



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59403 (13) C2

(51) 7 C07D239/42, 403/04, 403/14,  
A61K31/505МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ АЦИЛПІПЕРАЗИНІЛПІРИМІДИНІВ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА АКТИВНИЙ ІНГРЕДІЄНТ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1

2

(21) 2000010370

(22) 21 07 1998

(24) 15 09 2003

(86) PCT/ES98/00212, 21 07 1998

(31) P 9701627

(32) 21 07 1997

(33) ES

(46) 15 09 2003, Бюл. №9, 2003р

(72) Корбера Архона Хорді, ES, Ваньо Доменек

Давід, ES, Фрігола Констанса Хорді, ES

(73) ЛАБОРАТОРИОС ДЕЛЬ ДР ЕСТЕВЕ, С А, ES

(56) EP 115713 A, 15 08 1984

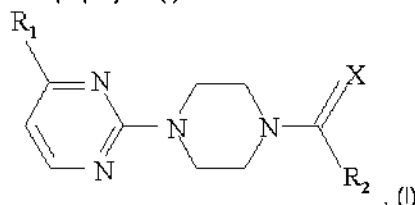
US 4547505 A, 15 10 1985

WO 9414779 A, 07 07 1994

EP 382637 A, 16 08 1990

EP 497659 A, 05 08 1992

(57) 1 Похідна ацилпіперазинілпіримідину загальної формули (I)



де

X - атом кисню або сірки,

R<sub>1</sub> - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксильний або трифторметильний радикал,

R<sub>2</sub> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> насичений циклоалкіл, гетероциклоалкіл, до складу якого входить цикл, що складається з 3-6 атомів, де гетероатом вибраний з-посеред кисню, сірки або азоту, факультативно N-заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілом, феніл, факультативно заміщений 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками, вибраними з-посеред фтору, хлору, бром, аміногрупи, ацетамідогрупи, нітрогрупи, метилу, трифторметилу та метоксигрупи, арилалкіл, до складу якого входить C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкільна група, заміщена фенільним радикалом, факультативно заміщеним 1, 2 або 3 однаковими або різними замісниками, вибраними з-посеред фтору, хлору, бром, аміногрупи, ацетамідогрупи, нітрогрупи, метилу, трифторметилу та метоксигрупи, гетероарил, який складається з факультативно заміщеного 5- або 6-членного гетероароматичного циклу

або факультативно заміщеної конденсованої 9- або 10-членної гетероароматичної системи, до складу якого/якої входять 1 або 2 гетероатоми, вибрані з-посеред кисню, сірки або азоту, причому відповідні замісники вибрані з-посеред фтору, хлору, бром, аміногрупи, ацетамідогрупи, нітрогрупи, метилу, трифторметилу та метоксигрупи, та гетероарилалкіл, до складу якого входить алкільна група з 1-3 атомами вуглецю, заміщена гетероарильним радикалом, що складається з факультативно заміщеного 5- або 6-членного гетероароматичного циклу або конденсованої 9- або 10-членної гетероароматичної системи, до складу якого/якої входять 1 або 2 гетероатоми, вибрані з-посеред кисню, сірки та азоту, причому відповідні замісники вибрані з-посеред фтору, хлору, бром, аміногрупи, ацетамідогрупи, нітрогрупи, метилу, трифторметилу та метоксигрупи, та їхні фізіологічно прийнятні солі

2 Сполука за п 1, де R<sub>1</sub> - метокси-, етокси-, пропокс-, ізопропокс-, бутокси-, втор-бутокси- або трет-бутоксигрупа

3 Сполука за п 1, де R<sub>2</sub> - метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил або гексил

4 Сполука за п 1, де R<sub>2</sub> - циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил

5 Сполука за п 1, де R<sub>2</sub> - 2-азиридиніл, 2-тетрагідрофурил, 3-тетрагідрофурил, 2-тетрагідротієніл, 3-тетрагідротієніл, 2-азетидиніл, 2-піролідиніл, 3-піролідиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл або 4-піперидиніл

6 Сполука за п 1, де R<sub>2</sub> - 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 2-амінофеніл, 3-амінофеніл, 4-амінофеніл, 2-нітрофеніл, 3-нітрофеніл, 4-нітрофеніл, 2-ацетамідофеніл, 3-ацетамідофеніл, 4-ацетамідофеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2-(трифторметил)феніл, 3-(трифторметил)феніл, 4-(трифторметил)феніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 2,3-дифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,3-дибромфеніл, 3,4-дибромфеніл, 2,4-дибромфеніл, 2,3-диметилфеніл, 3,4-диметилфеніл, 2,4-

(13) C2

(11) 59403

(19) UA

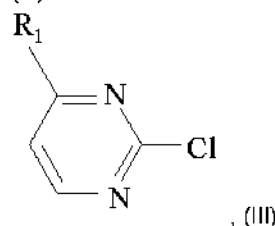
диметилфеніл, 2,3-диметоксифеніл, 3,4-диметоксифеніл, 2,4-диметоксифеніл  
 7 Сполука за п 1, де  $R_2$  - фенілметил, 1-фенілетил, 2-фенілетил, 3-фенілпропіл, з факультативно заміщеним ароматичним циклом  
 8 Сполука за п 1, де  $R_2$  - 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 3-метил-2-тієніл, 5-метил-2-тієніл, 3-метокси-2-тієніл, 3-хлор-2-тієніл, 5-хлор-2-тієніл, 2-піроліл, 3-піроліл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 2-індоліл, 3-індоліл, 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл, 3-хлор-2-бензо[b]тієніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, бензimidазоліл, хіноліл, оксазоліл або тiazоліл  
 9 Сполука за п 1, де  $R_2$  - 2-тієнілметил, 2-бензо[b]тієнілметил або 3-(4-хлоропіразоліл)пропіл  
 10 Сполука за п 1, вибрана з такої групи  
 2-[4-(2-фурилкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(2-фурилкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 4-метокси-2-[4-(2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-метокси-2-[4-(2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідину хлоргідрат,  
 2-(4-ацетил-1-піперазиніл)-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(4-(4-хлоропіразоліл)бутаноіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(4-(4-хлоропіразоліл)бутаноіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 2-(4-бензоіл-1-піперазиніл)-4-метоксипіримідин,  
 2-(4-циклопропілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(2-фурилкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-(трифторметил)піримідин,  
 2-[4-(2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-(трифторметил)піримідин,  
 4-метокси-2-[4-(3-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-метокси-2-[4-(3-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідину хлоргідрат,  
 2-[4-(5-метил-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(5-метил-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 4-метокси-2-[4-(3-метокси-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-метокси-2-[4-(3-метокси-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідину хлоргідрат,  
 2-[4-(2-бензо[b]тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(2-бензо[b]тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 2-[4-(2-індолілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(3-хлор-2-бензо[b]тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(3-хлор-2-бензо[b]тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 4-метокси-2-[4-(2-піролілкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-метокси-2-[4-(2-піролілкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідину хлоргідрат,  
 4-метокси-2-[4-(2-тієнілацетил)-1-піперазиніл]піримідин,

