g в продължение на 12 минути. Супернатанта се съхранява върху лед и гранулите се ресуспендират в 0.25 M сукроза (1:20 тегло/обем) и се центрофугират при 850 g в продължение на 10 минути. Обединените супернатанти се разреждат до 1:100 тегло/обем с леденостуден 50 mM Tris-HCl, pH 7.5 (при 25°C), съдържащ 120 mM натриев хлорид и 5 mM калиев хлорид (Tris-буфер) и се центрофугират при 40,000 g в продължение на 10 минути. Получените гранули се ресуспендират в 50 mM Tris-буфер (1:100 тегло/обем) и се центрофугират отново при 40,000 g в продължение на 10 минути. Така получените крайни гранули се ресуспендират в 50 mM Tris буфер (еквивалент на 2 mg тегло на влажна тъкан/ml) и се използват веднага в опита за свързване. Всичките центрофугирания се провеждат при температура 4°C.

Мембрани (1000 µl; еквивалентна 2 mg тегло на влажна тъкан/ епруветка) се инкубират с 200 µl [³H]пароксетин, при



единична концентрация от 30 nM и 200 μ l дестилирана вода (общо свързване) или 200 μ l от изпитваното съединение (10^{-6} M) или 200 μ l циталопрам (1 μ l; неспецифично свързване) в продължение на 2 часа при 22°C.

Свързаната радиоактивност на мембраните се определя чрез филтриране през Whatman GF/C филтър, при използване на уред за филтриране от вида Brandel cell harvester. Филтрите се промиват бързо с 16 ml леденостуден 50 mM Tris-буфер и радиоактивността се измерва на течен сцинтилационен брояч (2 ml Packard MV Gold scintillator).

Способността на съединенията с формула I да взаимодейства със сайтовете за повторно свързване на норадреналин (NA) се демонстрира за съединенията от Примери 6 до 76 чрез следните опити, в които е определена способността на съединенията да изместят стандартна лиганда [3 H]низоксетин, от сайтове за повторно свързване на норадреналин ин витро.

Челна кортикална тъкан от мозък на мъжки плъхове от вида Charles River с тегло 150-250 g се хомогенизира в леденостуден 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 (при 25°C), при използване на уред от вида Kinematic polytron (приложена скорост 6 в продължение на 30 секунди) и се центрофугира при 40,000 g в продължение на 10 минути. Супернатанта се изхвърля и гранулите се рехомогенизират в Tris-буфер, 1:60 тегло/обем и се центрофугират при 40,000 g в продължение на 10 минути. Този етап се повтаря още два пъти, така че мозъчната тъкан се подлага на хомогенизиране и центрофугиране общо четири пъти. Така получените гранули се ресуспендират в 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, съдържащ 300 mM натриев хлорид и 5 mM калиев хлорид (еквивалент на 25 mg тегло



на влажна тъкан/ml) и се използват веднага в опита за свързване. Всичките центрофугирания се провеждат при температура 4°C.

Мембрани (400 µl; еквивалент на 10 mg тегло на влажна тъкан/ епруветка) се инкубират с 50 µl [³H]низоксетин, при единична концентрация от 0.6 nM и 50 µl дестилирана вода (общо свързване) или 50 µl от изпитваното съединение (10⁻⁶ M) или 50 µl мазиндол (1 µl; неспецифично свързване) в продължение на 4 часа при 4°C.

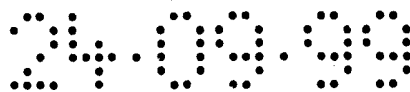
Свързаната радиоактивност на мембраните се установява чрез филтриране през Skatron 11734 филтър, при използване на уред за филтриране от вида Skatron cell harvester. Филтрите се промиват бързо с леденостуден 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, съдържащ 120 mM натриев хлорид и 5 mM калиев хлорид (настройка на промиването 9,9,0) и радиоактивността се измерва на течен сцинтилационен брояч (1 ml Packard MV Gold scintillator).

За всяко от изследваните съединения се измерва способността на съединенията с формула I да изместват стандартни лиганди от допамин (DA), 5-хидрокситриптамин (5-HT) и норадреналин (NA) от сайтове за повторно свързване ин витро, като процентното изместване на специфично свързване на третираните лиганди при концентрация 10⁻⁶M на изследваното съединение се изчислява по следния начин:

Първо, специфично свързване на третираните лиганди в отсъствие (A) и в присъствие (B) на изследваните съединения се определя:

В отсъствие на съединение:

A (dpm) = общо свързване (dpm) - неспецифично свързване (dpm)



В присъствие на съединение (10^{-6}M):

B (dpm) = свързване при 10^{-6}M (dpm) - неспецифично свързване (dpm).

Специфичното свързване на третираните лиганди в присъствие (B) на съединение се изчислява в проценти спрямо специфичното свързване на третираните лиганди в отсъствие (A) на съединение по следната формула:

$$\% \text{ специфично свързване при } 10^{-6}\text{M (dpm)} = B(\text{dpm})/A(\text{dpm}) \times 100$$

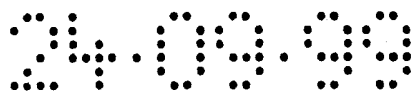
Процентното изместване на специфичното свързване на третираните лиганди от изследватото съединение (10^{-6}M) е изчислено чрез изваждане на процента на специфично свързване в присъствие на съединение от процента на специфично свързване в отсъствие на съединение, което се приема като максимално свързване и по този начин като равно на 100 %:

$$\% \text{ на изместване при } 10^{-6}\text{M} = \% \text{ специфично свързване при } 10^{-6}\text{M}$$

Стойностите, дадени по-долу в Таблица 2 за примери 6 до 76 показват % на отместване на специфичното свързване на третираните лиганди с 10^{-6}M от изследваното съединение и представят резултата само от един опит. IA означава < 50 % отместване.

Таблица 2

Пример No	DA- свързване	5-НТ- свързване	NA- свързване
6	112%	86%	101%
7	69%	85%	IA
8	IA	62%	IA
9	60%	75%	IA
10	85%	57%	IA
11	102%	57%	IA
12	121%	77%	95%
13	104%	92%	92%
14	103%	96%	80%
15	115%	102%	99%
16	116%	102%	56%
17	112%	95%	63%
18	106%	95%	63%
19	107%	89%	IA
20	105%	104%	91%
21	108%	103%	50%
22	79%	IA	IA
23	83%	IA	IA
24	90%	IA	IA



Пример No	DA-свързване	5-НТ-свързване	NA-свързване
25	108%	95%	66%
26	116%	92%	IA
27	84%	IA	IA
28	71%	IA	IA
29	74%	IA	IA
30	79%	IA	IA
31	63%	IA	IA
32	69%	IA	IA
33	99%	63%	IA
34	109%	100%	110%
35	109%	99%	107%
36	108%	101%	101%
37	110%	101%	102%
38	111%	102%	95%
39	108%	100%	58%
40	113%	97%	IA
41	107%	98%	79%
42	113%	101%	93%



Пример No	DA-свързване	5-НТ-свързване	NA-свързване
43	113%	101%	93%
44	96%	72%	IA
45	96%	59%	IA
46	98%	51%	IA
47	109%	99%	92%
48	101%	94%	IA
49	69%	56%	IA
50	68%	IA	IA
51	69%	54%	IA
52	74%	IA	IA
53	80%	71%	IA
54	69%	IA	IA
55	91%	IA	IA
56	93%	IA	IA
57	94%	IA	IA
58	92%	IA	IA
59	73%	IA	IA
60	106%	IA	IA
61	68%	IA	IA
62	55%	IA	IA
63	107%	52%	IA
64	102%	IA	IA



Пример No	DA-свързване	5-HT-свързване	NA-свързване
65	54%	IA	IA
66	58%	IA	IA
67	88%	IA	IA
68	65%	IA	IA
69	58%	IA	IA
70	80%	IA	52%
71	96%	IA	76%
72	70%	IA	IA
73	59%	IA	IA
74	97%	52%	IA
75	IA	53%	IA
76	IA	81%	IA

Типа на активност, показан на Таблицы 1 и 2 е показателен за полезността за лечение на посочените индикации, по специално на паркинсонова болест. Съединенията с формула I могат да имат подобрен фармакологичен профил, в сравнение със съединенията, познати от нивото на техниката.

Примери за изпълнение на изобретението

Изобретението се илюстрира от следващите примери, които са дадени само като примерни изпълнения. Крайните продукти на всеки от тези примери са охарактеризирани чрез един или повече от следните методи: високоефективна течна хроматография, елементен анализ, ЯМР-спектроскопия, масспектроскопия и инфрачервена спектроскопия.



Пример 1

Метилмагнезиев йодид се получава под атмосфера на азот чрез прибавяне на капки на разтвор на йодометан (93.8 g) в етер (100 ml) при разбъркване, към суспензия от магнезиеви стружки (15.9 g) в етер (100 ml), първоначално при стайна температура и след като започне екзотермичната реакция - при температура на кипене на реакционната смес под обратен хладник. След като приключи прибавянето, сместа се бърка още 30 минути и след това се прибавя на капки при стайна температура разтвор на 1-(3,4-дихлорофенил)циклобутанкарбонитрил (100 g) в етер (80 ml). Сместа се бърка при кипене под обратен хладник в продължение на 3 часа и след това още 16 часа при стайна температура. Получава се твърд продукт, който се отделя чрез филтриране, промива се с етер и след това се прибавя на порции към ледено-студена смес от вода (400 ml) и концентрирана солна киселина (250 ml). Получената смес се нагрява при 95°C в продължение на 1 час при разбъркване от време навреме, след което се охлажда до стайна температура. Продуктът се екстрахира с етер (6 x 150 ml), екстрактите се сушат (магнезиев сулфат) и разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се дестилира до получаване на 1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]етанон във вид на бледожълто масло (89.6 g). Температура на кипене 116-118°C/0.13 mbar.

