



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 170 231**⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 471/10, 491/107,**
491/113, 495/10, A 61 K 31/4178, A
61 P 5/28

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

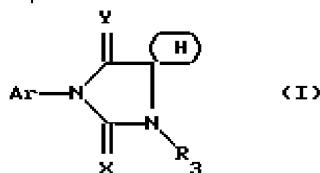
(21), (22) Заявка: 95116592/04, 28.09.1995
(24) Дата начала действия патента: 28.09.1995
(30) Приоритет: 29.09.1994 FR 9411649
(43) Дата публикации заявки: 27.09.1997
(46) Дата публикации: 10.07.2001
(56) Ссылки: SU 942597, 15.04.1982. EP 021704 A1,
07.01.1981. EP 193415 A3, 21.08.1985. FR
2329276, 21.09.1977.
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Большая Спасская 25,
стр.3, ООО "Городисский и Партнеры",
Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
ХЕХСТ МАРИОН РУССЕЛЬ (FR)
(72) Изобретатель: Андре КЛОССНЕР (FR),
Франсуа ГУБЕ (FR), Жан-Жорж ТЕТШ (FR)
(73) Патентообладатель:
ХЕХСТ МАРИОН РУССЕЛЬ (FR)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) ИМИДАЗОЛИДИНЫ, ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛОМ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

(57)
Имидазолидины общей формулы I, в которой (H) представляет собой насыщенный гетероциклический радикал, включающий 4-7 атомов и содержащий либо атом кислорода, азота или серы, причем атом азота может быть замещен низшим алкилом, а атом серы может быть окислен; либо два атома кислорода, причем указанный гетероцикл может быть замещен одним или несколькими низшими алкилами; Ar - фенил, возможно замещенный двумя радикалами, выбранными из CF₃, CN, алкоксила или алкилтионила; X -

кислород или сера; Y - кислород или радикал NH; R₃ - H, алкил, возможно замещенный галогеном или гидроксилом, свободным или этерифицированным карбоксильным или цианорадикалом, а также их аддитивные соли, обладают антиандрогенной активностью. 3 с. и 6 з.п.ф-лы.



RU 2 170 231 C2

RU 2 170 231 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 170 231** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 471/10, 491/107,**
491/113, 495/10, A 61 K 31/4178, A
61 P 5/28

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

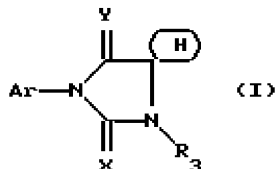
(21), (22) Application: 95116592/04, 28.09.1995
(24) Effective date for property rights: 28.09.1995
(30) Priority: 29.09.1994 FR 9411649
(43) Application published: 27.09.1997
(46) Date of publication: 10.07.2001
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,
str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery",
Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:
KhEKhST MARION RUSSEL' (FR)
(72) Inventor: Andre KLOSSNER (FR),
Fransua GUBE (FR), Zhan-Zhorzh TETSh (FR)
(73) Proprietor:
KhEKhST MARION RUSSEL' (FR)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **IMIDAZOLIDINES SUBSTITUTED WITH HETEROCYCLE, METHOD OF THEIR SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to imidazolidines of the general formula (I) where H means



saturated heterocyclic radical including 4-7 atoms and containing either oxygen, nitrogen atom or sulfur atom being nitrogen atom can be substituted with lower alkyl and sulfur

atom can be oxidized; or two oxygen atoms being indicated heterocycle can be substituted with one or some lower alkyls; Ar is phenyl possibly substituted with two radicals taken among CF₃, CN, alkoxy-group or alkylthionyl- -group; X is oxygen or sulfur atom; Y is oxygen atom or radical NH; R₃ is H, alkyl possibly substituted with halogen atom or hydroxyl-group, free or esterified carboxyl- or cyano-radical and their additive salts also showing antiandrogenic activity. EFFECT: improved method of synthesis, valuable antihormonal properties. 9 cl, 25 ex

RU 2 170 231 C2

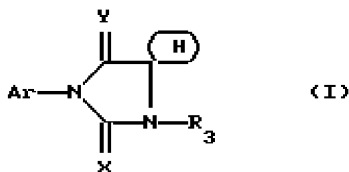
RU 2 170 231 C2

Настоящее изобретение относится к новым имидазолидинам, замещенным гетероциклом, к способу их получения и полученным промежуточным продуктам, к их применению в качестве медикаментов и содержащим их фармацевтическим композициям.

В японской патентной заявке J 48087030 приводится описание 3-фенил-2-тио-гидантоинов, представленных как ингибиторы прорастания некоторых растений.

Во французском патенте 2329276 приводится описание имидазолидинов, о которых говорится, что они обладают антиандрогенной активностью. Однако продукты, являющиеся предметом указанного патента, отличаются от продуктов настоящей патентной заявки.

Таким образом, предметом настоящего изобретения являются соединения формулы (I):



в которой:

(H) представляет собой насыщенный гетероциклический радикал, включающий от 4 до 7 атомов и содержащий:

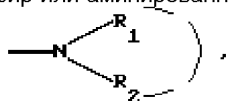
либо атом кислорода, азота или серы, с возможностью окисления, причем атом азота может быть замещен радикалом, выбранным среди значений R₃,

либо два атома кислорода и, возможно, один атом бора, замещенный фенильным радикалом, причем полученный таким образом гетероцикл может быть замещен на уровне атома углерода оксо-радикалом, одним или несколькими алкильными радикалами, которые также могут быть замещены, или циклоалкильным радикалом, включающим от 4 до 7 атомов;

Ar представляет собой арильный радикал, который может быть замещен одним или несколькими радикалами, выбранными среди:

1. галогенных атомов и радикалов: циано-, нитро-, трифторметильного, трифторметоксильного, гидроксильного, карбоксильного свободного, превращенного в соль, в сложный эфир или аминированного;

2. радикала



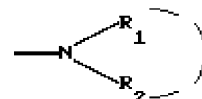
котором атом азота может быть окислен, а R₁ и R₂:

либо, одинаковые или различные, могут быть выбраны среди атома водорода и алкильных радикалов, с возможностью замещения,

либо образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, моноциклический радикал, включающий 5, 6 или 7 атомов, или радикал, состоящий из конденсированных циклов, включающих от 8 до 14 атомов, причем указанные радикалы, одинаковые или различные, могут включать один или несколько других гетероатомов, выбранных среди атомов кислорода, азота и серы, и могут быть замещены;

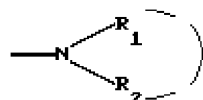
3. алкильного, алкоксильного, алкилтионильного и арилтионильного радикалов, с возможностью замещения;

4. алкильного



и

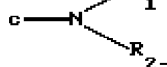
алкоксильного



радикалов,

как указано выше.

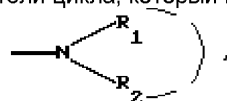
с



X представляет собой атом кислорода или серы;

Y представляет собой атом кислорода или серы или радикал NH;

R₃ выбран среди атома водорода, арильных радикалов, алкильного, алкенильного и алкинильного радикалов с возможностью прерывания одним или несколькими атомами кислорода, азота или серы, которые могут быть окислены, причем все указанные радикалы могут быть замещены, при этом заместители или заместители цикла, который может составлять радикал



и алкильного, арильного, алкоксильного, алкенильного и алкинильного радикалов, о которых указано выше, что они могут быть замещены, выбраны среди галогенных атомов и радикалов, таких как гидроксильный, который может быть превращен в соль, в сложный эфир или в простой эфир, алкоксильный, арилоксильный, алкильный, галоалкоксильный, галоалкильный, меркапильный, алкилтионильный и арилтионильный, в которых атом серы может быть окислен, ацильный, ацилоксильный, карбоксильный свободный, превращенный в соль, в сложный эфир или аминированный, циано-, нитро-, amino-, моно- или диалкиламино-, арильный и арилалкильный, причем два последних радикала могут быть замещены одним или несколькими радикалами, выбранными среди галогенных атомов, гидроксильного, алкильного, алкоксильного, трифторметильного, трифторметоксильного, нитро-, циано-, карбоксильного свободного, превращенного в соль или в сложный эфир, и тетразолильного, причем все атомы серы могут быть окислены с получением сульфоксида или сульфона.

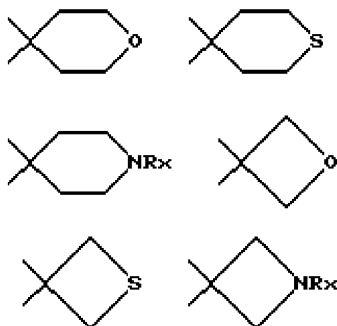
При этом вышеуказанные продукты формулы (I) могут находиться в любой изомерной, рацемической, энантиомерной и диастереоизомерной форме, а также в виде аддитивных солей с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями вышеуказанных продуктов формулы (I).

Для определения вышеуказанных заместителей, а также в нижеследующем, используемые определения могут иметь следующие значения:

Гетероциклический радикал, который обозначает (H), может быть выбран среди радикалов насыщенных гетероциклов, как указано выше, хорошо известных специалистам.

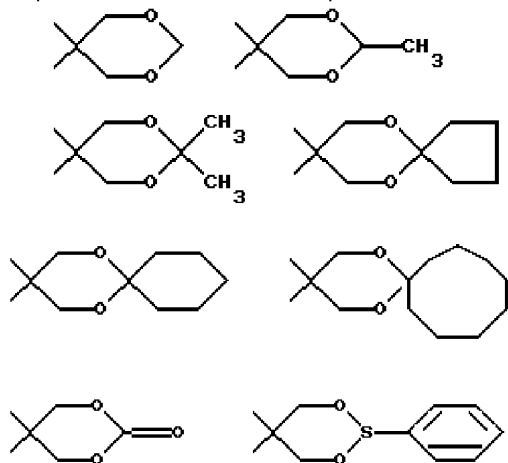
В качестве примера, причем этот перечень не является исчерпывающим, можно назвать: с одной стороны, радикалы, включающие

атом кислорода, азота или серы, такие, в частности, как радикалы:



в которых R_x выбран среди значений R_3 , как указано выше, в частности среди атома водорода и алкильных радикалов, с возможностью прерывания одним или несколькими атомами кислорода, азота или серы, с возможностью окисливания, причем алкильные радикалы могут быть замещены, как указано выше и в дальнейшем;

с другой стороны, радикалы, включающие два атома кислорода и, возможно, один атом бора, в частности, как радикалы:



Гетероциклический радикал (H) предпочтительно включает 6 атомов.

Термин алкильный радикал означает линейный или разветвленный алкильный радикал, включающий не более 12 атомов углерода, такой, например, как метильный, этильный, пропильный, изопропильный, бутильный, изобутильный втор-бутильный, трет-бутильный, пентильный, изопентильный, втор-пентильный, трет-пентильный, неопентильный, гексильный, изогексильный, втор-гексильный, трет-гексильный, гептильный, октильный, децильный, ундецильный, додецильный радикал.

Предпочтение отдается алкильным радикалам, содержащим не более 4 атомов углерода, и, в частности, метильному, этильному, пропильному, изопропильному радикалам.

Термин алкенильный радикал означает линейный или разветвленный алкенильный радикал, включающий не более 12 атомов углерода, такой, например, как винильный, аллильный, 1-пропенильный, бутенильный, пентенильный, гексенильный радикал.

Среди алкенильных радикалов предпочтение отдается тем, которые включают 4 атома углерода, таким как аллильный, пропенильный или бутенильный радикалы.

Термин алкинильный радикал означает

линейный или разветвленный алкинильный радикал, включающий не более 12 атомов углерода, такой, например, как этинильный, пропаргильный, бутинильный, пентинильный или гексинильный радикал.

5 Среди алкинильных радикалов предпочтение отдается тем, которые включают 4 атома углерода, таким как пропаргильный радикал.

10 Термин алкоксильный радикал означает линейный или разветвленный радикал, включающий не более 12 и предпочтительно 4 атома углерода, такой как, в первую очередь, метоксильный, этоксильный, пропоксильный или изопропоксильный, а также линейный, вторичный или третичный бутоксильный радикал.

15 Термин циклоалкильный радикал означает, главным образом, циклопропильный; циклобутильный радикалы, и, в первую очередь, циклопентильный, циклогексильный и циклогептильный радикалы.

20 Под арильным радикалом понимают арильные карбоциклические радикалы, такие как фенильный или нафтильный, или арильные гетероциклические моноциклические радикалы с 5 или 6 атомами или состоящие из конденсированных циклов, включающих один или несколько гетероатомов, выбранных, в первую очередь, среди кислорода, серы и азота.