4-метокси-2-[4-(2-тієнілацетил)-1-піперазиніл]піримідину хлоргідрат,  
 2-[4-(3-метил-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(3-метил-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 2-[4-(3-хлор-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(3-хлор-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 2-[4-(3-індолілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(3-бензо[b]тієнілацетил)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(5-хлор-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(5-хлор-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 4-метокси-2-[4-(4-хлоробензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 4-метокси-2-[4-(4-хлоробензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 2-[4-(4-фторобензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(4-фторобензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 2-[4-(4-хлоробензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(4-хлоробензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 4-метокси-2-[4-(3-метоксибензоіл)-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-метокси-2-[4-(3-метоксибензоіл)-1-піперазиніл]піримідину хлоргідрат,  
 2-[4-(3-фторобензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(3-фторобензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 2-[4-(3-хлоробензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(3-хлоробензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 4-метокси-2-[4-(2-метоксибензоіл)-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-метокси-2-[4-(2-метоксибензоіл)-1-піперазиніл]піримідину хлоргідрат,  
 2-[4-(2-(фторобензоіл)-1-піперазиніл)-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(2-(фторобензоіл)-1-піперазиніл)-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 2-[4-(2-(хлоробензоіл)-1-піперазиніл)-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(2-(хлоробензоіл)-1-піперазиніл)-4-метоксипіримідину хлоргідрат,  
 4-метокси-2-[4-(2-тетрагідрофурилкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-метокси-2-(4-тіобензоіл-1-піперазиніл)піримідин,  
 4-метокси-2-[4-(2-тетрагідрофурилкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідину хлоргідрат,  
 4-метокси-2-(4-тіобензоіл-1-піперазиніл)піримідину хлоргідрат,  
 2-(4-бензоіл-1-піперазиніл)-4-метоксипіримідин,  
 4-метокси-2-[4-(4-(трифторметил)бензоіл)-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-метокси-2-[4-(4-(трифторметил)бензоіл)-1-піперазиніл]піримідину хлоргідрат,

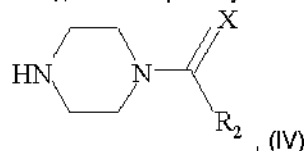
4-метокси-2-[4-[3-(трифторметил)бензоіл]-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-метокси-2-[4-[3-(трифторметил)бензоіл]-1-піперазиніл] піримідину хлоргидрат,  
 4-метокси-2-[4-[2-(трифторметил)бензоіл]-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-метокси-2-[4-[2-(трифторметил)бензоіл]-1-піперазиніл]піримідину хлоргидрат,  
 4-метокси-2-(4-нікотиноіл-1-піперазиніл)піримідин,  
 4-метокси-2-(4-нікотиноіл-1-піперазиніл)піримідину дихлоргидрат,  
 2-(4-ізонікотиноіл-1-піперазиніл)-4-метоксипіримідин,  
 2-(4-ізонікотиноіл-1-піперазиніл)-4-метоксипіримідину дихлоргидрат,  
 2-[4-(1-імідазолілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(1-імідазолілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргидрат,  
 2-(4-нікотиноіл-1-піперазиніл)-4-(трифторметил)піримідин,  
 2-(4-нікотиноіл-1-піперазиніл)-4-(трифторметил)піримідину хлоргидрат,  
 4-метокси-2-[4-(2-придилкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-метокси-2-[4-(2-придилкарбоніл)-1-піперазиніл] піримідину дихлоргидрат,  
 4-етокси-2-[4-(2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-етокси-2-[4-(2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідину хлоргидрат,  
 2-[4-(3-хлор-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-етоксипіримідин,  
 2-[4-(3-хлор-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-етоксипіримідину хлоргидрат,  
 4-етокси-2-[4-[2-(трифторметил)бензоіл]-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-етокси-2-[4-[2-(трифторметил)бензоіл]-1-піперазиніл]піримідину хлоргидрат,  
 2-[4-(2-метилбензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(2-метилбензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргидрат,  
 2-[4-(4-фторбензоіл)-1-піперазиніл]-4-ізопропоксипіримідин,  
 2-[4-(4-фторбензоіл)-1-піперазиніл]-4-ізопропоксипіримідину хлоргидрат,  
 4-ізопропокси-2-[4-[2-(трифторметил)бензоіл]-1-піперазиніл]тримідин,  
 4-ізопропокси-2-[4-[2-(трифторметил)бензоіл]-1-піперазиніл]піримідину хлоргидрат,  
 2-[4-(3-хлор-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-ізопропоксипіримідин,  
 2-[4-(3-хлор-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-ізопропоксипіримідину хлоргидрат,  
 2-[4-(циклогексилкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(циклогексилкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргидрат,  
 4-етокси-2-[4-(4-фторбензоіл)-1-піперазиніл]піримідин,  
 4-етокси-2-[4-(4-фторбензоіл)-1-піперазиніл]піримідину хлоргидрат,  
 2-[4-(2-тіазолілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,

2-[4-(2-амінобензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(2-амінобензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргидрат,  
 2-[4-(3-фтор-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(3-фтор-2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргидрат,  
 2-[4-(4-метокси-2-піримидиніл)-1-піперазинілкарбоніл]бензойна кислота,  
 2-[4-(2-ацетоксибензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 2-[4-(2-гідроксибензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин,  
 натрій 2-[4-(4-метокси-2-піримидиніл)-1-піперазинілкарбоніл]бензоат,  
 2-[4-(2-гідроксибензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину хлоргидрат,  
 4-метокси-2-[4-(2-метоксибензоіл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідин, та  
 4-етокси-2-[4-(2-придилкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідин

11 Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) за п 1, де X – атом кисню, який включає проведення реакції похідної хлоропіримідину формули (III)

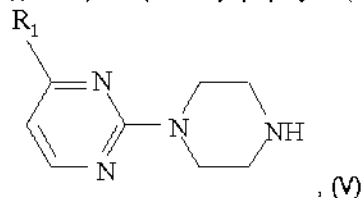


де R<sub>1</sub> має значення, як визначено у п 1, із похідною піперазину загальної формули (IV)



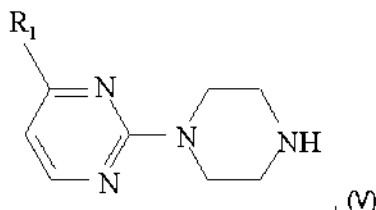
де R<sub>2</sub> має значення, як визначено у п 1, та X - атом кисню

12 Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) за п 1, де X - атом кисню, який включає проведення реакції аміну формули (V)



де R<sub>1</sub> має значення, як було визначено у п 1, з карбоною кислотою формули R<sub>2</sub>COOH (VI) або з сіллю цієї кислоти, де R<sub>2</sub> має значення, як було визначено у п 1

13 Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) за п 1, де X - атом кисню, який включає проведення реакції аміну формули (V)

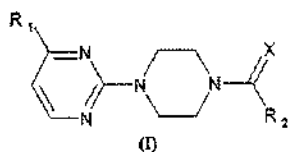


де  $R_1$  має значення, як було визначено у п 1, зі сполукою  $R_2COY$  (VII), де  $R_2$  має значення, як було визначено у п 1, та  $Y$  - атом галоїду, азидна група, 1-імідазолільна група, група  $O-CO-R_4$ , де  $R_4$  - алкільний радикал з 1-6 атомами вуглецю або арильний радикал, факультативно заміщений одним або кількома атомами галоїду, або група  $OR_5$ , де  $R_5$  - моно- або біциклічна ароматична група, заміщена одним або кількома атомами галоїду або нітрогрупами, або  $N$ -сукцинімідом