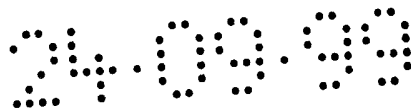
Разтвор на бром (10.2 ml) в дихлорметан (50 ml) се прибавя на капки в продължение на 3.5 часа при 10-15°C под атмосфера на азот при разбъркване към разтвор на 1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]етанон (47 g) в смес от метанол (75 ml) и дихлорметан (15 ml). След приключване на прибавянето, сместа се бърка при стайна температура в продължение на 2.5 часа, след това се изсипва върху лед-вода (500 ml). Водният слой се отделя и се



промива с дихлорметан (3 x 100 ml), след това обединените органични екстракти се промиват с наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат (2 x 100 ml) и с вода (100 ml), сушат се (калциев хлорид) и разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се дестилира до получаване на 2-бромо-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]етанон, във вид на бледожълто масло (40.2 g), т. на кипене 156-164°C при налягане 0.8 mbar.

Разтвор на имидазолидин-2-тион (4.5 g) в ацетон (750 ml) се прибавя към разтвор на 2-бромо-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]етанон (15 g) в ацетон (125 ml), след това сместа при разбъркване се нагрява до кипене под обратен хладник в продължение на 10 минути и се оставя да се охлади до стайна температура. Полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране, промива се с етанол (50 ml) и се суши във вакуум при 60°C в продължение на 4 часа до получаване на 1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-(2-имидазолин-2-илтио)етанон хидробромид във вид на бяло твърдо вещество с т.т. 156-158°C.

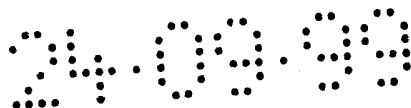
Суспензия на 1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-(2-имидазолин-2-илтио)етанон хидробромид (5 g) в оцетна киселина (20 ml) се нагрява при кипене под обратен хладник в продължение на 18 часа, след което се оставя да се охлади до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум, остатъкът се оставя да престои при стайна температура в продължение на 24 часа и полученото твърдо вещество се обработва до разпрашаване с етер (50 ml), полученият твърд продукт се отделя чрез филтриране, промива се с етер (50 ml) и се суши във вакуум при 50°C в продължение на три часа до получаване на 3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол хидробромид във вид на бяло твърдо вещество (4.5 g) с т.т. 241-244°C.



Пример 2

Разтвор на 1-(4-циклофенил)циклобутанкарбонитрил (238 g) в етер (500 ml) се прибавя при температура на кипене под обратен хладник под атмосфера на азот в продължение на повече от 40 минути при разбъркване към разтвор на етерен метилмагнезиев йодид (3M; 701 ml). След приключване на прибавянето, сместа се бърка при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 3 часа и след това още 60 часа при стайна температура. Полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране, промива се добре с етер и се прибавя на порции при разбъркване към смес от начукан лед (1l) и концентрирана солна киселина (1l). Получената смес се бърка при 95°C в продължение на 1 час и след това се охлажда до стайна температура. Продуктът се екстрахира с дихлорметан (3 x 250 ml), обединените екстракти се промиват с вода (3 x 200 ml), сушат се (магнезиев сулфат) и разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се дестилира до получаване на 1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]етанон във вид на кафява масло (198.1 g), температура на кипене 95-100°C при 0.3 mbar.

Разтвор на бром (35 ml) в хлороформ (150 ml) се прибавя на капки в продължение на 3 часа при разбъркване към смес от 1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]етанон (150 ml), хлороформ (50 ml) и метанол (235 ml). След приключване на прибавянето сместа се бърка при стайна температура още 3 часа, след това се разрежда с леденостудена вода (750 ml). Продуктът се екстрахира с дихлорметан (3 x 200 ml) и обединените екстракти се промиват с наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат (3 x 100 ml) и вода (100 ml), сушат се (магнезиев сулфат) и разтворителят се отстранява във вакуум, до получаване на 2-бромо-1-[1-(4-хлоро-



фенил)циклобутил]етанон, във вид на масло, което се използва без следващо пречистване.

Разтвор на 2-бромо-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]етанон (2.9 g) в ацетон (25 ml) се прибавя към разтвор на 3,4,5,6-тетра-хидропиримидин-2-тиол (1.2 g) в ацетон (150 ml) и сместа се загрява при кипене под обратен хладник в продължение на 1 час, след което се оставя да се охлади до стайна температура.

Полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране и се суши във вакуум при стайна температура до получаване на 1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-2-(3,4,5,6-тетрахидропиримидин-2-илтио)етанон хидробромид във вид на бяло твърдо вещество (3.5 g), т.т. 205°C.

Суспензия на 1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-2-(3,4,5,6-тетрахидропиримидин-2-илтио)етанон хидробромид (3.4 g; получен по подобен на описания по-горе начин) в оцетна киселина (8.5 ml) се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 16 часа, след това се оставя да се охлади до стайна температура.

Разтворителят се отстранява във вакуум, остатъкът се разпръсква (обработва до получаване на утайка) с етер (50 ml) и полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране, промива се с етер (50 ml) и се суши във вакуум при стайна температура до получаване на 3-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-6,7-дихидро-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин хидробромид във вид на бяло твърдо вещество (3.0 g), т.т. 256°C.

Пример 3

Разтвор на 2-бромо-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]етанон (2.9 g) в ацетон (25 ml) се прибавя към разтвор на имидазолидин-2-тион (1.0 g) в ацетон (150 ml) и сместа се нагрива до кипене под обратен хладник в продължение на 1.5 часа и се оставя да се

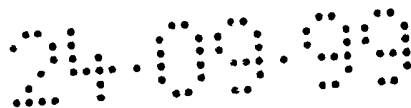


охлади до стайна температура. Полученият твърд продукт се отделя чрез филтриране и се суши във вакуум при стайна температура до получаване на 1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-2-(2-имидазолин-2-илтио)етанон хидробромид във вид на бяло твърдо вещество (2,3 g), т.т. 151-153°C.

Суспензия на 1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-2-(2-имидазолин-2-илтио)етанон хидробромид (2.4 g; получен по подобен на описания по-горе начин) в оцетна киселина (6 ml) се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 16 часа, след това се оставя да се охлади до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум, остатъкът се разпрашава с етер (50 ml) и полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране, промива се с етер (50 ml) и се суши във вакуум при стайна температура, след което се прекристализира из метанол. Полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране и се суши във вакуум при стайна температура до получаване на 3-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-а]тиазол хидробромид във вид на бяло твърдо вещество (1.4 g), т.т. 258-260°C.

Пример 4

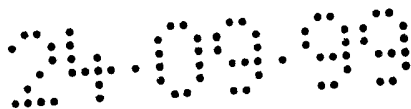
Разтвор на 2-бромо-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-етанон (3.2 g) в ацетон (25 ml) се прибавя към разтвор на 3,4,5,6-тетрахидропиримидин-2-тиол (1,2 g) в ацетон (150 ml), след това сместа се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 0.5 часа и се оставя да се охлади до стайна температура. Полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране и се суши във вакуум при стайна температура до получаване на 1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-(3,4,5,6-тетрахидропиримидин-2-илтио)етанон хидробромид във вид на бяло твърдо вещество (3.9 g), т.т. 203-204°C.



Суспензия от 1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-(3,4,5,6-тетрахидропиримидин-2-илтио)етанон хидробромид (2.0 g; получен по подобен на описания по-горе начин) в оцетна киселина (7 ml) се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 16 часа, след това се оставя да се охлади до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум, остатъкът се разпръсква с етер (50 ml) и полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране, промива се с етер (50 ml) и се суши във вакуум при стайна температура до получаване на 3-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-6,7-дихидро-5Нl-тиазоло[2,1-а]пиримидин хидробромид във вид на бяло твърдо вещество (1.7 g), т.т. 269°C.

Пример 5

Разтвор на 2-нафтилацетонитрил (100 g) и 1,3-дибромопропан (144 g) в смес от етер (350 ml) и диметилсулфоксид (150 ml) се прибавя на капки при температура 20-25°C под атмосфера на азот в продължение на 2 часа при разбъркване към смес от фино-разпръшен калиев хидроксид (150 g), 18-краун-6 (1.3 g) и диметилсулфоксид (570 ml). След приключване на прибавянето сместа се охлажда до 15°C и реакцията се прекъсва чрез бавно прибавяне на вода (330 ml). Прибавя се етер (330 ml) и сместа се филтрира през филтърен слой от Hyflo Supercel. Филтърният слой се промива добре с етер, след това водният слой на филтратата се отделя, разрежда се с вода (500 ml) и се промива добре с етер. Всички етерни промивки се обединяват, промиват се с вода (3 x 100 ml) и разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се разпръсква с етанол (100 ml), полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране и се суши във вакуум до получаване на 1-(2-нафтил)циклобутанкарбонитрил във вид на бяло твърдо



вещество (48.7 g), който се използва без допълнително пречистване.

