



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43338 (13) C2

(51) 7 C07C233/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

## (54) ПОХІДНІ БЕНЗОЛУ

(21) 95125450

(22) 23 06 1994

(24) 17 12 2001

(31) 5/152248

(32) 23 06 1993

(33) JP

(86) PCT/JP94/01009, 23 06 1994

(46) 17 12 2001, Бюл. № 11, 2001 р

(72) Охі Нобухіро, JP, Като Татсуя, JP, Озакі Томо-  
казу, JP

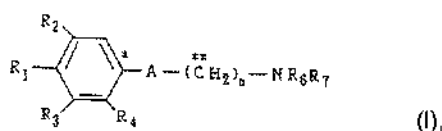
(73) ЧУГАІ СЕЙЯКУ КАБУСІКІ КАЙСЯ, JP

(56) 1 SU 1456008, 30 01 89

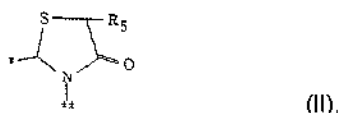
2 EP 0064445, 10 11 82

3 EP 0211670, 08 08 86

4 GB 2205095, 21 12 88

(57) 1 Производные бензола, представленные  
формулой (I)

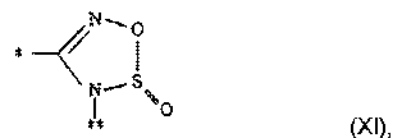
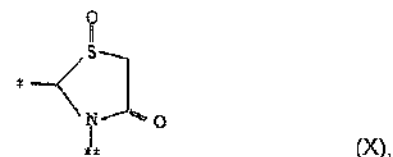
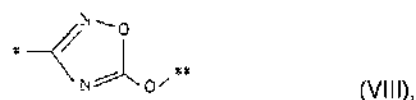
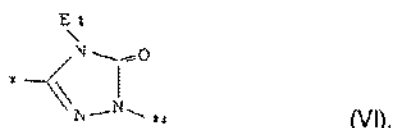
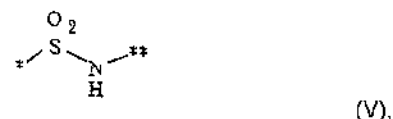
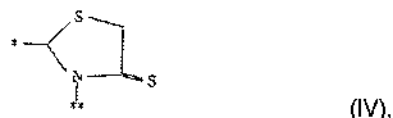
в которой

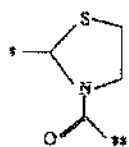
R<sub>1</sub> представляет атом водорода, гидроксильную  
группу, ацилоксигруппу, имеющую 1-9 атомов уг-  
лерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6  
атомов углерода,R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>, которые могут быть одинаковыми или  
различными, представляют каждый атом водоро-  
да, атом галогена, низшую алкильную группу,  
имеющую 1-6 атомов углерода, или низшую ал-  
коксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,R<sub>4</sub> представляет атом водорода или низшую ал-  
кильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода,A представляет фрагмент, представленный фор-  
мулой (II)

в которой

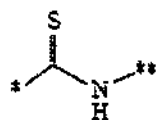
R<sub>5</sub> представляет атом водорода, замещенную или  
незамещенную низшую алкильную группу, име-  
ющую 1-6 атомов углерода, замещенную или неза-  
мещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6  
атомов углерода, замещенный или незамещенный  
фенил, замещенный или незамещенный пирропи-  
дин, или 5-членное кольцо, содержащее два ато-ма кислорода, в случае которого атом углерода, к  
которому оно присоединено, является спироато-  
мом, или фрагмент, представленный формулой  
(III)

B (III),

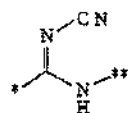
причем, B представляет фрагмент, выбранный из  
следующей группы фрагментов, представленных  
формулами (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (X), (XI), (XII),  
(XIII), (XIV), (XV) и (XVI)



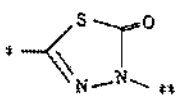
(XII),



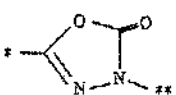
(XIII),



(XIV),



(XV),

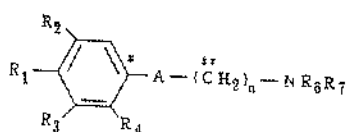


(XVI),

$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную арильную группу, или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  оба не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$  взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом, и

$n$  представляет целое число 2, 3, 4, 5 или 6, или их возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или их фармацевтически приемлемые соли

2 Соединение по п. 1, представленное формулой (I)



(I)

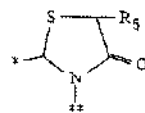
в которой

$R_1$  представляет гидроксильную группу, ацилокси-группу, имеющую 1-9 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

$R_2$  и  $R_3$ , которые могут быть одинаковыми или различными, представляют каждый атом водорода, атом галогена, низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

$R_4$  представляет атом водорода или низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



(II)

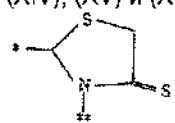
в которой

$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, замещенный или незамещенный пирролидин, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом, или фрагмент, представленный формулой (III)

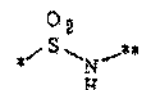
B ,

(III)

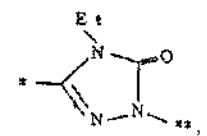
в которой B представляет фрагмент, выбранный из следующей группы фрагментов, представленных формулами (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV) и (XVI)



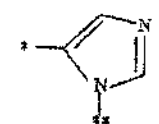
(IV)



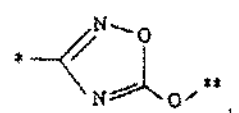
(V)



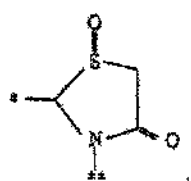
(VI)



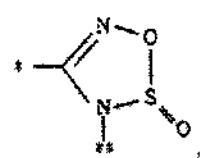
(VII)



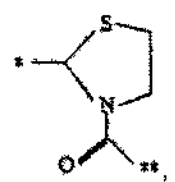
(VIII)



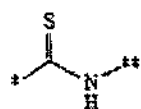
(X)



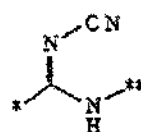
(XI)



(XII)



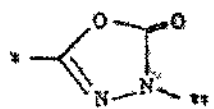
(XIII)



(XIV)



(XV)



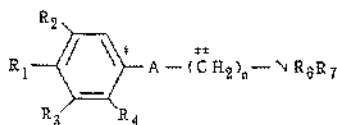
(XVI)

$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную арильную группу, или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  оба не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$  взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом, и

$n$  представляет целое число 2, 3, 4, 5 или 6,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

3 Соединение по п. 1, представленное формулой (I)



(I)

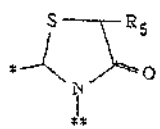
в которой

$R_1$  представляет гидроксильную группу, ацилокси-группу, имеющую 1-9 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

$R_2$  и  $R_3$ , которые могут быть одинаковыми или различными, представляют каждый атом водорода или низшую алкильную группу, имеющую 1-4 атомов углерода,

$R_4$  представляет атом водорода или метильную группу,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



(II)

в которой

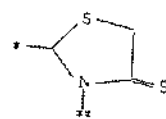
$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную

фенильную группу, замещенный или незамещенный пирролидин, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом, или фрагмент, представленный формулой (III)

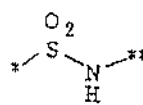


(III)

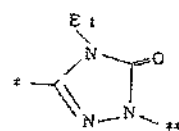
в которой  $B$  представляет фрагмент, выбранный из следующей группы фрагментов, представленных формулами (IV), (V), (VI), (VII), (VIII)



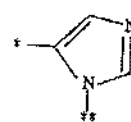
(IV)



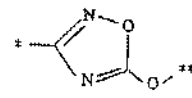
(V)



(VI)



(VII)



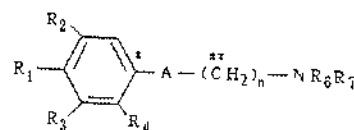
(VIII)

$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную арильную группу, или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  оба не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$  взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом, и

$n$  представляет целое число 2, 3, 4 или 5,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

4 Соединение по п. 1, представленное формулой (I)



(I)

в которой

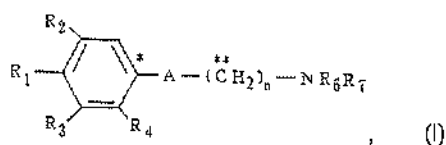
$R_1$  представляет гидроксильную группу, ацилокси-группу, имеющую 1-9 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,



$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную арильную группу, или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  оба не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$  взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом, и

$n$  представляет целое число 2, 3, 4 или 5, или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

7 Соединение по п. 1, представленное формулой (I)



в которой

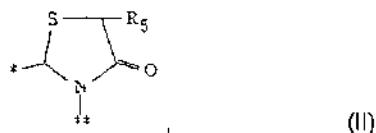
$R_1$  представляет гидроксильную группу,

$R_2$  представляет трет-бутильную группу,

$R_3$  представляет трет-бутильную группу,

$R_4$  представляет атом водорода,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



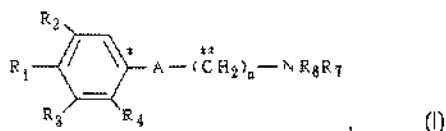
в которой

$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, замещенный или незамещенный пирролидин, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную арильную группу, или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  оба не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$  взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом, и

$n$  представляет целое число 2, 3, 4 или 5, или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

8 Соединение по п. 1, представленное формулой (I)



в которой

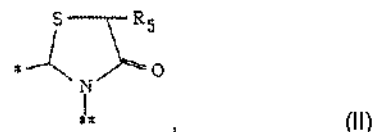
$R_1$  представляет гидроксильную группу,

$R_2$  представляет трет-бутильную группу,

$R_3$  представляет трет-бутильную группу,

$R_4$  представляет атом водорода,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



в которой

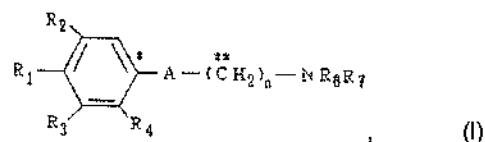
$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, замещенный или незамещенный пирролидин, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную арильную группу, или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  оба не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$  взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом, и

$n$  представляет целое число 3,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

9 Соединение по п. 1, представленное формулой (I)



в которой

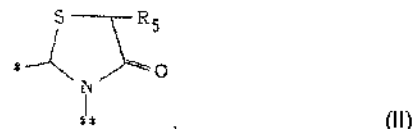
$R_1$  представляет ацилоксигруппу, имеющую 1-9 атомов углерода,

$R_2$  представляет трет-бутильную группу,

$R_3$  представляет трет-бутильную группу,

$R_4$  представляет атом водорода,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



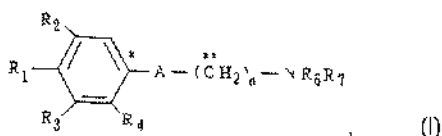
в которой

$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, замещенный или незамещенный пирролидин, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную арильную группу, или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  оба не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$  взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом, и

$n$  представляет целое число 2, 3, 4 или 5, или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

10 Соединение по п 1, представленное формулой (I)



в которой

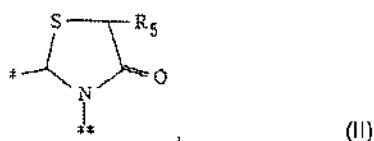
$R_1$  представляет низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

$R_2$  представляет трет-бутильную группу,

$R_3$  представляет трет-бутильную группу,

$R_4$  представляет атом водорода,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



в которой

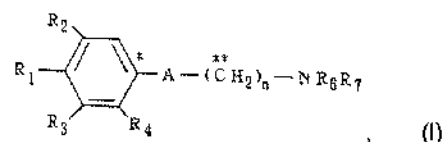
$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-8 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, замещенный или незамещенный пирролидин, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную арильную группу, или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  оба не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$  взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом, и

$n$  представляет целое число 2, 3, 4 или 5,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

11 Соединение по п 1, представленное формулой (I)



в которой

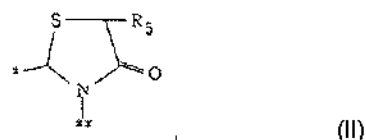
$R_1$  представляет метоксигруппу,

$R_2$  представляет трет-бутильную группу,

$R_3$  представляет трет-бутильную группу,

$R_4$  представляет атом водорода,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



в которой

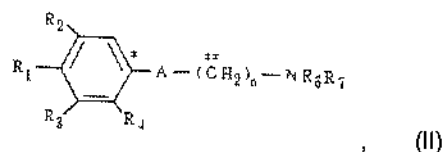
$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, замещенный или незамещенный пирролидин, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную арильную группу, или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  оба не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$  взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом, и

$n$  представляет целое число 2, 3, 4 или 5,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

12 Соединение по п 1, представленное формулой (I)



в которой

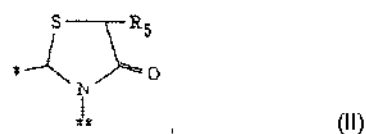
$R_1$  представляет гидроксильную группу, ацилоксигруппу, имеющую 1-9 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

$R_2$  представляет трет-бутильную группу,

$R_3$  представляет трет-бутильную группу,

$R_4$  представляет атом водорода,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)

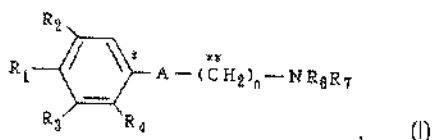


в которой

$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода или замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  оба не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$  взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом, и  $n$  представляет целое число 2, 3, 4 или 5, или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

13 Соединение по п 1, представленное формулой (I)



в которой

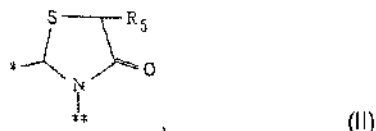
$R_1$  представляет гидроксильную группу, ацилоксигруппу, имеющую 1-9 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

$R_2$  представляет трет-бутильную группу,

$R_3$  представляет трет-бутильную группу,

$R_4$  представляет атом водорода,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



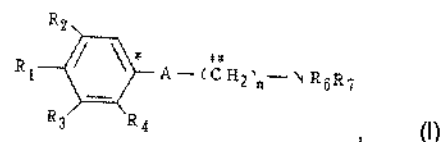
в которой

$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода или замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  оба не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$  взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом, и  $n$  представляет целое число 3,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

14 Соединение по п 1, представленное формулой (I)



в которой

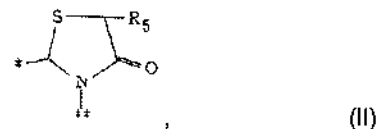
$R_1$  представляет гидроксильную группу, ацилоксигруппу, имеющую 1-9 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

$R_2$  представляет трет-бутильную группу,

$R_3$  представляет трет-бутильную группу,

$R_4$  представляет атом водорода,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



в которой

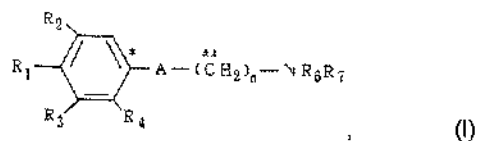
$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  оба не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$  взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом, и

$n$  представляет целое число 2, 3, 4 или 5,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

15 Соединение по п 1, представленное формулой (I)



в которой

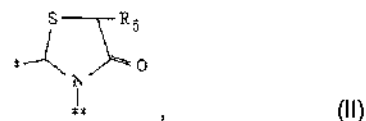
$R_1$  представляет гидроксильную группу, ацилоксигруппу, имеющую 1-9 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

$R_2$  представляет трет-бутильную группу,

$R_3$  представляет трет-бутильную группу,

$R_4$  представляет атом водорода,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



в которой

$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или неза-

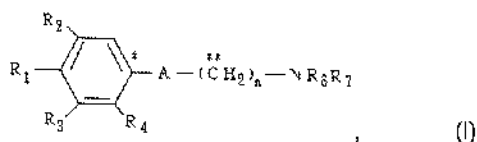
мещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  оба не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$  взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом, и

$n$  представляет целое число 3,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

16 Соединение по п 1, представленное формулой (I)



в которой

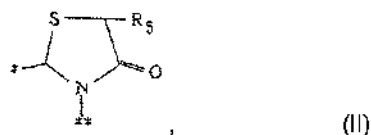
$R_1$  представляет гидроксильную группу, ацилоксигруппу, имеющую 1-9 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

$R_2$  представляет трет-бутильную группу,

$R_3$  представляет трет-бутильную группу,

$R_4$  представляет атом водорода,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



в которой

$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

$R_6$  представляет замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-3 атома углерода,

$R_7$  представляет группу, выбранную из группы, состоящей из

2-(3,4-метилendioксифенокси)этильной группы,

3-(3,4-метилendioксифенокси)пропильной группы,

4-(3,4-метилendioксифенокси)-н-бутильной группы, и

3,4-диметоксифенилметильной группы, или

$-NR_6R_7$  представляет группу, выбранную из группы, состоящей из

4-(N-2-бензотиазолил-N-метиламино)пиперидильной группы,

4-фенилметилпиперидильной группы,

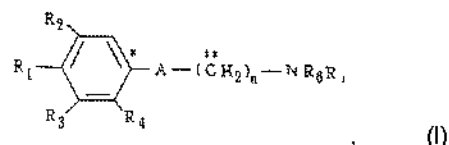
4-(3,4-метилendioксифенокси)пиперидильной группы, и

4-(2,3,4-триметоксифенилметил)пиперазинильной группы, и

$n$  представляет целое число 2, 3, 4 или 5,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

17 Соединение по п 1, представленное формулой (I)



в которой

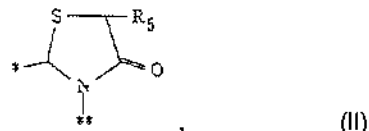
$R_1$  представляет гидроксильную группу, ацилоксигруппу, имеющую 1-9 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

$R_2$  представляет трет-бутильную группу,

$R_3$  представляет трет-бутильную группу,

$R_4$  представляет атом водорода,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



в которой

$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

$R_6$  представляет замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-3 атома углерода,

$R_7$  представляет группу, выбранную из группы, состоящей из

2-(3,4-метилendioксифенокси)этильной группы,

3-(3,4-метилendioксифенокси)пропильной группы,

4-(3,4-метилendioксифенокси)-н-бутильной группы, и

3,4-диметоксифенилметильной группы, или

$-NR_6R_7$  представляет группу, выбранную из группы, состоящей из

4-(N-2-бензотиазолил-N-метиламино)пиперидильной группы,

4-фенилметилпиперидильной группы,

4-(3,4-метилendioксифенокси)пиперидильной группы, и

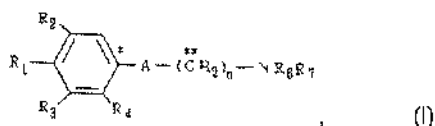
4-(2,3,4-триметоксифенилметил)пиперазинильной группы, и

$n$  представляет целое число 3,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

18 Соединение по п 1, представленное формулой (I)





в которой

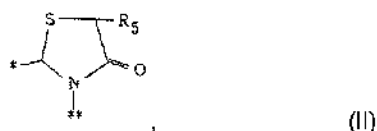
R<sub>1</sub> представляет гидроксильную группу, ацилокси-группу, имеющую 1-9 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

R<sub>2</sub> представляет трет-бутильную группу,

R<sub>3</sub> представляет трет-бутильную группу,

R<sub>4</sub> представляет атом водорода,

A представляет фрагмент, представленный формулой (II)



в которой

R<sub>5</sub> представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

R<sub>6</sub> представляет метильную или этильную группу,

R<sub>7</sub> представляет группу, выбранную из группы, состоящей из

2-(3,4-метилendioксифенокси)этильной группы,

3-(3,4-метилendioксифенокси)пропильной группы,

4-(3,4-метилendioксифенокси)-н-бутильной группы, и

3,4-диметоксифенилметильной группы, или

-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> представляет группу, выбранную из группы, состоящей из

4-(N-2-бензотиазолил-N-метиламино)пиперидильной группы,

4-фенилметилпиперидильной группы,

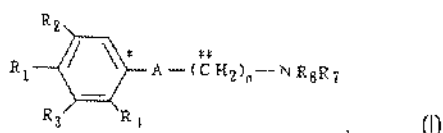
4-(3,4-метилendioксифенокси)пиперидильной группы, и

4-(2,3,4-триметоксифенилметил)пиперазинильной группы, и

n представляет целое число 2, 3, 4 или 5,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

19 Соединение по п 1, представленное формулой (I)



в которой

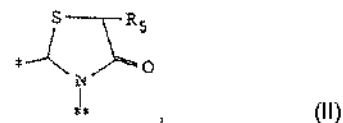
R<sub>1</sub> представляет гидроксильную группу, ацилокси-группу, имеющую 1-9 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

R<sub>2</sub> представляет трет-бутильную группу,

R<sub>3</sub> представляет трет-бутильную группу,

R<sub>4</sub> представляет атом водорода,

A представляет фрагмент, представленный формулой (II)



в которой

R<sub>5</sub> представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную фенильную группу, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

R<sub>6</sub> представляет метильную или этильную группу,

R<sub>7</sub> представляет группу, выбранную из группы, состоящей из

2-(3,4-метилendioксифенокси)этильной группы,

3-(3,4-метилendioксифенокси)пропильной группы,

4-(3,4-метилendioксифенокси)-н-бутильной группы, и

3,4-диметоксифенилметильной группы, или

-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> представляет группу, выбранную из группы, состоящей из

4-(N-2-бензотиазолил-N-метиламино)пиперидильной группы,

4-фенилметилпиперидильной группы,

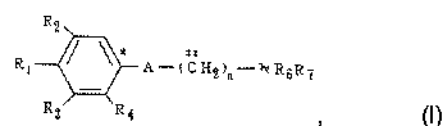
4-(3,4-метилendioксифенокси)пиперидильной группы, и

4-(2,3,4-триметоксифенилметил)пиперазинильной группы, и

n представляет целое число 3,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

20 Соединение по п 1, представленное формулой (I)



в которой

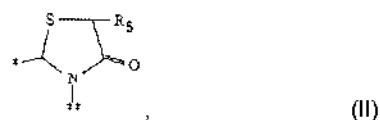
R<sub>1</sub> представляет гидроксильную группу, ацилокси-группу, имеющую 1-9 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

R<sub>2</sub> представляет трет-бутильную группу,

R<sub>3</sub> представляет трет-бутильную группу,

R<sub>4</sub> представляет атом водорода,

A представляет фрагмент, представленный формулой (II)



в которой

R<sub>5</sub> представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6

атомов углерода, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

$R_6$  представляет метильную группу,

$R_7$  представляет группу, выбранную из группы, состоящей из

2-(3,4-метилendioксифенокси)этильной группы,

3-(3,4-метилendioксифенокси)пропильной группы,

4-(3,4-метилendioксифенокси)-н-бутильной группы, и

3,4-диметоксифенилметильной группы, или

$-NR_6R_7$  представляет группу, выбранную из группы, состоящей из

4-(N-2-бензотиазолил-N-метиламино)пиперидильной группы,

4-фенилметилпиперидильной группы,

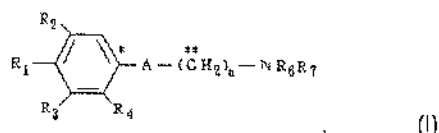
4-(3,4-метилendioксифенокси)пиперидильной группы, и

4-(2,3,4-триметоксифенилметил)пиперазинильной группы, и

$n$  представляет целое число 2, 3, 4 или 5,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

21 Соединение по п 1, представленное формулой (I)



в которой

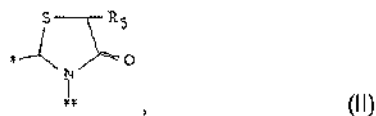
$R_1$  представляет гидроксильную группу, ацилокси-группу, имеющую 1-9 атомов углерода, или низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода,

