

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044943**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.13</p> <p>(21) Номер заявки
202290825</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2020.01.17</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 235/06 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА, ИХ СОЛИ, КОМПОЗИЦИИ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ АНТИГЕРИАТРИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**

- | | |
|---|--|
| <p>(43) 2022.06.10</p> <p>(86) PCT/RU2020/000019</p> <p>(87) WO 2021/145785 2021.07.22</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФАРБЕР БОРИС СЛАВИНОВИЧ (RU)</p> <p>(72) Изобретатель:
Фарбер Борис Славинович (RU),
Мартынов Артур Викторович,
Мерзликин Сергей Иванович (UA)</p> <p>(74) Представитель:
Васильева Г.С. (RU)</p> | <p>(56) WO-A2-2004078172
MOREAU Robert J. et al. "Fragment-Based Drug Discovery of Inhibitors of Pho sphopantetheine Adenylyltransferase from Gram-Negative Bacteria". Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 61 (8), с 3309-3324(1-52), doi:10.1021/acs.jmedchem.7b01691, abstract, table I, plan 5, compound 29</p> <p>ROEDER Carl N. et al. "Benzimidazole studies. I. The mechanism of benzimidazole formation from o-phenylenedi amine". The Journal of Organic Chemistry, 1941, 06(1), с 25-35, doi: 10.1021/jo01201a002, p. 29, second paragraph from below, p. 31, lines 3-7, p. 30, fist plan, section "Eksperimentalnaia chast", compound II, III, X, ikh gidrokhloridnye soli</p> <p>WO-A1-2004056784
PubChem CID: 3698260, 10-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl) acridin-9-one, 10.09.2005 [on-line data bases] [retrieved on 17.08.2020]</p> |
|---|--|

-
- (57) Предлагаются различные производные бензимидазола на основе термоллабильных соединений, например, аминокислот и витаминов, проявляющих геропротекторную активность в эксперименте, которые могут быть использованы при разработке средств для продления жизни человека и животных.

B1**044943****044943 B1**

Область техники

Изобретение относится к органической фармацевтической химии, может быть использовано в фармации, медицине и косметологии для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных со старением организма.

Предшествующий уровень техники

Появление селективных агонистов II имидазолиновых рецепторов привело ко "второму рождению" класса антигипертензивных препаратов центрального действия (или симпатолитиков) в лечении артериальной гипертензии (АГ). При этом официально зафиксирован факт возврата симпатолитиков в кардиологическую практику после долгого перерыва. Препараты этой группы были одними из первых антигипертензивных препаратов, которые начали применяться в клинической практике около 40 лет назад, поскольку в патогенезе АГ симпатической нервной системе придавалось важное значение еще со времен нейрогенной теории Г.Ф. Ланга. Однако, когда выяснилось, что симпатолитики старого поколения (клофелин, метилдопа, резерпин) часто вызывают такие серьезные побочные эффекты как сонливость, депрессию, сексуальные расстройства и феномен рикошета, они перестали широко использоваться в качестве лекарственных средств для долговременной антигипертензивной терапии. Их применяли либо при гипертонических кризах, либо по экономическим соображениям из-за относительно низкой стоимости. Вместе с тем понимание значимости симпатической нервной системы в генезе АГ настолько укоренилось в сознании медицинской общественности, что попытки создания новых эффективных и безопасных симпатолитиков не прекращались. Актуальность создания таких препаратов еще более возросла, когда выяснилось, что активация симпатической нервной системы приводит к повышению артериального давления (АД) и играет роль в возникновении ряда других негативных эффектов, в том числе метаболических нарушений, которые значительно увеличивают риск развития осложнений у лиц с АГ. Среди этих эффектов достаточно назвать гипертрофию миокарда, дисфункцию эндотелия, активацию тромбоцитов, инсулинорезистентность и дислипидемию. Таким образом, одними из важнейших направлений фармакотерапии АГ являются одновременное снижение активности симпатoadреналовой системы, коррекция метаболических нарушений и органопroteкция. С открытием имидазолиновых рецепторов и созданием его селективных агонистов появление новых эффективных и безопасных симпатолитиков стало реальностью. Французскими учеными было установлено, что имидазолиновые рецепторы находятся в двух важнейших органах регуляции АД - головном мозге и почках. Они расположены в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга и в проксимальных канальцах почек. Оказалось, что указанные структуры не реагируют на катехоламины, а реагируют на химические соединения, сходные с имидазолином. Именно поэтому эти рецепторы были названы имидазолиновыми. Активация этих рецепторов на уровне головного мозга вызывает модуляцию симпатических импульсов и снижение АД, а в почках - уменьшение активности H^+/Na^+ насоса и замедление реабсорбции соли и воды.

Агонисты имидазолиновых рецепторов.

Агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР), обладая схожей с имидазолином структурой, связываются с указанными рецепторами в головном мозге и почках. Воздействуя на имидазолиновые рецепторы головного мозга, они уменьшают симпатическую активность, в результате чего снижается периферическое сопротивление, активность ренин-ангиотензиновой системы и обратное всасывание соли и воды. С другой стороны, благодаря высокому сродству к имидазолиновым рецепторам, АИР практически не связываются с другими адренергическими рецепторами - например, с α_2 , вследствие чего в терапевтических дозах значительно реже вызывают побочные эффекты, характерные для других препаратов центрального действия. Как известно, появление указанных побочных эффектов связано со стимуляцией α_2 -адренорецепторов, через которые осуществляют свой антигипертензивный эффект как селективные (α -метилдопа), так и неселективные (клонидин) агонисты α_2 -адренорецепторов. Данные ряда исследований свидетельствуют об антигипертензивной эффективности агонистов II имидазолиновых рецепторов, сопоставимой с эффективностью наиболее известных и широко используемых представителей основных классов антигипертензивных препаратов. У них отсутствует эффект "ускользания" или развития толерантности к лечению. С другой стороны, АИР хорошо переносятся в связи с тем, как уже было сказано выше, что в терапевтических дозах они не связываются с другими типами адренергических рецепторов. Особый интерес представляет анализ данных о метаболических эффектах АИР. Наиболее убедительные результаты получены в исследованиях Наеппи А. et al. с применением метода зугликемического клэмп-теста. Было установлено, что моксонидин снижает инсулинорезистентность. В российском исследовании, проведенном на базе ГНИЦ ПМ, в которое были включены пациенты с мягкой и умеренной АГ и компенсированным СД 2, также было установлено положительное влияние моксонидина на инсулинорезистентность. После 3-месячного лечения моксонидином произошло достоверное снижение уровней инсулина и глюкозы в крови, определенных через 2 ч после стандартного завтрака (эквивалент теста толерантности к глюкозе). Эти результаты свидетельствуют об улучшении чувствительности тканей к инсулину, поскольку для поддержания более низкого, чем до лечения, уровня глюкозы, после лечения моксонидином требуется меньшее количество инсулина. В сравнительном рандомизированном исследовании АЛМАЗ, в котором участвовало 202 пациента с инсулинорезистентностью, было изучено влияние мок-

сонидина и метформина на метаболизм глюкозы у больных АГ, ассоциированной с ожирением. Исследование показало, что моксонидин снижал уровень глюкозы натощак, инсулинорезистентность, вес пациентов, а также повышал скорость утилизации глюкозы. Была также проведена оценка влияния данных препаратов на гликемический профиль у пациентов с избыточным весом, мягкой АГ, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе. На фоне применения моксонидина уровень глюкозы натощак снижался менее выражено, чем на фоне метформина, но значительно снижался уровень инсулина, при этом снижение индекса массы тела было сопоставимо на фоне применения обоих препаратов. Интересные данные получены в исследовании одновременного влияния агонистов имидазолиновых рецепторов на симпатическую активность и метаболические показатели. В исследовании, в котором изучалась эффективность моксонидина, был включен 41 пациент с АГ 1-3 степени (III степень риска). С целью оценки активности всем больным до и после лечения симпатoadреналовой системы дополнительно к стандартному исследованию биохимических показателей крови (уровень гликемии, HbA1c, липидный спектр крови) проводили двойной динамический тест (ДДТ) на катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин). Также у всех больных исследовали уровень лептина. После 8-недельного лечения моксонидином достижение целевого уровня АД сопровождалось достоверным снижением уровня гормонов стресса, индекса массы тела, инсулинорезистентности и концентрации лептина. Следует отметить, что на фоне лечения было зафиксировано смещение липидного спектра крови в сторону антиатерогенности - достоверное снижение триглицеридов и увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Таким образом, препарат Моксогамма воспроизводит не только антигипертензивный, но и благоприятные метаболические эффекты оригинального препарата, что, безусловно, позиционирует его как современный качественный дженерический препарат.

Влияние на функцию эндотелия.

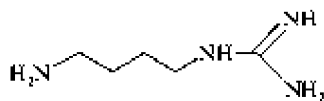
Клиническое значение имеет и способность данной группы препаратов улучшать эндотелиальную функцию. Дисфункцию эндотелия в настоящее время рассматривают как универсальный механизм реализации атерогенного влияния различных факторов риска. Коррекция дисфункции эндотелия в дополнение к антигипертензивному действию может обеспечить эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений при долговременной терапии АГ. Одним из показателей, позволяющих оценить функцию эндотелия, является фибринолитическая активность плазмы крови. Как известно, нормальная фибринолитическая активность обеспечивается балансом между уровнями тканевого активатора плазминогена (tPA) и его ингибитора (PAI-1), которые синтезируются в клетках эндотелия. Увеличение синтеза PAI-1 приводит к снижению фибринолитической активности, повышая риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено достоверное снижение уровня PAI-1 на фоне терапии моксонидином у больных с АГ, одним из возможных механизмов которого является уменьшение инсулинорезистентности и активности симпатoadреналовой системы [11]. Также обнаружено снижение в плазме уровня тромбомодулина - гликопротеина клеточных мембран эндотелиальных клеток, который является рецептором для тромбина и появляется в плазме крови при повреждении эндотелия. Поэтому уменьшение тромбомодулина на фоне терапии моксонидином, вероятно, связано с поддержанием целостности эндотелия сосудов. Таким образом, результаты последних исследований показали, что селективные агонисты II имидазолиновых рецепторов обеспечивают не только адекватный и долговременный контроль АД, но и обладают рядом положительных метаболических эффектов: уменьшение инсулинорезистентности, увеличение уровня холестерина ЛПВП, улучшение функции эндотелия и фибринолитической активности плазмы крови. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ АИР отнесены к лучшему классу препаратов по благоприятному влиянию на чувствительность тканей к инсулину [12]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ ниша АИР обозначена как лечение АГ в сочетании с метаболическим синдромом в комбинации с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II. При этом подчеркивается, что указанные комбинации не только хорошо снижают АД, но и благоприятно влияют на органы-мишени и снижают риск развития сахарного диабета [13]. Таким образом, положительные метаболические эффекты и органопротекция АИР получили официальное признание.