25 Среди арильных гетероциклических радикалов, включающих 5 атомов, можно назвать такие радикалы, как фурильный, тиенильный, пирролильный, тиазолильный, оксазолильный, имидазолильный, тиadiaзолильный, пиразолильный, изоксазолильный, тетразолильный.

30 Среди арильных гетероциклических радикалов, включающих 6 атомов, можно назвать такие радикалы, как пиридилный, пиримидинильный, пиридазинильный, пиразинильный.

35 Среди конденсированных арильных радикалов можно назвать такие радикалы, как индолильный, бензофурильный, бензотиенильный, хинолинильный.

40 Предпочтение отдается фенильному, тетразолильному и пиридилному радикалам.

45 Под арилалкильным радикалом понимают радикалы, полученные в результате комбинирования вышеуказанных алкильных и арильных радикалов.

50 Предпочтение отдается бензильному, фенилэтильному, пиридилметильному, пиридилэтильному или тетразолилметильному радикалу.

Под галогенным атомом понимают, разумеется, атомы фтора, хлора, брома или йода.

Предпочтение отдается атомам фтора, хлора или брома.

55 В качестве частных примеров алкильных радикалов, замещенных одним или несколькими галогенами или галоалкилами, можно назвать такие радикалы, как монофтор-, хлор-, бром- или йодметильный или - этильный, дифтор-, дихлор- или дибромметильный, трифторметильный.

60 В качестве частных примеров алкоксильных радикалов, замещенных одним или несколькими галогенами или галоалкоксилами, можно назвать такие радикалы, как бромэтоксильный, трифторметоксильный, трифторэтоксильный

или же пентафторэтоксильный.

В качестве частных примеров замещенных арильных или аралкильных радикалов, причем этот перечень не является исчерпывающим, можно назвать те, в которых фенильный радикал замещен в орто-, мета- и пара-положении одним или несколькими радикалами, выбранными среди атома фтора и алкилтионильного, гидроксильного, гидроксиалкильного, алкоксильного, трифторметильного, трифторэтильного, пентафторэтильного и цианильного радикалов.

Под ацильным радикалом понимают, в первую очередь, радикал, включающий не более 7 атомов углерода, такой как формильный, ацетильный, пропионильный, бутирильный или бензоильный радикал, однако он может также представлять собой валерильный, гексаноильный, акрилоильный, кротоноильный или карбамоильный радикал.

Под ацилоксильным радикалом понимают радикалы, в которых ацильные радикалы имеют вышеуказанное значение, и, например, формилоксильный, ацетоксильный, пропионилоксильный, бутирилоксильный или бензоилоксильный радикалы.

Термин арилоксильный радикал означает, в первую очередь, радикалы, в которых арильный радикал соответствует определенному выше, как, например, в фенокси.

Термин аралалкоксильный радикал означает, в первую очередь, радикалы, в которых арильный радикал и алкоксильный радикалы означают радикалы, соответствующие определенным выше, как, например, в бензилокси, фенилэтокси или фенилизопропокси.

Термин арилтионильный радикал означает, в первую очередь, радикалы, в которых арильный радикал означает радикалы, как указано выше, как, например, в фенилтио, пиридилтио или пиримидилтио, имидазолилтио или N-метилимидазолилтио.

Термин алкилтионильный радикал означает, в первую очередь, радикалы, в которых алкильный радикал такой, как указано выше, как, например, в метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, изопентилтио или изогексилтио; алкилтионильный радикал может быть замещен, как, например, в гидроксиметилтио, аминоэтилтио, галоалкилтио, как, в первую очередь, бромэтилтио, трифторметилтио, трифторэтилтио или же пентафторэтилтио, аралалкилтио, как, например, бензилтио или фенетилтио.

Атомы серы могут быть не окисированы, как в алкилтионильных, арилтионильных радикалах, или же, наоборот, они могут быть окисированы, что приводит к получению алкилсульфинильного, арилсульфинильного, алкилсульфонильного или арилсульфонильного радикалов:

алкилсульфинил и алкилсульфонил означают радикалы, в которых алкильный радикал выбран, например, среди значений, указанных выше для алкильного радикала, как, например, метилсульфинильный, этилсульфинильный, метилсульфонильный или этилсульфонильный радикалы;

арилсульфинил и арилсульфонил означают арилтионильные радикалы, в

которых арильный радикал выбран, например, среди значений, указанных выше для арильного радикала, как, например, фенилсульфинильный или -сульфонильный, пиридилсульфинильный или -сульфонильный, пиримидилсульфинильный или -сульфонильный, имидазолилсульфинильный или -сульфонильный или N-метилимидазолилсульфинильный или -сульфонильный радикалы.

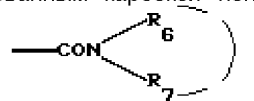
Карбоксильный радикал (карбоксильные радикалы) продуктов формулы (I) могут быть превращены в соль, аминированы или превращены в сложный эфир с помощью различных групп, хорошо известных специалистам.

Под карбокси, превращенным в сложный эфир, понимают, например, алкилоксикарбонильные радикалы, такие как, например, метоксикарбонильный, этоксикарбонильный, пропоксикарбонильный, н-бутил-, трет-бутилоксикарбонильный, или же бензилоксикарбонильный радикал, причем указанные алкильные радикалы могут быть замещены одним или несколькими радикалами, выбранными, например, среди галогенных атомов и радикалов, таких как гидроксильный, алкоксильный, ацильный, ацилоксильный, алкилтионильный, аминный или арильный, как, например, в хлорметильной, гидроксипропильной, пропионилоксиметильной, метилтиометильной, диметиламиноэтильной, бензильной или фенетильной группах.

Можно назвать радикалы, образованные с помощью легкоотщепляемых сложноэфирных остатков, таких как метоксиметильные и этоксиметильные радикалы; ацилоксиалкильные радикалы, такие как пивалоилоксиметильный, пивалоилоксиэтильный, ацетоксиметильный или ацетоксиэтильный; алкилоксикарбонилоксиалкильные радикалы, такие как метоксикарбонилоксиметильный или -этильный, изопропилоксикарбонилоксиметильный или -этильный радикалы.

Перечень подобных сложноэфирных радикалов можно найти, например, в патенте EP 0034536.

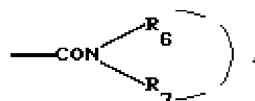
Под аминированным карбокси понимают группы типа -



в которых радикалы R₆ и R₇, одинаковые или различные, представляют собой атом водорода или алкильный радикал, включающий от 1 до 4 атомов углерода, как, например, метильный, этильный, пропильный, изопропильный, бутильный, изобутильный, втор-бутильный или трет-бутильный радикалы.

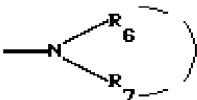
В

группах

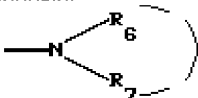


определены

х выше, предпочтение отдается тем, в которых

радикал  представляет

собой аминный, моно- или диметиламинный, моно- или диэтиламинный, метилэтиламинный, монопропиламинный или монобутиламинный.

Радикал  может также

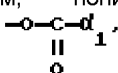
представлять собой гетероцикл, который может содержать или не содержать дополнительный гетероатом. Можно назвать такие радикалы, как пирролильный, имидазолильный, индолильный, пиперидиновый, морфолиновый, пиперазининовый. Предпочтение отдается таким радикалам, как пиперидиновый, морфолиновый или пиперазининовый, с возможностью замещения, или второму атому азота, как, например, в метилпиперазиниле, фторметилпиперазиниле, этилпиперазиниле, пропилпиперазиниле, фенилпиперазиниле или бензилпиперазиниле; в двух последних радикалах фенильный и бензильный радикалы могут быть замещены, как, например, в хлорфениле или трифторфениле.

Под карбоксы, превращенным в соль, понимают соли, образованные с помощью эквивалента натрия, калия, лития, кальция, магния или аммония. Можно также назвать соли, образованные с помощью органических оснований, таких как метиламин, пропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, N,N-диметилэтанолламин, три (гидрокси)метил аминметан, этанолламин, пиридин, пиколин, дциклогексиламин, морфолин, бензиламин, прокаин, лизин, аргинин, гистидин, N-метилглуктамин.

Предпочтение отдается натриевой соли.

Под гетероциклическим радикалом, включающим один или несколько гетероатомов, понимают, например, моноциклические, гетероциклические насыщенные радикалы, такие как оксиранильный, оксоланильный, диоксоланильный, пирролидининовый, имидазолидининовый, пирозолидининовый, пиперидиновый, пиперазининовый или морфолининовый.

Под радикалами: алкильным, алкенильным или алкинильным, с возможностью прерывания гетероатомом, выбранным среди атомов серы, кислорода или азота, понимают радикалы, включающие один или несколько из указанных атомов, одинаковых или различных по структуре, причем очевидно, что указанные гетероатомы не могут располагаться с краю радикала. Назвать можно, например, алкоксиалкильные радикалы, такие как метоксиметильный, метоксиэтильный или пропилоксипропильный, алкоксиалкоксиалкильные радикалы, такие как метоксиэтоксиметильный, или же алкилалкоксиалкильные радикалы, такие как, например, пропилипропильный, пропилиэтильный, метилиэтоксиметильный.

Под гидроксильным радикалом, превращенным в сложный эфир, в простой эфир или защищенным, понимают соответственно радикалы .

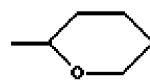
α_2 -O- α_3 или -O-P, образованные на основе

гидроксильного радикала, с использованием методов, хорошо известных специалистам, и в которых Р представляет собой защитную группу, а α_1 , α_2 и α_3 представляют собой алкильный, алкенильный, алкинильный, арильный или арилалкильный радикал, включающий не более 12 атомов углерода, с возможностью замещения, как определено выше, в частности, для R_3 .

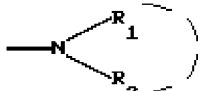
Примеры защитной группы Р, а также образование защищенного гидроксильного радикала приводятся, в частности, в широко используемой специалистами книге Теодора У. Грина "Защитные группы в органическом синтезе", изданной в 1981 г. Гарвардским университетом (Wiley-Interscience Publishers, John Wiley & Sons).

Защитная группа гидроксильного радикала, которую может представлять Р, может быть выбрана в нижеприведенном перечне: например, формил, ацетил, хлорацетил, бромацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, феноксиацетил, бензоил, бензоилформил, п-нитробензоил. Можно также назвать такие группы, как этоксикарбонильная, метоксикарбонильная, пропоксикарбонильная, $\beta\beta\beta$ -трихлорэтоксикарбонильная, бензилоксикарбонильная, трет-бутоксикарбонильная, 1-циклопропилэтоксикарбонильная, тетрагидропиранильная, тетрагидротииопиранильная, метокситетрагидропиранильная, тритильная, бензильная, 4-метоксибензильная, бензоилгидрильная, трихлорэтильная, 1-метил-1-метоксиэтильная, фталоильная, пропионильная, бутирильная, изобутирильная, валерильная, изовалерильная, оксалильная, сукциноильная и пивалоильная, фенилацетильная, фенилпропионильная, мезильная, хлорбензоильная, паранитробензоильная, пара-трет-бутилбензоильная, каприлоильная, акрилоильная, метилкарбамоильная, фенилкарбамоильная, нафтилкарбамоильная.

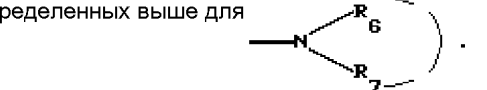
Р может также представлять радикал или же производное кремния,

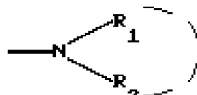


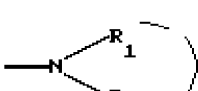
такое как триметилсиллил.

Радикал , который

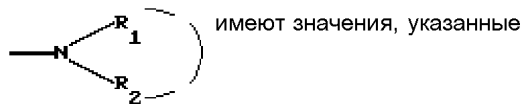
представляет аминный, моноалкиламинный, диалкиламинный радикал или же гетероцикл, может быть выбран среди значений, определенных выше для



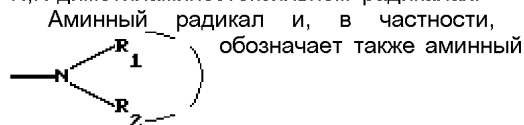
Радикалы -алкил  и

-алкокси  такие, как в

указанных радикалах алкил, алкокси и



выше, как, например, в N,N-диметиламиноэтильном или N,N-диметиламиноэтоксильном радикалах.



