



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 259 358** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) МПК⁷ **C 07 D 239/46, 401/12,
405/12, 409/12, A 61 K 31/505,
31/506, A 61 P 25/00, 25/28,
25/06, 25/20, 25/24, 23/00/(C 07
D 401/12, 239:00, 295:00, 213:
00), (C 07 D 409/12, 239:00, 333:
00)**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003114437/04, 10.10.2001

(24) Дата начала действия патента: 10.10.2001

(30) Приоритет: 20.10.2000 ES P 200002532

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2004

(45) Опубликовано: 27.08.2005 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 99/05121 A1, 04.02.1999.
RU 2118318 C1, 27.08.1998.
SU 587862 A, 05.01.1978.
EP 115713 A1, 15.08.1984.
US 4547505 A1, 15.10.1985.
EP 382637 A1, 16.08.1990.
EP 497659 A1, 05.08.1992.
ES 2034909 A, 01.04.1993.
JP 04-202185 A, 22.07.1992.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 20.05.2003

(86) Заявка РСТ:
ES 01/00378 (10.10.2001)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/32880 (25.04.2002)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. Т.С.Фомичевой

(72) Автор(ы):
КОРБЕРА-АРХОНА Хорди (ES),
ВАНЬО-ДОМЕНЕЧ Давид (ES),
МЕСКИДА-ЭСТЕВЕС Мария Неус (ES),
ФРИГОЛА-КОНСТАНСА Хорди (ES)

(73) Патентообладатель(ли):
ЛАБОРАТОРЬОС ДЕЛЬ ДР.ЭСТЕВ, С.А. (ES)

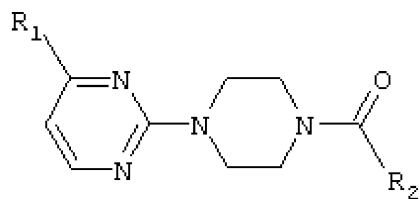
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИАНОАРИЛ (ИЛИ ЦИАНОГЕТЕРОАРИЛ)-КАРБОНИЛПИПЕРАЗИНИЛ-
ПИРИМИДИНОВ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ), ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
КОМПОЗИЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым производным
цианоарил(или цианогетероарил)-
карбонилпиперазинил-пиримидинов общей
формулы (I) и их физиологически приемлемым
солям, которые обладают широким спектром
биологической активности, превосходящей
активность близких по структуре известных
соединений. Соединения могут найти применение

для получения лекарственных средств полезных
для терапии человека и/или для терапевтического
использования в ветеринарии, например, в
качестве агентов антиконвульсивного, снотворного
действия или для общей анестезии. В общей
формуле (I) R₁ представляет собой собой
OR₃ радикал, в котором R₃ представляет собой
насыщенный углеводородный радикал с линейной
или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4

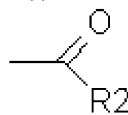
атомов углерода, и R₂ представляет собой фенильный радикал, замещенный цианорадикалом (-C≡N) или радикалом 5- или 6-членного гетероароматического кольца, в котором гетероатом выбирается из O,N или S и замещенного циано- радикалом (-C≡N);



(I)

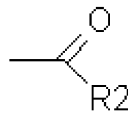
Изобретение также относится к способам

получения соединений общей формулы (I), введением группы



в пиперазинил-пиримидиновое

соединение, или конденсацией соответствующего пиримидина с пиперазином, содержащим группу



. Изобретение также относится к

фармацевтической композиции и применению соединений. 12 з.п. ф-лы, 7 схем, 7 табл.

RU 2 2 5 9 3 5 8 C 2

RU 2 2 5 9 3 5 8 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 259 358** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 239/46, 401/12,
405/12, 409/12, A 61 K 31/505,
31/506, A 61 P 25/00, 25/28,
25/06, 25/20, 25/24, 23/00/(C 07
D 401/12, 239:00, 295:00, 213:
00), (C 07 D 409/12, 239:00, 333:
00)**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2003114437/04, 10.10.2001

(24) Effective date for property rights: 10.10.2001

(30) Priority: 20.10.2000 ES P 200002532

(43) Application published: 10.12.2004

(45) Date of publication: 27.08.2005 Bull. 24

(85) Commencement of national phase: 20.05.2003

(86) PCT application:
ES 01/00378 (10.10.2001)

(87) PCT publication:
WO 02/32880 (25.04.2002)

Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. T.S.Fomichevoj

(72) Inventor(s):
KORBERA-ARKhONA Khordi (ES),
VAN'O-DOMENECh David (ES),
MESKIDA-EhSTEVES Marija Neus (ES),
FRIGOLA-KONSTANSA Khordi (ES)

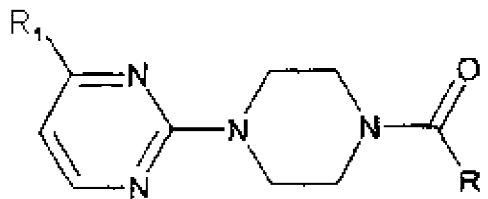
(73) Proprietor(s):
LABORATOR'OS DEL' DR.EhSTEV, S.A. (ES)

(54) **DERIVATIVES OF CYANOARYL (OR CYANOHETEROARYL)-CARBONYLPIPERAZINYL-PYRIMIDINES, METHOD FOR THEIR PREPARING (VARIANTS), PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND APPLYING**

(57) Abstract:

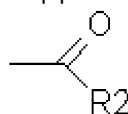
FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to new derivatives of cyanoaryl (or cyanoheteroaryl)-carbonylpiperazinyl-pyrimidines of the general formula and their physiologically acceptable salts that elicit the broad spectrum of biological activity exceeding activity of structurally related known compounds. In the general formula (I) R₁ represents radical OR₃ wherein R₃ represents saturated hydrocarbon radical with linear or branched chain and comprising from 1 to 4 carbon atoms; R₂ represents phenyl radical substituted with cyano-radical (-C≡N) or radical representing 5- or 6-membered heteroaromatic ring wherein heteroatom is taken among oxygen (O), nitrogen (N) or sulfur (S) atom and substituted with cyano-radical (-C≡N). Also, invention relates to methods for preparing compounds of the general formula (I) that involve incorporation of group of the formula:



(I)

into piperazinyl-pyrimidine compound or by the condensation reaction of corresponding pyrimidine with piperazine comprising group of the formula:



Also, invention relates to pharmaceutical composition and applying these compounds. Compounds can be used for preparing medicinal agents useful in human therapy and/or for therapeutic applying in veterinary science as agents eliciting ant-convulsive and soporific

RU 2 2 5 9 3 5 8 C 2

RU 2 2 5 9 3 5 8 C 2

effect or for the general anesthesia.

EFFECT: valuable medicinal properties of

compounds and pharmaceutical composition.

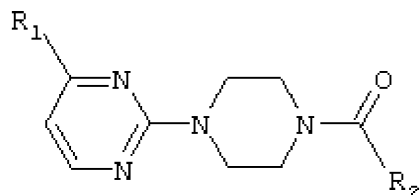
13 cl, 7 sch, 8 tbl, 41 ex

R U 2 2 5 9 3 5 8 C 2

R U 2 2 5 9 3 5 8 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым цианоарил (или цианогетероарил)-карбонилпиперазинил-пиримидинам общей формулы (I), а также к их физиологически приемлемым солям, к способам их получения, их применению в качестве лекарственного средства для терапии человека и/или для терапевтического использования в ветеринарии и к содержащим их фармацевтическим композициям



(I)

Новые соединения, которые являются объектом настоящего изобретения, могут использоваться в фармацевтической промышленности в качестве промежуточных соединений и для изготовления лекарственных средств.

Уровень техники

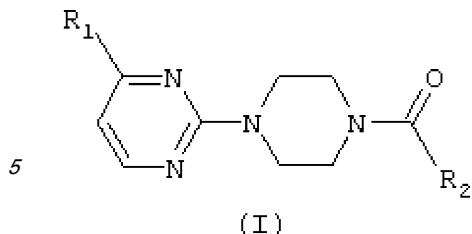
В публикации WO 99/05121 описаны некоторые производные ацил-пиперазинил-пиримидинов, среди которых встречаются соединения общей формулы (I) в качестве агентов с седативной, антиконвульсивной, гипнотической и общей анестезирующей активностью. В указанной публикации описаны производные общей формулы (I), где R₂ представляет собой, в частности, арильный радикал и гетероарильный радикал. Термин "арил" представляет собой фенильный радикал, незамещенный или замещенный 1, 2 или 3 одинаковыми или различными заместителями, такими как фтор, хлор, бром, амин, ацетамид, нитро, метил, трифторметил или метокси. Термин "гетероарил" представляет собой замещенное или незамещенное 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо или замещенные или незамещенные, конденсированные 9- или 10-членные гетероароматические системы, содержащие 1 или 2 гетероатома, такие как азот, кислород или сера, где заместителями могут быть группы, такие как фтор, хлор, бром, амин, ацетамид, нитро, метил, трифторметил или метокси.

Было обнаружено, что введение цианогруппы (-C≡N) в арильный или гетероарильный радикалы приводит к получению новых соединений общей формулы (I), которые являются более эффективными по сравнению с ранее описанными соединениями, обладающими интересными биологическими свойствами, которые делают их особенно полезными при использовании для терапии человека и/или при терапевтическом использовании в ветеринарии. Соединения, являющиеся объектом настоящего изобретения, являются полезными в качестве агентов, действующих на центральную нервную систему млекопитающих, включая человека. В частности, новые соединения полезны в качестве седативных, антиконвульсивных, гипнотических и общих анестезирующих средств.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, обладающим следующими свойствами: седативным, антиконвульсивным, анальгезирующим, миорелаксантным, противокашлевым, анксиолитическим, антипсихотическим, антидепрессивным, против церебральной ишемии, антимигреновым, при расстройствах сна, при нейродегенеративных заболеваниях, при расстройствах восприятия и болезни Альцгеймера, гипнотическим или общим анестезирующим для млекопитающих, включая человека. В частности, новые соединения по изобретению способны вызывать сознательный седативный эффект, действовать в качестве гипнотических средств и средств, способных вызывать или поддерживать общую анестезию, в зависимости от дозы и способа введения.

Соединения, являющиеся объектом настоящего изобретения, имеют общую структурную формулу (I)



где R_1 представляет собой алкокси радикал и R_2 представляет собой цианоарильный или цианогетероарильный радикал.

10 В настоящем изобретении термин "алкокси" представляет собой радикал OR_3 , где R_3 представляет собой алкил C_1-C_4 (т.е. алкильный радикал насыщенного углеводорода с линейной или разветвленной цепью с 1-4 атомами углерода), такой как метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, втор-бутокси или трет-бутокси.

15 Термин "цианоарил" обозначает фенильный радикал, замещенный, по крайней мере, одним радикалом циано ($-C=N$).

20 Термин "цианогетероарил" обозначает радикал 5- или 6-членного гетероароматического кольца или радикал замещенных или незамещенных конденсированных 9 или 10-членных гетероароматических систем, содержащих 1 или 2 гетероатома, таких как азот, кислород или сера, которые замещены, по крайней мере, циано радикалом ($-C=N$), такие как, например, 3-циано-2-фурил, 3-циано-2-тиенил, 5-циано-2-тиенил, 3-циано-2-пирролил, 3-циано-2-пиридил, 2-циано-3-пиридил, 2-циано-4-пиридил, 3-циано-2-индолил, 2-циано-3-индолил, 3-циано-2-бензо[b]тиенил или 2-циано-3-бензо[b]тиенил.

25 Настоящее изобретение также относится к физиологически приемлемым солям соединений общей формулы (I), особенно к аддитивным солям минеральных кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, азотная кислота, и органических кислот, таких как *n*-толуолсульфоновая или метансульфоновая кислота.

Новые производные общей формулы (I) могут быть получены способами A-G, приведенными ниже:

30 СПОСОБ А:

Соединения общей формулы (I) могут быть получены в результате реакции амина общей формулы (II), в которой R_1 является таким, как определено выше, с карбоновой кислотой общей формулы R_2COOH (III), в которой R_2 имеет вышеуказанное значение, или с солью этой кислоты или реакционным производным R_2COX (IV), (Схема 1).

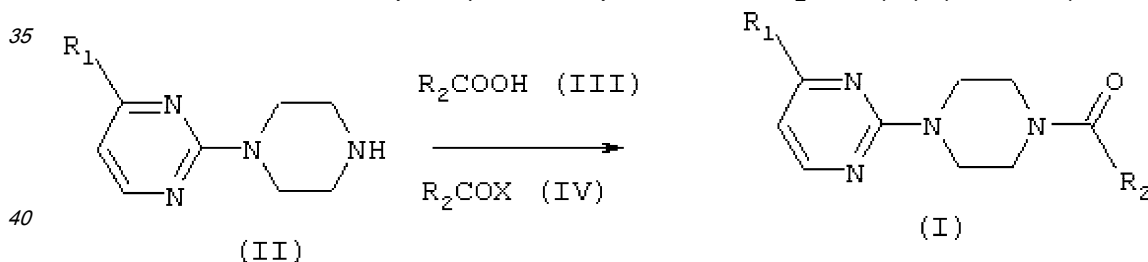


Схема 1

45 Примеры таких солей включают соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия, щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, аммониевую соль и соли органических оснований, таких как триэтиламин, триметиламин, пиридин и пиколин.