$R_2$  представляет трет-бутильную группу,

$R_3$  представляет трет-бутильную группу,

$R_4$  представляет атом водорода,

$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



в которой

$R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1-8 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкоксигруппу, имеющую 1-6 атомов углерода, или 5-членное кольцо, содержащее два атома кислорода, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спироатомом,

$R_6$  представляет метильную группу,

$R_7$  представляет группу, выбранную из группы, состоящей из

2-(3,4-метилendioксифенокси)этильной группы,

3-(3,4-метилendioксифенокси)пропильной группы,

4-(3,4-метилendioксифенокси)-н-бутильной группы, и

3,4-диметоксифенилметильной группы, или

$-NR_6R_7$  представляет группу, выбранную из группы, состоящей из

4-(N-2-бензотиазолил-N-метиламино)пиперидильной группы,

4-фенилметилпиперидильной группы,

4-(3,4-метилendioксифенокси)пиперидильной группы, и

4-(2,3,4-триметоксифенилметил)пиперазинильной группы, и

$n$  представляет целое число 3,

или его возможные стереоизомеры или оптические изомеры, или его фармацевтически приемлемые соли

22 Соединение по п 1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-он,

(+)-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-он,

(-)-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-он,

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-этил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-он,

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[4-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]бутил]-1,3-тиазолидин-4-он,

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[5-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пентил]-1,3-тиазолидин-4-он,

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[3-(3,4-метилendioксифенокси)пропил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-он,

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-он,

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[1-[4-(2,3,4-триметоксибензил)пиперазинил]пропил]-1,3-тиазолидин-4-он,

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-он,

2,5-цис-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-он,

(-)-2,5-цис-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-он,

(+)-2,5-цис-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-он,

2,5-транс-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-он,

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[4-(3,4-метилendioксифенокси)бутил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-он,

5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-имидазол,

2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-тион,



но]пропил]-1,3-тиазолидин-4-он по п 1 или его фармацевтически приемлемая соль

27 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-он по п 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или его возможный стереоизомер или оптический изомер

28 2,5-цис-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-он по п 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или его возможный оптический изомер

29 2,5-транс-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-он по п 1 или его фармацевтически приемлемая соль, или его возможный оптический изомер

30 (-)-2,5-цис-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-он по п 1 или его фармацевтически приемлемая соль

31 (+)-2,5-цис-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-он по п 1 или его фармацевтически приемлемая соль

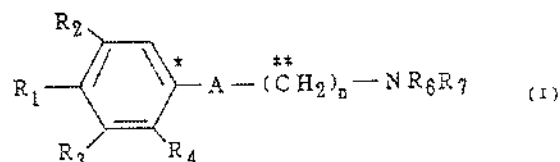
Данное изобретение относится к соединениям общей формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или каждому возможному и оптическому изомеру их, которые оказывают ингибирующее действие на кальциевые перегрузки в дополнение к сосудорасширяющей активности (антагонизм кальцию) и ингибирующему действию на липидное перекисное окисление и являются полезными в качестве профилактических или лечебных средств в случае ишемических болезней и гипертензии (артериальной гипертензии)

Процесс повреждений клеток вследствие ишемии в широком смысле подразделяется на две категории 1) повреждения, вызываемые снижением уровня внутриклеточного АТФ или увеличением внутриклеточной концентрации кальция и проч при недостаточном доступе кислорода во время ишемии, и 2) повреждения, вызываемые увеличением притока кальция или продуцирования свободных радикалов, и др, с последующей реперфузией или восстановлением кровяных сосудов после ишемии (Yoshiwara et al, Metabolism and disease, 29, 379 (1992)) В качестве типичных ишемических болезней могут быть приведены сердечно-сосудистые заболевания, такие как различные формы стенокардии, нестабильная стенокардия и аритмия, вызываемая восстановлением коронарных сосудов с помощью PTCA/PTCR/CABG и др или цереброваскулярные заболевания, такие как преходящее нарушение мозгового кровообращения, травматические повреждения головы и осложнения после мозговой хирургии. При лечении вазоспастической стенокардии или нестабильной стенокардии используются нитро соединения, примерами которых являются нитроглицерин и никорандил, и кальциевые антагонисты, примерами которых являются дилтиазем, нифедипин и верапамил, а для облегчения инфаркта миокарда или коронарных реперфузионных повреждений с последующим PTCA/PTCR/CABG и др, исследуется использование ингибиторов 5-липоксигеназы или акцепторов радикалов. В качестве профилактических и лечебных средств для случаев ишемических сосудисто-мозговых заболеваний исследовались и использовались глицеол (зарег-

истрированная торговая марка), озагрел, низофенон, тиклопидин, никаравен и др с целью снижения случаев отека мозга или спазма мозговых сосудов на острой стадии травм мозговых сосудов. На хронической стадии использовались и используются усилители мозгового кровоснабжения, такие как антагонисты кальция, примерами которых являются никардипин, циннаризин и флунаризин, усилители мозгового кровоснабжения (циркуляции) со стимулирующим действием на метаболизм, такие как винпоцетин, ницерголин, пентоксифиллин, и ифенпродил, или церебральные метаболические активаторы, такие как идебенон, GABA, и госпатенат кальция, для того, чтобы увеличить проток крови или улучшить метаболическое состояние в тканях, которые пережили ишемические повреждения.

На основе обширных и интенсивных исследований по поиску эффективных профилактических и лечебных средств или случаев ишемических болезней или гипертензии, которые способны были бы подавлять генерацию активного кислорода и увеличение внутриклеточной концентрации кальция, которые считаются главными причинами ишемических болезней и гипертензии, настоящие изобретатели обнаружили соединения, представленную формулой (I), обладающие сосудорасширяющей активностью (кальциевый антагонизм), ингибирующим действием на липидное перекисное окисление и кальциевые перегрузки, и в результате создали настоящее изобретение.

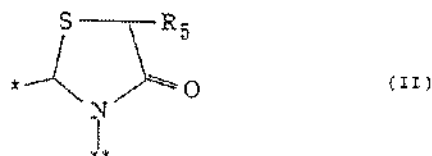
Настоящее изобретение предоставляет соединения общей формулы (I)



где  $R_1$  представляет атом водорода, гидроксильную группу, ацилокси группу, имеющую 1–9 атомов углерода, или низшую алкокси группу, имеющую 1–6 атомов углерода,  $R_2$  и  $R_3$ , которые могут

быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода, гидроксильную группу, атом галогена, низшую алкильную группу, имеющую 1–6 атомов углерода, или низшую алкокси группу, имеющую 1–6 атомов углерода,  $R_4$  представляет атом водорода, низшую алкильную группу, имеющую 1–6 атомов углерода,

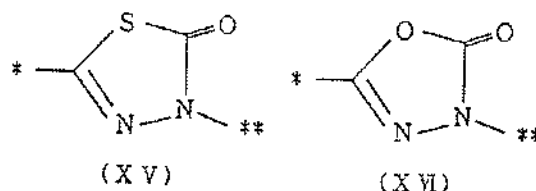
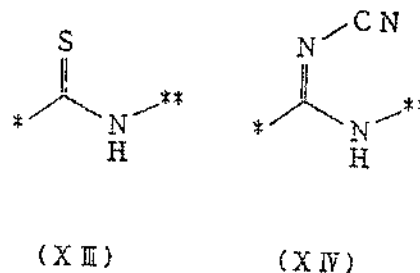
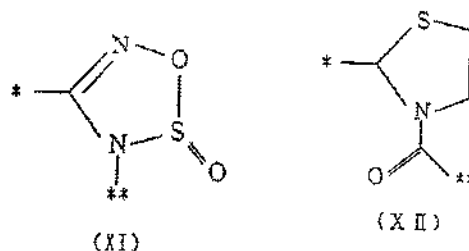
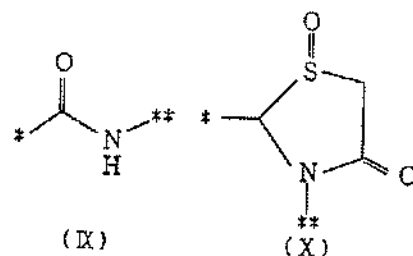
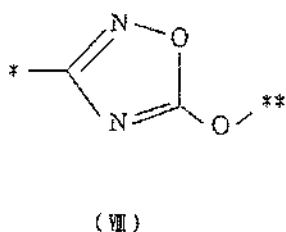
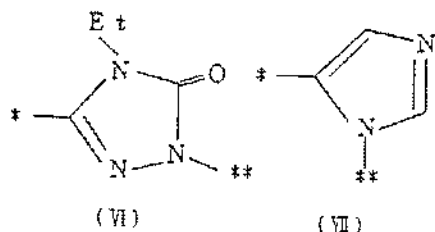
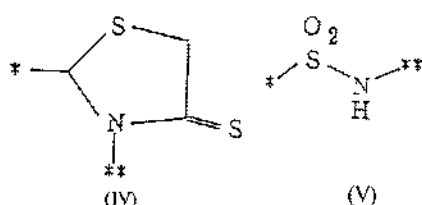
$A$  представляет фрагмент, представленный формулой (II)



в которой  $R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1–6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкенильную группу, имеющую 2–6 атомов углерода, замещенную или незамещенную алкокси группу, имеющую 1–6 атомов углерода, замещенную или незамещенную арильную группу или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, или  $R_5$  образует 5- или 6-членное кольцо, содержащее два или более атомов кислорода или серы, в случае которого атом углерода, к которому оно присоединено, является спиро атомом, или фрагмент, представленный формулой (III)



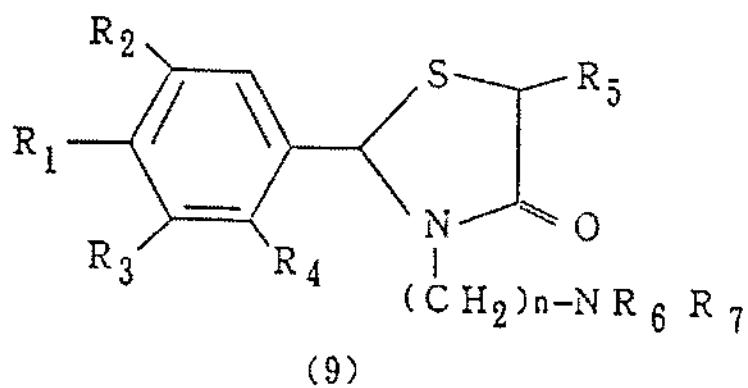
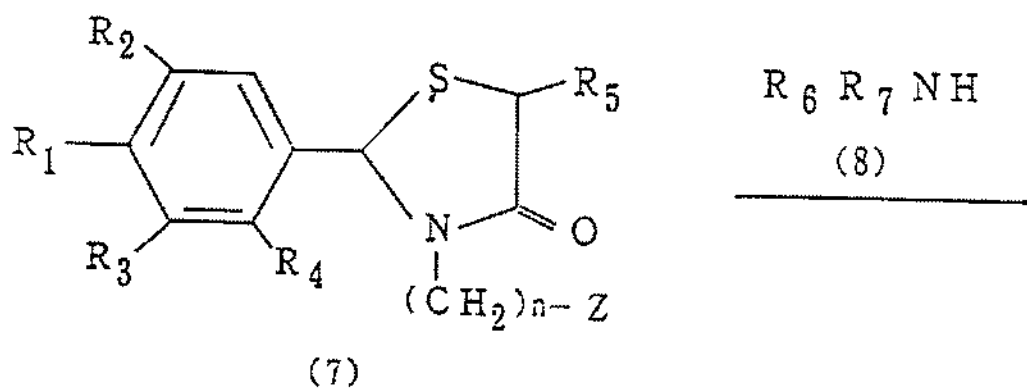
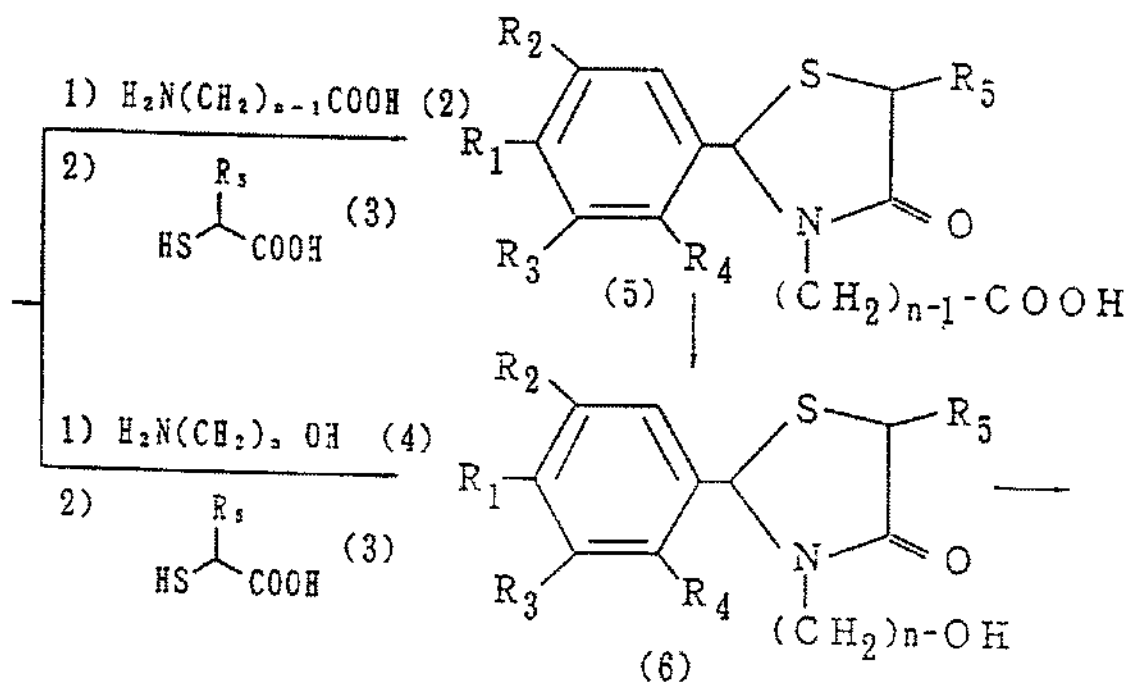
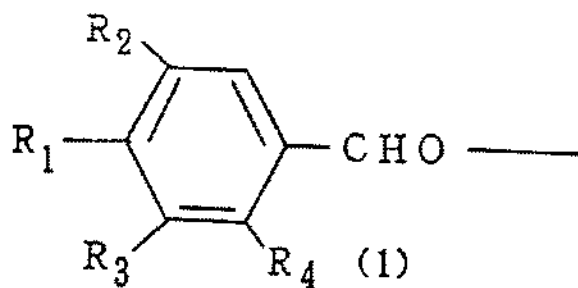
причем, B представляет фрагмент, выбранный из группы следующих фрагментов, представленных формулами (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), и (XVI)



$R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1–6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкенильную группу, имеющую 2–6 атомов углерода, замещенную или незамещенную арильную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  одновременно не являются метильными группами, или  $R_6$  и  $R_7$ , взяты вместе с образованием замещенного или незамещенного кольца, которое может быть сконденсированным кольцом, и  $n$  представляет целое число 2, 3, 4, 5 или 6, и их фармацевтически приемлемые соли или возможные стереоизомеры или оптические изомеры их

Соединение, представленное формулой (I), может быть получено с помощью следующих процессов A–Q

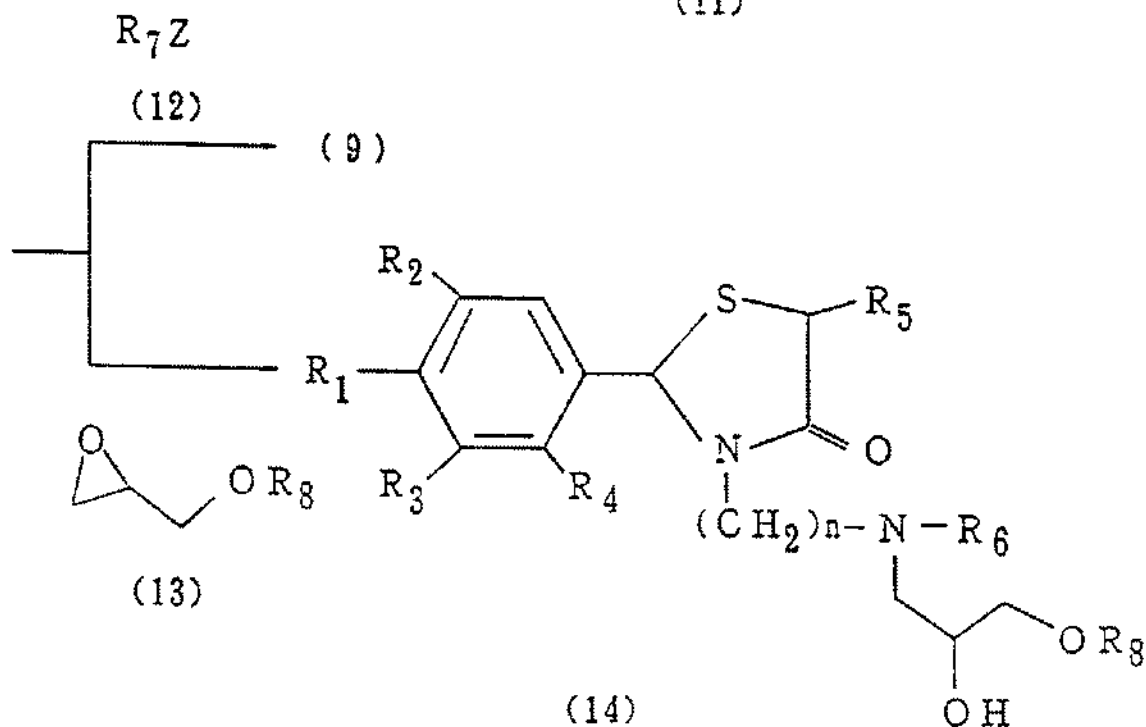
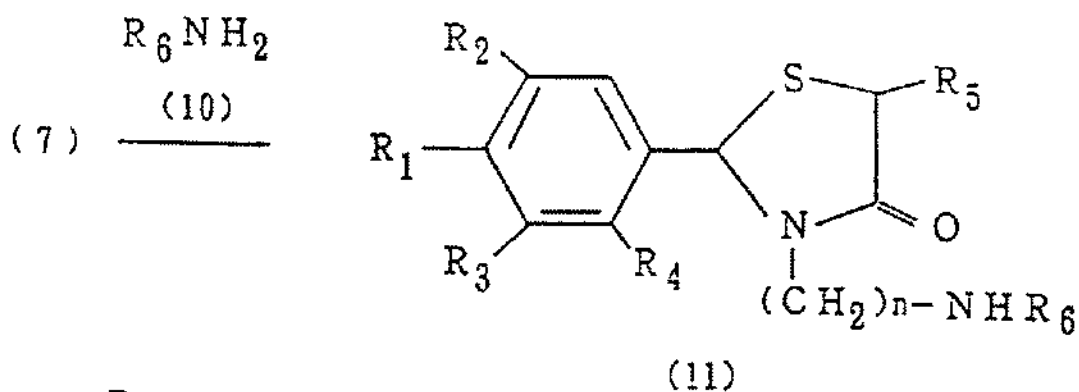
Процесс А



На схеме процесса  $AR_1$  представляет атом водорода, гидроксильную группу, ацилокси группу, имеющую 1–9 атомов углерода, или низшую алкокси группу, имеющую 1–6 атомов углерода,  $R_2$  и  $R_3$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода, гидроксильную группу, атом галогена, низшую алкильную группу, имеющую 1–6 атомов углерода, или низшую алкокси группу, имеющую 1–6 атомов углерода,  $R_4$  представляет атом водорода, низшую алкильную группу, имеющую 1–6 атомов углерода,  $R_5$  представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1–6 атомов углерода, замещенную или незамещенную низшую алкенильную группу, имеющую 2–6 атомов углерода, замещен-

ную или незамещенную арильную группу или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу,  $R_6$  и  $R_7$ , которые могут быть одинаковыми или различными, каждый представляет атом водорода, замещенную или незамещенную низшую алкильную группу, имеющую 1–6 атомов углерода, замещенную или незамещенную алкенильную группу, имеющую 2–6 атомов углерода, замещенную или незамещенную арильную группу или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, при условии, что  $R_6$  и  $R_7$  не представляют одновременно метильную группу, или  $R_6$  и  $R_7$ , взяты вместе, образуя замещенное или незамещенное кольцо, которое может быть сконденсированным кольцом,  $n$  представляет целое число 2, 3, 4, 5 или 6, и  $Z$  представляет атом галогена

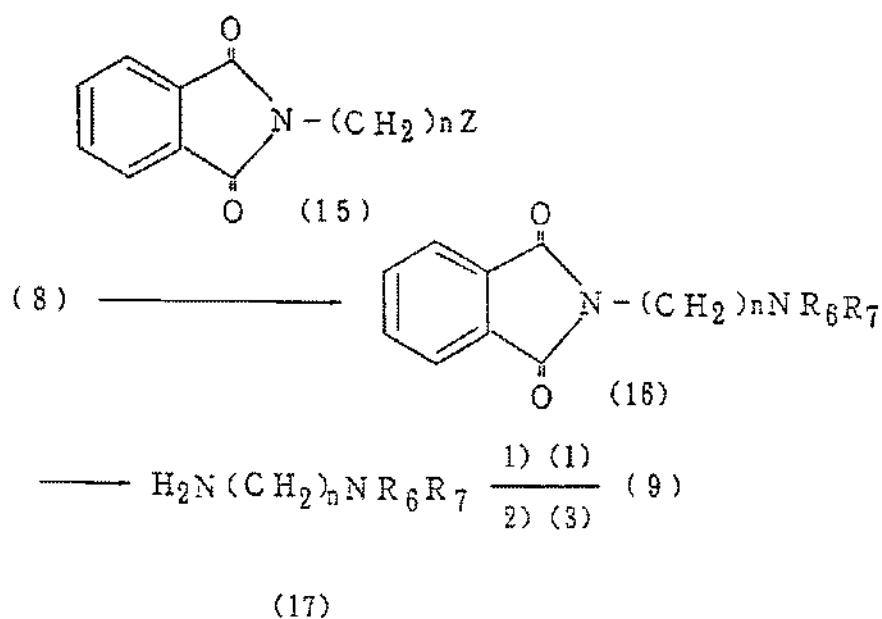
Процесс В



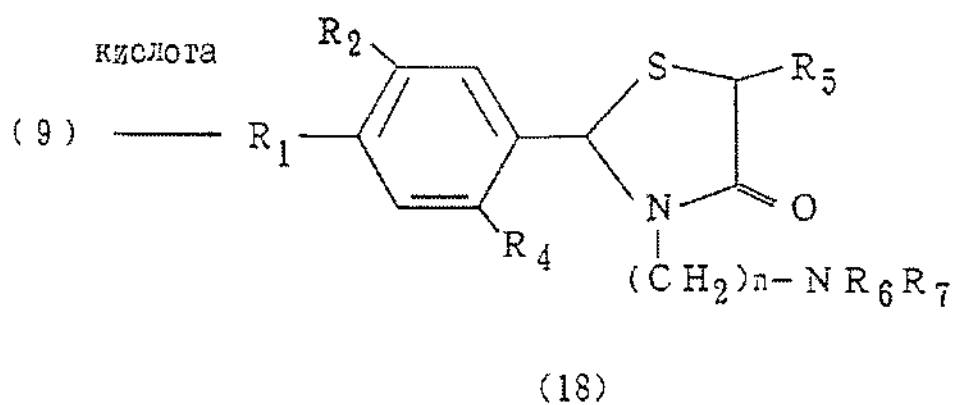
На схеме процесса В  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  и  $n$  имеют те же значения, что определены ранее,  $R_8$  представляет замещенную или незаме-

щенную арильную группу или замещенную или незамещенную гетероциклическую группу, и  $Z$  представляет атом хлора или атом брома

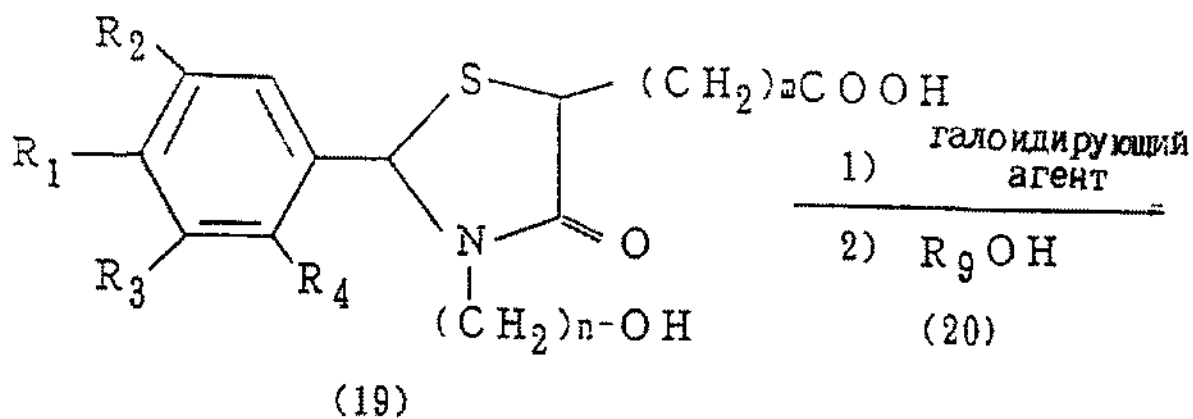
Процесс C

На схеме процесса C  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8,$ и  $n$  и  $Z$  имеют те же значения, что определены ранее.