радикал, замещенный одним или двумя алкильными радикалами, выбранными среди алкильных радикалов, как определено выше, которые также замещены, как указано выше, в частности, одним или несколькими радикалами, выбранными среди галогенных атомов и таких радикалов, как гидроксильный, алкоксильный, цианильный, карбоксильный свободный, превращенный в соль, в сложный эфир или аминированный, как, например, в гидроксиалкильном, цианоалкильном и карбоксиалкильном радикалах.

Когда продукты формулы (I), как указано выше, содержат аминный радикал, превращаемый в соль с помощью кислоты, само собой разумеется, что соли кислот также являются частью изобретения.

Аддитивными солями с минеральными или органическими кислотами продуктов формулы (I) могут быть, например, соли, полученные с помощью кислот, таких как хлористо-водородная, азотная, серная, фосфорная, пропионовая, уксусная, муравьиная, бензойная, малеиновая, фумаровая, янтарная, винная, лимонная, щавелевая, глиоксиловая, аспарагиновая, аскорбиновая, бромистый водород, йодистый водород, такие алкилмоносульфонокислоты, как, например, метансульфонокислота, этансульфонокислота, пропансульфонокислота, такие алкилдисульфокислоты, как, например, метандисульфокислота, α -этандисульфокислота, β -этандисульфокислота, такие арилмоносульфонокислоты, как бензолсульфонокислота, и арилдисульфокислоты.

В первую очередь можно назвать соли, полученные, например, с помощью хлористо-водородной кислоты или метансульфонокислоты.

Предметом настоящего изобретения являются, в частности, продукты формулы (I), как указано выше, в которой (H) представляет собой:

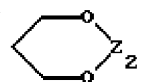
либо радикал



Z_1 представляет собой атом кислорода, серы, с возможностью окисления с получением сульфоксида или сульфона, или радикал -N-R₄, в котором R₄ выбран среди атома водорода и алкильного, алкилфенильного и фенильного радикалов, с возможностью замещения одним или несколькими радикалами, выбранными среди галогенных атомов и радикалов, таких как гидроксильный, алкоксильный, карбоксильный свободный, превращенный в соль, в сложный эфир или аминированный, и фенильный, который сам может быть замещен одним или несколькими радикалами, выбранными среди

галогенных атомов, радикалов, таких как гидроксильный, алкильный, алкоксильный, трифторметильный, трифторметоксильный, нитрильный, цианильный и карбоксильный свободный, превращенный в соль или в сложный эфир;

либо радикалу



Z_2 представляет собой либо радикал -CH₂-, с возможностью замещения одним или двумя алкильными радикалами, циклоалкильным радикалом или оксо-радикалом, включающим от 4 до 7 атомов, либо атом бора, замещенный фенильным радикалом;

Ag представляет собой арильный радикал, который может быть замещен одним или несколькими радикалами, выбранными среди галогенных атомов и таких радикалов, как циано-, нитро-, трифторметильный, трифторметоксильный, гидроксильный, карбоксильный свободный, превращенный в соль, в сложный эфир или аминированный, алкильный, алкоксильный, алкилтионильный, арилтионильный, аминный, моно- или диалкиламинный, аминоалкильный, моно- или диалкиламиноалкильный, аминоалкоксильный, моно- или диалкиламиноалкоксильный, пирролидинильный, пиперидильный, морфолинный и пиперазинильный, с возможностью замещения на уровне второго атома азота алкильным, фенилалкильным, алкилфенильным или фенильным радикалом, которые могут быть сами замещены одним или несколькими радикалами, выбранными среди галогенных атомов и гидроксильного и алкоксильного радикалов;

X представляет собой атом кислорода или серы;

Y представляет собой атом кислорода или серы или радикал NH;

R₃ выбран среди атома водорода, арильного радикала и алкильного, алкенильного и алкинильного радикалов, с возможностью прерывания одним или несколькими атомами кислорода, азота или серы с возможностью окисления, причем все указанные радикалы могут быть замещены одним или несколькими

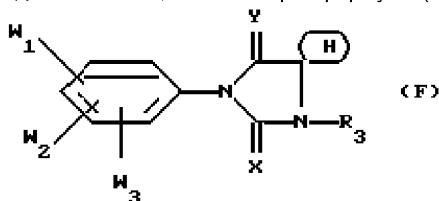
радикалами, выбранными среди галогенных атомов и радикалов, таких как гидроксильный, который может быть превращен в соль, в сложный эфир или в простой эфир, алкоксильный, арилоксильный, алкильный, трифторметильный, трифторметоксильный, карбоксильный свободный, превращенный в соль, в сложный эфир или аминированный, цианильный, нитрильный, аминный, моно- или диалкиламинный, фенильный, бензильный и фенетильный, которые сами могут быть замещены одним или несколькими

радикалами, выбранными среди галогенных атомов и радикалов, таких как гидроксильный, алкильный, алкоксильный, цианильный, нитрильный и трифторметильный, причем указанные продукты формулы (I) могут находиться в любой изомерной рацемической, энантиомерной и диастереоизомерной форме, а также аддитивные соли с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями вышеуказанных продуктов формулы (I).

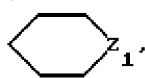
Среди указанных продуктов предметом

настоящего изобретения являются, в первую очередь, продукты формулы (I), как указано выше, в которой Ag представляет собой фенильный или пиридинный радикал, который может быть замещен, как указано выше, а (H), R₃, X и Y имеют приведенные выше значения, причем указанные продукты формулы (I) могут находиться в любой изомерной рацемической, энантиомерной и диастереоизомерной форме, а также аддитивные соли с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями вышеуказанных продуктов формулы (I).

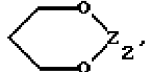
Среди указанных продуктов предметом настоящего изобретения являются, в первую очередь, продукты формулы (I), как определено выше, отвечающие формуле (F):



в которой (H) представляет собой:
либо радикал



либо в котором:
Z₁ представляет собой атом кислорода, серы, с возможностью оксидирования с получением сульфоксида или сульфона, или радикал -N-R₄, в котором R₄ выбран среди атома водорода и алкильных радикалов, с возможностью замещения одним или несколькими радикалами, выбранными среди галогенных атомов и радикалов, таких как гидроксильный, алкоксильный и карбоксильный свободный, превращенный в соль, в сложный эфир или аминированный;
либо радикал



либо радикал -CH₂-, с возможностью замещения одним или двумя алкильными радикалами, циклоалкильным радикалом или оксо-радикалом, включающим от 4 до 7 атомов, либо атом бора, замещенный фенильным радикалом;

W₁, W₂ и W₃, одинаковые или различные, выбраны среди атома водорода, галогенных атомов и радикалов, таких как гидроксильный, алкоксильный, цианильный, аминный, моно- или диалкиламинный, нитрильный, трифторметильный, карбоксильный свободный, превращенный в сложный эфир, аминированный или превращенный в соль, алкилтионильный и арилтионильный;

R₃ выбран среди атома водорода и радикалов, таких как алкильный, который может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными среди галогенных атомов и гидроксильных радикалов, с возможностью превращения в соль или в простой эфир, алкоксильный и карбоксильный свободный, превращенный в сложный эфир, аминированный или превращенный в соль.

X представляет собой атом кислорода или серы;

Y представляет собой атом кислорода или

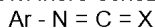
радикал NH;

причем указанные продукты формулы (F) могут находиться в любой изомерной, рацемической, энантиомерной и диастереоизомерной форме, а также аддитивные соли с минеральными и органическими кислотами или с минеральными и органическими основаниями вышеуказанных продуктов формулы (F).

Среди предпочтительных продуктов настоящего изобретения можно конкретнее назвать продукты формулы (I), такие, как указано выше, имеющие следующие наименования:

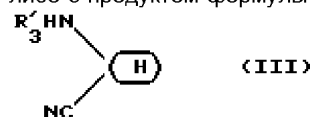
- 4-(2,4-диоксо 1-(4-гидоксибутил) 8-окса 1,3-дiazаспиро (4.5) декан 3-ил) 2-(трифторметил)бензонитрил,
- 4-(2,4-диоксо 1-(2-фторэтил) 8-окса 1,3-дiazаспиро (4.5) декан 3-ил) 2-(трифторметил)бензонитрил,
- 3-(4-циано 3-(трифторметил)фенил) 2,4-диоксо 8-окса 1,3-дiazаспиро (4.5) декан 1-ацетонитрил,
- 4-(2,4-диоксо 1-(4-гидоксибутил) 8-тиа 1,3-дiazаспиро (4.5) декан 3-ил) 2-(трифторметил)бензонитрил.

Предметом настоящего изобретения также является способ получения продуктов формулы (I), как определено выше, отличающийся тем, что в присутствии третичного основания продукт формулы (II):

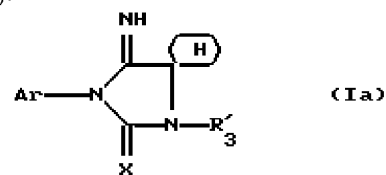


в которой X имеет вышеуказанное значение, Ag также имеет приведенное выше значение, в которой возможные функциональные группы могут быть защищены, вводится в реакцию:

либо с продуктом формулы (III):

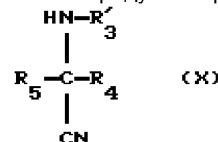


в которой (H) имеет вышеуказанное значение, а R₃ имеет значение, приведенное выше для R₃, в которой возможные функциональные группы могут быть защищены для получения продукта формулы (Ia):

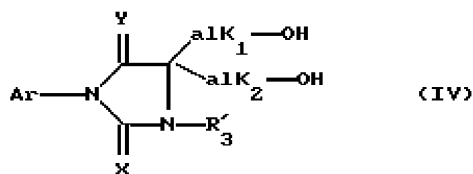


в которой Ag, (H) и R₃ имеют вышеуказанные значения;

либо с продуктом формулы (X):

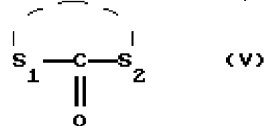


в которой R₃ имеет вышеуказанное значение, а R₄ и R₅, одинаковые или различные, представляют собой гидроксильный радикал, в котором гидроксильная функциональная группа может быть защищена, для получения, в случае возможного устранения защиты гидроксильных радикалов, диола формулы (IV):

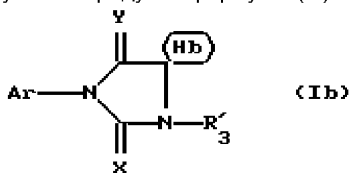


в которой Ar, X и R'₃ имеют вышеуказанные значения, Y также имеет значение, приведенное выше, а alk₁ и alk₂, одинаковые или различные, представляют собой алкильный радикал, продукт формулы (IV), который вводят в реакцию:

либо с соединением формулы (V):

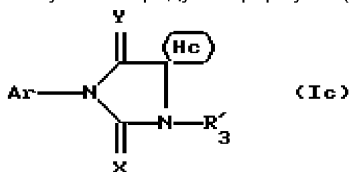


в которой S₁ и S₂, одинаковые или различные, представляют собой атом водорода или алкильный радикал, с возможностью замещения, или же S₁ и S₂ образуют вместе с C=O циклоалканонный радикал, включающий от 4 до 7 атомов, для получения продукта формулы (Ib):



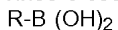
в которой (Hb) представляет собой насыщенный гетероцикл, содержащий от 4 до 7 атомов, включающий два атома кислорода и который может быть замещен циклоалкильным радикалом или одним или двумя алкильными радикалами, которые сами могут быть замещены;

либо с фосгеном, или производным фосгена, или N,N'-карбонилдиимидазолом, для получения продукта формулы (Ic):

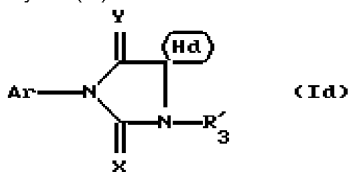


в которой Ar, Y, X и R'₃ имеют вышеуказанные значения, а (Hc) представляет собой насыщенный гетероцикл, содержащий от 4 до 7 атомов, включающий два атома кислорода и замещенный на уровне атома углерода оксо-радикалом;

либо с соединением формулы (VI):



в которой R представляет собой фенильный радикал, для получения продукта формулы (Id):