Разтвор на 1-(2-нафтил)циклобутанкарбонитрил (48.2 g) в толуен (100 ml) се прибавя на капки под атмосфера на азот при разбъркване към метилмагнезиев йодид [получен по обичаен начин от йодометан (22 ml) и магнезий (8.16 g)] в етер (60 ml). След това сместа се бърка при стайна температура в продължение на 18 часа. Полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране, промива се с етер (50 ml) и се прибавя на порции към смес от концентрирана солна киселина (125 ml) и вода (200 ml). Сместа се нагрява при 100°C, след това се бърка 10 минути и се оставя да се охлади до стайна температура. Продуктът се екстрахира в толуен (3 x 200 ml), след това екстрактът се промива с вода (200 ml) и разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се обработва до разпрашаване с петролев етер (т. на кипене 40-60°C) (100 ml), полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране и се суши във вакуум до получаване на 1-[1-(2-нафтил)циклобутил]етанон във вид на жълто твърдо вещество (35 g), което се използва без следващо пречистване.

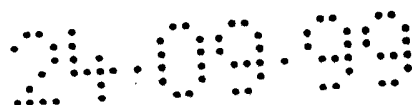
Бром (2,6 ml) се прибавя на капки в продължение на 1 час при стайна температура при разбъркване към разтвор 1-[1-(2-нафтил)циклобутил]етанон (11.25 g) в етер (300 ml). След като приключи прибавянето и цветът на бром изчезне, сместа се бърка при стайна температура още 0.5 часа и след това се промива с вода (100 ml), с наситен воден разтвор на натриев хидроген карбонат (2 x 100 ml) и с вода (100 ml), суши се (магнезиев сулфат) и разтворителят се отстранява във вакуум до получаване на 2-бромо-1-[1-(2-нафтил)циклобутил]етанон във вид на масло, което се използва без следващо пречистване.



Смес от суровия 2-бромо-1-[1-(2-нафтил)циклобутил]етанон, описан по-горе, имидазолидин-2-тион (5.1 g), етанол (60 ml) и оцетна киселина (40 ml) се нагрива при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 18 часа, след което се оставя да се охлади до стайна температура. Разтворителите се отстраняват във вакуум и остатъкът се обработва до разпрашаване с гореща смес от етилацетат (100 ml) и ацетон (20 ml). Полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране, промива се с етилацетат (50 ml), суши се във вакуум при 60°C и се прекристализира из етанол. Полученият продукт се отделя чрез филтриране, промива се с етанол (30 ml) и се суши във вакуум при 60°C до получаване на 3-[1-(2-нафтил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол хидробромид във вид на бледожълти призми (10 g) с т.т. 239-241°C.

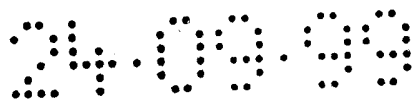
Пример 6

1,4-Дибромобутан (106 ml) се прибавя на капки в продължение на 1 час при 70-80°C под атмосфера на азот при разбъркване към 3,4-дихлорофенилацетонитрил (150 g), бензилтриетиламониев хлорид (2 g) и 50 % воден разтвор на натриев хидроксид (300 ml). След като прибавянето приключи сместа се бърка при температура 70-80°C в продължение на 2 час и след това се охлажда до стайна температура. Прибавя се етер (400 ml) и вода (200 ml) и получените слоеве се разделят. Водната фаза се промива с етер (2 x 200 ml), след това обединените етерни разтвори се сушат (магнезиев сулфат) и разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се дестилира до получаване на 1-(3,4-дихлорофенил)-циклопентанкарбонитрил във вид на бледо жълто масло (135 g), температура на кипене 132-140°C/0.4 mbar.



Метилмагнезиев йодид (3М разтвор в етер, 100 ml) се прибавя на капки при 0°C под атмосфера на азот при разбъркване към разтвор на 1-(3,4-дихлорофенил)циклопентанкарбонитрил (48 g) в етер (100 ml), след това сместа се бърка при стайна температура в продължение на 24 часа. Полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране, промива се с етер и се прибавя на порции към леденостудена смес от вода (200 ml) и концентрирана солна киселина (125 ml). Сместа се нагрива при 95°C и при разбъркване в продължение на 1 час, след това се оставя да се охлади до стайна температура. Продуктът се екстрахира с етер (5 x 100 ml), след това обединените екстракти се промиват с вода (2 x 100 ml), суши се (магнезиев сулфат) и разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се промива до получаване на 1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклопентил]етанон във вид на светложълто масло (31.9 g), температура на кипене 124-128°C/0.5 mbar.

Разтвор на бром (6.1 ml) в дихлорметан (50 ml) се прибавя на капки в продължение на 3 часа при 10-15°C под атмосфера на азот при разбъркване към 1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклопентил]-етанон (31.9 g) в смес от метанол (60 ml) и дихлорметан (10 ml). След приключване на прибавянето сместа се бърка при стайна температура в продължение на 2.5 часа и се излива върху излишък от лед-вода. Полученият продукт се екстрахира с дихлорметан (3 x 100 ml), след това обединените екстракти се промиват с наситен воден разтвор на натриев хидроген карбонат (2 x 100 ml), след това с вода (100 ml) и се суши (калциев хлорид), след което разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се дестилира при което се събира фракция с температура на кипене > 174°C /1.3 mbar, която се подлага на повторно дестилиране. При тази втора дестилация се събира материал с температура на кипене

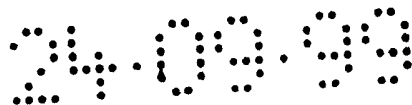


>182°C/2.6 mbar, който отново се дестилира до получаване на 2-бромо-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклопентил]етанон във вид на бледожълто масло (11.8 g), температура на кипене 156-162°C/0.4 mbar.

Смес от 2-бромо-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклопентил]етанон (0.5 g) имидазолидин-2-тион (0.16 g), етанол (3 ml) и оцетна киселина (2 ml) се нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 18 часа, след което се оставя да се охлади до стайна температура. Разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът кристализира из смес 1:1 на етилацетат и етанол. Полученият продукт се отделя чрез филтриране, промива се с етанол (3 ml) и се суши във вакуум при 60°C до получаване на 3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклопентил]-5,6-дихидроимидазол[2,1-b]-тиазол хидробромид във вид на бели игловидни микрокристали (0.27 g), т. на кипене 230-232°C.

Пример 7

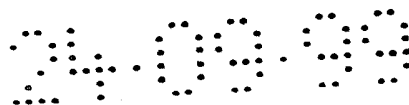
Разтвор на 1-(4-хлорофенил)циклобутанкарбонитрил (35 g) в толуен (100 ml) се прибавя на капки под атмосфера на азот при разбъркване към фенилмагнезиев йодид [получен по обичаен начин от фенетилбромид (45.6 g) и магнезий (6.24 g)] в етер (100 ml). След приключване на прибавянето етерът се отдестилира от сместа до нарастване на вътрешната температура до 110°C и разбъркването при тази температура продължава 18 часа. След това сместа се охлажда до стайна температура, прибавя се смес от лед (200 g) и концентрирана солна киселина (100 ml). Сместа се нагрива при 95°C, след това се бърка от време навреме в продължение на 4 часа и се оставя да се охлади до стайна температура. Продуктът се екстрахира с дихлорметан (3 x 200 ml), след това обединените екстракти се промиват с вода (100 ml), с



наситен воден разтвор на натриев карбонат (2 x 100 ml) и с вода (100 ml) и се сушат (натриев сулфат), след което разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се дестилира до получаване на 1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]-3-фенилпропан-1-он във вид на жълто масло (38.8 g), температура на кипене 178-181°C/1.3 mbar.

Бром (0.52 ml) се прибавя на капки в продължение на 20 минути при стайна температура при разбъркване към разтвор на 1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]-3-фенилпропан-1-он (3 g) в етер (50 ml). След като приключи прибавянето и цветът на бром изчезне, сместа се бърка при стайна температура още 1 час и след това се промива с вода (30 ml), с наситен воден разтвор на натриев хидроген карбонат (2 x 30 ml) и с вода (30 ml), суши се (магнезиев сулфат) и разтворителят се отстранява във вакуум до получаване на 2-бромо-1-[1-(4-хлорфенил)циклобутил]-3-фенилпропан-1-он във вид на масло, което се използва без следващо пречистване.

Смес от суровия 2-бромо-1-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-фенилпропан-1-он, описан по-горе, имидазолидин-2-тион (1.02 g), етанол (15 ml) и оцетна киселина (10 ml) се нагрива при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 18 часа, след което се оставя да се охлади до стайна температура. Разтворителите се отстраняват във вакуум и остатъкът се суши чрез азеотропна дестилация с етанол (50 ml), последван от етилацетат (50 ml). Твърдият остатък, получен след отстраняване на остатъчния разтворител във вакуум, кристализира из етанол. Полученият продукт се отделя чрез филтриране, промива се с етанол (10 ml) и суши се във вакуум при 60°C до получаване на 2-бензил-3-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-



б]тиазол хидробромид във вид на бели игловидни микрокристали (2 g) с т.т. 255-257°C.

