



УКРАЇНА

UA (и) і26886(.3)
CI

(51)6 C 07 D 487/04, A 61 K 31/415

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІД

(54) СОЛІ 1,3-ДІАРИЛ-4,5-ПОЛІМЕТИЛЕНІМІДАЗОЛІУ, ЩО ВІЯВЛЯЮТЬ АНАЛЬГЕЗУЮЧУ АКТИВНІСТЬ

1

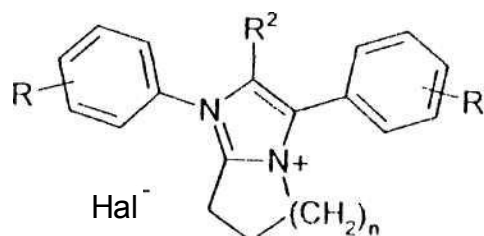
2

(21) 99020766

(22) 10.02.99

(24) 29.12.99

(46) 29.12.99. Бюл. № 8

(56) Патент США № 4186205,
кл. А 61 К 31/415, С 07 D 487/04, 29.01.80.(72) Демченко Анатолій Михайлович,
Бухтіарова Тетяна Анатоліївна, Назаренко
Костянтин Геннадійович, Тринус Федір
Петрович, Стефанов Олександр Вікторович,
Лозинський Мирон Онуфрійович, Марковсь-
кий Леонід Миколайович(73) Демченко Анатолій Михайлович,
Бухтіарова Тетяна Анатоліївна, Назаренко
Костянтин Геннадійович, Тринус Федір
Петрович, Стефанов Олександр Вікторович,
Лозинський Мирон Онуфрійович, Марковсь-
кий Леонід Миколайович(57) Солі 1,3-діарил-4,5-поліметилениміда-
золіу формулиде R, R¹ = H, F, Cl, Br, C₆H₅, OCH₃, OC₂H₅,
CF₃, R² = H, CH₃, n = 1, 2, 3, Hal = Cl,
Br,³

що виявляють анальгезуючу активність.

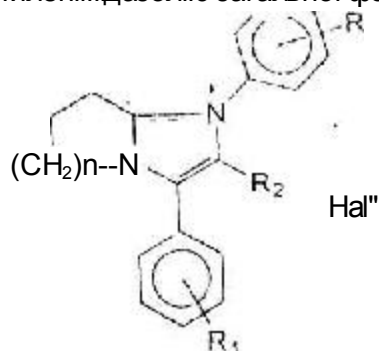
C

CO

O

Os

O

Винахід відноситься до галузі органіч-
ної хімії, похідних піроло[1,2-а]імідазолу,
імідазо[1,2-а]піридину та імідазо[1,2-а]зе-
піну, конкретно до солей 1,3-діарил-4,5-
поліметиленимідазоліу загальної формули:де R, R₂ = H, F, Cl, Br, CH₃, C₆H₅, OCH₃,
OC₂H₅, CF₃, R₁ = H, CH₃, n = 1, 2, 3, Hal =
Cl, Br, ^ які мають анальгезуючу
активність.Сполуки, що заявляються, можуть
знайти застосування в медицині як лікарські
засоби.Найближчим аналогом за струк-
турою до сполук, що заявляються, є
похідні 2,3-діарил-6,7-дигідро-5Н-
піроло[1,2-а]імідазолу (патент США №
4186205, кл. А 61 К 31/415), які мають
протизапальну активність, а за фарма-
кологічною



УКРАЇНА

UA (и) і26886(.3)
CI

(51)6 C 07 D 487/04, A 61 K 31/415

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІД

(54) СОЛІ 1,3-ДІАРИЛ-4,5-ПОЛІМЕТИЛЕНІМІДАЗОЛІУ, ЩО ВІЯВЛЯЮТЬ АНАЛЬГЕЗУЮЧУ АКТИВНІСТЬ

1

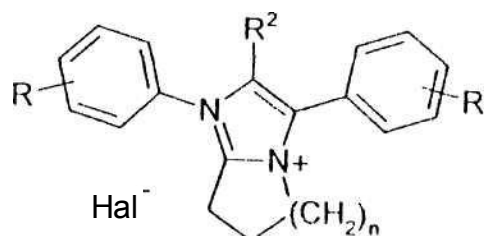
2

(21) 99020766

(22) 10.02.99

(24) 29.12.99

(46) 29.12.99. Бюл. № 8

(56) Патент США № 4186205,
кл. А 61 К 31/415, С 07 D 487/04, 29.01.80.(72) Демченко Анатолій Михайлович,
Бухтіарова Тетяна Анатоліївна, Назаренко
Костянтин Геннадійович, Тринус Федір
Петрович, Стефанов Олександр Вікторович,
Лозинський Мирон Онуфрійович, Марковсь-
кий Леонід Миколайович(73) Демченко Анатолій Михайлович,
Бухтіарова Тетяна Анатоліївна, Назаренко
Костянтин Геннадійович, Тринус Федір
Петрович, Стефанов Олександр Вікторович,
Лозинський Мирон Онуфрійович, Марковсь-
кий Леонід Миколайович(57) Солі 1,3-діарил-4,5-поліметилениміда-
золіу формулиде R, R¹ = H, F, Cl, Br, C₆H₅, OCH₃, OC₂H₅,
CF₃, R² = H, CH₃, n = 1, 2, 3, Hal = Cl,
Br,

що виявляють анальгезуючу активність.

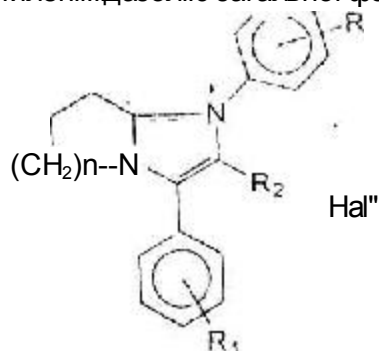
C

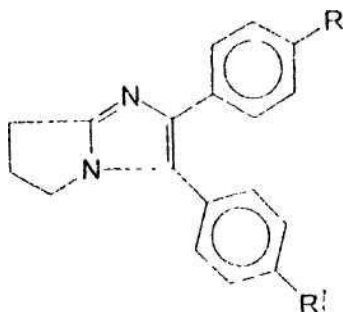
CO

O

Os

O

Винахід відноситься до галузі органіч-
ної хімії, похідних піроло[1,2-а]імідазолу,
імідазо[1,2-а]піридину та імідазо[1,2-а]зе-
піну, конкретно до солей 1,3-діарил-4,5-
поліметиленимідазоліу загальної формули:де R, R¹ = H, F, Cl, Br, CH₃, C₆H₅, OCH₃,
OC₂H₅, CF₃, R² = H, CH₃, n = 1, 2, 3, Hal =
Cl, Br, ^ які мають анальгезуючу
активність.Сполуки, що заявляються, можуть
знайти застосування в медицині як лікарські
засоби.Найближчим аналогом за струк-
турою до сполук, що заявляються, є
похідні 2,3-діарил-6,7-дигідро-5Н-
піроло[1,2-а]імідазолу (патент США №
4186205, кл. А 61 К 31/415), які мають
протизапальну активність, а за фарма-
кологічною



10

де R -,OCH₃, OC₂H₅, SCH₃, Cl, дією анальгін, ортофен (він же вольтарен, диклофенак-натрій) (Ф.П. Тринус. Фармакотерапевтический справочник., Киев, "Здоров'я", 1988, с. 640) - найбільш ефективний нестероїдний протизапальний препарат з вираженою анальгезуючою дією та кеторолак.