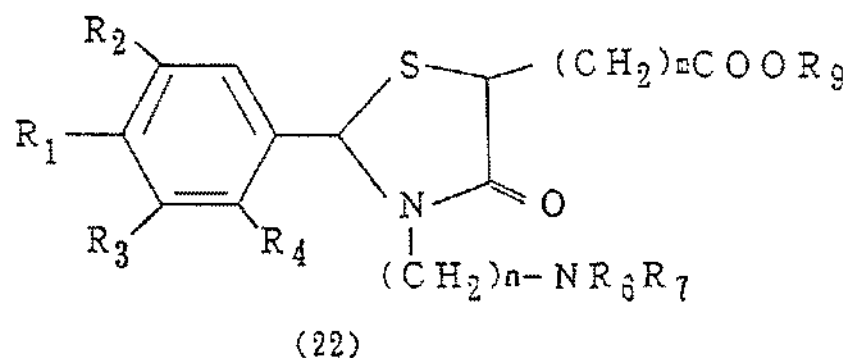
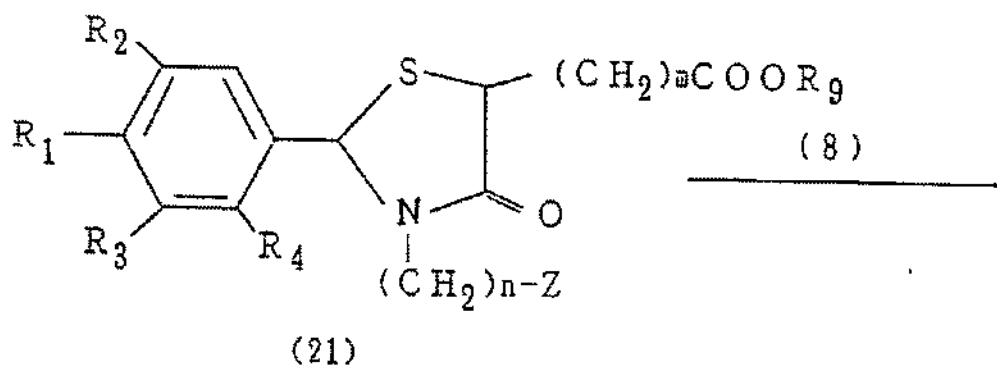
Процесс D

На схеме процесса D  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ и  $n$  имеют те же значения, что определены ранее.

Процесс E



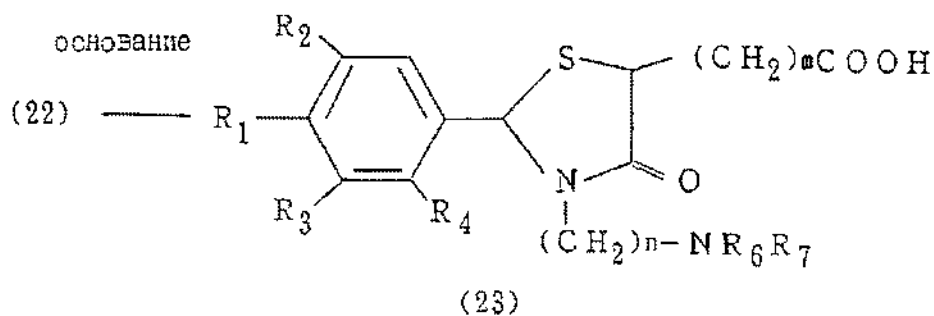




На схеме процесса E  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, n$  и  $\text{Z}$  имеют те же значения, что определены ранее,  $\text{R}_9$  представляет алкильную группу, имею-

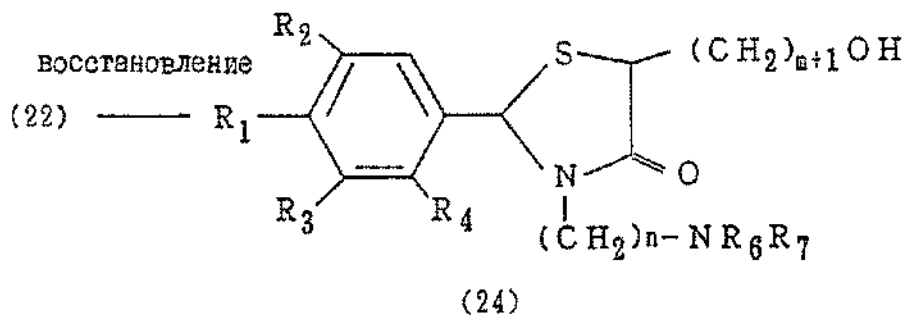
щую 1-6 атомов углерода и  $m$  представляет целое число от 1 до 7

Процесс F

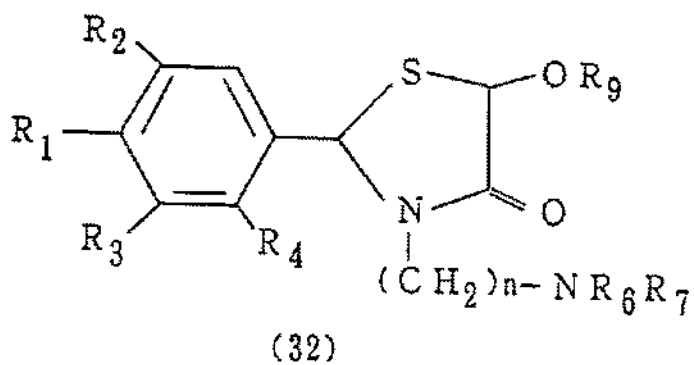
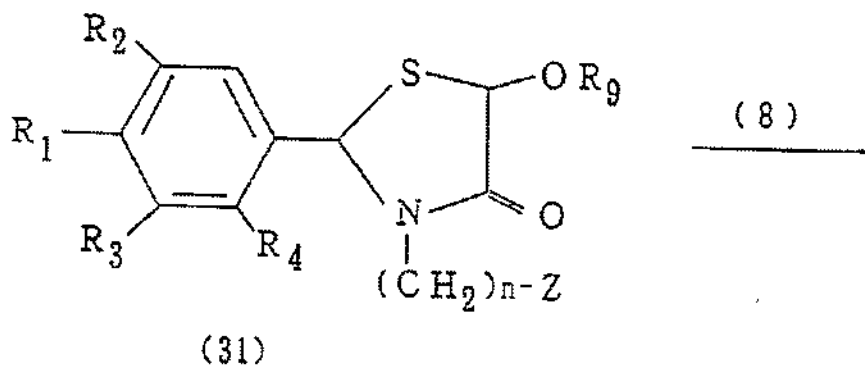
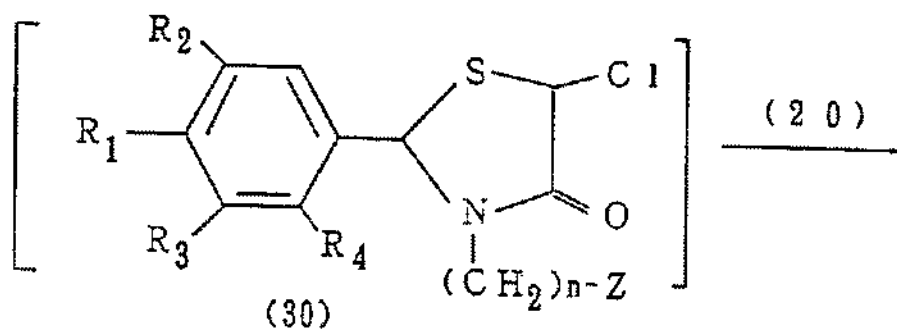


На схеме процесса F  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9, n$  и  $m$  имеют те же значения, что определены ранее

Процесс G



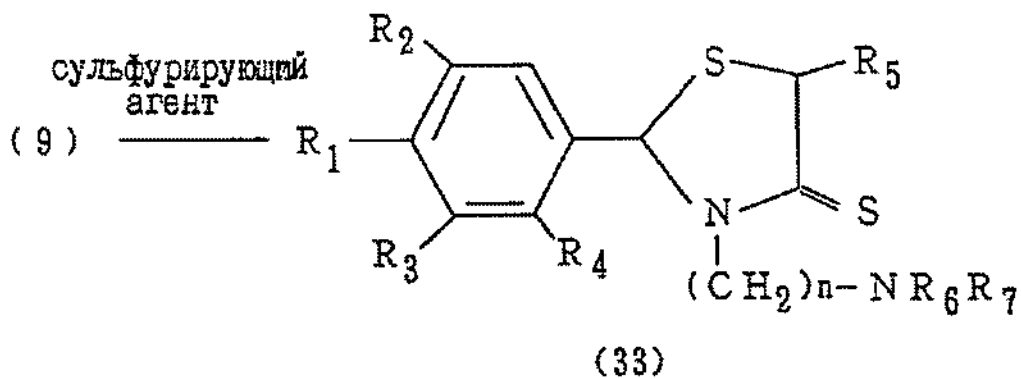




На схеме процесса I R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, Z, и n имеют значения, определенные ранее; и R<sub>9</sub> представляет замещенную или незамещенную

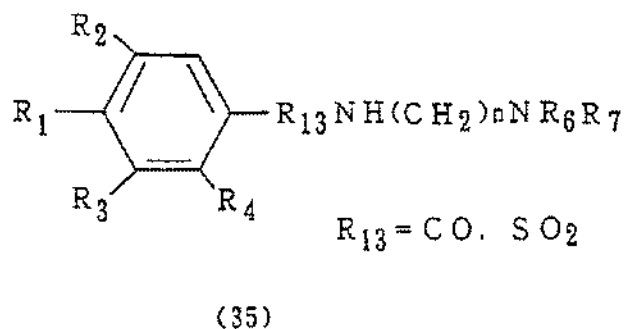
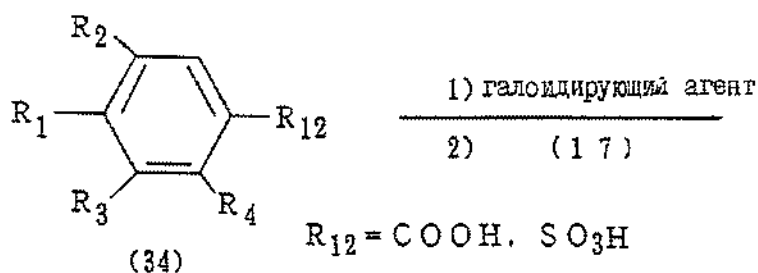
низшую алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода.

Процесс J



На схеме процесса J  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  и  $n$  имеют значения, определенные ранее

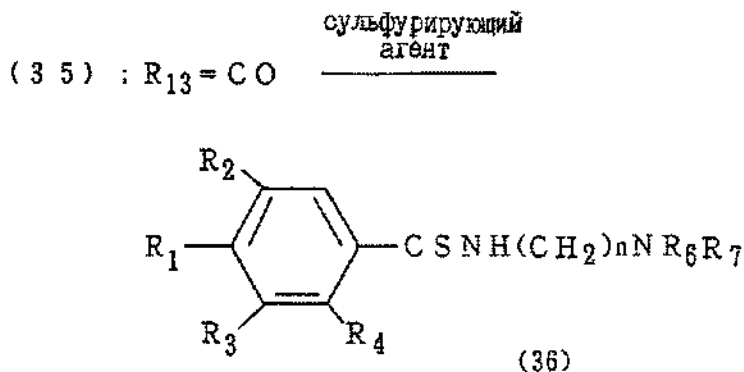
Процесс K



На схеме процесса K  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R$  и  $n$  имеют значения, определенные выше,  $R_{12}$  представляет карбоксильную группу или суль-

фонильную группу, и  $R_{13}$  представляет карбонильную и сульфонильную группу

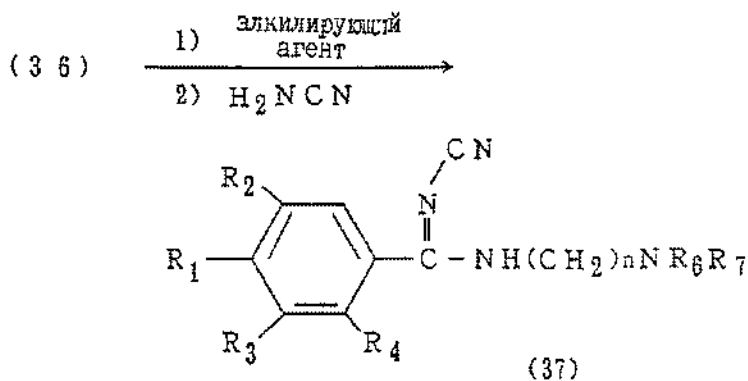
Процесс L



На схеме процесса L  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  и  $n$  имеют значения, определенные ранее,

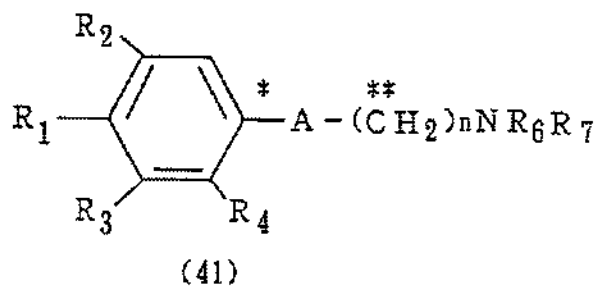
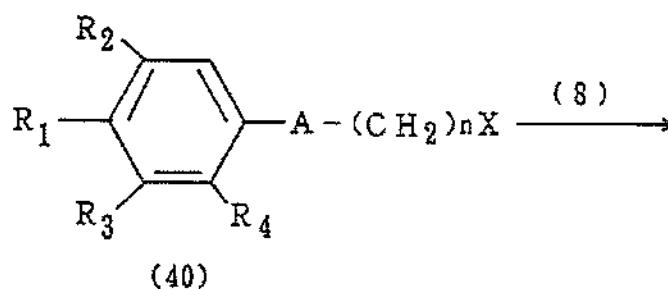
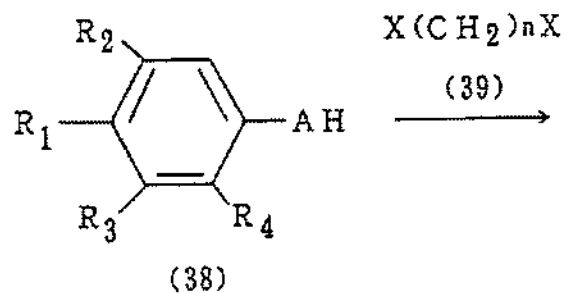
и  $R_{13}$  представляет карбонильную группу

Процесс M



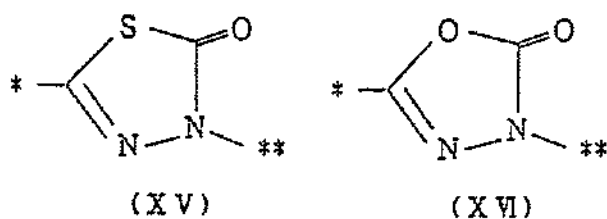
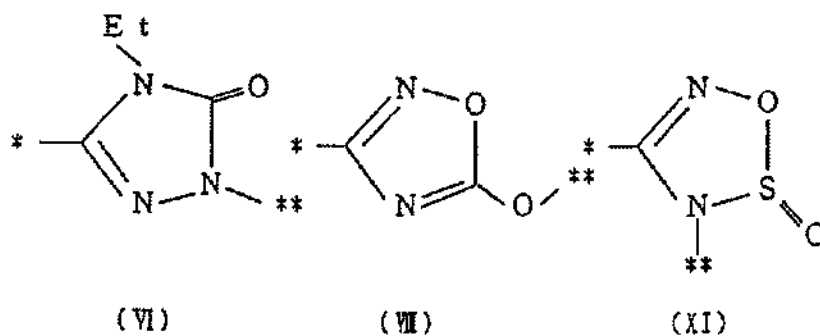
На схеме процесса М  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  и  $n$  имеют ранее указанные значения

Процесс N



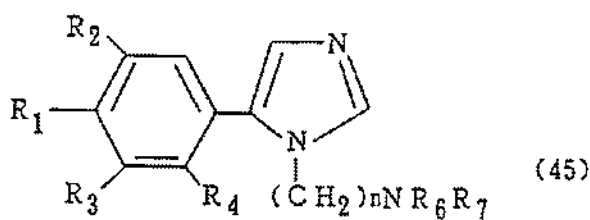
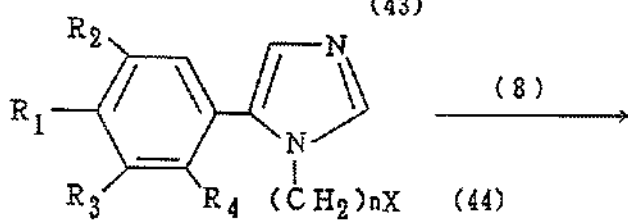
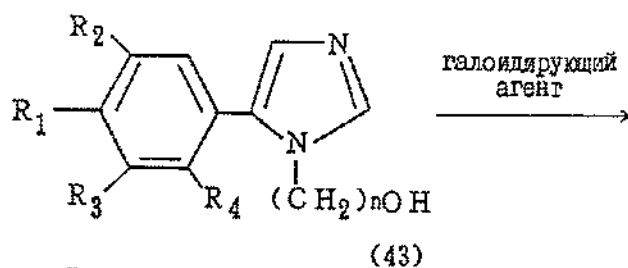
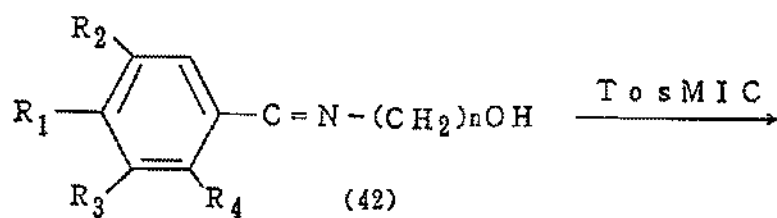
На схеме процесса N  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  и  $n$  имеют значения, определенные ранее, А представляет фрагмент, выбранный из группы

следующих фрагментов, представленных формулами (VI), (VII), (XI), (XV) и (XVI)



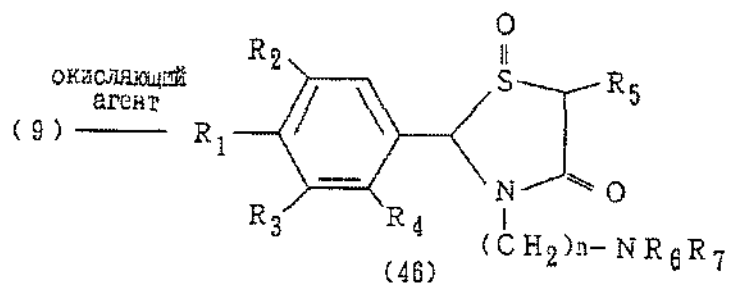
и X представляет атом хлора или атом брома

Процесс О



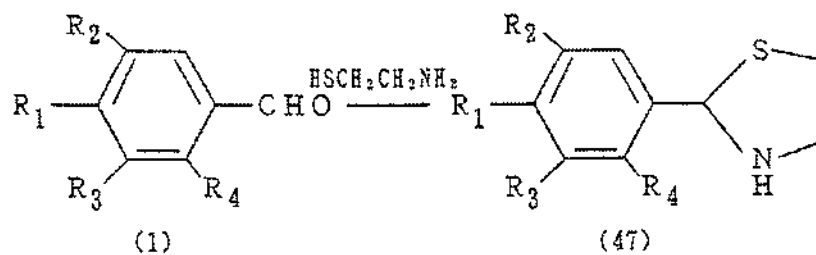
На схеме процесса О R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, n и X имеют значения, определенные выше

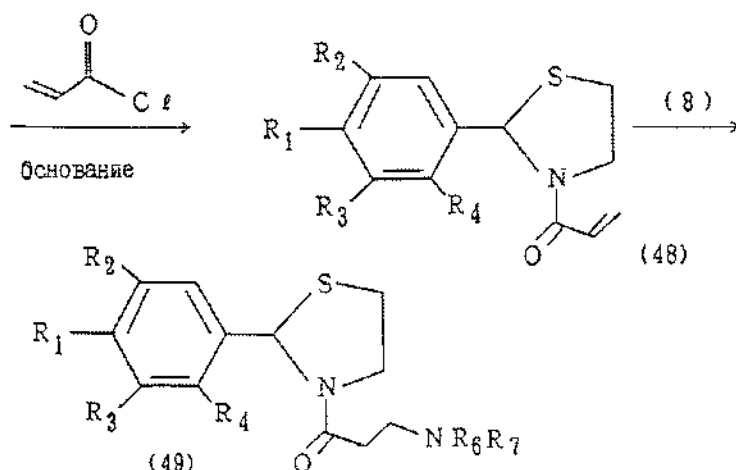
Процесс Р



На схеме процесса Р R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> и n имеют ранее указанные значения

Процесс Q

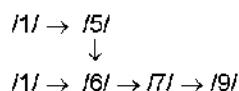




На схеме процесса Q  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_7$  имеют значения определенные ранее

Условия реакций, подобранные для каждого из процессов A–Q приведены в следующей ниже таблице

Процесс A



Условия реакции для каждой стадии процесса A

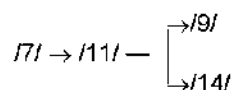
Стадия	I/1 → I/5	I/1 → I/6	I/5 → I/6	I/6 → I/7	I/7 → I/9
Растворитель	Инертный растворитель (предпочтительно бензол или толуол)	То же самое, что слева	Инертный растворитель (предпочтительно тетрагидрофуран или толуол)	Инертный растворитель (предпочтительно дихлорметан, хлороформ или диэтиловый эфир)	Инертный растворитель (предпочтительно ацетон, ацетонитрил, ДМФ или ДМСО)
Температура реакции	Комнатная температура до дефлегмации (предпочтительно температура дефлегмации)	То же, что слева	-20°C до дефлегмации (предпочтительно -10°C до комнатной температуры)	-10°C до дефлегмации (предпочтительно от комнатной до температуры дефлегмации)	-10°C до дефлегмации (предпочтительно от комнатной до температуры дефлегмации)
Время реакции	0,5–24 часа (предпочтительно 3–12 часов)	0,5–24 часа (предпочтительно 1–5 часов)	0,5–24 часа (предпочтительно 1–6 часов)	0,5–24 часа (предпочтительно 1–6 часов)	1–48 часов (предпочтительно 5–24 часа)
Другие	*		**	Галоидирующий агент (предпочтительно трехбромистый фосфор или тионилхлорид)	Неорганическое основание (предпочтительно карбонат калия или карбонат натрия) ***