Пример 8

Разтвор на 1-(3,4-дихлорофенил)циклобутанкарбонитрил (15 g) в етер (50 ml) се добавя на капки при разбъркване към разтвор на 3-метоксипропилмагнезиев бромид [получен по обичаен начин от 1-бромо-3-метоксипропан (15.3 g) и магнезий (2.4 g)] в етер (55 ml). След това сместа се бърка при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 2.5 часа, охлажда се до стайна температура и се прибавя към смес от начукан лед (100 g) и концентрирана солна киселина (80 ml). Сместа се нагрива при 95°C, след това се бърка от време навреме в продължение на 1.5 часа, оставя се да се охлади до стайна температура и се оставя да престои 48 часа. Продуктът се екстрахира с етер (3 x 100 ml), след това обединените екстракти се промиват с вода (100 ml), с наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат (100 ml) и с вода (100 ml) и се сушат (магнезиев сулфат), след което разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се дестилира до получаване на 1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-4-метоксибутанон във вид на жълто масло (16.4 g), температура на кипене 138-147°C/0.5 mbar.

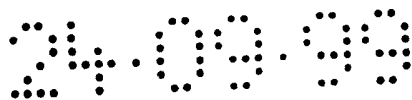
Бром (0.35 ml) се прибавя на капки в продължение на 20 минути при стайна температура при разбъркване към разтвор 1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-4-метоксибутан-1-он (2 g) в етер (40 ml). След като приключи прибавянето и цветът на бром изчезне, сместа се бърка при стайна температура още 1 час и след това се промива с вода (30 ml), с наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат (2 x 30 ml) и с вода (30 ml), суши се (магнезиев сулфат) и разтворителят се отстранява във вакуум до

получаване на 2-бромо-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-4-метоксибутан-1-он във вид на масло, което се използва без следващо пречистване.

Смес от суровия 2-бромо-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-4-метоксибутан-1-он, описан по-горе, имидазолидин-2-тион (0.68 g), етанол (15 ml) и оцетна киселина (10 ml) се нагрива при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 18 часа, след което се оставя да се охлади до стайна температура. Разтворителите се отстраняват във вакуум и остатъкът се суши чрез азеотропна дестилация с етанол (50 ml), последван от етилацетат (20 ml). Твърдият остатък след отстраняване на остатъчния разтворител във вакуум кристализира из 2:1 смес от етанол и етилацетат. Полученият продукт се отделя чрез филтриране, промива се с етанол (10 ml) и суши се във вакуум при 60°C до получаване на 3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-(2-метоксиетил)-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол хидробромид във вид на безцветни призми (1.39 g) с т.т. 227-229°C.

Пример 9

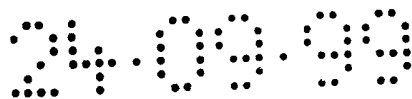
Разтвор на 1-(3,4-дихлорофенил)циклобутанкарбонитрил (6.56 g) в толуен (100 ml) се добавя на капки под атмосфера на азот при разбъркване към разтвор на бензилмагнезиев хлорид [получен по обичаен начин от бензилхлорид (5 ml) и магнезий (1.08 g)] в етер (100 ml). След приключване на прибавянето, етерът се дестилира до нарастване на вътрешната температура до 95°C, след което сместа се бърка при тази температура в продължение на 19 часа, охлажда се до стайна температура и реакцията се прекъсва чрез прибавяне на капки на вода (30 ml) и след това на концентрирана солна киселина (10 ml). Сместа се нагрива при 95°C при разбъркване в продължение на 2.5 часа и се оставя да се



охлади до стайна температура. Органичната фаза се отделя, промива се с вода (2 x 100 ml), с наситен воден разтвор на натриев хлорид (100 ml) и се суши (натриев сулфат), след което разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография върху силициев диоксид при използване като елуент на смес от 5:95 етилацетат и толуен. Подходящите фракции се обединяват и разтворителят се отделя във вакуум до получаване на 1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-фенилетанон във вид на безцветно масло (5.08 g), което се втвърдява бавно при охлаждане до стайна температура, при което се получава безцветно твърдо вещество с т.т. 53-55°C.

Фенилтриметиламониев трибромид (4.02 g) се прибавя на порции при температура -10°C при разбъркване към разтвор 1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-фенилетанон (3.41 g) в тетра-хидрофуран (100 ml). Сместа се бърка при стайна температура в продължение на 4 часа, след това се на филтриране и разтворителят се отстранява във вакуум. Полученият остатък се пречиства чрез флаш хроматография върху силициев диоксид при използване като елуент на смес от 3:97 етилацетат и петролев етер (т.к. 60-80 °C). Подходящите фракции се обединяват и разтворителят се отделя във вакуум до получаване на 2-бромо-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-фенилетанон във вид на безцветно масло (3.8 g).

Смес от 2-бромо-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-фенилетанон (3.8 g), имидазолидин-2-тион (0.97 g), етанол (70 ml) и оцетна киселина (40 ml) се нагрива при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 20 часа, след което се оставя да се охлади до стайна температура. Разтворителите се отстраняват във вакуум и остатъкът се прекристализира из



етанол. Полученият продукт се отделя чрез филтриране, промива се с етанол (10 ml) и суши се във вакуум при 100°C до получаване на 3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-фенил-5,6-дихидро-имидазо[2,1-b]тиазол хидробромид във вид на бледо кафяво твърдо вещество (1.43 g) с т.т. 280°C (разлагане).

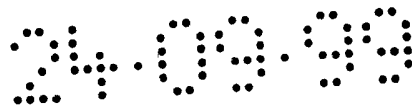
Пример 10

Разтвор на 1-(3,4-дихлорофенил)циклобутанкарбонитрил (6.56 g) в толуен (100 ml) се добавя на капки под атмосфера на азот при разбъркване към разтвор на хлоробензилмагнезиев хлорид [получен по обичаен начин от 4-хлоробензилхлорид (9.07 ml) и магнезий (1.08 g)] в етер (100 ml). След приключване на прибавянето, етерът се дестилира до нарастване на вътрешната температура до 95°C, след което сместа се бърка при тази температура в продължение на 19 часа, охлажда се до стайна температура и реакцията се прекъсва чрез прибавяне на капки на вода (50 ml) и след това на концентрирана солна киселина (10 ml). Сместа се нагрява при 95°C при разбъркване в продължение на 3 часа и се оставя да се охлади до стайна температура. Органичната фаза се отделя, промива се с вода (100 ml), с наситен воден разтвор на натриев хлорид (100 ml) и се суши (натриев сулфат), след което разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография върху силициев диоксид при използване като елуент на смес от 1:9 до 1:4 етилацетат и петролев етер (температура на кипене 60-80°C). Подходящите фракции се обединяват и разтворителят се отделя във вакуум до получаване на 2-(4-хлорфенил)-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]етанон във вид на жълто масло (7.51 g), което се втвърдява бавно при охлаждане до стайна температура, при което се получава жълто твърдо вещество с т.т. 82-84°C.



Фенилтриметиламониев трибромид (6.59 g) се прибавя на порции при температура -5°C при разбъркване към разтвор 2-(4-хлорофенил)-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]етанон (6.2 g) в тетраhydroфуран (150 ml). Сместа се бърка при стайна температура в продължение на 4 часа, оставя се да престои при стайна температура още 48 часа, след това се филтрира и разтворителят се отстранява във вакуум. Полученият остатък се пречиства чрез флаш хроматография върху силициев диоксид при използване като елуент на смес от 3:97 етилацетат и петролев етер (т.к. $60-80^{\circ}\text{C}$). Подходящите фракции се обединяват и разтворителят се отделя във вакуум. Полученият остатък се обработва до разпрашаване с петролев етер ($60-80^{\circ}\text{C}$) (30 ml) и полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране и се суши във вакуум при стайна температура до получаване на 2-бромо-2-(4-хлорофенил)-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]етанон във вид на безцветно твърдо вещество (4.83 g), т.т. $109-110^{\circ}\text{C}$.

Смес от 2-бромо-2-(4-хлорофенил)-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]етанон (3.68 g), имидазолидин-2-тион (0.87 g), етанол (60 ml) и оцетна киселина (35 ml) се нагрява при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 18 часа, след което се оставя да се охлади до стайна температура. Разтворителите се отстраняват във вакуум и остатъкът се обработва до разпрашаване с етанол (30 ml). Полученият твърд продукт се отделя чрез филтриране, прекристализира се из оцетна киселина, след което се отделя чрез филтриране, промива се с оцетна киселина (10 ml) и се суши във вакуум при 100°C до получаване на 2-(4-хлорофенил)-3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол хидробромид във вид на безцветно твърдо вещество (0.93 g) с т.т. $302-304^{\circ}\text{C}$ (разлагане).



Пример 11

Разтвор на 3,4-дихлорофенилацетонитрил (50 g) и йодометан (37 ml) в етер (до общ обем 220 ml) се прибавя на капки при стайна температура в продължение на 3 часа при разбъркване към смес от финоразпрашен калиев хидроксид (68.3 g), 18-краун-6 (0.65 g) и диметилсулфоксид (220 ml). След приключване на прибавянето сместа се бърка при температура 30°C в продължение на 2 часа, охлажда се до 15°C и реакцията се прекъсва чрез прибавяне на капки при тази температура на вода (185 ml). Продуктът се екстрахира с етер (3 x 300 ml), след това обединените екстракти се промиват с вода (200 ml), 5M солна киселина (200 ml), вода (200 ml), наситен воден разтвор на натриев хлорид (200 ml) и се сушат (магнезиев сулфат), след което разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се дестилира до получаване на 2-(3,4-дихлорофенил)-2-метилпропионитрил във вид на бледожълто масло (37.6 g), температура на кипене 116-120°C/2.7-3.3 mbar.