15

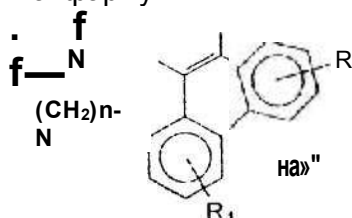
Завданням винаходу є синтез нових сполук, які забезпечують більш високу анальгезуючу активність, ніж у препаратів, що застосовуються у медичній практиці, і можуть знайти застосування як нові лікарські засоби для зняття гострого та хронічного болю при різних захворюваннях.

20

25

Поставлена задача розв'язується таким чином, що створена нова структура солей 1,3-діарил-4,5-поліметиленимідазолію загальної формули:

30



35

де R, R₂ = H, F, Cl, Br, CH₃, C₆H₅, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, R₂ = H, CH₃, p = 1, 2, 3, Nah = Cl, Br.

40

Суть винаходу полягає в тому, що запропоновані сполуки забезпечують більш високу анальгезуючу дію і таким чином переважають за активністю аналоги.

45

Синтезовані сполуки є безбарвними кристалічними речовинами, помірно розчинні у воді і добре розчинні в спиртах, ДМСО.

50

Сполуки, що заявляються, буди одержані конденсацією циклічних 2-і-ариламідинів з ос-галогенкетонами в розчинниках різної полярності з наступною циклізацією продуктів, що утворились.

55

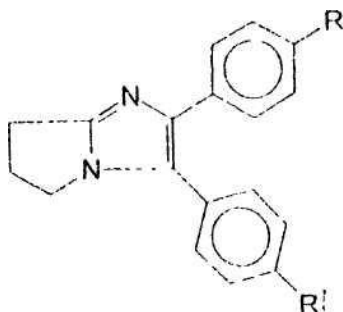
П р и к л а д 1. Бромід 1,3-біс-(4'-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (І). Суміш 19,0 г (0,1 моль) 2-М-(4'-метоксифеніл)-4,5-дигідро-3Н-піролу і 22,9 г (0,1 моль) сх-бром-4-метоксиацетофенону в 200 мл ацетонітрилу перемішують при кімнатній температурі 4 години. Утворений осад відфільтровують, розчиняють в 50 мл оцтового ангідриду, кип'ятять 1 годину. Після охолодження розчин випарюють у вакуумі, залишок розтирають з ефіром, відфільтровують. Очищують кристалізацією із метанолу. Вихід 25,6 г (64%), Т.пл. 258-9°С. Знайдено, %: Br 19,8; N 7,14. C₂₀H₂₁BrN₂O. Розраховано, %: Br 19,9; N 6,98. Спектр J1MP {ДМСО, ТМС}: 2,77 (к, 2H, CH), 3,34 (т, 2H, CH₂), 3,84 (с, 3H, OCH₃), 3,85 (с, 3H, OCH₃), 4,53 (т, 2H, CH₂), 7,12-7,73 (м, 8H, аром), 8,30 (с, 1H, 2-H).

П р и к л а д 2. Бромід 1,3-біс-(4'-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (І). Суміш 19,0 г (0,1 моль) 2-М-(4'-метоксифеніл)-4,5-дигідро-3Н-піролу і 22,9 г (0,1 моль) а-бром-4-метоксиацетофенону в 200 мл толуолу перемішують при кімнатній температурі 1 годину, після чого кип'ятять 8 годин. Після охолодження утворені кристали відфільтровують, промивають ефіром. Очищують кристалізацією із метанолу. Вихід 19,5 г (49%). Т.пл. 258-9°С.

П р и к л а д 3. Бромід 1,3-дифеніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (2) одержаний аналогічно сполуці (1) із еквімолярних кількостей 2-аніліно-4,5-дигідро-3Н-піролу і фенацилброміду. Вихід 73%. Т.пл. 298°С (із 2-пропанолу). Знайдено, %: Br 23,2; N 8,10. C₁₈H₁₇BrN₂. Розраховано, %: Br 23,4; N 8,20. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 2,80 (м, 2H, CH₂), 3,43 (т, 2H, CH₂), 4,59 (т, 2H, CH₂), 7,57-7,80 (м, 10H, аром, протони), 8,50 (с, 1H, 2-H).

П р и к л а д 4. Бромід 1-феніл-3-<4'-толіл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (3) одержаний аналогічно сполуці (1) із еквімолярних кількостей 2-аніліно-4,5-дигідро-3Н-піролу і а-бром-4-метилацетофенону. Вихід 69%. Т.пл. 242°С (із 2-пропанолу). Знайдено, %: Br 22,3; N 7,70. C₁₉H₁₉BrN₂. Розраховано, %: Br 22,5; N 7,88. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 2,40 (с, 3H, CH₃), 2,80 (м, 2H, CH₂), 3,41 (т, 2H, CH₂), 4,57 (т, 2H, CH₂), 7,40-7,81 (м, 9H, аром, протони), 8,40 (с, 1H, 2-H).

П р и к л а д 5. Бромід 1-феніл-3-(4'-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (4) одержаний аналогічно сполуці (1) із еквімолярних кількостей 2-аніліно-4,5-дигідро-3Н-піролу і а-бром-4-



10

де R -,OCH₃, OC₂H₅, SCH₃, Cl, дією анальгін, ортофен (він же вольтарен, диклофенак-натрій) (Ф.П. Тринус. Фармакотерапевтический справочник., Киев, "Здоров'я", 1988, с. 640) - найбільш ефективний нестероїдний протизапальний препарат з вираженою анальгезуючою дією та кеторолак.