\* Рацемическая смесь (5) может разделяться с использованием оптически активного органического основания, такого как бруцин, цинхонидин, эфедрин или хинин, давая оптически активную форму соединения (5)

\*\* Хотя может использоваться любой метод, обычно применяемый для восстановления карбоновой кислоты в спирт, реакция предпочтительно осуществляется с помощью сначала превращения (5) в смешанный ангидрид с использованием этилхлоркарбоната и др., с последующим восстановлением с помощью боргидрида натрия. Боргидрид натрия используется в количестве от 1 до 30 молярных эквивалентов, предпочтительно 10 молярных эквивалентов

\*\*\* Реакция предпочтительно осуществляется в присутствии иодида калия

## Процесс В

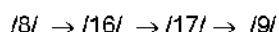


Условия реакции для каждой стадии процесса В

Стадия	$/7/ \rightarrow /11/$	$/11/ \rightarrow /9/$	$/11/ \rightarrow /14/$
Растворитель	Инертный растворитель (предпочтительно ацетонитрил или ацетон)	То же, что и слева	То же, что и слева
Температура реакции	0°C до дефлегмации (предпочтительно от комнатной температуры до температуры дефлегмации)	То же, что и слева	То же, что и слева
Время реакции	2–48 часов (предпочтительно 5–24 часа)	То же, что и слева	То же, что и слева
Основание	Неорганическое основание (предпочтительно, карбонат калия или карбонат натрия)*		

\* Реакция предпочтительно осуществляется в присутствии иодида калия

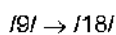
## Процесс С



Условия реакции каждой стадии процесса С

Стадия	$/8/ \rightarrow /16/$	$/16/ \rightarrow /17/$	$/17/ \rightarrow /9/$
Растворитель	Инертный растворитель (предпочтительно ацетонитрил или ацетон)	Спиртовый растворитель (предпочтительно метанол или этанол)	Инертный растворитель (предпочтительно бензол или толуол)
Температура реакции	0°C до дефлегмации (предпочтительно от комнатной до температуры дефлегмации)	-10–50°C (предпочтительно 0°C до комнатной температуры)	От комнатной температуры до дефлегмации (предпочтительно температура дефлегмации)
Время реакции	0,5–24 часа (предпочтительно 1–5 часов)	2–48 часов (предпочтительно 6–24 часа)	0,5–24 часа (предпочтительно 1–5 часов)
Основание	Неорганическое основание (предпочтительно карбонат калия или карбонат натрия)	Органический амин (предпочтительно метиламин или этиламин, или гидразингидрат)	

## Процесс D



Условия реакции процесса D

Стадия	$/9/ \rightarrow /18/$
Растворитель	Вода или кислота (кислотой предпочтительно является уксусная или соляная кислота)
Температура реакции	-10°C до температуры дефлегмации (предпочтительно 0–50°C)
Время реакции	От 2 до 15 дней (предпочтительно 4–10 дней)
Кислота	Неорганическая кислота (предпочтительно 47% бромистоводородная кислота)



## Процесс E

/19/ → /21/ → /22/

## Условия реакции каждой стадии процесса E

Стадия E	/19/ → /21/	/21/ → /22/
Растворитель	Инертный растворитель (предпочтительно дихлорметан, хлороформ или диэтиловый эфир)	Инертный растворитель (предпочтительно, ацетон, ацетонитрил ДМФ или ДМСО)
Температура	-10°C до температуры дефлегмации (предпочтительно от комнатной до температуры дефлегмации)	-10°C до температуры дефлегмации (предпочтительно от комнатной до температуры дефлегмации)
Время реакции	0,5–48 часов (предпочтительно 4–24 часа)	1–48 часов (предпочтительно 5–24 часа)
Реагент	Галоидирующий агент (предпочтительно трехбромистый фосфор или тионилхлорид)	Неорганическое основание (предпочтительно карбонат калия или карбонат натрия)*

\* Реакция предпочтительно осуществляется в присутствии иодида калия

## Процесс F

/22/ → /23/

## Условия реакции процесса F (/22/ → /23/)

Растворитель	Вода или спиртовой растворитель (предпочтительно, метанол, содержащий воду, или этанол, содержащий воду)
Температура реакции	-10°C до температуры дефлегмации (предпочтительно от комнатной до температуры дефлегмации)
Время реакции	1–48 часов (предпочтительно, 6–24 часа)
Основание или кислота	Водный раствор неорганического основания, например, гидроокиси натрия или гидроокиси калия, или неорганическая кислота, например, серная или соляная кислота

## Процесс G

/22/ → /24/

## Условия реакции процесса G [(22) → (24)]

Растворитель	инертный растворитель (предпочтительно ТГФ, диэтиловый эфир или толуол)
Температура реакции	-78°C до температуры дефлегмации (предпочтительно от -78°C до комнатной температуры)
Время реакции	0,1–24 часа (предпочтительно – 5 часов)
Восстанавливающий агент	Литийалюминийгидрид, боргидрид лития, DIBAL комплекс боран-ТГФ и др

## Процесс H

/25/ → /27/ → /28/

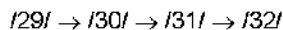
## Условия реакции на каждой стадии процесса H

Стадия	/25/ → /27/	/27/ → /28/
Растворитель	Инертный растворитель (предпочтительно дихлорметан, хлороформ или диэтиловый эфир)	Инертный растворитель (предпочтительно, ацетон, ацетонитрил, ДМФ или ДМСО)

Температура реакции	-10°C до температуры дефлегмации (предпочтительно, от 0°C до температуры дефлегмации)	-10°C до температуры дефлегмации (предпочтительно, от комнатной до температуры дефлегмации)
Время реакции	0,5–25 часов (предпочтительно 2–12 часов)	1–48 часов (предпочтительно 5–24 часа)
Реагент	галоидирующий агент (предпочтительно тионилхлорид)	неорганическое основание (предпочтительно карбонат калия или карбонат натрия)*

\* Реакция предпочтительно осуществляется в присутствии иодида калия

#### Процесс I

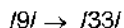


Условия реакции на каждой стадии процесса 1

Стадия	$I29I \rightarrow I30I$	$I30I + I20I \rightarrow I31I$	$I31I + I8I \rightarrow I32I$
Растворитель	Инертный растворитель (предпочтительно дихлорметан, хлороформ или диэтиловый эфир)	То же, что и слева	Инертный растворитель (предпочтительно ацетон, ацетонитрил, ДМФ или ДМСО)
Температура	-5°C до дефлегмации (предпочтительно от 5°C до комнатной)	То же, что и слева	-10°C до дефлегмации (предпочтительно, от комнатной до температуры дефлегмации)
Время реакции	0,5–125 часов (предпочтительно 1–3 часа)	2–72 часа (предпочтительно 6–24 часа)	1–48 часов (предпочтительно 5–24 часа)
Другие	Галоидирующий агент (предпочтительно, сульфурилхлорид)		Неорганическое основание (предпочтительно карбонат калия или карбонат натрия)*

\* Реакция предпочтительно осуществляется в присутствии иодистого калия

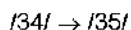
#### Процесс J



Условия реакции процесса J [(9) → (33)]

Растворитель	Инертный растворитель (предпочтительно дихлорметан, хлороформ или ТГФ)
Температура реакции	-10°C – температура дефлегмации (предпочтительно от 0 до 50°C)
Время реакции	0,5–48 часов (предпочтительно 2–10 часов)
Реагент	Сульфорирующий агент (предпочтительно пентасернистый фосфор или реагент Лоуссона)

#### Процесс K



Условия реакции процесса K [(34) → (35)]

Растворитель	Инертный растворитель (предпочтительно ТГФ, диэтиловый эфир, дихлорметан или хлороформ)
Температура реакции	-10°C до температуры дефлегмации (предпочтительно от 0°C до температуры дефлегмации)
Время реакции	0,5–48 часов (предпочтительно, 1–24 часа)
Галоидирующий агент	Тионилхлорид, оксалилхлорид, треххлористый фосфор, трехбромистый фосфор, и др
Примечание	Реакция предпочтительно осуществляется в присутствии каталитического количества ДМФ
Основание	Неорганическое основание или органическое основание (предпочтительно пиридин или триэтиламин)

## Процесс L

(35) → (36)

Условия реакции процесса L [(35) → (36)]

Растворитель	Инертный растворитель (предпочтительно дихлорметан или хлороформ)
Температура реакции	-10°C температура дефлегмации (предпочтительно 0–50°C)
Время реакции	0,5–48 часов (предпочтительно 2–10 часов)
Сульфуррующий агент	Пятисернистый фосфор или реагент Лоуссона

## Процесс M

(36) → (37)

Условия реакции процесса M [(36) → (37)]

Растворитель	Инертный растворитель (предпочтительно ТГФ)
Температура реакции	-10°C – температура дефлегмации (предпочтительно, от 0°C до температуры дефлегмации)
Время реакции	0,5–48 часов (предпочтительно 5–24 часа)
Основание	Неорганическое или органическое основание (предпочтительно гидрид натрия или диизопропиламид лития)
Алкилирующий агент	Алкилгалогенид (предпочтительно этилиодид)

## Процесс N

/38/ → /40/ → /41/

Условия реакции каждой стадии процесса N

Стадия	/38/ → /40/	/40/ → /41/
Растворитель	Инертный растворитель (предпочтительно ДМФ, ДМСО, ацетон или ацетонитрил)	Инертный растворитель (предпочтительно ацетон или ацетонитрил)
Температура	-10°C – температура дефлегмации (предпочтительно, от комнатной до температуры дефлегмации)	-10°C – температура дефлегмации (предпочтительно от комнатной температуры до температуры дефлегмации)
Время реакции	0,5 часов – 4 суток (предпочтительно от 3 часов до 3 дней)	1–48 часов (предпочтительно 5–24 часа)
Основание	Неорганическое основание (предпочтительно карбонат калия или карбонат натрия)	Неорганическое основание (предпочтительно карбонат калия или карбонат натрия)*

\* Реакция предпочтительно осуществляется в присутствии иодистого калия

## Процесс O

/42/ → /43/ /44/ → /45/

Условия реакции на каждой из стадий процесса O

Стадия	/42/ → /43/	/43/ → /44/	/44/ → /45/
Растворитель	Инертный растворитель (предпочтительно метанол или этанол)	Инертный растворитель (предпочтительно дихлорметан, хлороформ или диэтиловый эфир)	Инертный растворитель (предпочтительно ДМФ, ДМСО, ацетон или ацетонитрил)
Температура реакции	0°C до дефлегмации (предпочтительно от комнатной до т-ры дефлегмации)	-10°C до дефлегмации (предпочтительно от комнатной до т-ры дефлегмации)	-10°C до дефлегмации (предпочтительно от комнатной до температуры дефлегмации)
Время реакции	1–24 часа (предпочтительно 5–20 часов)	0,5–24 часа (предпочтительно 1–7 часов)	1–48 часов (предпочтительно 5–24 часа)
Реагент	Неорганическое основание (предпочтительно карбонат калия или карбонат натрия)	Галоидирующий агент (предпочтительно трехбромистый фосфор или тионилхлорид)	Неорганическое основание (предпочтительно карбонат калия или карбонат натрия)

\* Реакция предпочтительно осуществляется в присутствии иодистого калия

## Процесс Р

(9) → (46)

Условия реакции процесса Р [(9) → (46)]

Стадия	(9) → (46)
Растворитель	Органическая кислота (предпочтительно, уксусная кислота)
Температура реакции	-5–40°C (предпочтительно, комнатная температура)
Время реакции	0,5–48 часов (предпочтительно, 6–12 часов)
Окисляющий агент	Перекись водорода или органическая надкислота

## Процесс Q

/1/ → /47/ /48/ → /49/

Условия реакции на каждой стадии процесса Q

Стадия	/1/ → /47/	/47/ → /48/	/48/ → /49/
Растворитель	Инертный растворитель (предпочтительно метанол или ТГФ)	Инертный растворитель (предпочтительно ТГФ или дихлорметан)	Инертный растворитель (предпочтительно ТГФ или хлороформ)
Температура реакции	-10°C до дефлегмации (предпочтительно от 0°C до комнатной до температуры)	-10°C до дефлегмации (предпочтительно, от 0°C до комнатной температуры)	0°C до дефлегмации (предпочтительно комнатная температура)
Время реакции	0,5–48 часов (предпочтительно, 1–5 часов)	0,5–24 часа (предпочтительно 1–5 часов)	0,5–24 часа (предпочтительно 1–5 часов)
Основание		Неорганическое или органическое основание (предпочтительно, пиридин или триэтиламин)	

Соединение формулы (I) согласно настоящему изобретению содержит один или два асимметричных атома углерода в своей структуре, и чистые стереоизомеры или оптические изомеры могут получаться с помощью методов, известных в технике. Например, каждый энантиомер может отделяться с помощью хроматографии с использованием ВЭЖХ колонки для оптического разделения или с помощью фракционной кристаллизации с использованием оптически активной кислоты, предпочтительно, кислого (R)-(-)-1,1'-бинафтил-2,2'-диил-фосфата. Упомянутые выше приемы разделения оптических изомеров применимы не только к конечным продуктам, но также и к промежуточным продуктам, имеющим карбоксильную группу. В последнем случае могут применяться обычно используемые оптически активные основания, такие как бруцин. Аналогичным образом, диастереомерные смеси, включающие, как цис-, так и транс-стереоизомеры, могут разделяться на индивидуальные оптические изомеры, т.е. цис(+), цис(-), транс(+) и транс(-), с помощью общепринятых методов, известных специалистам в данной области.

Само собой разумеется, что стереоизомеры и оптические изомеры соединений формулы (I) также включаются в объем настоящего изобретения.

## Примеры.

Настоящее изобретение теперь будет проиллюстрировано более подробно со ссылкой на ссылочные примеры, примеры и примеры фармакологических испытаний.

В следующих ниже ссылочных примерах, примерах и таблицах 1–24 включительно данные ЯМР измерялись с помощью JEOL JNM-FX200 или JEOL JNM-270, за исключением случаев, помеченных звездочкой, в которых измерения осуществлялись с использованием Хитачи R-24В (60 МГц).

В указанных выше и представленных далее таблицах используются условные обозначения и сокращения, которые расшифровываются следующим образом:

and – и  
brs – шир с (широкий синглет)  
d – д (дублет)  
Hz – Гц (герц)  
m – м (мультиплет)  
NMR – ЯМР  
q – кв (квартет)  
quint – квинт (квинтет)  
S – с (синглет)  
t – т (триплет)

## Ссылочный пример 1.

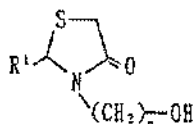
Получение 2-(3,5-диизопропил-4-гидрокси-фенил)-3- (3-гидроксипропил)-1,3-тиазолидин-4-он  
В бензоле (50 мл) суспендировались 3,5-диизопропил-4-гидроксibenзальдегид (5,00 г) и 3-аминопропанол (1,82 г) в атмосфере азота. К реактору подсоединялась ловушка Дина-Старка, и суспензия нагревалась в условиях дефлегмации (с обратным холодильником) в течение 1,5 часов. После оставления смеси охлаждаться добавлялась α-меркаптоуксусная кислота (2,23 г), затем смесь дополнительно нагревалась с обратным хо-

подильником в течение 2 часов. После удаления бензола с помощью выпаривания к остатку добавлялась вода (50 мл), и смесь экстрагировалась хлороформом. Органический слой сушился над безводным сульфатом натрия, и растворитель удалялся при пониженном давлении. Остаток очищался на силикагелевой хроматографической колонке (элюент хлороформ-метанол, 99/1), давая 1,97 г (24%) целевого соединения в виде бесцветного масла, ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 60 МГц)  $\delta$

1,23 (12H, д,  $J = 6,6$  Гц), 1,0–1,8 (2H, м), 2,5–3,8 (7H, м), 3,73 (2H, шир с), 5,50 (2H, шир с), 6,92 (2H, с)

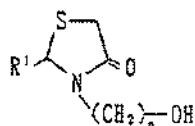
Каждый из спиртов, показанных в таблицах 1–3, получался в соответствии с процедурой ссыльного примера 1 с использованием в каждом случае соответствующего замещенного бензальдегида и соответствующего  $\omega$ -аминоалкилового спирта вместо 3,5-диизопропил-4-гидроксibenзальдегида и 3-аминопропанола

Таблица 1



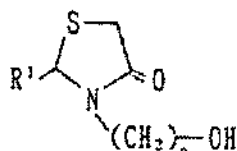
Ссылочный пример №	R <sup>1</sup>	n	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ))
2		3	1.3–1.7(2H, м), 2.0(1H, brs), 2.9–3.2 (1H, м), 3.3–3.8(3H, м), 3.74and3.82 (2H, ABq, $J=16.0$ Hz), 5.57(1H, s), 6.84 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.20(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.26(1H, brs)
3		3	1.4–1.7(2H, м), 1.68(1H, brs), 2.26 (6H, s), 2.9–3.1(1H, м), 3.2–3.3(1H, м) 3.4–3.8(2H, м), 3.73and3.86(2H, ABq, $J=16.0$ Hz), 5.04(1H, brs), 5.48(1H, s), 6.92(2H, s)
4	*	3	1.58(2H, quint, $J=6.0$ Hz), 2.17(9H, s), 2.6–3.9(5H, м), 3.70(2H, brs), 5.43 (1H, s), 5.83(1H, brs), 6.72(1H, s)
5	*	3	1.20(6H, t, $J=7.5$ Hz), 1.0–1.7(2H, м), 2.55(4H, q, $J=7.5$ Hz), 2.8–3.6(5H, м), 3.77(2H, brs), 5.27(1H, brs), 5.47 (1H, brs), 6.87(2H, s)
6	*	3	1.35(9H, s), 1.0–2.1(2H, м), 2.22(3H, s), 2.7–3.8(5H, м), 3.72(2H, brs), 5.27(1H, brs), 5.43(1H, brs), 6.8–7.2, (2H, м)
7		3	1.4–1.7(2H, м), 2.9–3.2(1H, м), 3.3–4.1(4H, м), 3.72and3.85(2H, ABq, $J=16.0$ Hz), 3.89(6H, s), 5.55(1H, s), 6.07 (1H, brs), 6.56(2H, s)
8	*	3	1.67(2H, quint, $J=6.0$ Hz), 2.7–4.0(7H, м), 5.47(1H, s), 6.87(1H, s), 7.17 (2H, s)

Таблица 2



Ссылочный пример №	R¹	n	Физические свойства (¹H-NMR (CDCl₃))
9	*	4	1.37(18H, s), 1.2-1.9(4H, m), 2.6-3.2 (2H, m), 3.3-3.4(3H, m), 3.67(2H, brs), 5.30(1H, brs), 5.53(1H, brs), 7.00(2H, s)
10	*	5	1.40(18H, s), 1.0-1.8(6H, m), 2.23(1H, s), 2.4-3.0(1H, m), 3.2-3.8(3H, m), 3.68(2H, brs), 5.33(1H, s), 5.53(1H, brs), 7.03(2H, s)
11	*	3	1.65(2H, quint, J=6.0Hz), 2.20(9H, brs) 2.5-4.2(7H, m), 3.67(3H, s), 5.87(1H, s), 6.77(1H, s)
12	*	3	1.40(18H, s), 1.2-1.7(2H, m), 2.8-3.7 (5H, m), 3.65(3H, s), 3.72(2H, brs), 5.50(1H, brs), 7.13(2H, s)

Таблица 3



Ссылочный пример №	R¹	n	Физические свойства (¹H-NMR (CDCl₃))
13		3	1.33(18H, s), 1.3-1.5(2H, m), 2.34(3H, s), 3.0-3.3(1H, m), 3.4-3.6(4H, m), 3.72and3.84(2H, ABq, J=16.0Hz), 5.60 (1H, s), 7.2-7.3(2H, m)
14		3	1.32(18H, s), 1.3-1.8(2H, m), 3.0-3.7 (5H, m), 3.74and3.87(2H, ABq, J=16.0Hz) 5.60(1H, s), 7.14(2H, s), 7.42(1H, s)
15		3	1.42(18H, s), 1.2-1.6(2H, m), 3.0-3.2 (1H, m), 3.3-3.6(4H, m), 3.70and3.83 (2H, ABq, J=16.0Hz), 5.39(1H, s), 5.54 (1H, s), 7.11(2H, s)

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-гидроксипропил)-1,3-тиазолидин-4-она

В атмосфере азота в бензоле (500 мл) суспендировались 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзальдегида (50,0 г) и  $\beta$ -аланин (20,0 г). К реактору подсоединялась ловушка Дина-Старка, и суспензия нагревалась с обратным холодильником в течение 1 часа. После оставления смеси охлаждаться добавлялась  $\alpha$ -меркаптоуксусная кислота (23,6 г), и смесь дополнительно нагревалась с обратным холодильником в течение 24 часов. После удаления бензола выпариванием к остатку добавлялась вода (500 мл), и смесь экстрагировалась хлороформом. Органический слой сушился над безводным сульфатом натрия, и растворитель удалялся при пониженном давлении. Остаток очищался с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент хлороформ-метанол, 98/2), давая 54,6 г (87%) 2-(3,5-дитрет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(2-карбоксиэтил)-1,3-тиазолидин-4-она в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 164–165°C.

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 200 МГц)  $\delta$

1,42 (18H, c), 2,2–2,5 (1H, m), 2,5–2,8 (1H, m), 3,0–3,3 (1H, m), 3,5–4,0 (3H, m), 5,33 (1H, c), 5,64 (1H, c), 7,09 (2H, c), 8,5 (1H, шир. c).

К раствору получающегося в результате 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(2-карбоксиэтил)-1,3-тиазолидин-4-она (100 мг) в тетрагидрофуране (3 мл) добавлялись по каплям триэтиламин (27 мг) и этилхлорформиат (28 мг) при -10°C в атмосфере азота, с последующим перемешиванием при -10–5°C в течение 1 часа. К смеси добавлялся боргидрид натрия (100 мг), смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 3 часов, затем выливалась в смесь льда и воды и экстрагиро-

валась этилацетатом. Органический слой сушился над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривался при пониженном давлении. Остаток очищался с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент хлороформ-метанол, 98/2), давая 70 мл (73%) продукта, который был идентичен продукту ссыльного примера 15.

#### Ссылочный пример 17.

Получение 2-(3,5-диизопропил-4-гидроксифенил)-3-(3-хлорпропил)-1,3-тиазолидин-4-она

К раствору в дихлорметане (50 мл) 2-(3,5-диизопропил-4-гидроксифенил)-3-(3-гидроксипропил)-1,3-тиазолидин-4-она (1,97 г), полученного в ссыльном примере 1, добавлялся тионилхлорид (1,04 г) в атмосфере азота, затем смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 1 часа. Растворитель выпаривался при пониженном давлении, и к остатку добавлялись солевой раствор и хлороформ. Органический слой отделялся и сушился над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривался при пониженном давлении. Остаток очищался с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент дихлорметан), давая 1,25 г (60%) целевого соединения в виде бледно-желтых кристаллов, т.пл. 105–106°C.

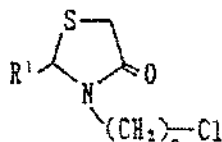
ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 60 МГц)  $\delta$

1,23 (12H, d, J = 6,6 Гц), 1,5–2,1 (2H, m), 2,6–3,8 (6H, m), 3,67 (2H, шир. c), 5,20 (1H, 1H, c), 5,50 (1H, шир. c), 6,88 (2H, c).

#### Ссылочные примеры 18–28.

Каждое соединение, показанное в таблицах 4 и 5, получалось согласно процедуре ссыльного примера 17 с использованием в каждом случае соответствующего спирта.