в которой Ar, Y, X и R'₃ имеют вышеуказанные значения, а (Hd) представляет собой насыщенный гетероцикл, содержащий от 4 до 7 атомов, включающий два атома кислорода и один атом бора, замещенный фенильным радикалом;

продукт формулы (IV), в котором, при желании и при необходимости, можно защитить гидроксильные радикалы для получения продукта формулы (IV');

5 полученные таким образом продукты формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (IV'), как указано выше, которые при желании и при необходимости можно подвергнуть любой или нескольким из нижеуказанных реакций в произвольной последовательности:

10 а) реакции выделения возможных защитных групп, которые могут быть включены в R'₃, с последующим воздействием, в случае необходимости, агентом этерификации, аминирования или солеобразования;

15 б) реакции гидролиза группы >C=NH для получения карбонильной функциональной группы;

в) реакции превращения группы >C=O в группу >C=S;

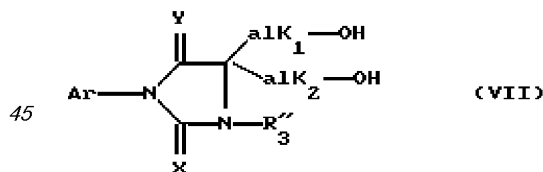
20 г) реакции превращения группы (групп) >C=S в группу >C=O;

д) когда R'₃ представляет собой алкоксиалкильный радикал - реакции превращения R'₃ в гидроксиалкильный радикал;

25 е) когда R'₃ представляет собой атом водорода - воздействию реагента формулы Hal-R''₃, в которой R''₃ имеет значения R'₃, за исключением значения водорода, а Hal является галогенным атомом для получения продуктов формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и (IV'), как указано выше, в которых R''₃ имеет указанное ранее значение;

30 ж) при желании - воздействию на продукты, полученные в п. е), агентом выделения возможных защитных групп, которые может включать R''₃, или, при необходимости, воздействию агента этерификации, аминирования или солеобразования;

35 продукт формул (Ib) и (IV'), как указано выше, который можно подвергнуть реакции, указанной выше в п. е), для получения гидролизом продукта формулы (VII):



45 в которой Ar, X, Y, alk₁, alk₂ и R''₃ имеют вышеуказанные значения, и который подвергают тем же реакциям, что и продукт формулы (IV), как определено выше, для получения соответствующих продуктов формул (Ib), (Ic) или (Id), в которых R''₃ имеет вышеуказанное значение;

50 продукты формул (Ia), (IV), (IV'), (VII), (Ib), (Ic) и (Id), как указано выше, которые, при необходимости и при желании, можно подвергнуть любой или нескольким из нижеуказанных реакций в произвольной последовательности:

60 - реакции солеобразования с помощью минеральной или органической кислоты или основания для получения соответствующей соли;

- реакции выделения возможных защитных групп, которые могут быть включены в защищенные функциональные группы.

Воздействие продуктов формулы (II) на

продукты формулы (III) или (X) осуществляется прежде всего в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран или дихлорэтан, однако можно также использовать и простой этиловый эфир или изопропиловый эфир.

Реакция выполняется в присутствии третичного основания, такого как триэтиламин или же пиридин или метилэтилпиридин.

Реакция продукта формулы (IV), как определено выше, с соединением формулы (V), как определено выше, для получения продукта формулы (Ib), как определено выше, может производиться в обычных условиях, хорошо известных специалистам, и, в частности, как указано в книге Теодора У. Грина "Защитные группы в органическом синтезе", выходные данные которой приведены выше.

Для случаев, когда S_1 и S_2 представляют собой атом водорода, описание реакции приводится, в частности, в статье L. Hough, J.K.N. Jones and M.S. Magson. J. Chem. Soc., 1525 (1952 год).

Один из радикалов S_1 и S_2 может, в частности, представлять собой атом водорода или метильный или трет-бутильный радикал, а второй - метильный радикал.

Радикалы S_1 и S_2 могут также образовывать вместе с $C=O$ циклоалканонный радикал, такой, в частности, как циклопентанонный, циклогексанонный или циклогептанонный. Описание реакции подобных соединений формулы (V) с продуктом формулы (IV), как определено выше, приводится в статье W. A. R. van Heeswijk, J.B. Goedhart and J. F. G. Vliegthart, Carbohydr. Res. 58, 337 (1977 г.).

Получение продукта формулы (Ic), как определено выше, на основе продукта формулы (IV), как определено выше, может осуществляться путем выполнения реакции с фосгеном или его производным, таким, в частности, как трифосген или же N,N'-карбонилдимидазол, как описано, например, в статьях W. N. Haworth and C.R. Porter. J. Chem. Soc. 151 (1930 год); R.L. Letsinger and K.K. Ogilvie, J. Org. Chem. 32, 296 (1967 год); J.P. Kutney and A.H. Ratcliffe, Synth. Commun. 5, 47 (1975 год).

Получение продукта формулы (Id), как определено выше, путем выполнения реакции продукта формулы (IV) с продуктом формулы (VI) может осуществляться, как указано, в частности, в статье R.J. Ferrier, Methods Carbohydr. Chem. VI, 419-426 (1972 год).

Оба гидроксильных радикала продукта формулы (IV), как определено выше, могут быть защищены для получения продукта (IV'), как определено выше, в частности путем воздействия дигидропираном или хлорсиланом, таким как, например, трет-бутилдиметилсилилхлорид. Возможные функциональные группы, которые может содержать R_3 и которые могут быть защищены, являются гидроксильными или аминными функциями. Для защиты указанных функциональных групп используются обычные защитные группы. Можно, например, назвать следующие защитные группы аминного радикала: трет-бутил, трет-амил, трихлорацетил, хлорацетил, бензогидрил, тритил, формил, бензилоксикарбонил.

В качестве защитной группы гидроксильного радикала можно назвать такие

радикалы, как формальный, хлорацетильный, тетрагидропиранильный, триметилсилильный, трет-бутилдиметилсилильный.

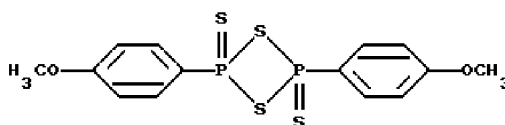
Разумеется, что вышеприведенный перечень не ограничен и что использовать можно и другие защитные группы, например, группы, известные в химии пептидов. Перечень подобных защитных групп приводится, например, во французском патенте BF 2499995, содержание которого приводится здесь для справки.

Возможные реакции выделения защитных групп осуществляются как описано в указанном патенте BF 2499995. Предпочтительным методом выделения является кислый гидролиз с использованием кислот, выбранных среди таких кислот, как хлористо-водородная, муравьиная, трифторуксусная, бензолсульфокислота или паратолуолсульфокислота. Предпочтение отдается хлористо-водородной кислоте.

Возможная реакция гидролиза группы $>C=NH$ с получением кетоновой группы также предпочтительно выполняется с использованием кислоты, такой как водная хлористо-водородная кислота, например при температуре кипения.

Когда гидролиз группы $>C=NH$ с получением карбонильной группы выполняется на молекуле, также включающей группу $>C=S$, последняя может быть превращена в группу $>C=O$. В этом случае свободный радикал OH, который может включать R_3 , может быть преобразован в радикал SH.

Реакция превращения группы (групп) $>C=O$ в группу $>C=S$ осуществляется с помощью так называемого реактива Лауссона формулы:



который выпускается в продажу, например, фирмой ФЛУКА и описание которого приводится, например, в статье Bull. Soc. Chim. Belg. том 87, N 3 (1987 год), стр. 229. Когда требуется превратить две функциональные группы $>C=O$ в функциональные группы $>C=S$, операция выполняется в присутствии избыточного количества реактива Лауссона. Это относится и к случаю, когда операция выполняется на основе молекулы, включающей функциональную группу $>C=S$ и функциональную группу $>C=O$, и требуется превратить указанную функциональную группу $>C=O$ в группу $>C=S$.

Однако, когда операция выполняется на основе молекулы, включающей две функциональные группы $>C=O$, и требуется получить продукт, включающий только одну функциональную группу $>C=S$, операция выполняется при недостатке реактива Лауссона. В этом случае получают, как правило, смесь трех продуктов: каждого из двух продуктов, включающих одну функциональную группу $>C=O$ и одну функциональную группу $>C=S$, и продукт, включающий две функциональные группы $>C=S$. Указанные продукты могут затем быть разделены обычными методами, например методом хроматографии.

Воздействие на продукт формулы (Ia),

(Ib), (Ic), (Id) или (IV') реактивом формулы Hal-R'₃ осуществляется в присутствии сильного основания, такого как гидрид натрия или калия. Можно также производить реакцию переноса фазы в присутствии четвертичных солей аммония, таких как трет-бутиламмоний.

Защитными группами, которые может содержать заместитель R'₃, могут быть, например, группы из числа перечисленных выше для R₃. Реакции выделения защитных групп выполняются в условиях, указанных выше.

Удаление трет-бутилдиметилсилильной группы может производиться, например, с помощью хлористо-водородной кислоты.

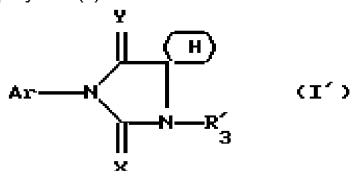
Возможное превращение в сложный эфир продуктов формулы (I), как указано выше, в которой R'₃ содержит свободный радикал OH, осуществляется в обычных условиях.

Использовать можно, например, кислоту или функциональное производное, например, ангидрид, такой как уксусный ангидрид, в присутствии основания, такого как пиридин.

Возможное превращение в сложный эфир или в соль продуктов формулы (I), как указано выше, в которой R'₃ представляет собой группу COOH, выполняется в обычных условиях, хорошо известными специалистам.

Возможное аминирование продуктов формулы (I), как указано выше, в которой R'₃ включает радикал COOH, выполняется в обычных условиях. Использовать можно первичный или вторичный амин на функциональном производном кислоты, например, симметричный или смешанный ангидрид.

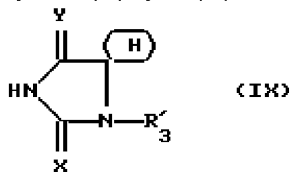
Предметом настоящего изобретения также является способ получения продуктов формулы (I')



в которой Ar, X, Y, R'₃ и (H) имеют вышеуказанные значения и отличающейся тем, что продукт формулы (VIII):

Ar - Hal

в которой Ar имеет вышеуказанное значение, а Hal представляет собой галогенный атом, вводят в реакцию с продуктом формулы (IX):



в которой X, Y, R'₃ и (H) имеют вышеуказанные значения, причем реакция производится в присутствии катализатора и, при необходимости, растворителя.

Что касается продуктов формулы (VIII), то термин Hal означает, в первую очередь, атом хлора, однако он может также являться атомом бора или йода.

Ролью катализатора, по всей вероятности, является улавливание выделяющегося галогенида водорода, и, соответственно, способствование реакции конденсации продукта формулы (VIII) с продуктом формулы

(IX) для получения искомого продукта.

Более конкретно предметом настоящего изобретения является вышеописанный метод, при котором катализатором является природный металл, в виде окисла или основания.

Когда используемым катализатором является металл, таким металлом может быть медь или никель. При этом он может быть в чистом виде, в форме окиси металла или же солей металла.

Солями металлов могут быть хлорид или ацетат.

Когда используемым катализатором является основание, этим основанием может быть, например, гидроксид натрия или гидроксид калия; в реакционную среду при желании может быть добавлен диметилсульфоксид.

Более конкретно предметом настоящего изобретения является вышеописанный способ, при котором роль катализатора может играть окисел одновалентной или двухвалентной меди, медь в форме металла или основание, такое как гидроксид натрия или гидроксид калия.

При использовании в качестве катализатора металлической меди, ее предпочтительнее использовать в виде порошка.

Предметом изобретения является, в частности, описанный выше способ, в котором в качестве катализатора используется окисел, содержащий одновалентную медь.

Используемый растворитель выбирается, в первую очередь, среди эфиров с высокой температурой кипения, таких как, например, дифениловый эфир, диглим, триглим и диметилсульфоксид, однако использовать можно также, например, масло с высокой температурой кипения, такое как парафин или вазелин.

Предметом настоящего изобретения является, в частности, описанный выше способ, отличающийся тем, что процесс протекает в присутствии растворителя эфирного типа, такого как дифениловый эфир, диглим, триглим и диметилсульфоксид.

Предметом изобретения в первую очередь является описанный выше способ, в котором в качестве растворителя используется дифениловый спирт или триглим.

