

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107313 A

7(51) C 07 D 491/06
A 61 K 31/435
C 07 D 491/04
A 61 P 1/00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107313
(22) Заявено на 25.11.2002
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 00202180 (32) 22.06.2000 (33) EP

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 6 на 30.06.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
BEERSE (BE)

(72) Изобретател(и):

Kristof Van Emelen,
Marcel Frans De Bruyn, Beerse (BE)
Manuel Jesus Alcazar-Vaca,
Jose Ignacio Andres-Gil,
Francisco Javier Fernandez-Gadea,
Maria Matesanz-Ballesteros,
Jose Manuel Bartolome-Nebreda, Madrid (ES)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

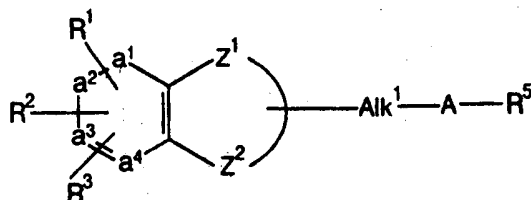
PCT/EP01/06749, 13.06.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO01/98306, 27.12.2001

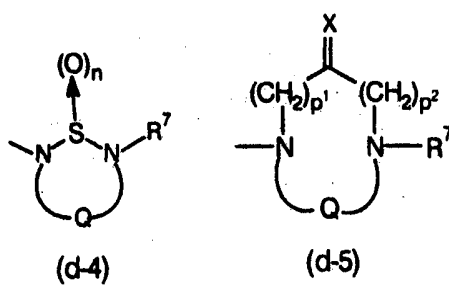
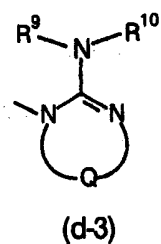
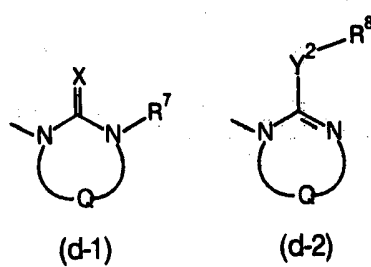
(54) СЪЕДИНЕНИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НАРУШЕНА ФУНДАЛНА РЕЛАКСАЦИЯ

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула



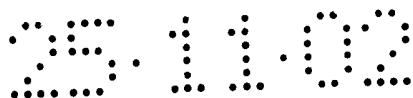
до тяхна стереохимично изомерна форма, до тяхна N-оксидна форма или до тяхна фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол. Във формулата $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ е двувалентен радикал, в който един или два от a^1 до a^4 са азот и останалите от a^1 до a^4 са $-CH=$; $-Z^1-Z^2-$ е двувалентен радикал; $-A-$ е двувалентен радикал с формула $-N(R^6)-Alk^2-$ или 5-, 6- или 7-членен наситен хетероцикъл, съдържащ един или два азотни атома; R^1 , R^2 или R^3 са избрани независимо един от друг от водород, C_{1-6} алкил, хидрокси, хало и други подобни; Alk^1 и Alk^2 са по желание заместен C_{1-6} алкандиил; R^5 е радикал с формула

BG 107313 A



в която n има стойност 1 или 2; p^1 е 0, а p^2 - 1 или 2; или p^1 има стойност 1 или 2, а p^2 е 0; X е кислород, сяра, NR^9 ; Y^2 е кислород или сяра; R^7 е водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил или фенилметил; R^8 е C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил или фенилметил; R^9 е циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкилоксикарбонил или аминокарбонил; R^{10} е водород или C_{1-6} алкил и Q е двувалентен радикал. Изобретението се отнася и до методи за получаване на тези продукти, до състави, които ги съдържат, и до тяхното използване като лекарство, по-специално за лечение на състояния, свързани с нарушена фундална акомодация.

10 претенции



СЪЕДИНЕНИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НАРУШЕНА ФУНДАЛНА РЕЛАКСАЦИЯ

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до нови съединения с формула (I), които влияят върху фундална релаксация. Изобретението се отнася и до методи за получаване на такива съединения, до фармацевтични състави, съдържащи тези съединения, както и до използването на съединенията като лекарство за възстановяване на нарушена фундална акомодация.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

В немски патент DE-2,400,049, публикуван на 18 юли 1974 г., са описани 1-[1-[2-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-2-хидроксиетил]-4-пиперидил-2-4-пиперидил]-2-бензимидазолинони, действащи за понижаване на кръвното налягане.

В европейски патент EP-0,004,358, публикуван на 3 октомври 1979 г., са описани *N*-оксациклоалкилалкилпиперидини, приложими като антидепресанти и психостимуланти.

В европейски патент EP-0,048,218, публикуван на 24 март 1982 г., са описани *N*-оксиди на *N*-оксациклоалкилалкилпиперидини, които имат антидепресивно действие.

В публикувана на 2 септември 1993 г. заявка по РСТ, WO-93/17017, са описани гуанидини, заместени с [(бензодиоксан, бензофуран или бензопиран)алкиламино]алкил като вазоконстриктори, приложими за лечение на състояния, свързани с вазодилатация, като например, мигрена, гроздовидно главоболие и главоболие, свързано с васкуларни смущения.

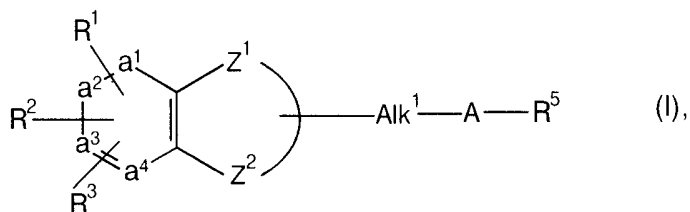
Публикувана на 23 февруари 1995 г. заявка по PCT, WO-95/053837, се отнася до дихидробензопиранпиримидинови производни, които също притежават вазоконстриктивно действие.

В публикувана на 7 август 1997 г. заявка по PCT, WO-97/28157, са описани аминометилхроманови производни като антагонисти α_2 -адренергичен рецептор, приложими за лечението на дегенеративни неврологични състояния.

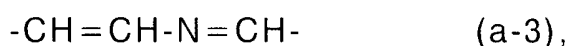
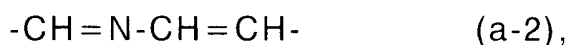
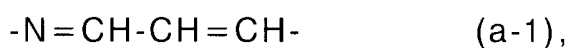
Съединенията съгласно изобретението се различават от цитираните известни съединения структурно, по характера на двувалентния радикал $-a^1=a^2-a^3=a^4-$, по заместителя R^5 и фармакологично, поради факта, че неочаквано тези съединения влияят върху фундална релаксация. Освен това, съединенията съгласно изобретението имат допълнителни полезни фармакологични свойства, тъй като те притежават слабо или изобщо не притежават вазоконстрикторно действие.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретението се отнася до съединения с формула (I)



тяхна стереохимично изомерна форма, тяхна N-оксидна форма, до тяхна фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол или до тяхна кватернерна амониева сол, като $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ е двувалентен радикал с формула



- CH=CH-CH=N- (a-4),
 -N=N-CH=CH- (a-5),
 -N=CH-N=CH- (a-6),
 -N=CH-CH=N- (a-7),
 -CH=N-N=CH- (a-8),
 -CH=N-CH=N- (a-9), или
 -CH=CH-N=N- (a-10);

$-Z^1-Z^2-$ е двувалентен радикал с формула

- $Y^1-CH(R^4)-CH_2-$ (b-1),
 $Y^1-CH(R^4)-O-$ (b-2),
 $Y^1-CH(R^4)-CH_2-O-$ (b-3),
 $Y^1-CH(R^4)-CH_2-S-$ (b-4),
 $Y^1-CH(R^4)-CH_2-NH-$ (b-5),
 $Y^1-CH(R^4)-CH_2-CH_2-$ (b-6),
 $Y^1-CH(R^4)-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-7),
 $Y^1-C(R^4)=CH-$ (b-8),
 $Y^1-C(R^4)=CH-CH_2-$ (b-9),
 $Y^1-CH(R^4)-CH=CH-$ (b-10),
 $Y^1-C(R^4)=CH-CH_2-CH_2-$ (b-11), или
 $Y^1-CH_2-CH(R^4)-$ (b-12),

където, когато е възможно, по желание един или два водородни атома при един и същ или при различен въглероден или азотен атом могат да се заместят с хидрокси, C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилкарбонил или C_{1-6} алкил, по желание заместен с хало, хидрокси, C_{3-6} циклоалкил или фенил;

Y^1 е кислород или сяра;

Alk^1 е C_{1-4} алкилкарбонил, карбонил C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилкарбонил C_{1-4} алкил, карбонил или

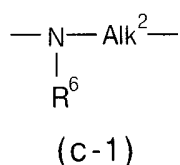
C_{1-6} алкандиил, по желание заместен с хидрокси, хало,

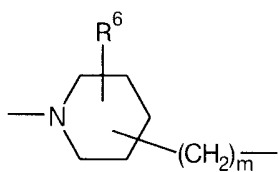
амино, гидроксиC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилокси, гидроксикарбонил, C₁₋₄алкилоксикарбонил, аминокарбонил, моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил, C₁₋₄алкилоксиC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилкарбонилокси, C₁₋₄алкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонилокси, C₁₋₄алкилоксиимино, фенилC₁₋₄алкиламино, C₁₋₄алкилоксикарбонилC₁₋₆алкенил, цианоC₁₋₆алкенил или C₁₋₆циклоалкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонилокси;

R¹, R² и R³ са всеки избран поотделно от водород, C₁₋₆алкил, C₃₋₆алкенил, C₁₋₆алкилокси, гидроксикарбонил, трихалометил, трихалометокси, хало, хидрокси, циано, нитро, amino, C₁₋₆алкилкарбониламино, C₁₋₆алкилоксикарбонил, C₁₋₄алкилкарбонилокси, аминокарбонил, моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминокарбонил, aminoC₁₋₆алкил, моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминоC₁₋₆алкил, C₁₋₄алкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонилокси, или C₃₋₆циклоалкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонилокси;

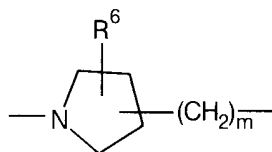
R⁴ е водород, гидроксикарбонил, фенил, аминокарбонил, моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил, C₁₋₄алкилоксиC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилоксикарбонил, N-пиролидинилкарбонил, N-пиперидинилкарбонил, N-хомопиперидинилкарбонил, C₁₋₄алкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонил, C₁₋₄алкилоксикарбонилC₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонилокси, или C₁₋₆алкил, по желание заместен с хидрокси, циано, amino, фенил, моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино, или моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил;

-A- е двувалентен радикал с формула

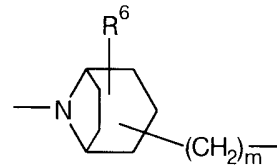




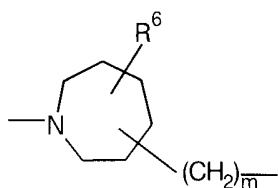
(c-2)



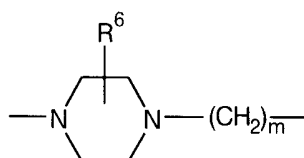
(c-3)



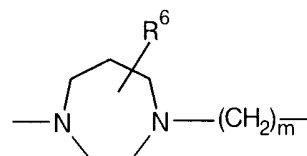
(c-4)



(c-5)



(c-6)



(c-7)

където m е 0 или 1;

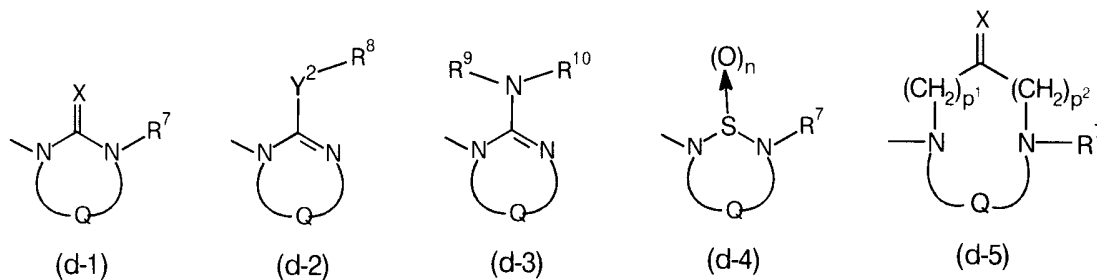
Alk^2 е двувалентен радикал, избран от C_{1-4} алкилкарбонил C_{1-4} -

алкил; фенил; C_{3-6} циклоалкилкарбонилокси C_{1-4} алкилокси-карбонилокси; C_{3-8} циклоалкандиил, по желание заместен с един или повече хало, хидрокси, хидроксикарбонил, хидрокси C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилоксикарбонил, C_{1-4} алкилкарбонилокси C_{1-4} алкилоксикарбонилокси, C_{3-6} циклоалкилкарбонилокси C_{1-4} алкилоксикарбонилокси, фенил; или C_{1-6} алкил, по желание заместен с един или повече хидрокси, хало, amino, хидроксикарбонил, хидрокси C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилоксикарбонил, C_{1-4} алкилкарбонилокси C_{1-4} алкилоксикарбонилокси, C_{3-6} циклоалкил, аминокарбонил, моно-или ди(C_{1-4} алкил) аминокарбонил или C_{1-6} алкил, като този C_{1-6} алкил заедно с въглеродния атом, с който е свързан, може да образува C_{3-6} циклоалкил;

R^6 е водород, C_{1-4} алкил, хало, хидрокси, хидрокси C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, amino C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилоксикарбонил, C_{1-4} алкилкарбонилокси C_{1-4} алкилоксикарбонил, amino, хид-

роксикарбонил, аминокарбонил, моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил, или C₃₋₆циклоалкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонилокси;

R⁵ е радикал с формула



в която n е 1 или 2;

p¹ е 0, а p² е 1 или 2; или p¹ е 1 или 2, а p² е 0;

X е кислород, сяра, NR⁹ или CHNO₂;

Y² е кислород или сяра;

R⁷ е водород, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, фенил или фенилметил;

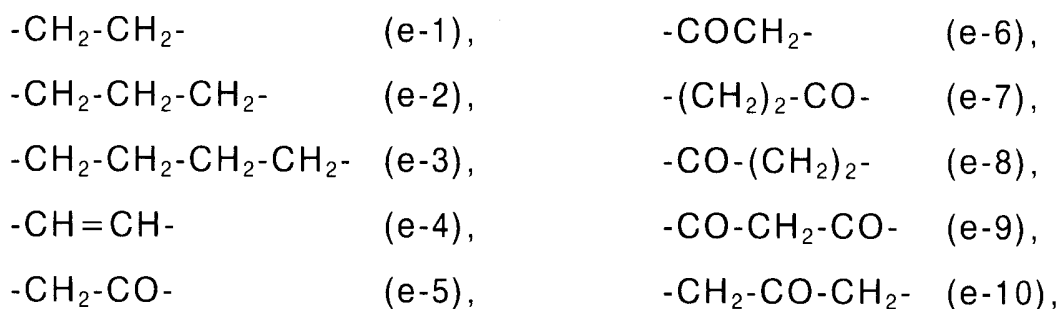
R⁸ е C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, фенил или фенилметил;

R⁹ е циано, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, C₁₋₆алкилоксикарбонил или аминокарбонил;

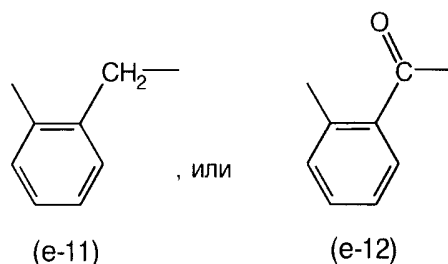
R¹⁰ е водород или C₁₋₆алкил;

или R⁹ и R¹⁰ взети заедно с азотния атом, с който са свързани, могат да образуват пиролидинилова, пиперидинолова, хомопиперидинолова, пиперазинолова или морфолинилова група, по желание заместена с C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкилокси; и