14 Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) за п 1, де  $X$  - атом сірки, який включає проведення реакції сполуки загальної формули (I), де  $X$  - атом кисню, з реактивом Лоусона, (2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіодифосфетано-2,4-дисульфідом) або пентасульфідом фосфору

15 Спосіб одержання фізіологічно прийнятних солей сполук загальної формули (I) за п 1, який включає проведення реакції сполуки загальної формули (I) з мінеральною кислотою або з органічною кислотою у відповідному розчиннику

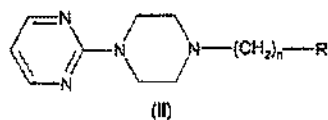
Цей винахід має відношення до нових ацил-піперазиніл-піримідинів загальної формули (I) та їхніх фізіологічно прийнятних солей, до способів їхнього виготовлення та їхнього використання як лікарських препаратів для лікування людей та/або як ветеринарних лікарських препаратів, та до фармацевтичних композицій, до складу яких входять згадані сполуки



Нові сполуки, які становлять предмет цього винаходу, можуть використовуватися у фармацевтичній промисловості як проміжні продукти та для одержання лікарських засобів

Передумови створення винаходу

У наших патентах EP 382637 та EP 497659 нами було наведено опис різноманітних похідних алкіл-піперазиніл-піримідинів загальної формули (II) з анкіолітичними та/або транквілізаційними властивостями



16 Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що вона містить фармацевтично прийнятний наповнювач і щонайменше одну сполуку загальної формули (I) або одну з її фізіологічно прийнятних солей за п 1 - 10

17 Активний інгредієнт для виготовлення лікарського засобу, що виявляє активність щодо центральної нервової системи ссавців, у тому числі людини, який відрізняється тим, що він являє собою сполуку загальної формули (I) за будь-яким з пп 1 - 10 або її фармацевтично прийнятну сіль

18 Активний інгредієнт для виготовлення лікарського засобу, що виявляє седативну, антиконвульсивну, анальгезивну, міорелаксантну, протикашльову, анкіолітичну, антипсихотичну, тимолептичну (антидепресантну) активність, активність проти місцевого недокрив'я головного мозку, протимігреневу активність, для виготовлення лікарського засобу для лікування розладів сну, нейродегенеративних захворювань, розладів пізнавальної діяльності та хвороби Альцгеймера, снодійних засобів або анестезуючих засобів загальної дії (засобів для наркозу) - для ссавців, у тому числі людини, який відрізняється тим, що він являє собою сполуку загальної формули (I) за будь-яким з пп 1 - 10 або її фармацевтично прийнятну сіль

Європатент EP 0115713 має відношення до(піперазиніл-1)-2-піримідинів з замісниками у положенні 4 піперазину, до складу яких входять алкілкарбонільна група, алкілкарбоніл, який заміщено аміно- або заміщеною аміногрупою, алкілкарбоксільна або алкілкарбоксилатна група, або заміщена карбонілапкільна група, які мають психотропну активність завдяки допамінергічному механізму

Заявка PCT WO 94/14779 має відношення до (піперазиніл-1)-4-піримідинів з замісниками у положенні 4 піперазину, до складу яких входять лише нерозгалужені або розгалужені алкільні ланцюги, до складу яких входить до 4 атомів вуглецю, та які, факультативно, закінчуються фенільною групою, яка може бути заміщеною, які мають антагоністичну активність щодо 5-HT<sub>1</sub> рецептору та які можуть застосовуватись з метою лікування розладів, пов'язаних з надмірним розширенням кровоносних судин або запобігання ним

Патент США №4547505 має відношення до нових фармакологічно активних сполук, до загального складу яких входить піперазин, де один з атомів азоту заміщено групами, зокрема, піримідину або іншими, та інший атом азоту замінено на заміщену ацильну групу, які мають анальгетичну активність

Нами було виявлено, що наслідком додавання замісника до положення 4 піримідину та заміщення алкільного радикалу ацильним радикалом є одержання нових сполук загальної формули (I) Згадані сполуки демонструють корисні біологічні

властивості, що робить їх особливо придатними до застосування для лікування людей та у ветеринарній терапії. Згадані сполуки за цим винаходом є придатні, як засоби, що впливають на центральну нервову систему ссавців, у тому числі, людей. Нові сполуки, зокрема, є придатними, як седативні засоби, антиконвульсивні засоби, снотворні засоби та анестезуючі засоби загальної дії.

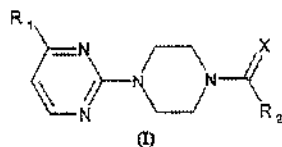
Короткий опис малюнків

На Фігурі 1 наведено результати седативної активності деяких сполук за цим винаходом, як визначено зниженням рухової активності.

Докладний опис винаходу

Цей винахід надає нові сполуки, здатні до індукування свідомого седативного ефекту, до дії як снотворні засоби, атиконвульсивні засоби, анагетичні засоби, міорелаксанти, протикашльові засоби, анксиолітичні засоби, антипсихотичні засоби, тимопептичні засоби, засоби проти місцевого надокрів'я головного мозку, протимігренові засоби, засоби, придатні для регулювання розладів сну, засоби для лікування нейродегенеративних захворювань, засоби для лікування розладів пізнавальної діяльності та хвороби Альцгеймера, а також засоби, здатні до індукування або підтримки загальної анестезії у разі введення відповідним способом у відповідній дозі.

Сполуки за цим винаходом представлено загальною формулою (I)



де

X - атом кисню або сірки,

R<sub>1</sub> - C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкоксильний або трифторметильний радикал,

R<sub>2</sub> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкільний радикал, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> насичений циклоалкіл, гетероциклоалкіл, до складу якого входить кільце, яке складається з 3 - 6 атомів, де згаданий гетероатом вибирають з-посеред атому кисню, сірки або азоту, факультативно, N-заміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілом, феніл, який факультативно заміщено 1, 2 або 3 ідентичними або різними замісниками, які вибирають з-посеред фтору, хлору, бром, аміно, ацетамідо, нітро, метилу, трифторметилу та метокси, арилалкіл, який складається з C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкільної групи, яку заміщено фенільним радикалом, який, факультативно, заміщено 1, 2 або 3 ідентичними або різними замісниками, які вибирають з-посеред фтору, хлору, бром, аміно, ацетамідо, нітро, метилу, трифторметилу та метокси, гетероарил, до складу якого входить кільце, яке складається з 5 гетероатомів або 6 гетероатомів, та яке може бути факультативно заміщеним, або злиті гетероароматичні системи, які можуть бути факультативно заміщеними, з 9 атомів або 10 атомів, до складу яких входить 1 гетероатом або 2 гетероатоми, які вибирають з-посеред кисню, сірки або азоту, причому згадані замісники вибирають з-посеред фтору, хлору, бром, аміно, ацетамідо, нітро, метилу,

трифторметилу та метокси, та гетероалкіл, до складу якого входить алкільна група, яка складається з 1-3 атомів вуглецю, які заміщено гетероарильним радикалом, до складу якого входить 5 - 6-членне гетероароматичне кільце, яке може бути факультативно заміщеним, або злиті 9 - 10-членні гетероароматичні системи, які можуть бути факультативно заміщеними 1 гетероатомом або 2 гетероатомами, які вибирають з-посеред кисню, сірки та азоту, причому згадані замісники вибирають з-посеред фтору, хлору, бром, аміно, ацетамідо, нітро, метилу, трифторметилу та метокси, та їхні фізіологічне прийнятні солі.