50 Примеры реакционных производных общей формулы R_2COX (IV) включают производные, в которых X представляет собой атом галогена, предпочтительно атом хлора или брома, азидную группу ($-N_3$), 1-имидазолильную группу, $O-CO-R_4$ группу, где R_4 может быть алкильным радикалом с 1-6 атомами углерода или арильным радикалом, необязательно замещенным одним или более атомами галогена, или OR_5 группу, где R_5 представляет собой ароматическую группу с одним или двумя кольцами, замещенную одним или более атомами галогена или нитрорадикалами, предпочтительно

группами 4-нитрофенил, 2,4-динитрофенил, пентахлорфенил, пентафторфенил, 1-бензотриазолил или N-сукцинимид. Подобным образом, вместо использования вышеуказанных реакционноспособных производных, соединения общей формулы (I) могут быть получены при непосредственном взаимодействии амина (II) с карбоновой кислотой общей формулы R_2COOH (III), в этом случае является предпочтительным, чтобы реакция протекала в присутствии активирующих реагентов для карбонильной группы, таких как N,N'-дициклогексилкарбодиимид, N,N'-диизопропилкарбодиимид или 3-(3-диметиламино)пропил-1-этилкарбодиимид. Эта реакция может также проводиться с использованием указанных выше карбодиимидов в присутствии 1-бензотриазола или N-гидроксисукцинимида. Кислоты общей формулы (III) и амин общей формулы (II) также реагируют непосредственно в присутствии N,N'-карбонилдиимидазола или ангидрида пропанфосфорной кислоты.

Реакция протекает в органическом растворителе, например в органическом хлорированном углеводороде, таком как дихлорметан или хлороформ, линейном или циклическом эфире, таком как 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран или диоксан, полярном апротонном растворителе, таком как пиридин, диметилсульфоксид, ацетонитрил или диметилформамид или любом другом подходящем растворителе. Реакция может протекать в присутствии минерального или органического основания, такого как алифатический амин, предпочтительно триэтиламин или N-метилморфолин, при перемешивании и температуре, находящейся в интервале между комнатной температурой и температурой кипения растворителя в течение периода времени, составляющего от десяти минут до двадцати четырех часов, предпочтительно от тридцати минут до пяти часов.

СПОСОБ В:

Новые производные общей формулы (I), где R_1 является таким, как определено выше, и R_2 представляет собой цианоарильный радикал, могут быть получены в соответствии со способом, приведенным на Схеме 2.

Реакция амина общей формулы (II), где R_1 является таким, как определено выше, с 3-бромфталидом (V) приводит к получению альдегида общей формулы (VI), где R_1 является таким, как определено выше (Alonso, R., Castedo, L., Dominguez, D., J. Org. Chem. 1989, 54 (2), 424).

Реакцию проводят в органическом растворителе, например в органическом хлорированном углеводороде, таком как дихлорметан или хлороформ, линейном или циклическом эфире, таком как 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран или диоксан, полярном апротонном растворителе, таком как пиридин, диметилсульфоксид, ацетонитрил или диметилформамид или любом другом подходящем растворителе. Реакция может протекать в присутствии минерального или органического основания, такого как алифатический амин, предпочтительно триэтиламин или N-метилморфолин, при перемешивании и температуре, находящейся в интервале между комнатной температурой и температурой кипения растворителя в течение периода времени, составляющего от десяти минут до двадцати четырех часов, предпочтительно от тридцати минут до пяти часов.

45

50

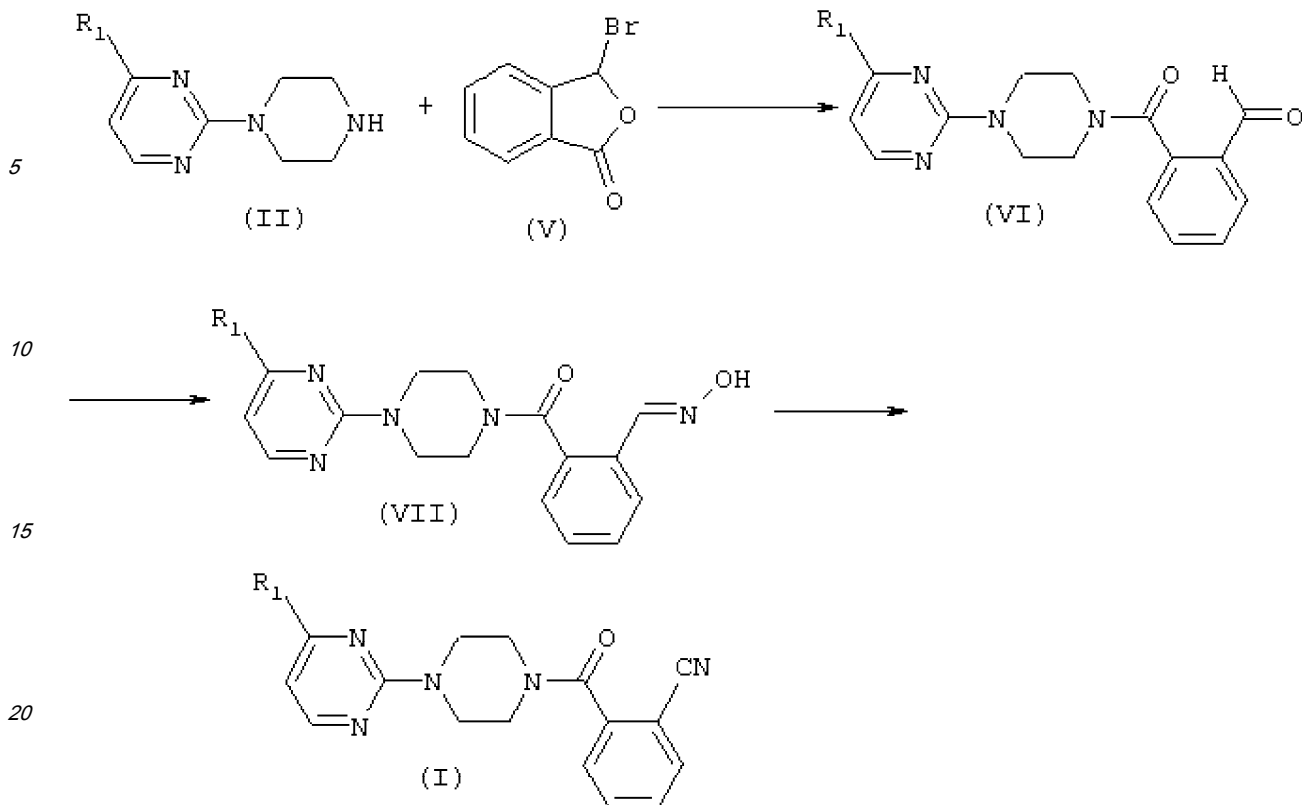


Схема 2

25 Оксим общей формулы (VII), где R_1 является таким, как определено выше, получают реакцией альдегида общей формулы (VI) с гидросиламином или солью гидросиламина. Реакцию проводят в органическом растворителе, таком как этанол или смесь этанола с водой или в любом другом подходящем растворителе. Реакция протекает в присутствии основания, такого как гидроксид натрия, карбонат натрия или ацетат натрия, или алифатического амина, предпочтительно пиридина, триэтиламина или N-метилморфолина, при перемешивании и температуре, находящейся в интервале между комнатной температурой и температурой кипения растворителя, в течение периода времени, составляющего от одного часа до двадцати четырех часов.

35 Превращение оксима общей формулы (VII), где R_1 является таким, как определено выше, в циановое производное общей формулы (I), где R_1 является таким, как определено выше, осуществляют реакцией оксима (VII) с некоторыми дегидрирующими реагентами, такими как $(PhO)_2PNO$, $n-C_6H_4OC(=S)Cl$, N,N'-карбонилдиимидазол, а также в присутствии ионов $Cu(II)$, таких как $Cu(AcO)_2$, или ацилированием альдоксима уксусным ангидридом или трифторуксусным ангидридом, и последующим образованием цианового радикала с помощью основания, такого как гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, пиридин или триэтиламин. Реакцию проводят при температуре между комнатной температурой и температурой кипения растворителя в течение периода времени, составляющего от одного часа до 4 дней.

СПОСОБ С:

45 Новые производные общей формулы (I), где R_1 является таким, как определено выше, и R_2 представляет собой цианоарильный или цианопиридинильный радикал, могут быть получены в соответствии со способом, представленным на Схеме 3:

50

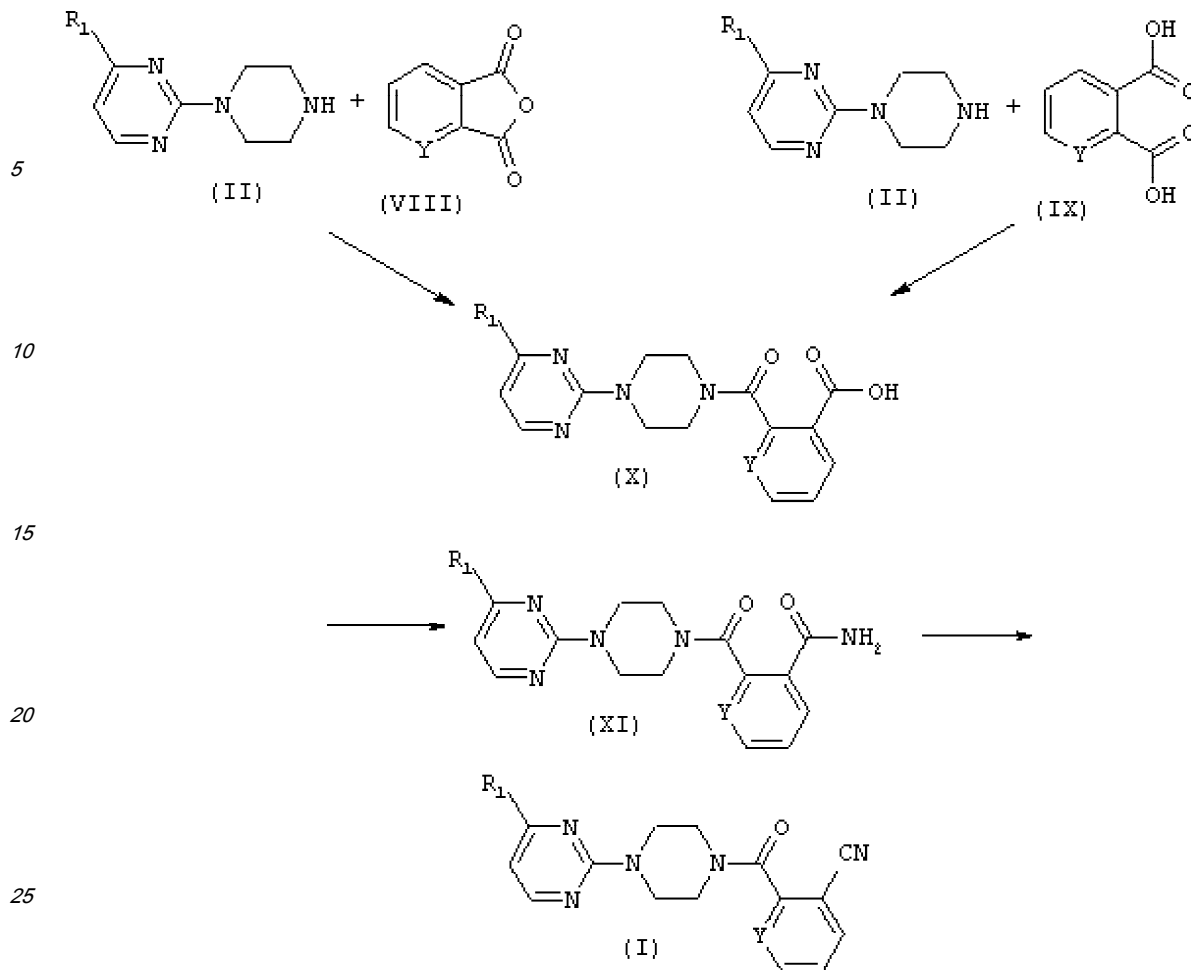


Схема 3

30 Реакция амина общей формулы (II), где R₁ является таким, как определено выше, с ангидридом общей формулы (VIII), где Y представляет собой атом азота (N) или ароматический атом углерода, связанный с атомом водорода (CH), или реакция амина общей формулы (II), в которой R₁ является таким, как определено выше, с кислотой общей формулы (IX), где Y представляет собой атом азота (N) или ароматический атом углерода, связанный с атомом водорода (CH), приводит к получению кислоты общей формулы (X), где R₁ и Y являются такими, как указано выше.

35 Реакцию с ангидридом (VIII) проводят в органическом растворителе, например в органическом хлорированном углеводороде, таком как дихлорметан или хлороформ, линейном или циклическом эфире, таком как 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран или диоксан, полярном апротонном растворителе, таком как пиридин, диметилсульфоксид, диметилформамид или ацетонитрил или любом другом подходящем растворителе.

40 Реакция может протекать в присутствии минерального или органического основания, такого как алифатический амин, предпочтительно триэтиламин или N-метилморфолин, при перемешивании и температуре, находящейся в интервале между комнатной температурой и температурой кипения растворителя в течение периода времени, составляющего от десяти минут до двадцати четырех часов, предпочтительно от тридцати минут до пяти часов.

45 Реакцию кислоты общей формулы (IX) проводят в присутствии активирующих реагентов для карбонильной группы, таких как N,N'-дициклогексилкарбодиимид, N,N'-диизопропилкарбодиимид или 3-(3-диметиламино)пропил-1-этилкарбодиимид. Эта реакция может также протекать при использовании указанных карбодиимидов в присутствии 1-бензотриазола или N-гидроксисукцинимиды или путем взаимодействия кислоты общей формулы (IX) с реагентами, такими как тионилхлорид, оксалилхлорид, этилхлорформиат, пивалоилхлорформиат или метансульфонилхлорид. Кислота общей формулы (IX) и амин общей формулы (II) также реагируют непосредственно в присутствии N,N'-

карбонилдиимидазола или ангидрида пропанфосфорной кислоты. Реакция протекает в органическом растворителе, таком как хлористый метилен, хлороформ, пиридин или любом другом подходящем растворителе. Реакция протекает в присутствии основания, такого как гидроксид натрия, карбонат натрия или ацетат натрия, или алифатический амин, предпочтительно пиридин, триэтиламин или N-метилморфолин, при перемешивании и температуре, находящейся в интервале между комнатной температурой и температурой кипения растворителя, в течение периода времени, составляющего от одного часа до двадцати четырех часов.