Агматин как высокоафинный лиганд имидазолиновых рецепторов.

Гипотеза о существовании имидазолиновых рецепторов была выдвинута группой исследователей, изучавших центральное гипотензивное действие агониста I₂-адренорецепторов клонидина, имеющего в своей структуре имидазолиновую группу. Впоследствии в экспериментах на нейронах ростральной вентролатеральной зоны продолговатого мозга (RVLM) крыс были получены доказательства того, что не менее 36% специфических мест связывания в этой зоне отличаются от адренергических и распознают имидазолиновые производные. На основании экспериментов с радиолигандами различной селективности были выделены основные типы имидазолиновых рецепторов. I₁-рецепторы маркируются [3H]-клонидином и "узнают" все имидазолиновые и имидазоловые соединения, а также оксазолиновые производные. I₂-рецепторы обладают высоким аффинитетом к имидазолиновым производным (клонидин, моксонидин), средним - к имидазоловым производным (идазоксан, фентоламин) и низким - к гуанидиновым производным (амилорид, гуанабенз). I₁-рецепторы принимают участие в реализации центрального гипотензивного эффекта клонидина.

I₂-рецепторы маркируются [3H]-идазокеаном, распознают некоторые имидазолины, бензодиазепи-

ны и гуанидиновые соединения. I2-рецепторы обладают высоким афинитетом к имидазоловым и гуанидиновым соединениям, средним - к имидазол и новым соединениям. I2-рецепторы разделяют на 2 подтипа: I2a - с высоким и I2b - с низким афинитетом к амилориду. Недавно классификация имидазолиновых рецепторов была дополнена I3-рецепторами. Они были обнаружены в поджелудочной железе. Имидазолиновые рецепторы разных типов локализованы в центральной и периферической нервной системе, а также в сердце, почках, желудке, поджелудочной железе, печени, толстом кишечнике, плаценте, предстательной железе. Эти рецепторы вовлечены в реакции сердечно-сосудистой системы, регуляцию внутриглазного давления, контроль секреции хлористоводородной кислоты в желудке, высвобождение инсулина, модуляцию ноцицептивных ответов. Имидазолиновые рецепторы изучались также в связи с их возможным участием в развитии патологических процессов старения, таких как депрессия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, опухоли глии. Существование имидазолиновых мест связывания, как отдельного типа рецепторов, предполагало наличие их эндогенного лиганда. В последние годы из тканей животных были выделены три основных кандидата на эту роль: классическая клонидинзамещающая субстанция (сCDS), иммунореактивная клонидинзамещающая субстанция (iCDS) и агматин. Из трех кандидатов структура определена только у агматина. Агматин выделен из мозга млекопитающих в 1994 г., представляет декарбоксилированный аргинин



Агматин связывается с имидазолиновыми рецепторами всех подтипов в диапазоне концентраций 0,5-5 мМ. Утверждать в настоящее время, что агматин является селективным эндогенным лигандом имидазолиновых рецепторов нельзя из-за его относительно невысокого афинитета и недостаточности данных об эффектах агматина, связанных с воздействием на эти рецепторы.

Терминология.

Антигериатрическое действие - фармакологические эффекты, направленные на продление жизни живого организма: к таким препаратам относят ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы фосфодиэстеразы, стимуляторы имидазолиновых рецепторов I1 и I2 типов, активаторы экспрессии теломеразы, иммуномодуляторы и противовирусные средства, противораковые средства, статины, антигипергликемические препараты (метформин). Общим родовым признаком данного фармакологического действия является физическое продление жизни человека или животных.

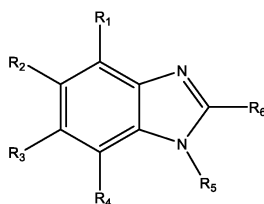
Теломераза - фермент, добавляющий особые повторяющиеся последовательности ДНК (TTAGGG у позвоночных) к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер, которые располагаются на концах хромосом в эукариотических клетках. Теломеры содержат уплотненную ДНК и стабилизируют хромосомы. При каждом делении клетки теломерные участки укорачиваются. Существование механизма, компенсирующего укорочение теломер (теломеразы), было предсказано в 1973 году А. М. Оловниковым. Теломераза является обратной транскриптазой, причём с ней связана особая молекула РНК, которая используется в качестве матрицы для обратной транскрипции во время удлинения теломер. В результате деятельности теломеразы длина теломерных участков хромосом клетки увеличивается или сохраняется на постоянном уровне, компенсируя таким образом концевую недорепликацию и позволяя клетке делиться неограниченно долго. В ходе исследования этого фермента (состоящего, как описано ниже, из РНК-компонента и белкового компонента) выяснилось, что РНК-компонент экспрессируется на постоянном уровне практически во всех клетках, и для индуцирования теломеразной активности необходима экспрессия белкового компонента, названного поэтому каталитическим компонентом теломеразы. Искусственно индуцированная экспрессия гена каталитического компонента теломеразы (путём введения гена при помощи методов генной инженерии) делает клеточную культуру бессмертной, то есть способной делиться неограниченно долго, отменяя тем самым для культуры предел Хейфлика. Теломераза экспрессируется в стволовых, половых и некоторых других типах клеток организма, которым необходимо постоянно делиться для функционирования определённых тканей (например, клетки эпителия кишечника). Обычные соматические клетки организма лишены теломеразной активности. Клетки 85% раковых опухолей обладают теломеразной активностью, поэтому считается, что активация теломеразы является одним из событий на пути клетки к злокачественному перерождению.

Известны соединения, обладающие активностью в отношении рецепторов имидазолина (Заявка WO2000002878A1), представляющие собой трехчленные циклы - карболины, имеющие в своем составе фрагмент бензимидазола. Синтезированные вещества предполагается использовать в качестве гипотензивных средств, нейропротекторов, нефро- и кардиопротекторов. Авторы показали более, чем 100-кратную афинность к I2-рецепторам (по результатам моделирования) у бензодиоксана, чем к адренорецепторам. Показано накопление некоторых веществ в мозге кроликов. Недостатком данных соединений является отсутствие геропротекторного действия (продление сроков жизни), иная химическая природа соединений, чем предложенные нами, сложность их получения, отсутствие достоверных фармакологических данных о биологической активности.

Раскрытие изобретения

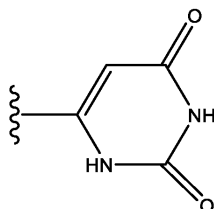
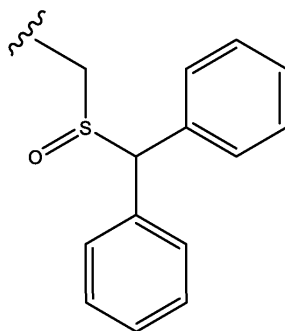
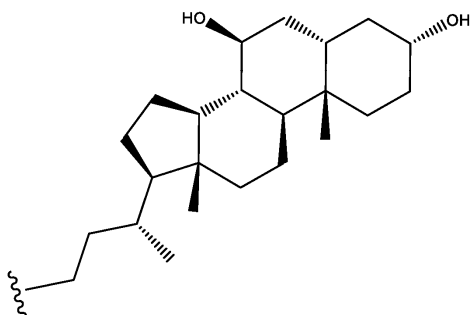
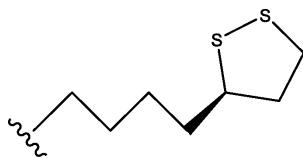
Задачей изобретения является получение новых производных бензимидазола, их солей, композиций, проявляющих антигериатрическое действие.

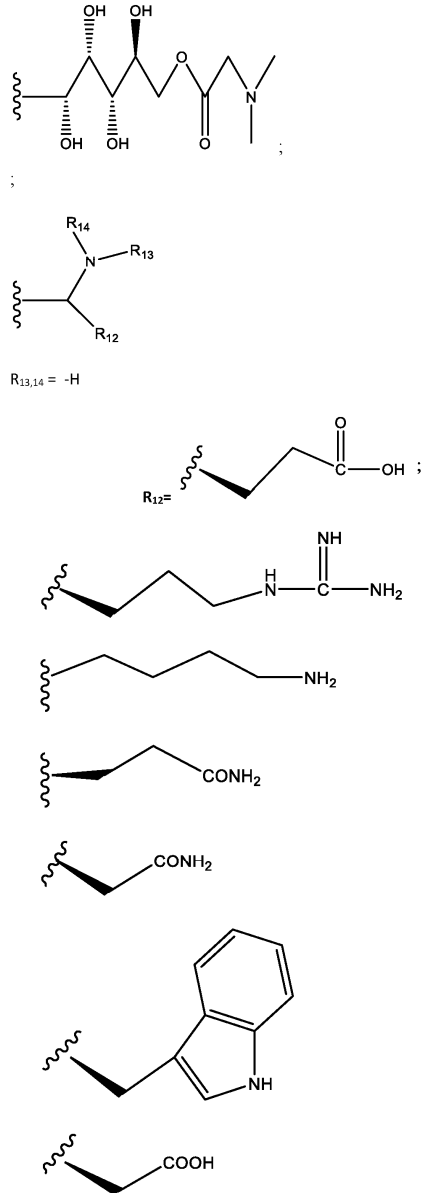
Поставленная задача решается путем синтеза новых производных бензимидазола следующей структуры



где $R_{1-4} = \text{H}$;
 $R_5 = \text{H}, -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5$.