Таблица 4



Ссылочный пример №	R¹	n	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ))
18		3	1.7–2.1(2H, m), 2.8–3.1(1H, m), 3.48 (2H, t, J=6.6Hz), 3.5–3.8(1H, m), 3.69 and 3.83(2H, ABq, J=16.0Hz), 5.59(2H, brs), 6.86(2H, d, J=8.0Hz), 7.22(2H, d, J=8.0Hz)
19		3	1.6–2.2(2H, m), 2.26(6H, s), 2.8–3.1 (1H, m), 3.47(2H, t, J=6.5Hz), 3.5–3.8 (1H, m), 3.67 and 3.82(2H, ABq, J=16.0Hz), 5.23(1H, brs), 5.53(1H, s), 6.91(1H, s)
20		3	1.5–2.4(2H, m), 2.20(6H, s), 2.27(3H, s), 2.6–3.9(4H, m), 3.67(2H, brs), 5.20(1H, brs), 5.87(1H, brs), 6.77(1H, s)

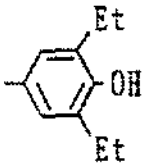
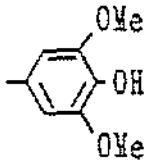
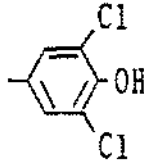
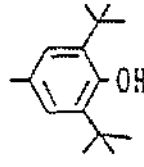
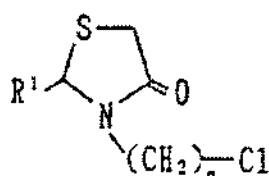
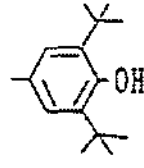
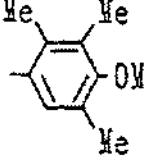
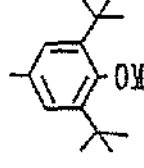
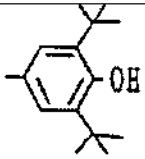
Ссылочный пример №	R <sup>1</sup>	n	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
21	 *	3	1.23(6H, t, J=7.5Hz), 1.7-2.2(2H, m), 2.4-3.2(5H, m), 3.3-3.6(3H, m), 3.70(2H, brs), 5.20(1H, s), 5.50(1H, brs), 6.87(2H, s)
22	 *	3	1.7-2.1(2H, m), 2.8-3.1(1H, m), 3.49(2H, t, J=6.3Hz), 3.5-3.7(1H, m), 3.69 and 3.82(2H, ABq, J=16.0Hz), 3.90(6H, s), 5.58(1H, s), 5.82(1H, brs), 6.56(2H, s)
23	 *	3	1.6-2.2(2H, m), 2.8-3.1(1H, m), 3.3-3.6(3H, m), 3.68 and 3.82(2H, ABq, J=16.0 Hz), 5.51(1H, s), 6.37(1H, s), 7.24(2H, s)
24	 *	4	1.40(18H, s), 1.2-2.0(4H, m), 2.6-3.0(1H, m), 3.2-3.6(3H, m), 3.67(2H, brs), 5.27(1H, s), 5.50(1H, brs), 7.02(2H, s)

Таблица 5



Ссылочный пример №	R <sup>1</sup>	n	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
25	 *	5	1.40(18H, s), 1.1-2.0(6H, m), 2.4-3.0(1H, m), 3.2-3.8(3H, m), 3.67(2H, brs), 5.27(1H, s), 5.50(1H, brs), 7.00(2H, s)
26	 *	3	1.6-2.4(2H, m), 2.20(9H, s), 2.5-3.5(2H, m), 3.48(2H, t, J=6.5Hz), 3.62(3H, s), 3.68(2H, brs), 5.83(1H, brs), 6.68(1H, s)
27	 *	3	1.40(18H, s), 1.5-2.2(2H, m), 2.6-3.6(2H, m), 3.40(2H, t, J=6.5Hz), 3.63(3H, s), 3.68(2H, brs), 5.52(1H, brs), 7.13(2H, s)



Ссылочный пример №	R <sup>1</sup>	n	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
28		3	1.40(18H, s), 1.5-2.0(2H, m), 2.6-3.6 (2H, m), 3.40(2H, t, J=6.5Hz), 3.68(2H, brs), 5.27(1H, s), 5.50(1H, brs), 7.02(2H, s)

**Ссылочный пример 29.**

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил)-1,3-тиазолидин-4-она

К раствору 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-гидроксипропил)-1,3-тиазолидин-4-она (2,00 г), полученного в ссылочном примере 15, в диэтиловом эфире (20 мл) добавлялся трехбромистый фосфор (0,74 г) в атмосфере азота, затем смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения реакции смесь выпивалась в смесь лед-вода (100 мл), и продукт экстрагировался диэтиловым эфиром. Органический слой промывался соевым раствором и сушился над безводным суль-

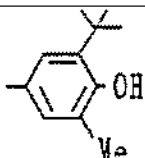
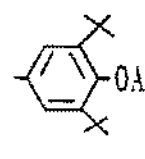
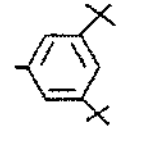
фатом натрия. Растворитель выпаривался при пониженном давлении, и остаток очищался с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ), давая 1,31 г (56%) целевого соединения в виде бледно-желтых кристаллов. Т.пл. 130–131°C.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 60 МГц) δ

1,43 (18H, s), 1,6–2,2 (2H, m), 2,6–3,6 (2H, m), 3,28 (2H, t, J = 6,5 Гц), 3,70 (2H, шир. с), 5,28 (1H, с), 5,53 (1H, шир. с), 7,05 (2H, с).

Каждый из бромидов, показанных в таблице 6, получался в соответствии с процедурой ссылочного примера 29 с использованием в каждом случае соответствующего спирта.

Таблица 6

Ссылочный пример №	R <sup>1</sup>	n	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
30		3	1.38(9H, s), 1.5-2.2(2H, m), 2.23(3H, s), 2.5-3.7(4H, m), 3.70(2H, brs), 5.17(1H, s), 5.50(1H, brs), 6.8-7.2 (2H, m)
31		3	1.34(18H, s), 1.7-2.1(2H, m), 2.35(3H, s), 2.9-3.1(1H, m), 3.30(2H, t, J=6.8 Hz), 3.4-3.7(1H, m), 3.68 and 3.76 (2H, ABq, J=16Hz), 5.61(1H, s), 7.27(2H, s)
32		3	1.31(18H, s), 1.7-2.2(2H, m), 2.8-3.1 (1H, m), 3.29(2H, t, J=6.3Hz), 3.4-3.7 (1H, m), 3.69 and 3.83(2H, ABq, J=16Hz), 5.61(1H, s), 7.13(2H, s), 7.40(1H, s)

**Пример 1.**

Получение 2-(3,5-диизопропил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-она

К раствору 2-(3,5-диизопропил-4-гидроксифенил)-3-(3-хлорпропил)-1,3-тиазолидин-4-она (0,50 г), полученного в ссылочном примере 17, и N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил] амина (0,30 г) в диметилформамиде (10 мл) добавлялись карбонат натрия (0,29 г) и иодистый калий (0,30 г) в атмосфере азота, и смесь перемешивалась при 80°C в течение 24 часов. Растворитель удалялся с помощью выпаривания при пониженном давлении, к остатку добавлялась вода (20 мл), и смесь экстрагировалась хлороформом. Органический слой промывался последовательно водой и соевым раствором, затем сушился над безводным сульфатом натрия. Раствори-

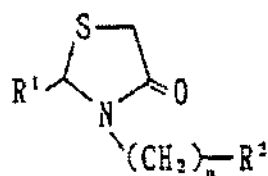
тель выпаривался при пониженном давлении, и остаток очищался с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ-метанол 97/3), давая 0,26 г (36%) целевого соединения в виде белого коричневого масла.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 60 МГц) δ

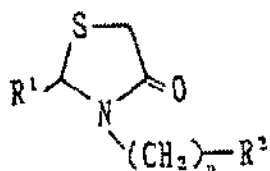
1,23 (12H, d, J = 6,6 Гц), 1,4–1,9 (2H, m), 2,17 (3H, с), 2,3–3,8 (8H, m), 3,67 (2H, шир. с), 3,87 (2H, t, J = 5,7 Гц), 5,00 (1H, шир. с), 5,57 (1H, с), 5,80 (2H, с), 6,0–6,7 (3H, m), 6,90 (2H, с).

**Примеры 2–25.**

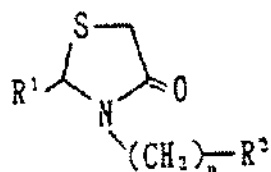
Каждое соединение, показанное в таблицах 7–10, получалось в соответствии с процедурой примера 1, с использованием соответствующего хлорида и соответствующего амина в каждом случае.



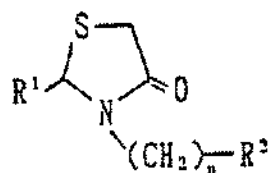
Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
2		3		1. 5-1.8(2H, m), 2. 27(3H, s), 2. 3-2.5(2H, m), 2. 73(2H, t, J=5.7Hz), 2. 6-3.1(1H, m), 3. 5-3.7(1H, m), 3. 66and3.80(2H, ABq, J=16Hz), 3. 94(2H, t, J=5.7Hz), 5. 59(1H, s), 5. 88(2H, s), 6. 2-7.2(8H, m)
3		3		1. 5-1.8(2H, m), 2. 23(6H, s), 2. 26(3H, s), 2. 3-2.5(2H, m), 2. 68(2H, t, J=5.7Hz), 2. 7-2.9(1H, m), 3. 5-3.7(1H, m), 3. 65and3.81(2H, ABq, J=16Hz), 3. 91(2H, t, J=5.7Hz), 4. 90(1H, brs), 5. 56(1H, s), 5. 90(2H, s), 6. 2-6.7(3H, m), 6. 88(2H, s)
4		3		1. 5-1.9(2H, m), 2. 17(3H, s), 2. 19(3H, s), 2. 21(3H, s), 2. 29(3H, s), 2. 3-2.5(2H, m), 2. 70(2H, t, J=5.7Hz), 2. 6-2.9(1H, m), 3. 4-3.8(1H, m), 3. 61and3.76(2H, ABq, J=16Hz), 3. 91(2H, t, J=5.7Hz), 5. 87(3H, brs), 5. 95(1H, s), 6. 1-6.9(4H, m)
5		3		1. 18(6H, t, J=7.2Hz), 1. 4-1.8(2H, m), 2. 17(3H, s), 2. 3-3.1(9H, m), 3. 3-3.8(1H, m), 3. 65(2H, brs), 3. 83(2H, t, J=5.7Hz), 5. 00(1H, brs), 5. 52(1H, s), 5. 78(2H, s), 6. 0-6.7(3H, m), 6. 80(2H, s)
6		3		1. 5-1.8(2H, m), 2. 25(3H, s), 2. 3-2.5(2H, m), 2. 70(2H, t, J=5.7Hz), 2. 7-2.9(1H, m), 3. 6-3.8(1H, m), 3. 67and3.79(2H, ABq, J=16Hz), 3. 85(6H, s), 3. 93(2H, t, J=5.7Hz), 5. 63(1H, s), 5. 89(2H, s), 6. 2-6.7(6H, m)
7		3		1. 5-2.0(2H, m), 2. 37(3H, s), 2. 3-2.9(3H, m), 2. 86(2H, t, J=5.7Hz), 3. 5-3.8(1H, m), 3. 64and3.79(2H, ABq, J=16Hz), 4. 02(2H, t, J=5.7Hz), 5. 51(1H, s), 5. 88(2H, s), 6. 1-6.9(4H, m), 7. 14(2H, s)



Пример №	R¹	n	R²	Физические свойства (¹H-NMR (CDCl₃))
8		4		1.40(18H, s), 1.1-1.9(4H, m), 2.22(3H, s), 2.2-2.8(3H, m), 2.65(2H, t, J=5.7Hz), 3.2-3.8(1H, m), 3.65(2H, brs), 3.88(2H, t, J=5.7Hz), 5.30(1H, brs), 5.52(1H, brs), 5.82(2H, s), 6.1-6.9(3H, m), 7.00(2H, s)
9		5		1.40(18H, s), 1.0-1.8(6H, m), 2.23(3H, s), 2.1-3.0(3H, m), 2.67(2H, t, J=5.7Hz), 3.2-3.8(1H, m), 3.67(2H, brs), 3.90(2H, t, J=5.7Hz), 5.33(1H, brs), 5.50(1H, brs), 5.80(2H, s), 6.1-6.7(3H, m), 7.02(2H, s)
10		3		1.5-1.9(2H, m), 2.18(3H, s), 2.20(3H, s), 2.26(3H, s), 2.29(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.70(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-3.0(1H, m), 3.5-4.0(3H, m), 3.68(3H, s), 3.92(2H, t, J=5.7Hz), 5.89(2H, s), 5.94(1H, s), 6.1-6.9(4H, m)
11		3		1.41(18H, s), 1.2-1.8(2H, m), 2.20(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.69(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-2.9(1H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.65(3H, s), 3.64and3.77(2H, ABq, J=16Hz), 3.80(2H, t, J=5.7Hz), 5.57(1H, s), 5.89(2H, s), 6.2-6.8(3H, m), 7.06(2H, s)
12		3		0.97(3H, t, J=6.8Hz), 1.43(18H, s), 1.2-1.8(2H, m), 2.4-2.6(4H, m), 2.7-3.0(1H, m), 2.74(2H, t, J=5.7Hz), 3.4-3.7(1H, m), 3.66and3.79(2H, ABq, J=16Hz), 3.89(2H, t, J=5.7Hz), 5.33(1H, s), 5.61(1H, s), 5.89(2H, s), 6.2-6.8(3H, m), 7.08(2H, s)
13		3		0.93(6H, d, J=6.3Hz), 1.43(18H, s), 1.2-1.7(2H, m), 2.41(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-3.0(4H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.62and3.75(2H, ABq, J=16Hz), 3.80(2H, t, J=5.7Hz), 5.33(1H, s), 5.57(1H, s), 5.89(2H, s), 6.2-6.8(3H, m), 7.06(2H, s)



Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
14		3		1.43(18H, s), 1.1-1.8(2H, m), 2.21(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.70(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-3.0(1H, m), 3.4-3.9(3H, m), 3.76(3H, s), 3.96(2H, t, J=5.7Hz), 5.30(1H, s), 5.64(1H, s), 6.79(4H, s), 7.09(2H, s)
15	 *	3		1.38(18H, s), 1.2-1.9(2H, m), 2.18(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.6-3.2(3H, m), 3.2-4.2(3H, m), 3.67(2H, brs), 3.76(6H, s), 5.22(1H, s), 5.57(1H, brs), 6.2-6.9(3H, m), 7.00(2H, s)
16		3		1.43(18H, s), 1.3-1.9(2H, m), 2.23(3H, s), 2.3-2.5(2H, m), 2.71(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-3.0(1H, m), 3.4-3.9(3H, m), 3.77(3H, s), 3.83(6H, s), 3.97(2H, t, J=5.7Hz), 5.30(1H, s), 5.63(1H, s), 6.12(2H, s), 7.08(2H, s)
17		3		1.43(18H, s), 1.2-2.0(4H, m), 2.11(3H, s), 2.2-2.4(2H, m), 2.40(2H, t, J=7.1Hz), 2.7-2.9(1H, m), 3.4-3.6(1H, m), 3.66and3.80(2H, ABq, J=16Hz), 3.87(2H, t, J=5.7Hz), 5.31(1H, s), 5.57(1H, s), 5.88(2H, s), 6.2-6.8(3H, m), 7.07(2H, s)
18		3		1.43(18H, s), 1.3-1.9(6H, m), 2.07(3H, m), 2.1-2.5(4H, m), 2.6-3.0(1H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.67and3.80(2H, ABq, J=16Hz), 3.86(2H, t, J=5.7Hz), 5.30(1H, s), 5.58(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 7.07(2H, s)
19		3		1.43(18H, s), 1.2-1.9(2H, m), 2.06(3H, s), 2.1-2.4(2H, m), 2.6-3.0(1H, m), 3.34(2H, s), 3.4-3.7(1H, m), 3.64and3.78(2H, ABq, J=16Hz), 3.84(3H, s), 3.86(3H, s), 5.31(1H, s), 5.56(1H, s), 6.6-6.9(3H, m), 7.06(2H, s)



Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
20		3		1. 41(18H, s), 1. 3-1. 8(2H, m), 2. 53(3H, s), 2. 2-2. 9(7H, m), 3. 4-3. 7(1H, m), 3. 66and3. 81(2H, ABq, J=16Hz), 3. 83(3H, s), 3. 84(3H, s), 5. 31(1H, s), 5. 60(1H, s), 6. 6-6. 9(3H, m), 7. 10(2H, s)
21		3		1. 43(18H, s), 1. 4-3. 0(13H, m), 3. 2-4. 2(15H, m), 3. 83(3H, s), 3. 85(3H, s), 3. 86(3H, s), 5. 30(1H, s), 5. 61(1H, s), 6. 60(1H, d, J=8. 6Hz), 6. 94(1H, d, J=8. 6Hz), 7. 06(2H, s)
22		3		1. 36(18H, s), 1. 1-1. 9(9H, m), 2. 1-2. 3(2H, m), 2. 50(2H, d, J=6. 6Hz), 2. 7-2. 9(3H, m), 3. 4-3. 6(1H, m), 3. 66and3. 79(2H, ABq, J=16Hz), 5. 32(1H, s), 5. 62(1H, s), 7. 0-7. 3(7H, m)
23		3		1. 40(18H, s), 1. 2-1. 8(2H, m), 2. 1-2. 5(10H, m), 2. 7-2. 9(1H, m), 3. 4-3. 6(1H, m), 3. 65and3. 77(2H, ABq, J=16Hz), 4. 16(1H, s), 5. 27(1H, s), 5. 58(1H, s), 7. 04(2H, s), 7. 1-7. 4(10H, m)
24	 *	3		1. 37(18H, s), 1. 5-2. 0(2H, m), 2. 1-3. 1(8H, m), 3. 42(2H, s), 3. 65(2H, brs), 3. 75(6H, s), 5. 39(1H, s), 5. 57(1H, brs), 6. 42(1H, s), 6. 50(1H, s), 7. 02(2H, s)
25	 *	3		1. 43(18H, s), 1. 0-3. 2(15H, m), 3. 00(3H, s), 3. 67(2H, brs), 5. 27(1H, s), 5. 56(1H, brs), 6. 7-8. 0(6H, m)

**Пример 26-А.**

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-(N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино)пропил]-1,3-тиазолидин-4-она

К раствору 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил)-1,3-тиазолидин-4-она (89,3 мг), полученного в ссылочном примере 29, и N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амин (48,8 мг) в ацетоне (5 мл) добавлялся карбонат калия (34,6 мг) в атмосфере азота, и смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 10 часов. После того, как смесь оставляли охлаждаться, неорганическое вещество удалялось фильтрованием, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищался с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(элюент хлороформ-метанол, 97/3), давая 67,4 мг (60%) целевого соединения в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 70-1°C

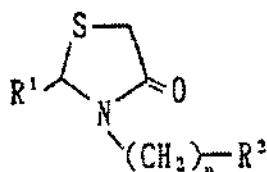
ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 200 МГц) δ

1,42 (18H, c), 1,4-1,7 (2H, м), 2,20 (3H, c), 2,3-2,5 (2H, м), 2,68 (2H, т, J = 5,9 Гц), 2,7-2,9 (1H, м), 3,5-3,6 (1H, м), 3,66 и 3,80 (2H, АВкв, J = 16,0 Гц), 3,92 (2H, т, J = 5,9 Гц), 5,32 (1H, c), 5,66 (1H, c), 5,90 (2H, c), 6,2-6,7 (3H, м), 7,09 (2H, c)

**Примеры 27-34.**

Каждое соединение, показанное в таблицах 11 и 12, получалось в соответствии с процедурой примера 26-А, с использованием в каждом случае соответствующего бромиды и соответствующего амина

Таблица 11



Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
27		3		1.39(9H, s), 1.2-1.8(2H, м), 2.21(3H, s), 2.24(3H, s), 2.2-2.5(2H, м), 2.67(2H, t, J=5.7Hz), 2.6-2.9(1H, м), 3.5-3.8(1H, м), 3.67 and 3.80(2H, ABq, J=16Hz), 3.91(2H, т, J=5.7Hz), 5.19(1H, brs), 5.58(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-7.1(5H, м)
28		3		1.41(18H, s), 1.5-1.8(2H, м), 2.00(3H, s), 2.1-2.4(2H, м), 2.6-3.0(1H, м), 3.27(2H, s), 3.4-3.7(1H, м), 3.63 and 3.77(2H, ABq, J=16Hz), 5.31(1H, s), 5.56(1H, s), 5.90(2H, s), 6.5-6.8(3H, м), 7.09(2H, s)
29		3		1.31(18H, s), 1.4-1.8(2H, м), 2.20(3H, s), 2.2-2.4(2H, м), 2.67(2H, t, J=5.7Hz), 2.7-2.9(1H, м), 3.4-3.7(1H, м), 3.67 and 3.80(2H, ABq, J=16Hz), 3.91(2H, т, J=5.7Hz), 5.63(1H, s), 5.89(2H, s), 6.1-6.8(3H, м), 7.10(2H, s), 7.37(1H, s)
30		3		1.27(18H, s), 1.4-1.8(2H, м), 2.16(3H, s), 2.29(3H, s), 2.2-2.4(2H, м), 2.64(2H, t, J=5.9Hz), 2.7-2.9(1H, м), 3.5-3.6(1H, м), 3.62 and 3.73(2H, ABq, J=16Hz), 3.89(2H, т, J=5.9Hz), 5.61(1H, s), 5.80(2H, s), 6.2-7.2(5H, м)

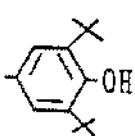
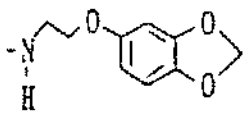
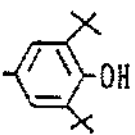
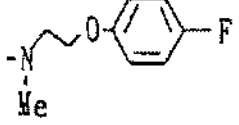
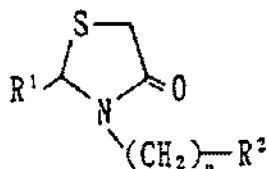
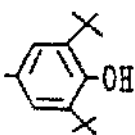
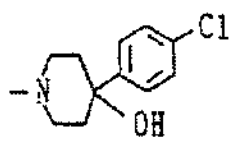
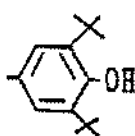
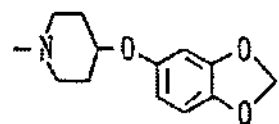
Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
31		3		1.42(18H, s), 1.5-1.7(3H, m), 2.61(2H, t, J=6.9Hz), 2.8-2.9(1H, m), 2.89(2H, t, J=5.3Hz), 3.6-3.7(1H, m), 3.68and3.78(2H, ABq, J=16Hz), 3.95(2H, t, J=5.3Hz), 5.34(1H, brs), 5.60(1H, s), 5.90(2H, s), 6.2-6.8(3H, m) 7.08(2H, s)
32		3		1.41(18H, s), 1.4-2.0(2H, m), 2.21(3H, s), 2.2-2.6(2H, m), 2.72(2H, t, J=5.7Hz), 2.7-3.0(1H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.68and3.81(2H, ABq, J=16Hz), 3.96(2H, t, J=5.7Hz), 5.30(1H, s), 5.61(1H, s), 6.6-7.3(6H, m)

Таблица 12



Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
33		3		1.42(18H, s), 1.5-1.8(5H, m), 1.9-2.1(2H, m), 2.2-2.4(4H, m), 2.5-2.9(3H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.63and3.77(2H, ABq, J=16Hz), 5.32(1H, s), 5.60(1H, s), 7.05(2H, s), 7.2-7.4(4H, m)
34		3		1.43(18H, s), 1.5-1.8(4H, m), 1.8-2.0(2H, m), 2.0-2.4(4H, m), 2.5-2.7(2H, m), 2.7-2.9(1H, m), 3.5-3.7(1H, m), 3.67and3.78(2H, ABq, J=16Hz), 4.0-4.2(1H, m), 5.31(1H, s), 5.62(1H, s), 5.91(2H, s), 6.2-6.8(3H, m), 7.08(2H, s)

**Ссылочный пример 33.**

Получение гидробромида 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-(N-метиламино)пропил]-1,3-тиазолидин-4-она

Смесь 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил)-1,3-тиазолидин-4-она (1,10 г), полученного в ссылочном примере 29, 40% метанольного раствора метиламина (20 мл) и ацетонитрила (15 мл) перемешивалась при комнатной температуре в течение 15 часов в атмосфере азота. После завершения реакции растворитель и избыток метиламина удалялись при пониженном давлении. Остаток очищался с помощью колоноч-

ной хроматографии на силикагеле (элюент: хлороформ-метанол, 95/5), давая 0,90 г (76%) целевого соединения в виде бледно-оранжевых кристаллов. Т.пл. 195-196°C.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 60 МГц) δ

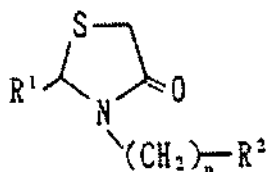
1,42 (18H, c), 1,6-2,2 (2H, m), 2,67 (3H, c), 2,6-3,6 (4H, m), 3,77 (2H, шир c), 5,33 (1H, c), 5,63 (1H, шир c), 7,08 (2H, c)

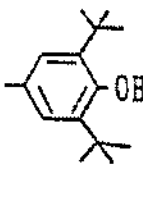
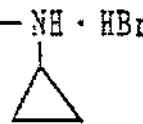
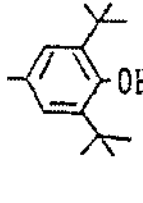
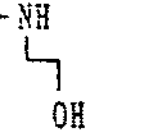
Каждое из соединений, показанных в таблице 13, получалось с помощью процедуры ссылочного примера 33, с использованием в каждом случае соответствующего амина вместо метиламина.