Амид общей формулы (XI), в которой R_1 и Y являются такими, как указано выше, получают в результате реакции кислоты общей формулы (X) с активирующими реагентами для карбонильной группы и последующей обработкой аммиаком. Активацию карбонильной группы кислоты общей формулы (X) проводят реакцией (X) с реагентами, такими как тионилхлорид, оксалилхлорид, этилхлорформиат, пивалоилхлорформиат или метансульфонилхлорид. Реакция кислоты (X) с аммиаком может также протекать в присутствии активирующих реагентов для карбонильной группы, таких как N,N'-дициклогексилкарбодиимид, N,N'-диизопропилкарбодиимид или 3-(3-диметиламино)пропил-1-этилкарбодиимид. Эта реакция может также протекать с помощью указанных выше карбодиимидов в присутствии 1-бензотриазола или N-гидроксисукцинимид. Кислота общей формулы (X) и аммиак также реагируют непосредственно в присутствии N,N'-карбонилдиимидазола. Реакцию осуществляют в органическом растворителе, таком как хлористый метилен, хлороформ, пиридин или любом другом подходящем растворителе. Реакция протекает в присутствии основания, такого как гидроксид натрия, карбонат натрия или ацетат натрия, алифатический амин, предпочтительно пиридин, триэтиламин или N-метилморфолин, при перемешивании и температуре, находящейся в интервале между комнатной температурой и температурой кипения растворителя, в течение периода времени, составляющего от одного до двадцати четырех часов.

Превращение амида общей формулы (XI), где R_1 и Y являются такими, как описано выше, в циановое производное общей формулы (I), где R_1 и Y являются такими, как указано выше, достигается дегидрированием амида (XI) некоторыми реагентами, такими как тионилхлорид, оксалилхлорид, трифторуксусный ангидрид, каталитический Bu_2SnO или, предпочтительно, метансульфонилхлорид (A.D. Dunn, M.J. Mills и W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982 Vol. 14(6) 396-399) или другими дегидрирующими реагентами. Реакция протекает в органическом растворителе, таком как диметилформаид, хлористый метилен, толуол, в присутствии основания, такого как триэтиламин или пиридин, при температуре, находящейся в интервале между $0^\circ C$ и температурой кипения растворителя, в течение периода времени, составляющего от одного часа до двадцати четырех часов.

СПОСОБ D:

Новые производные общей формулы (I), где R_1 является таким, как определено выше, и R_2 представляет собой цианоарильный или цианопиридильный радикал, могут быть получены в соответствии со способом, представленным на Схеме 4.

По реакции амина общей формулы (II), где R_1 является таким, как определено выше, с карбоновой кислотой общей формулы (XII), где R_6 представляет собой алкильный радикал, такой как метил или этил, и Y представляет собой атом азота (N) или ароматический атом углерода, связанный с атомом водорода (CH), получают амид общей формулы (XIII), где R_1 , R_6 и Y являются такими, как указано выше.

Реакцию осуществляют обработкой кислоты общей формулы (XII) активирующими реагентами для карбонильной группы с последующей обработкой амина общей формулы (II). Активация карбонильной группы кислоты общей формулы (XII) достигается обработкой реагентами, такими как тионилхлорид, оксалилхлорид, этилхлорформиат, пивалоилхлорформиат или метансульфонилхлорид. Реакция кислоты (XII) и амина общей формулы (II) может также протекать в присутствии активирующих реагентов для карбонильной группы, таких как N,N'-дициклогексилкарбодиимид, N,N'-диизопропилкарбодиимид или 3-(3-диметиламино)пропил-1-этилкарбодиимид. Эта реакция

может также осуществляться с указанными выше карбодиимидами в присутствии 1-бензотриазола или N-гидроксисукцинимиды. Кислота общей формулы (XII) и амин (II) также реагируют непосредственно в присутствии N,N'-карбонилдиимидазола или ангидрида пропанфосфорной кислоты. Реакцию проводят в органическом растворителе, таком как хлористый метилен, хлороформ, пиримидин или любом другом подходящем растворителе. Реакция протекает в присутствии основания, такого как гидроксид натрия, карбонат натрия, ацетат натрия или алифатический амин, предпочтительно пиримидин, триэтиламин или N-метилморфолин, при перемешивании и температуре, находящейся в интервале между комнатной температурой и температурой кипения растворителя, в течение периода времени, составляющего от одного часа до двадцати четырех часов.

Гидролиз эфирной группы амида общей формулы (XIII), в которой R₁, R₆ и Y являются такими, как указано выше, приводит к получению кислоты общей формулы (XIV), где R₁ и Y являются такими, как определено выше. Гидролиз осуществляется обычными способами, такими как омыление гидроксидом натрия, гидроксидом калия, гидроксидом лития, карбонатом натрия или карбонатом калия или гидролиз в кислотной среде, такой как соляная кислота. Реакция протекает в растворителе, таком как метанол, этанол, вода, тетрагидрофуран или в их смеси при температуре, находящейся в интервале между комнатной температурой и температурой кипения раствора, в течение периода времени, составляющего от одного часа до двадцати четырех часов.

Амид общей формулы (XV), где R₁ и Y являются такими, как указано выше, получают реакцией кислоты общей формулы (XIV) с активирующими реагентами для карбонильной группы и последующей обработкой аммиаком. Активация карбонильной группы кислоты общей формулы (XIV) осуществляется с помощью реагентов, таких как тионилхлорид, оксалилхлорид, этилхлорформиат, пивалоилхлорформиат или метансульфонилхлорид. Реакция кислоты (XIV) с аммиаком может также протекать в присутствии активирующих реагентов для карбонильной группы, таких как N,N'-дициклогексилкарбодиимид, N,N'-диизопропилкарбодиимид или 3-(3-диметиламино)пропил-1-этилкарбодиимид. Эта реакция может также протекать с указанными выше карбодиимидами в присутствии 1-бензотриазола или N-гидроксисукцинимиды. Кислота общей формулы (XIV) и аммиак также реагируют непосредственно в присутствии N,N'-карбонилдиимидазола. Реакция протекает в органическом растворителе, таком как хлористый метилен, хлороформ или пиридин, или любом другом подходящем растворителе. Реакция протекает в присутствии основания, такого как гидроксид натрия, карбонат натрия, ацетат натрия или алифатический амин, предпочтительно пиридин, триэтиламин или N-метилморфолин, при перемешивании и температуре, находящейся в интервале между комнатной температурой и температурой кипения растворителя, в течение периода времени, составляющего от одного часа до двадцати четырех часов.

40

45

50

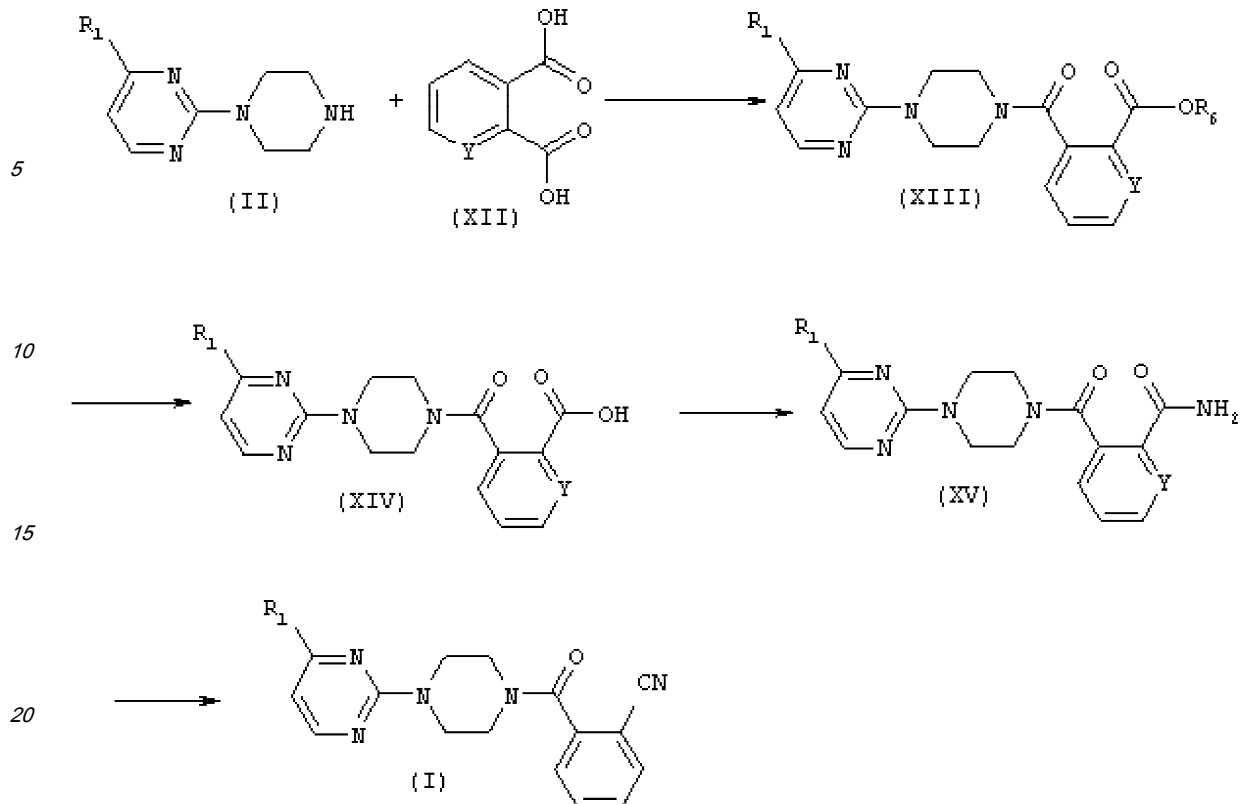


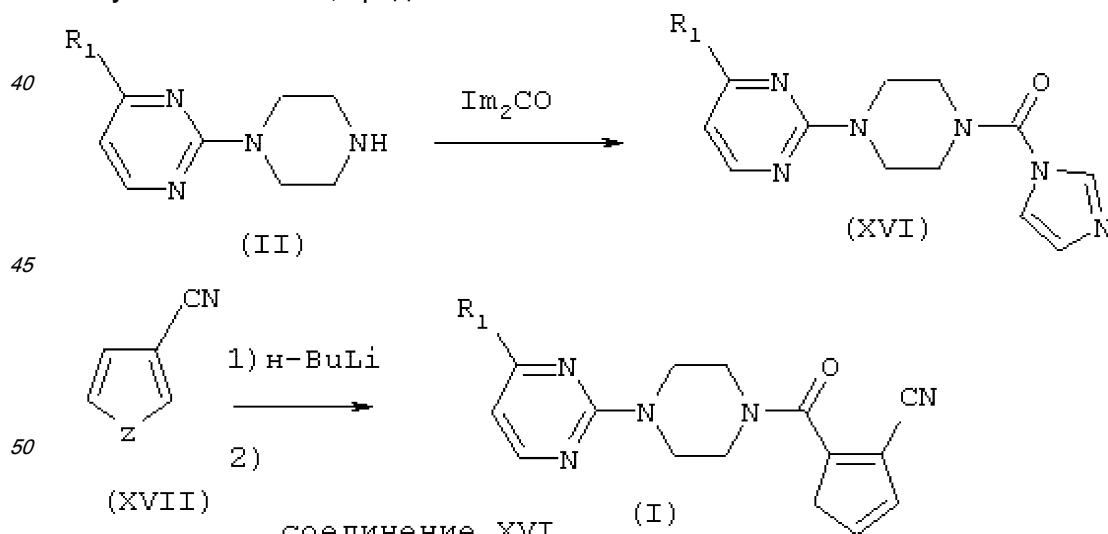
Схема 4

25 Превращение амида общей формулы (XV), где R_1 и Y являются такими, как указано выше, в циановое производное общей формулы (I), где R_1 и Y являются такими, как определено выше, достигается дегидрированием амида (XV) некоторыми реагентами, такими как тионилхлорид, оксалилхлорид, трифторуксусный ангидрид, каталитический Bu_2SnO или, предпочтительно, метансульфонилхлорид (A.D. Dunn, M.J. Mills и W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982 Vol. 14(6) 396-399) или другими дегидрирующими

30 реагентами. Реакцию проводят в органическом растворителе, таком как ДМФА, хлористый метилен или толуол, в присутствии основания, такого как триэтиламин или пиридин, при температуре, находящейся в интервале между $0^\circ C$ и температурой кипения растворителя в течение периода времени, составляющего от одного часа до двадцати четырех часов.

СПОСОБ Е:

35 Новые производные общей формулы (I), где R_1 является таким, как указано выше, и R_2 представляет собой циантиенильный или цианофурильный радикал, могут быть получены способом, представленным на Схеме 5:



соединение XVI

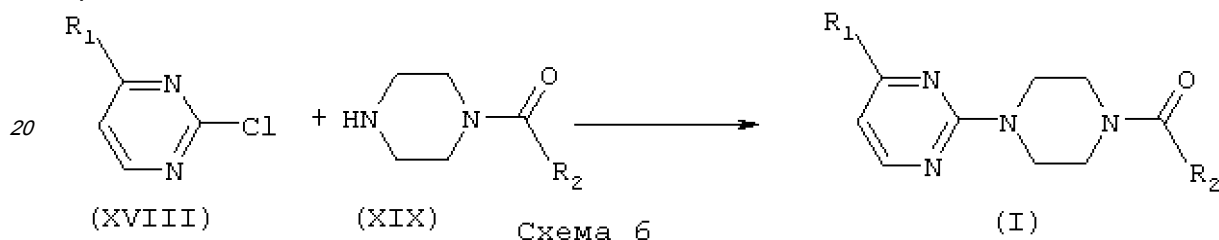
Схема 5

Реакция амина общей формулы (II), где R_1 является таким, как указано выше, с N,N' -карбонилдиимидазолом приводит к получению соединения общей формулы (XVI). Реакцию проводят в безводном органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран или диметилформамид, при температуре, находящейся в интервале от 0°C до комнатной в течение периода времени, составляющего от одного до двадцати четырех часов.