Разтвор на 2-(3,4-дихлорофенил)-2-метилпропионитрил (12.8 g) в етер (100 ml) се прибавя на капки при -10°C под атмосфера на азот в продължение на 20 минути при разбъркване към етерен разтвор на метилмагнезиев йодид (3M, 30 ml). След това сместа се бърка при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 2 часа и при стайна температура още 18 часа. Полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране, промива се добре с етер, след това се прибавя на порции към смес от леденостудена вода (100 ml) и концентрирана солна киселина (50 ml). Получената смес се нагрива в продължение на 1 час при 95°C при разбъркване от време навреме и се охлажда до стайна температура. Продуктът се екстрахира в дихлорометан (3 x 100 ml), след това обединените екстракти се сушат (калциев хлорид)



и разтворителите се отстраняват във вакуум до получаване на 3-(3,4-дихлорофенил)-3-метилбутан-2-он във вид на бледокафяво масло (9.07 g), което се използва без следващо пречистване.

Разтвор на бром (1.84 ml) в етер (25 ml) се прибавя на капки в продължение на 1 час при стайна температура при разбъркване към разтвор 3-(3,4-дихлорофенил)-3-метилбутан-2-он (8.24 g) в етер (250 ml). След като приключи прибавянето и цветът на бром изчезне, сместа се бърка при стайна температура още 30 минути и след това се промива с вода (100 ml), с наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат (2 x 100 ml) и с вода (100 ml), суши се (магнезиев сулфат) и разтворителят се отстранява във вакуум до получаване на 1-бромо-3-(3,4-дихлорофенил)-3-метилбутан-2-он във вид на масло (9.57 g), което се използва без следващо пречистване.

Смес от суровия 1-бромо-3-(3,4-дихлорофенил)-3-метилбутан-2-он, описан по-горе (3.1 g), имидазолидин-2-тион (1.02 g), етанол (12 ml) и оцетна киселина (8 ml) се нагрива при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 22 часа, след което се оставя да се охлади до стайна температура. Разтворителите се отстраняват във вакуум и остатъкът се обработва до разпрашаване с горещ етилацетат (80 ml). Полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране, промива се етилацетат (20 ml), суши се във вакуум при 50°C и се прекристализира из етанол. Полученият продукт се отделя чрез филтриране, промива се с етанол (5 ml) и суши се във вакуум при 50°C до получаване на 3-[1-(3,4-дихлорофенил)-1-метилетил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]-тиазол хидробромид във вид на почти бяло твърдо вещество (0.95 g) с т.т. 266-270°C (разлагане).



Пример 12

Смес от бензо[b]тиофен-2-метанол (32.8 g) и тионилхлорид (29.7 g) се нагрива при кипене под обратен хладник под азот в продължение на 2 часа, след това се дестилира до получаване на 2-хлорометилбензо[b]тиофен във вид на жълто масло (23.8 g), т. на кипене 108-110°C/1.4 mbar.

Смес от 2-хлорометилбензо[b]тиофен (21 g), калиев цианид (11.7 g), 1,4-диоксан (200 ml) и вода (100 ml) се бърка и нагрива при кипене под обратен хладник в продължение на 4 часа, след което се охлажда до стайна температура и се разрежда с вода (200 ml). Продуктът се екстрахира с толуен (3 x 200 ml), обединените екстракти се промиват с вода (2 x 300 ml), сушат се (натриев сулфат) и разтворителят се отстранява във вакуум. Остатъкът се пречиства чрез флаш хроматография върху силициев диоксид, при използване като елуент на смес 1:4 от етилацетат и петролев етер (т.к. 60-80°C). Подходящите фракции се обединяват, разтворителите се отстраняват във вакуум до получаване на бензо[b]тиофен-2-ацетонитрил във вид на жълто твърдо вещество (8.9 g) с т.т. 59-61°C.

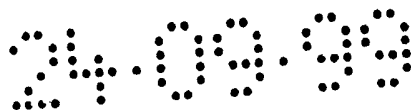
Разтвор на бензо[b]тиофен-2-ацетонитрил (8.05 g) и 1,3-дибромпропан (5.2 ml) в етер (50 ml) се прибавя на капки под атмосфера на азот за повече от един час към разбърквана леденостудена суспензия от финоразпрашен калиев хидроксид (13.53 g) в диметилсулфоксид (100 ml). След приключване на прибавянето сместа се бърка при стайна температура в продължение на 4 часа, след което се прибавя към леденостудена вода (200 ml). Получената смес се подкислява до pH 4 чрез прибавяне на концентрирана солна киселина, след което продуктът се екстрахира с етер (3 x 200 ml). Обединените екстракти се



промиват с вода (500 ml), сушат се (магнезиев сулфат) и разтворителят се отстранява във вакуум до получаване на 1-(бензо[b]-тиофен-2-ил)циклобутанкарбонитрил във вид на червено масло (8.16 g), което се използва без пречистване.

Разтвор на 1-(бензо[b]тиофен-2-ил)циклобутанкарбонитрил (7.7 g) в етер (50 ml) се прибавя на капки при стайна температура под атмосфера на азот при разбъркване към етерен разтвор на метилмагнезиев йодид (3M; 18 ml). След приключване на прибавянето сместа се бърка при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 3.5 часа, след което тя се охлажда до стайна температура. Полученото твърдо вещество се отделя чрез филтриране, промива се добре с етер и се прибавя на порции към 5M солна киселина (143 ml). Получената смес се нагрива при 95° C в продължение на 1.5 часа при разбъркване от време навреме, след което се оставя при стайна температура в продължение на 18 часа. Продуктът се екстрахира в дихлорметан (3 x 200 ml), след това обединените екстракти се промиват с вода (2 x 400 ml) и с наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат (400 ml), сушат се (натриев сулфат) и разтворителят се отстранява във вакуум до получаване на 1-[1-(бензо[b]тиофен-2-ил)циклобутил]етанон във вид на кафяво масло (5 g), което се използва без пречистване.

Фенилтриметиламониев трибромид (1.72 g) се прибавя на порции при температура -20°C при разбъркване към разтвор на 1-[1-(бензо[b]тиофен-2-ил)циклобутил]етанон (1.05 g) в тетра-хидрофуран (50 ml). Сместа се бърка при стайна температура в продължение на 3 часа, след това се филтрира и се оставя да престои в продължение на още 18 часа при стайна температура. След това се сместа се филтрира още веднаж и разтворителят се



отстранява във вакуум. Полученият остатък се пречиства чрез флаш хроматография върху силициев диоксид при използване като елуент на смес от 1:49 етер и петролев етер (т.к. 40 -60°C).

Подходящите фракции се обединяват и разтворителят се отделя във вакуум до получаване на 1-[1-(бензо[b]тиофен-2-ил)циклобутил]-2-бромоетанон във вид на масло (0.46 g).

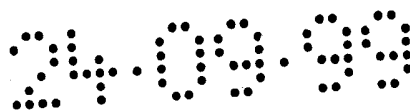
Смес от 1-[1-(бензо[b]тиофен-2-ил)циклобутил]-2-бромоетанон (0.42 g), имидазолидин-2-тион (0.14 g), етанол (15 ml) и оцетна киселина (10 ml) се нагрива при температура на кипене под обратен хладник в продължение на 18 часа, след което се оставя да се охлади до стайна температура. Разтворителите се отстраняват във вакуум и остатъкът се разпръсква с етер (30 ml).

Полученият твърд продукт се отделя чрез филтриране, суши се във вакуум при 40°C и кристализира из етанол. Полученият продукт се отделя чрез филтриране, промива се с етанол (3 ml) и се суши във вакуум при 40°C до получаване на 3-[1-(бензо[b]тиофен-2-ил)-циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол хидробромид във вид на почти бяло твърдо вещество (0.28 g) с т.т. 240-242°C.

Пример 13-55

Обща процедура

Аликвотни части от основни разтвори на 2-бromo-1-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]етанон (получен по същия метод, както е описано в Пример 1) или 2-бromo-1-[1-(2-нафтил)циклобутил]-етанон (получен по същия метод, както е описано в Пример 5) в абсолютен етанол (0.083M, 1,20 ml, 0.10 mmol) се прибавя към определен брой 20 ml съдчета с винтова запушалка, всяко от които съдържа подходящ тиокарбамид с формула III (0.10 mmol) и оцетна киселина (0.80 ml). Реакционните съдчета се запущат с винтовите запушалки и се нагриват при 85°C в продължение на 20



часа при разбъркване на орбитална бъркачка. Всяка реакционна смес се анализира чрез HPLC (високоефективна течна хроматография) и MS (маспектри) и след това се разрежда с подходящ обем дигол, по такъв начин, че да се получи разтвор с концентрация на активното съединение 10^{-3}M , за изследване при биологичните опити ин витро.

Следните съединения са получени като главен компонент в реакционните смеси, както се потвърждава от изследванията за чистота и масата на йоните, направени с HPLC и MS:

Пример 13

Неразделена смес от 3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-5-метил-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол хидробромид и 3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-6-метил-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол хидробромид, HPLC 97.6 % (3.17 min); m/z 339 (MH^+).

Пример 14

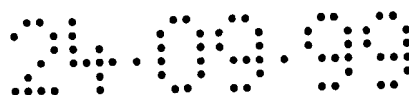
4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-метил-2-метилимино-2,3-дихидротиазол хидробромид, HPLC 92.4 % (3.03 min); m/z 327 (MH^+).