В сыпучном примере 35 хроматографическая очистка выполнялась на колонке из силикагеля с ис-

пользованием смеси хлороформ-метанол, 95/5, содержащей 1% триэтиламин, в качестве элюента

Таблица 13



Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
34		3		0.4-1.0(4H, m), 1.43(18H, s), 1.5-2.5(3H, m), 2.6-3.7(4H, m), 3.75(2H, brs), 5.33(1H, brs), 5.52(1H, brs), 7.07(2H, s)
35		3		1.43(18H, s), 1.4-1.8(3H, m), 2.4-3.2(7H, m), 3.4-4.0(4H, m), 5.30(1H, s), 5.55(1H, s), 7.06(2H, s)

#### Пример 26-В.

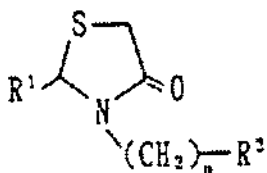
К раствору гидробромида 2-(3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-(N-метиламино)пропил]-1,3-тиазолидин-4-она (380 мг), полученного в сыпучном примере 33, и 2-(3,4-метилендиоксифенокси)этилбромида (260 мг) в ацетоне (10 мл) добавлялся карбонат калия (300 мг), и смесь перемешивалась в течение 10 часов в атмосфере азота. После того, как реакционная смесь оставалась охлаждаться, нерастворимое вещество удалялось с помощью фильтрования, и фильтрат концентри-

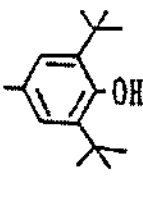
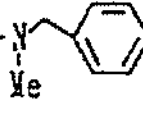
ровался при пониженном давлении. Остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке (элюент хлороформ-метанол, 97/3), давая 350 мг (64%) того же соединения, что получалось в примере 26-А.

#### Примеры 35-37г

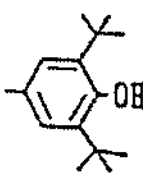

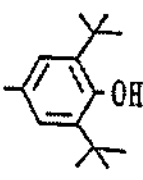
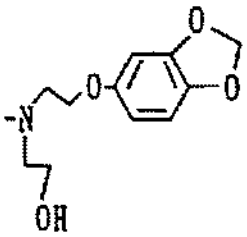
Каждое соединение таблицы 14 получалось в соответствии с процедурой примера 26-В, при взаимодействии в каждом случае каждого из соединений, показанных в таблице 13, с соответствующим бромидом.

Таблица 14



Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
35		3		1.43(18H, s), 1.2-2.0(2H, m), 2.05(3H, s), 2.0-3.3(4H, m), 3.40(2H, s), 3.70(2H, brs), 5.30(1H, s), 5.57(1H, brs), 7.07(2H, s), 7.20(5H, s)



Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
36		3		0.2-0.6(4H, m), 1.40(18H, s), 1.2-2.1(2H, m), 2.2-3.5(5H, m), 3.57(2H, s), 3.63(2H, brs), 5.23(1H, s), 5.42(1H, brs), 6.97(2H, s), 7.12(5H, s)
37		3		1.41(18H, s), 1.4-2.0(2H, m), 2.4-3.0(7H, m), 3.4-3.7(4H, m), 3.64 and 3.77(2H, ABq, J=16 Hz), 3.89(2H, t, J=5.7 Hz), 5.30(1H, s), 5.54(1H, s), 5.89(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 7.06(2H, s)

**Пример 38.**

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-гидрокси-3-(3,4-метилендиоксифенокси)пропил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-она

К раствору 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)-3-[3-(N-метиламино)пропил]-1,3-тиазолидин-4-она (0,50 г), полученного в сыпучем примере 33, в ацетонитриле (10 мл) добавлялся 2,3-эпоксипропил-3,4-метилендиоксифениловый эфир (0,26 г) при комнатной температуре, и смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 8 часов. После оставления охлаждаться, смесь выливалась в смесь льда и воды и экстрагировалась этилацетатом. Органический слой промывался солевым раствором и сушился над

безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривался при пониженном давлении, и остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке (элюент: хлороформ-метанол, 98/2), давая 0,72 г (95%) целевого соединения в виде бесцветного масла.

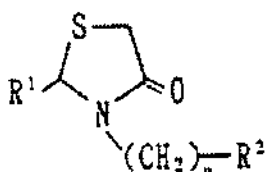
ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц) δ

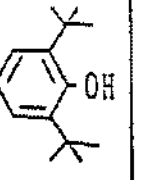
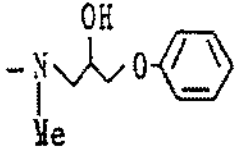
1,43 (18H, c), 1,4-1,8 (2H, m), 2,17 (3H, c), 2,2-2,6 (4H, m), 2,7-3,0 (1H, m), 3,4-3,7 (1H, m), 3,67 и 3,80 (2H, ABq, J = 16,0 Гц), 3,8-4,1 (4H, m), 5,33 (1H, c), 5,57 (1H, c), 5,91 (2H, c), 6,2-6,8 (3H, m), 7,09 (2H, c)

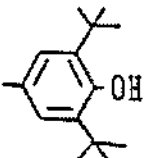
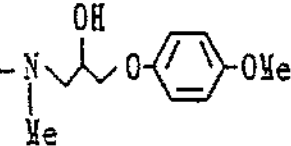
**Примеры 39 и 40.**

Каждое из соединений, показанных в таблице 15, получалось следуя процедуре примера 38, с использованием в каждом случае соответствующего эпоксида.

Таблица 15



Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
39		3		1.43(18H, s), 1.4-1.8(2H, m), 2.19(3H, s), 2.2-3.0(6H, m), 3.3-3.7(1H, m), 3.66 and 3.79 (2H, ABq, J=16 Hz), 3.8-4.2(3H, m), 5.31(1H, s), 5.54(1H, s), 6.7-7.0(3H, m), 7.06(2H, s), 7.1-7.5(2H, m)

Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
40		3		1.43(18H, s), 1.4-1.9(2H, m), 2.16(3H, s), 2.2-3.0(6H, m), 3.3-4.2(6H, m), 3.74(3H, s), 5.31(1H, s), 5.54(1H, s), 6.81(4H, s), 7.06(2H, s)

**Ссылочный пример 36.**

Получение 3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]-пропиламина

В ацетоне (20 мл) суспендировался N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амин (1,0 г), N-(3-бромпропил)фталимид (1,51 г), и карбонат калия (0,78 г), и суспензия нагревалась с обратным холодильником в течение 3 часов. После того, как смесь оставлялась охлаждаться, она фильтровалась для удаления неорганического вещества, и фильтрат концентрировался. Остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке (элюент: хлороформ-метанол, 10/1), давая 1,82 г (93%) N-3-[N'-метил-N'-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]фталимида в виде коричневого масла.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 60 МГц) δ

1,5-2,2 (2H, м), 2,28 (3H, с), 2,3-2,9 (4H, м), 3,72 (2H, т, J = 7,0 Гц), 3,90 (2H, J = 6,0 Гц), 5,82 (2H, с), 6,0-6,8 (3H, м), 7,4-8,0 (4H, м)

Получающийся в результате N-3-[N'-метил-N'-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]фталимид (1,82 г) растворялся в 40% метанольном растворе метиламина (10 мл), и смесь перемешивалась при комнатной температуре на протяжении ночи. После завершения реакции растворитель и избыток метиламина удалялись при пониженном давлении. Остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке (элюент: хлороформ-метанол, 1/1, содержащий 1% триэтиламин), давая 0,74 г (62%) целевого соединения в виде бледно-коричневого масла.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 60 МГц) δ

1,33 (2H, с), 1,1-2,1 (2H, м), 2,27 (3H, с), 2,2-3,0 (6H, м), 3,90 (2H, т, J = 6,0 Гц), 5,77 (2H, с), 6,0-6,8 (3H, м)

**Ссылочный пример 37.**

Получение 2-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]-этиламина

Целевое соединение получалось в соответствии с процедурой ссылочного примера 36, с использованием N-(2-бромэтил)фталимида вместо N-(3-бромпропил)фталимида.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 60 МГц) δ

2,34 (3H, с), 2,0-3,2 (8H, м), 3,90 (2H, т, J = 6,0 Гц), 5,85 (2H, с), 6,0-6,9 (3H, м)

**Пример 41 (Способ-A)**

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-она

Целевое соединение получалось в соответствии с процедурой ссылочного примера 1, с использованием 3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино] пропиламина и 2-меркаптопропионовой кислоты вместо 3-аминопропанола и α-меркаптоуксусной кислоты.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 270 МГц) δ

1,42 (18H, с), 1,2-1,8 (2H, м), 1,58 (3x2/5H, д, J = 6,9 Гц), 1,65 (3x3/5H, д, J = 6,9 Гц), 2,20 (3x3/5H, с), 2,23 (3x2/5H, с), 2,2-2,5 (2H, м), 2,6-2,9 (3H, м), 3,4-3,7 (1H, м), 3,8-4,1 (3H, м), 5,29 (2/5H, с), 5,30 (3/5H, с), 5,56 (3/5H, с), 5,57 (2/5H, шир с), 5,90 (2H, с), 6,2-6,8 (3H, м), 7,05 (2x2/5H, с), 7,11 (2x3/5H, с)

**Пример 42.**

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[2-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-она

Целевое соединение получалось согласно процедуре ссылочного примера 1, с использованием 2-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]этиламина вместо 3-аминопропанола.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 60 МГц) δ

1,40 (18H, с), 2,20 (3H, с), 2,5-3,0 (5H, м), 3,3-4,1 (3H, м), 3,65 (2H, шир с), 5,23 (1H, с), 5,73 (1H, с), 5,82 (2H, с), 6,0-6,8 (3H, м), 7,00 (2H, с)

**Пример 43.**

Получение 2-(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-она

В уксусной кислоте (5 мл) растворялся 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-он (0,35 г), и добавлялась 47% бромистоводородная кислота (5 мл), затем смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 7 дней. После завершения реакции смесь выливалась в охлажденный ледом 5% водный раствор карбоната натрия и экстрагировалась хлороформом. Органический слой сушился над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривался при пониженном давлении. Остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке (элюент: хлороформ-метанол, 98/2), давая 0,05 г (16%) целевого соединения в виде бледно-коричневого масла.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 200 МГц) δ

1,37 (9H, с), 1,2-1,9 (2H, м), 2,26 (3H, с), 2,1-2,5 (2H, м), 2,71 (2H, т, J = 5,7 Гц), 2,6-3,0 (1H, м), 3,4-3,8 (1H, м), 3,67 и 3,80 (2H, АВкв, J =

16,0 Гц), 3,94 (2H, т, J = 5,7 Гц), 5,60 (1H, с), 5,82 (1H, с), 5,88 (2H, с), 6,1–7,0 (5H, м), 7,14 (1H, с)

**Ссылочный пример 38.**

2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-гидроксипропил)-5-метил-1,3-тиазолидин-4-он получался согласно процедуре ссылочного примера 1, с использованием 2-меркаптопропионовой кислоты вместо  $\alpha$ -меркаптоуксусной кислоты

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), (200 МГц)  $\delta$

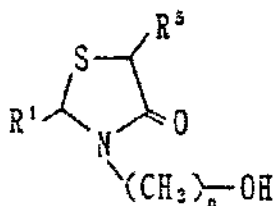
1,43 (18H, с), 1,1–1,7 (2H, м), 1,60 (3x1/4H, д, J = 6,9 Гц), 1,67 (3x3/4H, д, J = 6,9 Гц), 3,0–3,3

(1H, м), 3,3–3,7 (4H, м), 3,9–4,2 (1H, м), 5,34 (1/4H, с), 5,36 (3/4H, с), 5,49 (3/4H, с), 5,52 (1/4H, с) 7,07 (2x1/4H, с), 7,12 (2x3/4H, с)

**Ссылочные примеры 39 и 40.**

Каждое соединение, показанное в таблице 16, получалось в соответствии с процедурой ссылочного примера 38, с использованием соответствующей  $\alpha$ -меркаптокарбоновой кислоты вместо 2-меркаптопропионовой кислоты в каждом случае

Таблица 16



Ссылочный пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>5</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
39		3		1. 40(18H, s), 1. 2–1. 8(2H, м), 2. 56(1H, brs), 3. 0–3. 8 (4H, м), 5. 10(1H, s), 5. 33(1H, s), 5. 57(1H, s), 7. 0–7. 7(7H, м)
40		3		1. 43(18H, s), 1. 1–1. 8(2H, м), 3. 0–3. 7(5H, м), 3. 81(3H, s), 5. 03(1H, s), 5. 37(1H, s), 5. 58(1H, s), 6. 91(2H, d, J= 8. 7Hz), 7. 20(2H, s), 7. 44 (2H, d, J=8. 7Hz)

**Ссылочный пример 41.**

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3- (3-гидроксипропил)-5-карбоксиметил-1,3-тиазолидин-4-она

В бензоле (200 мл) суспендировались 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксипропиональдегид (23,4 г) и 3-аминопропанол (9,01 г) в атмосфере азота. После подсоединения к реактору повушки Дина-Старка суспензия нагревалась с обратным холодильником в течение 2 часов. После того, как смесь оставалась охлаждаться, к ней добавлялась туюблочная кислота (19,52 г), затем смесь нагревалась с обратным холодильником в течение дополнительного периода 3 часа. Бензол удалялся с помощью выпаривания, и получающееся в результате белое твердое вещество перекристаллизовывалось из содержащего воду метанола, давая 10,5 г (25%) целевого соединения в виде бесцветных кристаллов, т пл 227–228°C

ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO) (200 МГц)  $\delta$

1,37 (18H, с), 1,2–1,8 (2H, м), 2,3–2,8 (1H, м), 3,0–3,6 (5H, м), 4,0–4,2 (1H, м), 4,37 (1H, шир с), 5,73 (1H, с), 7,10 (2H, с), 7,13 (1H, с)

**Ссылочный пример 42.**

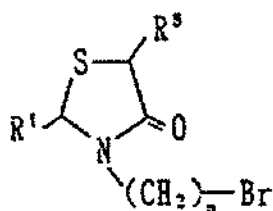
2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3- (3-хлорпропил)-5-метил-1,3-тиазолидин-4-он получался из 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-гидроксипропил)-5-метил-1,3-тиазолидин-4-она в соответствии с процедурой ссылочного примера 17

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (60 МГц)  $\delta$

1,42 (18H, с), 1,1–2,2 (5H, м), 2,7–4,2 (5H, м), 5,23 (1H, с), 5,43 (1H, шир с), 6,97 (2H, шир с)

**Ссылочные примеры 43 и 44.**

Каждое из соединений, показанных в таблице 17, получалось соответственно из каждого из соединений ссылочных примеров 39 и 40, в соответствии с процедурой ссылочного примера 29



Ссылочный пример №	R¹	n	R²	Физические свойства (¹H-NMR (CDCl₃))
43		3		1.43(18H, s), 1.7-2.3(2H, m), 2.8-3.7(4H, m), 5.04(1H, s), 5.32(1H, s), 5.60(1H, s), 7.0-7.7(7H, m)
44		3		1.43(18H, s), 1.7-2.3(2H, m), 2.9-3.7(4H, m), 3.81(3H, s), 5.03(1H, s), 5.35(1H, s), 5.61(1H, s), 6.91(2H, d, J=8.7Hz), 7.21(2H, s), 7.43(2H, d, J=8.7Hz)

**Ссылочный пример 45.**

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил)-5-этоксикарбонилметил-1,3-тиазолидин-4-она

К суспензии 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-гидроксипропил)-5-карбоксиметил-1,3-тиазолидин-4-она (2,45 г) в диэтиловом эфире (30 мл) суспендировался трехбромистый фосфор (3,45 г), и смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 3 часов. К смеси добавлялся по каплям этанол (30 мл) при охлаждении льдом, смесь перемешивалась при комнатной температуре на протяжении ночи. После завершения реакции, реакционная смесь выливалась в 100 мл смеси льда и воды, и продукт экстрагировался этилацетатом. Органический слой промывался соевым раствором и сушился над безводным сульфатом натрия. Растворитель удалялся выпариванием при пониженном давлении, и остаток очищался с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат/н-гексан, 20/80), а затем перекристаллизовывался из смеси хлороформ/н-гексан, давая 1,50 г (51%) целевого соединения в виде бесцветных кристаллов. Т.пл. 154–155°C.

ЯМР (CDCl₃) (200 МГц) δ

1,26 (3H, т, J = 7,1 Гц), 1,43 (18H, с), 1,6–2,2 (2H, м), 2,6–3,1 (2H, м), 3,2–3,6 (4H, м), 4,17 (2H, кв, J = 7,1 Гц), 4,1–4,4 (1H, м), 5,33 (1H, с), 5,53 (1H, с), 7,14 (2H, с)

**Ссылочный пример 46.**

2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил)-5-изопропоксикарбонилметил-1,3-тиа-

золидин-4-он получался в виде бесцветных кристаллов в соответствии с процедурой ссылочного примера 45, с использованием изопропилового спирта вместо этанола, т.пл. 170–171°C

ЯМР (CDCl₃) (200 МГц) δ

1,24 (6H, д, J = 5,7 Гц), 1,43 (18H, с), 1,6–2,2 (2H, м), 2,6–3,7 (6H, м), 4,1–4,4 (1H, м), 4,8–5,2 (1H, м), 5,33 (1H, с), 5,53 (1H, с), 7,14 (2H, с)

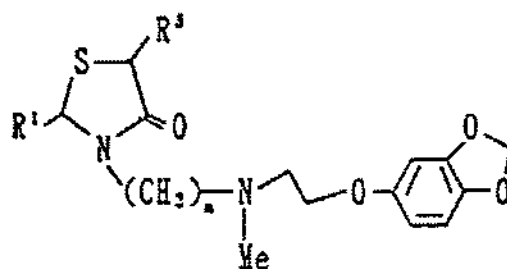
**Пример 41 (Способ-B)**

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-она

Целевое соединение получалось в соответствии с процедурой примера 1, с использованием 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-хлорпропил)-5-метил-1,3-тиазолидин-4-она, полученного в ссылочном примере 42. Данные анализа полученного соединения были идентичными данным соединения, полученного в примере 41-A.

**Примеры 44 и 45.**

Каждое соединение, показанное в таблице 18, получалось в соответствии с процедурой примеров 26-A, с использованием соответствующих соединений, полученных в ссылочных примерах 43 и 44, вместо 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил)-1,3-тиазолидин-4-она.



Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>2</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
44		3		1.41(18H, s), 1.4-1.9(2H, m), 2.20(3H, s), 2.2-2.5(2H, m), 2.67(2H, t, J=5.7Hz), 2.7-3.0(1H, m), 3.3-3.8(1H, m), 3.92(2H, t, J=5.7Hz), 5.03(1H, s), 5.29(1H, s), 5.65(1H, s), 5.86(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 6.9-7.7(7H, m)
45		3		1.42(18H, s), 1.4-1.9(2H, m), 2.20(3H, s), 2.2-2.5(2H, m), 2.64(2H, t, J=5.7Hz), 2.7-3.0(1H, m), 3.4-3.7(1H, m), 3.79(3H, s), 3.92(2H, t, J=5.7Hz), 4.98(1H, s), 5.30(1H, s), 5.64(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 6.85(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, s), 7.41(2H, d, J=8.7Hz)

**Пример 46.**

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]-5-этоксикарбонилметил-1,3-тиазолидин-4-она

Целевое соединение получалось в виде бесцветных кристаллов при выполнении процедуры примера 26-А, с использованием 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил)-5-этоксикарбонилметил-1,3-тиазолидин-4-она, полученного в сыпучем примере 45, вместо 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил)-1,3-тиазолидин-4-она

Т пл 88–89°C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), (200 МГц) δ 1,26 (3H, т, J = 7,1 Гц), 1,41 (18H, с), 1,4–1,9 (2H, м), 2,19 (3H, с), 2,3–2,5 (2H, м), 2,67 (2H, т, J = 5,7 Гц), 2,7–3,0 (2H, м), 3,2–3,7 (2H, м), 3,91 (2H, т, J = 5,7 Гц), 4,17 (2H, кв, J = 7,1 Гц), 4,1–4,4 (1H, м), 5,29 (1H, с), 5,58 (1H, с), 5,89 (2H, с), 6,1–6,8 (3H, м), 7,09 (2H, с)

**Пример 47.**

Согласно процедуре примера 46 с использованием 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил)-5-изопропоксикарбонилметил-1,3-тиазолидин-4-она вместо 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил)-5-этоксикарбонилметил-1,3-тиазолидин-4-она получался 2-(3,5-

ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]-5-изопропоксикарбонилметил-1,3-тиазолидин-4-он в виде бесцветных кристаллов, т пл 81–82°C

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), (200 МГц) δ

1,23 (8H, д, J = 5,7 Гц), 1,41 (18H, с), 1,4–2,0 (2H, м), 2,20 (3H, с), 2,2–2,5 (2H, м), 2,5–3,0 (4H, м), 3,1–3,7 (2H, м), 3,93 (2H, т, J = 5,7 Гц), 4,1–4,4 (1H, м), 4,8–5,2 (1H, м), 5,30 (1H, с), 5,57 (1H, с), 5,89 (2H, с), 6,1–6,8 (3H, с), 7,10 (2H, с)

**Пример 48.**

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]-5-карбоксиметил-1,3-тиазолидин-4-она

В этаноле (5 мл) растворялся 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]-5-этоксикарбонилметил-1,3-тиазолидин-4-он (100 мг), полученный в примере 46, и добавлялся раствор гидрокси натрия (200 мл) в 20% содержащему воду этаноле, затем смесь перемешивалась при комнатной температуре на протяжении ночи. После завершения реакции смесь нейтрализовалась 1 норм соляной кислотой и концентрировалась при пониженном давлении. К остатку добавлялась смесь воды

(50 мл) и хлороформа (50 мл), и смесь перемешивалась. Органический слой отделялся, промывался соевым раствором и сушился над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривался при пониженном давлении, и остаток растирался с н-гексаном, давая 80 мг (84%) целевого соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (200 МГц)  $\delta$

1,41 (18H, c), 1,42 (18/2H, c), 1,4–2,4 (2H, m), 2,85 (3/2H, c), 2,90 (3/2H, c), 2,7–3,8 (8H, m), 4,1–4,7 (3H, m), 5,2–5,4 (1H, m), 5,66 (1/2H, шир c), 5,81 (1/2H, шир c), 5,89 (2H, c), 6,2–6,7 (3H, m), 7,13 (2/2H, c), 7,14 (2/2H, c)

#### Пример 49.

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioкси)этил]амино]пропил]-5-(2-гидроксиэтил)-1,3-тиазолидин-4-она

К раствору 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioкси)этил]амино]пропил]-5-этоксикарбонилметил-1,3-тиазолидин-4-она (80 мг), полученного в примере 46, в сухом тетрагидрофуране (5 мл) добавлялся алюмогидрид лития (20 мг) при  $-78^\circ\text{C}$ , и смесь перемешивалась при  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. К смеси добавлялся содержащий воду тетрагидрофуран (5 мл) с последующим перемешиванием при данной температуре в течение 1 часа. Смесь нейтрализовалась 1 норм. соляной кислотой, концентрировалась при пониженном давлении. Остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке (элюент: хлороформ-метанол, 95/5), давая 68 мг (86%) целевого соединения в виде бесцветного масла.