Введение атома металла в соединение общей формулы (XVII), где Z представляет собой атом серы (S) или атом кислорода (O) с помощью $n\text{-BuLi}$, втор- BuLi или трет- BuLi в безводном растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре -78°C и последующее добавление соединения (XVI) приводит к получению цианового производного общей формулы (I), где R_1 и Z являются такими, как указано выше.

СПОСОБ F:

Новые производные общей формулы (I), где R_1 и R_3 являются такими, как указано выше, могут быть получены реакцией хлорпиримидинового производного общей формулы (XVIII), где R_1 является таким, как определено выше, с пиперазиновым производным общей формулы (XIX), где R_2 является таким, как указано выше, в соответствии со способом, представленным на Схеме б:



Реакцию проводят в органическом растворителе, таком как хлорированный органический углеводород, такой как дихлорметан или хлороформ, линейный или циклический эфир, такой как 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран или диоксан, апротонный полярный растворитель, такой как пиридин, диметилсульфоксид, диметилформамид или ацетонитрил, протонный полярный растворитель, такой как метанол, этанол, изопропанол или n -бутанол или любой другой подходящий растворитель для осуществления реакции ароматического нуклеофильного замещения. Реакция может протекать в присутствии минерального основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия, или органического основания, такого как алифатический амин, предпочтительно триэтиламин или N -метилморфолин, при перемешивании и температуре, находящейся в интервале между комнатной температурой и температурой кипения растворителя в течение периода времени, составляющего от десяти минут до двадцати четырех часов, предпочтительно в течение периода от тридцати минут до пяти часов.

СПОСОБ G:

Соли соединений общей формулы (I) получают реакцией с минеральной кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, азотная кислота или с органической кислотой, такой как p -толуолсульфоновая кислота или метансульфоновая кислота, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, этиловый эфир, этилацетат или ацетон, с получением соответствующей соли обычным осаждением или кристаллизацией.

Карбоновые кислоты, используемые для получения циановых производных общей формулы (I), где R_1 и R_2 являются такими, как указано выше, в соответствии со способами, описанными в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными или их получают обычными способами, описанными в научной литературе (Kenneth A. Hold и Phillip Shadbolt, Br. Polym. J., 1983, 15 (4), 201-207; Carol K. Sauers и Robert J. Cotter, J. Org. Chem., 1961, 26, 6-10; Louis A. Carpino, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2196-2201; A.D. Dunn, M.J. Mills и W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982, 14(6), 396-399; Pierre Dubus, Bernard Decroix, Jean Morel et Paul Pastour, Bull. Soc. Chim. Fr., 1976. (3-4. Pt. 2), 628-634; William M. Murray и J. Edward Semple, Synthesis, 1996, 1180-1182; Luc I. M. Spiessens и Marc J. OR. Anteunis, Bull. Soc. Chim. Belg.,

1980, 89 (3), 205-231; I. Thunus et M. Dejardin-Duchene, J. Pharm. Belg., 1969, 51, 3-21; S. Fallab und H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 488-496).

Следующие примеры описывают получение новых соединений в соответствии с изобретением. Также описаны некоторые типичные пути использования в различных областях применения, а также галеновые составы, пригодные для соединений, являющихся объектом изобретения.

Описанные ниже способы приведены только с целью иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничение объема изобретения.

СПОСОБ А:

10 Пример 1. Получение 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидина.

К суспензии 2.0 г (14 ммоль) 2-цианобензойной кислоты в 100 мл CH_2Cl_2 добавляют 1.5 мл (17.5 ммоль) оксалилхлорида и каталитическое количество пиридина. Суспензию оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель упаривают при пониженном давлении, получая сырой продукт, который суспендируют в 100 мл CH_2Cl_2 и медленно добавляют в раствор 2.45 г (12.6 ммоль) 4-метокси-2-(1-пиперазинил)пиримидина и 4 мл (28 ммоль) триэтиламина в 50 мл CH_2Cl_2 охлажденного до 0°C на ледяной бане. Раствор выдерживают при 0°C в течение часа, а затем дают ему возможность нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь промывают H_2O , сушат над Na_2SO_4 , после чего растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя этилацетат в качестве элюента, получая 2.06 г (6.4 ммоль) 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидина с температурой плавления =166-168°C,

СПОСОБ В:

25 Пример 3. Получение 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина.

К раствору 2.08 г (10 ммоль) 4-этокси-2-(1-пиперазинил)пиримидина и 5 мл триэтиламина в 60 мл сухого ТГФ добавляют 2.15 г (10 ммоль) 3-бромфталида и оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 часов. Триэтиламин гидробромид отфильтровывают, после чего промывают ТГФ и растворитель удаляют при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя этилацетат в качестве элюента. Получают 2.45 г (7,20 ммоль) 4-этокси-2-[4-(2-формилбензоил)-1-пиперазинил]пиримидин с температурой плавления=134-136°C.

К раствору 2.45 г (7.2 ммоль) 4-этокси-2-[4-(2-формилбензоил)-1-пиперазинил]пиримидина в этаноле - H_2O (80:20) добавляют 2.5 г (18.4 ммоль) $\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ и 0.75 г (8.6 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina. Реакционную смесь нагревают при кипении с обратным холодильником, контролируя процесс с помощью ТСХ. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток растворяют в CH_2Cl_2 и промывают H_2O . Органический растворитель выпаривают при пониженном давлении, получая масло, которое кристаллизуют в этиловом эфире, получая 0.5 г (1.40 ммоль) 4-этокси-2-[4-[2-(гидроксииминометил)бензоил]-1-пиперазинил]пиримидина с температурой плавления =136-140 С.

К раствору 0.5 г (1.40 ммоль) 4-этокси-2-(4-[2-(гидроксииминометил)бензоил]-1-пиперазинил} пиримидина в 30 мл этилацетата добавляют 0.15 мл уксусного ангидрида и нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель выпаривают при низком давлении, получая ацетилованный оксим.

Ацетилованный оксим растворяют в 20 мл ацетонитрила и добавляют избыток K_2CO_3 , после чего оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 78 часов. Твердое вещество фильтруют, растворитель удаляют при пониженном давлении, растворяют в CH_2Cl_2 и промывают H_2O . Растворитель выпаривают при пониженном давлении, получая сырой продукт, который кристаллизуют из этилового эфира, получая 0.2 г (0.60 ммоль) 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина с температурой плавления =151-154 С.

СПОСОБ С:

Пример 15. Получение 2-[4-(3-циано-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина.

К суспензии 0.75 г (5.04 ммоль) хинолинового ангидрида в 25 мл ацетонитрила добавляют 1.05 г (5.04 ммоль) 4-этокси-2-(1-пиперазинил)пиримидина и 0.8 мл (5.07 ммоль) триэтиламина и нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 18 часов. Растворитель упаривают при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюентов $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 3:2, получая 0.6 г (1.68 ммоль) 2-[4-(3-карбоксо-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина с температурой плавления=186-189°C.

К суспензии 0.3 г (0.8 ммоль) 2-[4-(3-карбоксо-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина в 20 мл хлористого метилена добавляют 0.5 мл (3.6 ммоль) триэтиламина, охлаждают до 0°C и добавляют 0.1 г (0,92 ммоль) этилхлорформиата, оставляя раствор при этой температуре на 30 минут. Через полученную смесь пропускают NH_3 (газ) в течение 1 минуты и температуру поддерживают на уровне 0°C в течение 2 часов. Раствору дают нагреться до комнатной температуры, затем его промывают H_2O , хлористый метилен удаляют при пониженном давлении, получая пасту, которая после затвердевания дает 184 мг (0.51 ммоль) 2-[4-(3-карбамоил-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина с температурой плавления =161-163°C.

К раствору 84 мг (0.23 ммоль) 2-[4-(3-карбамоил-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина в 15 мл хлористого метилена добавляют 0.2 мл триэтиламина и 0.1 мл метансульфонилхлорида. Полученную смесь оставляют перемешиваться в течение 18 часов при комнатной температуре. Органический раствор промывают раствором Na_2CO_3 , растворитель удаляют при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя этилацетат в качестве элюента, получая 42 мг (0.12 ммоль) 2-[4-(3-циано-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина с температурой плавления =137-140°C.

СПОСОБ D:

Пример 19. Получение 2-[4-(2-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина.

К раствору 1.33 г (7.45 ммоль) 2-метоксикарбонилникотиновой кислоты в 15 мл ДМФА, охлажденного на ледяной бане, добавляют 1.20 г (7.45 ммоль) N,N'-карбонилдиимидазола и перемешивают в течение 40 минут. К реакционной смеси добавляют 1.53 г (7.45 ммоль) 4-этокси-2-(1-пиперазинил)пиримидина и оставляют при комнатной температуре в течение двух часов. Затем раствор разбавляют этилацетатом и промывают H_2O , сушат над Na_2SO_4 и растворитель удаляют при пониженном давлении, получая масло, которое кристаллизуется в этиловом эфире, получая 1.5 г (4.04 ммоль) 4-этокси-2-[4-(2-метоксикарбонил-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]пиримидина с температурой плавления =126-128°C.

К раствору 1.4 г (3.77 ммоль) 4-этокси-2-[4-(2-метоксикарбонил-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]пиримидина в 25 мл ТГФ и 10 мл MeOH добавляют 0.158 г (3.77 ммоль) $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ и оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение двух часов. Через раствор пропускают SO_2 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный сырой продукт суспендируют в 30 мл хлористого метилена и добавляют 0.45 мл (3.3 ммоль) триэтиламина, после чего охлаждают до 0°C и затем добавляют 0.3 г (2.76 ммоль) этилхлорформиата, оставляя раствор при этой температуре на 30 минут. Через полученную смесь пропускают NH_3 (газ) в течение 1 минуты и температуру поддерживают на уровне 0°C в течение 2 часов. Раствору дают возможность достичь комнатной температуры, после чего промывают H_3O . Хлористый метилен удаляют при пониженном давлении и получают пасту, которая затвердевает с образованием сырого продукта, который кристаллизуется в этилацетате. Получают 0.12 г (0.34 ммоль) 2-[4-(2-карбамоил-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина с температурой плавления =152-156°C.

К раствору 100 мг (0.28 ммоль) 2-[4-(2-карбамоил-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина в 5 мл пиридина добавляют 1.0 мл метансульфонилхлорида. Полученную смесь перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривают досуха и продукт распределяют между хлористым метиленом и водой, после чего промывают NaHCO_3 и растворитель удаляют при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента этилацетат. Получают 60 мг (0.18 ммоль) 2-[4-(2-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина с температурой плавления =177-178 С.

10 СПОСОБ Е:

Пример 9. Получение 2-[4-(3-циано-2-тиенилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидина.

К раствору 1.5 г (7.7 ммоль) 4-метокси-2-(1-пиперазинил)пиримидина в 20 мл ТГФ, охлажденного до 0°C, добавляют 1.25 г (7.7 ммоль) N,N'-карбонилдиимидазола. Смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении и добавляют H_2O , образуя осадок, отфильтровывают и получают 1.8 г (6.24 ммоль) 2-[4-(1-имидазолкарбонил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидина с температурой плавления =125-126°C.

К раствору 0.62 мл (6.8 ммоль) 3-цианотиофена в 25 мл безводного ТГФ, охлажденного до -78°C, в атмосфере аргона медленно добавляют 4.26 мл (6.8 ммоль) n-BuLi 1.6M в гексане. Смесь оставляют при -78°C в течение 30 минут и затем медленно добавляют раствор 1.8 г (6.2 ммоль) 2-[4-(1-имидазолкарбонил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидина в 25 мл безводного ТГФ. Смеси дают возможность медленно нагреться до комнатной температуры, после чего ее оставляют при той же температуре на 2 часа. Раствор выливают в воду и экстрагируют этилацетатом, получая сырой продукт, который очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь этилацетата:гексана 7:3. Получают 1.0 г (3.0 ммоль) 2-[4-(3-циано-2-тиенилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидина с температурой плавления =140-142°C.

30 СПОСОБ F:

Пример 1. Получение 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидина.

К раствору 1.0 г (6.8 ммоль) 2-цианобензойной кислоты в 20 мл безводного ДМФА, охлажденного до 0°C, добавляют 1.1 г (6.8 ммоль) N,N'-карбонилдиимидазола и оставляют перемешиваться в течение 40 минут. Затем добавляют 1.26 г (6.8 ммоль) 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазина и оставляют при комнатной температуре на 2 часа. Затем выливают в воду и экстрагируют этиловым эфиром. Органическую фазу сушат и упаривают при пониженном давлении, получая сырой продукт, который затвердевает в петролейном эфире. Получают 1.24 г (3.94 ммоль) 4-(трет-бутоксикарбонил)-1-(2-цианобензоил)пиперазина с температурой плавления =126-128°C.

К раствору 1.2 г (3.81 ммоль) 4-(трет-бутоксикарбонил)-1-(2-цианобензоил)пиперазина в 10 мл хлористого метилена, охлажденного до 0°C, добавляют 10 мл трифторуксусной кислоты и оставляют перемешиваться при комнатной температуре на 2 часа. Реакционную смесь упаривают досуха и полученный сырой продукт кристаллизуют из хлористого метилена:этилового эфира с образованием 1.04 г (3.16 ммоль) 1-(2-цианобензоил)пиперазинтрифторацетата с температурой плавления =136-141°C.

Смесь 1.0 г (3.04 ммоль) 1-(2-цианобензоил)пиперазинтрифторацетата, 0.5 г (3.35 ммоль) 2-хлор-4-метоксипиримидина и 1.0 г (6.68 ммоль) карбоната калия в 20 мл ДМФА нагревают до 100°C в течение часа. Растворитель удаляют при пониженном давлении и добавляют воду. Полученное твердое вещество фильтруют, промывают водой и очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента этилацетат. Получают 0.51 г (1.58 ммоль) 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидина.

50 СПОСОБ G:

Пример 4. Получение 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина гидрохлорида.