15

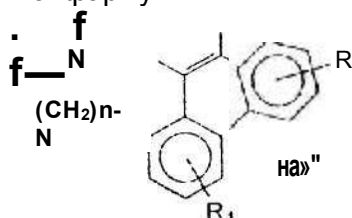
Завданням винаходу є синтез нових сполук, які забезпечують більш високу анальгезуючу активність, ніж у препаратів, що застосовуються у медичній практиці, і можуть знайти застосування як нові лікарські засоби для зняття гострого та хронічного болю при різних захворюваннях.

20

25

Поставлена задача розв'язується таким чином, що створена нова структура солей 1,3-діарил-4,5-поліметиленимідазолію загальної формули:

30



35

де R, R₂ = H, F, Cl, Br, CH₃, C₆H₅, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, R₂ = H, CH₃, p = 1, 2, 3, Nah = Cl, Br.

40

Суть винаходу полягає в тому, що запропоновані сполуки забезпечують більш високу анальгезуючу дію і таким чином переважають за активністю аналоги.

45

Синтезовані сполуки є безбарвними кристалічними речовинами, помірно розчинні у воді і добре розчинні в спиртах, ДМСО.

50

Сполуки, що заявляються, буди одержані конденсацією циклічних 2-і-ариламідинів з ос-галогенкетонами в розчинниках різної полярності з наступною циклізацією продуктів, що утворились.

55

П р и к л а д 1. Бромід 1,3-біс-(4'-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (I). Суміш 19,0 г (0,1 моль) 2-М-(4'-метоксифеніл)-4,5-дигідро-3Н-піролу і 22,9 г (0,1 моль) сх-бром-4-метоксиацетофенону в 200 мл ацетонітрилу перемішують при кімнатній температурі 4 години. Утворений осад відфільтровують, розчиняють в 50 мл оцтового ангідриду, кип'ятять 1 годину. Після охолодження розчин випарюють у вакуумі, залишок розтирають з ефіром, відфільтровують. Очищають кристалізацією із метанолу. Вихід 25,6 г (64%), Т.пл. 258-9°С. Знайдено, %: Br 19,8; N 7,14. C₂₀H₂₁BrN₂O. Розраховано, %: Br 19,9; N 6,98. Спектр J1MP {ДМСО, ТМС}: 2,77 (к, 2H, CH), 3,34 (т, 2H, CH₂), 3,84 (с, 3H, OCH₃), 3,85 (с, 3H, OCH₃), 4,53 (т, 2H, CH₂), 7,12-7,73 (м, 8H, аром), 8,30 (с, 1H, 2-H).

П р и к л а д 2. Бромід 1,3-біс-(4'-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (I). Суміш 19,0 г (0,1 моль) 2-М-(4'-метоксифеніл)-4,5-дигідро-3Н-піролу і 22,9 г (0,1 моль) а-бром-4-метоксиацетофенону в 200 мл толуолу перемішують при кімнатній температурі 1 годину, після чого кип'ятять 8 годин. Після охолодження утворені кристали відфільтровують, промивають ефіром. Очищають кристалізацією із метанолу. Вихід 19,5 г (49%). Т.пл. 258-9°С.

П р и к л а д 3. Бромід 1,3-дифеніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (2) одержаний аналогічно сполуці (1) із еквімолярних кількостей 2-аніліно-4,5-дигідро-3Н-піролу і фенацилброміду. Вихід 73%. Т.пл. 298°С (із 2-пропанолу). Знайдено, %: Br 23,2; N 8,10. C₁₈H₁₇BrN₂. Розраховано, %: Br 23,4; N 8,20. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 2,80 (м, 2H, CH₂), 3,43 (т, 2H, CH₂), 4,59 (т, 2H, CH₂), 7,57-7,80 (м, 10H, аром, протони), 8,50 (с, 1H, 2-H).

П р и к л а д 4. Бромід 1-феніл-3-<4'-толіл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (3) одержаний аналогічно сполуці (1) із еквімолярних кількостей 2-аніліно-4,5-дигідро-3Н-піролу і а-бром-4-метилацетофенону. Вихід 69%. Т.пл. 242°С (із 2-пропанолу). Знайдено, %: Br 22,3; N 7,70. C₁₉H₁₉BrN₂. Розраховано, %: Br 22,5; N 7,88. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 2,40 (с, 3H, CH₃), 2,80 (м, 2H, CH₂), 3,41 (т, 2H, CH₂), 4,57 (т, 2H, CH₂), 7,40-7,81 (м, 9H, аром, протони), 8,40 (с, 1H, 2-H).

П р и к л а д 5. Бромід 1-феніл-3-(4'-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (4) одержаний аналогічно сполуці (1) із еквімолярних кількостей 2-аніліно-4,5-дигідро-3Н-піролу і а-бром-4-

хлорацетофенону. Вихід 71%. Т.пл. 231°С (із етанолу). Знайдено, %: N 7,41. $C_{18}H_{16}BrClN_2$. Розраховано, %: N 7,45. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 2,78 (м, 2Н, CH_2), 3,42 (т, 2Н, CH_2), 4,58 (т, 2Н, CH_2), 7,61-7,85 (м, 9Н, аром, протони), 8,57 (с, 1Н, 2-Н).

П р и к л а д 6. Бромід 1-(4'-толіл)-3-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (5) одержаний аналогічно сполуці (1) із еквімолярних кількостей 2-Н-(4'-толіл)-4,5-дигідро-3Н-піролу і фенацилброміду. Вихід 65%. Т.пл. 253°С (із етанолу). Знайдено, %: Вг 22,4; N 7,74. $C_{19}H_{19}BrN_2$. Розраховано, %: Вг 22,5; N 7,88. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 2,42 (с, 3Н, CH_3), 2,78 (м, 2Н, CH_2), 3,39 (т, 2Н, CH_2), 4,58 (т, 2Н, CH_2), 7,48-7,81 (м, 9Н, аром, протони), 8,49 (с, 1Н, 2-Н).

П р и к л а д 7. Бромід 1-(4'-метоксифеніл)-3-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (6) одержаний аналогічно сполуці (1) із еквімолярних кількостей 2-М-(4'-метоксифеніл)-4,5-дигідро-3Н-піролу і фенацилброміду. Вихід 69%. Т.пл. 209°С (із 2-пропанолу). Знайдено, %: Вг 21,4; N 7,34. $C_{19}H_{18}BrN_2O$. Розраховано, %: Вг 21,5; N 7,54. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 2,78 (м, 2Н, CH_2), 3,38 (т, 2Н, CH_2), 3,86 (с, 3Н, OCH_3), 4,58 (т, 2Н, CH_2), 7,23-7,81 (м, 9Н, аром, протони), 8,44 (с, 1Н, 2-Н).