У цьому винаході згаданий термін C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> "алкокси" означає радикал OR<sub>3</sub>, де R<sub>3</sub> - насичений нерозгалужений або розгалужений ланцюг, який складається з 1 - 4 атомів вуглецю, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, втор-бутокси або трет-бутокси.

Згаданий термін "алкіл" означає радикал, який було одержано з насиченого нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводню. Згаданий термін C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл означає алкільний радикал з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, до складу якого входить від 1 атому до 6 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил та гексил.

Згаданий термін C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> насичений "циклоалкіл" означає насичене кільце, яке складається з 3 - 6 атомів вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

Згаданий термін "гетероциклоалкіл" означає кільце з 3 - 6 атомів, до складу яких входить гетероатом, наприклад, атом кисню або атом сірки, наприклад, 2-азиридиніл, 2-тетрагідрофурил, 3-тетрагідрофурил, 2-тетрагідротієніл, 3-тетрагідротієніл, або атом азоту, який може бути або може не бути заміщеним, наприклад, 2-азетидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл або 4-піперидиніл.

Згаданий термін "арил" означає незаміщений або заміщений фенільний радикал з 1, 2 або 3 ідентичними або різними замісниками, наприклад, фтором, хлором, бромом, аміно, ацетамідо, нітро, метилом, трифторметилом або метокси, наприклад, 2-фторфеніл, 3-фторфеніл, 4-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 4-хлорфеніл, 2-бромфеніл, 3-бромфеніл, 4-бромфеніл, 2-амінофеніл, 3-амінофеніл, 4-амінофеніл, 2-нітрофеніл, 3-нітрофеніл, 4-нітрофеніл, 2-ацетамідофеніл, 3-ацетамідофеніл, 4-ацетамідофеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 2-(трифторметил)феніл, 3-(трифторметил)феніл, 4-(трифторметил)феніл, 2-метоксифеніл, 3-метоксифеніл, 4-метоксифеніл, 2,3-дифторфеніл, 3,4-дифторфеніл, 2,4-дифторфеніл, 2,3-дибромфеніл, 3,4-дибромфеніл, 2,4-дибромфеніл, 2,3-диметилфеніл, 3,4-диметилфеніл, 2,4-диметилфеніл, 2,3-диметоксифеніл, 3,4-диметоксифеніл, 2,4-диметоксифеніл.

Згаданий термін "арилалкіл" означає нерозгалужений або розгалужений ланцюг, який складається з 1 - 3 атомів вуглецю та який заміщено арильним радикалом, відповідно до попередньо

наведеного визначення "арил", та який включає замісники, наприклад, фенілметил, 1-фенілетил, 2-фенілетил, 3-фенілетил, 3-фенілпропіл, а також іншими радикалами, у яких ароматичне кільце є заміщено такими, наприклад, групами, як фтор, хлор, бром, аміно, ацетамідо, нітро, метил, трифторметил або метокси

Згаданий термін "гетероарил" означає заміщене або незаміщене гетероароматичне кільце з 5 членів або 6 членів, або незаміщені або заміщені злиті гетероароматичні системи з 9 членів або 10 членів, до складу яких входить 1 гетероатом або 2 гетероатоми, наприклад, азот, кисень або сірка, причому згаданими замісними групами є такі групи, як фтор, хлор, бром, аміно, ацетамідо, нітро, метил, трифторметил або метокси, наприклад, 2-фурил, 3-фурил, 2-тієніл, 3-тієніл, 3-метил-2-тієніл, 5-метил-2-тієніл, 3-метокси-2-тієніл, 3-хлор-2-тієніл, 5-хлор-2-тієніл, 2-піроліл, 3-піроліл, 2-піридин, 3-піридин, 4-піридин, 2-індопіл, 3-індопіл, 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл, 3-хлор-2-бензо[b]тієніл, піразоліл, імідазоліл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, бензімідазоліл, хіноліл, оксазоліл та тiazоліл

Згаданий термін "гетероарипалкіл" означає алкілну групу з 1 - 3 атомів вуглецю, яку є заміщено гетероарильним радикалом, відповідно до попереднього наведеного визначення "гетероарил", та який включає такі, наприклад, замісники, як 2-тієнілметил, 2-бензо[b]тієнілметил та 3-(4-хлоропіразоліл)пропіл

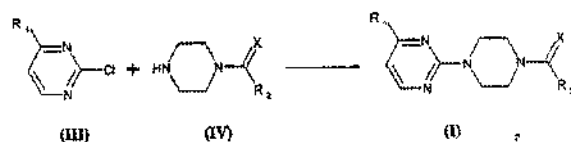
До складу нових сполук загальної формули (I) може входити асиметричний атом вуглецю, і вони, таким чином, можуть бути одержані, як оптичні ізомери або рацемати. Згадані рацемати сполук (I) можуть розділятися на їхні оптичні ізомери за допомогою традиційних способів, наприклад, засобами хірального хроматографування або шляхом фракціонованої кристалізації з їхніх діастереоізомерних солей. Подібним же чином, їх можна також одержати шляхом асиметричного синтезу з використанням хіральних попередників.

Цей винахід має також відношення до фізіологічно прийнятних солей сполук загальної формули (I), зокрема, солей, одержаних доданням мінеральних кислот, наприклад, хлористоводневої кислоти, бромистоводневої кислоти, фосфорної кислоти, сірчаної кислоти, азотної кислоти, та солей, одержаних доданням органічних кислот, наприклад, p-толуолсульфонової кислоти або метансульфонової кислоти

Нові похідні загальної формули (I), де X - атом кисню та R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> мають попередньо визначене значення, можуть бути одержаними за допомогою способів A або B, опис яких наведено далі

#### Спосіб A

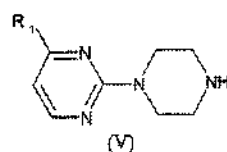
Згадані сполуки загальної формули (I) можна одержати шляхом реагування похідної хлоропіримідину (III), де R<sub>1</sub> має попередньо визначене значення, з похідною піперазину загальної формули (IV), де X та R<sub>2</sub> мають попередньо визначене значення



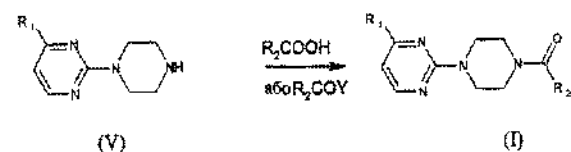
Згадану реакцію здійснюють у органічному розчиннику, наприклад, у хлорованому вуглеводні, наприклад, дихлорметані або хлороформі, нерозгалуженому або циклічному ефірі, наприклад, 1,2-диметоксиетані, тетрагідрофурані або діоксані, апротонному полярному розчиннику, наприклад, піридині, диметилсульфоксиді або диметилформаміді, або у розчиннику будь-якого іншого типу, придатному для здійснення реакції заміщення ароматичної нуклеофільної сполуки. Згадану реакцію можна здійснювати у присутності мінеральної або органічної основи, наприклад, аліфатичного аміну, за переважним варіантом, триетиламіну або N-метилморфоліну, шляхом перемішування при температурі у межах від кімнатної температури до температури кипіння згаданого розчиннику впродовж періоду часу, який становить від десяти хвилин до двадцяти чотирьох годин, причому переважною умовою є період часу від тридцяти хвилин до п'яти годин

#### Спосіб B

Шляхом реагування аміну формули (V)