Q е двувалентен радикал с формула



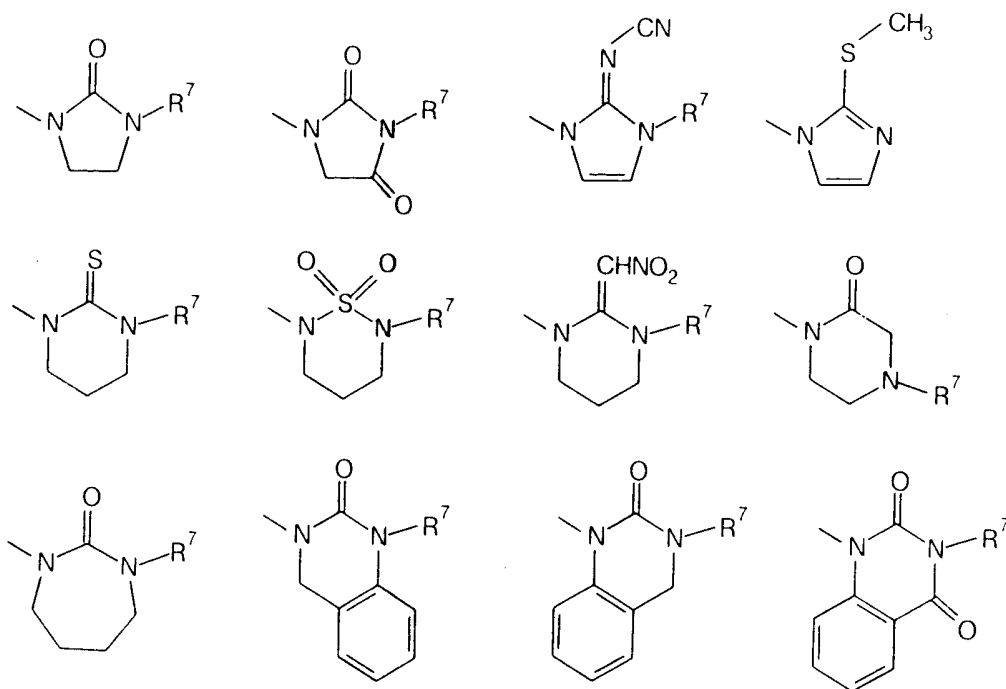
като, по желание, един или два водородни атома при един и същ или при различни въглеродни атоми могат да бъдат заместени с C_{1-4} алкил, хидрокси или фенил, или Q е двувалентен радикал с формула



Както са използвани по-горе в дефинициите, хало е общото понятие за флуоро, хлоро, бромо и йодо; C_{1-4} алкил определя наситени въглеводородни радикали с права или разклонена верига, които имат от 1 до 4 въглеродни атома, като например, метил, етил, пропил, бутил, 1-метилетил, 2-метилпропил и други подобни; за C_{1-6} алкил се има предвид, че включва C_{1-4} алкил и по-висши негови хомолози, които имат 5 или 6 въглеродни атома, като например, 2-метилбутил, пентил, хексил и други подобни; C_{3-6} циклоалкил е общо понятие за циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклохексил; C_{3-6} алкенил се отнася за ненаситени въглеводородни радикали с права и разклонена верига, които имат от 3 до 6 въглеродни атома, като пропенил, бутенил или хексенил; C_{1-2} алкандиил означава метилен или 1,2-етандиил; C_{1-3} алкандиил означава двувалентни въглеводородни радикали с права или разклонена верига, съдържащи от 1 до 3 въглеродни атома, такива като, например, метилен, 1,2-етандиил, 1,3-пропандиил и техните разклонени изомери; C_{1-5} алкандиил означава двувалентни въглеводородни радикали с права или разклонена верига, съдържащи от 1 до 5 въглеродни атома, такива като, например, метилен, 1,2-етандиил, 1,3-про-

пандиил, 1,4-бутандиил, 1,5-пентандиил и техните разклонени изомери; C_{1-6} алкандиил включва C_{1-5} алкандиил и негови по-висши хомолози, които имат 6 въглеродни атома, такива, като например, 1,6-хександиил и подобни. Терминът "CO" се отнася за карбонилна група.

Някои примери за остатъка R^5 са:



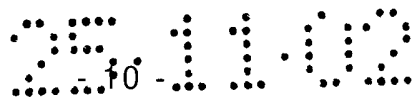
Терминът "стереохимично изомерни форми", както е използван тук, означава всичките възможни изомерни форми, които съединенията с формула (I) могат да притежават. Ако не е споменато или указано друго, химичното наименование на съединенията означава сместа от всички възможни стереохимично изомерни форми, като тези смеси съдържат всички диастереомери и енантиомери на основната молекулна структура. По-специално, стереогенни центрове могат да имат R- или S-конфигурацията; заместители при двувалентни циклични (частично) наситени радикали могат да имат както cis-, така и trans-конфигурация. Съединения, включващи двойни връзки могат да имат E или Z-стереохимия при двойната връзка. Оче-

видно е, че стереохимично изомерни форми на съединенията с формула (I) се имат предвид в обхвата на изобретението.

За фармацевтично приемливите присъединителни с киселина соли, както са споменати по-горе, се има предвид, че съдържат терапевтично активните нетоксични присъединителни с киселина солеви форми, които съединенията с формула (I) са способни да образуват. Фармацевтично приемливите присъединителни с киселина соли могат да се получат лесно чрез обработване на основната форма с подходяща киселина. Подходящите киселини са, например, неорганични киселини, като халогенводородни киселини, например, солна или бромоводородна киселина, сярна, азотна, фосфорна и подобни киселини; или органични киселини, като например, оцетна, пропанова, гликолова, млечна, пирогроздена, оксалова (т.е., етандионова), малонова, янтарна (т.е., бутандионова киселина), малеинова, фумарова, малонова, винена, лимонена, метансулфонова, етансулфонова, бензенсулфонова, р-толуенсулфонова, цикламена, салицилова, р-аминосалицилова, памоена и подобни киселини.

И обратно, споменатите солеви форми могат да се превърнат чрез обработване с подходяща основа в свободната основна форма.

Като кватернерни амониеви соли на съединения с формула (I), както са използвани тук, се означават, такива съединения с формула (I), които се образуват чрез взаимодействие между основен азот в съединение с формула (I) и подходящо кватернизиращо средство, такова като, например, по желание заместен алкилхалид, арилхалид или арилалкилхалид, като например, метилиодид или бензилиодид. Могат да се използват и други реагенти с лесно отцепващи се групи, такива



като алкилтрифлуорометансулфонати, алкилметансулфонати и алкилови р-толуенсулфонати. Кватернерно амониевата сол има положително зареден азот. Фармацевтично приемливи противоположно заредени йони са хлоро, бромо, йодо, трифлуороацетат и ацетат. Такъв йон може да се получи с помощта на колони с йонообменна смола.

В термина “присъединителна сол”, както е използван по-горе, се включват и солватите, които съединенията с формула (I), както и техните соли, са способни да образуват. Такива солвати са, например, хидрати, алкохолати и други подобни.

За *N*-оксидните форми на съединенията с формула (I), които могат да се получат по известни за целта методи, се има предвид, че включват такива съединения с формула (I), в които азотният атом е окислен до *N*-оксида.

Абсолютната стереохимична конфигурация на някои съединения с формула (I) и на междинните съединения, използвани в тяхното получаване, не е определена експериментално. В тези случаи, стереохимично изомерната форма, която е първоначално изолирана, се означава като “А”, а втората – като “В”, без по-нататък да се споменава действителната стереохимична конфигурация. Независимо от това, споменатите изомерни форми “А” и “В” могат да се охарактеризират недвусмислено чрез, например, тяхното оптично въртене, в случай, че “А” и “В” имат енантиомерна връзка. Специалистът в областта е в състояние да определи абсолютната конфигурация на такива съединения, като използва известни за целта методи, например, рентгенова дифракция.

Първа група съединения са такива съединения с формула (I), в които двувалентният радикал $-Z^1-Z^2-$ е с формула (b-1), (b-2), (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7), (b-8), (b-9), (b-10) или (b-11).

От съединенията с формула (I) представляват интерес тези, към които е приложено едно от следващите ограничения:

a) двувалентния радикал $-Z^1-Z^2-$ е с формула (b-1) или (b-2); или

b) двувалентният радикал $-Z^1-Z^2-$ е с формула (b-2), (b-3), (b-4) или (b-5); и по-специално двувалентният радикал $-Z^1-Z^2-$ е с формула (b-2) или (b-3); или

c) двувалентният радикал $-Z^1-Z^2-$ е с формула (b-3);

d) двувалентният радикал $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ е с формула (a-1), (a-2) или (a-4); и по-специално, $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ е с формула (a-1);

e) двувалентният радикал $-A-$ е с формула (c-1) или (c-2);

f) R^1 , R^2 и R^3 са избрани поотделно от водород, C_{1-6} алкил, хидрокси или хало;

g) R^4 е водород;

h) Alk^1 е C_{1-2} алкандиил, по желание заместен с хидрокси и по-специално Alk^1 е $-CH_2-$;

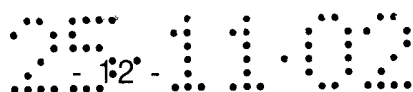
i) Alk^2 е C_{1-3} алкандиил, по желание заместен с хидрокси, по-специално, Alk^2 е $-(CH_2)_3-$ или $-CH_2-CHON-CH_2-$; и/или

j) R^6 е водород или фенилметил.

Характерни съединения с формула (I) са такива съединения с формула (I), в които двувалентният радикал $-Z^1-Z^2-$ е с формула $-O-CH_2-CH_2-O-$, а двувалентният радикал $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ е с формула (a-1).

Други характерни съединения с формула (I) са такива, в които двувалентният радикал $-Z^1-Z^2-$ е с формула $-O-CH_2-O-$, а двувалентният радикал $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ е с формула (a-1).

Предпочитани съединения са такива съединения с формула (I), в които R^5 е радикал с формула (d-1), където X е кислород, R^7 е водород, а Q е (e-2).



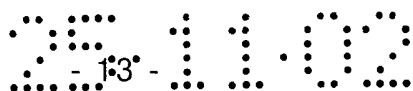
Особено предпочитани съединения са такива съединения с формула (I), в които двувалентният радикал $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ е с формула (a-1), (a-2) или (a-4); двувалентният радикал $-Z^1-Z^2-$ е с формула (b-1), (b-2) или (b-4), като R^4 е водород; Alk^1 е $-CH_2-$; двувалентният радикал $-A-$ е с формула (c-1) или (c-2); и R^5 е радикал с формула (d-1), където X е кислород, R^7 е водород, а Q е (e-1), (e-2), (e-5) или (e-7).

Други особено предпочитани съединения са такива съединения с формула (I), в които двувалентният радикал $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ е с формула (a-1), (a-2) или (a-4); двувалентният радикал $-Z^1-Z^2-$ е с формула (b-1), (b-2) или (b-4), като R^4 е водород; Alk^1 е $-CH_2-$; двувалентният радикал $-A-$ е с формула (c-2), като R^6 е хидроксиметил; и R^5 е радикал с формула (d-1), където X е кислород, R^7 е водород, а Q е (e-1), (e-2), (e-5) или (e-7).

Други особено предпочитани съединения са такива съединения с формула (I), в които двувалентният радикал $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ е с формула (a-1), (a-2) или (a-4); двувалентният радикал $-Z^1-Z^2-$ е с формула (b-1), (b-2) или (b-4), като R^4 е водород; Alk^1 е $-CH_2-$; двувалентният радикал $-A-$ е с формула $-CH_2-CHON-CH_2-$; и R^5 е радикал с формула (d-1), където X е кислород, R^7 е водород, а Q е (e-1), (e-2), (e-5) или (e-7).

Най-голям интерес представляват такива съединения с формула (I), в които двувалентният радикал $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ е с формула (a-1); двувалентният радикал $-Z^1-Z^2-$ е с формула (b-3), като Y^1 е O и R^4 е водород; двувалентният радикал Alk^1 е $-CH_2-$; двувалентният радикал $-A-$ е с формула (c-2), като m е цялото число 0; и R^5 е радикал с формула (d-1), където двувалентният радикал Q е с формула (e-1) или (e-2).

Други съединения, представляващи изключителен интерес, са такива съединения с формула (I), в които двувален-



тният радикал $-a^1 = a^2 - a^3 = a^4$ е с формула (a-1); двувалентният радикал $-Z^1 - Z^2$ е с формула (b-3), като Y^1 е O и R^4 е водород; двувалентният радикал Alk^1 е $-CH_2-$; двувалентният радикал $-A$ е с формула (c-1), като Alk^2 е $(CH_2)_3-$; и R^5 е радикал с формула (d-1), където двувалентният радикал Q е с формула (e-5) или (e-7).

Предпочитани съединения са

1-[1-[(2,3-дихидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]-4-пиперидинил]-2-имидазолидинон;

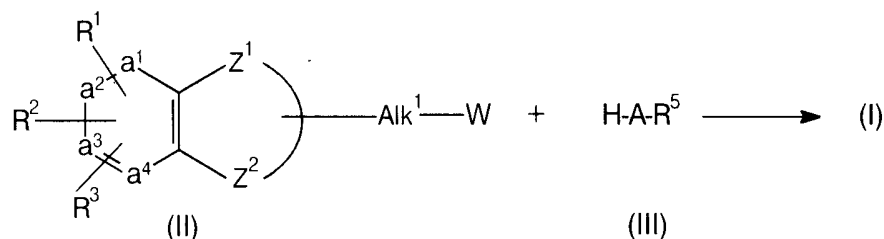
1-[1-[(2,3-дихидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]-4-пиперидинил]тетрахидро-2(1H)-пиримидинон;

1-[3-[(2,3-дихидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]амино]пропил]дихидро-2,4(1H,3H)-пиримидиндион; и

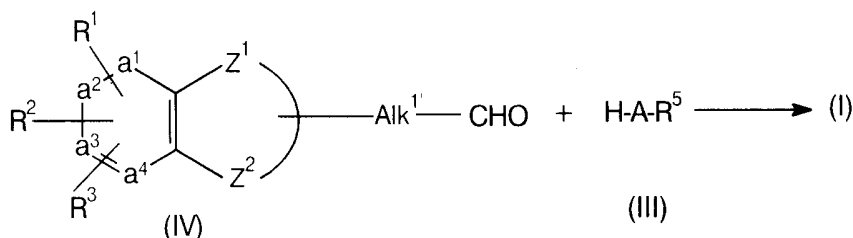
1-[3-[(2,3-дихидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]амино]пропил]-2,4-имидазолидиндион, тяхна фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол, стереохимично изомерна форма или N-оксидна форма. По-специално, се предпочитат (S)-стереоизомерите на горните четири съединения.

Съединенията съгласно изобретението могат, най-общо, да се получат чрез алкилиране на междинно съединение с формула (III) с междинно съединение с формула (II), в която W е подходяща отцепваща се група, такава като, например, хало, например, флуоро, хлоро, бромо, йодо или в някои случаи W може да бъде също сулфонилокси група, като метансулфонилокси, бензенсулфонилокси, трифлуорометансулфонилокси и други подобни реактивни отцепващи се групи. Реакцията може да протече в инертен за реакцията разтворител, такъв като, например, ацетонитрил или тетраhydroфуран и по желание, в присъствието на подходяща основа, като например, натриев карбонат, калиев карбонат, калциев оксид или триетиламин.

Разбъркване може да повиши скоростта на реакцията. Реакцията може да се осъществи лесно при температура в границите между стайна температура и температурата на кипене на реакционната смес и по желание, реакцията може да се осъществи в автоклав при повишено налягане.



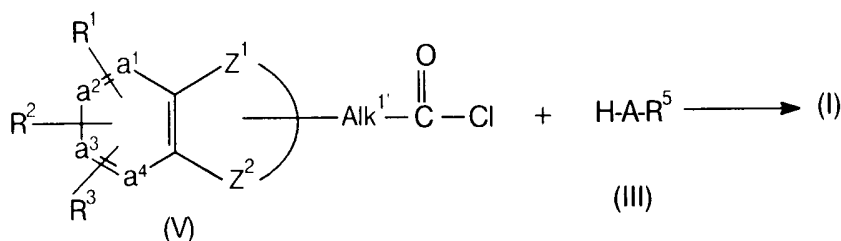
Съединения с формула (I) могат да се получат също чрез редукционно алкилиране на междинно съединение с формула (IV), в която Alk^1 представлява директна връзка или C_{1-5} алкандиил, като се следват известните методи за редукционно алкилиране с междинно съединение с формула (III).