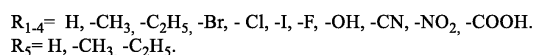
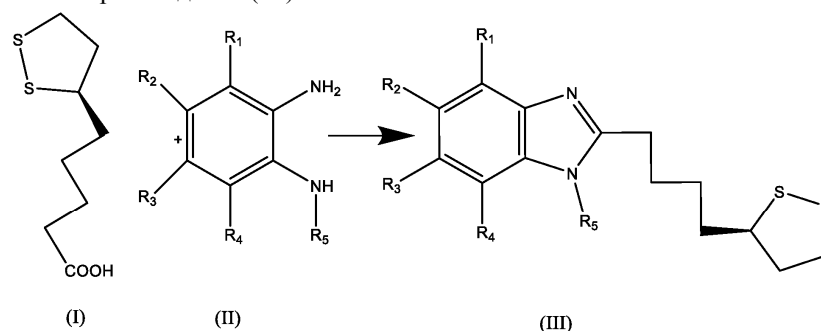
Заместитель R_6 может иметь одну из таких структур





Указанные выше структуры могут представлять собой соли: гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, соли натрия, калия, магния, кальция, железа, меди. Также они могут представлять собой соли с тиоктовой кислотой, метформином, холином, дипаглифлозином и комплекс с 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновой кислотой. Данные комплексы и соли могут быть использованы в изготовлении лекарственных средств - селективных активаторов имидазолиновых рецепторов для лечения патологий, обусловленных старением организма. На основе данных структур могут быть получены фармацевтические композиции для лечения патологий, обусловленных старением организма, содержащие эффективное количество указанных выше производных от 0,5 до 1000 мг в сочетании с одним и более фармацевтически приемлемым эксципиентом. Отдельно композиция может содержать в виде смеси тиоктовую кислоту, метформин, холин дипаглифлозин, 3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновую кислоту отдельно или в смеси друг с другом. Полученная фармацевтическая композиция может быть использована для получения таких лекарственных форм, как инъекционные растворы или суспензии, в т.ч. в мультидозных флаконах, в форме простых или покрытых оболочкой таблеток, таблеток с сахарным покрытием, пластинчатых капсул, гелевых капсул, пилюль, облачков, порошков, свеч или ректальных капсул, растворов или суспензий, мазей и гелей для местного применения. Разработанные и описанные выше фармацевтические композиции могут быть использованы для парентерального, перорального, ректального, пермукозного или чрезкожного введения. Данные лекарственные формы могут быть использованы для лечения патологий, обусловленных старением организма, а именно - в качестве противораковых средств, средств продления жизни, нефропротекторов, кардиопротекторов, церебропротекторов, гепатопротекторов, веществ, повышающих чувствительность тканей к инсулину, гипотензивных препаратов.

Пример 1. Синтез производного (III)



Смесь 2,05 г (0,01 моль) тиоуксусной кислоты (I), 1,08 г 0,01 моль орто-фенилендиамина замещенного (II), 15 мл ледяной уксусной кислоты и 5 мл диметилформаида кипятят в течение 60 мин. Раствор охлаждают, выпавший осадок (III) отфильтровывают и высушивают. Кристаллизуют из этанола. Выход 70-85%.

Вместо незамещенного (II) могут быть использованы его замещенные производные с $R_{1-4} = \text{H}, -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5, -\text{Br}, -\text{Cl}, -\text{I}, -\text{F}, -\text{OH}, -\text{CN}, -\text{NO}_2, -\text{COOH}$. $R_5 = \text{H}, -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5$. Вместо ледяной уксусной кислоты может быть использована смесь из 1,5 мл толуола и 5 мл диметилформаида. Вместо перекристаллизации можно использовать осаждение из раствора ледяной уксусной кислоты изопропиловым спиртом путем добавления к охлажденной реакционной смеси 5 мл изопропилового спирта и отстаиванием раствора в течение суток. Выпавший осадок отфильтровывают и пересаждают из ледяной уксусной кислоты изопропанолом, как описано выше. В табл. 1 приведены данные анализа некоторых из синтезированных соединений.

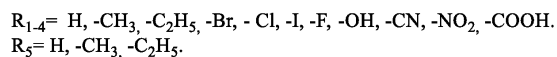
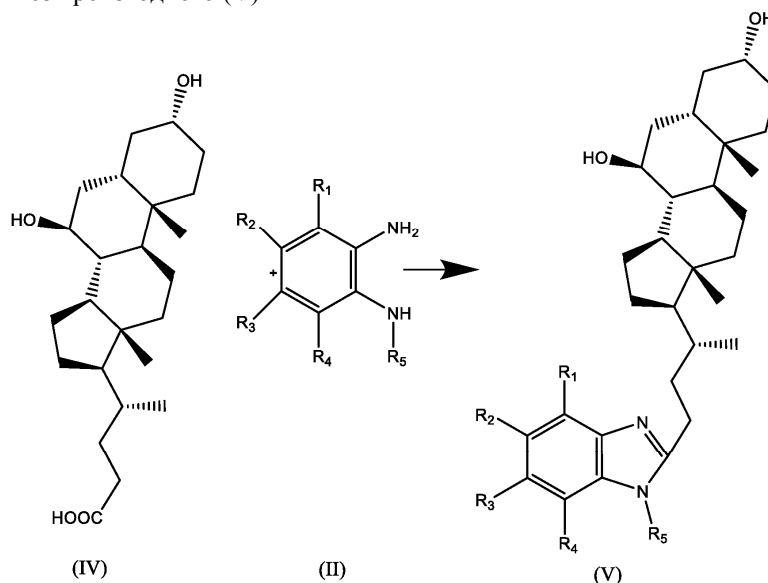
Таблица 1

Результаты ЯМР ^{13}C анализа некоторых из синтезированных соединений (III) и выход синтеза

Шифр вещества	Заместители	ЯМР ^{13}C , PPM	Выход, %
IIIa	$R_{1-5} = \text{H}$	56,3 (CH); 38,5(CH ₂); 138,9(C); 151,4(C); 40,2(CH ₂); 115,2 (CH) ; 123,0(CH) ;34,9(CH ₂); 29,2(CH ₂); 25,2(CH ₂); 22,1 (CH ₂)	85±10
IIIb	$R_{1-3,5} = \text{H}, R_4 = -\text{COOH}$	56,3 (CH); 38,5(CH ₂); 138,9(C); 151,4(C); 129,5(C); 138,8(C); 40,2(CH ₂); 125,6 (CH) 120,4 (CH) ; 122,9(CH) 166,4(C);;34,9(CH ₂); 29,2(CH ₂); 25,2(CH ₂); 22,1 (CH ₂)	77±10
IIIc	$R_{1,3,5} = \text{H}, R_2 = -\text{NO}_2$	56,3 (CH); 38,5(CH ₂); 151,4(C); 142,5(C); 138,7(C); 40,2(CH ₂); 144,3 (C); 112,9 (CH) ; 116,1(CH); 118,6(CH); 34,9(CH ₂); 29,2(CH ₂); 25,2(CH ₂); 22,1 (CH ₂)	80±10
IIId	$R_{1,3,5} = \text{H}, R_{2,4} = -\text{CH}_3$	56,3 (CH); 38,5(CH ₂); 151,4(C); 138,7(C); 135,4(C); 40,2(CH ₂); 126,1(C); 112,3 (CH); 132,6(C); 124,3(CH); 29,2(CH ₂); 16,5(CH ₃); 21,6(CH ₃); 25,2 (CH ₂); 22,1 (CH ₂)	79±10
IIIe	$R_{1,3,5} = \text{H}, R_{2,4} = -\text{Br}$	56,3 (CH); 38,5(CH ₂); 148,2(C); 128,8(C); 119,4(CH); 40,2(CH ₂); 122,3(C); 127,9 (CH);	80±10

		34,9(CH ₂); 28,8(CH ₂); 136,9(CH); 116,1(CH ₂); 25,2 (CH ₂); 22,1 (CH ₂)	
IIIe	R _{1,3,5} =H, R _{2,4} =-Cl	56,3 (CH); 38,5(CH ₂); 151,4(C); 141,7(C); 136,4(CH); 40,2(CH ₂); 122,1(C); 130,6 (C); 113,9(CH); 123,7(CH); 34,9(CH ₂); 29,2(CH ₂); 25,2 (CH ₂); 22,1 (CH ₂)	85±10
IIIf	R _{1,3} =H, R _{2,4,5} =-CH ₃	56,3 (CH); 38,5(CH ₂); 151,4(C); 153,0(C); 138,7(C); 135,6(C); 40,2(CH ₂); 126,1(C); 112,3(CH); 132,6(C); 124,3(CH); 32,3(CH ₃); 34,9 (CH ₂); 26,7 (CH ₂); 16,8(CH ₃); 21,6(CH ₃); 25,2 (CH ₂); 22,4 (CH ₂)	75±10
IIIg	R _{1,2,4} =H, R ₃ =-F, R ₅ =-C ₂ H ₅	56,3 (CH); 38,5(CH ₂); 154,7(C); 137,8(C); 135,8(C); 40,2(CH ₂); 156,5(C); 102,4(CH); 116,8(CH); 109,9(CH); 40,4(CH ₂); 34,9 (CH ₂); 27,0 (CH ₂); 25,2(CH ₂); 22,4(CH ₂); 15,1 (CH ₃)	80±10
IIIh	R _{1,4} =H, R ₃ =-I, R ₂ =- OH; R ₅ =-I	56,3 (CH); 38,5(CH ₂); 141,5(C); 132,1(C); 139,2(C); 40,2(CH ₂); 78,9(C); 160,6(C); 125,7(CH); 104,0(CH); 34,9(CH ₂); 27,7 (CH ₂); 25,2 (CH ₂); 21,2(CH ₂)	85±10

Пример 2. Синтез производного (V)



Смесь 3,9 г (0,01 моль) урсоеоксихолевой кислоты (IV), 1,08 г (0,01 моль) орто-фенилендиамина (II), 10 мл ледяной уксусной кислоты и 3 мл диметилформаида кипятят в течение 90 мин. Раствор охлаждают, выпавший осадок (V) отфильтровывают и высушивают. Кристаллизуют из метанола. Выход 70-85%.