4.76 г (14.12 ммоль) 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина растворяют в ацетоне и добавляют несколько капель этилового эфира/HCl и этилового эфира, образующийся осадок отфильтровывают и сушат, получая 3.85 г (10.31 ммоль) 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидина гидрохлорида с температурой плавления=147-151 С.

В таблице 1 приведен ряд соединений с указанием способа получения точки плавления и спектральные характеристики, которые являются иллюстрацией настоящего изобретения

10

15

20

25

30

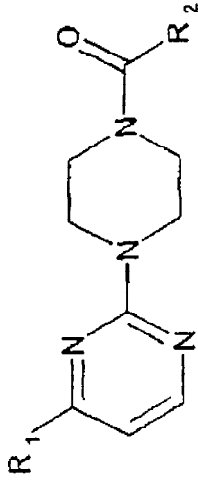
35

40

45

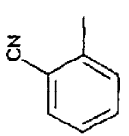
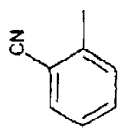
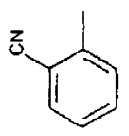
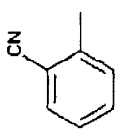
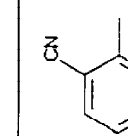
50

ТАБЛИЦА 1









Пример	R ₁	R ₂	Основа ни или соль	Способ	тем.пл. (°C)	¹ H ЯМР(МГц)(растворитель)δ	ИК, см ⁻¹
1	CH ₃ O-		Основа ни	А, В или F	166-168	(300 мГц) (CDCl ₃) 3.35 (м, 2H) 3.78-4.02 (ароматика, 9H, (δ = 3.85. с)), 6.01 (д, J = 5.7 гц, 1H), 7.50 (м, 2H), 7.66 (т, J = 7.5 гц, 1H), 7.72 (д, J = 7.5 гц, 1H), 8.03 (д, J = 5.7 гц, 1H).	(КВГ) 2226. 1632. 1598. 1565. 1431. 1259. 987.
2	CH ₃ O-		HCl	G	154-156	(300 мГц) (CDCl ₃) 3.52 (широкая полоса, 2H), 3.85-4.38 (ароматика, 9H, (δ = 4.05. с)), 6.28 (д, J = 6.8 гц, 1H), 7.46 (д, J = 7.6 гц, 1H), 7.56 (т, J = 7.6 гц, 1H), 7.71 (м, 2H), 8.70 (д, J = 6.8 гц, 1H).	(КВГ) 3700-2300 (широкая полоса), 2228. 1644. 1609. 1485. 1257.
3	CH ₃ CH ₂ O-		Основа ни	А, В или F	151-154	(300 мГц) (CDCl ₃) 1.34 (т, J = 7.1 гц, 3H), 3.34 (м, 2H), 3.77-3.99 (ароматика, 6H), 4.29 (ц, J = 7.1 гц, 2H), 5.99 (д, J = 5.8 гц, 1H), 7.50 (м, 2H), 7.66 (т, J = 7.7 гц, 1H), 7.72 (м, 1H), 8.03 (д, J = 5.8 гц, 1H).	(КВГ) 2220. 1632. 1560. 1491. 1432. 1256. 1002.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

4	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	147-151	(300 мгц) (CDCl ₃) 1.43 (т, J = 7.3 гц, 3H), 3.52 (широкая полоса, 2H), 3.85-4.35 (ароматика, 6H), 4.48 (q, J = 7.3 гц, 2H), 6.25 (д, J = 6.7 гц, 1H), 7.46 (д, J = 8.0 гц, 1H), 7.56 (т, J = 8.0 гц, 1H), 7.70 (м, 2H), 8.06 (д, J = 6.7 гц, 1H).	(КВг) 3700-2300 (широкая полоса), 2228. 1638. 1605. 1481. 1433. 1254.
5	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		Основание	A, B или F	118-121	(300 мгц) (CDCl ₃) 0.97 (т, J = 7.4 гц, 3H), 1.73 (м, 2H), 3.34 (широкая полоса, 2H), 3.77-3.98 (ароматика, 6H), 4.18 (т, J = 6.7 гц, 2H), 6.00 (д, J = 5.7 гц, 1H), 7.50 (м, 2H), 7.66 (т, J = 8.0 гц, 1H), 7.71 (д, J = 8.0 гц, 1H), 8.02 (д, J = 6.7 гц, 1H).	(КВг) 2220. 1629. 1586. 1559. 1428. 1240. 1005.
6	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		HCl	G	147-149	(300 мгц) (CDCl ₃) 1.02 (т, J = 7.0 гц, 3H), 1.82 (м, 2H), 3.52 (широкая полоса, 2H), 3.84-4.17 (ароматика, 4H), 4.36 (м, 4H), 6.27 (д, J = 6.6 гц, 1H), 7.45 (д, J = 7.4 гц, 1H), 7.56 (т, J = 7.5 гц, 1H), 7.70 (м, 2H), 8.05 (д, J = 6.6 гц, 1H).	(КВг) 3300-2300 (широкая полоса), 2235. 1647. 1601. 1485. 1452. 1283. 1261.
7	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		Основание	A, B или F	71-73	(300 мгц) (CDCl ₃) 0.93 (т, J = 7.3 гц, 3H), 1.42 (м, 2H), 1.69 (м, 2H), 3.35 (уширенный синглет, 2H), 3.75-4.00 (ароматика, 6H), 4.23 (т, J = 6.5 гц, 2H), 5.99 (д, J = 5.7 гц, 1H), 7.50 (м, 2H), 7.66 (дт, J = 7.7 гц, J' = 1.0 гц, 1H), 7.72 (д, J = 7.7 гц, 1H), 8.02 (д, J = 5.7 гц, 1H).	(КВг) 2966. 2225. 1632. 1561. 1464. 1240. 1006.
8	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		HCl	G	137-138	(300 мгц) (CDCl ₃) 0.97 (т, J = 7.6 гц, 3H), 1.45 (м, 2H), 1.78 (м, 2H), 3.52 (широкая полоса, 2H), 3.83-4.50 (ароматика, 8H), 6.26 (д, J = 7.1 гц, 1H), 7.46 (д, J = 7.5 гц, 1H), 7.56 (т, J = 7.6 гц, 1H), 7.70 (м, 2H), 8.05 (д, J = 7.1 гц, 1H).	(КВг) 3200-2300 (широкая полоса), 1648. 1609. 1483. 1259. 1005

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

9	CH ₃ O-		Основание	А или Е	140-142	(300 мгц) (CDCl ₃) 3.58-4.80 (широкая полоса, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.93 (m, 4H), 6.02 (д, J = 5.6 гц, 1H), 7.25 (д, J = 5.1 гц, 1H), 7.50 (д, J = 5.1 гц, 1H), 8.04 (д, J = 5.6 гц, 1H)	(КВГ) 2220 1626 1587 1563 1511 1434 1340 1259 988
10	CH ₃ O-		HCl	G	136-138	(300 мгц) (CDCl ₃) 384 (уширенная полоса, 4H), 4.00-4.45 (ароматика, 7H, (δ = 4.07 с)), 6.30 (д, J = 6.8 гц, 1H), 7.28 (д, J = 5.1 гц, 1H), 7.55 (д, J = 5.1 гц, 1H), 8.10 (J = 6.8 гц, 1H)	(КВГ) 3200-2300 (широкая полоса), 2231 1634 1612 1481 1355 1259 1003
11	CH ₃ CH ₂ O-		Основание	А или Е	152-155	(300 мгц) (CDCl ₃) 1.35 (т, J = 7.1 гц, 3H), 3.71 (широкая полоса, 4H), 3.92 (широкая полоса, 4H), 4.31 (q, J = 7.1 гц, 2H), 6.00 (д, J = 5.6 гц, 1H), 7.25 (д, J = 5.1 гц, 1H), 7.50 (д, J = 5.1 гц, 1H), 8.04 (д, J = 5.6 гц, 1H)	(КВГ) 2230 1626 1436 1338 1253 1002
12	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	171-174	(300 мгц) (CDCl ₃) 1.44 (т, J = 7.1 гц, 3H), 3.83 (широкая полоса 4H), 4.05 (м, 2H), 4.40 (м, 2H), 4.49 (q, J = 7.1 гц, 2H), 6.27 (д, J = 6.7 гц, 1H), 7.28 (д, J = 5.1 гц, 1H), 7.55 (д, J = 5.1 гц, 1H), 8.07 (д, J = 6.7 гц, 1H)	(КВГ) 3200-2300 (широкая полоса), 2228. 1637. 1610. 1462. 1439. 1257.
13	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		Основание	А или Е	106-107	(300 мгц) (CDCl ₃) 0.96 (т, J = 7.3 гц, 3H), 1.75 (м, 2H), 3.71 (широкая полоса, 4H), 3.91 (широкая полоса, 4H), 4.20 (т, J = 6.6 гц, 2H), 6.01 (д, J = 5.8 гц, 1H), 7.25 (д, J = 5.1 гц, 1H), 7.50 (д, J = 5.1 гц, 1H), 8.05 (д, J = 5.8 гц, 1H).	(КВГ) 2230. 1628. 1582. 1560. 1436. 1255. 1003.
14	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		HCl	G	147-149	(300 мгц) (CDCl ₃) 1.02 (т, J = 7.3 гц, 3H), 1.83 (м, 2H), 3.83 (широкая полоса, 4H), 4.06 (широкая полоса, 2H), 4.37 (уширенный триплет, J = 6.6 гц, 4H), 6.28 (д, J = 6.8 гц, 1H), 7.28 (д, J = 5.1 гц, 1H), 7.54 (д, J = 5.1 гц, 1H), 8.07 (д, J = 6.8 гц, 1H)	(КВГ) 3200-2300 (широкая полоса), 2234. 1638. 1606. 1483. 1439. 1258. 998.

5

10

15

20

25

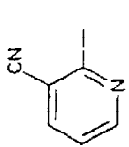
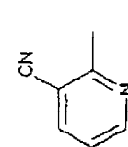
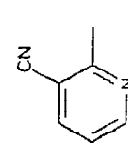
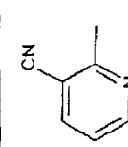
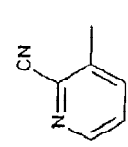
30

35

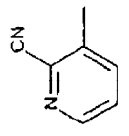
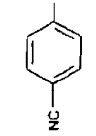
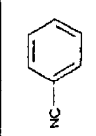
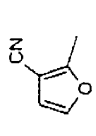
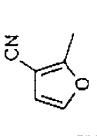
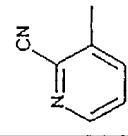
40

45

50

15	CH ₃ CH ₂ O-		Основание	А или С	137-139	(300 мгл) (CDCl ₃) 1.34 (т, J = 7.1 гц, 3H), 3.42 (м, 2H), 3.78-4.00 (ароматика, 6H), 4.30 (q, J = 7.1 гц, 2H), 5.99 (д, J = 5.6 гц, 1H), 7.48 (дд, J = 7.8 гц, J' = 4.9 гц, 1H), 8.03 (д, J = 5.6 гц, 1H), 8.07 (д, J = 7.8 гц, 1H), 8.78 (д, J = 4.9 гц, 1H).	(КВг) 2230. 1637. 1607. 1558. 1341. 1316. 1002.	2230. 1637. 1444. 1258.
16	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	170-172	(300 мгл) (CD ₃ OD) 1.43 (т, J = 7.2 гц, 3H), 3.67 (широкая полоса, 2H), 3.93 (широкая полоса, 2H), 4.03 (уширенный синглет, 4H), 4.55 (q, J = 7.2 гц, 2H), 6.46 (д, J = 7.0 гц, 1H), 7.70 (дд, J = 7.8 гц, J' = 5.0 гц, 1H), 8.06 (д, J = 7.0 гц, 1H), 8.35 (д, J = 7.8 гц, 1H), 8.85 (м, 1H).	(КВг) 3200-2300 (широкая полоса), 2235. 1638. 1612. 1443. 1260. 1210. 997.	
17	CH ₃ [CH ₂] ₂ O		Основание	А или С	93-95	(300 мгл) (CDCl ₃) 0.98 (т, J = 7.4 гц, 3H), 175 (м, 2H), 3.43 (м, 2H), 3.81-4.01 (ароматика, 6H), 4.19 (т, J = 6.7 гц, 2H), 6.01 (д, J = 5.6 гц, 1H), 7.48 (дд, J = 7.8 гц, J' = 5.0 гц, 1H), 8.03 (д, J = 5.6 гц, 1H), 8.08 (дд, J = 7.8 гц, J = 1.1 гц, 1H), 8.79 (дд, J = 7.8 гц, J' = 1.1 гц, 1H)	(КВг) 2234. 1640. 1583. 1561. 1236. 1009.	1640. 1441.
18	CH ₃ [CH ₂] ₂ O		HCl	G	152-155	(300 мгл) (CDCl ₃) 1.02 (т, J = 7.4 гц, 3H), 1.80 (м, 2H), 3.63 (широкая полоса, 2H), 3.90-4.20 (ароматика, 4H), 4.38 (м, 4H), 6.27 (д, J = 6.8 гц, 1H), 7.52 (дд, J = 7.8 гц, J' = 4.9 гц, 1H), 8.09 (м, 2H), 8.78 (д, J = 4.9 гц, 1H)	(КВг) 3200-2000 (широкая полоса), 2239. 1643. 1606. 1442. 1415. 1210. 999.	1606. 1260.
19	CH ₃ CH ₂ O-		Основание	А или D	177-178	(300 мгл) (CDCl ₃) 1.34 (т, J = 7.1 гц, 3H), 3.37 (широкая полоса, 2H), 3.81-3.99 (ароматика, 6H), 4.30 (q, J = 7.1 гц, 2H), 6.01 (д, J = 5.6 гц, 1H), 7.60 (дд, J = 8.0 гц, J' = 4.8 гц, 1H), 7.84 (дд, J = 8.0 гц, J' = 1.5 гц, 1H), 8.04 (д, J = 5.6 гц, 1H), 8.76 (дд, J = 4.8 гц, J' = 1.5 гц, 1H)	(КВг) 2235 1628 1601 1544 1433	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