Вышеописанный способ получения искомого продукта может протекать под давлением или при атмосферном давлении, желательнее при повышенной температуре.

Таким образом, предметом настоящего изобретения является описанный выше способ, отличающийся тем, что реакция протекает при температуре выше 100°C, причем желательнее, чтобы эта температура превышала 150°C.

Более конкретно предметом настоящего изобретения является описанный выше способ, особенностью которого является то, что реакция продолжается более 2 часов.

Конкретным предметом настоящего изобретения является вышеописанный способ, отличающийся тем, что реакция протекает в присутствии окисла, содержащего одновалентную медь, в триглиме, при температуре, равной или превышающей 200 °C, и в течение более 3 часов.

Продукты, являющиеся предметом настоящего изобретения, обладают

интересными фармакологическими свойствами; в частности они фиксируются на андрогенных рецепторах и обладают антиандрогенной активностью.

Указанные свойства иллюстрируются тестами, приведенными в экспериментальной части настоящей заявки.

Благодаря указанным свойствам описанные выше продукты формулы (I) настоящего изобретения могут использоваться в качестве медикаментов для: лечения аденом и новообразований простаты, а также доброкачественной гипертрофии простаты, как самостоятельно, так и в сочетании с аналогами ЛГРГ. Они могут также использоваться при лечении доброкачественных и злокачественных опухолей, обладающих андрогенными рецепторами, в частности рака грудной железы, кожи, яичников, мочевого пузыря, лимфатической системы, почек и печени;

лечения кожных заболеваний, таких как акне, гиперсебореи, облысения или гирсутизма. Таким образом, указанные продукты могут использоваться в дерматологии как самостоятельно, так и в сочетании с антибиотиками, такими как производные азелаиновой и фузидиновой кислот, эритромицин, а также производные ретинойной кислоты или ингибитор 5α -редуктазы, такого как (5α , 17β)-1,1-диметилэтил 3-оксо 4-аза-андрост-1-ен 17-карбоксамид (или финастерид, мерк 11-й вып.) - для лечения акне, облысения или гирсутизма. Они могут также использоваться в сочетании со стимулятором роста волос, таким как миноксидил - при лечении облысения.

Указанные выше продукты формулы (I) могут также использоваться в ветеринарии при лечении расстройств поведения, таких как агрессивность, андрогенозависимых заболеваний, таких как *circum apalium* у собак и опухоли с наличием андрогенных рецепторов. Они могут также использоваться при химической кастрации животных.

Описанные выше продукты формулы (I) в радиоактивной форме (тритий, углерод - 14, йод - 125 или фтор - 18) могут также использоваться в качестве специальных меток андрогенных рецепторов. Они могут также использоваться и в диагностике, в медицинских снимках.

Таким образом, предметом настоящего изобретения является применение в качестве медикаментов определенных выше продуктов формулы (I), допустимых с фармацевтической точки зрения, и, в первую очередь, вышеописанных продуктов формулы (F), допустимых с фармацевтической точки зрения.

Предметом настоящего изобретения для применения в качестве медикаментов являются следующие продукты:

- 4-(2,4-диоксо 1-(4-гидроксibuтил) 8-окса 1,3-диазаспиро (4.5) декан 3-ил) 2-(трифторметил)бензонитрил,
- 4-(2,4-диоксо 1-(2-фторэтил) 8-окса 1,3-диазаспиро (4.5) декан 3-ил) 2-(трифторметил)бензонитрил,
- 3-(4-циано 3-(трифторметил) фенил) 2,4-диоксо 8-окса 1,3- диазаспиро (4.5) декан 1-ацетонитрил,
- 4-(2,4-диоксо 1-(4-гидроксibuтил) 8-тиа 1,3-диазаспиро (4.5) декан 3-ил)

2-(трифторметил)бензонитрил.

Указанные продукты могут применяться внутрь, парентеральным, перлингвальным, ректальным путем или нанесением на кожу.

Предметом настоящего изобретения также являются фармацевтические композиции, отличающиеся тем, что они включают, в качестве действующего начала, как минимум один из определенных выше медикаментов.

Указанные композиции могут быть представлены в виде растворов или взвесей для инъекций, таблеток, пиллелей, капсул, сиропов, суппозиториев, кремов, мазей, гелей и лосьонов. Композиции могут также быть представлены в виде липосом. Указанные фармацевтические формы производятся обычными методами. Действующее начало может вводиться в основы, обычно используемые при изготовлении фармацевтических композиций, такие как водные и безводные связующие, тальк, арабийская камедь, лактоза, амидон, стеарат магния, какао-масло, жиры животного или растительного происхождения, производные парафина, гликоли, различные увлажняющие, диспергирующие или эмульсионные агенты, консерванты.

Обычно применяемые дозы могут, в зависимости от особенностей больного и от заболевания, составлять, например, от 10 до 500 мг в день для взрослых при приеме внутрь.

Продукты формулы (II), используемые на начальном этапе настоящего изобретения, могут быть получены в результате воздействия фосгеном, когда X представляет собой атом кислорода, и тиофосгеном, когда X является атомом серы на соответствующий амин формулы (A):



Пример подобного приготовления приводится в патенте ЕЭС EP 0494819. Когда Ar представляет собой фенильный радикал, описание продукта подобного типа приводится также во французском патенте BF 2329276, а амины формулы (A) описаны в патенте - EP 0002892 и во французском патенте BF 2142804.

Продукты формулы (X) общеизвестны или могут быть получены на основе соответствующего циангидрина согласно методу, описание которого приводится в статьях J. Am. Chem. Soc. (1953 год), 15, 4841, BEIL I 4 526 или J. Org. Chem. 27 2901 (1962 год).

Продукты формулы (X), в которых R'₃ не является атомом водорода, могут быть получены путем воздействия продукта формулы R''₃ Hal на 2-циано 2-аминопропан в условиях, указанных выше для воздействия R''₃ Hal на продукты формулы (Ia). Пример приготовления подобного типа описан в статье Jilek et Coil. Collect. Czech. Chem. Comm. 54 (8) 2248 (1989 год).

Продукты формул (VIII) и (IX), используемые на начальном этапе вышеуказанного способа для получения продуктов формулы (I'), как определено выше, общеизвестны и приобретаются в торговой сети, но они могут быть получены обычными методами, хорошо известными специалистам.

Получение продуктов формулы (IX) описано, в частности, в нижеперечисленных статьях:

- Zhur. Preklad. Khim. 28, 969-75 (1955

год) (CA 50, 4881a, 1956 год)
 - Tetrahedron 43, 1753 (1987 год)
 - J. Org. Chem. 52, 2407 (1987 год)
 - Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985 год)
 - J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981 год)
 или в патентах:
 - немецком патенте DRP 637318 (1935 год)
 - патенте EP 0130875
 - японском патенте JP 81121524

Продукты формулы (IX), являющиеся производными гидантоина, широко используются и цитируются в специализированной литературе, например в следующих статьях:

- J. Pharm. Pharmacol., 67, том 19 (4), стр. 209-16 (1967 год)
 - Khim. Farm. Zh., 67, том 1 (5), стр. 51-2
 - немецкий патент 2217914
 - патент EЭС 0091596
 - J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, стр. 219-21 (1974 год)

Описанные выше продукты формулы (III), такие как продукты, используемые в приготовлении описанных ниже примеров, встречаются в торговой сети. В качестве примера можно назвать:

- 4-аминотетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил

- 4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбонитрил

- 4-амино-1-метилпиперидин-4-карбонитрил

Предметом настоящего изобретения в качестве новых промышленных продуктов, в частности в качестве новых промышленных продуктов, используемых в качестве промежуточных продуктов для получения продуктов формулы (I), как описано выше, являются продукты формул (IV) и (IX), как определено выше, в которых Ag имеет вышеуказанное значение, за исключением фенильного радикала, замещенного двумя радикалами, выбранными среди галогенных атомов и радикалов, таких как циано-, нитро-, трифторметильный и карбоксильный свободный, превращенный в соль, аминированный или превращенный в сложный эфир.

Приводимые далее примеры иллюстрируют настоящее изобретение, вместе с тем не ограничивая его.

ПРИМЕР 1:

4-(4-имино-2-оксо-8-окса-1,3-дiazаспиро [4.5] декан

3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

ЭТАП 1:

4-амино-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил

Поочередно вводят 8 мл гидрата окиси аммония, 1,58 г хлористого аммония, 1,23 г цианистого натрия, охлаждают полученный раствор в ледяной метаноловой ванне примерно до -7°C и добавляют при температуре $\approx 0^{\circ}\text{C}$ 2 мл тетрагидро-4Н-пиран 4-она, дают температуре подняться до уровня комнатной и энергично взбалтывают в течение 18 ч. Затем трижды экстрагируют с помощью метиленхлорида, промывают соляным раствором и высушивают. Таким образом получают 2,49 г искомого продукта (в виде прозрачных кристаллов) ($t_{\text{пл}} \approx 46-47^{\circ}\text{C}$).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: $(\text{CHCl}_3) \text{ см}^{-1}$

NH_2 3390-3374-3324

$\text{C}=\text{N}$ 2225

NH_2 деформ. 1605

ЭТАП 2:

4-(4-имино-2-оксо-8-окса-1,3-дiazаспиро

[4.5] декан-

3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

883 мг продукта, полученного на вышеописанном этапе 1, вводят в 7 мл 1,2-дихлорэтана и 0,3 мл триэтиламина.

Затем температуру доводят примерно до -7°C и по капле добавляют за 15 мин 6,4 мл продукта, полученного в приготовлении примера 7 патентной заявки EЭС 0494819, после чего температуре дают подняться до уровня комнатной.

Затем смесь выдерживают в течение 1 ч, выпаривают досуха и очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и ацетон (7:1). В результате получают 1,85 г целевого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{\text{пл}} 249-250^{\circ}\text{C}$).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (вазелиновое масло) см^{-1}

ОН/НН 3340-3295

$\text{C}=\text{N}$ 2240

$\text{C}=\text{O}$ 1750

25 Сопряженная система ароматическое соединение 1678-1612-1572-1508

ПРИМЕР 2:

4-(2,4-диоксо-8-окса-1,3-дiazаспиро [4.5]

декан-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

1,66 г продукта, полученного в примере 1, вводят в 30 мл метанола, 10 мл трихлорметана, 10 мл 2 н.

хлористо-водородной кислоты и за 50 минут доводят до температуры кипения, после чего добавляют 100 мл воды и трижды

экстрагируют с помощью этилацетата. Затем промывают органическую фазу соляным раствором, высушивают и очищают на

двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и ацетон (85 : 15).

Затем растворяют в 100 мл изопропанола при температуре около $+70^{\circ}\text{C}$, фильтруют и концентрируют, замораживают в течение 1 ч,

центрифугируют и высушивают. В результате получают 1,425 г целевого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{\text{пл}} 192-193^{\circ}\text{C}$).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (вазелиновое масло) см^{-1}

Поглощение в области ОН/НН

$\text{C}=\text{N}$ 2240

$\text{C}=\text{O}$ 1790-1732

50 Ароматические соединения 1614-1582-1506

ПРИМЕР 3:

4-(2,4-диоксо-1-(4-гидроксibuтил)-8-окса-1,3-

дiazаспиро [4.5] декан

3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

Для начала вводят 55 мг 50-процентного гидрида натрия, после чего добавляют по капле за 25 мин 340 мг продукта, полученного в примере 2, и 25 мл диметилсульфоксида.

Затем промывают с использованием 0,5 мл диметилсульфоксида и через 20 мин после прекращения выделения водорода добавляют

60 0,41 г 4-йодбутокситриметилсилана и дают воздействовать в течение 18 ч при комнатной температуре.