Вместо незамещенного (II) могут быть использованы его замещенные производные с R_{1,4}=H, -CH₃, -C₂H₅, -Br, -Cl, -I, -F, -OH, -CN, -NO₂, -COOH. R₅=H, -CH₃, -C₂H₅, I.

Вместо ледяной уксусной кислоты может быть использована смесь из 9 мл толуола и 9 мл диметилформаида. Вместо перекристаллизации можно использовать осаждение из раствора ледяной уксусной кислоты изопропиловым спиртом путем добавления к охлажденной реакционной смеси 5 мл воды и отстаиванием раствора в течение суток. Выпавший осадок отфильтровывают и переосаждают из ледяной уксусной кислоты водой, как описано выше.

В табл. 2 приведены данные анализа некоторых из синтезированных соединений.

Таблица 2

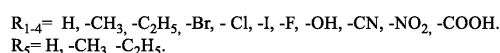
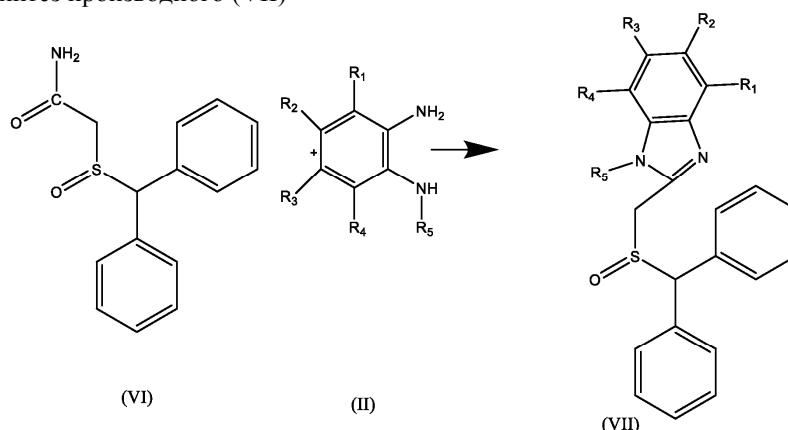
Результаты ЯМР ^{13}C анализа некоторых из синтезированных соединений (V) и выход синтеза

Шифр вещества	Заместители	ЯМР ^{13}C , PPM	Выход, %
Va	$\text{R}_{1-5} = \text{H}$	151,4 (C); 139,9 (C); 138,9 (C); 43,0 (C); 50,4 (CH); 56,3 (CH); 24,5 (CH ₂); 28,3 (CH ₂); 68,4 (CH); 71,4 (CH); 115,2 (CH); 40,0 (CH); 40,2 (CH ₂); 123,0 (CH); 35,8(C); 41,9 (CH); 41,1 (CH); 37,4 (CH); 30,9 (CH ₂); 21,0 (CH ₂); 35,6 (CH ₂); 35,4 (CH); 27,0 (CH ₂); 13,6 (CH ₃); 38,9 (CH ₂); 19,3 (CH ₃)	60±10
Vb	$\text{R}_{1-3,5} = \text{H}$, $\text{R}_4 = -\text{COOH}$	151,4 (C); 138,8 (C); 129,5 (C); 43,0 (C); 50,4 (CH); 56,3 (CH); 24,5 (CH ₂); 28,3 (CH ₂); 68,4 (CH); 71,4 (CH); 117,5 (CH); 120,4 (CH); 40,0 (CH); 40,2 (CH ₂); 125,6 (CH); 122,9 (CH); 35,8(C); 41,9 (CH); 41,1 (CH); 37,4 (CH); 30,9 (CH ₂); 21,0 (CH ₂); 35,6 (CH ₂); 166,4 (C); 35,40 (CH); 27,0 (CH ₂); 13,6 (CH ₃); 38,9 (CH ₂); 19,4 (CH ₃)	52±10
Vc	$\text{R}_{1,3,5} = \text{H}$, $\text{R}_2 = -\text{NO}_2$	151,4 (C); 139,8 (C); 135,4 (C); 43,0 (C); 50,4 (CH); 56,3 (CH); 24,5 (CH ₂); 28,3 (CH ₂); 68,4 (CH); 71,4 (CH); 126,1 (C); 112,3 (CH); 40,0 (CH); 40,2 (CH ₂); 118,6 (CH); 123,9 (CH); 35,8(C); 41,9 (CH); 41,1 (CH); 37,4 (CH); 30,9 (CH ₂); 21,0 (CH ₂); 35,6 (CH ₂); 35,40 (CH); 27,0 (CH ₂); 13,6 (CH ₃); 38,9 (CH ₂); 19,4 (CH ₃)	55±10
Vd	$\text{R}_{1,3,5} = \text{H}$, $\text{R}_{2,4} = -\text{CH}_3$	151,4 (C); 138,7 (C); 133,7 (C); 43,0 (C); 50,4 (CH); 56,3 (CH); 24,5 (CH ₂); 28,3 (CH ₂); 68,4 (CH); 71,4 (CH); 137,0 (C); 121,3 (CH); 40,0 (CH); 40,2 (CH ₂); 132,6 (C); 124,3 (CH); 35,8(C); 41,9 (CH); 41,1 (CH); 37,4 (CH);	50±10

044943

		30,9 (CH ₂); 21,0 (CH ₂); 35,6 (CH ₂); 35,40 (CH); 27,0 (CH ₂); 13,6 (CH ₃); 16,5 (CH ₃); 21,6 (CH ₃); 13,5 (CH ₃); 38,9 (CH ₂); 19,4 (CH ₃)	
Ve	R _{1,3,5} =H, R _{2,4} =-Cl	151,4 (C); 141,7 (C); 136,4 (C); 43,0 (C); 50,4 (CH); 56,3 (CH); 24,5 (CH ₂); 28,3 (CH ₂); 122,1 (C); 130,6 (C); 68,4 (CH); 71,4 (CH); 113,9 (CH); 40,0 (CH); 40,2 (CH ₂); 123,7 (CH); 35,8(C); 41,9 (CH); 41,1 (CH); 37,4 (CH); 30,9 (CH ₂); 21,0 (CH ₂); 35,6 (CH ₂); 35,40 (CH); 27,0 (CH ₂); 13,6 (CH ₃); 13,5 (CH ₃); 38,9 (CH ₂); 19,4 (CH ₃)	45±10
Ve	R _{1,3,5} =H, R _{2,4} =-Br	151,4 (C); 143,3 (C); 140,2 (C); 43,0 (C); 50,4 (CH); 56,3 (CH); 24,5 (CH ₂); 28,3 (CH ₂); 112,2 (C); 119,7 (C); 68,4 (CH); 71,4 (CH); 117,7 (CH); 40,0 (CH); 40,2 (CH ₂); 129,5 (CH); 35,8(C); 41,9 (CH); 41,1 (CH); 37,4 (CH ₂); 30,9 (CH ₂); 21,0 (CH ₂); 35,6 (CH ₂); 35,40 (CH); 27,0 (CH ₂); 13,6 (CH ₃); 38,9 (CH ₂); 19,4 (CH ₃)	60±10
Vf	R _{1,3} =H, R _{2,4,5} =-CH ₃	153,0 (C); 138,7 (C); 135,6 (C); 43,0 (C); 50,4 (CH); 56,3 (CH); 24,5 (CH ₂); 28,3 (CH ₂); 68,4 (CH); 71,4 (CH); 126,1 (C); 112,3 (CH); 40,0 (CH); 40,2 (CH ₂); 132,6 (C); 124,3(CH); 35,8 (C); 41,9 (CH); 41,1(CH); 37,4 (CH ₂); 30,9 (CH ₂); 21,0 (CH ₂); 35,6 (CH ₂); 32,3 (CH ₃); 35,4 (CH); 24,5 (CH ₂); 13,6 (CH ₃); 16,8 (CH ₃); 21,6 (CH ₃); 13,5 (CH ₃); 39,2 (CH ₂); 19,4 (CH ₃);	65±10
Vg	R _{1,2,4} =H, R ₃ =-F, R ₅ =-C ₂ H ₅	154,7 (C); 137,8 (C); 135,8 (C); 43,0 (C); 50,4 (CH); 56,3 (CH); 24,5 (CH ₂); 28,3 (CH ₂); 156,5 (C); 68,4 (CH); 71,4 (CH); 102,3 (CH); 116,8 (CH); 40,0 (CH); 40,2 (CH ₂); 109,9	50±10
		(CH); 35,8 (C); 41,9 (CH); 41,1(CH); 37,4 (CH ₂); 30,9 (CH ₂); 21,0 (CH ₂); 35,6 (CH ₂); 40,4 (CH ₂); 35,4 (CH); 24,8 (CH ₂); 13,6 (CH ₃); 39,2 (CH ₂); 15,1 (CH ₃); 19,4 (CH ₃)	
Vh	R _{1,4} =H, R ₃ =-I, R ₂ =-OH; R ₅ =-I	141,5 (C); 132,0 (C); 139,2 (C); 43,0 (C); 50,4 (CH); 56,3 (CH); 24,5 (CH ₂); 28,3 (CH ₂); 78,9 (C); 160,6 (C); 68,4 (CH); 71,4 (CH); 125,7 (CH); 104,0 (CH); 40,0 (CH); 40,2 (CH ₂); 35,8 (C); 41,9 (CH); 41,9(CH); 41,1 (CH); 37,4 (CH ₂); 30,9 (CH ₂); 21,0 (CH ₂); 35,6 (CH ₂); 35,4 (CH); 25,5 (CH ₂); 13,5 (CH ₃); 38,0 (CH ₂); 19,4 (CH ₃)	55±10

Пример 3. Синтез производного (VII)



Смесь 2,7 г (0,01 моль) модафинила (VI), 1,08 г (0,01 моль) орто-фенилендиамин (II), 5 мл ледяной уксусной кислоты и 3 мл диметилформамида кипятят в течение 90 мин. Раствор охлаждают, выпавший осадок (VII) отфильтровывают и высушивают. Кристаллизуют из метанола. Выход 60-65%.