20	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	173-176	(300 мгц) (CDCl ₃) 1.42 (т, J = 7.1 гц, 3H), 3.53 (уширенный синглет, 2H), 3.95 (уширенный синглет, 2H), 4.11 (уширенный синглет, 2H), 4.23 (уширенный синглет, 2H), 4.46 (q, J = 7.1 гц, 2H), 6.24 (д, J = 6.6 гц, 1H), 7.62 (дд, J = 7.6 гц, J' = 4.7 гц, 1H), 7.84 (д, J = 7.6 гц, 1H), 8.05 (д, J = 6.6 гц, 1H), 8.78 (д, J = 4.7 гц, 1H)	(КВг) 3600-2300 (широкая полоса), 2228. 1637. 1616. 1464. 1437. 1000.
21	CH ₃ CH ₂ O-		Основание	A	132-134	(300 мгц) (CDCl ₃) 1.34 (т, J = 7.1 гц, 3H), 3.40 (м, 2H), 3.65-4.00 (ароматика, 6H), 4.29 (q, J = 7.1 гц, 2H), 6.00 (д, J = 5.9 гц, 1H), 7.52 и 7.72 (System AB, J _{AB} = 8.3 гц, 4H), 8.04 (д, J = 5.9 гц, 1H).	(КВг) 2228. 1623. 1554. 1430. 1265.
22	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	167-169	(300 мгц) (CDCl ₃) 1.44 (т, J = 6.8 гц, 3H), 3.50-4.35 (ароматика, 8H), 4.49 (м, 2H), 7.51 и 7.74 (System AB, J _{AB} = 7.8 гц, 4H), 8.07 (д, J = 6.9 гц, 1H).	(КВг) 3200-2300 (широкая полоса), 1628. 1483. 1457. 1343. 1262. 1213. 1007.
23	CH ₃ O-		Основание	A или E	139-142	(300 мгц) (CDCl ₃) 3.80 (м, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (м, 4H), 6.03 (д, J = 5.6 гц, 1H), 6.73 (д, J = 1.7 гц, 1H), 7.54 (д, J = 1.7 гц, 1H), 8.05 (д, J = 5.6 гц, 1H).	(КВг) 2239. 1626. 1650. 1438. 1340. 1306. 1239. 987. 794.
24	CH ₃ O-		HCl	G	143-145	(300 мгц) (CDCl ₃) 3.80-4.45 (ароматика, 11 H, (δ = 4.07. с)), 6.31 (д, J = 6.8 гц, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.11 (д, J = 6.8 гц, 1H).	(КВг) 3600-2300 (широкая полоса), 2228. 1629. 1490. 1444. 1267. 1001.
25	CH ₃ O-		Основание	A или D	153-156	(300 мгц) (CDCl ₃) 3.37 (м, 2H), 3.82-4.05 (ароматика, 9H, (δ = 3.86. с)), 6.03 (д, J = 5.6 гц, 1H), 7.60 (дд, J = 8.0 гц, J' = 4.8 гц, 1H), 7.84 (дд, J = 8.0 гц, J' = 1.5 гц, 1H), 8.04 (д, J = 5.6 гц, 1H), 8.76 (дд, J = 4.8 гц, J' = 1.5 гц, 1H).	(КВг) 2239. 1628. 1560. 1414. 1265. 1008. 797.

5

10

15

20

25

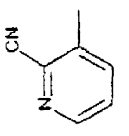
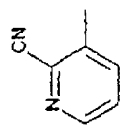
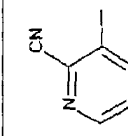
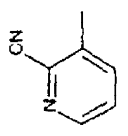
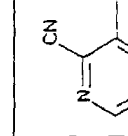
30

35

40

45

50

26	CH ₃ O-		HCl	G	152-164	(300 мпс) (CDCl ₃) 3.56 (уширенный синглет, 2H), 3.90-4.30 (ароматика, 9H, (δ = 4.08. с)), 6.31 (д, J = 7.0 гц, 1H), 7.63 (дд, J = 7.8 гц, J' = 4.7 гц, 1H), 7.83 (м, 1H), 8.07 (д, J = 7.0 гц, 1H), 8.80 (дд, J = 4.7 гц, J' = 1.5 гц, 1H).	(КВг) широкая полоса), 2232. 1618. 1498. 1413. 1287.	3600-2300
27	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		Основание	A или D	165-168	(300 мпс) (CDCl ₃) 0.97 (т, J = 7.3 гц, 3H), 1.74 (м, 2H), 3.37 (м, 2H), 3.80-4.00 (ароматика, 6H), 4.19 (т, J = 6.8 гц, 2H), 6.01 (д, J = 5.9 гц, 1H), 7.60 (дд, J = 8.0 гц, J' = 4.9 гц, 1H), 7.84 (д, J = 8.0 гц, 1H), 8.03 (д, J = 5.9 гц, 1H), 8.76 (д, J = 4.9 гц, 1H).	(КВг) 2964. 2240. 1627. 1555. 1433. 1037. 1242. 1009. 790.	2240. 1433. 790.
28	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		HCl	G	168-171	(300 мпс) (CDCl ₃) 1.02 (т, J = 7.3 гц, 3H), 1.81 (м, 2H), 3.52 (м, 2H), 3.90-4.42 (ароматика, 8H), 6.24 (д, J = 6.6 гц, 1H), 7.62 (дд, J = 7.8 гц, J' = 4.8 гц, 1H), 7.83 (д, J = 7.8 гц, 1H), 8.06 (д, J = 6.6 гц, 1H), 8.80 (м, 1H).	(КВг) широкая полоса), 2232. 1637. 1483. 1436. 1267. 1000.	3600-2300
29	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		Основание	A или D	163-164	(300 мпс) (CDCl ₃) 0.93 (т, J = 7.3 гц, 3H), 1.42 (м, 2H), 1.70 (м, 2H), 3.37 (м, 2H), 3.80-4.00 (ароматика, 6H), 4.23 (т, J = 6.6 гц, 2H), 6.00 (д, J = 5.6 гц, 1H), 7.60 (дд, J = 7.8 гц, J' = 4.9 гц, 1H), 7.84 (дд, J = 7.8 гц, J' = 1.5 гц, 1H), 8.03 (д, J = 5.6 гц, 1H), 8.76 (дд, J = 4.9 гц, J' = 1.5 гц, 1H).	(КВг) 2956. 2241. 1627. 1557. 1433. 1009. 791.	2241. 1433.
30	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		HCl	G	141-143	(300 мпс) (CDCl ₃) 0.95 (т, J = 7.3 гц, 3H), 1.44 (м, 2H), 1.76 (м, 2H), 3.55 (уширенный синглет, 2H), 3.80-4.53 (ароматика, 8H), 6.27 (д, J = 6.8 гц, 1H), 7.62 (дд, J = 7.8 гц, J' = 4.8 гц, 1H), 7.82 (м, 1H), 8.05 (д, J = 6.8 гц, 1H), 8.79 (дд, J = 4.8 гц, J' = 1.5 гц, 1H).	(КВг) широкая полоса), 2236. 1640. 1608. 1488. 1437. 1257. 998.	3700-2300

5

10

15

20

25

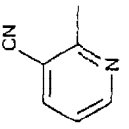
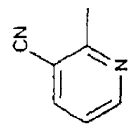
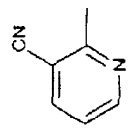
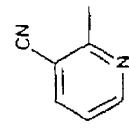
30

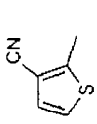
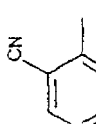
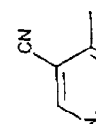
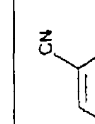
35

40

45

50

31	CH ₃ O-		Основание	А или С	137-139	(300 мгц) (CDCl ₃) 3.42 (м, 2H), 3.80-4.06 (ароматика, 9H, (δ = 3.86 с)), 6.02 (д, J = 5.6 гц, 1H), 7.48 (дд, J = 7.8 гц, J' = 4.9 гц, 1H), 8.04 (д, J = 5.6 гц, 1H), 8.08 (д, J = 7.8 гц, 1H), 8.79 (д, J = 4.9 гц, 1H)	(КВг) 2230. 1647. 1560. 1471. 1288. 1256. 1014. 989.
32	Cl ₃ O-		HCl	Г	170-172	(300 мгц) (CDCl ₃) 3.65 (м, 2H), 3.98 (м, 2H), 4.08 (уширенный синглет, 5H), 4.35 (м, 2H), 6.30 (д, J = 6.8 гц, 1H), 7.54 (дд, J = 8.0 гц, J' = 4.9 гц, 1H), 8.10 (м, 2H), 8.79 (м, 2H)	(КВг) 3600-2300 (широкая полоса), 2231. 1630. 1604. 1482. 1406. 1354. 1265. 1009. 988. 806.
33	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		Основание	А или С	73-75	(300 мгц) (CDCl ₃) 0.93 (т, J = 7.3 гц, 3H), 1.42 (м, 2H), 1.70 (м, 2H), 3.41 (м, 2H), 3.80-4.01 (ароматика, 6H), 4.24 (т, J = 6.6 гц, 2H), 5.99 (д, J = 5.6 гц, 1H), 7.48 (дд, J = 8.0 гц, J' = 4.9 гц, 1H), 8.03 (д, J = 5.6 гц, 1H), 8.08 (д, J = 8.0 гц, 1H), 8.78 (м, 1H)	(КВг) 2957. 2233. 1640. 1560. 1439. 1255. 1008. 793.
34	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		HCl	Г	129-131	(300 мгц) (CDCl ₃) 0.97 (т, J = 7.3 гц, 3H), 1.46 (м, 2H), 1.78 (м, 2H), 3.64 (уширенный синглет, 2H), 3.90-4.18 (ароматика, 4H), 4.21-4.50 (ароматика, 4H), 6.26 (д, J = 6.8 гц, 1H), 7.53 (дд, J = 7.8 гц, J' = 4.8 гц, 1H), 8.09 (м, 2H), 8.78 (д, J = 4.8 гц, 1H)	(КВг) 3600-2300 (широкая полоса), 2238. 1617. 1480. 1458. 1261. 1004. 799.

35	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{O}-$		Основание	А или Е	79-82	(300 мГц) (CDCl_3) 0.94 (т, J = 7.3 гц, 3H), 1.42 (м, 2H), 1.70 (м, 2H), 3.71 (широкая полоса, 4H), 3.91 (м, 4H), 4.24 (т, J = 6.6 гц, 2H), 6.00 (д, J = 5.9 гц, 1H), 7.25 (д, J = 5.2 гц, 1H), 7.49 (д, J = 5.2 гц, 1H), 8.03 (д, J = 5.9 гц, 1H)	(КВГ) 2957. 2231. 1637. 1582. 1438. 1338. 1237. 1001.
36	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{O}-$		Основание	А	97-100	(300 мГц) (CDCl_3) 0.96 (т, J = 7.3 гц, 3H), 1.44 (м, 2H), 1.72 (м, 2H), 3.39 (широкая полоса, 2H), 3.80-4.05 (ароматика, 6H), 4.25 (т, J = 6.6 гц, 2H), 6.03 (д, J = 5.7 гц, 1H), 7.61 (д, J = 4.9 гц, 1H), 8.05 (д, J = 5.7 гц, 1H), 8.82 (с, 1H), 8.85 (д, J = 4.9 гц, 1H)	(КВГ) 2957. 2236. 1627. 1556. 1434. 1307. 1265. 1008. 790.
37	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{O}-$		Основание	А	124-127	(300 мГц) (CDCl_3) 0.95 (т, J = 7.5 гц, 3H), 1.44 (м, 2H), 1.72 (м, 2H), 3.34 (м, 2H), 3.80-4.02 (ароматика, 6H), 4.25 (т, J = 6.6 гц, 2H), 6.03 (д, J = 5.7 гц, 1H), 7.43 (д, J = 5.0 гц, 1H), 8.05 (д, J = 5.7 гц, 1H), 8.90 (д, J = 5.0 гц, 1H), 8.96 (с, 1H)	(КВГ) 2956. 2238. 1630. 1602. 1556. 1434. 1308. 1265. 1012. 790.
38	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{O}-$		НСI	Г	171-173	(300 мГц) (CDCl_3) 0.99 (т, J = 7.3 гц, 3H), 1.47 (м, 2H), 1.80 (м, 2H), 3.54 (м, 2H), 3.80-4.50 (ароматика, 8H), 6.30 (д, J = 6.7 гц, 1H), 7.44 (широкая полоса, 1H), 8.08 (д, J = 6.7 гц, 1H), 8.94 (д, J = 4.9 гц, 1H), 9.00 (с, 1H)	(КВГ) 3600-2300 (широкая полоса), 2229. 1637. 1609. 1437. 1288. 1264. 1029. 1003.

Общая анестезирующая активность

Исследования проводили на трех видах животных: на мыши, крысе и собаке, следуя методикам, описанным ниже.

а) Анестезирующая активность на мышах.

Анестезирующую активность определяют после внутривенного (в/в) введения

исследуемого продукта в трех различных дозах (15, 10 и 5 мг/кг) в хвостовую вену мыши. Записывают процент анестезированных животных и рассчитывают среднее время анестезии. Мыши считаются анестезированными при потере трех рефлексов: позиционный рефлекс, ответный рефлекс на болезненный раздражитель (сжатие хвоста) и пальпебральный рефлекс.

Полученные в этом испытании результаты показывают, что продукты настоящего изобретения являются сильными анестезирующими веществами по сравнению с одним из наиболее широко используемым для клинического применения человеку анестезирующим веществом пропофолом (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2
Анестезирующая активность на мышах

Пример	% анестезируемых (время анестезирования) Доза (мг/кг, в/в)		
	15	10	5
4	100(5.8')	100(2.6')	0
6	100(9.6')	100(7.6')	90(1.2')
8	100(13.3')	100(6.8')	60(0.9')
12	100(5.4')	100(1.6')	0
14	100(8.9')	100(2.2')	0
18	100(4.6')	100(3.9')	0
Пропофол	80(1.3')	80(1')	0

б) Анестезирующая активность на собаках.