Споменатото редукционно алкилиране може да се проведе в инертен за реакцията разтворител, такъв, като например, дихлорометан, етанол, толуен или смес от тях и в присъствието на редуктор, като например, борохидрид, например, натриев борохидрид, натриев цианоборохидрид или триацетоксиборохидрид. За удобство, може да се използва водород като редуктор, в комбинация с подходящ катализатор, като например, паладий върху въглен, родий върху въглен, или платина върху въглен. В случай, че се използва водород като редуктор, е предимство добавянето на дехидратиращо средство към реакционната смес, като например, алуминиев трет.-бу-

токсид. За да се предотврати нежеланото допълнително хидрогениране на някои функционални групи в реагентите и в реакционните продукти, може да бъде предимство добавянето в реакционната смес на подходяща отрова за катализатора, например, тиофен или хинолин-сяра. За да се ускори реакцията, може да се повиши температурата в границите между стайна температура и температурата на кипене на реакционната смес и по желание, да се повиши налягането на водородния газ.

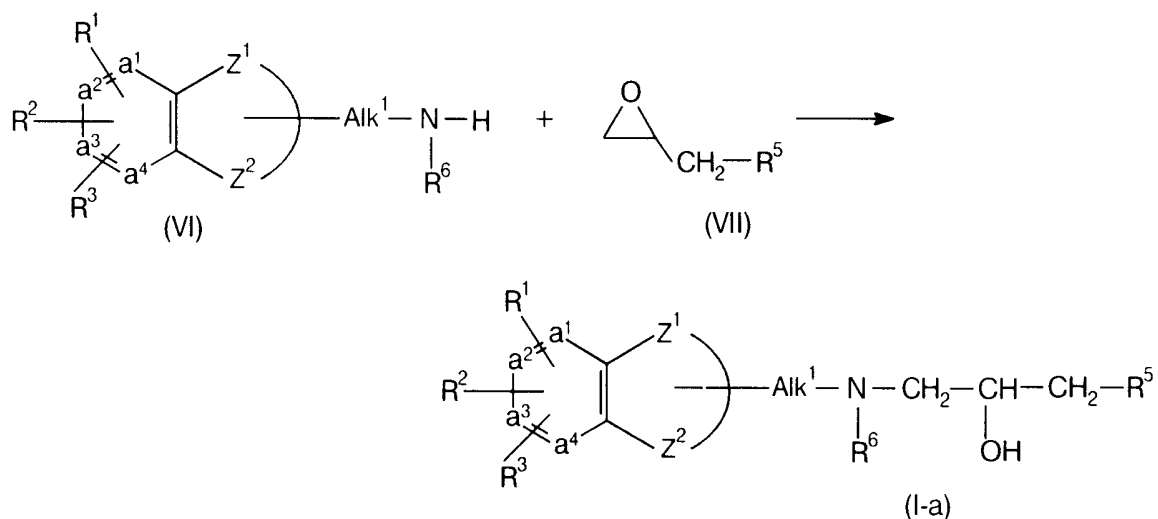
Алтернативно, съединения с формула (I) могат да се получат също чрез взаимодействие на киселинен хлорид с формула (V), в която $\text{Alk}^{1'}$ означава C_{1-5} алкандиил или директна връзка, с междинно съединение с формула (III) при подходящи реакционни условия.



Споменатата реакция може да се осъществи при условия на хидрогениране с водороден газ в присъствието на подходящ катализатор, такъв като например, паладий върху въглен, родий върху въглен, или платина върху въглен, в подходящ разтворител, като например, етилацетат и в присъствието на магнезиев оксид. За да се предотврати нежеланото допълнително хидрогениране на някои функционални групи в реагентите и в реакционните продукти, може да бъде предимство добавянето в реакционната смес на подходяща отрова за катализатора, например, тиофен или хинолин-сяра. За да се ускори реакцията, може да се повиши температурата в границите

между стайна температура и температурата на кипене на реакционната смес и по желание, да се повиши налягането на водородния газ.

Съединения с формула (I-a), определени като съединения с формула (I), в които двувалентният радикал -A- представлява $-NR^6-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, могат да се получат чрез взаимодействие на междинни съединения с формула (VI) с междинни съединения с формула (VII) в инертен за реакцията разтворител, като метанол и по желание, в присъствието на неорганична основа, такава като натриев карбонат.



Съединенията с формула (I) могат по-нататък да се получат чрез превръщане на съединения с формула (I) едно в друго съгласно известни реакции за превръщане на групи. Така например, съединения с формула (I), в които R⁶ е фенилметил, могат да се превърнат в съответните съединения с формула (I), в които R⁶ е водород чрез известни методи за дебензилизиране. Това дебензилизиране може да се осъществи като се следват известни методи, като каталитично хидрогениране с използване на подходящи катализатори, като например, платина върху въглен, паладий върху въглен, в подходящи разтворители, като метанол, етанол, 2-пропанол, диетилетер, тетра-

хидрофуран и други подобни. Освен това, съединения с формула (I), в които R⁶ е водород, могат да се алкилират по известни методи, като например, редукиционно *N*-алкилиране с подходящ алдехид или кетон.

Съединенията с формула (I) могат да се превърнат и в съответните *N*-оксидни форми като се следват известните методи за превръщане на тривалентен азот в негова *N*-оксидна форма. Споменатата *N*-окислителна реакция може по принцип да се осъществи чрез взаимодействие на изходния продукт с формула (I) с подходящ органичен или неорганичен пероксид. Подходящи неорганични пероксиди са, например, водороден пероксид, алкалометални пероксиди или пероксиди на алкалоземни метали, например, натриев пероксид, калиев пероксид; подходящи органични пероксиди са, например, бензенкарбопероксоена киселина или бензенкарбопероксоена киселина, заместена с хало, например, 3-хлоробензенкарбопероксоена киселина, пероксоалканоени киселини, като пероксооцетна киселина, алкилхидропероксиди, като трет.-бутил хидропероксид. Подходящи разтворители са, например, вода, нисши алканоли, като етанол и други подобни, въглеводороди, като толуен, кетони, като 2-бутанон, халогенирани въглеводороди, като дихлорометан и смеси от тези разтворители.

Някои от изходните вещества и някои от междинните съединения са известни съединения и се предлагат на пазара или могат да се получат по конвенционални реакционни методи, които са принципно известни. Така например, някои междинни съединения с формула (III) могат да се получат както е описано в Примери A.4 и A.5 на публикувана заявка за патент по PCT WO-99/29687.

Съединения с формула (I) и някои от междинните съединения могат да имат един или повече стереогенни центъра в техните структури, представени с R или S конфигурация, като например въглеродният атом, с който е свързан заместителя R^4 и въглеродният атом, свързан с остатъка $-Alk^1-A-R^5$.

Съединенията с формула (I), получени по гореописаните методи, могат да бъдат синтезирани под формата на рацемични смеси на енантиомери, които могат да се разделят един от друг като се следват известните методи за разделяне. Рацемичните съединения с формула (I) могат да се превърнат в съответните диастереомерни солеви форми чрез реакция с подходяща хирална киселина. Споменатите диастереомерни солеви форми след това се разделят, например, чрез селективна или фракционна кристализация и енантиомерите се освобождават оттам с основа. Алтернативен начин за разделяне на енантиомерните форми на съединенията с формула (I) е течна хроматография с използване на хирална неподвижна фаза. Чистите стереохимично изомерни форми могат да се получат също от съответните чисти стереохимично изомерни форми на подходящите изходни вещества, при условие, че реакцията протече стереоспецифично. За предпочитане, ако се желае специфичен стереоизомер, споменатото съединение ще се синтезира по стереоспецифични методи за получаване. При тези методи, използването на енантиомерно чисти изходни вещества е предимство.

Съединенията с формула (I), техните N-оксидни форми, фармацевтично приемливите им соли и стереоизомерните им форми притежават подходяща способност за фундална релаксация, което е доказано във фармакологичния пример C-1, с

теста "Стомашен тонус, измерен с електронен баростат, у кучета в съзнание".

Освен това, съединенията съгласно изобретението имат допълнителни полезни фармакологични свойства, тъй като те имат слабо или нямат вазоконстрикторно действие, както може да бъде демонстрирано с фармакологичния пример С-2 "Вазоконстрикторно действие върху базиларна артерия". Вазоконстрикторното действие може да предизвика странични ефекти, такива като коронарни ефекти, които могат да провокират гръдна болка. Допълнително, съединенията съгласно изобретението имат други ценни фармакокинетични свойства, тъй като те имат бързо настъпване и кратка продължителност на действието, в отсъствие на CYP₄₅₀ 2D6 или 3A4 медиран метаболизъм.

При консумирането на храна фундусът, т.е., проксималната част на стомаха, релаксира и изпълнява функция на "резервоар". За болни, които имат нарушена или влошена релаксация на фундуса при поемане на храна, е доказано, че са свръхчувствителни към стомашно разширение и проявяват симптоми на диспепсия. Ето защо, се предполага, че съединения, които са способни да нормализират или възстановят нарушена фундална акомодация, са приложими за облекчаване на болни, страдащи от симптоми на диспепсия.

От гледна точка на способността на съединенията съгласно изобретението да релаксират фундуса, въпросните съединения са приложими за лечение на смущения или състояния, свързани с нарушена, затруднена или влошена акомодация на фундуса, като например, диспепсия, бързо насищане, метеоризъм и анорексия.

Диспепсията е описана като нарушение на подвижността. Симптомите могат да бъдат предизвикани от забавено стомашно изпразване или от влошена релаксация на фундуса при поемане на храна. Топлокръвни животни, включително хора (най-общо наричани тук пациенти или болни), страдащи от диспептични симптоми в резултат на забавено изпразване на стомаха, обикновено имат нормална фундална релаксация и могат да бъдат освободени от техните диспептични симптоми чрез прилагане на прокинетично средство, такова, като например, цисаприд. Болните могат да имат диспептични симптоми без да имат смущения в стомашното изпразване. Техните диспептични симптоми могат да се дължат на прекалено свит фундус или на свръхчувствителност, дължаща се на намалена разтегливост и на ненормална адаптивна фундална релаксация. Прекалено свитият фундус е в резултат на намалената разтегливост на стомаха. "Разтегливостта на стомаха" може да се изрази като съотношението между обема на стомаха и налягането, упражнено от стомашната стена. Разтегливостта на стомаха е свързана със стомашния тонус, който се дължи на тоничното съкращение на мускулни влакна на проксималния стомах. Тази проксимална част на стомаха, чрез упражняване на регулирано тонично съкращение (стомашен тонус), реализира резервоарната функция на стомаха.

Болни, страдащи от от бързо засищане, не могат да завършат нормално хранене, тъй като те се чувстват заситени преди да имат възможност да завършат нормалното хранене. Обикновено, когато някой започва да се храни, стомахът му ще проявява адаптивна релаксация, т.е., стомахът се отпуска, за да приеме погълнатата храна. Тази адаптивна релаксация

25.11.02

не е възможна, когато разтегливостта на стомаха е затруднена вследствие на влошена релаксация на фундуса.

От гледна точка на приложимостта на съединенията с формула (I), следва, че изобретението осигурява и метод за лечение на топлокръвни животни, включително хора (най-общо наричани тук болни), страдащи от нарушена, затруднена или влошена акомодация на фундуса към поемането на храна. Следователно, предложен е метод за облекчаване на болни, страдащи от състояния, такива като например, диспепсия, бързо насищане, подуване и анорексия.

Оттук, предложено е използването на съединение с формула (I) като лекарство и по-специално, използването на съединение с формула (I) за производство на лекарство за лечение на състояния, включващи нарушена, затруднена или влошена акомодация на фундуса към поемането на храна. Имат се предвид както профилактичното третиране, така и терапевтичното третиране.

Симптомите на влошена фундална релаксация могат да възникнат в резултат на приемане на химични вещества, като например инхибитори на селективно серотониново повторно усвояване (SSRI's), такива като флуоксетин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам и серталиин.

За да се получат фармацевтичните състави съгласно изобретението, ефективно количество от конкретното съединение, в присъединителна с основа или с киселина солева форма, като активен ингредиент, се смесва в интимна смес с фармацевтично приемлив носител, който може да бъде в много разнообразни форми, в зависимост от желаната форма на прилагания препарат. Тези фармацевтични състави е желателно да бъдат в неделима дозирана форма, подходяща, за предпочитане, за

орално или ректално прилагане или чрез парентерално инжектиране. Така например, при получаване на съставите в орална дозирана форма, може да се използва всяка от обичайните фармацевтични среди, като например, вода, гликоли, масла, алкохоли и други подобни, в случай на течни орални препарати, като суспензии, сиропи, елексири и разтвори; или твърди носители, като нишестета, захари, каолин, смазващи вещества, свързващи вещества, дезинтегратори и други подобни, в случай на прахове, хапчета, капсули и таблетки. Поради лесното им прилагане, таблетките и капсулите представляват най-предпочитаната орална стандартна дозирана форма, като в този случай използването на твърди фармацевтични носители е очевидно. За парентерални състави, носителят, обикновено, съдържа стерилна вода, поне по-голямата част от него е стерилна вода, като могат да се включат и други ingredienti, като например, такива за подпомагане на разтворимостта. Могат да се получат инжекционни разтвори, чиито носител съдържа, например, физиологичен разтвор, глюкозен разтвор или смес от физиологичен и глюкозен разтвор. Могат да се приготвят и инжекционни суспензии, като в този случай могат да се използват подходящи течни носители, суспендиращи средства и други подобни. В съставите, подходящи за перкутанно приложение, носителят, по желание, съдържа подобряващо проникването средство и/или подходящо овлажняващо средство, по желание, комбинирано с малки количества подходящи добавки с различен характер, които добавки не причиняват значимо увреждане на кожата. Тези добавки могат да улеснят прилагането към кожата и/или да бъдат полезни при приготвянето на желаните състави. Тези състави могат да се прилагат по различни начини, например, като

трансдермален пластир, като "spot-on", като мазило. Присъединителните с киселина соли на съединения с формула (I), поради тяхната повишена водоразтворимост в сравнение със съответната основна форма, са явно по-подходящи за получаването на водни състави.

Особено благоприятно е да се формулират гореспоменатите фармацевтични състави в стандартна дозирана форма, за да се улесни прилагането и да се унифицира дозирането. Терминът "стандартна дозирана форма", както е използван в описанието и в претенциите, се отнася до отделни физични единици, подходящи за използване като неделими дози, като всяка единица съдържа предварително определено количество активен ингредиент, изчислено така, че да осигури желаният терапевтичен ефект, заедно с необходимия фармацевтичен носител. Примери за такива дозирани стандартни форми са таблетките (включително с делителна черта или покрити таблетки), капсули, хапчета, пакетчета с прах, нишестени капсули, инжекционни разтвори или суспензии, чаени лъжички, супени лъжици и други подобни и техни отделни мултиплицирани форми.

За орално приложение, фармацевтичните състави могат да бъдат под формата на твърди дозирани форми, като например, таблетки (както само за преглъщане, така и за дъвкане), капсули или желатинови капсули, получени по обичайните методи с фармацевтично приемливи ексципиенти, като свързващи вещества (например, прежелатинизирано царевично нишесте, поливинилпиролон или хидроксипропилметилцелулоза); пълнители (например, лактоза, микрокристална целулоза или калциев фосфат); смазващи вещества, като магнезиев стеарат, талк или силициев оксид); дезинтегратори (например,

царевично нишесте или натриев нишестен гликолат); или овлажнители (например, натриев лаурилсулфат). Таблетките могат да бъдат покрити по известни методи.

Течните препарати за орално приложение могат да бъдат под формата на, например, разтвори, сиропи или суспензии, или те могат да бъдат като сух продукт за разтваряне с вода или друг подходящ разтворител преди употреба. Такива течни препарати могат да бъдат приготвени по общоприетите методи, по желание с фармацевтично приемливи добавки, като суспендиращи средства (например, сорбитолов сироп, метилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза или хидрогенирани ядивни мазнини); емулгатори (например, лецитин или акация); неводни разтворители (например, бадемово масло, маслени естери или етилов алкохол); и консерванти (като метилов или пропилов р-хидроксibenзоат или сорбинова киселина).

Фармацевтично приемливите подсладители включват, за предпочитане, поне един силен подсладител, като захарин, натриев или калциев захарин, аспартам, ацесулфам, калиев, натриев цикламат, алитам, дихидрохалконов подсладител, монелин, стевиозид или сукралоза (4,1'.6'-трихлоро-4,1',6'-тридеоксигалактозахароза), за предпочитане, захарин, натриев или калциев захарин и по желание такъв разтворител като сорбитол, манитол, фруктоза, захароза, малтоза, изомалц, глюкоза, хидрогениран глюкозен сироп, ксилитол, карамил или мед.