Вместо незамещенного (II) могут быть использованы его замещенные производные с $R_{1,4} = \text{H}, -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5, -\text{Br}, -\text{Cl}, -\text{I}, -\text{F}, -\text{OH}, -\text{CN}, -\text{NO}_2, -\text{COOH}$. $R_5 = \text{H}, -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5, \text{I}$.

Вместо ледяной уксусной кислоты может быть использована смесь из 5 мл толуола и 5 мл диметилформамида. Вместо перекристаллизации можно использовать осаждение из раствора ледяной уксусной кислоты добавлением к охлажденной реакционной смеси 5 мл воды и отстаиванием раствора в течение суток. Выпавший осадок отфильтровывают и переосаждают из ледяной уксусной кислоты водой, как описано выше.

В табл. 3 приведены данные анализа некоторых из синтезированных соединений.

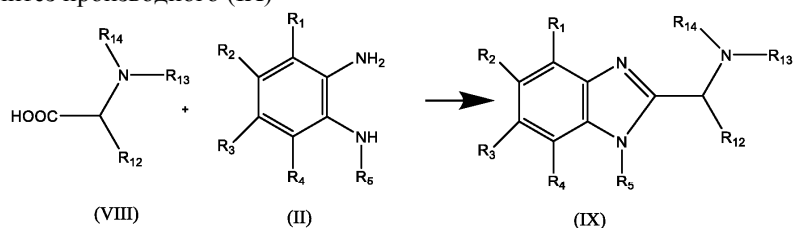
Таблица 3

Результаты ЯМР ^{13}C анализа некоторых из синтезированных соединений (VII) и выход синтеза

Шифр вещества	Заместители	ЯМР ^{13}C , PPM	Выход, %
VIIa	$R_{1,5} = \text{H}$	141,5 (C); 138,9 (C); 115,2 (CH); 135,2 (CH); 123,1 (CH); 130,0 (CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH); 49,8 (CH ₂); 67,2 (CH)	63±10
VIIb	$R_{1,3,5} = \text{H}, R_4 = -\text{COOH}$	141,5 (C); 138,8 (C); 129,5 (C); 117,5 (C); 120,4 (CH); 135,2 (C); 125,6 (CH); 122,9 (CH); 130,1 (CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH); 49,8 (CH ₂)	67±10
VIIc	$R_{1,3,5} = \text{H}, R_2 = -\text{NO}_2$	141,5 (C); 145,0 (C); 144,3 (C); 112,9 (CH); 116,1 (CH); 135,2 (C); 118,6 (CH); 130,1 (CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH); 49,8 (CH ₂)	55±10
VIIд	$R_{1,3,5} = \text{H}, R_{2,4} = -\text{CH}_3$	141,5 (C); 138,7 (C); 135,4 (C); 126,1 (C); 112,3 (CH); 132,6 (C); 135,2 (C); 124,3 (CH); 130,1 (CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH); 49,8 (CH ₂)	50±10

VIIe	R _{1,3,5} =H, R _{2,4} =-Cl	141,5 (C); 141,7 (C); 136,4 (C); 122,1 (C); 130,6 (C); 113,9 (CH); 135,2 (C); 123,7 (CH); 130,1(CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH); 49,8 (CH ₂); 67,2 (CH);	66±10
VIIIf	R _{1,3,5} =H, R _{2,4} =-Br	141,5 (C); 143,3 (C); 140,2 (C); 112,1 (C); 119,7 (C); 117,7 (CH); 135,2 (C); 129,5 (CH); 130,1(CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH); 49,8 (CH ₂); 67,2 (CH);	60±10
VIIg	R _{1,3} =H, R _{2,4,5} =-CH ₃	141,5 (C); 138,7 (C); 135,6 (C); 126,1 (C); 112,3 (CH); 132,6 (C); 135,2 (C); 124,3 (CH); 130,1(CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH); 47,3 (CH ₂); 67,2 (CH); 32,5 (CH ₃); 16,8 (CH ₃); 21,6 (CH ₃);	72±10
VIIh	R _{1,2,4} =H, R ₃ =-F, R ₅ =-C ₂ H ₅	141,5 (C); 137,8 (C); 135,8 (C); 156,5 (C); 102,4 (CH); 116,8 (CH); 135,2 (C); 109,9 (CH); 130,1(CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH); 47,6 (CH ₂); 67,2 (CH); 40,6 (CH ₂); 15,1 (CH ₃)	58±10
VIIi	R _{1,4} =H, R ₃ =-I, R ₂ =-OH; R ₅ =-I	141,5 (C); 132,1 (C); 139,2 (C); 78,9 (C); 160,6 (C); 125,7 (CH); 104,0 (CH); 135,2 (C); 109,9 (CH); 130,1(CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH); 48,3 (CH ₂); 67,2 (CH)	55±10

Пример 4. Синтез производного (IX)



R_{1,4}= H, -CH₃, -C₂H₅, -Br, -Cl, -I, -F, -OH, -CN, -NO₂, -COOH;
 R₅=H, -CH₃, -C₂H₅;
 R₁₂=-CH₃;
 R_{13,14}= H, -CH₃, -C₂H₅;

Смесь 0,01 моль аминокислоты (VIII), 0,01 моль орто-фенилендиамина (II), 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят в течение 60 мин. Раствор охлаждают, добавляют 7 мл изопропилового спирта, через сутки выпавший осадок (IX) отфильтровывают и высушивают. Переосаждают из ледяной уксусной кислоты изопропанолом, как описано выше. Выход 70-85%.

Вместо незамещенного (II) могут быть использованы его замещенные производные с R_{1,4}=H, -CH₃, -C₂H₅, -Br, -Cl, -I, -F, -OH, -CN, -NO₂, -COOH. R₅=H, -CH₃, -C₂H₅, I.

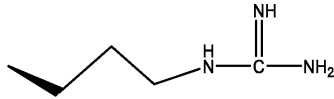
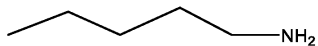
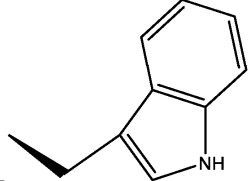
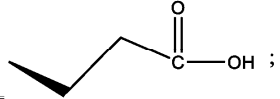
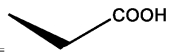

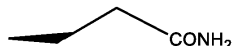
В качестве аминокислоты (VIII) могут быть использованы незамещенные или замещенные производные глутаминовой, аспарагиновой кислот, аргинина, лизина, амидов глутаминовой и аспарагиновой кислот, валина, триптофана, аланина.

Вместо ледяной уксусной кислоты может быть использована смесь из 5 мл толуола и 5 мл диметилформамида. Вместо перекристаллизации можно использовать осаждение из раствора ледяной уксусной кислоты добавлением к охлажденной реакционной смеси 5 мл воды и отстаиванием раствора в течение суток. Выпавший осадок отфильтровывают и переосаждают из ледяной уксусной кислоты водой, как описано выше.

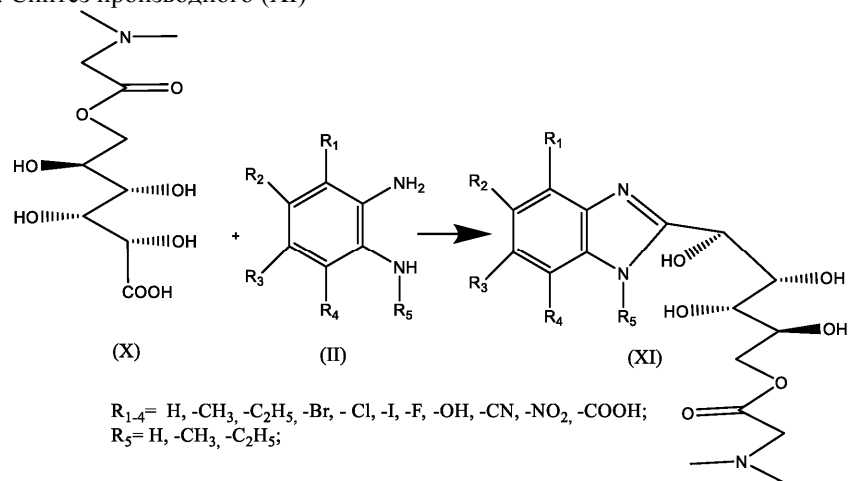
В табл. 4 приведены данные анализа некоторых из синтезированных соединений.