Соляной раствор исследуемых продуктов вливают с помощью перфузионного насоса в концентрации и со скоростью 5 мг/мл/минуту через катетер, введенный в вену передней лапы. Внутривенное вливание прекращают, когда животное полностью анестезируется (потеря моторной координации, успокоение, потеря отклика на болезненный раздражитель - укол пальцев передней лапы - и потеря пальпебрального рефлекса), и определяют анестезирующую дозу (Таблица 3).

ТАБЛИЦА 3
Анестезирующая активность на собаках (в/в вливание)

Пример	Анестезирующая доза (мг/кг)
4	10.1
6	17.4
8	21.2
18	14
Пропофол	21.6*

* Животных обрабатывают пропофолом только после засыпания, поскольку они сохраняют пальпебральные и болезненные рефлексы.

Полученные на собаках результаты показывают, что продукты по изобретению намного превосходят Пропофол, вызывая полную анестезию.

с) Анестезирующая активность на крысах.

В этом тесте через катетер в хвостовой вене крысы вливают раствор исследуемых продуктов в концентрации 10 мг/кг. Скорость вливания варьируют, чтобы поддержать анестезию крыс в течение 1 часа. Определяют общую вводимую дозу, показывающую, что продукты по изобретению являются более активными по сравнению с Пропофолом (Таблица 4).

ТАБЛИЦА 4.- Анестезирующая активность на крысах: в/в вливание, необходимое для поддержания полной анестезии в течение 1 часа

Пример	Общая доза (мг/кг)
4	56.8
6	42.1
8	33.1
18	66.2
Пропофол	67

Антиконвульсивная активность

Этот тест показывает способность продуктов противодействовать появлению конвульсий

при внутривенном введении пентаметилентетразола (кардиазола) в дозе 45 мг/кг в хвостовую вену мыши. Результаты показывают, что исследуемые продукты обладают большей антиконвульсивной активностью по сравнению с пропофолом (Таблица 5).

5

Пример	% Активность (мг/кг, внутривенно)				
	80	40	20	10	ED-50
2	100	73	36		26.1
4	87	69	40	-	25.1
6	93	63	69	0	24.1
8	100	70	56	25	25.0
Пропофол	100	46	33	-	32.5

10

Седативная активность

Седативную активность исследуют путем изучения поведения животного после внутривенного введения в дозе 80 мг/кг. Это исследование проводят в разное время, изучая седативное действие и его продолжительность. Полученные результаты показывают, что исследуемые продукты обладают седативным действием, в некоторых случаях сравнимым с действием золпидема, и в других случаях они обладают большей продолжительностью действия (Таблица 6).

15

20

Пример	30'	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	24 ч
4	90	75	75	35	0	0	0
8	98	100	98	27	22	0	0
14	30	33	38	35	20	10	0
16	100	100	20	0	0	0	0
Золпидем	100	90	30	0	0	0	0

25

Миорелаксантная активность

Миорелаксантную активность продуктов по изобретению исследуют определением действия на тонус тела и брюшной тонус крыс способом, описанным в S. IRWIN (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 1959, p. 133). Исследуют тонус тела и брюшной тонус крыс, получающих исследуемые продукты внутривенно в дозе 80 мг/кг и после нескольких раз введения (1/2, 1, 2, 3, 4 и 5 часов), сравнивая напряжение мышц с напряжением контрольных животных. Результаты в Таблице 7 показывают, что большинство продуктов обладают значительной миорелаксантной активностью, с продолжительностью действия дольше, чем действие пропофола, который используют как продукт сравнения

30

35

Результаты из таблицы 7 показывают, что многие продукты имеют поразительную активность в качестве мускульных релаксантов, с эффектом, который является более продолжительным, чем в случае с пропофолом, который используют в качестве продукта, сравнения

40

Пример	% мускульная релаксация после:					
	1/2 часа	1 час	2 часа	3 часа	4 часа	5 часов
4	100	100	100	70	33	0
8	100	100	100	0	0	0
16	100	100	100	66	44	0
пропофол	100	100	70	0	0	0

45

Фармацевтические составы

1. Впрыскиваемый внутримышечный/ внутривенный (вм/вв):

50

Пример 4 5 мг

Хлорид натрия ч. д.

HCl 0.1 N или NaOH 0.1 N ч.д.

Вода для инъекции ч.д.а. 3 мл

2. Капсулы

Пример 4 от 0.5 до 4.0 мг

Коллоидный диоксид кремния 0.5 мг

Стеарат магния 1.0 мг

5 Лактоза ч.д.а. 100 мг

3. Таблетки

Формула А (прямое прессование)

Пример 4 от 0,5 до 4.0 мг

Коллоидный диоксид кремния 0.5 мг

10 Стеарат магния 1.0 мг

Кроскармеллоза натрия 3.0 мг

Микрокристаллическая

целлюлоза 60 мг

Лактоза ч.д.а. 100 мг

15 Формула В (влажное гранулирование)

Пример 4 от 0.5 до 4.0 мг

Коллоидный диоксид кремния 0,5 мг

Стеарат магния 1.0 мг

Повидон К-30 5.0 мг

20 Натрий-карбоксиметилкрахмал 5.0 мг

Микрокристаллическая целлюлоза 20 мг

Лактоза ч.д.а. 100 мг

Пример 1

Сравнительные примеры

25 Следующие соединения были протестированы на их анестетическую активность на мышах

Соединения из D1

Соединение А: 2-[4-(2-триэтилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин;

Соединение В: 2-[4-(2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин;

30 Соединение С: 2-[4-(3-хлор-5-трифторметил-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин;

Соединение D: 2-[4-(бензоил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин (пример 57, соль HCl);

Соединение Е: 2-[4-(бензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин:

35 Соединение F: 2-[4-(3-хлор-2-тиенилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин (соль HCl);

Соединение G: 2-[4-(2-фторбензоил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин (пример 50Б соль HCl);

40 Соединение H: 2-[4-(2-хлорбензоил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин (пример 52, соль HCl);

Соединение I: 4-метокси-2-{4-[2-(трифторметил)бензоил]-1-пиперазинил} пиримидин (пример 63, соль HCl);

Соединение J: 4-этокси-2-{4-[2-(трифторметил)бензоил]-1-пиперазинил} пиримидин (пример 79, соль HCl);

45 Соединение K: 2-[4-(2-хлорбензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин (соль HCl - прямо не раскрытая в D1, но она подпадает под общую формулы).

Соединения по настоящему изобретению

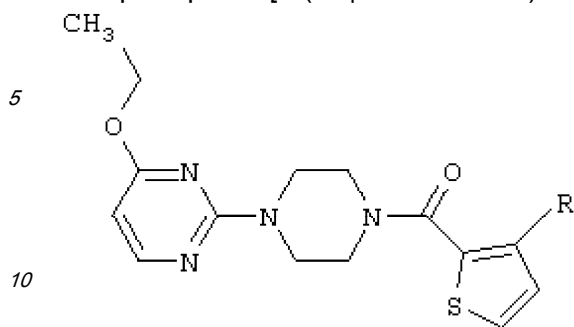
Пример 12: 2-[4-(3-циано-2-триэтилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин (соль HCl);

50 Пример 18: 2-[4-(3-циано-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-пропокси-пиримидин (соль HCl);

Пример 28: 2-[4-(2-циано-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-пропокси-пиримидин (соль HCl);

Пример 2: 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин (соль HCl);

Пример 4: 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин (соль HCl);



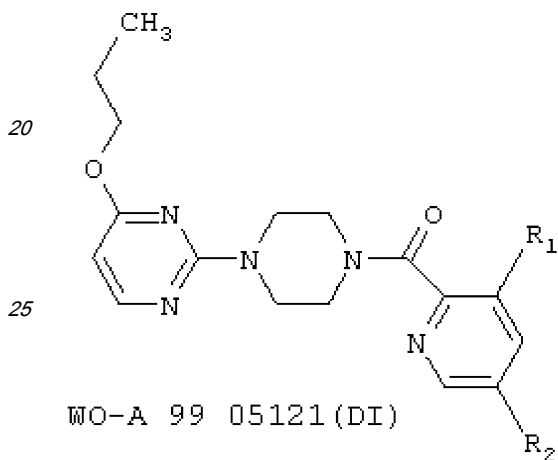
WO-A 00 05121 (DI)

Соединение А: R=H

Соединение F:

15
PCT/ES/0100378

Пример 12: R=CN

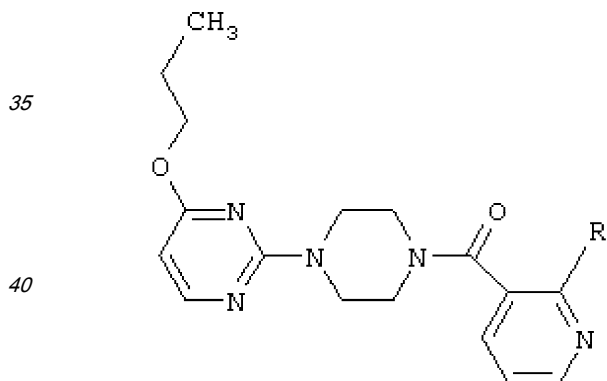


Соединение В: R₁=H; R₂=H

Соединение С: R₁=Cl; R₂=CF₃

30
PCT/ES/0100378

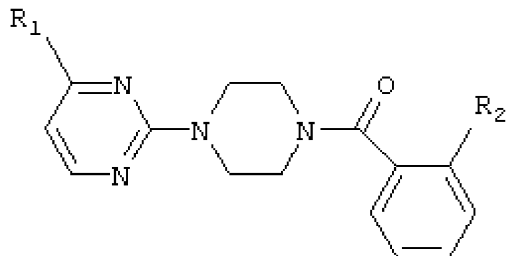
Пример 18: R₁=CN; R₂=H



Пример 28: R=CN

45

50



WO-A 99 05121 (DI)

Соединение D: $R_1 = \text{CH}_3\text{O}$; $R_2 = \text{H}$
 Соединение E: $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$; $R_2 = \text{H}$
 Соединение G: $R_1 = \text{CH}_3\text{O}$; $R_2 = \text{F}$
 Соединение H: $R_1 = \text{CH}_3\text{O}$; $R_2 = \text{Cl}$
 Соединение I: $R_1 = \text{CH}_3\text{O}$; $R_2 = \text{CF}_3$
 Соединение J: $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$; $R_2 = \text{CF}_3$
 Соединение K: $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$; $R_2 = \text{Cl}$

PCT/ES/0100378

Пример 2: $R_1 = \text{CH}_3\text{O}$; $R_2 = \text{CN}$ Пример 4: $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$; $R_2 = \text{CN}$

Таблица: Анастетическая активность на мышах.

Примеры	% активности (время анестезии)			ED-50
	15 мг/кг	10 мг/кг	5 мг/кг	
A	100(2')	75(1,1')	j	8,3
F	80(1,6')	20(0,8')	0	11,6
12	100(5,4')	100(1,6')	0	7,0
B	Токсично ¹	Токсично ²	0	7,0
C	неактивно			
18	100(4,6')	100(3,9')	0	7,0
28	100(4,5')	100(4,2')	20(1,5')	6,4
D	0	0	0	более 15
G	0	0	0	более 15
H	0	0	0	более 15
I	0	0	0	более 15
1	0	0	0	более 15
2	100	0	0	12,5
E	100	50	0	10
J	50	0	0	15
K	100	0		12,5
4	100	100	0	7,5

¹ - Смертность 8/8
² - Смертность 7/10

Следующие выводы должны быть сделаны из приведенных выше данных:

- замещение атомов водорода или атомов галогена на группу циано в тиенильном кольце увеличивает активность соединений (см. соединения A, F и 12);

- присутствие цианогруппы в пиридинском кольце трансформирует неактивные, даже токсичные соединения в активные соединения (см. соединения B, C и 18, 28);

- замещение атомов водорода или галогена или галогеналкильных радикалов на цианогруппу в фенильном кольце увеличивает активность соединений (см. соединения D, G, H, I, E, J, K и 2, 4).

Учитывая приведенные выше данные, свидетельствуют, что введение циано в разные группы (фенил, пиридил, тиенил) приводит к неожиданному и непредсказуемому

техническому результату. Заявитель полагает, что возражения против изобретения в этой его части должны быть сняты.

Пример 2

Пример получения

Способ А

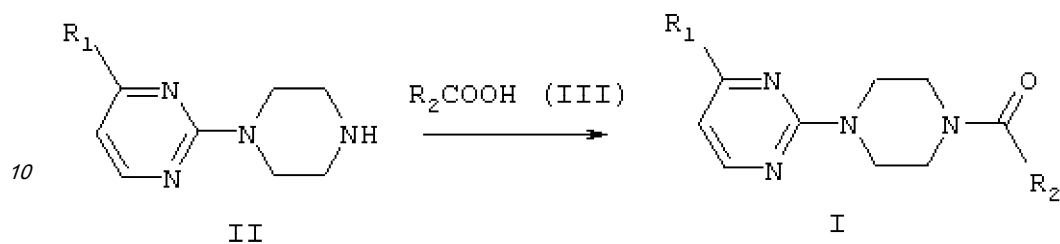
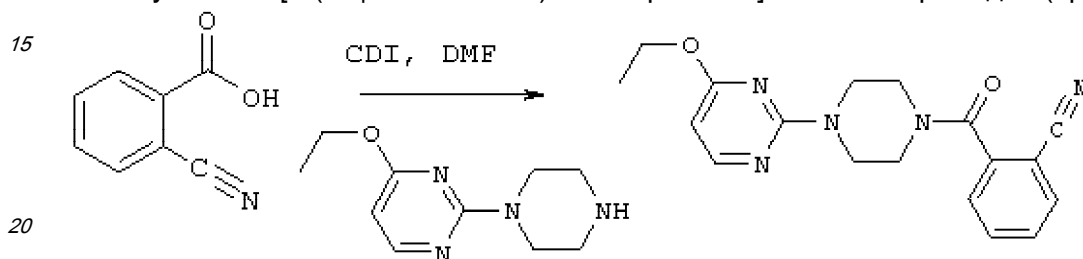


Схема 7

Получение 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин (пример 3);



К раствору 3,68 г (25 ммоль) 2-цианобензойной кислоты в 60 мл ангидриду DMF, охлажденному до 0°C, добавляют 4,05 г (25 ммоль) карбонилдиамидазола. Этот раствор перемешивают 45 минут. Затем добавляют 5,20 г (25 ммоль) 4-этокси-2-(1-пиперазинил)пиридина и оставляют на 2 часа при комнатной температуре. Этот раствор упаривают при пониженном давлении и добавляют воду. Образовавшийся осадок фильтруют и высушивают, получая 6,45 г сырого продукта. Этот твердый продукт затем растворяют в теплом этаноле (50 мл) и добавляют воду (25 мл). Этот раствор хранят до использования на холоде. Осадок таким образом полученный фильтруется, высушивается, что обеспечивает 5,6 г (16,6 ммоль) 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин (выход 66%).