де R<sub>1</sub> має попередньо визначене значення, з карбоною кислотою загальної формули R<sub>2</sub>COOH (VI), де R<sub>2</sub> має попередньо визначене значення, або з сіллю згаданої кислоти, або також з похідним реактивом R<sub>2</sub>COY (VII)



До прикладів солей належать солі лужних металів, наприклад, солі натрію та солі калію, солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію та солі магнію, солі амонію та солі органічних основ, наприклад, триетиламіну, триметиламіну, піридину та піколіну

Прикладами похідних реактивів є реактив загальної формули R<sub>2</sub>COY (VII), де Y - атом галогену, за переважним варіантом, атом хлору або атом бром, азидна група (-N<sub>3</sub>), 1-імідазоліл, O-CO-R<sub>4</sub>, де R<sub>4</sub> може бути алкільним або арильним радикалом, який складається з 1 - 6 атомів вуглецю, переважно заміщеним одним або декількома атомами галогену, або групою OR<sub>5</sub>, де R<sub>5</sub> представляє ароматичну групу з одним або двома кільцями, які заміщено одним або декількома атомами галогену або нітрорадикалами, причому переважними гру-

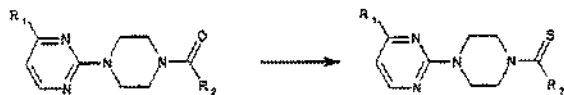
пами є 4-нітрофеніл, 2,4-динітрофеніл, пентахлорфеніл, пентафторфеніл, 1-бензотриазоліл або N-сукцинімід. Подібним же чином, замість застосування попередньо згаданих похідних реактивів, сполуки загальної формули (I) можуть бути одержані безпосередньо шляхом реагування аміну (V) з карбоною кислотою загальної формули (VI). У цьому випадку, перевага надається тому, щоб згадана реакція проходила у присутності реактивів, які активують згадані карбонільні групи, наприклад, N,N-дициклогексилкарбодіміду, діізопропілкарбодіміду або 3-(3-диметиламіно)пропіл-1-етилкарбодіміду. Згадана реакція може також здійснюватись з застосуванням згаданих карбодімідів у присутності 1-бензотриазолу або N-гідроксисукцинімиду. Згадані кислоти загальної формули (VI) та згаданий амін формули (V) також вступають до реакції безпосередньо у присутності N,N-карбонілдїмідазолу або ангідриду пропанфосфонової кислоти.

Згадану реакцію здійснюють у органічному розчиннику, наприклад, у хлорованому вуглеводні, наприклад, дихлорметані або хлороформі, нерозгалуженому або циклічному ефірі, наприклад, 1,2-диметоксietані, тетрагідрофурані або діоксані, апротонному полярному розчиннику, наприклад, придині, диметилсульфоксиді або диметилформаміді, або у розчиннику будь-якого іншого типу, придатному для здійснення реакції заміщення ароматичної нуклеофільної сполуки. Згадану реакцію можна здійснювати у присутності мінеральної або органічної основи, наприклад, аліфатичного аміну, за переважним варіантом, триетиламіну або N-метилморфоліну, шляхом перемішування при температурі у межах від кімнатної температури до температури кипіння згаданого розчинника впродовж періоду часу, який становить від десяти хвилин до двадцяти чотирьох годин, причому переважною умовою є період часу від тридцяти хвилин до п'яти годин.

#### Спосіб С

Нові похідні загальної формули (I), де X - атом сірки та R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> мають попередньо визначене значення, можуть бути одержані за допомогою наведеного далі способу.

Шляхом обробки сполуки загальної формули (I), де R<sub>1</sub> та R<sub>2</sub> мають попередньо визначене значення та де X - атом сірки, реактивом Лоусона (Lawesson) (2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіодифосфетано-2,4-дисульфід) або пентасульфідом фосфору, одержують відповідні тіоаміди, де X - атом сірки.



Згадану реакцію здійснюють у органічному розчиннику, наприклад, толуолі, бензолі, гептані, придині або тетрагідрофурані. Реакційну суміш безперервно збовтують при температурі у межах від кімнатної до температури кипіння згаданого розчинника впродовж періоду часу від однієї години до двадцяти чотирьох годин, зі здійсненням згаданої реакції, за переважним варіантом, при

температурі 80°C впродовж періоду часу у межах від однієї години до шістнадцяти годин.

#### Спосіб D

Солі згаданих сполук загальної формули (I) можна одержати шляхом здійснення реакції з мінеральною кислотою, наприклад, хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, фосфорною кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою, або з органічною кислотою, наприклад, p-толуолсульфоною кислотою або метансульфоною кислотою у відповідному розчиннику, наприклад, метанолі, етанолі, етиловому ефірі, етилацетаті, ацетонітрилі або ацетоні. Згадані солі одержують за допомогою звичайних способів осадження або шляхом кристалізації.

Цей винахід надає фармацевтичні композиції, до складу яких входить, разом з фармацевтично прийнятним наповнювачем, як мінімум, одна сполука загальної формули (I) або одна з її фізіологічно прийнятних солей. Цей винахід має також відношення до застосування сполуки загальної формули (I) та її фізіологічно прийнятних солей для одержання лікарського засобу з активністю відносно центральної нервової системи ссавців, у тому числі, зокрема, активністю відносно центральної нервової системи людини, та виготовлення лікарського засобу з седативною, антиконвульсивною, снодійною та загальною анестезуючою активністю.

У прикладах, які наведено далі, розкривається одержання нових сполук за цим винаходом. Наведено також опис деяких типових форм використання у різних галузях застосування, а також рецептури лікарських форм, до складу яких можуть входити сполуки за цим винаходом.

#### Спосіб А

##### Приклад 1

Одержання 2-[4-(2-метоксипіримідину]

Розчин 1,0г(6,92ммоль) 2-хлор-4-метоксипіримідину, 1,49г(8,30ммоль) 1-(2-фурилкарбоніл)піперазину та 1,39г(13,84ммоль) триетиламіну у 20мл n-бутанолу витримували за м'яких умов нагрівання у колбі зі зворотним холодильником при температурі перегонки впродовж ночі. Згаданий розчинник випаровували під зниженим тиском, неочищений залишок розбавляли хлороформом та промивали водою. Одержану органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровували до сухості з одержанням неочищеного продукту, який очищали засобами гель-хроматографування з елюванням сумішшю (70/30) етилацетату/петролейного ефіру з одержанням масла, яке загущувалося при відстоюванні. Одержану тверду речовину суспендували у петролейному ефірі з одержанням 1,4г(4,86ммоль) 2-[4-(2-фурилкарбоніл)-1-піперазиніл]-4-метоксипіримідину. Температура розтоплення = 85 - 86°C.

#### Спосіб В

##### Приклад 3

Одержання 4-метокси-2-[4-(2-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідину

Розчин 1,0г(5,15ммоль) 4-метокси-2-(1-піперазиніл)піримідину та 1мл(7,18ммоль) триетиламіну у 30мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> охолоджували до температури 0°C і повільно додавали 0,76г(5,18ммоль) 2-

0,56г(1,9ммоль) 2-(4-бензол-1-піперазиніл)-4-метоксипіримідину розчиняли у 25мл сухого толуолу та додавали 0,46г(1,14ммоль) реактиву Льюсона, (2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіодифосфетано-2,4-дисульфурід). Одержану суміш нагрівали до температури 80 - 90°C впродовж 16 годин. Додавали етиловий ефір, для промивання одержаного залишку було застосовано воду з основною реакцією, одержаний органічний екстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і згаданий розчинник випаровували під зниженим тиском. Одержаний не-

0,8г(2,63ммоль) 4-метокси-2-[4-(3-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідину розчиняли у етанолі та додавали декілька крапель розчину етанолу/хлористоводневої кислоти. Таким чином було одержано осад, який відфільтровували та сушили з одержанням 0,8г(1,76ммоль) 4-метокси-2-[4-(3-тієнілкарбоніл)-1-піперазиніл]піримідину хлоридрату, Температура розтоплення 154 - 156°C.