Таблица 4

Результаты ЯМР ^{13}C анализа некоторых из синтезированных соединений (IX) и выход синтеза

Шифр вещества	Заместители	ЯМР ^{13}C , PPM	Выход, %
IXa	R _{1-5,13,14} = H; R ₁₂ = 	141,5 (C); 138,9 (C); 115,2 (CH); 123,0 (CH); 158,0 (CH); 55,1 (CH); 41,9 (CH); 36,5 (CH); 24,8 (CH ₂)	65±10
IXb	R _{1-5,13,14} = H; R ₁₂ = 	141,5 (C); 138,9 (C); 115,2 (CH); 123,0 (CH); 158,0 (CH); 55,1 (CH); 42,0 (CH); 36,5 (CH); 27,2 (CH ₂)	60±10
IXc	R _{1-5,13,14} = H; R ₁₂ = 	141,5 (C); 138,9 (C); 136,5 (CH); 123,0 (CH); 127,4 (C); 110,8 (C); 115,2 (CH); 111,2 (CH); 118,8 (CH); 123,0 (CH); 121,7 (CH); 119,8 (CH); 58,6 (CH); 37,8 (CH ₂)	75±10
IXd	R _{1-5,13,14} = H; R ₁₂ = 	141,5 (C); 138,9 (C); 115,2 (CH); 123,0 (CH); 178,4 (C); 54,8 (CH); 30,6 (CH); 33,0 (CH ₂)	79±10
IXe	R _{1-5,13,14} = H; R ₁₂ = 	141,5 (C); 138,9 (C); 115,2 (CH); 123,0 (CH); 172,1 (C); 50,2 (CH); 44,8 (CH ₂)	66±10
IXf	R _{1-5,13,14} = H; R ₁₂ = 	141,5 (C); 138,9 (C); 115,2 (CH); 123,0 (CH); 174,3 (C); 50,8 (CH); 46,4 (CH ₂)	80±10
IXg	R _{1-5,13,14} = H; R ₁₂ = 	141,5 (C); 138,9 (C); 115,2 (CH); 123,0 (CH); 74,3 (CH ₂); 55,4 (CH); 21,6 (CH ₂); 35,4 (CH ₂)	75±10

Пример 5. Синтез производного (XI)



Смесь 0,01 моль пангамовой кислоты (X), 0,01 моль орто-фенилендиамина (II), 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят в течение 30 мин. Раствор охлаждают, добавляют 5 мл изопропилового спирта,

через сутки выпавший осадок (XI) отфильтровывают и высушивают. Переосаждают из ледяной уксусной кислоты изопропанолом, как описано выше. Выход 60-75%.

Вместо незамещенного (II) могут быть использованы его замещенные производные с $R_{1,4}=\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$. $R_5=\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, I .

Вместо пангамовой кислоты (X) могут быть использованы биотин, пантотеновая кислота, фолевая кислота, цианокобаламин.

Вместо ледяной уксусной кислоты может быть использована смесь из 5 мл толуола и 5 мл диметилформамида. Для очистки продукта можно использовать осаждение из раствора ледяной уксусной кислоты добавлением к охлажденной реакционной смеси 5 мл воды и отстаиванием раствора в течение суток. Выпавший осадок отфильтровывают и переосаждают из ледяной уксусной кислоты водой, как описано выше.

В табл. 5 приведены данные анализа некоторых из синтезированных соединений.

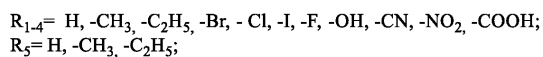
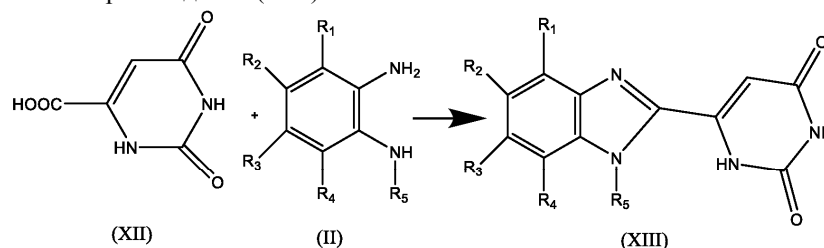
Таблица 5

Результаты ЯМР ^{13}C анализа некоторых из синтезированных соединений (XI) и выход синтеза

Шифр вещества	Заместители	ЯМР ^{13}C , PPM	Выход, %
XIa	$R_{1,5}=\text{H}$	141,5 (C); 138,9 (C); 115,2 (CH); 123,1 (CH); 171,2 (C); 66,9 (CH); 70,3 (CH); 69,1 (CH); 69,3 (CH); 65,0 (CH ₂); 47,2 (CH ₂); 53,9 (CH ₃)	63±10
XIb	$R_{1,3,5}=\text{H}$, $R_4=-\text{COOH}$	141,5 (C); 138,8 (C); 117,5 (C); 120,4 (CH); 125,6 (CH); 122,9 (CH); 166,4 (C); 171,2 (C); 66,9 (CH); 70,3 (CH); 69,1 (CH); 69,3 (CH); 65,0 (CH ₂); 47,2 (CH ₂); 53,9 (CH ₃)	60±10
XIc	$R_{1,3,5}=\text{H}$, $R_2=-\text{NO}_2$	141,5 (C); 139,8 (C); 133,7 (C); 137,0 (C); 121,3 (CH); 118,6(CH); 123,9 (CH); 171,2 (C); 66,9 (CH); 70,3 (CH); 69,1 (CH); 69,3 (CH); 65,0 (CH ₂); 47,2 (CH ₂); 53,9 (CH ₃)	75±10
XId	$R_{1,3,5}=\text{H}$, $R_{2,4}=-\text{CH}_3$	141,5 (C); 138,7 (C); 135,4 (C); 126,1 (C); 112,3 (CH); 132,6(C); 124,3 (CH); 171,2 (C); 66,9 (CH); 70,3 (CH); 69,1 (CH); 69,3 (CH); 65,0 (CH ₂); 47,2 (CH ₂); 53,9 (CH ₃) ; 16,5 (CH ₃); 21,6 (CH ₃)	50±10
XIe	$R_{1,3,5}=\text{H}$, $R_{2,4}=-\text{Cl}$	141,5 (C); 141,7 (C); 136,4 (C); 122,1 (C); 130,6 (C); 113,9 (CH); 135,2 (C); 123,7 (CH); 130,1(CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH); 49,8 (CH ₂); 67,2 (CH);	66±10
XIf	$R_{1,3,5}=\text{H}$, $R_{2,4}=-\text{Br}$	141,5 (C); 143,3 (C); 140,2 (C); 112,1 (C); 119,7 (C); 117,7 (CH); 135,2 (C); 129,5 (CH); 130,1(CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH); 49,8 (CH ₂); 67,2 (CH);	60±10
XIg	$R_{1,3}=\text{H}$, $R_{2,4,5}=-\text{CH}_3$	141,5 (C); 138,7 (C); 135,6 (C); 126,1 (C); 112,3 (CH); 132,6 (C); 135,2 (C); 124,3 (CH); 130,1(CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH);	72±10

		47,3 (CH ₂); 67,2 (CH); 32,5 (CH ₃); 16,8 (CH ₃); 21,6 (CH ₃);	
XIh	R _{1,2,4} =H, R ₃ =-F, R ₅ =-C ₂ H ₅	141,5 (C); 137,8 (C); 135,8 (C); 156,5 (C); 102,4 (CH); 116,8 (CH); 135,2 (C); 109,9 (CH); 130,1(CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH); 47,6 (CH ₂); 67,2 (CH); 40,6 (CH ₂); 15,1 (CH ₃)	58±10
XIi	R _{1,4} =H, R ₃ =-I, R ₂ =-OH; R ₅ =-I	141,5 (C); 132,1 (C); 139,2 (C); 78,9 (C); 160,6 (C); 125,7 (CH); 104,0 (CH); 135,2 (C); 109,9 (CH); 130,1(CH); 129,2 (CH); 126,2 (CH); 48,3 (CH ₂); 67,2 (CH)	55±10

Пример 6. Синтез производного (XIII)



Смесь 0,01 моль оротовой кислоты (XII), 0,01 моль орто-фенилендиамина (II), 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят в течение 90 мин. Раствор охлаждают, добавляют 5 мл изопропилового спирта, через сутки выпавший осадок (XIII) отфильтровывают и высушивают. Переосаждают из ледяной уксусной кислоты изопропанолом, как описано выше. Выход 65-75%.

Вместо незамещенного (II) могут быть использованы его замещенные производные с R₁₋₄=H, -CH₃, -C₂H₅, -Br, -Cl, -I, -F, -OH, -CN, -NO₂, -COOH. R₅=H, -CH₃, -C₂H₅, I.

Вместо ледяной уксусной кислоты может быть использована смесь из 5 мл толуола и 5 мл диметилформамида. Для очистки продукта можно использовать осаждение из раствора ледяной уксусной кислоты добавлением к охлажденной реакционной смеси 5 мл воды и отстаиванием раствора в течение суток. Выпавший осадок отфильтровывают и переосаждают из ледяной уксусной кислоты водой, как описано выше.

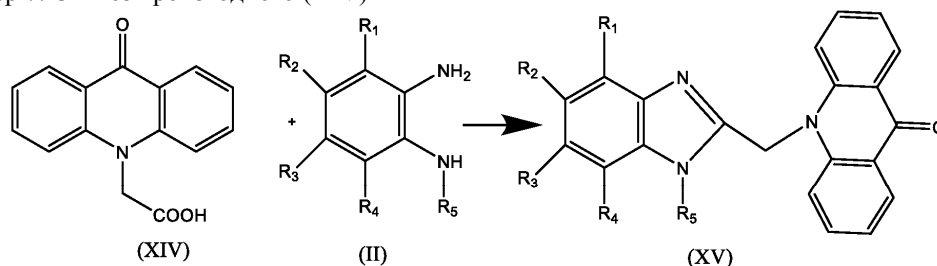
В табл. 6 приведены данные анализа некоторых из синтезированных соединений.