Пример 15

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-етил-2-етилимино-2,3-дихидротиазол хидробромид, HPLC 94.3 % (3.35 min); m/z 355 (MH^+).

Пример 16

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-пропил-2-пропилимино-2,3-дихидротиазол хидробромид, HPLC 88.7 % (3.83 min); m/z 383 (MH^+).



Пример 17

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-изопропил-2-изопропилимино-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 86.0 % (3.83 min); m/z 383 (MH⁺).

Пример 18

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 85.7 % (4.27 min); m/z 411 (MH⁺).

Пример 19

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-изобутил-2-изобутилимино-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 92.1 % (3.99 min); m/z 411 (MH⁺).

Пример 20

3-алил-2-алилимино-4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 86.1 % (3.58 min); m/z 379 (MH⁺).

Пример 21

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-циклопропилметил-2-циклопропилметилимино-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 67.9 % (3.93 min); m/z 407 (MH⁺).

Пример 22

3-бензил-2-бензилимино-4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 90.5 % (4.79 min); m/z 479 (MH⁺).

Пример 23

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(4-флуорбензил)-2-(4-флуорбензилимино)-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 89.8 % (5.00 min); m/z 515 (MH⁺).



Пример 24

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-фенетил-2-фенетил-имино-2,3-дихидротиазол гидробромид, HPLC 91.4 % (5.26 min); m/z 507 (MH⁺).

Пример 25

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(3-пиридилметил)-2-(3-пиридилметилимино)-2,3-дихидротиазол гидробромид, HPLC 79.4 % (3.63 min); m/z 481 (MH⁺).

Пример 26

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-фурфурил-2-фурфурил-имино-2,3-дихидротиазол гидробромид, HPLC 92.2 % (4.57 min); m/z 459 (MH⁺).

Пример 27

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-фенил-2-фенилимино-2,3-дихидротиазол гидробромид, HPLC 86.8 % (4.94 min); m/z 451 (MH⁺).

Пример 28

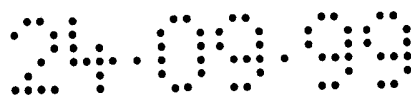
4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(p-толил)-2-(p-толил-имино)-2,3-дихидротиазол гидробромид, HPLC 85.9 % (5.22 min); m/z 479 (MH⁺).

Пример 29

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(o-толил)-2-(o-толил-имино)-2,3-дихидротиазол гидробромид, HPLC 92.1 % (5.22 min); m/z 479 (MH⁺).

Пример 30

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(3-трифлуорметил-фенил)-2-(3-трифлуорметилфенилимино)-2,3-дихидротиазол гидробромид, HPLC 67.6 % (5.16 min); m/z 587 (MH⁺).



Пример 31

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(2,4-ксилил)-2-(2,4-ксилилимино)-2,3-дихидротиазол гидробромид, HPLC 76.8 % (5.47 min); m/z 507 (MH⁺).

Пример 32

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(4-этоксифенил)-2-(4-этоксифенилимино)-2,3-дихидротиазол гидробромид, HPLC 68.2 % (5.09 min); m/z 539 (MH⁺).

Пример 33

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дихидротиазол гидробромид, HPLC 100.0 % (4.05 min); m/z 627 (MH⁺).

Пример 34

3-[1-(2-нафтил)циклобутил]-6,7-дихидро-5H-тиазоло[3,2-a]-пиримидин гидробромид, HPLC 50.9 % (3.17 min); m/z 321 (MH⁺).

Пример 35

Неразделена смесь от 5-метил-3-[1-(2-нафтил)циклобутил]-5,6-дихидроимдазо[2,1-b]тиазол и 6-метил-3-[1-(2-нафтил)циклобутил]-5,6-дихидроимдазо[2,1-b]тиазол гидробромид, HPLC 90.4 % (3.15 min); m/z 321 (MH⁺).

Пример 36

3-метил-2-метиличино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол гидробромид, HPLC 87.1 % (3.04 min); m/z 309 (MH⁺).

Пример 37

3-этил-2-этилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол гидробромид, HPLC 89.4 % (3.39 min); m/z 337 (MH⁺).



Пример 38

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-пропил-2-пропилимино-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 88.5 % (3.82 min); m/z 365 (MH⁺).

Пример 39

3-изопропил-2-изопропилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 90.2 % (3.76 min); m/z 365 (MH⁺).

Пример 40

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 94.1 % (4.31 min); m/z 393 (MH⁺).

Пример 41

3-изобутил-2-изобутилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 51.2 % (4.18 min); m/z 393 (MH⁺).

Пример 42

3-алил-2-алилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 86.3 % (3.56 min); m/z 361 (MH⁺).

Пример 43

3-циклопропилметил-2-циклопропилметиличиино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 89.8 % (3.90 min); m/z 389 (MH⁺).

Пример 44

3-бензил-2-бензилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 85.8 % (4.60 min); m/z 461 (MH⁺).

Пример 45

3-(4-флуоробензил)-2-(4-флуоробензилимино)-4-[1-(2-нафтил)-циклобутил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 84.7 % (4.87 min); m/z 497 (MH⁺).

Пример 46

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-фенетил-2-фенетилимино-2,3-дигидротиазол гидробромид гидробромид, HPLC 87.2 % (4.99 min); m/z 489 (MH⁺).

Пример 47

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-(3-пиридилметил)-2-(3-пиридилметилимино)-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 68.6 % (3.56 min); m/z 463 (MH⁺).

Пример 48

3-фурфурил-2-фурфуримино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 90.6 % (4.44 min); m/z 441 (MH⁺).

Пример 49

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-фенил-2-фенилимино-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 87.7 % (4.93 min); m/z 433 (MH⁺).

Пример 50

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-(p-толил)-2-(p-толилимино)-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 79.8 % (5.20 min); m/z 461 (MH⁺).

Пример 51

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-(o-толил)-2-(o-толилимино)-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 85.1 % (5.21 min); m/z 461 (MH⁺).



Пример 52

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-(2,4-ксилил)-2-(2,4-ксилил-имино)-2,3-дихидротиазол хидробромид, HPLC 71.2 % (5.44 min); m/z 489 (MH⁺).

Пример 53

3-циклопентил-2-циклопентилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол хидробромид, HPLC 87.4 % (5.68 min); m/z 417 (MH⁺).

Пример 54

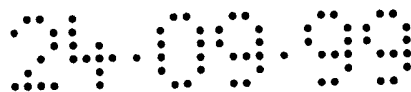
3-(4-етоксифенил)-2-(4-етоксифенилимино)-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол хидробромид, HPLC 76.9 % (5.07 min); m/z 521 (MH⁺).

Пример 55

3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол хидробромид, HPLC 89.2 % (3.96 min); m/z 609 (MH⁺).

Примери 56-76

Разтвори на кетони с формула V (0.40 mmol) в етер (8.0 ml) се приготвят в 20 ml съдчета с винтова запушалка. Прибавя се бром (64 mg, 0.40 mmol) към всяко от съдчетата с разтвора. Реакционните съдчета се запушват с винтовите запушалки и се оставят да седят в продължение на 70 часа при стайна температура. Запушалките се отстраняват и разтворителят се отстранява във вакуум. Всеки остатък се разтваря в етанол (8 ml) и съответни аликвотни части по 1 ml от всеки от разтворите, съдържащи по 0.05 mmol от получените бромкетони с формула IV се диспергират в 40 ml съдчета със запушалки на винт, всяко от които съдържа оцетна киселина (1.25 ml) и разтвор на тиокарбамид с формула III в етанол (0.05M, 1 ml, 0.05 mmol). Реакционните



съдчета се запушват с винтовите запушалки и се нагряват при 85° С в продължение на 24-29 часа при разбъркване на орбитална бъркачка. Всяка реакционна смес се анализира чрез HPLC и MS, след което разтворителите се отстраняват във вакуум. Отделните остатъци се разтварят в метанол (4.0 ml) и след това се разреждат допълнително с подходящ обем от дигол, по такъв начин, че да се получи разтвор с концентрация на активното съединение 10⁻³М, за изследване при биологичните опити ин витро.

Следните съединения са получени като главен компонент в реакционните смеси, както се потвърждава от изследванията за чистота и за маса на йоните, направени с HPLC и MS:

Пример 56

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол хидробромид, HPLC 98.4 % (4.20 min); m/z 377 (MН⁺).

Пример 57

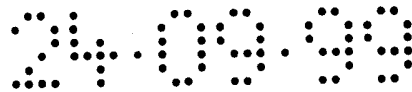
4-[1-(4-бромофенил)циклобутил]-3-бутил-2-бутилимино-2,3-дихидротиазол хидробромид, HPLC 63.2 % (4.27 min); m/z 421 (MН⁺).

Пример 58

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-метилтиофенил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол хидробромид, HPLC 86.3 % (4.15 min); m/z 389 (MН⁺).

Пример 59

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-феноксифенил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол хидробромид, HPLC 87.2 % (4.63 min); m/z 435 (MН⁺).



Пример 60

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-хлорофенил)циклопентил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 70.1 % (4.41 min); m/z 391 (MH⁺).

Пример 61

3-бутил-2-бутилимино-4-(1-фенилциклогексил)-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 73.4 % (4.52 min); m/z 371 (MH⁺).

Пример 62

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-хлорофенил)-1-метилетил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 93.3 % (4.10 min); m/z 365 (MH⁺).

Пример 63

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(3,4-дихлорофенил)-1-метилетил]-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 90.7 % (4.24 min); m/z 399 (MH⁺).