Удобно е силните подсладители да се използват в ниски концентрации. Така например, в случай на използване на натриев захарин, концентрацията може да бъде в границите от 0.04% до 0.1% (т./об.). Като силни фармацевтично приемливи вкусови добавки могат да се използват карамелено-шоколадова вкусова добавка, свежа ментова добавка, добавка

Fantasy и други подобни. Всяка вкусова добавка може да се съдържа в крайния състав в концентрация в границите от 0.05% до 1% (т./об.). Преимуществено се използват комбинации от споменатите силни вкусови добавки. За предпочитане, се използва такава вкусова добавка, която не претърпява никакво изменение или загуба на вкус и цвят при киселинни условия на формулирането.

Съединенията съгласно изобретението могат да бъдат формулирани като препарати с депо (продължително) действие. Такива продължително действащи форми могат да се прилагат чрез имплантиране (например, субкутанно или интрамускулно) или чрез интрамускулно инжектиране. Така, например, съединенията могат да се формулират с подходящи полимерни или хидрофобни материали (например, като емулсия в приемливо масло) или с йонообменни смоли, или като умерено разтворими производни, като например, умерено разтворима сол.

Съединенията съгласно изобретението могат да се формулират за парентерално приложение чрез инжектиране, подходящо е интравенозно, интрамускулно или субкутанно инжектиране, например, чрез болусно инжектиране или чрез непрекъснатата интравенозна инфузия. Формите за инжектиране могат да бъдат като стандартна дозирана форма, например в ампули или в контейнери за многократна доза, с добавен консервант. Съставите могат да бъдат под формата на суспензии, разтвори или емулсии в маслени или водни носители и могат да съдържат средства, подпомагащи формулирането, такива като изотонизиращи, суспендиращи, стабилизиращи и/или диспергиращи средства. Алтернативно, активният ингредиент може да бъде в прахообразна форма за разтваряне преди

употреба с подходящ разтворител, като например, стерилна вода без пироген.

Съединенията съгласно изобретението могат да бъдат формулирани в състави за ректално приложение, като супозитории или задържащи клизми, например съдържащи обичайни супозиторийни основи, като какаово масло или други глицериди.

За интраназално приложение, съставите съгласно изобретението могат да се използват, например, като течен спрей, като прах или под формата на капки.

Съставите съгласно изобретението могат да включват, по желание, добавки против образуване на газове, като симетикон, алфа-D-галактозидаза и други подобни.

Най-общо се има предвид терапевтично ефективното количество да бъде от 0.001 mg/kg до около 2 mg/kg телесно тегло, за предпочитане от около 0.02 mg/kg до около 0.5 mg/kg телесно тегло. Методът за лечение може да включва прилагане на активното вещество по схема от два до четири приема дневно.

ОПИТНА ЧАСТ

В процедурите, описани тук, по-долу, са използвани следните съкращения: "АЦН" означава ацетонитрил, а "ДХМ" означава дихлорометан.

За някои химикали са използвани химичните формули, като например, CH_2Cl_2 за дихлорометан, CH_3OH за метанол, NH_3 за амоняк, HCl за солна киселина и NaOH за натриев хидроксид.

В случаите на стереохимично изомерна форма, тази, която е изолирана първа е означена като "А", втората като "В",

третата като "С" и четвъртата като "D", без да се споменава допълнително действителната стереохимична конфигурация.

А. Получаване на междинните съединения

Пример А.1

Метансулфонилхлорид (0.012 mol) в ДХМ (6 ml) се накапва към смес, охладена на ледена баня, от 2,3-дихидро-1,4-диоксино[2,3-b]пиридин-3-метанол (0.008 mol) и триетиламин (0.016 mol) в ДХМ (26 ml) и сместа се разбърква при 5°C в продължение на 1 час. Сместа се филтрува, филтратът се промива с вода и се екстрахира. Органичният слой се суши, филтрува се и се изпарява до сухо. Продуктът се използва без допълнително пречистване, като се получават 2.17 g (\pm)-2,3-дихидро-1,4-диоксино[2,3-b]пиридин-3-метанолметансулфонат (естер) (междинно съединение 1).

Пример А.2

а) Смес от 2,3-дихидро-3-[(фенилметокси)метил]-1,4-диоксино[2,3-b]пиридин (0.0638 mol) в CH_3OH (250 ml) се хидрогенира с паладий върху въглен (10%, 2 g) като катализатор. След поглъщане на водорода (1 еквивалент), катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява. Тази фракция се пречиства чрез ВЕТХ (високоэффективна течна хроматография) (елуент: етанол/метанол 60/40; колона Chiralpak AD 20 μm). Събират се две фракции и разтворителят се изпарява, като се получават 4.06 g (S)-2,3-дихидро-1,4-диоксино[2,3-b]пиридин-3-метанол (междинно съединение 2-a) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.33^\circ$; $c = 25.34 \text{ mg}/5 \text{ ml}$ в метанол) и 3.81 g (R)- 2,3-дихидро-1,4-диоксино[2,3-b]пиридин-3-метанол (междинно съединение 2-b) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.74^\circ$; $c = 22.60 \text{ mg}/5 \text{ ml}$ в метанол).

б) Смес от междинно съединение (2-а) (0.023 mol) и триетиламин (0.046 mol) в ДХМ (40 ml) се разбъркна при 0°C. Накапва се смес от метансулфонилхлорид (0.035 mol) в ДХМ (10 ml). Сместа се разбърква на ледена баня 2 часа и след това се промива с вода/натриев хлорид. Органичният слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът (масло) се втвърдява в DIPE. Утайката се филтрува и се суши, като се получават 5 g от (S)-2,3-дихидро-1,4-диоксино[2,3-b]пиридин-3-метанолметансулфонат (естер) (междинно съединение 3). ($[\alpha]_D^{20} = -27.89^\circ$; $c = 25.10 \text{ mg}/5 \text{ ml}$ в метанол; т.т. 136°C).

Пример А.3

а) Реакция под азотна атмосфера. NaN 60% (0.4725 mol) се разбърква в ДМФ (225 ml). Добавя се на порции 2,3-пириндиол (0.225 mol) и сместа се разбърква 30 минути при стайна температура. Реакционната смес се охлажда с баня лед-вода и се накапва 1,1-дихлоро-2-метокси-2-оксо-етил (1.125 mol). Получената реакционна смес се разбърква 5 часа при 95°C и след това при стайна температура една нощ. Охладената сурова реакционна смес се обработва с вода, филтрува се през Celite и се екстрахира с етилацетат. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент : ДХМ). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 4.13 g (\pm)-метил 1,3-диоксо[4,5-b]пиридин-2-карбоксилат (междинно съединение 4).

б) Реакция под азотна атмосфера. Разтвор на междинно съединение (4) (0.042 mol) в ТХФ (48 ml) се накапва към LiAlH_4

(1M в ТХФ) (0.0466 mol) и се охлажда с баня лед-вода. Получената реакционна смес се разбърква 1 час при стайна температура. Реакционната смес се обработва внимателно с 10% разтвор на NH_4Cl и последният се разрежда с вода и етилацетат. Реакционната смес се филтрува през Celite и филтратът се екстрахира. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се промива с ДХМ, филтрува се и се суши, като се получават 2.78 g (\pm)-1,3-диоксо-ло[4,5-b]пиридин-2-метанол (междинно съединение 5).

с) Разтвор на междинно съединение (5) (0.018 mol) и триетиламин (0.036 mol) в ДХМ (80 ml) се разбърква и се охлажда с баня лед-вода. Накапва се метансулфонилхлорид (0.027 mol) и получената реакционна смес се разбърква 1 час при охлаждане на ледена баня. Суровата реакционна смес се промива с вода и със солна луга, след което се екстрахира. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява, като се получават 4.2 g (\pm)-1,3-диоксо-ло[4,5-b]пиридин-2-метанол метансулфонат (естер)(междинно съединение 6).

Пример А.4

а) Реакция под азотна атмосфера. 2-пропен-1-ол (0.002 mol) се накапва към смес от NaNH 60% (0.002 mol) в ДМЕ (5 ml). Сместа се разбърква при стайна температура 15 минути. Накапва се разтвор на 3-(метоксиметокси)-4-хлоропиридин (0.0017 mol) в ДМЕ (5 ml). Получената реакционна смес се разбърква при температурата на кипене една нощ. Сместа се промива с вода и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши, филтрува се и се изпарява до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с отворена колона (елуент : хексан/етилацетат 3/2; метиленхлорид/2-пропанон 90/10; мети-

ленхлорид/метанол 96/4). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 0.18 g 3-(метоксиметокси)-4-(2-пропенилокси)пиридин (междинно съединение 7).

b) Накапва се бром (0.00092 mol) към разтвор на междинно съединение (7) (0.00092 mol) в ДХМ (2 ml). Реакционната смес се разбърква при стайна температура 15 минути. Сместа се излива в наситен разтвор на NaHCO_3 с няколко капки 10%-ен разтвор на натриев сулфат. Тази смес се екстрахира. Органичният слой се суши над натриев сулфат, филтрува се и се изпарява до сухо, като се получават 0.32 g (\pm)-4-(2,3-дибромпропокси)-3-(метоксиметокси)пиридин (междинно съединение 8).

c) Смес от междинно съединение (8) (0.0248 mol), HCl (35.42 ml) и етанол (40 ml) се разбърква при стайна температура една нощ. Реакционната смес се концентрира вакуумно. Концентратът се охлажда с баня лед-вода. Сместа се неутрализира с наситен разтвор на натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши, филтрува се и се изпарява до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с отворена колона (елуент : метиленхлорид; метиленхлорид/метанол (98/2, 96/4 и 90/10). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 4.27 g (\pm)-4-(2,3-дибромпропокси)-3-пиридинол (междинно съединение 9).

d) Разтвор на междинно съединение (9) (0.0097 mol) в етанол (50 ml) се разбърква и се нагрива при температурата на кипене една нощ. Добавя се натриев бикарбонат (0.0097 mol) и получената реакционна смес се разбърква при температурата на кипене една нощ. Разтворителят се изпарява. Оста-

тъкът се промива с вода и се екстрахира с ДХМ. Органичният слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с отворена колона (елуент : хексан/етилацетат 3/2)). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 1.51 g (\pm)-3-(бромометил)-2,3-дихидро-1,4-диоксино[2,3-с]пиридин (междинно съединение 10).

Пример А.5

а) Смес от 2,2-диметил-1,3-пропандиамин (0.22 mol) и 2-пропеннитрил (0.22 mol) в етанол (250 ml) се разбърква една нощ при стайна температура. Разтворителят се изпарява. Смес от 2,2-диметил-1,3-пропандиамин (0.28 mol) и 2-пропеннитрил (0.28 mol) в етанол (250 ml) се разбърква 1 час при стайна температура. Разтворителят се изпарява. Остатъците се събират. Тази фракция се пречиства чрез дестилация, като се получават 27.2 g 3-[(3-амино-2,2-диметилпропил)амино]-пропаннитрил (междинно съединение 11).

б) Смес от междинно съединение (11) (0.16 mol) и 1,1'-карбонилбис-1*H*-имидазол (0.16 mol) в ТХФ (500 ml) се разбърква и се нагрява при температурата на кипене една нощ. Утайката се филтрува и се суши, като се получават 26.7 g хексахидро-5,5-диметил-2-оксо-1-пиримидинпропаннитрил (междинно съединение 12, т.т. 190°C).

с) Смес от междинно съединение (12) (0.12 mol) в метанол/амоняк (400 ml) се хидрогенира с Раней-никел (3.0 g) като катализатор. След потлъщане на водорода (2 еквивалента), катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява, като се получават 21.2 g 1-(3-аминопропил)тетрахидро-5,5-диметил-2(1*H*)-пиримидинон (междинно съединение 13).

Пример А.6

а) Смес от 4-амино-1-(фенилметил)-4-пиперидинметанол (0.0182 mol) и 2-пропеннитрил (0.0304 mol) в етанол (80 ml) се разбърква и се нагрива при температурата на кипене два дни. Добавя се 2-пропеннитрил (2 ml). Сместа се разбърква и се нагрива при температурата на кипене 5 часа. Добавя се отново 2-пропеннитрил (2 ml). Сместа се разбърква и се нагрива при температурата на кипене една нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства върху силикагел върху стъклен филтър (елуент: метиленхлорид/метанол/амоняк 95/5). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получава 3-[[4-(хидроксиметил)-1-(фенилметил)-4-пиперидинил]амино]-пропаннитрил (междинно съединение 14).

б) Смес от междинно съединение (14) (0.0159 mol) в метанол, наситен с амоняк (150 ml), се хидрогенира при 14°C с Раней-никел (1/2 лъжица) като катализатор. След поглъщане на водород (2 еквивалента), катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява, като се получават 3.8 g 4-[(3-аминопропил)амино]-1-(фенилметил)-4-пиперидинметанол (междинно съединение 15).

в) 1,1'-карбонилбис-1*H*-имидазол (0.0149 mol) се добавя към смес от междинно съединение (15) (0.0137 mol) в ТНФ (40 ml). Сместа се разбърква при стайна температура една нощ. Утайката се филтрува, кристализира от АЦН, филтрува се, промива се с АЦН и DIPE и след това се суши, като се получават 2.05 g тетраhydro-1-[4-(хидрокси-метил)-1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2(1*H*)-пиримидинон (междинно съединение 16, т.т. 210°C).

г) Смес от междинно съединение (16) (0.0059 mol) в метанол (100 ml) се хидрогенира с паладий върху въглерод (1g) ка-

то катализатор. След поглъщане на водород (1 еквивалент), катализаторът се филтрува, филтратът се изпарява и кристализира от АЦН, като се получават 0.6 g тетраhydro-1-[4-(хидроксиметил)-4-пиперидинил]-2-(1*H*)-пиримидинон (междинно съединение 17, т.т. 162°C).

Пример А.7

Реакционен разтвор на 1-(2-пропенил)-2,4-имидазолидиндион (0.036 mol) и 3-хлоро-бензенкарбопероксоена киселина (0.043 mol, 70.75%) се разбърква при стайна температура в продължение на 2 часа. Добавя се воден разтвор на бисулфит и сместа се разбърква 10 минути. Добавя се натриев карбонат и сместа се екстрахира с ДХМ. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява, като се получават 5 g (\pm)-1-(оксиранилметил)-2,4-имидазолидиндион (междинно съединение 18).

Пример А.8

а) Реакцията протича в поток от азот. Смес от 2-хлоро-3-пиридинол хидрохлорид (1:1) (1.760 mol) в ДМФ (1000 ml) се на капва в продължение на 30 минути към смес от NaN 60% (1.934 mol) в ДМФ (1200 ml) (температура под 27°C). Реакционната смес се разбърква 30 минути. Към нея се на капва (хлорометил)-оксиран (3.530 mol) в ДМФ (1200 ml) в продължение на 30 минути. Реакционната смес се разбърква 9 часа при температура 60°C. Сместа се охлажда. На капва се вода на ледена баня. Сместа се екстрахира с ДХМ. Органичният слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Към остатъка се добавя петролев етер, след което се декантира 3 пъти. Тази фракция се събира с аналогично получени фракции и се пре-

чиства чрез ВЕТХ върху силикагел (елуент: хексан/етилацетат (50/50)). Събират се желаните фракции и разтворителят се изпарява, като се получават 635 g 2-хлоро-3-(оксиранилметокси)-пиридин (междинно съединение 19).

b) Смес от ТХФ (915 ml), бензенметанол (2.96 mol) и натриев хидроксид (2.36 mol) се разбърква при стайна температура 30 минути (необходимо е охлаждане, за да се поддържа температурата под 25°C). Добавя се междинно съединение (19). Реакционната смес се разбърква при стайна температура 4 дни. Накапва се вода (необходимо е охлаждане) и сместа се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се събира с аналогично получена фракция, след което се пречиства чрез ВЕТХ върху силикагел (елуент: хексан/етилацетат (60/40)). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 38% 1-[(2-хлоро-3-пиридинил)окси]-3-[(3Z)-3,5-хексаденилокси]-2-пропанол.

c) Смес от междинно съединение (20) (0.034 mol) и реагент на Lawesson (0.051 mol) в толуен (750 ml) се разбърква и се нагрива при температурата на кипене 16 часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: метиленхлорид/2-пропанон (100/0; 90/10)). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез флашхроматография върху силикагел (елуент: хексан/2-пропанон (95/5; 90/10)). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 2.3 g 2,3-дихидро-3-[(фенилметокси)метил]-[1,4]оксатиино[3,2-b]пиридин (междинно съединение 21).

d) Смес от междинно съединение (21) (0.00732 mol) и FeCl_3 (2.37 g) в ДХМ (100 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 16 часа. Добавя се FeCl_3 (2.37 g) и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на още 16 часа. Реакционната смес се алкализира с амониев хидроксид (наситен) и се филтрува през Celite. Органичният слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса колона върху силикагел (елуент: метиленхлорид/2-пропанон (95/5)). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 0.93 g 2,3-дихидро-[1,4]оксатиино[3,2-b]пиридин-3-метанол (междинно съединение 22).

e) Метансулфонилхлорид (0.0076 mol) се добавя бавно към смес от междинно съединение (22) (0.0051 mol) и триетиламин (0.0102 mol) в ДХМ (50 ml) при 0°C . Сместа се разбърква при 0°C в продължение на 2 часа. Добавя се вода. Органичният слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява, като се получават 1.16 g 2,3-дихидро-[1,4]оксатиино[3,2-b]пиридин-3-метанол, метансулфонат (междинно съединение 23).