Таблица 6

Результаты ЯМР ^{13}C анализа некоторых из синтезированных соединений (XIII) и выход синтеза

Шифр вещества	Заместители	ЯМР ^{13}C , PPM	Выход, %
XIIIa	$\text{R}_{1,5}=\text{H}$	141,5 (C); 138,9 (C); 150,7 (CH); 163,5 (CH); 154,7 (CH); 115,2 (CH); 95,3 (CH); 123,0 (CH)	65±10
XIIIb	$\text{R}_{1,3,5}=\text{H}$, $\text{R}_4=-\text{COOH}$	141,5 (C); 138,8 (C); 129,5 (C); 150,7 (C); 163,5 (C); 154,7 (C); 117,5 (C); 120,4 (CH); 95,3 (CH); 125,6 (CH); 122,9 (CH); 166,4 (C)	75±10
XIIIc	$\text{R}_{1,3,5}=\text{H}$, $\text{R}_2=-\text{NO}_2$	141,5 (C); 139,8 (C); 133,7 (C); 150,7 (C); 163,5 (C); 154,7 (C); 137,0 (C); 121,3 (CH); 95,3 (CH); 118,6 (CH); 123,9 (CH)	75±10
XIII d	$\text{R}_{1,3,5}=\text{H}$, $\text{R}_{2,4}=-\text{CH}_3$	141,5 (C); 138,7 (C); 135,4 (C); 150,7 (C); 163,5 (C); 154,7 (C); 126,1 (C); 112,3 (CH); 132,6 (C); 95,3 (CH); 124,3 (CH); 16,5 (CH ₃); 21,6 (CH ₃)	80±10
XIIIe	$\text{R}_{1,3,5}=\text{H}$, $\text{R}_{2,4}=-\text{Cl}$	141,5 (C); 141,7 (C); 136,4 (C); 122,1 (C); 130,6 (C); 150,7 (C); 163,5 (C); 154,7 (CH); 113,9 (CH); 123,7 (CH); 95,3 (CH)	78±10
XIII f	$\text{R}_{1,3,5}=\text{H}$, $\text{R}_{2,4}=-\text{Br}$	141,5 (C); 143,3 (C); 140,2 (C); 112,1 (C); 119,7 (C); 150,7 (CH); 163,5 (C); 154,7 (CH); 117,7(CH); 129,2 (CH); 95,3 (CH)	60±10
XIIIg	$\text{R}_{1,3}=\text{H}$, $\text{R}_{2,4,5}=-\text{CH}_3$	141,5 (C); 138,7 (C); 135,6 (C); 150,7 (C); 163,5 (C); 154,7 (C); 126,1 (C); 112,3 (CH); 132,6(CH); 95,3 (CH); 124,3 (CH); 34,4 (CH ₃); 16,8 (CH ₃); 21,6 (CH ₃);	80±10
XIIIh	$\text{R}_{1,2,4}=\text{H}$, $\text{R}_3=-\text{F}$, $\text{R}_5=-\text{C}_2\text{H}_5$	141,5 (C); 134,5 (C); 135,8 (C); 156,5 (C); 150,7 (CH); 163,5 (CH); 154,7 (C); 102,4 (CH); 116,8(CH); 95,3 (CH); 109,9 (CH); 40,5 (CH ₂); 15,2 (CH ₃)	58±10
XIIIi	$\text{R}_{1,4}=\text{H}$, $\text{R}_3=-\text{I}$, $\text{R}_2=-\text{OH}$; $\text{R}_5=-\text{I}$	141,5 (C); 132,1 (C); 139,2 (C); 78,9 (C); 150,7 (C); 163,5 (CH); 160,6 (CH); 154,7 (C); 125,7 (CH); 104,0(CH); 95,3 (CH)	55±10

Пример 7. Синтез производного (XIV)



$\text{R}_{1,4}=\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$;
 $\text{R}_5=\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$;

Смесь 0,01 моль акридонуксусной кислоты (XIV), 0,01 моль орто-фенилендиамин (II), 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят в течение 90 мин. Раствор охлаждают, добавляют 5 мл изопропилового спирта, через сутки выпавший осадок (XV) отфильтровывают и высушивают. Пересаживают из ледяной уксусной кислоты изопропанолом, как описано выше. Выход 55-60%.

Вместо незамещенного (II) могут быть использованы его замещенные производные с $\text{R}_{1,4}=\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$. $\text{R}_5=\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, I .

Вместо ледяной уксусной кислоты может быть использована смесь из 5 мл толуола и 5 мл диметилформамида. Для очистки продукта можно использовать осаждение из раствора ледяной уксусной кислоты добавлением к охлажденной реакционной смеси 5 мл воды и отстаиванием раствора в течение суток. Выпавший осадок отфильтровывают и переосаждают из ледяной уксусной кислоты водой, как описано выше.

В табл. 7 приведены данные анализа некоторых из синтезированных соединений.

Таблица 7

Результаты ЯМР ^{13}C анализа некоторых из синтезированных соединений (XV) и выход синтеза

Шифр вещества	Заместители	ЯМР ^{13}C , PPM	Выход, %
XVa	R ₁₋₅ = H	141,5 (C); 138,9 (C); 175,7 (C); 144,4 (C); 115,2 (CH); 121,7 (C); 116,2 (CH); 123,0 (CH); 126,5 (CH); 133,3 (CH); 121,5 (CH); 61,4 (CH ₂)	57±3
XVb	R _{1-3,5} =H, R ₄ =-COOH	141,5 (C); 138,9 (C); 129,5 (C); 175,7 (C); 144,4 (C); 117,5 (CH); 120,4 (CH); 121,7 (C); 116,2 (CH); 125,6 (CH); 122,9 (CH); 126,5 (CH); 133,3 (CH); 121,5 (CH); 166,4 (C); 61,4 (CH ₂)	52±10
XVc	R _{1,3,5} =H, R ₂ =-NO ₂	141,5 (C); 142,5 (C); 145, 0 (C); 144,4 (C); 112,9 (CH); 121,7 (C); 116,1 (CH); 121,7 (C); 116,2 (CH); 118,6 (CH); 126,5 (CH); 133,3 (CH); 121,5 (CH); 61,4 (CH ₂)	55±5
XVd	R _{1,3,5} =H, R _{2,4} =-CH ₃	141,5 (C); 141,7 (C); 136,4 (C); 122, 1 (C); 130,6 (C); 175,7 (C); 144,4 (C); 113,9 (CH); 121,7 (C); 123,7 (CH); 116,2 (CH); 126,5 (CH); 133,3 (CH); 121,5 (CH); 61,4 (CH ₂)	60±10
XVe	R _{1,3,5} =H, R _{2,4} =-Cl	141,5 (C); 141,7 (C); 136,4 (C); 122,1 (C); 130,6 (C); 150,7 (C); 163,5 (C); 154,7 (CH); 113,9 (CH); 123,7 (CH); 95,3 (CH)	70±10
XVf	R _{1,3,5} =H, R _{2,4} =-Br	141,5 (C); 143,3 (C); 140,2 (C); 112, 2 (C); 119,7 (C); 175,7 (C); 144,4 (C); 117,7 (CH); 121,7 (C); 129,5 (CH); 116,2 (CH); 126,5 (CH); 133,3 (CH); 121,5 (CH); 61,4 (CH ₂)	55±10
XVg	R _{1,3} =H, R _{2,4,5} =-CH ₃	148,1 (C); 138,7 (C); 135,6 (C); 175, 7 (C); 144,4 (C); 126,1 (C); 112,3 (CH ₃); 121,7 (C); 132,6 (CH); 116,2 (CH); 124,3 (CH); 126,5 (CH); 133,3 (CH); 121,5 (CH); 32,0 (CH ₃); 16,8 (CH ₃); 21,6 (CH ₃); 58,9 (CH ₂)	65±10
XVh	R _{1,2,4} =H, R ₃ =-F, R ₅ =-C ₂ H ₅	148,1 (C); 137,8 (C); 135,8 (C); 156, 54 (C); 175,7 (C); 144,4 (C); 102,4 (CH); 116,8 (CH); 121,7 (C); 116,2 (CH); 109,9 (CH); 126,5 (CH); 116,3 (CH); 126,5 (CH); 133,3 (CH); 121,5 (CH); 40,0 (CH ₂); 59,2 (CH ₂); 15,1 (CH ₃)	55±10
XVi	R _{1,4} =H, R ₃ =-I, R ₂ =-OH, R ₅ =-I	141,5 (C); 132,1 (C); 139,2 (C); 78, 9 (C); 175,7 (C); 160,6 (C); 144,4 (C); 125,7 (CH); 104,0 (CH); 121,7 (C); 116,2 (CH); 126,5 (CH); 116,2 (CH); 126,5 (CH); 133,3 (CH); 121,5 (CH); 59,9 (CH ₂)	50±10

Пример 8. Геропротекторное действие компонентов.

Основным геропротекторным эффектом активаторов имидазолиновых рецепторов является увеличение продолжительности жизни животных. Наиболее изученной моделью является модель выживаемости дрозофилл ввиду их небольшой продолжительности жизни. Линии *Drosophila melanogaster*, отселектированные на различия по репродуктивной функции.

Начиная с 1966 года была проведена селекция родственных линий дрозофилы по репродуктивной функции (половой активности самцов). Отбор сопровождали тесным инбридингом - индивидуальными скрещиваниями в каждом поколении полных братьев и сестер. В процессе селекции неоднократно получали с помощью возвратного отбора серию линий, отличающихся по селективируемым признакам (ВА-, НА-, НА+). Такой отбор привел к приобретению низкоактивными линиями комплекса генетически контролируемых изменений, важнейшие из которых затронули нейроэндокринную систему мух, что стало предметом специальных исследований). В линиях, заложенных из природной популяции "ЛР", вели отбор по эмбриональной смертности, сопровождаемый тесным инбридингом. В итоге были получены контрастные инбредные линии: с высокой (линия ВЭС) и низкой эмбриональной смертностью (линия НЭС). Параллельно поддерживали без отбора в массовых культурах выборку мух из природной популяции ЛР. Было установлено, что линии ВЭС и ЛР характеризуются трехкратными различиями в численности жизнеспособного потомства, не отличаясь при этом по плодовитости, определяемой по числу отложенных яиц за единицу времени. В линии ВЭС 81% яиц останавливаются в развитии уже на ранних стадиях онтогенеза, то есть этой линии свойственна высокая частота ранних доминантных леталей (РДЛ), причем она возрастает от 65% в первые сутки яйцекладки до 95% на четвертые. По показателю поздних доминантных леталей различий между изученными линиями выявлено не было. Проведенный генетический анализ показал, что частота и динамика возникновения РДЛ в линии ВЭС полностью определяется генотипом самки. Кроме того, было обнаружено, что в линии ВЭС к 86-му поколению направленной селекции возникла система сбалансированных летальных мутаций, создающая перманентную гетерозиготность на небольшом участке второй хромосомы.