П р и к л а д 8. Бромід 1-(4'-етоксифеніл)-3-феніл-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (7) одержаний аналогічно сполуці (1) із еквімолярних кількостей 2-І-(4'-етоксифеніл)-4,5-дигідро-3Н-піролу і фенацилброміду. Вихід 61%. Т.пл. 182°С (із 2-пропанолу). Знайдено, %: Вг 20,6; N 7,24. $C_{20}H_{21}BrN_2O$. Розраховано, %: Вг 20,8; N 7,27. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 1,37 (т, 3Н, CH_3), 2,77 (м, 2Н, CH_2), 3,38 (т, 2Н, CH_2), 4,12 (к, 2Н, CH_2), 4,58 (т, 2Н, CH_2), 7,21-7,80 (м, 9Н, аром, протони), 8,43 (с, 1Н, 2-Н).

П р и к л а д 9. Бромід 1,3-біс-(4'-етоксифеніл)-2-метил-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (8) одержаний аналогічно сполуці (1) із еквімолярних кількостей 2-Ы-(4'-етоксифеніл)-4,5-дигідро-3Н-піролу і а-бром-4-етоксипропіофенону. Вихід 56%. Т.пл. 149°С (із 2-пропанолу). Знайдено, %: Вг 17,7; N 6,22. $C_{20}H_{21}BrN_2O_2$. Розраховано, %: Вг 18,0; N 6,31. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 1,36 (т, 6Н, $2CH_3$), 2,18 (с, Н, CH_3), 2,69 (м, 2Н, CH_2), 3,15 (т, 2Н, CH_2), 4,15 (м, 4Н, $2CH_2$), 4,36 (т, 2Н, CH_2), 7,11-7,64 (м, 8Н, аром).

П р и к л а д 10. Бромід 1-(4'-метоксифеніл)-3-(1',4'-бензодіоксан-6'-іл)-

6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (9) одержаний аналогічно сполуці (1) із еквімолярних кількостей 2-Ы-(4'-метоксифеніл)-4,5-дигідро-3Н-піролу і 1,4-бенздіоксан-6-іл-бромметилкетону. Вихід 53%. Т.пл. 224-5°С (із 2-пропанолу). Знайдено, %: Вг 18,5; N 6,63. $C_{21}H_{21}BrN_2O_3$. Розраховано, %: Вг 18,6; N 6,53. Спектр ПМР (CF_3COOD , ТМС): 3,03 (м, 2Н, CH_2), 3,42 (т, 2Н, CH_2), 4,05 (с, 3Н, OCH_3), 4,47 (с, 4Н, OCH_2 , CH_2O), 4,60 (т, 2Н, CH_2), 7,27-7,56 (м, 8Н, аром.).

П р и к л а д 11. Бромід 1-(4'-метоксифеніл)-3-(4'-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (10) одержаний аналогічно сполуці (1) із еквімолярних кількостей 2-Ы-(4'-метоксифеніл)-4,5-дигідро-3Н-піролу і сх-бром-4-хлорацетофенону. Вихід 65%. Т.пл. 265-6°С (із 2-пропанолу). Знайдено, %: N 6,85. $C_{19}H_{18}BrClN_2O$. Розраховано, %: N 6,91. Спектр ПМР (CF_3COOD , ТМС): 3,01 (м, 2Н, CH_2), 3,40 (т, 2Н, CH_2), 4,01 (с, 3Н, OCH_3), 4,57 (т, 2Н, CH_2), 7,22-7,54 (м, 9Н, аром, протони).

П р и к л а д 12. Бромід 1-(4'-толіл)-3-(4'-хлорфеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (11) одержаний аналогічно сполуці (1) із еквімолярних кількостей 2-М-(4'-метоксифеніл)-4,5-дигідро-3Н-піролу і а-бром-4-хлорацетофенону. Вихід 59%. Т.пл. 277-8°С (із 2-пропанолу). Знайдено, %: N 7,26. $C_{19}H_{18}BrClN_2$. Розраховано, %: N 7,19. Спектр ПМР (CF_3COOD , ТМС): 2,48 (с, 3Н, CH_3), 3,02 (м, 2Н, CH_2), 3,43 (т, 2Н, CH_2), 4,58 (т, 2Н, CH_2), 7,43-7,57 (м, 9Н, аром, протони).

П р и к л а д 13. Бромід 1-(4'-метоксифеніл)-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідрімідазо[1,2-а]піридинію (12) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-Н-(4'-метоксифеніл)-3,4,5,6-тетрагідріпіридину і фенацилброміду. Вихід 68%. Т.пл. 146-8°С (із 2-пропанолу-гексану). Знайдено, %: Вг 20,8; N 7,34. $C_{20}H_{22}BrN_2O$. Розраховано, %: Вг 20,8; N 7,27. Спектр ПМР (CF_3COOD , ТМС): 2,20 (м, 4Н, $(CH_2)_2$), 3,05 (т, 2Н, CH_2), 4,05 (с, 3Н, OCH_3), 4,22 (т, 2Н, CH_2), 7,27 і 7,53 (д-д, 4Н, аром, протони), 7,38 (с, 1Н, 3-Н), 7,59 (с, 5Н, C_6H).

П р и к л а д 14. Бромід 1-(4'-метоксифеніл)-3-(4'-фторфеніл)-5,6,7,8-тетрагідрімідазо[1,2-а]піридинію (13) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-Н-(4'-метоксифеніл)-3,4,5,6-тетрагідріпіридину і а-бром-4-фторацетофенону. Вихід 74%. Т.пл. 152-3°С (із бутанолу). Знайдено, %: Вг 20,1; N 7,14. $C_{20}H_{20}BrFN_2O$. Розраховано, %: Вг 19,9; N 6,95. Спектр ПМР (CF_3COOD , ТМС): 2,20 (м, 4Н, $(CH_2)_2$), 3,03

(т, 2H, CHL), 4,05 (с, 3H, **OCH₃**), 4,17 (м, 2H, CH₂), 7,20-7,65 (м, 9H, аром, протони).

П р и к л а д 15. Бромід 1,3-біс-(4'-метоксифеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридинію (14) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-N-(4'-метоксифеніл)-3,4,5,6-тетрагідропіридину і а-бром-4-метоксиацетофенону. Вихід 73%. Т.пл. 229-231 °С (із суміші 2-пропанолу-гексану 1:1). Знайдено, %: Br 19,5; N 6,77. С Н BrNLO₂. Розраховано, %: Br 19,3; N 6,75. Спектр ПМР (CF₃COOD, ТМС): 2,20 (м, 4H, (CH₂)₂), 3,03 (т, 2H, CH₂), 4,06 (с, 6H, (OCH₃)₂), 4,19 (м, 2H, CH₂), 7,20-7,59 (8H, аром, протони), 7,36 (с, 1H, 3-H).