Пример 64

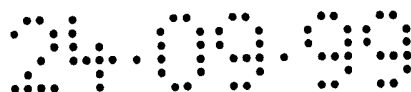
4-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-фенетил-2-фенетилимино-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 89.1 % (4.84 min); m/z 473 (MH⁺).

Пример 65

4-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 88.4 % (3.91 min); m/z 593 (MH⁺).

Пример 66

4-[1-(4-бромфенил)циклобутил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 70.6 % (3.99 min); m/z 637 (MH⁺).



Пример 67

4-[1-(4-хлорофенил)циклопентил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 90.6 % (4.07 min); m/z 607 (MH⁺).

Пример 68

3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-4-(1-фенилциклогексил)-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 78.1 % (4.01 min); m/z 587 (MH⁺).

Пример 69

4-[1-(3,4-дихлорофенил)-1-метилетил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дигидротиазол гидробромид, HPLC 90.6 % (3.98 min); m/z 615 (MH⁺).

Пример 70

3-[1-(4-бромфенил)циклобутил]-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазол гидробромид, HPLC 92.3 % (2.96 min); m/z 335 (MH⁺).

Пример 71

3-[1-(4-хлорофенил)циклопентил]-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазол гидробромид, HPLC 95.7 % (3.06 min); m/z 305 (MH⁺).

Пример 72

3-(1-фенилциклогексил)-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазол гидробромид, HPLC 85.2 % (2.91 min); m/z 285 (MH⁺).

Пример 73

3-[1-(4-хлорофенил)-1-метилетил]-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазол гидробромид, HPLC 98.1 % (2.68 min); m/z 279 (MH⁺).

Пример 74

3-[1-(3,4-дихлорофенил)-1-метилетил]-5,6-дигидроимидазо[2,1-b]тиазол гидробромид, HPLC 97.3 % (2.92 min); m/z 313 (MH⁺).



Пример 75

3-[1-(3-флуорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]-тиазол хидробромид, HPLC 95.1 % (2.52 min); m/z 275 (MH⁺).

Пример 76

3-[1-(4-метилтиофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]-тиазол хидробромид, HPLC 91.0 % (2.91 min); m/z 303 (MH⁺).

Пример 77

Използването на съединенията съгласно изобретението за производство на фармацевтични състави е илюстрирано от следното описание. В него терминът "активно съединение" означава всяко съединение съгласно изобретението, но и по-специално всяко от съединенията, което представлява краен продукт в един от предхождащите примери.

а) Капсули

За приготвяне на капсули, 10 тегловни части от активно съединение и 240 тегловни части лактоза се смилат и смесват. Сместа се пълни в твърди желатинови капсули, всяка от които съдържа доза от активното съединение за еднократно приемане или част от такава доза.

б) Таблети

Таблетите се получават от следните съставки:

	Тегловни части
Активно съединение	10
Лактоза	190
Царевично нишесте	22
Поливинилпиролidon	10
Магнезиев стеарат	3



Активното съединение, лактозата и част от нишестето се смилат, смесват се и получената смес се гранулира с разтвор на поливинилпиролidon в етанол. Сухите гранулати се смесват с магнезиев стеарат и с остатъка от нишесте. Сместа се формова в таблетки на таблетираща машина до получаване на таблетки, всяка от които съдържа доза от активното съединение за еднократно приемане или част от такава доза.

с) Таблети с ентерично покритие

Таблетите се получават по метода, описан в b) по-горе. След това върху тях се нанася ентерично (за освобождаване в червата) покритие по обичаен начин, като се използва разтвор на 20 % целулозен ацетатфталат и 3 % диетилафталат в етанол:дихлорометан (1:1).

d) Супозитории

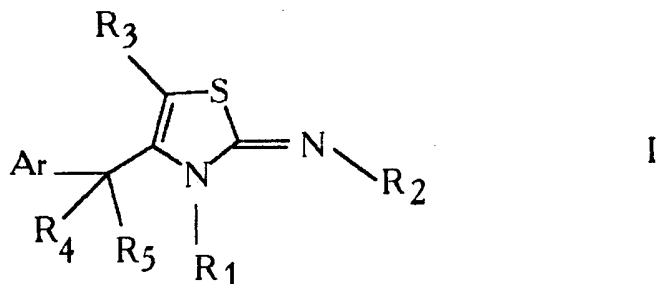
За получаване на супозитории, 100 тегл. части от активното съединение се въвеждат в 1300 тегловни части от триглицеридна основа за получаване на супозитории, така че получената смес в супозиториите съдържа терапевтично ефективно количество от активно съединение.

24.09.99

895.99-ПБ

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединения с формула I

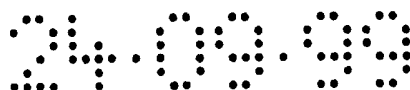


включително техни фармацевтично приемливи соли под формата на индивидуални енантиомери, рацемати или други смеси от енантиомери,

в която:

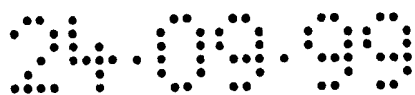
Ar е фенил, нафтил или бензо[b]тиофенил, всеки от които може в даден случай да бъде заместен с един или повече заместители, избрани от а) халоген, б) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, с) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, д) алкилтио група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, е) фенокси група, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, ф) фенил, в даден случай заместен с един или повече халогенни атоми;

R₁ и R₂ могат да бъдат еднакви или различни и означават независимо един от друг а) H, б) алкилова група с 1 до 6 въглеродни атоми, с) алкенилова група с 3 до 6 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми,



d) циклоалкилова група с 3 до 7 въглеродни атоми, е) циклоалкил-метилова група, пръстенът на която е с 3 до 7 въглеродни атоми, f) арил или хетероарилова група, в даден случай заместена с един или повече заместители, избрани от i) халоген, ii) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iii) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iv) алкилтио група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, g) арил-алкил или хетероарилалкилова група, в която алкиловата верига съдържа 1 до 3 въглеродни атома и в която ариловата или хетероариловата група може в даден случай да бъде заместена с един или повече заместители, избрани от i) халоген, ii) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iii) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iv) алкилтио група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, или R_1 и R_2 образуват алкиленова верига, заместена с една или повече алкилови групи с 1 до 3 въглеродни атоми, така че заедно с атомите, към които те са присъединени могат да образуват 5- или 6-членен пръстен,

R_3 е а) H, б) арил или хетероарилова група, в даден случай заместена с един или повече заместители, избрани от i) халоген, ii) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iii) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iv) алкилтио група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни

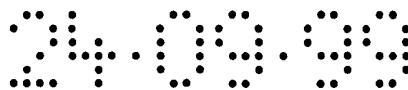


атоми, с) арилметилова група, в която ариловата група може в даден случай да бъде заместена с един или повече заместители, избрани от i) халоген, ii) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iii) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iv) алкилтио група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, или d) алкоксиалкилова група с 3 до 6 въглеродни атоми и

R_4 и R_5 могат да бъдат еднакви или различни и независимо един от друг означават алкилова група с 1 до 3 въглеродни атома, или R_4 и R_5 заедно с атома, към който са присъединени образуват циклоалкилов пръстен, съдържащ 3 до 6 въглеродни атома.

2. Съединения, съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че Ar е нафтил, бензо[b]тиофенил или фенил, в даден случай заместен с един или повече заместители, избрани от халоген, алкилтио група, съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, или фенокси група.

3. Съединения, съгласно претенции 1 или 2, характеризиращи се с това, че R_1 и R_2 могат да бъдат еднакви или различни и означават независимо един от друг а) водород, б) алкилова група с 1 до 4 въглеродни атоми, с) алкенилова група с 3 до 4 въглеродни атоми, d) циклоалкилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, е) циклоалкилметилова група с 3 до 5 въглеродни атоми, f) арил или хетероарилова група, в даден случай заместена с един или повече заместители, избрани от i) халоген, ii) алкилова група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, iii) алкокси група с 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни



атоми, g) арилалкил или хетероарилалкилова група, в която алкиловата верига съдържа 1 или 2 въглеродни атома и в която ариловата или хетероариловата група може в даден случай да бъде заместена с един или повече заместители, избрани от халоген или алкокси група с 1 до 3 въглеродни атома, или R_1 и R_2 образуват алкиленова верига, така че заедно с атомите, към които те са присъединени образуват 5- или 6-членен пръстен, в даден случай заместен с една или повече метилови групи.

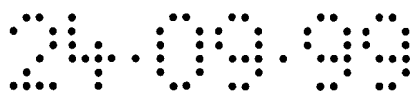
4. Съединения, съгласно всяка една от претенции 1, 2 или 3 характеризиращи се с това, че R_3 е H, арилова или хетероарилова група, в даден случай заместена с един или повече халогенни атома, арилметилова група, в която ариловата група в даден случай е заместена с един или повече халогенни атома, или алкокси група с 3 до 6 въглеродни атома.

5. Съединения, съгласно всяка една от претенции 1 до 4, характеризиращи се с това, че R_4 и R_5 , които могат да бъдат еднакви или различни, означават поотделно метил или R_4 и R_5 заедно с атома, към които са присъединени, образуват циклоалкилов пръстен с 3 до 6 въглеродни атома.

6. Съединения, съгласно претенции 1 до 5, характеризиращи се с това, че R_1 и R_2 са еднакви.