Исходное количество имаго в течение первых шести часов после вылета подвергали эфирной наркотизации и размещали по индивидуальным стеклянным стаканчикам (от 5 до 10 виргинных самок и самцов в каждом). Культурам присваивали индивидуальные номера. В дальнейшем регулярно производили визуальный подсчет умерших особей отдельно в каждом стаканчике, без эфирной наркотизации, после чего оставшихся в живых мух переносили на свежую среду, сохраняя при этом порядковый номер стаканчика. Объем каждой когорты составлял от 100 до 500 особей. Рассчитывали следующие параметры: медиану кривой выживания - как МТ50 в уравнении кривой (далее МПЖ - медианная продолжительность жизни)

$$Y = \frac{100}{1 + 10^{((MT_{50} - X) \times HS)}}$$

где Y - процент живых особей когорты, X - возраст когорты, МТ50 и HS - параметры уравнения регрессии. Наклон кривой выживания - как HS - Hill Slope в том же уравнении (далее НКВЖ). Нетрудно заметить, что параметр МТ50 является близким аналогом средней продолжительности жизни. При этом его вычисляют методом наименьших квадратов -соответственно, он является стандартным коэффициентом регрессии, и такие коэффициенты можно сравнивать с помощью F-критерия Фишера.

Параметр HS - статистически оценивает наклон кривой, а значит, косвенно оценивает максимальную продолжительность жизни. Поскольку данная кривая при увеличении возраста когорты асимптотически стремится к нулю, мы также предлагаем оценивать точку на оси X, которой соответствует значение функции (доля живых особей), равное 0,1%. Этот возраст мы будем называть "ожидаемой максимальной продолжительностью жизни" (ОМПЖ). Коэффициенты детерминации регрессионной модели во всех случаях превышают 90%. В таблице ниже приведена МПЖ для исследованных соединений, которые вводили в корм насекомых путем распыления 1% раствора.

Таблица 8

Параметры кривых выживания в разных вариантах опыта для синтезированных бензимидазолов

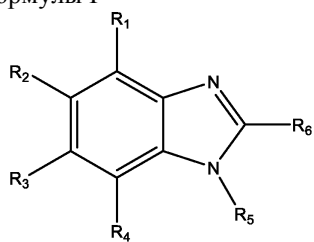
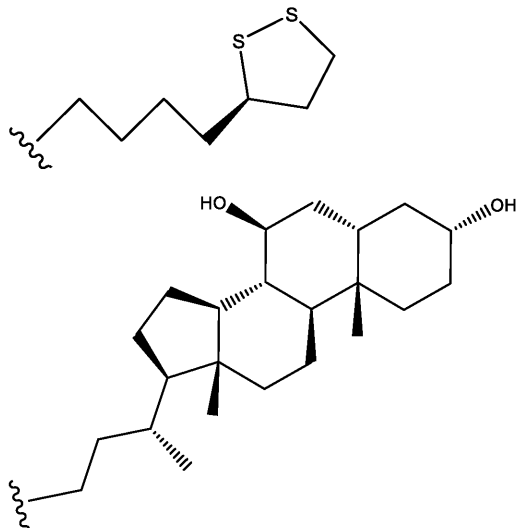
Вещество	Самки		Самцы	
	МПЖ (сутки)	ОМПЖ (сутки)	МПЖ (сутки)	ОМПЖ (сутки)
Контроль	26±2	30,0	21±1	23,0
IIIa	35±5		33±5	
IIIb	44±5		42±6	
IIIc	32±6		30±5	
IIId	37±5		39±6	
IIIe	38±5		36±5	
IIIf	32±5		30±5	
IIIg	30±5		30±5	
IIIh	52±5		57±5	
IIIi	42±6		42±6	
Va	40±5		44±6	
Vb	33±5		37±5	
Vc	37±5		35±5	
Vd	43±6		42±6	
Ve	40±5		38±5	
Vf	43±5		42±6	
Vg	44±6		40±6	
Vh	43±5		44±6	
Vi	32±5		31±5	
VIIa	37±5		34±5	
VIIb	38±5		33±5	

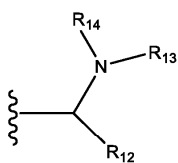
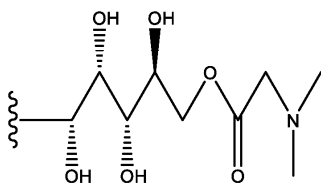
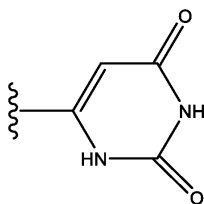
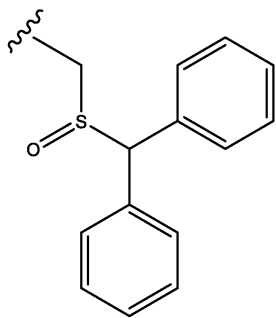
VIIc	35±5		38±5	
VIIId	33±5		37±5	
VIIe	30±5		33±5	
VIIIf	36±5		37±5	
VIIg	33±5		39±5	
VIIh	39±5		43±6	
VIIi	42±6		48±7	
IXa	54±8		59±8	
IXb	55±6		57±8	
IXc	34±5		42±5	
IXd	37±5		36±5	
IXe	35±5		38±5	
IXf	22±5		26±5	
IXg	43±6		44±6	
XIa	50±7		57±7	
XIb	43±6		44±6	
XIc	40±6		42±6	
XId	33±5		35±5	
XIe	36±5		38±5	
XIf	37±5		36±5	
XIg	35±5		39±5	
XIh	40±6		44±6	
XIi	47±6		48±7	
XIIIa	40±6		38±5	
XIIIb	35±5		35±5	
XIIIc	55±7		59±7	
XIIIId	44±6		45±6	
XIIIe	40±5		39±5	
XIIIIf	45±6		45±6	
XIIIg	32±5		33±5	
XIIIh	54±8		59±8	
XIIIi	43±6		45±6	
XVa	49±7		55±9	
XVb	47±6		48±7	
XVc	45±6		43±6	
XVd	49±8		48±7	
XVe	44±6		46±5	
XVf	40±5		42±6	
XVg	67±9		66±9	
XVh	55±8		54±8	
XVi	50±8		55±7	

Таким образом, практически все производные бензимидазолов значительно продлевали жизнь дрозофил, часто в 3-4 раза. Наиболее эффективными соединениями-геропротекторами следует выделить вещества: IIIh; IXa; IXb; XIa; XIIIh; XVa; XVg; XVh; XVi, которые продлевали жизнь дрозофил до 50 и более дней, тогда как в контроле этот показатель был 21-26 дней при ожидаемом значении 30 дней. Наиболее эффективным оказалось соединение XVg, которое продлевало продолжительность жизни дрозофил практически в 3 раза до 70 дней и представляло собой триметилпроизводное бензимидазолил акридонуксусной кислоты.

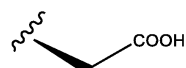
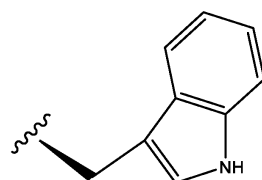
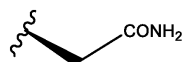
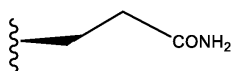
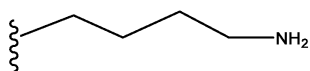
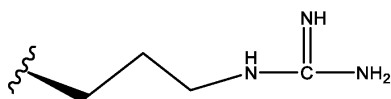
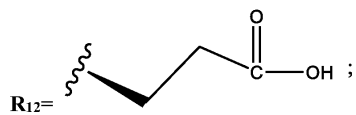
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производное бензимидазола формулы I

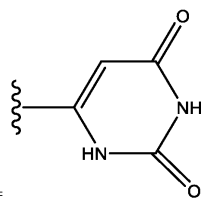
где $R_{1-4} = \text{H}$, $R_5 = \text{H}, -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5$, R_6 выбран из заместителей:



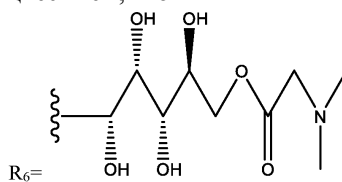
$R_{13,14} = -H$



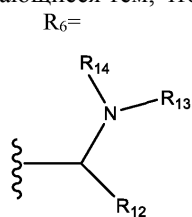
2. Производные по п.1, отличающиеся тем, что



3. Производные по п.1, отличающиеся тем, что

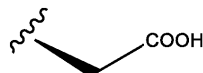
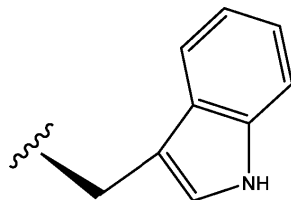
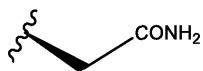
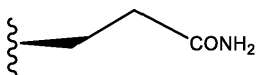
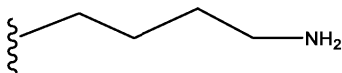
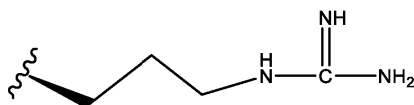
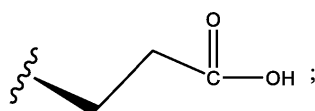


4. Производные по п.1, отличающиеся тем, что

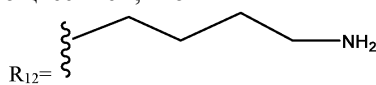


$R_{13,14} = -H$

$R_{12} =$



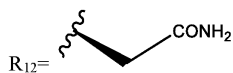
5. Производные по п.4, отличающиеся тем, что



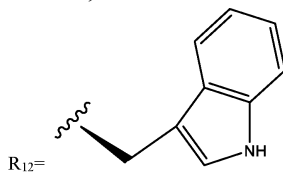
6. Производные по п.4, отличающиеся тем, что



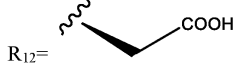
7. Производные по п.4, отличающиеся тем, что



8. Производные по п.4, отличающиеся тем, что



9. Производные по п.4, отличающиеся тем, что



10. Применение производных по пп. 1-9 в изготовлении лекарственных средств - геропротекторов.