Пример А.9

a) Смес от NaN 60% (0.051 mol) в ТХФ (20 ml) се разбърква при 0°C . Накапва се разтвор на 3-хидрокси-2-пиридинкарбоксалдехид (0.034 mol) в ТХФ (75 ml) при 0°C . Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1 час. Добавя се на порции разтвор на 2-(диетоксифосфинил)-2-пропенова киселина, етилов естер (0.041 mol) в ТХФ (75 ml) при 0°C . Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 24 часа, след което се разбърква и се нагрява при температурата на кипене 3 часа и

след това отново се разбърква при стайна температура в продължение на 24 часа. Добавя се 10%-ен воден разтвор на амониев хлорид и сместа се екстрахира с ДХМ. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел. Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 0.56 g 2*H*-пирано[3,2-*b*]пиридин-3-карбоксилна киселина, етилов естер (междинно съединение 24).

b) Разтвор на междинно съединение (24) (0.0032 mol) в метанол (сух) (2 ml) и ТХФ (сух) (16 ml) се разбърква 5 часа при стайна температура. Добавя се 10% разтвор на амониев хлорид и сместа се екстрахира с ДХМ. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява, като се получават 0.45 g 2*H*-пирано[3,2-*b*]пиридин-3-метанол (междинно съединение 25).

c) Смес от междинно съединение (25) (0.0027 mol) в метанол (20 ml) се хидрогенира в продължение на 24 часа при стайна температура с паладий върху въглерод (0.04 g) като катализатор. След поглъщане на водород (1 еквивалент), катализаторът се отфилтрува и филтратът се изпарява, като се получават 0.35 g 3,4-дихидро-2*H*-пирано[3,2-*b*]пиридин-3-метанол (междинно съединение 26).

d) Разтвор на междинно съединение (26) (0.002 mol) в ДХМ (10 ml) се разбърква при 0°C. Добавят се триетиламин (0.0024 mol) и метансулфонилхлорид (0.0024 mol) при 0°C и получената реакционна смес се разбърква при стайна температура в продължение на 3 часа. Добавя се наситен воден разтвор на NaHCO₃. Органичният слой се отделя, суши се, филтрува се и разтворителят се изпарява, като се получават

0.49 g 3,4-дихидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-3-метанол, метан-сулфонат (естер) (междинно съединение 27).

Пример А.10

а) Към разтвор на 2-хлоро-3-пиридинамин (0.0465 mol) в ТХФ (45 ml) при -78°C , под азотен поток, се накапва литиев диизопропиламин (0.0513 mol, 2 M). Сместа се оставя да се затопли до 0°C и се разбърква 1 час, след което се охлажда до -78°C . Добавя се йодометан (0.0582 mol) и реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура, след което се разбърква 16 часа. Добавя се наситен разтвор на амониев хлорид и сместа се екстрахира с етилацетат. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: хексан/етилацетат 80/20). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 5.91 g 2-хлоро-N-метил-3-пиридинамин (междинно съединение 28).

б) Към разтвор на междинно съединение (28) (0.031 mol) в ТХФ (50 ml), под азотен поток, при -78°C , бавно се добавя литиев диизопропиламин (0.062 mol, 2 M). Реакционната смес се охлажда до 0°C и се разбърква 1 час. След охлаждане, отново до -78°C , се добавя разтвор на [(фенилметокси)метил]-оксиран (0.034 mol) в ТХФ (40 ml) и сместа се оставя да се затопли до стайна температура, след което се разбърква 16 часа. Добавя се наситен разтвор на амониев хлорид и сместа се екстрахира с етилацетат. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: хексан/етилацетат 50/50). Фракциите на продукта се съ-

бират и разтворителят се изпарява, като се получават 7.81 g 1-[(2-хлоро-3-пиридинил)метиламино]-3-(фенилметокси)-2-пропанол (междинно съединение 29).

с) Към суспензия на NaH 60% (0.081 mol) в ДМЕ (250 ml), се накапва разтвор на междинно съединение (29) (0.023 mol) в ДМЕ (250 ml). Реакционната смес се разбърква и се нагрива при температурата на кипене 16 часа. След охлаждане, сместа се поема във вода/етилацетат. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: хексан/етилацетат 95/5). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 5.82 g 1-[(2-хлоро-3-пиридинил)метиламино]-3-(фенилметокси)-2-пропанол (междинно съединение 30).

d) Смес от междинно съединение (30) (0.0018 mol) и FeCl₃ (0.036 mol) в ДХМ (500 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 16 часа. Добавя се FeCl₃ (0.018 mol) и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на още 6 часа. Добавя се отново допълнително количество FeCl₃ (0.018 mol) и сместа се разбърква 16 часа. Реакционната смес се алкализира с наситен разтвор на амониев хлорид и получената утайка се филтрува през дикалит. Отделеният органичен слой се екстрахира с наситен разтвор на амониев хлорид, суши се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: метиленхлорид/(метанол/амоняк) 95/5). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства отново чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: етилацетат/(метанол/амоняк) 98/2; 95/5), Желаните фракции

се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 2.1 g 2,3-дихидро-1-метил-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3-метанол (междинно съединение 31).

е) Към разтвор на междинно съединение (31) (0.0111 mol) и триетиламин (0.0222 mol) в ДХМ (200 ml), при 0°C, се накапва метансулфонилхлорид (0.0166 mol). Реакционната смес се разбърква при 0°C в продължение на 1 час, след което се добавя вода. Отделеният органичен слой се екстрахира със солна луга, суши се, филтрува се и разтворителят се изпарява, като се получават 2.85 g 2,3-дихидро-1-метил-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]-оксазин-3-метанол, метансулфонат (естер) (междинно съединение 32).

Пример А.11

а) Разтвор на 3-хлоро-бензенкарбопероксонова киселина (0.087 mol) в трихлорометан (125 ml) се накапва към разтвор на 2,3-дихидро-1,4-диоксино[2,3-*b*]пиридин-3-метанол метансулфонатен естер (0.0217 mol) в трихлорометан (125 ml) и тази смес се разбърква при стайна температура една нощ. Добавят се 50 ml метанол и 12.47 g K_2CO_3 и сместа се разбърква 30 минути. След това се филтрува и твърдото вещество се промива със смес от ДХМ и метанол (90/10). Филтратът се изпарява до сухо и остатъкът се пречиства чрез хроматография с отворена колона върху силикагел (елуент: метиленхлорид/(метанол/амоняк) 96/4, 95/5 и 90/10). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 3.62 g 2,3-дихидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-3-метанол, метансулфонат (естер) (междинно съединение 33).

б) Смес от междинно съединение (33) (0.0138 mol) и фосфорен оксихлорид (0.0699 mol) се разбърква 3 часа при 100°C.

Суровата реакционна смес се изпарява до сухо. Охладеният остатък внимателно се обработва с вода и след това се неутрализира с натриев карбонат. Сместа се екстрахира с ДХМ. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и се изпарява до сухо, като се получават 3.17 g 6-хлоро-2,3-дихидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-метанол, метансулфонат (естер) (междинно съединение 34).

Пример А.12

а) Накапва се бром (0.009 mol) към разтвор на 2,3-дихидро-1,4-диоксино[2,3-b]пиридин-3-метанол (0.009 mol) в ДХМ (100 ml) и наситен разтвор на натриев карбонат (50 ml), при разбъркване при стайна температура. Реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. Добавя се още бром (0.009 mol) и реакционната смес се разбърква в продължение на още 3 дни при стайна температура. Добавят се няколко капки натриев сулфит и сместа се разбърква 15 минути. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол 100/0; 98/2). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 0.9 g 7-бромо-2,3-дихидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-метанол, метансулфонат (естер) (междинно съединение 35).

б) Накапва се метансулфонилхлорид (0.0054 mol) към смес от междинно съединение (35) (0.0036 mol) и триетиламин (0.0072 mol) в ДХМ (50 ml), сместа се разбърква при 0°C. Реакционната смес се разбърква в продължение на 30 минути при 0°C и след това се екстрахира с вода. Органичният слой се отделя, суши се, филтрува се и разтворителят се изпарява.

като се получават 1.07 g 7-бромо-2,3-дихидро-[1,4]диоксино-[2,3-b]пиридин-3-метанол, метансулфонат (естер) (междинно съединение 36).

Пример А.13

а) Хлоро-(1,1-диметилетил)диметил-силан (0.020 mol) се накапва към разтвор на междинно съединение (38) (0.010 mol) и 1*H*-имидазол (0.020 mol) в ДМФ (100 ml) и реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се поема във вода/етилацетат. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: хексан/етилацетат 90/100). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 2.4 g 7-бромо-3-[[[(1,1-диметилетил)диметилсиллил]окси]метил]2,3-дихидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин (междинно съединение 37).

б) Реакция под азотна атмосфера. Разтвор на междинно съединение (37) (0.00194 mol) в ТХФ се охлажда до -78°C . BuLi (0.00214 mol, 2.5 M) се накапва и сместа се разбърква 75 минути при -78°C . След това се добавя йодометан (0.0214 mol) и реакционната смес се разбърква 45 минути. Добавя се наситен воден разтвор на амониев хлорид и сместа се оставя да се затопли до стайна температура. Тази смес се екстрахира с етилацетат. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез флаш колонна хроматография върху силикагел (елуент: хексан/етилацетат 80/20). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 0.24 g 3-

[[[(1,1-диметилетил)диметилсиллил]окси]метил]-2,3-дихидро-7-метил-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин (междинно съединение 38).

с) Реакция под азотна атмосфера. TBAF, 1M/ТХФ (0.00122 mol) се добавя към разтвор на междинно съединение (41) (0.00081 mol) в ТХФ, безводен, (5 ml), разбърква се при стайна температура. Реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа и се добавя вода. Тази смес се екстрахира с етил-ацетат. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява, като се получават 0.147 g 2,3-дихидро-7-метил-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-метанол (междинно съединение 39).

d) Метансулфонилхлорид (0.00103 mol) се добавя към смес от междинно съединение (39) (0.00081 mol) и триетиламин (0.0019 mol) в ДХМ и сместа се разбърква при 0°C. Реакционната смес се разбърква 30 минути при 0°C. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява, като се получават 0.208 g 2,3-дихидро-7-метил-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-метанол, метансулфонат (естер) (междинно съединение 40).

Пример А.14

а) Към разтвор на междинно съединение (2-а) (0.03 mol) в ДХМ (50 ml) и наситен натриев карбонат (50 ml) се накапва бром (0.09 ml) и реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа при стайна температура. След това се добавя разтвор на натриев сулфит (10%) и сместа се разбърква 5 минути при стайна температура, след което се неутрализира с наситен разтвор на натриев карбонат. Водният слой се екстрахира с ДХМ и отделените събрани органични слоеве се сушат, филтруват се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се

пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: метиленхлорид/(метанол/амоняк наситен) 95/5). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез ВЕТХ върху силикагел (елуент: метиленхлорид/(метанол/амоняк наситен 97/3). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 2.7 g (S)-7-бромо-2,3-дихидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-метанол (междинно съединение 41) и 0.26 g 8-бромо-2,3-дихидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-метанол (междинно съединение 42).

б) Към смес от междинно съединение (42) (0.0014 mol) и триетиламин (0.0028 mol) в ДХМ (5 ml), се добавя бавно, при стаина температура метансулфонилхлорид (0.0021 mol). Реакционната смес се разбърква в продължение на 16 часа при стаина температура и се екстрахира с вода. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява, като се получават 0.42 g (S)-8-бромо-2,3-дихидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-метанол, метансулфонат (естер) (междинно съединение 43).

Пример А.15

а) Разтвор на диетилов естер на диазендикарбоксилна киселина (0.1572 mol) в ТХФ (163 ml) се накапва към смес от 4-хлоро-3-пиридинол (0.1429 mol), 2-пропен-1-ол (0.1572 mol) и трифенилфосфин (0.1572 mol) в ТХФ (276 ml) и сместа се охлажда с баня лед-вода, под азотен поток. Получената смес се разбърква в продължение на 15 минути на баня лед-вода и след това една нощ при стаина температура. Сместа се концентрира под вакуум и остатъкът се промива с наситен разтвор на натриев карбонат. Сместа се екстрахира с ДХМ и от-

деленият органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява до сухо. Остатъкът се обработва с DIPE и полученото твърдо вещество се филтрува и изхвърля. Филтратът се изпарява до сухо и остатъкът се обработва с диетилетер и образуваното твърдо вещество се филтрува и изхвърля отново. Филтратът се изпарява до сухо и остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: дихлорметан/2-пропанон 99/1; 98/2). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 7.9 g 4-хлоро-3-(2-пропенилокси)-пиридин (междинно съединение 44).

b) Към смес от NaN 60% (0.11 mol) в ДМЕ (170 ml), под азотен поток, се накапва бензенметанол (0.0698 mol) и сместа се разбърква в продължение на 30 минути при стайна температура. След това, се накапва разтвор на междинно съединение (44) (0.046 mol) в ДМЕ (170 ml) и получената смес се разбърква и нагрява при температурата на кипене една нощ. Охладената реакционна смес се промива с вода и се екстрахира с етил-ацетат. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с отворена колона върху силикагел (елуент: дихлорметан/2-пропанон/метанол 100/0/0; 96/4/0; 96/0/4; 90/0/10). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 6.2 g 4-(фенилметокси)-3-(2-пропенилокси)-пиридин (междинно съединение 45).

c) Към разтвор на междинно съединение (45) (0.0256 mol) в ДХМ (64 ml), се накапва бром (0.0256 mol) и сместа се разбърква при стайна температура 30 минути. Реакционната смес се промива с наситен разтвор на натриев бикарбонат и няколко капки 10%-ен разтвор на натриев сулфит и след това се

екстрахира. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с отворена колона (елуент: дихлорометан/метанол 100/0; 99/1, 98/2). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 6.68 g 3-(2,3-дибромопропокси)-4-(фенилметокси)-пиридин (междинно съединение 46).

d) Към разтвор на междинно съединение (46) (0.0166 mol) в ДХМ (270 ml) се добавя на порции FeCl_3 (0.033 mol) и сместа се разбърква при стайна температура една нощ. Реакционната смес се обработва с наситен разтвор на амониев хлорид и с разреден разтвор на калиево-натриев тартарат и след това се филтрува през Celite. Разтворителят се изпарява до сухо и остатъкът се обработва с метанол, след което се филтрува. Филтратът се изпарява до сухо и остатъкът се обработва с 2,3-дихидроксипропандионска киселина, монокалиева-мононатриева сол (1 g) в етанол и се нагрива при температурата на кипене 18 часа. Охладената реакционна смес се филтрува през Celite и филтратът се изпарява до сухо. Остатъкът се промива с вода и се екстрахира с ДХМ. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява до сухо. Остатъкът се пречиства чрез флаш колона хроматография върху силикагел (елуент: етилацетат/(метанол/амоняк) 96/4). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 0.52 g 2-(бромометил)-2,3-дихидро-[1,4]дихидроксино-[2,3-с]пиридин (междинно съединение 47).

Пример А.16

a) 5-бромо-пиримидин (0.063 mol) бавно се добавя към 2-пропен-1-ол (4.03 mol) при 0°C и тази смес се разбърква при

стайна температура 1 час. След това се добавя NaN 60% (0.126 mol) и реакционната смес се разбърква и се нагрива при температурата на кипене 48 часа. Добавя се вода и сместа се екстрахира с етилацетат. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: хексан/етилацетат 50/50). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 2.3 g 5-(2-пропенилокси)-пиримидин (междинно съединение 48).

б) Към разтвор на междинно съединение (48) (0.0169 mol) в ДХМ (250 ml) бавно се добавя бром (0.0186 mol) и реакционната смес се разбърква при стайна температура 1 час. Разтворителят се екстрахира с наситен разтвор на натриев карбонат и няколко капки 10% разтвор на натриев сулфит. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: хексан/етилацетат 66/33; 50/50). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 3.85 g 3-(2,3-дибромпропокси)-пиридин (междинно съединение 49).