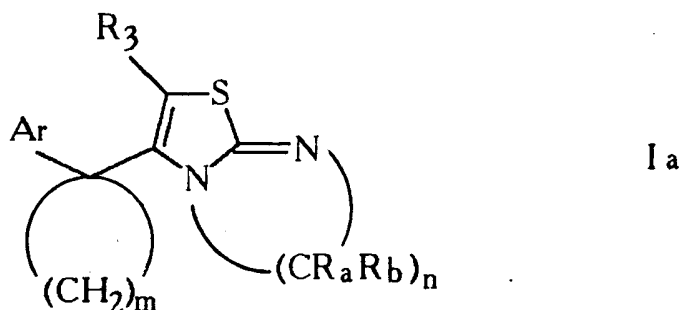
7. Съединения, съгласно претенции 1 до 5, характеризиращи се с това, че R_1 и R_2 образуват алкиленова верига, така че заедно с атомите, към които те са присъединени образуват 5- или 6-членен пръстен, в даден случай заместен с метилова група.

8. Съединения, съгласно претенции 1 до 7, характеризиращи се с това, че R_4 и R_5 са еднакви.



9. Съединения, съгласно претенции 1 до 7, характеризиращи се с това, че R_4 и R_5 , заедно с атомите към които са присъединени, образуват циклобутанов, циклопентанов или циклохексанов пръстен.

10. Съединения, съгласно претенция 1, представени чрез формула Ia



включително техните фармацевтично приемливи соли под формата на индивидуални енантиомери, рацемати или други смеси от енантиомери,

в която

m е 2, 3 или 4,

n е 2 или 3,

Ar е фенил или нафтил, всеки от които може в даден случай да бъде заместен с един или повече заместители, избрани от а) халоген, б) алкилова група, съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, с) алкоксигрупа, съдържаща 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, d) алкилтио група, съдържаща 1 до 3 въглеродни атоми, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми, или е) фенил и



R_a и R_b независимо един от друг са H или алкилова група, съдържаща 1 до 3 въглеродни атома, в даден случай заместена с един или повече халогенни атоми и

R_3 е H.

11. Съединение, избрано от:

3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-6,7-дихидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин

3-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]-тиазол

3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-6,7-дихидро-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин

3-[1-(2-нафтил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклопентил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

2-бензил-3-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-(2-метоксиетил)-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2-фенил-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

2-(4-хлорофенил)-3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(3,4-дихлорофенил)-1-метилетил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(бензо[b]тиофен-2-ил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол



3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-5-метил-5,6-дигидро-
имидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-6-метил-5,6-дигидро-
имидазо[2,1-b]тиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-метил-2-метилимино-
2,3-дигидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-этил-2-этилимино-2,3-
дигидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-пропил-2-пропилимино-
2,3-дигидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-изопропил-2-изопро-
пилимино-2,3-дигидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2,3-
дигидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-изобутил-2-изобутил-
имино-2,3-дигидротиазол

3-алил-2-алилимино-4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-2,3-
дигидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-циклопропилметил-2-
циклопропилметиличино-2,3-дигидротиазол

3-бензил-2-бензилимино-4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-
2,3-дигидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(4-флуорбензил)-2-(4-
флуоробензилимино)-2,3-дигидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-фенетил-2-фенетил-
имино-2,3-дигидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(3-пиридилметил)-2-(3-
пиридилметиличино)-2,3-дигидротиазол



4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-фурфурил-2-фурфурил-имино-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-фенил-2-фенилимино-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(p-толил)-2-(p-толил-имино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(o-толил)-2-(o-толил-имино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(3-трифлуорметил-фенил)-2-(3-трифлуорметилфенилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(2,4-ксилил)-2-(2,4-ксилилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(4-етоксифенил)-2-(4-етоксифенилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)циклобутил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дихидротиазол

3-[1-(2-нафтил)циклобутил]-6,7-дихидро-5H-тиазоло[3,2-a]-пиримидин

5-метил-3-[1-(2-нафтил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо-[2,1-b]тиазол

6-метил-3-[1-(2-нафтил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо-[2,1-b]тиазол

3-метил-2-метиличино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол

3-этил-2-этилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-пропил-2-пропилимино-2,3-дихидротиазол



3-изопропил-2-изопропилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-
2,3-дигидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дигидро-
тиазол

3-изобутил-2-изобутилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-
дигидротиазол

3-алил-2-алилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дигидро-
тиазол

3-циклопропилметил-2-циклопропилметиличино-4-[1-(2-
нафтил)циклобутил]-2,3-дигидротиазол

3-бензил-2-бензилимино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-
дигидротиазол

3-(4-флуоробензил)-2-(4-флуоробензилимино)-4-[1-(2-нафтил)-
циклобутил]-2,3-дигидротиазол

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-фенетил-2-фенетилимино-2,3-
дигидротиазол гидробромид

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-(3-пиридилметил)-2-(3-пиридил-
метиличино)-2,3-дигидротиазол

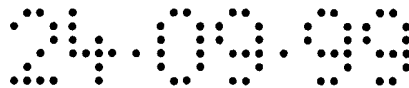
3-фурфурил-2-фурфуримино-4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-
дигидротиазол

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-фенил-2-фенилимино-2,3-
дигидротиазол

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-(p-толил)-2-(p-толилимино)-2,3-
дигидротиазол

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-(o-толил)-2-(o-толилимино)-2,3-
дигидротиазол

4-[1-(2-нафтил)циклобутил]-3-(2,4-ксилил)-2-(2,4-ксилил-
имино)-2,3-дигидротиазол



3-циклопентил-2-циклопентилимино-4-[1-(2-нафтил)цикло-
бутил]-2,3-дихидротиазол

3-(4-етоксифенил)-2-(4-етоксифенилимино)-4-[1-(2-нафтил)-
циклобутил]-2,3-дихидротиазол

3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-4-
[1-(2-нафтил)циклобутил]-2,3-дихидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-2,3-
дихидротиазол

4-[1-(4-бромфенил)циклобутил]-3-бутил-2-бутилимино-2,3-
дихидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-метилтиофенил)циклобутил]-2,3-
дихидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-феноксифенил)циклобутил]-2,3-
дихидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-хлорофенил)циклопентил]-2,3-
дихидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-(1-фенилциклогексил)-2,3-
дихидротиазол

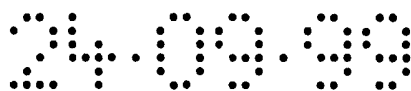
3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(4-хлорофенил)-1-метилетил]-2,3-
дихидротиазол

3-бутил-2-бутилимино-4-[1-(3,4-дихлорофенил)-1-метилетил]-
2,3-дихидротиазол

4-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-фенетил-2-фенетилимино-
2,3-дихидротиазол

4-[1-(4-хлорофенил)циклобутил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-
(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(4-бромфенил)циклобутил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-
(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дихидротиазол



4-[1-(4-хлорофенил)циклопентил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дихидротиазол

3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-4-(1-фенилциклохексил)-2,3-дихидротиазол

4-[1-(3,4-дихлорофенил)-1-метилетил]-3-(3,4-диметоксифенетил)-2-(3,4-диметоксифенетилимино)-2,3-дихидротиазол

3-[1-(4-бромофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]-тиазол

3-[1-(4-хлорофенил)циклопентил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]-тиазол

3-(1-фенилциклохексил)-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(4-хлорофенил)-1-метилетил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]-тиазол

3-[1-(3,4-дихлорофенил)-1-метилетил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]тиазол

3-[1-(3-флуорофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]-тиазол и

3-[1-(4-метилтиофенил)циклобутил]-5,6-дихидроимидазо[2,1-b]-тиазол

както и техни фармацевтично приемливи соли.

12. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа терапевтично ефективно количество от съединение с формула I, съгласно претенции 1 до 11, заедно с фармацевтично приемлив разредител или носител.

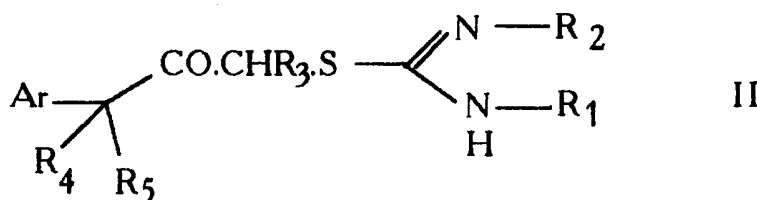
13. Съединение с формула I, съгласно всяка една от претенции 1 до 11, за използване като медикамент.

14. Съединение с формула I, съгласно претенции 1 до 11, за използване при лечение на депресия, потиснатост, паркинсонизъм, пълнота, смущения в мисловната дейност, припадъци и неврологични заболявания и като невропротективно средство за предпазване от състояния като напр. удар при човека.

15. Използване на съединение с формула I, съгласно претенции 1 до 11, за получаване на медикамент за лечение на депресия, потиснатост, паркинсонизъм, пълнота, смущения в мисловната дейност, припадъци, неврологични заболявания и като невропротективно средство за предпазване от състояния като напр. удар.

16. Метод за лечение на депресия, потиснатост, паркинсонизъм, пълнота, смущения в мисловната дейност, припадъци, неврологични заболявания и за предпазване от състояния като напр. удар при човека, характеризиращ се с това, че се състои в приложение на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I, съгласно претенции 1 до 11, върху пациент, който се нуждае от такова лечение.

17. Метод за получаване на съединения с формула I, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединение с формула II



в която Ar, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ имат посочените по-горе значения, се подлага на нагряване, в даден случай в присъствие на киселина.