Rc1ccc(cc1)C2=CC=CC=C2N3CCCCC3N4C(=O)C(=O)N4[illegible]



№	Группа	Соединение	Элемент	Длина волны, нм	Литература
1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O		HCl	180-182 (разложение)	[10] (1974) 182 [11] (1974) 182 [12] (1974) 182 [13] (1974) 182 [14] (1974) 182 [15] (1974) 182 [16] (1974) 182 [17] (1974) 182 [18] (1974) 182 [19] (1974) 182 [20] (1974) 182 [21] (1974) 182 [22] (1974) 182 [23] (1974) 182 [24] (1974) 182 [25] (1974) 182 [26] (1974) 182 [27] (1974) 182 [28] (1974) 182 [29] (1974) 182 [30] (1974) 182 [31] (1974) 182 [32] (1974) 182 [33] (1974) 182 [34] (1974) 182 [35] (1974) 182 [36] (1974) 182 [37] (1974) 182 [38] (1974) 182 [39] (1974) 182 [40] (1974) 182 [41] (1974) 182 [42] (1974) 182 [43] (1974) 182 [44] (1974) 182 [45] (1974) 182 [46] (1974) 182 [47] (1974) 182 [48] (1974) 182 [49] (1974) 182 [50] (1974) 182 [51] (1974) 182 [52] (1974) 182 [53] (1974) 182 [54] (1974) 182 [55] (1974) 182 [56] (1974) 182 [57] (1974) 182 [58] (1974) 182 [59] (1974) 182 [60] (1974) 182 [61] (1974) 182 [62] (1974) 182 [63] (1974) 182 [64] (1974) 182 [65] (1974) 182 [66] (1974) 182 [67] (1974) 182 [68] (1974) 182 [69] (1974) 182 [70] (1974) 182 [71] (1974) 182 [72] (1974) 182 [73] (1974) 182 [74] (1974) 182 [75] (1974) 182 [76] (1974) 182 [77] (1974) 182 [78] (1974) 182 [79] (1974) 182 [80] (1974) 182 [81] (1974) 182 [82] (1974) 182 [83] (1974) 182 [84] (1974) 182 [85] (1974) 182 [86] (1974) 182 [87] (1974) 182 [88] (1974) 182 [89] (1974) 182 [90] (1974) 182 [91] (1974) 182 [92] (1974) 182 [93] (1974) 182 [94] (1974) 182 [95] (1974) 182 [96] (1974) 182 [97] (1974) 182 [98] (1974) 182 [99] (1974) 182 [100] (1974) 182 [101] (1974) 182 [102] (1974) 182 [103] (1974) 182 [104] (1974) 182 [105] (1974) 182 [106] (1974) 182 [107] (1974) 182 [108] (1974) 182 [109] (1974) 182 [110] (1974) 182 [111] (1974) 182 [112] (1974) 182 [113] (1974) 182 [114] (1974) 182 [115] (1974) 182 [116] (1974) 182 [117] (1974) 182 [118] (1974) 182 [119] (1974) 182 [120] (1974) 182 [121] (1974) 182 [122] (1974) 182 [123] (1974) 182 [124] (1974) 182 [125] (1974) 182 [126] (1974) 182 [127] (1974) 182 [128] (1974) 182 [129] (1974) 182 [130] (1974) 182 [131] (1974) 182 [132] (1974) 182 [133] (1974) 182 [134] (1974) 182 [135] (1974) 182 [136] (1974) 182 [137] (1974) 182 [138] (1974) 182 [139] (1974) 182 [140] (1974) 182 [141] (1974) 182 [142] (1974) 182 [143] (1974) 182 [144] (1974) 182 [145] (1974) 182 [146] (1974) 182 [147] (1974) 182 [148] (1974) 182 [149] (1974) 182 [150] (1974) 182 [151] (1974) 182 [152] (1974) 182 [153] (1974) 182 [154] (1974) 182 [155] (1974) 182 [156] (1974) 182 [157] (1974) 182 [158] (1974) 182 [159] (1974) 182 [160] (1974) 182 [161] (1974) 182 [162] (1974) 182 [163] (1974) 182 [164] (1974) 182 [165] (1974) 182 [166] (1974) 182 [167] (1974) 182 [168] (1974) 182 [169] (1974) 182 [170] (1974) 182 [171] (1974) 182 [172] (1974) 182 [173] (1974) 182 [174] (1974) 182 [175] (1974) 182 [176] (1974) 182 [177] (1974) 182 [178] (1974) 182 [179] (1974) 182 [180] (1974) 182 [181] (1974) 182 [182] (1974) 182 [183] (1974) 182 [184] (1974) 182 [185] (1974) 182 [186] (1974) 182 [187] (1974) 182 [188] (1974) 182 [189] (1974) 182 [190] (1974) 182 [191] (1974) 182 [192] (1974) 182 [193] (1974) 182 [194] (1974) 182 [195] (1974) 182 [196] (1974) 182 [197] (1974) 182 [198] (1974) 182 [199] (1974) 182 [200] (1974) 182 [201] (1974) 182 [202] (1974) 182 [203] (1974) 182 [204] (1974) 182 [205] (1974) 182 [206] (1974) 182 [207] (1974) 182 [208] (1974) 182 [209] (1974) 182 [210] (1974) 182 [211] (1974) 182 [212] (1974) 182 [213] (1974) 182 [214] (1974) 182 [215] (1974) 182 [216] (1974) 182 [217] (1974) 182 [218] (1974) 182 [219] (1974) 182 [220] (1974) 182 [221] (1974) 182 [222] (1974) 182 [223] (1974) 182 [224] (1974) 182 [225] (1974) 182 [226] (1974) 182 [227] (1974) 182 [228] (1974) 182 [229] (1974) 182 [230] (1974) 182 [231] (1974) 182 [232] (1974) 182 [233] (1974) 182 [234] (1974) 182 [235] (1974) 182 [236] (1974) 182 [237] (1974) 182 [238] (1974) 182 [239] (1974) 182 [240] (1974) 182 [241] (1974) 182 [242] (1974) 182 [243] (1974) 182 [244] (1974) 182 [245] (1974) 182 [246] (1974) 182 [2

[illegible][illegible][illegible][illegible][illegible]