П р и к л а д 16. Бромід 1-(4'-метоксифеніл)-3-(1',4'-бензодіоксан-6'-іл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридинію (15) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-M-(4'-метоксифеніл)-3,4,5,6-тетрагідропіридину і 1,4-бенздіоксан-6'-іл-бромметилкетону. Вихід 64%. Т.пл. 224 °С (із 2-пропанолу-гексану). Знайдено, %: Br 18,0; N 6,30. С₂H BrN₂O₃. Розраховано, %: Br 18,1; N 6,32. Спектр ПМР (CF₃COOD, ТМС): 2,19 (м, 4H, (CH₂)₂), 3,02 (м, 2H, CH₂), 4,05 (с, 3H, OCH₃), 4,19 (м, 2H, CH₂), 4,47 (с, 4H, OCH₂CH₂O), 7,10-7,55 (м, 8H, аром, протони).

П р и к л а д 17. Бромід 1-(4'-метоксифеніл)-3-(4'-дифеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридинію (16) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-N-(4'-метоксифеніл)-3,4,5,6-тетрагідропіридину і а-бром-4-фенілацетофенону. Вихід 77%. Т.пл. 249-250 °С (із 2-пропанолу). Знайдено, %: Br 17,3; N 6,26. С₂₆H₂₅BrN₂O. Розраховано, %: Br 17,4; N 6,07. Спектр ПМР (CF₃COOD, ТМС): 2,21 (м, 4H, (CH₂)₂), 3,05 (т, 2H, CH₂), 4,05 (с, 3H, OCH₃), 4,26 (т, 2H, *CH₂), 7,23-7,91 (м, 14H, аром, протони).

П р и к л а д 18. Бромід 1-(4'-метоксифеніл)-3-(4'-бромфеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридинію (17) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-N-(4'-метоксифеніл)-3,4,5,6-тетрагідропіридину і а,4-дибромацетофенону. Вихід 82%. Т.пл. 245 °С (із етанолу). Знайдено, %: Br 34,9; N 6,29. С₂₀H₂₀Br₂N₂O. Розраховано, %: Br 34,5; N 6,03. Спектр ПМР (CF₃COOD, ТМС): 2,21 (м, 4H, (CH₂)₂), 3,06 (т, 2H, CH₂), 4,05 (с, 3H, OCH₃), 4,21 (т, 2H, CH₂), 7,27 і 7,53 (д-д, 4H, аром, протони), 7,42 (с, 1H, 2-H), 7,44 і 7,76 (д-д, 4H, аром, протони).

П р и к л а д 19. Бромід 1-(4'-метоксифеніл)-3-(4'-хлорфеніл)-5,6,7,8-

тетрагідроімідазо[1,2-а]піридинію (18) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-N-(4'-метоксифеніл)-3,4,5,6-тетрагідропіридину і сх-бром-4-хлорацетофенону. Вихід 54%. Т.пл. 247-249 °С (із 2-пропанолу). Знайдено, %: Br 18,8; N 6,60. С₂₀H₂₀BrClN₂O. Розраховано, %: Br 19,1; N 6,67. Спектр ПМР (CF₃COOD, ТМС): 2,21 (м, 4H, (CH₂)₂), 3,05 (м, 2H, CH₂), 4,06 (с, 3H, OCH₃), 4,21 (м, 2H, CH₂), 7,23-7,59 (м, 9H, аром, протони).

П р и к л а д 20. Бромід 1~(4'-метоксифеніл)-3-(4'-хлорфеніл)-2-метил-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридинію (19) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-M-(4'-метоксифеніл)-3,4,5,6-тетрагідропіридину і а-бром-4-хлорпропіофенону. Вихід 43%. Т.пл. 87-89 °С (із 2-пропанолу-гексану). Знайдено, %: Br 18,2; N 6,60. С₂₁H₂₂BrClN₂O. Розраховано, %: Br 18,5; N 6,46. Спектр ПМР (CF₃COOD, ТМС): 2,13 (с, 3H, CH₃), 2,20 (м, 4H, (CH₂)₂), 2,91 (м, 2H, CH₂), 4,06 (с + т, 5H, CH₂, OCH₃), 7,31 і 7,63 (д-д, 4H, C₆H₄-пара), 7,41 і 7,49 (д-д, 4H, C₆H₄-пара).

П р и к л а д 21. Бромід 1-(4'-бромфеніл)-3-феніл-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридинію (20) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-M-(4'-бромфеніл)-3,4,5,6-тетрагідропіридину і фенацилброміду. Вихід 62%. *пл. 250-252 °С. Знайдено, %: N 6,34, Br 36,7. С₉H₁₁Br₂N₂. Розраховано, %: N 6,45; Br 36,9. Спектр ПМР (CF₃COOD, ТМС): 2,21 (м, 4H, (CH₂)₂), 3,08 (т, 2H, CH₂), 4,22 (т, 2H, CH₂), 7,45 (с, 1H, 3-H), 7,52 -7,84 (м, 9H, аром, протони).

П р и к л а д 22. Бромід 1,3-біс-(4'-бромфеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридинію (21) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-!C(4'-бромфеніл)-3,4,5,6-тетрагідропіридину і а-4-дибромацетофенону. Вихід 73%. Т.пл. >350 °С. Знайдено, %: N 5,12; Br 46,5. С₁₉H₁₇Br₃N₂. Розраховано, %: N 5,46; Br 46,8. Спектр ПМР (CF₃COOD, ТМС): 1,97 (м, 4H, CH₂CH₂), 2,99 (т, 2H, CH), 4,19 (т, 2H, CH₂), 7,63 і 7,67 (д-д, 4H, C₆H₄), 7,83 і 7,92 (д-д, 4H, C₆H₄), 8,24 (с, 1H, 2-H).

П р и к л а д 23. Бромід 1,3-дифеніл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-шдазо(1,2-а)зепінію (22) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-аніліно-4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепіну і фенацилброміду. Вихід 68%. Т.пл. 283 °С (із етанолу). Знайдено, %: N 7,43, Br 21,4. С₂₀H₂₁BrN₂. Розраховано, %: N 7,58, Br 21,7. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 1,91 (м, 6H, CH₂)₃, 3,04 (м, 2H, CH), 4,25 (м, 2H, CH₂), 7,55-7,74 (м, 10H, аром.), 8,12 (с, 1H, 2-H).