Затем раствор вливают в 10 мл воды и четырежды экстрагируют с помощью эфира. Органическую фазу промывают водой, а затем соляным раствором, высушивают и поглощают

в смеси 10 мл метанола и 1 мл 2 н. хлористо-водородной кислоты. По истечении 30 мин вливают в 20 мл насыщенного раствора хлористого натрия, трижды экстрагируют с помощью трихлорметана и высушивают. Затем очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и ацетон (8:2), в результате чего получают 369 мг целевого продукта (в виде белого рыхлого пенистого продукта).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (CHCl_3) cm^{-1}

ОН 3626-3485

$\text{C}=\text{N}$ 2235

$\text{C}=\text{O}$ 1775-1721

Ароматические соединения

1615-1602-1577-1505

ПРИМЕР 4:

4-(2,4-диоксо-1-(2-гидроксиэтил)-8-окса-1,3-диазаспиро [4.5] декан 3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

Для начала вводят 82 мг 50-процентного гидрида натрия, 510 мг продукта, полученного в примере 2, 4 мл диметилсульфоксида, промывают с использованием 0,5 мл диметилсульфоксида и через 20 мин после прекращения выделения водорода добавляют в один прием 572 мг 2-йодэтоксиметил-трет-бутилсилана и доводят раствор за 1 ч 30 мин до температуры $+40^\circ\text{C}$, а затем за 18 ч до комнатной температуры. После этого раствор вливают в 40 мл воды, содержащей около 0,2 г первичного фосфата калия и четырежды экстрагируют с помощью эфира, промывают водой, а затем соляным раствором и высушивают. Затем производят очистку на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и этилацетат. После этого поглощают в 16 мл метанола, 3 мл 2 н. хлористо-водородной кислоты и нагревают в течение 40 мин при температуре $+40^\circ\text{C}$. Затем вливают в 50 мл бикарбоната натрия (1/2), трижды экстрагируют с помощью трихлорметана, промывают соляным раствором и высушивают. Затем очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и ацетон (8:2), в результате чего получают 451 мг целевого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{\text{пл}}$ $196-197^\circ\text{C}$).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (вазелиновое масло) cm^{-1}

ОН/НН 3450

$\text{C}=\text{N}$ 2240

>=O 1775-1718

Ароматические соединения 1615-1576-1508

ПРИМЕР 5:

4-(2,4-диоксо-1-(3-гидроксипропил)-8-окса-1,3-диазаспиро [4.5] декан 3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

Операции выполняются, как в примере 4, на основе 109 мг хлористого натрия (1/2), 510 мг продукта, полученного в примере 2, и 4 мл диметил-сульфоксида, после чего промывают с использованием 0,5 мл диметил-сульфоксида и через 20 мин после прекращения выделения водорода добавляют 1,004 г 3-бромпропоксицифенил-трет-бутилсилана и доводят температуру раствора примерно до $+50^\circ\text{C}$. Затем, действуя как в примере 4, поглощают в 30 мл метанола, 10 мл 2 н. хлористо-водородной кислоты, 10 мл

трихлорметана и доводят до температуры кипения.

После очистки на двуокиси кремния, с использованием в качестве элюанта метиленхлорида и ацетона (8:2), получают 441 мг целевого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{\text{пл}}$ $155-156^\circ\text{C}$).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (вазелиновое масло) cm^{-1}

10 Комплексное поглощение в области НН/ОН $\text{C}=\text{N}$ 2240

>=O 1778-1714

Ароматические соединения 1618-1580-1539-1511

ПРИМЕР 6:

15 3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2,4-диоксо-8-окса-1,3-диазаспиро [4.5] декан 1-этилбутират

Операции выполняются, как в примере 3, на основе 123 мг 50-процентного гидрида натрия, 510 мг продукта, полученного в примере 2, 3,5 мл диметилсульфоксида, после чего промывают с использованием 0,5 мл диметилсульфоксида и через 15 мин после прекращения выделения водорода добавляют 454 мг 4-бромбутирата этила и за 50 мин доводят температуру до $+40^\circ\text{C}$. Затем вливают в 40 мл воды, содержащей 0,4 г первичного фосфата калия, четырежды экстрагируют с помощью эфира, промывают органическую фазу водой, а затем соляным раствором, высушивают и очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и этилацетат (85:15). В результате получают 584 мг целевого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{\text{пл}}$ $129-130^\circ\text{C}$).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (CHCl_3) cm^{-1}

$\text{C}=\text{N}$ 2230

>=O 1776-1722

Ароматические соединения 1614-1575-1505

ПРИМЕР 7:

40 3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2,4-диоксо-8-окса-1,3-диазаспиро [4.5] декан-1-бутановая кислота

Для начала вводят 522 мг продукта, полученного в примере 6, 20 мл метанола, нагревают до температуры $+30^\circ\text{C}$, доводят температуру до уровня комнатной и добавляют 2 мл 2 н. гидрата окиси натрия, после чего выдерживают в течение 4 ч 30 мин, вливают в 30 мл H_2O и доводят рН до 2-3. Затем трижды экстрагируют с помощью этилацетата, промывают органическую фазу водой, а затем соляным раствором, высушивают и очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и метанол (9:1), после чего сгущают порошкованием в 0,2 мг изопропанола и 5 мл эфира. В результате получают 345 мг целевого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{\text{пл}}$ $151-152^\circ\text{C}$).

Физический анализ:

60 Инфракрасный спектр: (вазелиновое масло) cm^{-1}

Комплексное поглощение в области НН/ОН $\text{C}=\text{N}$ 2240

>=O 1780-1720

Ароматические соединения 1615-1581-1510

ПРИМЕР 8:

3-(4-метоксифенил)-8-окса-1,3-диазаспиро

[4.5] декан-2,4-дион

Операции выполняются, как на этапе 2 примера 1, на основе 380 мг продукта, полученного на этапе 1 примера 1, 4 мл 1,2-дихлорэтана и 0,25 мл триэтиламина, после чего температуру доводят до -5°C и добавляют по капле 450 мг 4-метоксифенилизоцианата, промывают с использованием 1 мл 1,2-дихлорэтана и дают температуре подняться до уровня комнатной. По истечении 1 ч центрифугируют, высушивают и поглощают в 20 мл метанола, 6 мл трихлорметана, 6 мл 2 н. хлористо-водородной кислоты и доводят раствор за 2 ч до температуры кипения. Затем концентрируют, поглощают в 30 мл воды, экстрагируют 5 раз с помощью этилацетата, промывают органическую фазу бикарбонатом натрия (1/2), а затем соляным раствором, высушивают и очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и ацетон (85:15). В результате получают 493 мг целевого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{\text{пл}}$ 253-254 $^{\circ}\text{C}$).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (вазелиновое масло) cm^{-1}

Поглощение в области ОН/НН

$\text{C}=\text{O}$ 1774-1715

Ароматические соединения 1609-1590-1518

ПРИМЕР 9:

4-(2,4-диоксо-1-(2-фторэтил)-8-окса-1,3-диаза-спиро [4.5] декан

3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
Для начала вводят 55 мг 50-процентного гидрида натрия, добавляют по капле примерно за 20 мин 340 мг продукта, полученного в примере 2, и 3 мл диметилсульфоксида и промывают с использованием 0,2 мл диметилсульфоксида. Через 20 мин после прекращения выделения водорода добавляют 0,1 мл 1-бром 2-фторэтана и нагревают в течение 1 ч 20 мин при температуре $+50^{\circ}\text{C}$. Затем вливают в 10 мл ледяной воды, содержащей 0,2 г первичного фосфата калия, и экстрагируют 5 раз с помощью эфира. Органическую фазу промывают водой, а затем соляным раствором, высушивают. Затем очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и ацетон (85:15), высушивают и подвергают кристаллизации из изопропанола. В результате получают 281 мг целевого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{\text{пл}}$ 192-193 $^{\circ}\text{C}$).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (CHCl_3) cm^{-1}

$\text{C}=\text{O}$ 1777-1723

$\text{C}=\text{N}$ 2238

Ароматические соединения 1616-1576-1505

ПРИМЕР 10:

3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2,4-диоксо-8-окса-1,3-дiazаспиро

[4.5] декан-1-ацетонитрил
Для начала вводят 55 мг 50-процентного гидрида натрия и добавляют по капле за 20 мин 340 мг продукта, полученного в Примере 2, 2,5 мл диметилсульфоксида и промывают с использованием 0,5 мл диметилсульфоксида. Через 15 мин после прекращения выделения водорода добавляют 0,1 мл бромацетонитрила и выдерживают в течение 1 ч. Затем вливают в 15 мл воды, содержащей около 0,3 г первичного фосфата калия, трижды

экстрагируют с помощью этилацетата, промывают водой, а затем соляным раствором, высушивают и очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и ацетон (85:15). Полученный смолистый продукт растворяют при температуре около $+40^{\circ}\text{C}$ в смеси 15 мл метиленхлорида и 30 мл изопропанола, после чего концентрируют до кристаллизации. В результате получают 267 мг целевого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{\text{пл}}$ 210-211 $^{\circ}\text{C}$).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (вазелиновое масло) cm^{-1}

$\text{C}=\text{N}$ 2238

$\text{>C}=\text{O}$ 1782-1730

Ароматические соединения 1612-1570-1504

ПРИМЕР 11:

3-(4-метилтиофенил)-8-окса-1,3-дiazаспиро [4.5] декан 2,4-дион

Операции выполняются, как в примере 8, на основе 380 мг 4-метилтио-фенилизоцианата, 4 мл 1,2-дихлорэтана и 0,15 мл триэтиламина.

В результате получают 513 мг целевого продукта ($t_{\text{пл}}$ 256-257 $^{\circ}\text{C}$).

Инфракрасный спектр: (вазелиновое масло) cm^{-1}

Поглощение в области ОН/НН

$\text{>C}=\text{O}$ 1776-1720

Ароматические соединения 1500

ПРИМЕР 12:

4-(4-имино-2-оксо-8-тиа-1,3-дiazаспиро [4.5] декан-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

ЭТАП 1:

4-аминотетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбонитрил

Операции выполняются, как на этапе 1 примера 1, на основе 8 мл гидрата окиси аммония, 1,58 г хлористого аммония, 1,23 г цианистого натрия, 2,51 г тетрагидро-4Н-тиопиран 4-она, которые подвергаются взбалтыванию в течение 18 ч при комнатной температуре. Затем трижды экстрагируют с помощью метиленхлорида, промывают соляным раствором и высушивают. Таким образом получают 2,88 г искомого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{\text{пл}}$ 51-52 $^{\circ}\text{C}$).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (CHCl_3) cm^{-1}

NH_2 3398-3381-3321

NH_2 деформ. 1617-1584

$\text{C}=\text{N}$ 2225

ЭТАП 2:

4-(4-амино-2-оксо-8-тиа-1,3-дiazаспиро [4.5] декан-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

Операции выполняют, как на этапе 2 примера 1, на основе 1,42 г продукта, полученного на вышеописанном Этапе 1, 14 мл 1,2-дихлорэтана, 0,5 мл триэтиламина; температуру доводят примерно за 20 мин до уровня от -10°C до -5°C и добавляют 9,1 мл продукта, полученного в приготовлении Примера 7 патентной заявки ЕЭС 0494819, после чего температуре дают подняться до уровня комнатной. Затем выдерживают в течение 1 ч 20 мин, высушивают и очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и ацетон (9:1). В результате получают 2,49 г целевого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{\text{пл}}$ 226-227 $^{\circ}\text{C}$).

Физический анализ:
Инфракрасный спектр: (вазелиновое
масло) см^{-1}
NH 3330-3250-3210-3170-3120
 $\text{C}=\text{N}$ 2240
 $\text{C}=\text{O}$ 1750
 $\text{C}=\text{N}$ 1675-1658
Ароматические соединения 1612-1572-1510
ПРИМЕР 13:

4-(2,4-диоксо-8-тиа-1,3-дiazаспиро [4.5]
декан-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
Операции выполняются, как в примере 2,
на основе 2,34 продукта, полученного в
примере 12, 25 мл метанола, 5 мл
трихлорметана, к которым добавляют 4,5 мл 2
н. хлористо-водородной кислоты и доводят за
1 ч до температуры кипения. Затем
подвергают очистке на двуокиси кремния, с
использованием в качестве элюанта
метиленхлорида и ацетона (95:5) и выполняют
рекристаллизацию из изопропанола. Таким
образом получают 368 мг целевого продукта (в
виде белых кристаллов) ($t_{\text{пл}}$ 209-210°C).