40	<chem>C1=CC=CC=C1</chem>	O	FCI	D	139 146	<p><math>^{13}\text{C}</math> NMR (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 55–45 (ароматический), 131 (C-1), 142 (C-2), 145 (C-3), 147 (C-4), 149 (C-5), 151 (C-6), 153 (C-7), 155 (C-8), 157 (C-9), 159 (C-10), 161 (C-11), 163 (C-12), 165 (C-13), 167 (C-14), 169 (C-15), 171 (C-16), 173 (C-17), 175 (C-18), 177 (C-19), 179 (C-20), 181 (C-21), 183 (C-22), 185 (C-23), 187 (C-24), 189 (C-25), 191 (C-26), 193 (C-27), 195 (C-28), 197 (C-29), 199 (C-30), 201 (C-31), 203 (C-32), 205 (C-33), 207 (C-34), 209 (C-35), 211 (C-36), 213 (C-37), 215 (C-38), 217 (C-39), 219 (C-40), 221 (C-41), 223 (C-42), 225 (C-43), 227 (C-44), 229 (C-45), 231 (C-46), 233 (C-47), 235 (C-48), 237 (C-49), 239 (C-50), 241 (C-51), 243 (C-52), 245 (C-53), 247 (C-54), 249 (C-55), 251 (C-56), 253 (C-57), 255 (C-58), 257 (C-59), 259 (C-60), 261 (C-61), 263 (C-62), 265 (C-63), 267 (C-64), 269 (C-65), 271 (C-66), 273 (C-67), 275 (C-68), 277 (C-69), 279 (C-70), 281 (C-71), 283 (C-72), 285 (C-73), 287 (C-74), 289 (C-75), 291 (C-76), 293 (C-77), 295 (C-78), 297 (C-79), 299 (C-80), 301 (C-81), 303 (C-82), 305 (C-83), 307 (C-84), 309 (C-85), 311 (C-86), 313 (C-87), 315 (C-88), 317 (C-89), 319 (C-90), 321 (C-91), 323 (C-92), 325 (C-93), 327 (C-94), 329 (C-95), 331 (C-96), 333 (C-97), 335 (C-98), 337 (C-99), 339 (C-100), 341 (C-101), 343 (C-102), 345 (C-103), 347 (C-104), 349 (C-105), 351 (C-106), 353 (C-107), 355 (C-108), 357 (C-109), 359 (C-110), 361 (C-111), 363 (C-112), 365 (C-113), 367 (C-114), 369 (C-115), 371 (C-116), 373 (C-117), 375 (C-118), 377 (C-119), 379 (C-120), 381 (C-121), 383 (C-122), 385 (C-123), 387 (C-124), 389 (C-125), 391 (C-126), 393 (C-127), 395 (C-128), 397 (C-129), 399 (C-130), 401 (C-131), 403 (C-132), 405 (C-133), 407 (C-134), 409 (C-135), 411 (C-136), 413 (C-137), 415 (C-138), 417 (C-139), 419 (C-140), 421 (C-141), 423 (C-142), 425 (C-143), 427 (C-144), 429 (C-145), 431 (C-146), 433 (C-147), 435 (C-148), 437 (C-149), 439 (C-150), 441 (C-151), 443 (C-152), 445 (C-153), 447 (C-154), 449 (C-155), 451 (C-156), 453 (C-157), 455 (C-158), 457 (C-159), 459 (C-160), 461 (C-161), 463 (C-162), 465 (C-163), 467 (C-164), 469 (C-165), 471 (C-166), 473 (C-167), 475 (C-168), 477 (C-169), 479 (C-170), 481 (C-171), 483 (C-172), 485 (C-173), 487 (C-174), 489 (C-175), 491 (C-176), 493 (C-177), 495 (C-178), 497 (C-179), 499 (C-180), 501 (C-181), 503 (C-182), 505 (C-183), 507 (C-184), 509 (C-185), 511 (C-186), 513 (C-187), 515 (C-188), 517 (C-189), 519 (C-190), 521 (C-191), 523 (C-192), 525 (C-193), 527 (C-194), 529 (C-195), 531 (C-196), 533 (C-197), 535 (C-198), 537 (C-199), 539 (C-200), 541 (C-201), 543 (C-202), 545 (C-203), 547 (C-204), 549 (C-205), 551 (C-206), 553 (C-207), 555 (C-208), 557 (C-209), 559 (C-210), 561 (C-211), 563 (C-212), 565 (C-213), 567 (C-214), 569 (C-215), 571 (C-216), 573 (C-217), 575 (C-218), 577 (C-219), 579 (C-220), 581 (C-221), 583 (C-222), 585 (C-223), 587 (C-224), 589 (C-225), 591 (C-226), 593 (C-227), 595 (C-228), 597 (C-229), 599 (C-230), 601 (C-231), 603 (C-232), 605 (C-233), 607 (C-234), 609 (C-235), 611 (C-236), 613 (C-237), 615 (C-238), 617 (C-239), 619 (C-240), 621 (C-241), 623 (C-242), 625 (C-243), 627 (C-244), 629 (C-245), 631 (C-246), 633 (C-247), 635 (C-248), 637 (C-249), 639 (C-250), 641 (C-251), 643 (C-252), 645 (C-253), 647 (C-254), 649 (C-255), 651 (C-256), 653 (C-257), 655 (C-258), 657 (C-259), 659 (C-260), 661 (C-261), 663 (C-262), 665 (C-263), 667 (C-264), 669 (C-265), 671 (C-266), 673 (C-267), 675 (C-268), 677 (C-269), 679 (C-270), 681 (C-271), 683 (C-272), 685 (C-273), 687 (C-274), 689 (C-275), 691 (C-276), 693 (C-277), 695 (C-278), 697 (C-279), 699 (C-280), 701 (C-281), 703 (C-282), 705 (C-283), 707 (C-284), 709 (C-285), 711 (C-286), 713 (C-287), 715 (C-288), 717 (C-289), 719 (C-290), 721 (C-291), 723 (C-292), 725 (C-293), 727 (C-294), 729 (C-295), 731 (C-296), 733 (C-297), 735 (C-298), 737 (C-299), 739 (C-300), 741 (C-301), 743 (C-302), 745 (C-303), 747 (C-304), 749 (C-305), 751 (C-306), 753 (C-307), 755 (C-308), 757 (C-309), 759 (C-310), 761 (C-311), 763 (C-312), 765 (C-313), 767 (C-314), 769 (C-315), 771 (C-316), 773 (C-317), 775 (C-318), 777 (C-319), 779 (C-320), 781 (C-321), 783 (C-322), 785 (C-323), 787 (C-324), 789 (C-325), 791 (C-326), 793 (C-327), 795 (C-328), 797 (C-329), 799 (C-330), 801 (C-331), 803 (C-332), 805 (C-333), 807 (C-334), 809 (C-335), 811 (C-336), 813 (C-337), 815 (C-338), 817 (C-339), 819 (C-340), 821 (C-341), 823 (C-342), 825 (C-343), 827 (C-344), 829 (C-345), 831 (C-346), 833 (C-347), 835 (C-348), 837 (C-349), 839 (C-350), 841 (C-351), 843 (C-352), 845 (C-353), 847 (C-354), 849 (C-355), 851 (C-356), 853 (C-357), 855 (C-358), 857 (C-359), 859 (C-360), 861 (C-361), 863 (C-362), 865 (C-363), 867 (C-364), 869 (C-365), 871 (C-366), 873 (C-367), 875 (C-368), 877 (C-369), 879 (C-370), 881 (C-371), 883 (</p>
----	--------------------------	---	-----	---	---------	--

[illegible]

Дослідження снодійної активності на мишах  
Вивчали снодійну активність продуктів за цим винаходом, їхню здатність до подовження тривалості сну, індукованого барбіталом, оцінювали за модифікованим методом, опис якого було наведено Девідом Садженом [David Sudgen (J Pharmocol Exp Ther, 1983, 227, 3)]