Таким же образом получены следующие соединения (т.е. по схеме А, согласно пункту 3 формулы изобретения).

Пример 5: 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-пропокси-пиримидин (Выход 53%);

Пример 19: 2-[4-(2-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин (Выход 43%);

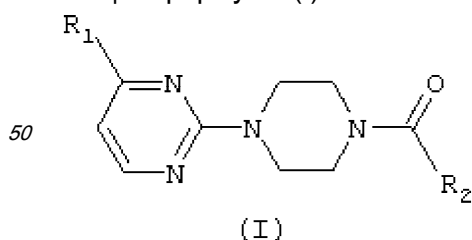
Пример 25: 2-[4-(2-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-метокси-пиримидин (Выход 69%);

Пример 29: 4-бутоксипиридин-2-[4-(2-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]пиримидин (Выход 56%);

Пример 35: 4-бутоксипиридин-2-[4-(3-циано-3-тиенилкарбонил)-1-пиперазинил]пиримидин (Выход 59%).

Формула изобретения

1. Цианоарил (или цианогетероарил)-карбонилпиперазинил-пиримидиновое производное общей формулы (I)

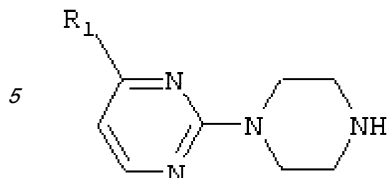


где R₁ представляет собой OR₃ радикал, в котором R₃ представляет собой насыщенный

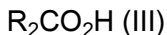
углеводородный радикал с линейной или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, и R₂ представляет собой фенильный радикал, замещенный цианорадикалом (-C≡N), или радикал 5 или 6 членного гетероароматического кольца, в котором гетероатом выбирается из O, N или S, и замещенного цианорадикалом (-C≡N);

- 5 и их физиологически приемлемые соли.
2. Соединение общей формулы (I) по п.1, выбранное из числа следующих:
- [1] 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин,
 [2] 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин гидрохлорид,
 10 [3] 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин,
 [4] 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин гидрохлорид,
 [5] 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-пропоксипиримидин,
 [6] 2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-пропоксипиримидин гидрохлорид,
 [7] 4-бутоксид-2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]пиримидин,
 15 [8] 4-бутоксид-2-[4-(2-цианобензоил)-1-пиперазинил]пиримидин гидрохлорид,
 [9] 2-[4-(3-циано-2-тиенилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин,
 [10] 2-[4-(3-циано-2-тиенилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин гидрохлорид,
 [11] 2-[4-(3-циано-2-тиенилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин,
 [12] 2-[4-(3-циано-2-тиенилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин гидрохлорид,
 20 [13] 2-[4-(3-циано-2-тиенилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-пропоксипиримидин,
 [14] 2-[4-(3-циано-2-тиенилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-пропоксипиримидин гидрохлорид,
 [15] 2-[4-(3-циано-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин,
 [16] 2-[4-(3-циано-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин
 моногидрохлорид,
 25 [17] 2-[4-(3-циано-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-пропоксипиримидин,
 [18] 2-[4-(3-циано-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-пропоксипиримидин
 моногидрохлорид,
 [19] 2-[4-(2-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин,
 [20] 2-[4-(2-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин
 моногидрохлорид,
 30 [21] 2-[4-(4-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин,
 [22] 2-[4-(4-цианобензоил)-1-пиперазинил]-4-этоксипиримидин гидрохлорид,
 [23] 2-[4-(3-циано-2-фурилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин,
 [24] 2-[4-(3-циано-2-фурилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин гидрохлорид,
 35 [25] 2-[4-(2-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин,
 [26] 2-[4-(2-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин
 моногидрохлорид,
 [27] 2-[4-(2-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-пропоксипиримидин,
 [28] 2-[4-(2-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-пропоксипиримидин
 моногидрохлорид,
 40 [29] 4-бутоксид-2-[4-(2-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]пиримидин,
 [30] 4-бутоксид-2-[4-(2-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]пиримидин
 моногидрохлорид,
 [31] 2-[4-(3-циано-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин,
 45 [32] 2-[4-(3-циано-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]-4-метоксипиримидин
 моногидрохлорид,
 [33] 4-бутоксид-2-[4-(3-циано-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]пиримидин,
 [34] 4-бутоксид-2-[4-(3-циано-2-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]пиримидин
 моногидрохлорид,
 50 [35] 4-бутоксид-2-[4-(3-циано-2-тиенилкарбонил)-1-пиперазинил]пиримидин,
 [36] 4-бутоксид-2-[4-(4-циано-3-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]пиримидин,
 [37] 4-бутоксид-2-[4-(3-циано-4-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]пиримидин,
 [38] 4-бутоксид-2-[4-(3-циано-4-пиридилкарбонил)-1-пиперазинил]пиримидин
 моногидрохлорид,

3. Способ получения соединения общей формулы (I) по п.1, включающий взаимодействие амина общей формулы (II)

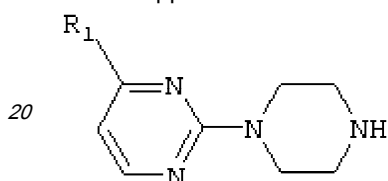


где R_1 представляет собой OR_3 радикал, в котором R_3 представляет собой насыщенный углеводородный радикал с линейной или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, с карбоновой кислотой общей формулы (III) или с солью этой кислоты



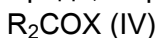
где R_2 представляет собой фенильный радикал, замещенный цианорадикалом ($-C\equiv N$), или радикал 5- или 6-членного гетероароматического кольца, в котором гетероатом выбирается из O, N или S, и замещенного цианорадикалом ($-C\equiv N$).

4. Способ получения соединения общей формулы (I) по п.1, включающий взаимодействие амина общей формулы (II)



(II)

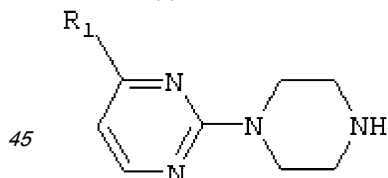
25 где R_1 представляет собой OR_3 радикал, в котором R_3 представляет собой насыщенный углеводородный радикал с линейной или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, с производным карбоновой кислоты общей формулы (IV)



где R_2 представляет собой фенильный радикал, замещенный цианорадикалом ($-C\equiv N$), или радикал 5- или 6-членного гетероароматического кольца, в котором гетероатом выбирается из O, N или S, и замещенного цианорадикалом ($-C\equiv N$); и

35 X представляет собой атом галогена, азидогруппу ($-N_3$), 1-имидазолильную группу, $-O-CO-R_4$ группу, где R_4 представляет собой алкильный радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода или арильный радикал, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена или OR_5 группу, где R_5 представляет собой ароматическую группу с одним или двумя кольцами, замещенную одним или более атомами галогена или нитрорадикалами или N-сукцинимидом.

40 5. Способ получения соединения общей формулы (I) по п.1, в котором R_2 представляет собой фенильный радикал, замещенный цианорадикалом ($-C\equiv N$), включающий взаимодействие амина общей формулы (II)

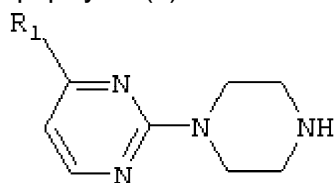


(II)

50 где R_1 представляет собой OR_3 радикал, в котором R_3 представляет собой насыщенный углеводородный радикал, с линейной или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, с 3-бромфталидом, с образованием альдегида, который реагирует с гидроксиламином или его солью, для получения соответствующего оксима, который (i) подвергают обработке дегидрирующим агентом в присутствии ионов $Cu(II)$ или (ii)

ацилируют уксусным ангидридом или трифторуксусным ангидридом и обрабатывают органическим или неорганическим основанием.

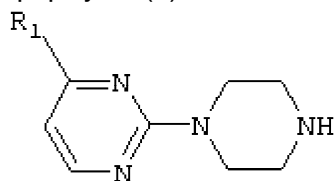
6. Способ получения соединения общей формулы (I) по п.1, в котором R_2 представляет собой фенильный радикал, замещенный цианорадикалом ($-C\equiv N$) или пиридинильный радикал, замещенный цианорадикалом ($-C\equiv N$), включающий взаимодействие амина общей формулы (II)



(II)

15 где R_1 представляет собой OR_3 радикал, в котором R_3 представляет собой насыщенный углеводородный радикал с линейной или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, со фталевым ангидридом, фталевой кислотой, 2,3-пиридиндикарбоновым ангидридом или 2,3-пиридиндикарбоновой кислотой, с образованием кислоты, которую подвергают взаимодействию с карбонильной группой активирующего реагента и затем с аммиаком с получением амида, который подвергают взаимодействию с дегидрирующим агентом.

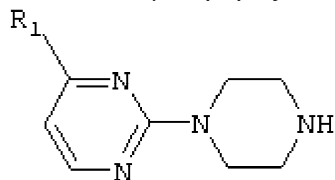
7. Способ получения соединения общей формулы (I) по п.1, в которой R_2 представляет собой фенильный радикал, замещенный цианорадикалом ($-C\equiv N$), или пиридинильный радикал, замещенный цианорадикалом ($-C\equiv N$), включающий взаимодействие амина общей формулы (II)



(II)

35 где R_1 представляет собой OR_3 радикал, в котором R_3 представляет собой насыщенный углеводородный радикал с линейной или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, с метилфталатом или с 2-метоксикарбонилникотиновой кислотой, с последующим гидролизом предварительно образовавшегося эфира, с образованием кислоты, которую подвергают взаимодействию с карбонильной группой активирующего реагента, а затем с аммиаком, с образованием амида, который подвергают взаимодействию с дегидрирующим агентом.

8. Способ получения соединения общей формулы (I) по п.1, в котором R_2 представляет собой циантиенильный или цианофурильный радикал, включающий взаимодействие амина общей формулы (II)

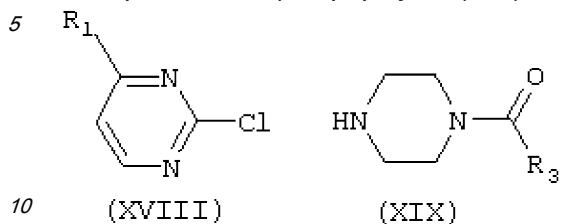


(II)

50 где R_1 представляет собой OR_3 радикал, в котором R_3 представляет собой насыщенный углеводородный радикал с линейной или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, с 1,1'-карбонилдиимидазолом и продуктом, полученным при взаимодействии 3-

цианотиофена или 3-цианофурана с алкиллитиевым производным.

9. Способ получения соединения общей формулы (I) по п.1, включающий взаимодействие производного хлорпиримидина общей формулы (XVIII) с производным пиперазина общей формулы (XIX)



15 где R_1 представляет собой OR_3 радикал, в котором R_3 представляет собой насыщенный углеводородный радикал с линейной или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, и R_2 представляет собой фенильный радикал, замещенный цианорадикалом ($-C \equiv N$), или радикал 5 или 6-членного гетероароматического кольца, в котором гетероатом выбирается из O, N или S и замещенного цианорадикалом ($-C \equiv N$).

10. Способ получения физиологически приемлемых солей соединений общей формулы (I) по п.1, включающий взаимодействие соединения общей формулы (I) с минеральной или органической кислотой в пригодном растворителе.

20 11. Фармацевтическая композиция, обладающая седативной, антиконвульсивной, анальгезирующей, миорелаксантажной, противокашлевой, антиксиолитической, антипсихотической, антидепрессивной активностью, активностью против церебральной ишемии, антимигреновой активностью, активностью против расстройства сна, против нейродегенеративных заболеваний, против расстройств восприятия и болезни Альцгеймера, активностью гипнотического или общего анестезирующего агента для млекопитающих, включая человека, характеризующаяся тем, что она содержит, по крайней мере, одно соединение общей формулы (I) или одну из его физиологически приемлемых солей по любому из п.1 или 2 и фармацевтически приемлемый наполнитель.

30 12. Применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей по любому из п.1 или 2 для получения лекарственного средства, активного в отношении нарушений центральной нервной системы млекопитающих, включая человека.

35 13. Применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей в соответствии с любым из п.1 или 2 для получения лекарственного средства, которое является активным в качестве седативного, антиконвульсивного, анальгезирующего, миорелаксантажного, противокашлевого, антиксиолитического, антипсихотического, антидепрессивного, против церебральной ишемии, антимигренового, при расстройствах сна, при нейродегенеративных заболеваниях, при расстройствах восприятия и болезни Альцгеймера, гипнотического или общего анестезирующего агента для млекопитающих, включая человека.