П р и к л а д 24. Бромід 1-феніл-3-(4'-хлорфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінію (23) одержаний оналопчно сполуці (1) із 2-аніліно-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіну і ос-4-бром-4-хлорацетофенону Вихід 71%. Т.пл. 205°C. Знайдено, %: N 6,79. $C_{20}H_{20}BrClN_2$. Розраховано, %: N 6,93. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 1,89 (м, 6Н, $(CH_2)_3$), 3,05 (м, 2Н, CH_2), 4,24 (м, 2Н, CH_2), 7,53 7,80 (м, 9Н, аром.), 8,14 (с, 1Н, 2-Н)

П р и к л а д 25. Бромід 1-феніл-3-(4'-метоксифеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінію (24) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-аніліно-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіну і «-бром-4-метоксіяцетофенону Вихід 65% Т пл. 122°C (із бутанону). Знайдено, %: N 6,89, Вг 19,9 $C_{22}H_{23}BrN_2O$ Розраховано, %: N 7,01, Вг 20,0. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 1,98 (м, 6Н, $(CH_2)_3$), 3,11 (м, 2Н, CH_2), 3,89 (с, 3Н, OCH_3), 4,28 (м, 2Н, CH_2), 7,11-7,69 (м, 9Н, аром.), 7,85 (с, 1Н, 2-Н).

П р и к л а д 26. Бромід 1-феніл-3-(4'-етоксифеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінію (25) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-аніліно-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіну і а-бром-4-етоксіяцетофенону Вихід 61%. Т.пл 115°C (із бутанону). Знайдено, %: N 6,89, Вг 19,9. $C_{22}H_{25}BrN_2O$ Розраховано, %: N 6,77, Вг 19,4. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 1,98 (м, 6Н, $(CH_2)_3$), 3,11 (м, 2Н, CH_2), 3,89 (с, 3Н, OCH_3), 4,28 (м, 2Н, CH_2), 7,11-7,69 (м, 9Н, аром.), 7,85 (с, 1Н, 2-Н).

П р и к л а д 27. Бромід 1-(4'-метоксифеніл)-3-(феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінію (26) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-М-(4'-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіну і фенацилброміду. Вихід 65% Т пл. 226°C (із 2-пропанолу-гептану). Знайдено, %: N 6,85, Вг 19,8. $C_{21}H_{23}BrN_2O$ Розраховано, %:

ТМС): 1,96 (м, 6Н CH_2), 3,86 (с, 3Н, СЮ, 7,15-7,73 (м 1Н, 2-Н).

П р и к л а д 28 Бромід 1,3-біо-(4'-метоксифеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінію (27) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-Ы-(4'-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіну і а-бром-4-метоксіяцетофенону Вихід 69%. Т пл. 201 ~2°C (із 2-пропанолу-гептану). Знайдено, %: N 6,49, Вг 18,3 $C_{22}H_{25}BrN_2O_2$. Розраховано, %: N 6,53, Вг 18,6. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 1,88 (м, 6Н, $(CH_2)_3$), 3,00 (м, 2Н, CH), 3,84 (с, 3Н, OCH_3), 3,86 (с, 3Н, OCH_3), 4,19 (м, 2Н, CH), 7,17 і N 7,02, Вг 20,0. Спектр ПМР (ДМСО, $(CH_2)_3$, 2,99 (м, 2Н, OCH_3), 4,18 (м, 2Н, 9Н, аром.), 7,94 (с,

7,46 (д-д, 4Н, C_6H_4), 7,21 і 7,56 (д-д, 4Н, C_6H_4), 7,96 (с, 1Н, 2-Н).

П р и к л а д 29. Бромід 1-(4'-метоксифеніл)-3-(4'-хлорфеніл)-6,7,8,9-5 тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінію (28) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-N-(4'-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіну і сс-бром-4-хлорацетофенону. Вихід 74%. Т.пл 222°C (із 2-пропанолу-гексану) Знайдено, %: N 6,29. $C_{21}H_{22}BrClN_2O$. Розраховано, %: N 6,46. Спектр ПМР (CF_3COOD , ТМС)- 2,06 (м, 6Н, $(CH_2)_3$), 3,16 (м, 2Н, CH), 4,05 (с, 3Н, OCH_3), 4,33 (м, 2Н, CH_2), 7,28 і 7,63 (д-д, 4Н, C_6H_4), 7,34

15 (с, 1Н 2-Н), 7,41 і 7,51 (д-д, 4Н, C_6H_4).

П р и к л а д 30. Бромід 1-(4'-метоксифеніл)-3-(4'-бромфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінію (29) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-N-(4'-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіну і ,4-дибромацетофенон' Вихід 81% Тпл. 232°C (із 2-пропанолу) Знайдено, %: N 5,91, Вг 33,3 $C_{21}H_{22}Br_2N_2O$. Розраховано, %: N 5,86, Вг 33,5 Спектр ПМР (CF_3COOD , ТМС)- 2,07 (м, 6Н, $(CH_2)_3$), 3,19 (м, 2Н, CH_2), 4,05 (с, 3Н, OCH_3), 4,36 (м, 2Н, CH_2), 7,28 і 7,76 (д-д, 4Н, C_6H_4), 7,37 (с, 1Н, 2-Н), 7,40 і 7,51 (д-д, 4Н, C_6H_4)

П р и к л а д 31. Бромід 1-(4'-метоксифеніл)-3-(1',4'-бензодіоксан-6'-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінію (30) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-Ы-(4'-метоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіну і 1,4-бенздіоксан-6-іл-бромметилкетону. Вихід 68% Т.пл. 226 8°C (п 2-пропанолу-гептану) Знайдено, °о N 6,23, Вг 17,8 $C_{23}H_{25}BrN_2O$. Розраховано, % N 6,13, Вг 17,5 Спектр ПМР (CF_3COOD , ТМС)- 2,06 (м, 6Н, $(CH_2)_3$), 3,16 (м, 2Н, CH_2), 4,05 (с, 3Н, OCH_3), 4,35 (м, 2Н, CH), 4,46 (с, 4Н, OCH_2CH_2O), 6,95-7,51 (м, 8,4, аром.)

П р и к л а д 32 Бромід 1-(4'-бромфеніл)-3-(4'-метоксифеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінію (31) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-N-(4'-бромфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3Н-азепіну і а-бром-4-метоксіяцетофенону. Вихід 76% Т пл. 234°C (із 2-пропанолу) Знайдено, %: N 5,89, Вг 33,2 $C_{21}H_{22}Br_2N_2O$ Розраховано, %: N 5,86, Вг 33,5 Спектр ПМР (CF_3COOD , ТМС) 2,10 (м, 6Н, $(CH_2)_3$), 3,17 (м, 2Н, CH_2), 4,05 (с, 3Н, OCH_3), 4,33 (м, 2Н, CH_2), 7,23 і 7,39 (д-д, 4Н, C_6H_4), 7,33 (с, 1Н, 2-Н), 7,47 і 7,82 (д-д, 4Н, C_6H_4)

П р и к л а д 33 Бромід 1-(4'-бромфеніл)-3-(4'-метилфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінію (32)

одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-N-(4'-бромфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепіну і а-бром-4-метилацетофенону. Вихід 68%. Т.пл. 223°C (із 2-пропанолу). Знайдено, %: N 5,91, Br 34,4. $C_{21}H_{19}Br_2N_2$. Розраховано, %: N 6,06, Br 34,6. Спектр ПМР (CF_3COOD , TMC): 2,10 (м, 6H, $(CH_2)_3$), 3,17 (м, 2H, CH_2), 4,05 (с, 3H, OCH_3), 4,33 (м, 2H, CH_2), 7,23 і 7,39 (д-д, 4H, C_6H_4), 7,33 (с, 1H, 2-H), 7,47 і 7,82 (д-д, 4H, C_6H_4).