Через п'ятнадцять хвилин після введення барбіталу (150мг/кг, інтравенозно) мишей піддавали обробці експериментальним продуктом з початковою дозою 100мг/кг (внутрішньоочеревинно). Для найактивніших продуктів визначали 50% ефективність дози ( $DE_{50}$ ). Результати, які було одержано для деяких продуктів за цим винаходом, наведено у Таблиці 2, мепробамат було використано, як еталонний продукт

Здатність до підвищення тривалості сну, індукованого барбіталом

Приклад	% активності (сон), доза 100мг/кг	DE <sub>50</sub> (мг/кг)
2	93	14,4
4	100	8,7
8	97	9,7
9	67	28,1
10	74	11,6
11	89	10,5
13	77	41,3
15	86	8,2
17	56	84,2
18	82	27,3
22	57	75
24	69	41,5
26	60	74,1
30	75	37,2

Продовження таблиці 2

Приклад	% активності (сон), доза 100мг/кг	DE <sub>50</sub> (мг/кг)
32	73	56,5
34	98	7
55	70	31
57	100	1,6
59	101	14
61	102	4,5
63	103	4
65	100	7,7
67	96	15
69	97	10
73	98	9,5
81	99	8,3
83	100	5,3
87	101	10
89	102	8
91	81	10
92	98	8
94	84	5,2
96	97	3
Мепробамат	54	84,5

Загальна анестезуюча активність

Загальну анестезуючу активність досліджували на мишах шляхом впорскування експериментально продукту до каудальної вени. Реєстрували початок настання та тривалість сну. Результати,

які було одержано для деяких продуктів за цим патентом, наведено у Таблиці 3, видно, що вони показують чітко виражену анестезуючу активність, порівняно до еталонної сполуки(пропофол), тварини приходили до тями пізніше

Таблиця 3

Анестезуюча активність на мишах | інтравенозне введення

Приклад	Доза (мг/кг)	Початок (с)	Тривалість (хв)
2	80	миттєво	5,3
	40	12	0,6
4	80	миттєво	7,4
	40	15	1,3
15	80	20	1,9
	40	15	1,4
30	80	30	7,9
	40	30	1,8
34	80	миттєво	1,5
	40	не зареєстровано	0
57	80	миттєво	11
59	80	20	3,4
61	80	10	1,6
65	80	20	8,6
63	80	миттєво	14,8
71	80	60	5,6
73	80	миттєво	9
77	80	миттєво	10
79	80	миттєво	19
81	80	миттєво	10
85	80	миттєво	8,4
87	80	миттєво	10
89	80	миттєво	4
91	80	миттєво	7
92	80	миттєво	5
96	80	миттєво	6
101	80	миттєво	2
Пропофол	106	30	6,2
	120	20	3,9
	80	не зареєстровано	0

### Седативна активність

Вивчали седативний вплив деяких згаданих продуктів на рухову активність мишей у різних дозах. Дотримувались методу, опис якого було наведено Т. Г. Хеффнереном [T. G. Heffner, J. Pharm. Exp. Ther., 1989, 251, 105 – 112]. Вимірювання рухової активності здійснювали шляхом розподілу мишей на групи по чотири тварини з автоматизованим визначенням рухів тварин за допомогою відеобладнання та програми SMART (компанія Letica S. A.) для аналізу зображення. Вимірювання активності розпочинали через 5 хвилин після введення згаданого продукту внутрішньоочеревинно та здійснювали його впродовж двадцяти хвилин. Одержані результати (Фігура 1) показують седативний ефект сполук, які було піддано випробуванням.

### Міорелаксанта активність

Міорелаксанта активність продуктів за цим винаходом вивчали шляхом визначення їхнього впливу на м'язовий тонус черевної стінки мишей за методом, опис якого було наведено С. Ірвінгом [S. Irwing (Gordon Res. Conf. On Medicinal Chem., 1959, с. 133)].

Мишам вводили експериментальні продукти у дозі 80 мг/кг внутрішньоочеревинним шляхом та через різні проміжки часу після введення (1/2, 1, 2, 3, 4 та 5 годин) оцінювали тонус м'язів тіла та черевної стінки тварин шляхом порівняння ригідності м'язів цих тварин і тварин контрольної групи.

Одержані результати, які наведено у Таблиці 4, показують, що багато зі згаданих продуктів мають помітну активність, як міорелаксанти. Їхній вплив був тривалишим, аніж у пропופолу або зопідему, які було використано, як еталонні продукти.

Таблиця 4

Міорелаксанта активність у випробуваннях на мишах за Ірвінгом [Доза = 80 мг/кг, внутрішньоочеревинно]

Приклад	% міорелаксації у зазначений час					
	1/2 години	1 година	2 години	3 години	4 години	5 годин
4	100	90	10	0	0	0
34	60	70	80	85	40	40
57	100	100	100	80	55	0
63	100	100	90	75	20	0
71	100	100	100	40	10	0
73	100	100	100	0	0	0
75	100	100	100	80	80	60
77	100	100	100	60	0	0
79	100	100	100	65	0	0
83	90	90	90	70	50	0
92	100	100	100	0	0	0
пропופол	100	100	70	0	0	0

### Анальгезивна активність

Анальгезивну активність продуктів за цим винаходом вивчали шляхом вивчення їхнього впливу у тесті з судомами, які було індуковано за допомогою фенілбензохінону у мишей, за методом, опис якого було наведено Сігмундом Е. (Sigmund E.) та співробітниками [Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95: 729 – 731].

Мишам вводили експериментальні продукти у різних дозах, через години по тому їм впорскували

внутрішньоочеревинно 5 мг/кг фенілбензохінону. Судоми у мишей реєстрували впродовж подальших п'ятнадцяти хвилин та порівнювали з судомом тварин контрольної групи. Наведено DE<sub>50</sub> (50% ефективність дози) сполуки.

### Прикладу 4

Ця сполука демонструвала кращу анальгезивну активність, аніж аспірин, як у разі введення підшкірно, так і перорально.

Таблиця 5

Анальгезивна активність. Захист від судом, індукованих у мишей за допомогою фенілбензохінону

Приклад	DE <sub>50</sub> (мг/кг, підшкірно)	DE <sub>50</sub> (мг/кг перорально)
Аспірин	84	120
4	48	72

### Фармацевтичні лікарські форми

1. Для впорскувань (внутрішньом'язово/інтравенозно)

Сполука Прикладу 4 5 мг

Хлорид натрію хімічно чистий

HCl 0,1N або NaOH хімічно чистий

Вода для впорскувань хімічно чиста 3 мл

2. Капсули

Сполука Прикладу 4 від 0,5 мг до 4,0 мг

Колоїдний діоксид кремнію 0,5 мг

Стеарат магнію 1,0 мг

Лактоза хімічно чиста 100 мг

3. Таблетки

Сполука Прикладу 4 від 0,5 мг до 4,0 мг

Колоїдний діоксид кремнію 0,5 мг

Стеарат магнію 1,0 мг

Кроскармеллоза натрію 60 мг

27

59403

28

Лактоза хімічно чиста 100мг  
 Лікарська форма В (гранулювання вологим  
 способом)  
 Сполука Прикладу 4 від 0,5мг до  
 4,0мг  
 Колоїдний діоксид кремнію 0,5мг

Стеарат магнію 1,0мг  
 Повідон К-30 5,0мг  
 Натрійкарбоксиметильований  
 крохмаль 5,0мг  
 Мікрокристалічна целюлоза 20мг  
 Лактоза хімічно чиста 100мг



ФІГ. 1