с) Към разтвор на междинно съединение (49) (0.0123 mol) и сярна киселина (0.0135 mol) във вода (5 ml), се накапва $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$ 35% (0.0246 mol) и реакционната смес се разбърква при стайна температура 16 часа. Сместа се екстрахира с етилацетат. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: етилацетат/(метанол/амоняк) 95/5. Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 2.83 g 5-

(2,3-дибромопропокси)-4(3*H*)-пиримидинон (междинно съединение 51).

d) Смес от междинно съединение (50) (0.0091 mol) и NaHCO_3 (0.0113 mol) в етанол (100 ml) се разбърква и се нагръва при температурата на кипене 16 часа. Реакционната смес се оставя да се охлади до стайна температура и разтворителят се изпарява. Остатъкът се поема във вода и етилацетат. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: хексан/етилацетат 66/33; 50/50). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 1.1 g 7-(бромометил)-6,7-дихидро-[1,4]диоксино[2,3-d]пиримидин (междинно съединение 51).

Пример A.17

a) Реакция под аргонов поток. Смес от 1-амино-3-добензиламинопропан (0.195 mol) в етанол (225 ml) се разбърква при стайна температура. Етилпропеноат (0.2 mol) се излива в сместа и реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: метилхлорид/хексан/метанол 50/45/5). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 27 g N-[3-[бис(фенилметил)амино]пропил]- β -аланин, етилов естер (междинно съединение 52).

b) Междинно съединение (52) се разбърква в етанол (150 ml). Сместа се подкиселява с HCl/2-пропанол (\pm 60 ml) и вода (2 ml). Сместа се разбърква 15 минути. Разтворителят се изпарява при 60°C. Към остатъка се добавя етанол. Разтворителят

се изпарява. Към остатъка се добавя смес от етанол във вода (70:30; 200 ml) и сместа се разбърква, след което се затопля слабо до пълно разтваряне. Киселият разтвор се добавя на капки (в продължение на 30 минути, под аргон) към разтвор на KOCN (0.100 mol) в смес от метанол и вода (70:30; 100 ml), разбърква се при стайна температура, като pH се движи от ± 8 до ± 6). Реакционната смес се разбърква в продължение на 19 часа при стайна температура. Добавя се допълнително количество KOCN (0.32 g) и реакционната смес се разбърква 90 минути при стайна температура. Още KOCN се добавя (0.9 g) и реакционната смес се разбърква при стайна температура 75 минути, след това 6 дни при 95°C. Реакционната смес се охлажда. Накапва се концентрирана солна киселина (20 ml). Реакционната смес се разбърква 20 минути при температура 95°C, след което престоява една нощ при стайна температура. Утайката се филтрува и филтратът се разбърква и се охлажда за 3 часа на ледена баня. Получената утайка се филтрува, суши се, като се получават 19.6 g 1-[3-[бис(фенилметил)амино]пропил]-дихидро-2,4(1*H*,3*H*)-пиримидиндион (междинно съединение 53).

с) Смес от междинно съединение (53) (0.010 mol) в метанол (150 ml) се хидрогенира при 50°C с паладий върху въглерод (10%, 1 g) като катализатор. След поглъщане на водород (2 еквивалента), катализаторът се филтрува, а филтратът се изпарява. Добавя се толуен и сместа се превръща в азеотропна на ротационен изпарител. Остатъкът се суши два дни под слаб азотен поток. Добавя се толуен и сместа се превръща в азеотропна на ротационен изпарител. Остатъкът се разбърква в ДХМ (50 ml). Добавя се NaOCH₃ (0.504 g) и реакционната смес се разбърква 1 час под азот. Добавя се още метанол (25 ml) и сместа се разбърква 30 минути. Утайката се филтрува и

филтратът се изпарява вакуумно, като се получават 1.54 g 1-(3-аминопропил)дихидро-2,4-(1*H*,3*H*)-пиримидиндион (междинно съединение 54).

Б. Получаване на крайните съединения

Пример В.1

Смес от междинно съединение (1) (0.00815 mol), 1-(3-аминопропил)тетрахидро-2(1*H*)-пиримидинон (0.00815 mol) и CaO (0.022 mol) в (26.5 ml) се разбърква при 100°C една нощ в апарат на Пар. Излишният CaO се отфилтрува. Филтратът се изпарява до сухо. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с отворена колона върху силикагел (елуент 1: метиленхлорид/метанол 90/10 и елуент 2: метиленхлорид/(метанол/амоняк) 96/4). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства отново чрез ВЕТХ върху силикагел (елуент: метиленхлорид/(метанол/амоняк) 93/7). Чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът кристализира от DIPE. Утайката се филтрува и се суши, като се получават 0.88 g (\pm)-1-[3-[[[(2,3-дихидро-1,4-диоксино[2,3-*b*]-пиридин-3-ил)метил]амино]пропил]тетрахидро-2(1*H*)пиримидинон (съединение 1).

Пример В.2

Смес от междинно съединение (6) (0.0092 mol) и междинно съединение (13) (0.0183 mol) се разбърква при 100°C в продължение на 2 часа. Суровата реакционна смес се пречиства чрез хроматография с отворена колона върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол 90/10). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се промива с DIPE, след което се суши, като се получават 1.48 g (\pm)-1-[3-

[(1,3-диоксоло[4,5-*b*]пиридин-2-илметил)амино]пропил]тетра-
хидро-5,5-диметил-2(1*H*)-пиримидинон (съединение 10).

Пример В.3

Смес от 2-(бромометил)-3,4-дихидро-2*H*-пирано[2,3-*b*]пиридин (0.007 mol) и 1-(3-аминопропил)тетрахидро-2(1*H*)-пиримидинон (0.014 mol) се разбърква при 100°C в продължение на 2 часа. Суровата реакционна смес се обработва с ДХМ и полученото твърдо вещество се филтрува и изхвърля. Филтратът се изпарява и остатъкът се пречиства чрез хроматография с отворена колона върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол 84/16, метиленхлорид/(метанол/амоняк) 90/10). Най-чистите фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в етанол и се превръща в сол на етандионова киселина (1:1), след което се филтрува и прекристализира от етанол, като се получават 0.45 g (±)-1-[3-[[[(3,4-дихидро-2*H*-пирано[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил]амино]пропил]тетрахидро-2(1*H*)-пиримидинон етандиоат(съединение 9).

Пример В.4

Смес от 2,3-дихидро-*N*-(фенилметил)-1,4-диоксино[2,3-*b*]пиридин-3-метанамин (0.0059 mol) и междинно съединение (18) (0.00497 mol) в метанол (30 ml) се разбърква и се нагрива при температурата на кипене една нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с къса отворена колона върху силикагел (елуент: метиленхлорид/2-пропанон 96/4, 90/10 и 80/20), след това метиленхлорид/метанол 96/4 и 90/10). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 1.29 g (±)-1-[3-[[[(2,3-дихидро-1,4-

диоксино-[2,3-b]пиридин-3-ил)метил](фенилметил)амино]-2-
хидроксипропил]-2,4-имидазолидиндион (съединение 12).

Пример В.5

Разтвор на съединение (12) (0.0031 mol) в метанол (40 ml) се хидрогенира в апарат на Пар при 50°C с паладий върху въглерод (10%, 0.13 g), като катализатор. След поглъщане на водород (1 еквивалент), катализаторът се отфилтрува и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез ВЕТХ върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол/амоняк) градиент от 90/10 до 92.5/7.5). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 0.3 g 1-[3-[[2,3-дихидро-1,4-диоксино-[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]амино]-2-хидроксипропил]-2,4-имидазолидиндион (съединение 13).

Пример В.6

Към съединение (44) (0.0012 mol) в етанол се добавя калиев хидроксид (0.0022 mol) в етанол. Реакционната смес се разбърква 4 часа при температура 50°C, а след това една нощ при стайна температура. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез ВЕТХ върху RP BDS (Hyperprep C18 (100 Å, 8 µm; елуент: H₂O/CH₃CN (0 min) 100/0, (24 min) 67/37, (24.01-32 min) 0/100). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 0.050 g от съединение (50).

Пример В.7

Реакция под азотна атмосфера. Съединение (R268652) (0.0037 mol) се разбърква в ТХФ и се охлажда на баня лед-вода. Добавя се литиев борохидрид (0.0074 mol); 3.7 ml от 2 M разтвор в ТХФ) и реакционната смес се разбърква 1 час при

стайна температура. Сместа се разбърква и се нагрива при температурата на кипене 5 часа, след това се разбърква още два дни при стайна температура, след това се разбърква и се нагрива при температурата на кипене една нощ и накрая се охлажда до стайна температура. Добавя се още литиев борохидрид (0.0074 mol) и реакционната смес се разбърква и се нагрива при температурата на кипене една нощ, след което се охлажда до стайна температура. Добавя се вода. Сместа се алкализира с 50% NaOH, а след това органичният разтворител (ТХФ) се изпарива. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол 95/5). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарива. Остатъкът се поема в малко количество АЦН, затопля се до пълно разтваряне, след което се охлажда с баня лед-вода и получената утайка се отфилтрува, промива се и се суши, като се получават 0.7 g от съединение (51).

Пример В.8

Разтвор на мета-хлоропербензоена киселина (0.0027 mol) в хлороформ (34 ml) се накапва към разтвор на съединение (14) (0.0024 mol) в хлороформ (8 ml), който се охлажда до -50°C . Сместа се разбърква един час при -50°C до -20°C . След това се добавят метанол и калиев карбонат. Получената смес се разбърква при стайна температура 30 минути и след това се отфилтрува. Твърдото вещество се промива с метиленхлорид/метанол (80/20) и филтратът се изпарива до сухо. Сместа се пречиства чрез флаш колонна хроматография с метиленхлорид/метанол/(метанол/амоняк) (80/20/0; 85/0/15; 80/0/20). Фракциите на продукта се събират и се промиват с ДХМ. Раз-

творителят се филтрува и изпарява, като се получават 0.44 g от съединение (40).

Пример В.9

Съединение (60) (0.0091 mol) се пречиства и отделя чрез високоефективна течна хроматография (ВЕТХ) върху Chiralpak AD (елуент: C_2H_5OH/CH_3CN (64/36)). Фракциите на продукта се събират, разтворителят се изпарява и всеки остатък се разтваря в етанол и се превръща в сол на етандионовата киселина (1:1). Получават се 0.7 g от съединение (27), $[\alpha]_D^{20} = -42.50^\circ$ ($c = 25.06$ mg/5 ml в CH_3OH), т.т. $212^\circ C$; и 0.9 g от съединение (28), $[\alpha]_D^{20} = +42.77^\circ$ ($c = 25.72$ mg/5 ml в CH_3OH), т.т. $216^\circ C$.

Пример В.10

Смес от междинно съединение (3) (0.04 mol), 1-(4-пиперидинил)-2-имидазолидинон (0.05 mol) и натриев бикарбонат (0.09 mol) в 1,4-диоксан (300 ml) се разбърква и се нагрява при температурата на кипене в продължение на 60 часа. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разделя между вода и ДХМ. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол 95/5). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се втвърдява в DIPE, филтрува се и се суши, като се получават 6.13 g (48.3%) от съединение (19) (т.т. $132^\circ C$; $[\alpha]_D^{20} = -41.70^\circ$ ($c = 24.34$ mg/5 ml в CH_3OH)).

Пример В.11

Смес от междинно съединение (54) (0.058 mol) в диоксан (400 ml) се разбърква. Добавя се смес от междинно съедине-

ние (3) (0.029 mol) и CaO (2.4 g). Реакционната смес се разбърква при 140°C в продължение на 16 часа. Разтворителят се изпарява и към остатъка се добавят ДХМ и вода. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез ВЕТХ върху силикагел (елуент: метиленхлорид/(метанол/амоняк) 90/10). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в етанол и се превръща в сол на етандионовата киселина (1:1). Получената утайка се филтрува и се суши, като се получават 1.5 g (S)-1-[3-[[[(2,3-дихидро[1,4]диоксино-[2,3-*b*]-пиридин-3-ил)метил]амино]пропил]дихидро-2,4(1*H*,3*H*)-пиримидиндион (съединение 25), т.т. 186°C; $[\alpha]_D^{20} = -37.46^\circ$ ($c = 26.56$ mg/5 ml ДМФ).

Пример В.12

а) Смес от междинно съединение (3) (0.041 mol), бензиламин (0.041 mol) и натриев бикарбонат (0.11 mol) в диоксан (100 ml) се разбърква и се нагрява при температурата на кипене 48 часа. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се поема във вода и ДХМ. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол 95/5). Желаните фракции се събират, разтворителят се изпарява, като се получава (S)-2,3-дихидро-*N*-(фенилметил)[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-3-метанамин (междинно съединение 55).

б) Междинно съединение (55) (0.0195 mol) се разтваря в етанол (50 ml). Добавя се 2-пропеннитрил (0.02 mol) и реакционната смес се разбърква и се нагрява при температурата на кипене една нощ. Добавя се допълнително количество 2-про-

пеннитрил (0.02 mol) и реакционната смес се разбърква и се нагрява при температурата на кипене 2 часа. Добавя се още 2-пропеннитрил (0.02 mol) и реакционната смес се разбърква и се нагрява при температурата на кипене 6 часа. Добавя се допълнително количество 2-пропеннитрил (0.02 mol) и реакционната смес се разбърква и се нагрява при температурата на кипене една нощ. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: метиленхлорид/метанол 97/3). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява като се получават 6.0 g (S)-3-[[[(2,3-дихидро[1,4]диоксино-[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]- (фенилметил)амино]-пропаннитрил (междинно съединение 56).

c) Смес от междинно съединение (56) (0.0195 mol) в метанол, наситен с амоняк (400 ml), се хидрогенира с Раней-никел (1 g) като катализатор. След поглъщане на водород (2 еквивалента), катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент: метиленхлорид/(метанол/амоняк) 90/10). Фракциите на продукта се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 2.7 g (S)- N^1 -[(2,3-дихидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]- N^1 -(фенилметил)-1,3-пропандиамин (междинно съединение 57).

d) Етилмонобромоеацетат (0.0032 mol) се разтваря в ТХФ (30 ml). Този разтвор се накапва бавно към смес от междинно съединение (57) (0.0032 mol) и триетиламин (0.0048 mol) в ТХФ (50 ml). Реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разделя между вода и ДХМ. Органичният слой се отделя, суши се, филтрува се и разтворителят се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (елуент:

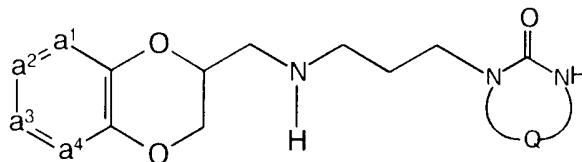
метиленхлорид/(метанол/амоняк) 99/1). Желаните фракции се събират и разтворителят се изпарява, като се получават 0.8 g (S)-[[3-[[[(2,3-дихидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]-(фенилметил)амино]пропил]амино]-оцетна киселина, етилов естер (междинно съединение 58).

е) Смес от междинно съединение (59) (0.002 mol) в диоксан (7.3 ml) и ТХФ (2.4 ml) се разбърква при стайна температура. Добавя се триметилсилилизотиоцианат (0.0023 mol) и реакционната смес се разбърква и се нагрява при температурата на кипене един час. Разтворителят се изпарява. Остатъкът се разтваря в HCl (6 N; 6.2 ml), след което се разбърква и се нагрява при температурата на кипене един час. Реакционната смес се охлажда, излива се в амониев хидроксид/лед и се екстрахира с ДХМ. Отделеният органичен слой се суши, филтрува се и разтворителят се изпарява, като се получават 0.4 g (S)-1-[3-[[[(2,3-дихидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-3-ил)метил]-(фенилметил)амино]пропил]-2,4-имидазолидиндион (междинно съединение 60).

f) Смес от междинно съединение (61) (0.001 mol) в метанол се хидрогенира с паладий върху въглерод (0.2 g) като катализатор. След поглъщане на водород (1 еквивалент), катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява. Остатъкът се разтваря в етанол и се превръща в сол на етандионовата киселина (1:1), като се получават 0.3 g от съединение (30), (т.т. 190°C; $[\alpha]_D^{20} = -35.99^\circ$ (с = 24.87 mg/5 ml в ДМФ)).