П р и к л а д 34. Бромід 1-(4'-бромфеніл)-3-(4'-хлорфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-а]азепінію (33) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-N-(4'-бромфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепіну і а-бром-4-хлорацетофенону. Вихід 78%. Т.пл. 292°C (із етанолу). Знайдено, %: N 5,71. $C_{20}H_{19}BrClN_2$. Розраховано, %: N 5,80. Спектр ПМР ($DMCO$, TMC): 1,89 (м, 6H, $(CH_2)_3$), 3,05 (м, 2H, CH_2), 4,21 (м, 2H, CH_2), 7,55-7,96 (м, 8H, аром.), 8,13 (с, 1H, 2-H).

П р и к л а д 35. Бромід 1-феніл-3-(4'-бромфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-а]азепінію (34) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-аніліно-4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепіну і а-бром-4-дібромацетофенону. Вихід 73%. Т.пл. 197°C (із етанолу). Знайдено, %: N 6,19, Br 35,7. $C_{20}H_{20}Br_2N_2$. Розраховано, %: N 6,25, Br 35,7. Спектр ПМР ($DMCO$, TMC): 1,90 (м, 6H, $(CH_2)_3$), 3,06 (м, 2H, CH_2), 4,25 (м, 2H, CH_2), 7,54-7,88 (м, 8H, аром.), 8,14 (с, 1H, 2-H).

П р и к л а д 36. Бромід 1-(4'-етоксифеніл)-3-феніл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-а]азепінію (35) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-M-(4'-етоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепіну і фенацилброміду. Вихід 55%. Т.пл. 183°C (із бензолу). Знайдено, %: N 6,61, Br 19,1. $C_{22}H_{25}BrN_2O$. Розраховано, %: N 6,77, Br 19,4. Спектр ПМР ($DMCO$, TMC): 1,38 (т, 3H, CH_3), 1,90 (м, 6H, $(CH_2)_3$), 3,04 (м, 2H, CH_2), 4,13 (к, 2H, CH_2), 4,24 (м, 2H, CH_2), 7,19-7,64 (м, 9H, аром.), 8,02 (с, 1H, 2-H).

П р и к л а д 37. Бромід N_3^1 -трифторметилфеніл)-3-(4'-бромфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-а]азепінію (36) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-ІЧ-(3'-трифторметилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепіну і а,4-дібромацетофенону. Вихід 69%. Т.пл. 232°C (із 2-пропанолу). Знайдено, %: N 5,56, Br 31,3. $C_{21}H_{19}Br_2F_3N_2$. Розраховано, %: N 5,43, Br 31,0. Спектр ПМР (CF_3COOD , TMC): 2,09 (м, 6H, $(CH_2)_3$), 3,20 (м, 2H, CH_2), **4,38** (м, 2H, CH_2), 7,34-8,10 (м, 9H, аром.).

П р и к л а д 38. Бромід 1-(4'-етоксифеніл)-3-(4'-бромфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-а]азепінію (37) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-N-(4'-етоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепіну і а,4-дібромацетофенону. Вихід 62%. Т.пл. 185°C (із 2-пропанолу). Знайдено, %: N 5,54, Br 32,3. $C_{22}H_{24}Br_2N_2O$. Розраховано, %: N 5,69, Br 32,5. Спектр ПМР (CF_3COOD , TMC): 2,06 (м, 6H, $(CH_2)_3$), 3,17 (м, 2H, CH_2), 4,05 (с, 3H, OCH_3), 4,34 (м, 2H, CH_2), 7,28 і 7,76 (д-д, 4H, C_6H_4), 7,37 (с, 1H, 2-H), 7,40 і 7,51 (д-д, 4H, C_6H_4).

П р и к л а д 39. Бромід 1-(4'-етоксифеніл)-3-(1',4'-бензодіоксан-6'-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-а]азепінію (38) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-M-(4'-етоксифеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепіну і 1,4-бензодіоксан-6-іл-бромметилкетону. Вихід 63%. Т.пл. 238°C (із 2-пропанолу-гептану). Знайдено, %: N 6,05, Br 17,3. $C_{24}H_{27}BrN_2O_3$. Розраховано, %: N 5,94, Br 17,0. Спектр ПМР (CF_3COOD , TMC): 2,06 (м, 6H, $(CH_2)_3$), 3,16 (м, 2H, CH_2), 4,05 (с, 3H, OCH_3), 4,25 (м, 2H, CH_2), 4,46 (с, 4H, OCH_2 , CH_2O), 6,95-7,51 (м, 8H, аром.).

П р и к л а д 40. Бромід 1-(4'-метилфеніл)-3-феніл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-а]азепінію (39) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-M-(4'-метилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепіну і фенацилброміду. Вихід 59%. Т.пл. 262°C (із 2-пропанолу). Знайдено, %: N 7,11, Br 20,7. $C_{21}H_{23}BrN_2$. Розраховано, %: N 7,30, Br 20,9. Спектр ПМР ($DMCO$, TMC): 1,90 (м, 6H, $(CH_2)_3$), 2,41 (с, 3H, CH_3), 3,05 (м, 2H, CH_2), 4,24 (м, 2H, CH_2), 7,51-7,69 (м, 9H, аром.), 8,07 (с, 1H, 2-H).

П р и к л а д 41. Бромід 1,3-біс-(4'-метилфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-а]азепінію (40) одержаний аналогічно сполуці (1) із г-ІЧ- N^A -метилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепіну і а-бром-4-метилацетофенону. Вихід 64%. Т.пл. 138°C (із 2-пропанолу). Знайдено, %: N 7,01, Br 19,8. $C_{22}H_{25}BrN$. Розраховано, %: N 7,05, Br 20,1. Спектр ПМР ($DMCO$, TMC): 1,89 (м, 6H, $(CH_2)_3$), 2,41 (с, 3H, CH_3), 2,44 (с, 3H, CH_3), 3,01 (м, 2H, CH_2), 4,22 (м, 2H, CH_2), 7,44-7,51 (м, 9H, аром.), 8,03 (с, 1H, 2-H).