Физический анализ:
Инфракрасный спектр: (вазелиновое
масло) см^{-1}
OH/NH 3340
 $\text{C}=\text{N}$ 2245
> $\text{C}=\text{O}$ 1781-1736
Ароматические соединения 1612-1576-1508
ПРИМЕР 14:

4-(2,4-диоксо-1-(4-гидроксипентил)-8-тиа-1,3-
diazаспиро [4.5] декан
3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

Операции выполняются, как в примере 3,
на основе 55 мг 50- процентного гидрида
натрия, после чего добавляют по капле за 20
мин 355 мг продукта, полученного в примере
13, и 2,5 мл диметилсульфоксида и
промыывают с использованием 0,5 мл
диметилсульфоксида. Через 20 мин после
прекращения выделения водорода добавляют
0,41 г 4-иодбутоксид-триметилсилана. Затем
вливают в 25 мл воды, содержащей 0,1 г
первичного фосфата калия, трижды
экстрагируют с помощью эфира, промывают
органическую фазу водой, а затем соляным
раствором и высушивают. После этого
поглощают в 10 мл метанола, 1 мл 2 н.
хлористо-водородной кислоты, выдерживают
30 мин, вливают в 30 мл хлористого натрия
(1/2), трижды экстрагируют с помощью
этилацетата, промывают соляным раствором
и высушивают. Затем очищают на двуокиси
кремния, используя в качестве элюанта
метиленхлорид и ацетон (9: 1), в результате
чего получают 317 мг целевого продукта (в
виде белых кристаллов) ($t_{\text{пл}}$ 139-140°C).

Физический анализ:
Инфракрасный спектр: (CHCl_3) см^{-1}
OH 3628
 $\text{C}=\text{N}$ 2235
> $\text{C}=\text{O}$ 1774-1722
Ароматические соединения 1615-1601-1505
ПРИМЕР 15:

4-(2,4-диоксо-8,8-диоксидо-8-тиа-1,3-дiazаспиро
ро [4.5]
декан-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
Для начала вводят 355 мг продукта,
полученного в примере 12, 4 мл
метиленхлорида и добавляют за 20 мин при
температуре от +22°C до +25°C 990 мг
метахлорнадбензойной кислоты, 20 мл
метиленхлорида и промывают с

использованием 1 мл метиленхлорида. Затем
выдерживают в течение 1 ч, добавляют 15 мл
тиосульфата натрия и энергично взбалтывают
в течение 10 мин. После этого добавляют 15
мл насыщенного раствора бикарбоната
натрия, трижды экстрагируют с помощью
этилацетата, промывают водой, а затем
соляным раствором и высушивают. Затем
очищают на двуокиси кремния, используя в
качестве элюанта метиленхлорид и ацетон
(95:5) и выполняют кристаллизацию из
изопропанола. В результате получают 365 мг
целевого продукта (в виде белых кристаллов)
($t_{\text{пл}}$ 257-258°C).

Физический анализ:
Инфракрасный спектр: (вазелиновое
масло) см^{-1}
 $\text{C}=\text{N}$ 2235
>= O 1790-1735
 SO_2 1297-1133
Ароматические соединения 1613-1575-1508
ПРИМЕР 16:

4-(2,4-диоксо-8-оксидо-8-тиа-1,3-дiazаспиро
[4.5]
декан-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
(Изомер А)

Для начала вводят 355 мг продукта,
полученного в примере 13, 20 мл метанола, 4
мл водного раствора метапериодата натрия и
доводят до температуры кипения. Затем
метанол выпаривают, поглощают в 20 мл воды
и четырежды экстрагируют с помощью
этилацетата, промывают органическую фазу
соляным раствором и высушивают. Затем
очищают на двуокиси кремния, используя в
качестве элюанта метиленхлорид и ацетон
(95:5), в результате чего получают 900 мг
сульфоксида изомера А. После этого
выполняют рекристаллизацию из ацетона и
получают 292 мг целевого продукта,
называемого изомером А ($t_{\text{пл}}$ 260-277°C).

Физический анализ:
Инфракрасный спектр: (вазелиновое
масло) см^{-1}
Комплексное поглощение в области NH/OH
 $\text{C}=\text{N}$ 2235
>= O 1789-1725
 $\text{S} \rightarrow \text{O}$ 1010
Ароматические соединения 1612-1572-1509
ПРИМЕР 17:

4-(2,4-диоксо-8-оксидо-8-тиа-1,3-дiazаспиро
[4.5]
декан-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил
(Изомер Б)

Операции выполняются, как в примере 16,
с очисткой на двуокиси кремния, с
использованием в качестве элюанта
метиленхлорида и метанола (9:1).

Таким образом получают 80 мг
сульфоксида изомера Б, который подвергают
рекристаллизации из ацетона, в результате
чего получают 72 мг целевого продукта,
называемого изомером Б ($t_{\text{пл}}$ 295°C).

Физический анализ:
Инфракрасный спектр: (вазелиновое
масло) см^{-1}
Поглощение в области NH/OH
 $\text{C}=\text{N}$ 2240
> $\text{C}=\text{O}$ 1797-1730
 $\text{S} \rightarrow \text{O}$ 1015
Ароматические соединения 1618-1580-1509
ПРИМЕР 18:

3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2,4-диоксо
о-8- тиа-1,3-дiazаспиро [4.5]

декан-1-этилбутират

Операции выполняются, как в примере 6, на основе 96 мг 50- процентного гидрида натрия, с введением в течение около 20 мин 390 мг продукта, полученного в примере 13, 2,5 мл диметилсульфоксида. Затем промывают с использованием 0,5 мл диметилсульфоксида. Через 20 мин после прекращения выделения водорода добавляют 370 мг 4-бромбутирата этила и за 1 ч доводят температуру раствора до +40°C. Затем вливают в 15 мл ледяной воды, содержащей 0,1 г первичного фосфата калия, четырежды экстрагируют с помощью эфира, промывают органическую фазу водой, а затем соляным раствором и высушивают. Затем очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и этилацетат (95: 5), в результате чего получают 449 мг целевого продукта (в виде белого рыхлого пенистого продукта).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (CHCl₃) см⁻¹

C=N 2236

>=O 1774-1723

Ароматические соединения 1615-1575-1505

ПРИМЕР 19:

3-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-2,4-диоксо-8-тиа-1,3-дiazаспиро [4.5] декан-1-бутановая кислота

Операции выполняются, как в примере 7, на основе 440 мг продукта, полученного в примере 18, 20 мл метанола, 2 мл 2 н. гидрата окиси натрия, которые взбалтывают в течение 3 ч 30 мин при комнатной температуре и добавляют 3 мл 2 н. хлористо-водородной кислоты. Затем очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и метанол (95:5), и получают 346 мг целевого продукта (в виде белых кристаллов) (t_{пл} 197-198°C).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (вазелиновое масло) см⁻¹

C=N 2235

>=O 1770-1725

Кислота 1710

Ароматические соединения 1615-1575-1505

ПРИМЕР 20:

4-(4-имино-8-метил-2-тиоксо-1,3,8-триазаспиро [4.5] декан-3-ил)

2-(трифторметил)бензонитрил

ЭТАП 1:

4-амино-1-метилпиперидин-4-карбонитрил

Операции выполняются, как на этапе 1 примера 1, на основе 8 мл гидрата окиси аммония, 1,58 г хлористого аммония, 1,23 г цианистого натрия, с добавлением 2,5 мл 1-метилпиперидона. Затем взбалтывают в течение 18 ч при комнатной температуре, трижды экстрагируют с помощью трихлорметана, промывают органическую фазу соляным раствором и высушивают. Таким образом получают 2,41 г искомого продукта (в виде желто-оранжевого сиропа).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (CHCl₃) см⁻¹

NH₂ 3378-3320

C=N 2226

NH₂ деформ. 1602

ЭТАП 2:

4-(4-имино-8-метил-2-тиоксо-1,3,8-триазаспиро [4.5] декан-3-ил)

2-(трифторметил)бензонитрил

Операции выполняются, как на этапе 2 примера 1, на основе 140 мг продукта, полученного на вышеописанном этапе 1, 1,5 мл 1,2- дихлорэтана, 0,1 мл триэтиламина, в которые добавляют по капле 230 мг продукта, полученного в приготовлении примера 11 патентной заявки ЕЭС 0494819, и 1,5 мл 1,2-дихлорэтана. Затем выдерживают в течение 2 ч, выпаривают досуха и очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и ацетон (8 : 2). В результате получают 315 мг целевого продукта (в виде кристаллов цвета слоновой кости) (t_{пл} 264°C).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (вазелиновое масло) см⁻¹

NH ≅ 3190

C = N 2240

>=NH 1700-1688-1678

Ароматические соединения

1618-1580-1518-1505

ПРИМЕР 21:

4-(8-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,3,8-триазаспиро [4.5] декан-3-ил)

2-(трифторметил)бензонитрил

Для начала вводят 300 мг продукта, полученного в примере 20, 6 мл метанола, 1,5 мл 2 н. хлористо-водородной кислоты и доводят за 1 ч до температуры кипения, а затем до комнатной температуры. Затем вливают в 20 мл гидрата окиси аммония (1/2), насыщают хлористым натрием, трижды экстрагируют с помощью этилацетата и высушивают. Затем очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и метанол (9:1). В результате получают 260 мг целевого продукта (в виде белых кристаллов) (t_{пл} 229-230°C).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (вазелиновое масло) см⁻¹

ОН/НН 3330-3340 + ассоцииров.

C=N 2236

C=O 1757

Ароматические соединения

1614-1580-1514-1502

ПРИМЕР 22:

4-(4-имино-8-метил-2-оксо-1,3,8-триазаспиро [4.5] декан

3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

Операции выполняют, как на этапе 2 примера 20, на основе 153 мг продукта, полученного на этапе 1 примера 20, 1,5 мл 1,2- дихлорэтана и 0,1 мл триэтиламина, которые помещают в ледяную ванну, добавляют 1 мл продукта, полученного в приготовлении примера 7 патентной заявки ЕЭС EP 0494819, после чего температуре дают подняться до уровня комнатной. Затем выдерживают в течение 1 ч, высушивают и очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и метанол (7:3). В результате получают 277 мг целевого продукта (в виде белых кристаллов) (t_{пл} 199-200°C).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (вазелиновое масло) см⁻¹

NH 3290-3240-3130

C=N 2224

C=O 1746

C=NH 1677-1669

Ароматические соединения 1609-1568-1512

ПРИМЕР 23:

4-(2,4-диоксо-8-метил-1,3,8-триазаспиро [4.5]

декан-3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

Операции выполняются, как в примере 2, на основе 3 г продукта, полученного в примере 22, 70 мл метанола, 17 мл 2 н. хлористо-водородной кислоты, которые доводят за 1 ч 30 мин до температуры кипения. Затем вливают под 200 мл гидрата окиси аммония + 100 г льда, насыщенного хлористым натрием, четырежды экстрагируют с помощью этилацетата, промывают соляным раствором, высушивают и очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и метанол (9:1). После кристаллизации из метиленхлорида и простого изопропилового эфира получают 2,12 г целевого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{пл}$ 188-189°C).

Физический анализ:

Инфракрасный спектр: (CHCl₃) см⁻¹

=C-NH 3445

C=N 2230

>=O 1789-1729

Ароматические соединения 1615-1576-1505
ПРИМЕР 24:

4-(8,8-диметил)-2,4-диоксо-7,9-диокса-1,3-
диазаспиро [4.5] декан

3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

ЭТАП 1: 1,3 бис
[(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси] 2-пропанон
9 г

2,5-дигидрокси-1,4-диоксан-2,5-диметанола вводят в 60 мл диоксана и доводят температуру взвеси за 15 мин до температуры порядка +70 °С, после чего температуру доводят до уровня комнатной. Затем добавляют 20 мл 3,4-дигидро-2Н-пирана и 300 мг моногидратной паратолуолсульфокислоты и выдерживают температуру на уровне около +40°C, после чего выдерживают в течение ночи при комнатной температуре.

Затем раствор вливают в смесь 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия +10 мл триэтиламина и четырежды экстрагируют с помощью метиленхлорида. Затем органическую фазу промывают соляным раствором и высушивают.

После очистки пропусканием через двуокись кремния, с использованием в качестве элюанта этилцетата и триэтиламина (8:2), получают 17 г искомого продукта (в виде бледно-желтого сиропа).

Анализ:

Инфракрасный спектр: (CHCl₃) см⁻¹

Отсутствие OH

O=C 1736

ЭТАП 2:

2-амино-3-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)-2-
(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)метил)пропа
нитрил

5,6 г продукта, полученного на вышеописанном Этапе 1, вводят в 8 мл гидрата окиси аммония, доводят температуру примерно до -5°C и добавляют поочередно 1,58 г хлористого аммония и 1,23 цианистого натрия и примерно за 40 мин дают температуре подняться до уровня комнатной, после чего нагревают при взбалтывании при температуре +40 ±5°C в течение ночи. Затем температуру дают опуститься до уровня комнатной и трижды экстрагируют с помощью трихлорметана, промывают органическую

фазу соляным раствором и высушивают.