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (200 МГц)  $\delta$

1,41 (18H, c), 1,3–1,8 (4H, m), 2,19 (3H, c), 2,2–2,5 (3H, m), 2,67 (2H, t,  $J = 5,7$  Гц), 2,7–2,9 (1H, m), 3,4–3,6 (1H, m), 3,8–4,0 (2H, m), 3,91 (2H, t,  $J$

$= 5,7$  Гц), 4,04 (1H, t,  $J = 5,7$  Гц), 5,33 (1H, c), 5,80 (1H, c), 5,90 (2H, c), 6,2–6,7 (3H, m), 7,12 (2H, c)

#### Ссылочный пример 47.

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-хлорпропил)-5-(1-пирролидинкарбонилметил)-1,3-тиазолидин-4-она

К суспензии 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-гидроксипропил)-5-карбоксиметил-1,3-тиазолидин-4-она (0,61 г), полученного в ссылочном примере 41, в дихлорметане (20 мл) добавлялись тионилхлорид (0,38 г) и каталитическое количество диметилформамида, и смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 2 часов. После того, как она оставалась охлаждаться, смесь добавлялась по каплям к раствору пирролидина (1,02 г) в дихлорметане (20 мл) при охлаждении льдом, и перемешивалась при данной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции, реакционная смесь выливалась в смесь льда и воды и экстрагировалась хлороформом. Органический слой промывался последовательно 1 норм. соляной кислотой и соевым раствором, и сушился над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривался при пониженном давлении, и остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке (элюент: хлороформ-метанол, 97/3), а затем перекристаллизовывался из смеси хлороформа и н-гексана, давая 0,65 г (92%) целевого соединения в виде бесцветных кристаллов, т.пл.  $193\text{--}194^\circ\text{C}$ .

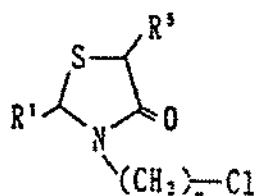
ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (200 МГц)  $\delta$

1,43 (18H, c), 1,4–2,2 (6H, m), 2,5–3,1 (2H, m), 3,2–3,7 (8H, m), 4,2–4,5 (1H, m), 5,29 (1H, c), 5,53 (1H, c), 7,08 (2H, c)

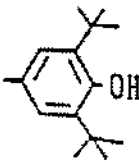
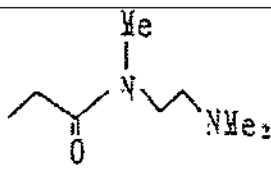
#### Ссылочные примеры 48–50.

Каждое соединение, показанное в таблице 19, получалось в соответствии с процедурой ссылочного примера 47, с использованием в каждом случае соответствующего амина.

Таблица 19



Ссылочный пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>5</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ))
48		3		1.43(18H, s), 1.4–2.2(2H, m), 2.5–3.2(2H, m), 2.95(3H, s), 3.00(3H, s), 3.3–3.8(4H, m), 4.1–4.5(1H, m), 5.29(1H, s), 5.53(1H, s), 7.09(2H, s)
49		3		1.42(18H, s), 1.6–2.1(2H, m), 2.6–3.2(2H, m), 3.3–3.8(12H, m), 4.2–4.5(1H, m), 5.30(1H, s), 5.53(1H, s), 7.08(2H, s)

Ссылочный пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>5</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
50		3		1.41(18H, s), 1.6-2.1(2H, m), 2.24(6H, s), 2.3-2.6(2H, m), 2.6-3.1(2H, m), 2.94(3×2/5H, s), 3.01(3×3/5H, s), 3.2-3.8(7H, m), 4.1-4.5(1H, m), 5.28(1H, s), 5.52(1H, s), 7.08(2H, s)

**Пример 50.**

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]-5-(1-пирролидинкарбонилметил)-1,3-тиазолидин-4-она

Целевое соединение получалось в виде бледно-коричневого масла в соответствии с процедурой примера 1, с использованием 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-хлорпропил)-5-(1-пирролидинкарбонилметил)-1,3-тиазолидин-4-она, полученного в ссылочном примере 47, вместо 2-(3,5-диизопропил-4-гидроксифенил)-3-(3-хлорпропил)-1,3-тиазолидин-4-она

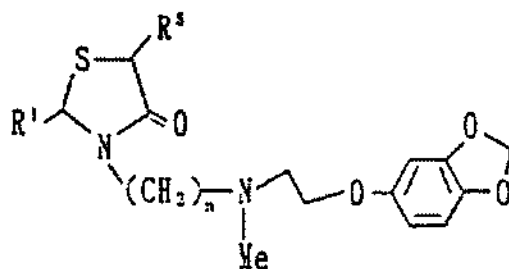
ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (200 МГц) δ

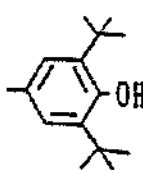
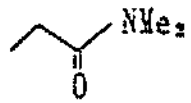
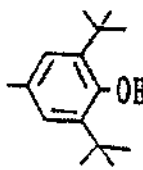
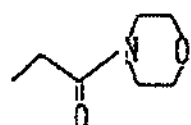
1,41 (18H, c), 1,4-2,1 (6H, m), 2,20 (3H, c), 2,2-2,5 (2H, m), 2,5-3,1 (4H, m), 3,2-3,8 (6H, m), 3,93 (2H, t, J = 5,7 Гц), 4,2-4,5 (1H, m), 5,29 (1H, c), 5,57 (1H, c), 5,88 (2H, c), 6,1-6,8 (3H, m), 6,9-7,2 (2H, m)

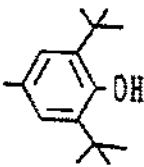
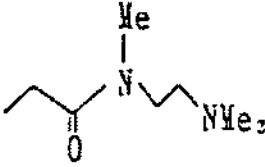
**Примеры 51-53.**

Каждое соединение, показанное в таблице 20, получалось согласно процедуре примера 50, с использованием каждого из соединений, полученных в ссылочных примерах 48-50, вместо 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-хлорпропил)-5-(1-пирролидинкарбонилметил)-1,3-тиазолидин-4-она

Таблица 20



Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>5</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
51		3		1.41(18H, s), 1.4-1.9(2H, m), 2.20(3H, s), 2.2-2.5(2H, m), 2.5-3.1(4H, m), 2.94(3H, s), 2.98(3H, s), 3.2-3.8(2H, m), 3.92(2H, t, J=5.7Hz), 4.1-4.5(1H, m), 5.25(1H, s), 5.56(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 6.9-7.29(2H, m)
52		3		1.41(18H, s), 1.4-2.0(2H, m), 2.20(3H, s), 2.2-3.0(5H, m), 3.1-3.8(11H, m), 3.92(2H, t, J=5.7Hz), 4.1-4.5(1H, m), 5.28(1H, s), 5.57(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 6.9-7.2(2H, m)

Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>5</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
53		3		1.41(18H, s), 2.0-3.1(7H, m), 2.20(3H, s), 2.31(6H, s), 2.94(3×2/5H, s), 3.01(3×3/5H, s), 3.2-3.8(5H, m), 3.92(2H, t, J=5.7Hz), 4.1-4.5(1H, m), 5.28(1H, s), 5.56(1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-6.8(3H, m), 7.0-7.2(2H, m)

**Ссылочный пример 51.**

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил)-5-метокси-1,3-тиазолидин-4-она

К раствору 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил)-1,3-тиазолидин-4-она (1,0 г), полученного в ссылочном примере 29, в дихлорметане (15 мл) добавлялся по каплям сульфурипхлорид (0,38 г) при охлаждении смесью льда и воды, и смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Растворитель выпаривался при пониженном давлении, и к остатку добавлялся метанол (10 мл), и смесь перемешивалась при комнатной температуре на

протяжении ночи. Смесь концентрировалась при пониженном давлении, и остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке (элюент: хлороформ), давая 0,59 г (48%) целевого соединения в виде бледно коричневого масла.

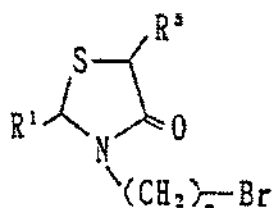
ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (200 МГц) δ

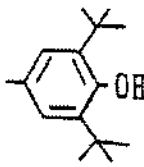

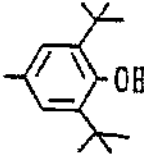
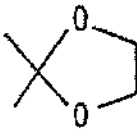
1,42 (18H, c), 1,5-2,3 (2H, m), 2,8-3,6 (4H, m), 3,46 (3 × 2/5H, c), 3,52 (3 × 3/5H, c), 5,2-6,1 (3H, m), 7,08 (2 × 2/5H, c), 7,12 (3 × 3/5H, c)

**Ссылочные примеры 52 и 53.**

Каждое из соединений, приведенных в таблице 21, получалось в соответствии с процедурой ссылочного примера 51, с использованием этилентиколя вместо метанола.

Таблица 21



Ссылочный пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>5</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
52		3		1.43(18H, s), 1.7-2.4(2H, m), 2.8-4.1(9H, m), 5.2-5.9(3H, m), 7.12(2 × 1/2 H, s), 7.22(2 × 1/2 H, s)
53		3		1.43(18H, s), 1.7-2.3(2H, m), 2.9-3.7(4H, m), 4.1-4.5(4H, m), 5.35(1H, s), 5.53(1H, s), 7.22(2H, s)

**Пример 54.**

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метипендиоксифе-

нокси)этил]амино]пропил]-5-метокси-1,3-тиазолидин-4-она

Целевое соединение получалось в виде бледно желтого масла в соответствии с процеду-



рой примера 26-А, с использованием 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3- (3-бромпропил)-5-метокси-1,3-тиазолидин-4-она, полученного в ссы-лочном примере 51, вместо 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил) 1,3-тиазолидин-4-она

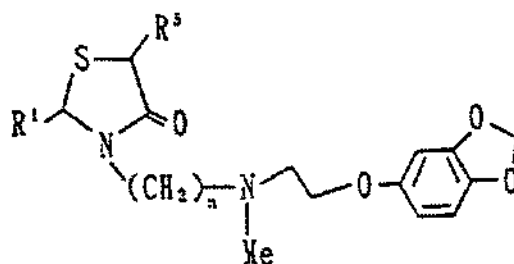
ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (270 МГц)  $\delta$   
1,41 (18H, c), 1,4–1,9 (2H, м), 2,18 (3 x 2/5H, c), 2,22 (3 x 3/5H, c), 2,2–3,1 (5H, м), 3,46 (3 x 2/5H, c), 3,51 (3 x 3/5H, c), 3,5–3,7 (1H, м), 3,8–4,1

(2E, м), 5,2–5,8 (3H, м), 5,90 (2H, c), 6,1–6,8 (3H, м), 7,21 (2 x 2/5H, c), 7,26 (2 x 3/5H, c)

#### Примеры 55 и 56.

Каждое из соединений, показанных в таб-лице 22, получалось в соответствии с процеду-рой примера 54, с использованием каждого из соединений, полученных в ссылочных примерах 52 и 53, вместо 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)-3- (3-бромпропил)-5-метокси-1,3-тиазоли-дин-4-она

Таблица 22



Пример №	R <sup>1</sup>	n	R <sup>5</sup>	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
55		3		1. 41(18H, s), 1. 4–2. 0(2H, м), 2. 18(3 x 2/5H, s), 2. 22 (3 x 3/5H, s), 2. 2–3. 0(5H, м) 3. 4–4. 1(8H, м), 5. 2–5. 9(3H, м), 5. 90(2H, s), 6. 1–6. 8(3H, м), 7. 09(2 x 2/5H, s), 7. 18(2 x 3/5H, s)
56		3		1. 41(18H, s), 1. 4–2. 0(2H, м), 2. 21(3H, s), 2. 2–2. 6(2H, м), 2. 68(2H, t, J=5. 9Hz), 2. 7–3. 0(1H, м), 3. 4–3. 7(1H, м), 3. 93(2H, t, J=5. 9Hz), 4. 0–4. 5(4H, м), 5. 31(1H, s), 5. 60(1H, s), 5. 90(2H, s), 6. 1–6. 8(3H, м), 7. 18(2H, s)

#### Пример 57.

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)-3- [3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифе-нокси)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-тиона

В ТГФ (5 мл) суспендировались 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3- [3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилендиоксифенокси)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-он (217 мг) и реагент Лоуссона (194 мг), и суспензия перемешивалась при комнат-ной температуре в течение 5 часов. Растворитель выпаривался при пониженном давлении, и к остат-ку добавлялась вода (20 мл), затем смесь экстра-гировалась хлороформом. Органический спой промывался последовательно водой и солевым раствором и сушился над безводным сульфатом натрия. Растворитель удалялся с помощью выпа-ривания при пониженном давлении, и остаток очи-

щался с помощью хроматографии на силикагель-ной колонке (элюент хлороформ-метанол, 99/1), давая 181 мг (81%) целевого соединения в виде бледно желтого масла

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (200 МГц)  $\delta$

1,41 (18H, c), 1,3–1,8 (2H, м), 2,20 (3H, c), 2,3–2,5 (2H, м), 2,70 (2H, т, J = 5,7 Гц), 3,1–3,3 (1H, м), 3,93 (2H, т, J = 5,7 Гц), 3,9–4,1 (1H, м), 4,26 и 4,40 (2H, АВкв, J = 16,0 Гц), 5,34 (1H, c), 6,18 (2H, c), 6,04 (1H, c), 6,2–7,0 (3H, м), 7,07 (2H, c)

#### Пример 58

Получение N-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилен-диоксифенокси) этил]амино]пропил]-3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензамида

К суспензии 3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси-бензойной кислоты (1,00 г) в тетрагидрофуране

(17 мл) добавлялись оксалилхлорид (0,76 г) и каталитическое количество диметилформамида при 0°C, смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель и избыток оксалилхлорида удалялись при пониженном давлении, и к остатку добавлялся тетрагидрофуран (8 мл). Полученный раствор добавлялся по каплям к раствору 3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioкси-фенокси)этил]амино]пропиламина (1,01 г) и триэтиламина (0,41 г) в тетрагидрофуране (13 мл) при 0°C, и смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционная смесь выливалась в холодную воду, и продукт экстрагировался хлороформом. Органический слой промывался соевым раствором и сушился над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривался при пониженном давлении, и остаток очищался с помощью хроматографии на силикагелевой колонке (элюент: хлороформ-метанол, 97/3), давая 1,35 г (70%) целевого соединения в виде бледно-коричневого масла.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ

1,34 (18 x 1/3H, c), 1,43 (18 x 2/3H, c), 1,7–1,9 (2H, m), 2,41 (3H, c), 2,6–2,7 (2H, m), 2,8–2,9 (2H, m), 3,5–3,6 (2H, m), 3,9–4,1 (2H, m), 5,48 (1H, c), 5,86 (2 x 2/3H, c), 5,88 (2 x 1/3H, c), 6,6–6,7 (3H, m), 7,64 (2 x 2/3H, c), 7,79 (2 x 1/3H, c), 7,8–8,0 (1H, шир. c).

#### Пример 59.

В соответствии с процедурой примера 58 получался 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзолсульфонилхлорид из 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзолсульфоновой кислоты и тионилхлорида вместо 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзойной кислоты и оксалилхлорида, и затем превращался в N-[3-[N-метил-N-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзолсульфонамид, давая бесцветное масло.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (200 МГц) δ

1,43 (18H, c), 1,3–1,8 (2H, m), 2,25 (3H, c), 2,51 (2H, t, J = 6,3 Гц), 2,72 (2H, t, J = 6,3 Гц), 3,07 (2H, t, J = 6,3 Гц), 3,97 (2H, t, J = 6,3 Гц), 5,66 (1H, c), 5,90 (2H, c), 6,2–6,7 (3H, m), 7,67 (2H, c).

#### Пример 60.

Получение N-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзотиоамида.

Целевое соединение получалось в виде бледно-желтых кристаллов в соответствии с процедурой примера 57, при использовании N-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзола, полученного в примере 58, вместо 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-1,3-тиа-золидин-4-она, т.пл. 114–115°C.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (200 МГц) δ

1,42 (18H, c), 1,6–2,1 (2H, m), 2,21 (3H, c), 2,5–2,9 (4H, m), 3,80 (2H, t, J = 5,7 Гц), 3,8–4,1 (2H, m), 5,44 (1H, c), 5,82 (2H, c), 5,8–6,7 (3H, m), 7,5–7,8 (3H, m).

#### Пример 61.

Получение N-циано-N'-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзамидина.

К раствору N-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифенокси)этил]амино]пропил]-3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзотиоамида (1,0 г), полученного в примере 60, в сухом тетрагидрофуране добавлялся гидрид натрия (0,16 г) при 0°C в атмосфере азота, и смесь перемешивалась при той же температуре в течение 1 часа. К смеси добавлялся этилиодид (0,31 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь снова охлаждалась до 0°C, и к ней добавлялся цианамид (0,84 г) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 15 часов. После завершения реакции смесь выливалась в смесь льда и воды, и продукт экстрагировался хлороформом. Органический слой промывался соевым раствором и сушился над безводным сульфатом натрия. Растворитель удалялся выпариванием при пониженном давлении, и остаток очищался с помощью хроматографии на силикагелевой колонке (элюент: хлороформ-метанол, 99/1), давая 0,70 г (69%) целевого соединения в виде бледно-желтых кристаллов, т.пл. 129–130°C.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (200 МГц) δ

1,45 (18H, c), 1,6–2,1 (2H, m), 2,20 (3H, c), 2,6–3,0 (4H, m), 3,6–3,8 (2H, m), 3,83 (2H, t, J = 5,7 Гц), 5,56 (1H, c), 5,84 (2H, c), 5,8–6,8 (3H, m), 7,48 (2H, c), 7,48 (2H, c), 8,44 (1H, шир. c).

#### Ссылочный пример 54.

Получение 3-(3-бромпропил)-5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она.

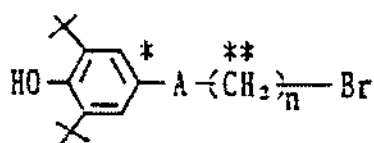
К раствору 5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она (0,50 г) в диметилформамиде (8 мл) добавлялись карбонат натрия (0,36 г) и дибромпропан (1,74 г), с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 5 часов. После завершения реакции реакционная смесь выливалась в смесь льда и воды, и продукт экстрагировался этилацетатом. Органический слой сушился над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривался при пониженном давлении. Остаток очищался с помощью хроматографии на силикагелевой колонке (элюент: хлороформ), а затем перекристаллизовывался из смеси хлороформа и n-гексана, давая 0,45 г (63%) целевого соединения в виде бесцветных кристаллов. Т.пл. 130–131°C.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (200 МГц) δ

1,46 (18H, c), 2,1–2,6 (2H, m), 3,46 (2H, t, J = 6,6 Гц), 3,93 (2H, t, J = 6,6 Гц), 5,60 (1H, c), 7,63 (2H, c).

#### Ссылочные примеры 55–58.

Каждое из соединений, приведенных в таблице 23, получалось в соответствии с процедурой ссылочного примера 54, с использованием в каждом случае вместо 5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она соответствующего 5-членного гетероциклического соединения.



Ссылочный пример №	A	n	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
55		3	1. 47(18H, s). 2. 3-2. 5(2H, м). 3. 47(2H, t, J=6. 6Hz). 4. 12(2H, t, J=6. 6Hz). 5. 55(1H, s). 7. 47(2H, s)
56		3	1. 32(3H, t, J=7. 2Hz). 1. 46(18H, s). 2. 2-2. 6(2H, м). 3. 49(2H, t, J=6. 6Hz). 3. 77(2H, q, J=7. 2Hz). 4. 01(2H, t, J=6. 6Hz). 5. 50(1H, s). 7. 33(2H, s)
57		3	1. 43(18H, s). 2. 0-2. 7(2H, м). 3. 50(2H, t, J=6. 6Hz). 3. 70(2H, t, J=6. 6Hz). 5. 06(1H, s). 6. 93(2H, s)
58		3	1. 44(18H, s). 2. 2-2. 6(2H, м). 3. 54(2H, t, J=6. 6Hz). 3. 73(2H, t, J=6. 6Hz). 5. 23(1H, s). 7. 10(2H, s)

**Пример 62**

Получение 5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioкси-фенокси)этил]амино]пропил]-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она

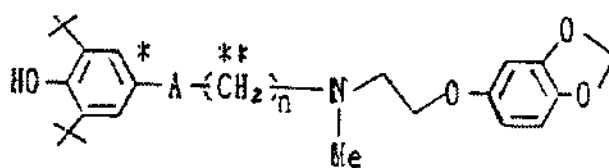
Целевое соединение получалось в виде бесцветного масла в соответствии с процедурой примера 26-A, с использованием 3-(3-бромпропил)-5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она, полученного в ссылочном примере 54, вместо 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-бромпропил)-1,3-тиазолидин-4-она

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (270 МГц) δ

1,45 (18H, c), 1,8-2,2 (2H, м), 2,35 (3H, c), 2,4-3,0 (4H, м), 3,7-4,2 (4H, м), 5,60 (1H, c), 5,88 (2H, c), 6,1-6,8 (3H, м), 7,65 (2H, c)

**Примеры 63-66.**

Каждое соединение, показанное в таблице 24, получалось в соответствии с процедурой примера 62, с использованием каждого из соединений, приведенных в таблице 23, вместо 3-(3-бромпропил)-5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она



Ссылочный пример №	A	n	Физические свойства ( <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ))
63		3	1.46(18H, s), 1.9-2.1(2H, м), 2.36(3H, s), 2.53(2H, t, J=7.2Hz), 2.79(2H, t, J=6.6Hz), 3.99(2H, т, J=6.6Hz), 4.02(2H, t, J=7.2Hz), 5.53(1H, s), 5.89(2H, s), 6.1-6.8 (3H, м), 7.46(2H, s)
64		3	1.32(3H, t, J=7.2Hz), 1.46(18H, s), 1.8-2.2(2H, м), 2.34(3H, s), 2.56 (2H, t, J=6.6Hz), 2.78(2H, t, J=5.7 Hz), 3.76(2H, q, J=7.2Hz), 3.83 (2H, t, J=6.6Hz), 3.98(2H, t, J=5.7 Hz), 5.51(1H, s), 5.87(2H, s), 6.1-6.8(3H, м), 7.32(2H, s)
65		3	1.42(18H, s), 1.7-2.2(2H, м), 2.32(3H, s), 2.59(2H, t, J=6.6Hz), 2.77(2H, т, J=5.7Hz), 3.60(2H, т, J=6.6Hz), 3.96(2H, т, J=5.7Hz), 5.05 (1H, s), 5.88(2H, s), 6.1-6.8(3H, м), 6.95(2H, s)
66		3	1.41(18H, s), 1.7-2.2(2H, м), 2.32(3H, s), 2.58(2H, t, J=6.6Hz), 2.77(2H, т, J=5.7Hz), 3.60(2H, т, J=6.6Hz), 3.95(2H, т, J=5.7Hz), 5.05(1H, s), 5.85(2H, s), 6.1-6.8 (3H, м), 6.94(2H, s)