В таблици F-1 до F-7 са изброени съединенията, които се получават съгласно един от горните примери. Използвани са следните съкращения: $C_2H_2O_4$ означава етандионатната сол

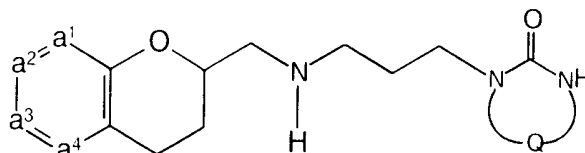
Таблица F-1



Съед. №	При- мер №	$-a^1=a^2-a^3=a^4-$	$-Q-$	Физични данни (т.т. в °С)
1	B.1	$-N=CH-CH=CH-$	$-(CH_2)_3-$	т.т. 77.5
2	B.1	$-N=CH-CH=CH-$	$-(CH_2)_3-$	(A); $.C_2H_2O_4$ (1:1); [α] _D ²⁰ = +44.40° (с=24.66 mg/5 ml в метанол)
3	B.1	$-N=CH-CH=CH-$	$-(CH_2)_3-$	(B); $.C_2H_2O_4$ (1:1); т.т. 203; [α] _D ²⁰ = -44.65° (с=24.75 mg/5 ml в метанол)
4	B.1	$-N=CH-CH=CH-$	$-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$	$.C_2H_2O_4$ (1:1); т.т. 164.9
5	B.1	$-CH=CH-CH=N-$	$-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$	-
6	B.2	$-N=CH-CH=CH-$	$-CH_2-CO-$	$.C_2H_2O_4$ (1:1)
7	B.2	$-N=CH-CH=CH-$	$-CH_2-CH_2-CO-$	-
8	B.3	$-CH=N-CH=CH-$	$-(CH_2)_3-$	$.C_2H_2O_4$ (1:1)
25	B.11	$-N=CH-CH=CH-$	$-CH_2-CH_2-CO-$	(S); $.C_2H_2O_4$ (1:1); т.т. 186; [α] _D ²⁰ = -37.46° (с=26.56 mg/5 ml в ДМФ)
26	B.2	$-N=CH-CBr=CH-$	$-(CH_2)_3-$	$.C_2H_2O_4$ (1:1)
27	B.9	$-CH=N-CH=CH-$	$-(CH_2)_3-$	(A); $.C_2H_2O_4$ (1:1); т.т. 212; [α] _D ²⁰ = -42.50° (с=25.06 mg/5 ml в метанол)

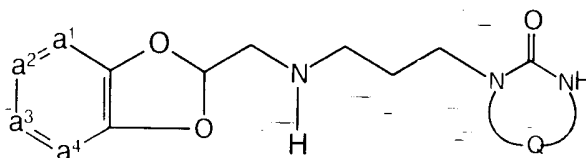
Съед. №	При- мер №	$-a^1=a^2-a^3=a^4-$	-Q-	Физични данни (т.т. в °C)
28	B.9	$-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$	$-(\text{CH}_2)_3-$	(B); $\text{.C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (1:1); т.т. 216; $[\alpha]_D^{20} = +42.77^\circ$ ($c=25.72$ mg/5 ml в метанол)
29	B.3	$-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$	$-(\text{CH}_2)_3-$	$\text{.C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (1:1);
30	B.12	$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{CH}_2-\text{CO}-$	(S); $\text{.C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (1:1); т.т. 190; $[\alpha]_D^{20} = -35.99^\circ$ ($c=24.87$ mg/5 ml в ДМФ)
60	B.3	$-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$	$-(\text{CH}_2)_3-$	-

Таблица F-2



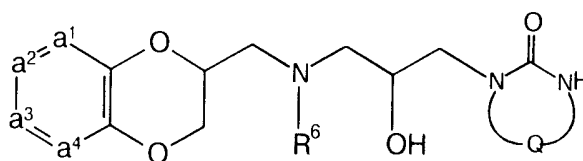
Съед. №	При- мер №	$-a^1=a^2-a^3=a^4-$	-Q-	Физични данни (т.т. в °C)
9	B.2	$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$	$-(\text{CH}_2)_3-$	$\text{.C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (1:1); т.т. 195.7

Таблица F-3



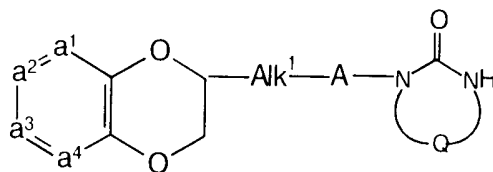
Съед. №	При- мер №	$-a^1=a^2-a^3=a^4-$	$-Q-$	Физични данни (т.т. в °C)
10	B.2	$-N=CH-CH=CH-$	$-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$	-
11	B.2	$-N=CH-CH=CH-$	$-(CH_2)_3-$	$.C_2H_2O_4 (1:1)$

Таблица F-4



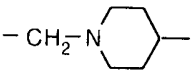
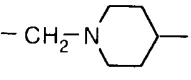
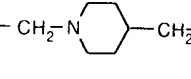
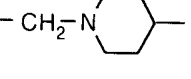
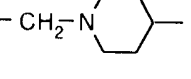
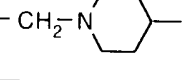
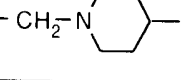
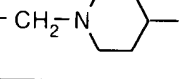
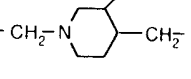
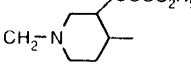
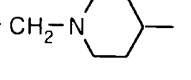
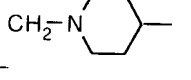
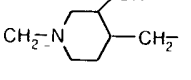
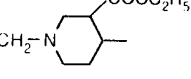
Съед. №	При- мер №	$-a^1=a^2-a^3=a^4-$	R^6	$-Q-$	Физични данни (т.т. в °C)
12	B.4	$-N=CH-CH=CH-$	бензил	$-CH_2-CO-$	-
13	B.5	$-N=CH-CH=CH-$	H	$-CH_2-CO-$	-

Таблица F-5



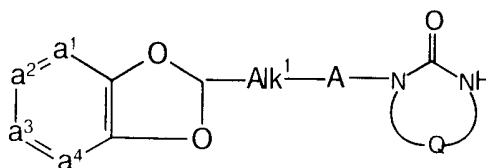
Съед. №	При- мер №	$-a^1=a^2-a^3=a^4-$	$-Alk^1-A-$	$-Q-$	Физични данни (т.т. в °C)
14	B.2	$-N=CH-CH=CH-$	$-CH_2-$ (with a piperidine ring)	$-(CH_2)_2-$	-
15	B.1	$-N=CH-CH=CH-$	$-CH_2-$ (with a piperidine ring and an OH group)	$-(CH_2)_3-$	т.т. 160
16	B.1	$-N=CH-CH=CH-$	$-CH_2-$ (with a piperidine ring and an OH group)	$-(CH_2)_3-$	(A); т.т. 160; $[\alpha]_D^{20} = +30.11^\circ$ (c=23.75 mg/5 ml в метанол)

Съед. №	Пример №	$-a^1=a^2-a^3=a^4-$	$-Alk^1-A-$	$-Q-$	Физични данни (т.т. в °C)
17	B.1	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_3-$	(B); т.т. 165; [α] _D ²⁰ = -30.11° (c=9.30 mg/5 ml в метанол)
18	B.1	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_2-$	(A); т.т. 132; [α] _D ²⁰ = +38.88° (c=24.95 mg/5 ml в метанол)
19	B.10	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_2-$	(S); т.т. 132; [α] _D ²⁰ = -41.70° (c=24.34 mg/5 ml в метанол)
20	B.1	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_3-$	т.т. 200
21	B.1	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_3-$	(A); т.т. 195; [α] _D ²⁰ = +38.51° (c=25.97 mg/5 ml в метанол)
22	B.10	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_3-$	(S); т.т. 195; [α] _D ²⁰ = -41.90° (c=24.82 mg/5 ml в метанол)
23	B.2	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)-CO-$.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)
31	B.9	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_3-$	(А-транс)
32	B.9	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_3-$	(В-транс); т.т. 180
33	B.9	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_3-$	(А-цис); т.т. 150
34	B.9	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_3-$	(В-цис)

Съ-ед. №	При-мер №	$-a^1=a^2-a^3=a^4-$	$-Alk^1-A-$	$-Q-$	Физични данни (т.т. в °C)
35	B.3	$-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_2-$	-
36	B.3	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_2-$	-
37	B.2	$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_2-$	-
38	B.2	$-\text{N}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_2-$	-
39	B.2	$-\text{N}=\text{CCl}-\text{CH}=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_2-$	-
40	B.8	$-\text{N}(\text{O})=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_2-$.H ₂ O (1:2)
41	B.3	$-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_2-$	-
42	B.2	$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CBr}-$		$-(\text{CH}_2)_2-$	(A)
43	B.9	$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_3-$	[B-[1(B), 3α, 4β]]
44	B.9	$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_3-$	[B-[1(B), 3α, 4α]]
45	B.9	$-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_2-$	(A); т.т. 206
46	B.9	$-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_2-$	(B); т.т. 206
47	B.9	$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_3-$	[A-[1(B), 3α, 4β]] т.т. 194
48	B.9	$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$		$-(\text{CH}_2)_3-$	[A-[1(B), 3α, 4α]]

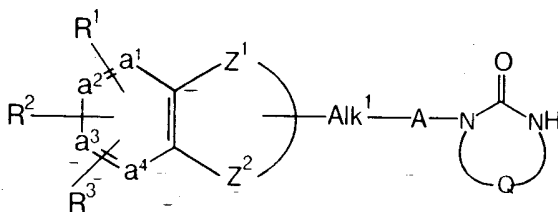
Съед. №	Пример №	$-a^1=a^2-a^3=a^4-$	$-Alk^1-A-$	$-Q-$	Физични данни (т.т. в °C)
49	B.6	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_3-$	[A-[1(B), 3α, 4β]]
50	B.6	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_3-$	[B-[1(B), 3α, 4β]]
51	B.7	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_3-$	[A-[1(B), 3α, 4α]]

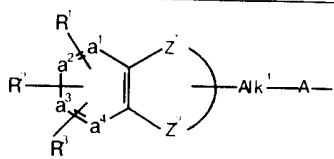
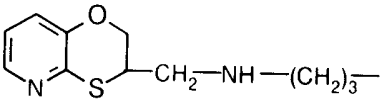
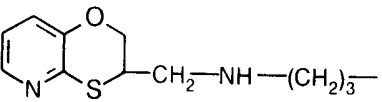
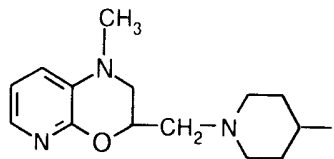
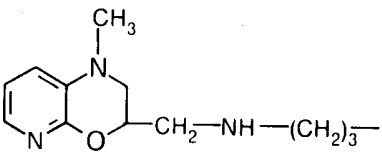
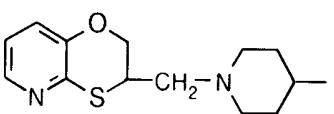
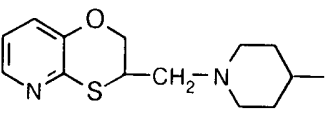
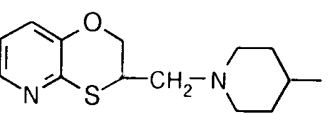
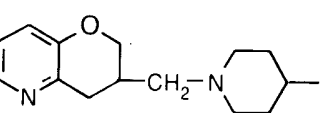
Таблица F-6



Съед. №	Пример №	$-a^1=a^2-a^3=a^4-$	$-Alk^1-A-$	$-Q-$	Физични данни (т.т. в °C)
24	B.2	$-N=CH-CH=CH-$		$-(CH_2)_2-$.

Таблица F-7



съ-ед. №	При-мер №		-Q-	Физични данни (т.т. в °C)
52	B.2		-(CH ₂) ₃ -	(A); .C ₂ H ₂ O ₄
53	B.2		-(CH ₂) ₃ -	(B); .C ₂ H ₂ O ₄
54	B.2		-(CH ₂) ₂ -	-
55	B.2		-(CH ₂) ₃ -	-
56	B.2		-(CH ₂) ₂ -	-
57	B.9		-(CH ₂) ₂ -	(A)
58	B.9		-(CH ₂) ₂ -	(B)
59	B.9		-(CH ₂) ₂ -	-

C. Фармакологични примери

C.1. Стомашен тонус, измерен чрез електронен баростат у намиращи се в съзнание кучета

Стомашният тонус не може да се измери манометрично. Ето защо се използва електронен баростат. Той позволява да

се изследва физиологичен модел и регулирането на стомашния тонус у кучета в съзнание, както и влиянието на опитни съединение върху този тонус.

Баростатът се състои от въздушна инжекционна система, която е свързана чрез двуканална 14-French поливинилова тръба със свръхтънка мека полиетиленова торбичка (максимален обем: ± 700 ml). Колебанията в стомашния тонус се измерват чрез записване на измененията на въздушния обем във вътрестомашната торбичка, която се поддържа при постоянно налягане. Баростатът поддържа постоянно налягане (предварително избрано) в меката, запълнена с въздух, торбичка, която е вкарана в стомаха, изменяйки въздушния обем в торбичката чрез електронна система за обратна връзка.

Така, баростатът измерва двигателна активност на стомаха (свиване или отпускане) като изменения във вътрестомашния обем (намаляване или увеличаване, съответно) при постоянно вътрестомашно налягане.

Баростатът се състои от тензодатчик, свързан чрез електронно реле с въздушна инжекционно-аспирационна система. И тензодатчикът, и инжекционната система са свързани посредством двуканалната поливинилова тръба със супертънка полиетиленова торбичка. Циферблат в баростата позволява във вътрестомашната торбичка да се поддържа избраното налягане.

Женски гончета, с тегло 7-17 kg, се обучават да седят спокойно в рамка на Павлов. Имплантира им се стомашна канюла под обща упойка и при асептични мерки. След средна лапаротомия, се прави разрез през стомашната стена в надлъжна посока между голямата и малката кривина, 2 cm над нервите на Латаржет. Канюлата се закрепя към стомашната

стена посредством двоен конечен шев и се извежда през прободна рана в левия квадрант на хипохондрия. Кучетата се оставят да се възстановят за две седмици.

В началото на опита, канюлата се отваря, за да се отдели целият стомашен сок или всички хранителни остатъци. Ако е необходимо, стомахът се промива с 40 до 50 ml хладка вода. Свръхтънката торбичка на баростата се разполага във фундуса на стомаха през стомашната канюла. За да се осигури лесно разгъване на вътрестомашната торбичка по време на опита, в нея се инжектира двукратно обем от 300-400 ml.

Когато по време на стабилизационния период от максимум 90 минути, стомашният обем е стабилен 15 минути при постоянно налягане от 6 mm Hg (около 0.81 kPa), опитното съединение се прилага субкутанно (s.c.) или интрадуоденално (i.d.). Опитното съединение се подлага на скрининг, т.е., измерват се измененията в стомашния обем, обикновено при 0.63 mg/kg. Тестват се и други дози и начини, ако се установи, че опитното съединение е активно по време на скрининговата процедура. В таблица C-1 е обобщено средното максимално изменение на обема при релаксация (отпускане) на фундуса, през първия час на наблюдението, след субкутанно или интрадуоденално приложение на опитното съединение (0.63 mg/kg).

Таблица C-1:

Съед. №	Начин на прилагане	Макс. обемно (ml)	Съед. №	Начин на прилагане	обемно изменение (ml)
1	S.C.	156	16	I.D.	156
3	I.D.	245	18	I.D.	21
4	S.C.	327	22	I.D.	81*

Съед. №	Начин на прилагане	Макс. обемно (ml)	Съед. №	Начин на прилагане	Обемно изменение (ml)
6	I.D.	301	24	I.D.	35
9	S.C.	78	25	I.D.	226*
10	S.C.	31	30	I.D.	163*
13	I.D.	118			

*: максимално изменение на обема, определено с концентрация 0.04 mg/kg опитно съединение.

C.2 Вазоконстрикторно действие върху базиларна артерия

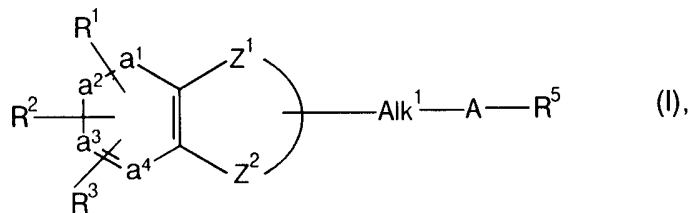
Сегменти от базиларни артерии, взети от свине (анестезирани с натриев пентобарбитал), се поставят за записване на изометрично напрежение в органични бани. Препаратите се измиват в разтвор на Krebs-Henseleit. Разтворът се държи при 37°C и през него се пропуска газова смес от 95% O₂ – 5% CO₂. Препаратите се разтеглят до получаване на стабилно базално напрежение 2 грама.