После очистки на двуокиси кремния, с использованием в качестве элюанта этилцетата и триэтиламина (3:7), получают 4,41 мг искомого продукта (в виде бледно-желтого сиропа).

Анализ:

Инфракрасный спектр: (CHCl₃) см⁻¹

-CN 2235

NH₂ 3390-3317

10 ЭТАП 3: 4-(5-имино-2-оксо-4,4-бис
(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)
окси)метил)-1-имидазолидинил)2-(трифтормет
ил)бензонитрил

15 570 мг продукта, полученного на вышеописанном этапе 2, вводят в 5 мл простого изопропилового эфира и 0,28 мл триэтиламина, после чего температуру доводят до -30°C и добавляют за 1 ч раствор 1,2- дихлорэтана при 18,4 г % г и 2,32 г продукта, полученного в приготовлении 1.

20 Затем добавляют 4 мл метиленхлорида и дают температуре подняться до уровня комнатной, выдерживают примерно 2 ч и высушивают. После очистки на двуокиси кремния, с использованием в качестве элюанта метиленхлорида и ацетона (9:1), получают 700 мг искомого продукта.

Анализ:

Инфракрасный спектр: (CHCl₃) см⁻¹

NH 3442-3317

-CN 2235

C=O 1757

C=N 1670

30 Ароматические соединения 1614-1575-1505
ЭТАП 4:

35 4-(4,4-бис(гидроксиметил)-2,5-диоксо-1-имидаз
олидинил)-2- (трифторметил)бензонитрил
300 мг продукта, полученного на вышеописанном этапе 3, вводят в 3 мл метанола и 1,5 мл 2 н. хлористо-водородной кислоты и доводят за 1 ч 30 мин до температуры кипения.

40 Затем температуре дают опуститься до уровня комнатной, вливают в 5 мл бикарбоната, четырежды экстрагируют с помощью этилацетата и промывают насыщенным раствором хлористого натрия и высушивают.

45 После этого очищают на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метиленхлорид и метанол (9:1).

50 Затем поглощают в 20 мл изопропанола при температуре кипения, концентрируют и получают 225 мг искомого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{пл}$ 207-208°C).

Анализ:

Инфракрасный спектр: (вазелиновое
масло) см⁻¹

ОН/NH 3525-3365-3250

CN 2240

C=O 1778-1738

55 Ароматические соединения 1618-1578-1506
ЭТАП 5:

60 4-(8,8-диметил)-2,4-диоксо-7,9-диокса-1,3-
диазаспиро [4.5] декан
3-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил

Для начала вводят 0,329 г продукта, полученного на вышеописанном этапе 4, 0,5 мл 2,2-диметоксипропана, 0,02 г паратолуолсульфокислоты, 5 мл ацетона, выдерживают при взбалтывании в течение 4 ч, после чего выполняют гидролиз с использованием раствора бикарбоната натрия

и экстрагируют с помощью этилацетата. Затем органические фазы объединяют, промывают водой, высушивают, фильтруют и концентрируют. После этого подвергают хроматографии на двуокиси кремния, используя в качестве элюанта метилхлорид и ацетон (95: 5).

Затем выполняют рекристаллизацию из изопропанола и получают 0,240 г целевого продукта (в виде белых кристаллов) ($t_{пл}$ 203°C).

Анализ:

Инфракрасный спектр: (вазелиновое масло) cm^{-1}
CN 2240

C=O 1782-1730

Ароматические соединения 1615-1580-1507
ПРИМЕР 25

Были приготовлены таблетки, имеющие следующий состав:

Продукт примера 3: 100 мг

Основа для готовой таблетки: 300 мг

(Деталировка основы: лактоза, амидон, тальк, стеарат магния).

Фармакологические исследования продуктов, являющихся предметом изобретения

Исследование воздействия продуктов изобретения на андрогенный рецептор

Самцы крыс Спраг-Даулей EOPS весом от 180 до 200 г, кастрированные за 24 часа, умерщвляются, после чего у них вырезают простаты, взвешивают и гомогенизируют при температуре 0°C с помощью трубчатого измельчителя стекло-стекло в забуференном растворе (Tris 10 ммоль, сахароза 0,25 моль, ФМСФ (фенилметансульфонилфторид) 0,1 ммоль, молибдат натрия 20 ммоль, HCl pH 7,4, к которым добавляют 2 ммоль ДТТ (DL дитиотреитол) из расчета 1 г ткани на 8 мл буферного раствора.

Затем гомогенат подвергают ультрацентрифугированию (209 000 г x 30 мин) при температуре 0°C. Полученные таким образом аликвоты надосадочной жидкости (цитозол) подвергаются инкубации в течение 30 мин и в течение 24 ч при температуре 0°C при постоянной концентрации (Т) тритированного тестостерона, и в присутствии возрастающих концентраций (от 0 до $2500 \cdot 10^{-9}$ моль), либо холодного тестостерона, либо тестируемых продуктов. Концентрация связанного тритированного тестостерона (В) измеряется затем в каждом инкубате методом адсорбции углем-декстраном.

Расчет относительного связующего воздействия (ARL)

Прочерчивают две кривые: процент связанного тритированного гормона В/Т в зависимости от логарифма концентрации холодного контрольного гормона и В/Т в зависимости от логарифма концентрации холодного тестируемого продукта.

Затем определяют прямую уравнения $I_{50} = (V/T_{макс} + V/T_{мин})/2$,

в котором:

$V/T_{макс}$ = % связанного тритированного гормона для инкубации данного тритированного гормона при концентрации Т;

$V/T_{мин}$ = % связанного тритированного гормона для инкубации данного тритированного гормона при концентрации Т в

присутствии большого избытка холодного гормона ($2500 \cdot 10^{-9}$ моль).

Пересечения прямой I_{50} и кривых позволяют вычислить концентрацию холодного контрольного гормона (СН) и холодного тестируемого продукта (СХ), которые ослабляют на 50% связь тритированного гормона с рецептором. Относительное связующее воздействие (ARL) тестируемого продукта определяется с помощью уравнения $ARL = 100 (СН)/(СХ)$.

При этом получают следующие результаты, выраженные в ARL:

Контрольный продукт (тестостерон): 100

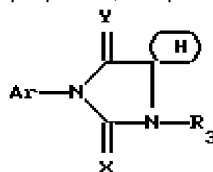
Продукты примеров - ARL: Инкубация 24 часа

3 - 6

10 - 5p

Формула изобретения:

1. Имидазолидины, замещенные гетероциклом, общей формулы I



в которой (H) представляет собой насыщенный гетероциклический радикал, включающий 4 - 7 атомов, и содержащий либо атом кислорода, азота или серы, причем атом азота может быть замещен низшим алкилом, а атом серы может быть окислен, либо два атома кислорода, причем указанный гетероцикл может быть замещен одним или несколькими низшими алкилами;

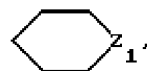
Ag представляет собой фенил, который может быть замещен двумя радикалами, выбранными среди CF_3 , CN, алкоксила или алкилтионила;

X представляет собой атом кислорода или серы;

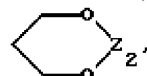
Y представляет собой атом кислорода или радикал NH;

R_3 представляет собой атом водорода, низший алкил, который может быть замещен атомом галогена или гидроксильным, свободным или этерифицированным карбоксильным или цианорадикалом, причем указанные продукты могут находиться в любой изомерной, рацемической, энантиомерной и диастереомерной форме, и также аддитивные соли с минеральными и органическими кислотами или минеральными или органическими основаниями вышеуказанных продуктов формулы I.

2. Соединения формулы I по п. 1, в которой (H) представляет собой либо радикал



в котором Z_1 представляет собой атом кислорода, серы или радикал -N- R_4 , в котором R_4 выбран среди атома водорода и низшего алкила, циано, либо радикал



в котором Z_2 представляет собой радикал - CH_2 - с возможностью замещения одним или двумя низшими алкильными радикалами;

Ag, X, Y и R_3 имеют значения, указанные в

п.1, причем указанные продукты формулы I могут находиться в любой изомерной, рацемической, энантиомерной и диастереомерной форме, и также аддитивные соли с минеральными и органическими кислотами или минеральными или органическими основаниями вышеуказанных продуктов формулы I.

3. Соединения формулы I по п.1 или 2, в которой R₃ представляет собой атом водорода или низший алкил, который может быть замещен атомом галогена или гидроксильным, или свободным, или этерифицированным карбоксильным радикалом, причем указанные продукты формулы I могут находиться в любой изомерной, рацемической, энантиомерной и диастереомерной форме, и также аддитивные соли с минеральными и органическими кислотами или минеральными или органическими основаниями вышеуказанных продуктов формулы I.

4. Соединения общей формулы I по п.1, отличающиеся тем, что они представляют собой

4-[2,4-диоксо-1-(4-гидроксibuтил)-8-окса-1,3-дiazаспиро-[4,5]декан-3-ил]

-2-(трифторметил)бензонитрил,

4-[2,4-диоксо-1-(2-фторэтил)-8-окса-1,3-дiazаспиро[4,5] декан-3-ил]

-2-(трифторметил)бензонитрил,

3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-2,4-диоксо-8-окса-1,3-дiazаспиро-[4,5]

декан-1-ацетонитрил,

4-[2,4-диоксо-1-(4-гидроксibuтил)8-тиа-1,3-дiazаспиро-[4,5] декан-3-ил]

-2-(трифторметил)бензонитрил.

5. Соединения формулы I, как указано в п.1 или 2, отличающиеся тем, что они обладают антиандрогенной активностью и применяются в качестве лекарственных средств.

6. Соединения формулы I, как указано в п.3, отличающиеся тем, что они обладают антиандрогенной активностью и применяются в качестве лекарственных средств.

7. Соединения формулы I по п.1, отличающиеся тем, что они представляют собой

4-[2,4-диоксо-1-(4-гидроксibuтил)-8-окса-1,3-дiazаспиро[4,5] декан-3-ил]

-2-(трифторметил)бензонитрил,

4-[2,4-диоксо-1-(2-фторэтил)-8-окса-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил,

3-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-2,4-диоксо-8-окса-1,3-дiazаспиро-[4,5]

декан-1-ацетонитрил,

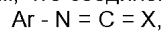
4-[2,4-диоксо-1-(4-гидроксibuтил)8-тиа-1,3-дiazаспиро[4,5]

декан-3-ил]-2-(трифторметил)бензонитрил,

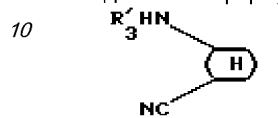
обладающие антиандрогенной активностью и применяемые в качестве

лекарственных средств.

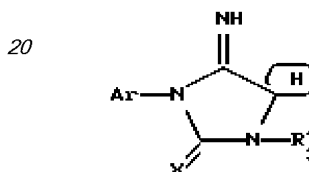
8. Способ получения имидазолинов формулы I как указано в п.1, отличающийся тем, что соединение формулы II



в которой X и Ar имеют вышеуказанные значения, а возможные функциональные группы могут быть защищены, вводится во взаимодействие с соединением формулы III



в которой (H) имеет вышеуказанное значение, а R'₃ имеет значение, приведенное выше для R₃, в которой возможные функциональные группы могут быть защищены для получения продуктов формулы Ia



в которой Ar, (H) и R'₃ имеют вышеуказанные значения,

в присутствии третичного основания и полученный продукт формулы Ia, в которой Ar, (H) и R'₃ имеют вышеуказанные значения, при желани и необходимости подвергают любой или несколькими из нижеуказанных реакций в произвольной последовательности: а) реакции выделения возможных защитных групп, которые могут быть включены в R'₃, с

последующим воздействием, в случае необходимости, агентом этерификации, аминирования или солеобразования; б) реакция гидролиза группы C=NH для

получения карбонильной функциональной группы; в) реакции превращения группы C=O в группу C=S; г) реакции превращения группы (групп) C=S в группу C=O; д) когда R'₃ представляет собой алкоксиалкильный радикал - реакции превращения R'₃ в

гидроксиалкильный радикал; е) когда R'₃ представляет собой атом водорода - воздействию реактива формулы Hal = R''₃, в

которой R''₃ имеет значения R'₃, за исключением значения водорода, а Hal является галогенным атомом, для получения

продуктов формулы Ia, как указано выше, в которых R'₃ имеет указанное ранее значение.

9. Фармацевтическая композиция, обладающая антиандрогенной активностью, отличающаяся тем, что в качестве действующего начала она содержит по меньшей мере одно соединение формулы I по п.1.

60