**Ссылочный пример 59.**

Получение 5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1-(3-гидроксипропил)имидазола

К раствору 3-гидрокси-N-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксипропил)-пропиламина (1,50 г) в метаноле (50 мл) добавлялись тозилметилизоцианат (1,68 г) и карбонат калия (1,43 г), и смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционная смесь выливалась в смесь льда и воды и экстрагировалась дихлорметаном. Органический слой сушился над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривался при пониженном давлении. Получающиеся в результате сырые кристаллы перекристаллизовывались из смеси хлороформа и диэтилового эфира, давая 1,41 г (82%) целе-

вого соединения в виде бледно-желтых кристаллов, т.пл. 166-167°C

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ

1,43 (18H, c), 1,5-2,3 (3H, м), 3,53 (2H, т, J = 6,6 Гц), 4,08 (2H, т, J = 6,6 Гц), 5,30 (1H, шир c), 6,92 (1H, шир c), 7,10 (2H, c), 7,50 (1H, c)

**Ссылочный пример 60.**

Получение 5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1-(3-хлорпропил)имидазола

К раствору 5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1-(3-гидроксипропил)имидазола (1,20 г), полученного в ссылочном примере 59, в дихлорметане (30 мл) добавлялись тионилхлорид (0,65 г) и каталитическое количество диметилформамида и смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 2 часов. После оставления для охлажде-

ния реакционная смесь выливалась в 5% водный раствор карбоната натрия, охлаждаемый смесью льда и воды, и продукт экстрагировался дихлорметаном. Органический слой сушился над безводным сульфатом натрия, и растворитель выпаривался при пониженном давлении. Получающийся в результате сырой продукт перекристаллизовывался из смеси дихлорметана и диэтилового эфира, давая 1,09 г (86%) целевого соединения в виде бледно-желтых кристаллов, т пл 178–179°C

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (60 МГц) δ

1,43 (18H, c), 1,6–2,8 (2H, м), 3,35 (2H, т, J = 6,6 Гц), 4,15 (2H, т, J = 6,6 Гц), 5,45 (1H, шир c), 6,90 (1H, c), 7,05 (2H, c), 7,43 (1H, c)

#### Пример 67.

Получение 5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил] имидазола

Целевое соединение получалось в виде бесцветного масла в соответствии с процедурой примера 1, с использованием 5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1-(3-хлорпропил) имидазола, полученного в сылочном примере 60, вместо 2-(3,5-диизопропил-4-гидроксифенил)-3-(3-хлорпропил)-1,3-тиазолидин-4-она

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (200 МГц) δ

1,43 (18H, c), 1,5–2,0 (2H, м), 2,16 (3H, c), 2,32 (2H, т, J = 8,6 Гц), 2,64 (2H, т, J = 5,7 Гц), 3,88 (2H, т, J = 5,7 Гц), 3,98 (2H, т, J = 6,6 Гц), 5,35 (1H, шир c), 5,87 (2H, c), 6,1–6,8 (3H, м), 6,96 (1H, c), 7,12 (2H, c), 7,52 (1H, c)

#### Пример 68.

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-она-1-оксида

К раствору 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-она (0,30 г), полученного в примере 26-А или 26-В, в уксусной кислоте (5 мл) добавлялся 35% водный раствор перекиси водорода (0,20 г), и смесь перемешивалась при комнатной температуре на протяжении ночи. После завершения реакции реакционная смесь добавлялась к смеси этилацетата и 5% водного раствора карбоната натрия и перемешивалась. Органический слой отделялся, сушился над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривался при пониженном давлении, и остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке (элюент хлороформ-метанол, 98/2), давая 0,12 г (39%) целевого соединения в виде бесцветного масла

МС (m/z) 558 (M<sup>+</sup>)

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (200 МГц) δ

1,41 (18H, c), 1,4–2,0 (2H, м), 2,28 (3H, c), 2,3–2,7 (2H, м), 2,72 (2H, т, J = 5,7 Гц), 2,9–3,2 (1H, м), 3,37 и 3,69 (2H, АВкв, J = 16 Гц), 3,8–4,2 (3H, м), 5,40 (1H, c), 5,61 (1H, c), 5,87 (2H, c), 6,1–6,8 (3H, м), 6,94 (2H, c)

#### Сылочный пример 61.

Получение гидрохлорида 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1,3-тиазолидина

В смешанном растворителе, состоящем из метанола (100 мл) и тетрагидрофурана (100 мл) растворялось 5,0 г 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзальдегида (5,0 г), и добавлялся раствор 2-

аминоэтантiola (1,73 г) в метаноле (10 мл). Затем смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции растворитель выпаривался при пониженном давлении, и к остатку добавлялось 200 мл льда и воды. Продукт экстрагировался хлороформом, и органический слой сушился над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривался при пониженном давлении, и к остатку добавлялась смесь метанол-соляная кислота (5 мл). Смесь растиралась с диэтиловым эфиром, давая 5,81 г (82%) целевого соединения в виде белого порошка

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (200 МГц) δ

1,43 (18H, c), 2,9–3,2 (2H, м), 3,6–3,8 (1H, м), 3,8–4,0 (1H, м), 5,20 (1H, c), 5,46 (1H, c), 7,2–7,4 (2H, м)

#### Сылочный пример 62.

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-акрилоил-1,3-тиазолидина

К суспензии гидрохлорида 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-1,3-тиазолидина (1,65 г), полученного в сылочном примере 61, в тетрагидрофуране (20 мл) добавлялся триэтиламин (1,52 г), и к смеси добавлялся акрилоилхлорид (0,63 г) при 0°C. Смесь перемешивалась при данной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции реакционная смесь выливалась в смесь льда и воды, и продукт экстрагировался хлороформом. Органический слой промывался последовательно 1 норм соляной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, затем сушился над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривался при пониженном давлении, и остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке (элюент хлороформ-метанол, 98/2), давая 0,93 г (54%) целевого соединения в виде бесцветных кристаллов, т пл 147–149°C

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (200 МГц) δ

1,40 (18H, c), 3,0–3,2 (2H, м), 3,8–4,0 (1H, м), 4,2–4,5 (1H, м), 5,20 (1H, шир c), 5,5–5,8 (1H, м), 5,9–6,6 (3H, м), 6,98 (2H, шир c)

#### Пример 69.

Получение 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропионил]-1,3-тиазолидина

К раствору 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-акрилоил-1,3-тиазолидина (0,35 г), полученного в сылочном примере 62, в хлороформе (5 мл) добавлялся N-метил-2-(3,4-метилendioксифеноксид)этиламин (0,20 г), и смесь нагревалась с обратным холодильником в течение 3 часов. После завершения реакции растворитель выпаривался при пониженном давлении, и остаток очищался с помощью хроматографии на силикагельной колонке (элюент хлороформ-метанол, 98/2), давая 0,41 г (76%) целевого соединения в виде бесцветного масла

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) (200 МГц) δ

1,41 (18H, c), 2,14 (3H, c), 2,2–2,7 (4H, м), 2,7–2,9 (2H, м), 2,9–3,2 (2H, м), 3,8–4,1 (3H, м), 4,2–4,4 (1H, м), 5,1–5,3 (1H, м), 5,89 (2H, c), 6,02 (1H, шир c), 6,2–7,1 (5H, м)

#### Пример 70.

Получение (+)-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-она

Соединение, полученное в примере 26-А или 26-В и весящее 400 мг, подвергалось ВЭЖХ с использованием колонки для оптического расщепления (Хирацел OD, 2 см (диаметр) x 25 см) в нескольких десятках отдельных фракций в условиях подвижной фазы *n*-гексан-изопропиловый спирт, (80/20) скорость потока 16 мл/мин, и детекционной длине волны 280 нм, и отделялось 180 мг целевого соединения. Удельное вращение гидрохлорида получаемого соединения является следующим  $(\alpha)_D = +38,14$  (EtOH,  $c=0,332$ )

Получение (-)-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил]-1,3-тиазолидин-4-она

Соединение, полученное в примерах 26-А или 26-В, весом 400 мг подвергалось ВЭЖХ в виде нескольких десятков отдельных фракций в тех же условиях, что и в примере 70, и получалось 170 мг целевого соединения. Гидрохлорид получаемого в результате соединения имел следующее удельное вращение  $(\alpha)_D = -36,72$  (этанол,  $c=0,610$ )

#### Пример 72.

Получение 2,5-транс-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-она

Соединение, полученное в примере 41-А или 41-В, весом 500 мг подвергалось ВЭЖХ с использованием силикагельной колонки (УМС-Пак-СИЛ SH-043-5,2 см (диаметр) x 25 см) в нескольких десятках отдельных фракций в условиях подвижной фазы хлороформ-изопропанол, (97/3), скорость потока 12 мл/мин, и детекционной длине волны 280 нм, и выделялось 150 мг целевого соединения. Стереохимия устанавливалась по  $^1\text{H}$ -ЯМР данным авторов M R Johnson и др., (M R Johnson, и др., J Org Chem, 48, 494 (1993))

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (270 МГц)  $\delta$

1,41 (18H, c), 1,5–1,9 (2H, m), 1,58 (3H, d, J = 6,9 Гц), 2,23 (3H, c), 2,3–2,5 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 5,6 Гц), 2,7–2,9 (1H, m), 3,5–3,7 (1H, m), 3,94 (2H, t, J = 5,6 Гц), 4,02 (1H, d, кв J = 1,7, 6,9 Гц), 5,28 (1H, c), 5,57 (1H, d, J = 1,7 Гц), 5,90 (2H, c), 6,2–6,8 (3H, m), 7,05 (2H, c)

#### Пример 73

Получение 2,5-цис-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-она

Соединение, полученное в примере 41-А или 41-В, весом 500 мг подвергалось ВЭЖХ в нескольких десятках фракций в тех же условиях, что в примере 72, и получалось 140 мг целевого соединения. Стереохимия устанавливалась по данным  $^1\text{H}$ -ЯМР M R Johnson и др., (M R Johnson, и др., J Org Chem, 48, 494 (1993))

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) (270 МГц)  $\delta$

1,43 (18H, c), 1,2–2,0 (2H, m), 1,65 (3H, d, J = 6,9 Гц), 2,20 (3H, m), 2,2–2,5 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 5,6 Гц), 2,7–3,0 (1H, m), 3,4–3,8 (1H, m), 3,92 (2H, t, J = 5,6 Гц), 4,02 (1H, кв, J = 6,9 Гц), 5,30 (1H, c), 5,55 (1H, c), 5,91 (2H, c), 6,2–6,8 (3H, m), 7,12 (2H, c)

#### Пример 74.

Получение (+)-2,5-цис-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил]-5-метил-1,3-тиазолидин-4-она

Соединение, полученное в примере 73, подвергалось ВЭЖХ в нескольких десятках отдельных фракций в тех же условиях, что в примере 70, для выделения целевого продукта. Получаемое соединение имело следующие показатели удельного враща

$(\alpha)_D = +27,59$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $C=1,000$ )

#### Пример 75.

Получение (-)-2,5-цис-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-[3-[N-метил-N-[2-(3,4-метилendioксифеноксид)этил]амино]пропил]-5-метил-2,3-тиазолидин-4-она

Соединение, полученное в примере 73, подвергалось ВЭЖХ в нескольких десятках отдельных фракций в тех же условиях, что в примере 70, для выделения целевого продукта. Получаемое в результате соединения имело следующие показатели удельного враща

$(\alpha)_D = -28,39$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $C=1,000$ )

Ниже приводится описание примеров испытаний для того, чтобы продемонстрировать то, что соединения, имеющие формулу (1), согласно настоящему изобретению оказывают три вида действия, т.е. ингибирующее действие на липидное перекисное, сосудорасширяющее действие и действие по ингибированию перегрузки кальция

#### Пример испытания 1.

Ингибирующее действие на липидное перекисное ин витро

#### Метод А

Испытываемое соединение добавлялось к LDL кроликов, полученному в соответствии с методом Хавела и др. (Havel R J et al., J Clin Invest, 34, 1345 (1955)), и затем добавлялась липоксигеназа соевых бобов типа IS (SLO) до конечной концентрации 40 мкг/мл. Окисление LDL осуществлялось с помощью инкубирования при 37°C в  $\text{CO}_2$  инкубаторе в течение 24 часов. Окисленный LDL раствор анализировался с помощью гель-проникающей хроматографии, а интенсивность флуоресценции LDL фракции измерялась при длине волны возбуждения 360 нм и длине волны эмиссии 430 нм. Результаты измерения, выраженные в виде процента контроля или подавления, приведены в таблице 25

Таблица 25

Соединение (пример №)	Процент (%) контроля	
	$5 \times 10^{-6}$ М	$5 \times 10^{-7}$
Отсутствует (контрольный)	100	100
Соединение (9)	5,9	13,5
Соединение (12)	6,4	16,8

Соединение (пример №)	Процент (%) контроля	
	$5 \times 10^{-6}$ М	$5 \times 10^{-7}$
Соединение (17)	3,9	16,4
Соединение (20)	0,6	8,7
Соединение (41)	6,2	18,3
Соединение (57)	11,3	22,8
Соединение (70)	5,1	15,2
Соединение (71)	2,8	12,7
Дилтиазем	110,7	109,1

**Метод В**

Испытываемое соединение добавлялось к LDL кролика, полученного в соответствии с методикой Havel и др (Havel R J et al, J Clin Invest, 34, 1345 (1955)), и затем добавлялся сульфат меди до конечной концентрации 1 мкМ. Окисление

LDL проводилось с помощью встряхивания при 37°C в течение 24 часов. Генерируемый TBARS измерялся по методу Yagi и с использованием флуорометрии (Yagi K, Biochem Med, 15, 212 (1976)). Результаты измерения, выраженные в виде процента подавления, показаны в таблице 26.

Таблица 26

Соединение (пример №)	% подавления $1 \times 10^{-6}$ М
Отсутствует (контроль)	100
Соединение (9)	26,4
Соединение (12)	25,9
Соединение (17)	21,0
Соединение (20)	21,3
Соединение (41)	26,3
Соединение (57)	23,0
Соединение (70)	21,1
Соединение (71)	23,8
Соединение (46)	20,4
Соединение (49)	15,7
Соединение (34)	20,5
Соединение (55)	20,0
Соединение (51)	16,6
Дилтиазем	96,9

**Пример испытания 2.**

Сосудорасширяющее действие *ин витро*  
Методика

У самцов крыс Sprague-Dawley (Crj) весом между 350 и 550 г вырезалась грудная аорта и освобождалась от окружающей ее соединительной ткани. Сосуд разрезался на кольца, имеющие ширину 2–3 мм. Получающийся в результате препарат заключался в среду гистологического препарата для регистрации изометрического напряжения (натяжения) в ванне с органом, заполненной 10 мл-ми раствора Krebs-Henseleit (К-Н раствор, pH 7,4, 37°C), который продувался смесью 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>. Изменения изометрического напряжения регистрировались с помощью изометрического преобразователя (ТВ-611Т, производимого фирмой Нихон Коден Корп.). Перед началом эксперимента препарату сообщалось напряжение вытягивания 2 г, и препарат оставлялся для установления равно-

весия на 30 минут (К-Н раствор заменялся свежим каждые 15 минут). Сначала препарат подвергался предварительному сжатию путем замены раствора в ванне раствором, содержащим 30 мМ K<sup>+</sup>. После того, как сжатие поддерживалось в течение 20 минут, препарат промывался К-Н раствором. Спустя 60 минут (К-Н раствор заменялся свежим раствором через каждые 20 минут), сжатие снова индуцировалось таким же образом, как описано выше. После того, как сжатие стабилизировалось, к системе добавлялось испытываемое соединение или дилтиазем кумулятивным образом, с приростами или инкрементами полу log-unit для получения кривой концентрация-ответная реакция.

Принимая сжатие при 30 мМ K<sup>+</sup> за 100%, получали концентрацию лекарства, при которой сжатие расслабляется до 50% в виде 1C<sub>50</sub>. Полученные результаты приведены в таблице 27.

Таблица 27

Соединение (пример №)	Сосудорасширяющая активность 1C <sub>50</sub> (мкМ)
Соединение (26)	0,037
Соединение (1)	0,17
Соединение (8)	0,17
Соединение (9)	0,028
Соединение (11)	0,021
Соединение (12)	0,063
Соединение (17)	0,028
Соединение (19)	0,11
Соединение (41)	0,056
Соединение (72)	0,098
Соединение (73)	0,049
Соединение (70)	0,30
Соединение (71)	0,027
Соединение (55)	0,021
Соединение (49)	0,023
Соединение (74)	0,141
Соединение (75)	0,022
Дилтиазем	0,11

**Пример испытания 3.**

Ингибирующее действие на кальциевую перегрузку *ин витро*

Метод А

Приготавливались инкубированные миоциты желудочка из сердца самцов крыс Sprague-Dawley весом 300–500 г, с использованием метода ферментной перфузии. Полученные таким обра-

зом палочковидные нормальные миоциты обрабатывались испытываемым соединением или дилтиаземом в течение 30 минут, и добавлялось 100 мкг/мл вератрина. Спустя 5 минут, исследовался вид клеток для получения степени выживания и оценки таким образом эффективности соединения. Полученные результаты приведены в таблице 28

Таблица 28

Соединение (пример №)	Степень выживания клеток
Соединение (26)	++
Соединение (8)	++
Соединение (9)	++
Соединение (12)	++
Соединение (20)	+
Дилтиазем	-

**Примечание:** ++ Клетки выжили почти полностью при  $10^{-7}$  М

+ Клетки выжили почти полностью при  $10^{-8}$  М

- Клетки погибли почти полностью при  $10^{-8}$  М

Метод В

Эффективность оценивалась таким же образом, как в случае метода А, за исключением ис-

пользования 50 мкг/мл вератрина вместо 100 мкг/мл вератрина. Полученные результаты приведены в таблице 29

Таблица 29

Соединение (пример №)	Концентрация, при которой клетки выжили почти полностью (мкМ)
Соединение (17)	0,32
Соединение (34)	0,32
Соединение (72)	0,32
Соединение (74)	0,32



Соединение (пример №)	Концентрация, при которой клетки выжили почти полностью (мкМ)
Соединение (75)	0,32
Дилтиазем	—*

Примечание: \* Клетки почти полностью погибли при 1 мкМ

Соединения приведенных ранее примеров показаны в следующих ниже таблицах 30–37

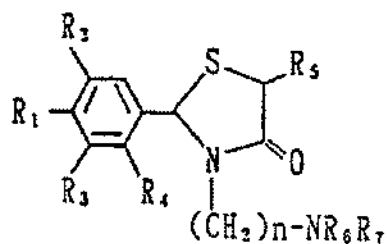
Промышленная применимость

Как описано выше, соединение согласно настоящему изобретению оказывает ингибирующее

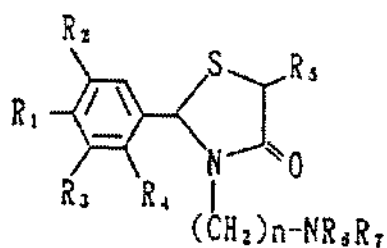
действие на липидное перекисное, сосудорасширяющее действие и ингибирующее действие на перегрузку кальция и могло бы использоваться в качестве профилактического или лечебного средства в случае ишемических болезней и гипертензии

Таблица 30

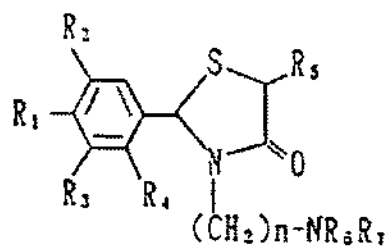
Соед. приме-ра No	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR <sub>6</sub> R <sub>7</sub>
1	OH	Pr	Pr	H	H	3	
2	OH	H	H	H	H	3	"
3	OH	Me	Me	H	H	3	"
4	OH	Me	Me	Me	H	3	"
5	OH	Et	Et	H	H	3	"
6	OH	OMe	OMe	H	H	3	"
7	OH	Cl	Cl	H	H	3	"
8	OH	Bu	Bu	H	H	4	"
9	OH	Bu	Bu	H	H	5	"
10	OMe	Me	Me	Me	H	3	"
11	OMe	Bu	Bu	H	H	3	"
12	OH	Bu	Bu	H	H	3	
13	OH	Bu	Bu	H	H	3	
14	OH	Bu	Bu	H	H	3	
15	OH	Bu	Bu	H	H	3	
16	OH	Bu	Bu	H	H	3	
17	OH	Bu	Bu	H	H	3	



Соед. приме- ра No	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR <sub>6</sub> R <sub>7</sub>
18	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
19	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
20	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
21	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
22	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
23	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
24	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
25	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
26	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
27	OH	'Bu	Me	H	H	3	
28	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	

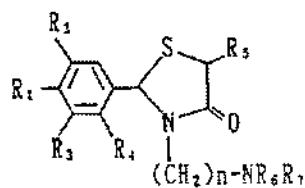


Соед. приме- ра No	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR <sub>6</sub> R <sub>7</sub>
29	H	'Bu	'Bu	H	H	3	
30	OAc	'Bu	'Bu	H	H	3	"
31	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
32	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
33	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
34	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
35	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
36	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
37	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
38	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
39	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	
40	OH	'Bu	'Bu	H	H	3	



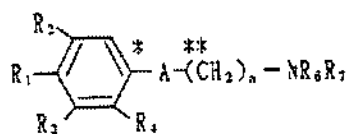
Соед. приме- ра No	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR <sub>6</sub> R <sub>7</sub>
41	OH	'Bu	'Bu	H	Me	3	
42	OH	'Bu	'Bu	H	H	2	"
43	OH	'Bu	H	H	H	3	"
44	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
45	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
46	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
47	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
48	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
49	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
50	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
51	OH	'Bu	'Bu	H		3	"

Таблица 34

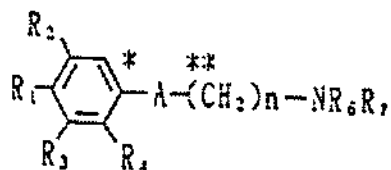


Соед. приме- ра No	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR <sub>6</sub> R <sub>7</sub>
52	OH	'Bu	'Bu	H		3	
53	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
54	OH	'Bu	'Bu	H	OMe	3	"
55	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
56	OH	'Bu	'Bu	H		3	"

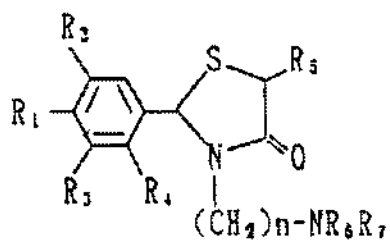
Таблица 35



Соед. приме- ра No	R 1	R 2	R 3	R 4	A	n	-NR <sub>6</sub> R <sub>7</sub>
57	OH	'Bu	'Bu	H		3	
58	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
59	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
60	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
61	OH	'Bu	'Bu	H		3	"



Соед. приме- ра No	R 1	R 2	R 3	R 4	A	n	-NR <sub>6</sub> R <sub>7</sub>
62	OH	'Bu	'Bu	H		3	
63	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
64	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
65	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
66	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
67	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
68	OH	'Bu	'Bu	H		3	"
69	OH	'Bu	'Bu	H		2	"



Соед. приме- ра No	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	n	-NR <sub>6</sub> R <sub>7</sub>
70	OH	'B u	'B u	H	H	3	
71	OH	'B u	'B u	H	H	3	"
72	OH	'B u	'B u	H	Me	3	"
73	OH	'B u	'B u	H	Me	3	"
74	OH	'B u	'B u	H	Me	3	"
75	OH	'B u	'B u	H	Me	3	"

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 - 72 - 89 (03122) 2 - 57 - 03