П р и к л а д 42. Бромід 1-(4'-метилфеніл)-3-(4'-метоксифеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-імідазо[1,2-а]азепінію (41) одержаний аналогічно сполуці (1) із 2-M-(4'-метилфеніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепіну і а-бром-4-метоксиацетофенону. Вихід 51%. Т.пл. 178°C (із ацетону). Знайдено, %: N **6,51**, Br 19,2. $C_{22}H_{25}I$

Розраховано, %: N 6,77, Br 19,4. Спектр ПМР (ДМСО, ТМС): 1,89 (м, 6H, (CH₂)₂), 2,44 (с, 3H, CH₃), 3,03 (м, 2H, CH), 3,85 (с, 3H, OCH₃), 4,20 (м, 2H, CH), 7,16 7,52 (м, 8H, аром.), 7,98 (с, 1H, 2-H).

5

Експерименти по виявленню анальгезуючої активності проводили на білих не- лінійних мишах і щурах масою 22-2 і 180-20 г відповідно, які утримувались на стандартному харчовому раціоні і одержували їжу та пиття *ad libitum*.

Первинна оцінка результатів вивчення анальгезуючої активності солей 1,3-діарил-4,5-поліметиленімідазолію, яка проведена на моделі термічної ноцицептивної стимуляції (метод "гарячої пластинки") показали, що всі солі 1-41 мають анальгезуючу дію, але найбільш активно є сполука 1 (внутрішній шифр Д-57) - бромід 1,3-біс-(4'-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію.

Тому для даної сполуки було проведено поглиблене вивчення анальгезуючої дії на загальноприйнятих моделях хімічної ("судоми", викликані оцтовою кислотою (Wood R.L. Animal models in analgesic testing. In: Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical perspectives. Kuhar M., Pasternak J. (Eds). Raven Press. New York. - 1941. Vol. 42. - p. 74), термічної ("гаряча пластинка" Komlos E., Porszhasz G., Knole. Morphin - prostigmin synergismus // Az Acta Physiologica Academiae Scientiarum Hungaricae. - 1950. - № 1. p. 77-83. Kotet et Szamabol.), "tail-flick" тест (Damour F.E., Smith D.L J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1941 - Vol. 42, p. 74). При цьому визначали процент зміни до початкового порогу реакції ("гаряча пластинка", "tail-flick" та процент зміни кількості "судомів" відносно контролю.

Всі показники вивчались у динаміці. Знайдені показники порівнювали з такими ж, описаними для аналогів за фармакологічною дією - анальгіну, ортофену та кеторолаку.

З метою виключення можливої участі опіатних рецепторів у анальгезуючій дії досліджуваної сполуки вивчали здатність

налоксону (1 мг/кг, внутрішньочерепними) змінювати ефективність солі 1 (Д-57)

Результати досліджень обробляли із допомогою параметричної і непараметричної статистики (Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания паталогических процессов. - М., Медицина. - 1970, 390 с).

Еспериментальні дані показали, що заявлена сполука 1 (Д-57) перевищує за активністю препарати порівняння (анальгін, ортофен і кеторолак) на моделях термічної та хімічної ноцицептивної стимуляції (табл. 1). Так на моделі "судомів", викликаних оцтовою кислотою, сполука Д-57 переважає по активності анальгін в 39,2 рази, ортофен - в 4 рази. В тесті "гаряча пластинка" Д-57 переважає анальгін в 530 разів, ортофен - більш ніж в 600 разів. В тесті "tail-flick" активніша від анальгіну в 2,5 рази, а ортофену - в 3,3 рази.

Порівняльна ефективність сполуки Д-57 і кеторолаку на моделях болю різного генезу наведена в табл. 2.

» Крім того, експериментально показано (табл. 3), що заявлена сполука Д-57 і морфіну гідрохлорид в тесті "гарячої пластинки" мають близький за величиною анальгезуючий ефект. Однак, динаміка його відмінна, що пов'язано з особливостями фармакокінетики обох речовин. При цьому ефект сполуки 1 проявляється при використанні дози, меншої від такої для морфіну гідрохлориду майже в 2 рази. Тривалість анальгезії сполуки 1 (Д-57) - близько 24 год, тоді як у морфіну тривалість ефекту в даному тесті обмежується 2,5 годинами.

Анальгезуючий ефект сполуки Д-57 не змінюється налоксоном (тест "гарячої пластинки"), що свідчить про неопіатний механізм його дії.

Таким чином, поглиблене вивчення анальгезуючої дії броміду 1,3-біс-(4'-метоксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а]імідазолію (Д-57) показало, що останній значно переважає аналоги (анальгін, ортофен і кеторолак) та може знайти застосування як новий ефективний препарат, що має ненаркотичний характер дії.

Т а б л и ц я 1

	"Судоми", викликані оцтовою кислотою		"Гаряча пластинка"		"Tail-flick"	
Препарат	ЕД», мМ/кг	Відносна активність	ЕД ₅₀ ,м М/кг	Відносна активність	ЕД ₅₀ ,м М/кг	Відносна активність
Д-57	0.0040	39.2	0.0005	530	0.0698	2.33
Анальгін	0.1567	1.00	0.2650	1.00	0.1624	1.00
Ортофен	0.0154	102	0.3015	0.88	0.2308	0.70

Т а б л и ц я 2

Препарат	"Гаряча пластина" ЕДмДіг/кг	"Судоми", викликані АсОН ЕДЯЛіг/кг	Механічна стимуляція, процент зміни до початкового порогу больової чутливості		Периферична моно- нейропатія*, тест "ла - па", процент зміни до вихідного через:	
			Без запалення	На фоні запалення	1г	24г
Д-57	0.2	1.6	+143.4	+51.9	-31.2	-34.2
Кеторолак	не активний	2.0	+ 43.4	+45.2	-35.6	-39.5

*Д-57 - 15 мг/кг
Кеторолак -28 мг/кг

Т а б л и ц я 3

Препарат	Тест- доза мг/кг	Латентний період реакції, процент зміни до початкового через:					
		30хв	60 хв	90 хв	120 хв	150 хв	24 години
Д-57	0.5	+78.9	+121.6	+102.0	+167.1	+210.4	+ 88.3
Д-57	1.0	+64.8	+ 96.9	+141.3	+169.7	+147.3	+110.2
Д-57	1.5	+57.2	+ 73.2	+207.6	+239.4	+182.9	+145.6
Морфіну гідро хлорид	2.5	+207.8	+1033	+178.9	+109.3	+132.2	-

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М. Куль

Замовлення 537

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101