Причинява се свиване на препаратите със серотонин (3 x 10⁻⁷). Отчита се реакцията към добавянето на серотонина, след което серотонинът се отмива. Процедурата се повтаря до получаване на постоянни реакции. След това, към органната баня се прилага опитното съединение и се измерва свиването на препарата. Реакцията чрез свиване се изразява като процент от реакцията към серотонина, отчетена преди това.

Стойността за ED₅₀ (моларна концентрация) се определя като концентрацията, при която опитното съединение предизвиква 50% от свиването, получено със серотонин. Тези стойности за ED₅₀ се изчисляват от опити върху три различни препарата.

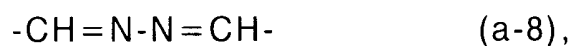
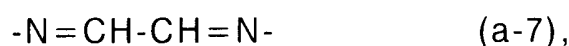
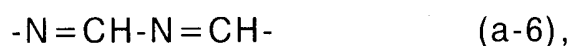
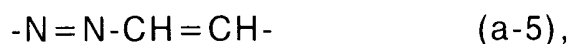
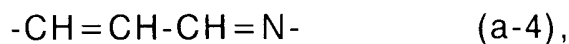
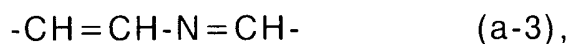
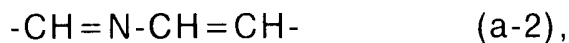
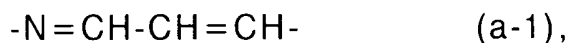
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула (I)

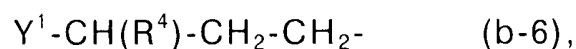
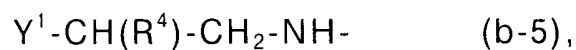
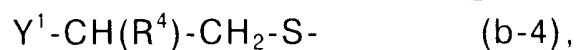
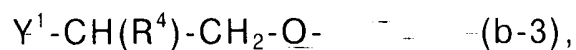
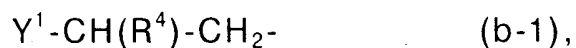


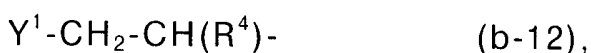
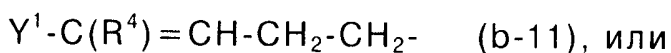
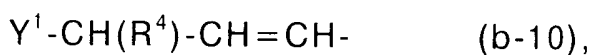
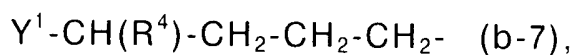
негова стереохимично изомерна форма, негова *N*-оксидна форма, негова фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол или негова кватернерна амониева сол, като

$-a^1 = a^2 - a^3 = a^4 -$ е двувалентен радикал с формула



$-Z^1-Z^2-$ е двувалентен радикал с формула





където, когато е възможно, по желание един или два водородни атома при един и същ или при различен въглероден или азотен атом могат да се заместят с хидрокси, C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилкарбонил или C_{1-6} алкил, по желание заместен с хало, хидрокси, C_{3-6} циклоалкил или фенил;

Y^1 е кислород или сяра;

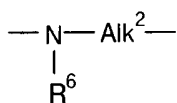
Alk^1 е C_{1-4} алкилкарбонил, карбонил C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилкарбонил C_{1-4} алкил, карбонил или C_{1-6} алкандиил, по желание заместен с хидрокси, хало, amino, хидрокси C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилокси, хидроксикарбонил, C_{1-4} алкилоксикарбонил, аминокарбонил, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкилкарбонилокси, C_{1-4} алкилкарбонилокси C_{1-4} алкилоксикарбонилокси, C_{1-4} алкилоксиимино, фенил C_{1-4} алкиламино, C_{1-4} алкилоксикарбонил C_{1-6} алкенил, циано C_{1-6} алкенил или C_{1-6} циклоалкилкарбонилокси C_{1-4} алкилоксикарбонилокси;

R^1 , R^2 и R^3 са всеки избран поотделно от водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} алкенил, C_{1-6} алкилокси, хидроксикарбонил, трихалометил, трихалометокси, хало, хидрокси, циано, нитро, amino, C_{1-6} алкилкарбониламино, C_{1-6} алкилоксикарбонил, C_{1-4} алкилкарбонилокси, аминокарбонил, моно- или ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонил, amino C_{1-6} алкил, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкилкарбонилокси C_{1-4} алкил-

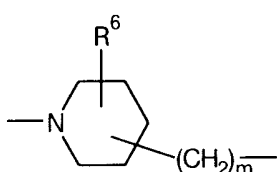
оксикарбонилокси, или C₃₋₆циклоалкилкарбонилоксиC₁₋₄-алкилоксикарбонилокси;

R⁴ е водород, хидроксикарбонил, фенил, аминокарбонил, моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил, C₁₋₄алкилоксиC₁₋₄-алкил, C₁₋₄алкилоксикарбонил, N-пиролидинилкарбонил, N-пиперидинилкарбонил, N-хомопиперидинилкарбонил, C₁₋₄алкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонил, C₁₋₄алкилоксикарбонилC₁₋₄алкил, C₃₋₆циклоалкилкарбонилоксиC₁₋₄-алкилоксикарбонилокси, или C₁₋₆алкил, по желание заместен с хидрокси, циано, амино, фенил, моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино, или моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил;

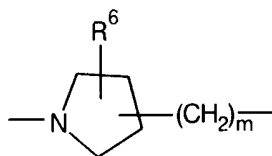
-A- е двувалентен радикал с формула



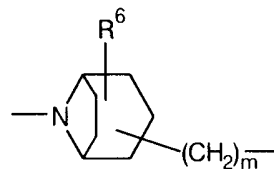
(с-1)



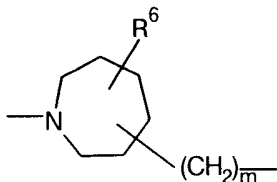
(с-2)



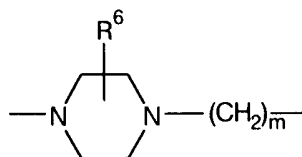
(с-3)



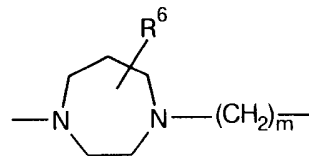
(с-4)



(с-5)



(с-6)



(с-7)

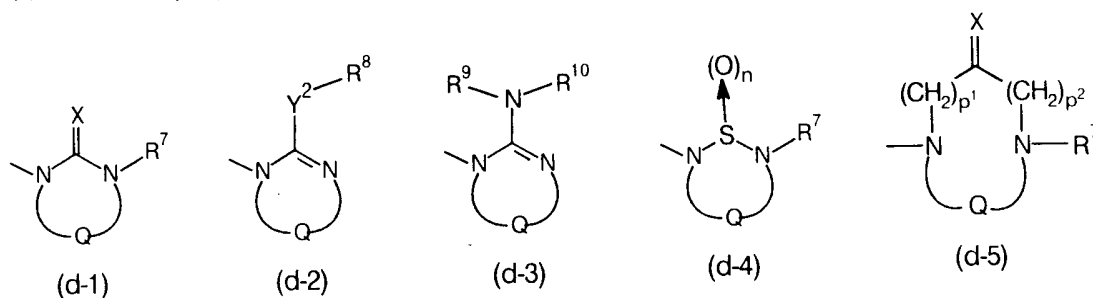
където m е 0 или 1;

Alk²-е двувалентен радикал, избран от C₁₋₄алкилкарбонилC₁₋₄-алкил; фенил; C₃₋₆циклоалкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонилокси; C₃₋₈циклоалкандиил, по желание заместен с един или повече хало, хидрокси, хидроксикарбонил, хи-

дроксиC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилокси, C₁₋₄алкилоксиC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилоксикарбонил, C₁₋₄алкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонилокси, C₃₋₆циклоалкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонилокси, фенил; или C₁₋₆алкил, по желание заместен с един или повече хидрокси, хало, amino, хидроксикарбонил, хидроксиC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилокси, C₁₋₄алкилоксиC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилоксикарбонил, C₁₋₄алкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонилокси, C₃₋₆циклоалкил, аминокарбонил, моно-или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил или C₁₋₆алкил, като този C₁₋₆алкил заедно с въглеродния атом, с който е свързан, може да образува C₃₋₆циклоалкил;

R⁶ е водород, C₁₋₄алкил, хало, хидрокси, хидроксиC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилокси, aminoC₁₋₄алкил, C₁₋₄алкилоксикарбонил, C₁₋₄алкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонил, amino, хидроксикарбонил, аминокарбонил, моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил, или C₃₋₆циклоалкилкарбонилоксиC₁₋₄алкилоксикарбонилокси;

R⁵ е радикал с формула



в която n е 1 или 2;

p¹ е 0, а p² е 1 или 2; или p¹ е 1 или 2, а p² е 0;

X е кислород, сяра, NR⁹ или CHNO₂;

Y² е кислород или сяра;

R⁷ е водород, C₁₋₆алкил, C₃₋₆циклоалкил, фенил или фенилметил;

R^8 е C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, фенил или фенилметил;

R^9 е циано, C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкилоксикарбонил или аминокарбонил;

R^{10} е водород или C_{1-6} алкил;

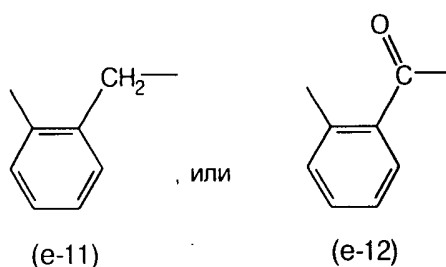
или R^9 и R^{10} взети заедно с азотния атом, с който са свързани, могат да образуват пиролидинилова, пиперидинилова, хомопиперидинилова, пиперазинилова или морфолинилова група, по желание заместена с C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкилокси; и

Q е двувалентен радикал с формула

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	(e-1),	$-\text{COCH}_2-$	(e-6),
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	(e-2),	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$	(e-7),
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	(e-3),	$-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-$	(e-8),
$-\text{CH}=\text{CH}-$	(e-4),	$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-$	(e-9),
$-\text{CH}_2-\text{CO}-$	(e-5),	$-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$	(e-10),

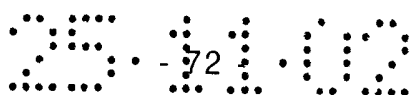
като, по желание, един или два водородни атома при един и същ или при различни въглеродни атоми могат да бъдат заместени с C_{1-4} алкил, хидрокси или фенил, или

Q е двувалентен радикал с формула



2. Съединение съгласно претенция 1, в което R^5 е радикал с формула (d-1), в който X е кислород, а Q е радикал с формула (e-2) или (e-5).

3. Съединение съгласно претенция 1, в което двувалентният радикал $-\text{a}^1=\text{a}^2-\text{a}^3=\text{a}^4-$ е с формула (a-1), (a-2) или (a-4); двувалентният радикал $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-$ е с формула (b-1), (b-2) или (b-4), като



R^4 е водород; Alk^1 е $-CH_2-$; двувалентният радикал $-A-$ е с формула (с-1) или (с-2); и R^5 е радикал с формула (d-1), където X е кислород, R^7 е водород, а Q е (е-1), (е-2), (е-5) или (е-7).

4. Съединение съгласно претенция 1, в което двувалентният радикал $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ е с формула (а-1), (а-2) или (а-4); двувалентният радикал $-Z^1-Z^2-$ е с формула (b-1), (b-2) или (b-4), като R^4 е водород; Alk^1 е $-CH_2-$; двувалентният радикал $-A-$ е с формула (с-2), като R^6 е хидроксиметил; и R^5 е радикал с формула (d-1), където X е кислород, R^7 е водород, а Q е (е-1), (е-2), (е-5) или (е-7).

5. Съединение съгласно претенция 1, в което двувалентният радикал $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ е с формула (а-1), (а-2) или (а-4); двувалентният радикал $-Z^1-Z^2-$ е с формула (b-1), (b-2) или (b-4), като R^4 е водород; Alk^1 е $-CH_2-$; двувалентният радикал $-A-$ е с формула $-CH_2-CHON-CH_2-$; и R^5 е радикал с формула (d-1), където X е кислород, R^7 е водород, а Q е (е-1), (е-2), (е-5) или (е-7).

6. Съединение съгласно претенция 1, избрано от

1-[1-[(2,3-дихидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метил]-4-пиперидинил]-2-имидазолидинон;

1-[1-[(2,3-дихидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метил]-4-пиперидинил]тетрахидро-2(1*H*)-пиримидинон;

1-[3-[[2,3-дихидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метил]амино]пропил]дихидро-2,4(1*H*,3*H*)-пиримидиндион; и

1-[3-[[2,3-дихидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метил]амино]пропил]-2,4-имидазолидиндион, негова фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол, стереохимично изомерна форма или *N*-оксидна форма.

7. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа фармацевтично приемлив носител и терапевтично ак-

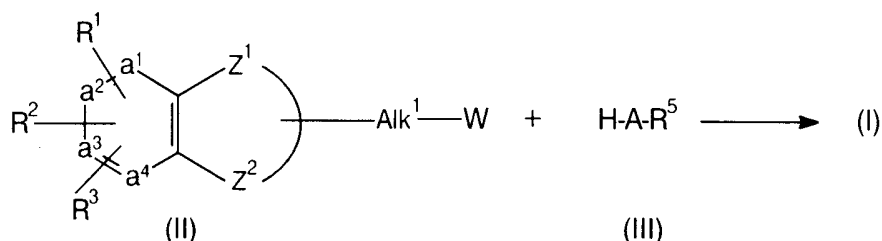
тивно количество от съединение съгласно всяка претенция от 1 до 6.

8. Метод за получаване на фармацевтичен състав съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че терапевтично активно количество от съединение съгласно всяка претенция от 1 до 6 се смесва интимно с фармацевтично приемлив носител.

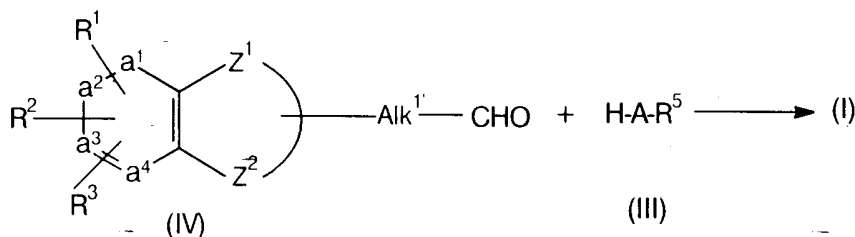
9. Съединение съгласно всяка претенция от 1 до 6 за използване като лекарство.

10. Метод за получаване на съединение с формула (I), характеризиращ се с това, че

а) междинно съединение с формула (II) се алкилира с междинно съединение с формула (III) в инертен за реакцията разтворител и по желание, в присъствието на подходяща основа,

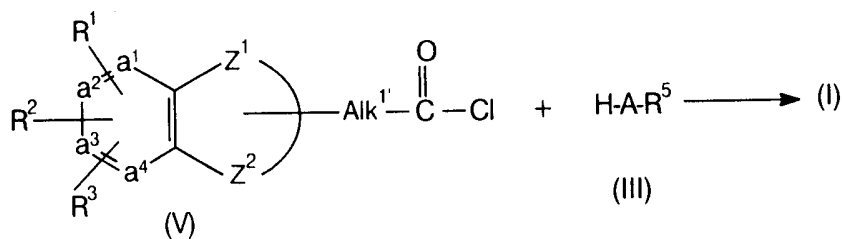


б) междинно съединение с формула (IV), в която Alk¹ представлява директна връзка или C₁₋₅алкандиил, се алкилира редукционно с междинно съединение с формула (III);



в) междинно съединение с формула (V), в която Alk¹ означава C₁₋₅алкандиил или директна връзка, взаимодейства с междинно съединение с формула (III);

25.11.02



като в горните реакции радикалите $-Z^1-Z^2-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Alk^1 и Alk^2 имат значенията, определени в претенция 1 и W е подходяща отцепваща се група.

d) или, съединения с формула (I) се превръщат едно в друго, като се следват известните реакции за превръщане; или, ако се желае, съединение с формула (I) се превръща в присъединителна с киселина сол, или обратно, присъединителна с киселина сол на съединение с формула (I) се превръща в свободна основа с алкали; и, по желание, се получават стереохимично изомерни форми на съединението.