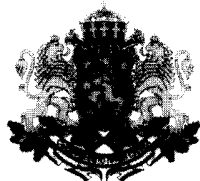


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 97314A

(51) C07D413/14 C07D513/04
C07D519/00 C07D487/04
C07D417/14 C07D498/04
C07D473/34 C07D471/04
A61K 31/415

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 97314 (22) Заявено на 15.01.1993 (24) Начало на действие на патента от:				(71) Заявител(и): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., , B- 2340 BEERSE, TURNHOUTSEWEG 30 (BE) ; (72) Изобретател(и): JANSSENS, FRANS E. , BEERSE (BE) ; SOMMEN, FRANCOIS M. , BEERSE (BE) ; DIERCKX, ANN C. , KASTERLEE (BE) ; COOYMANS, LUDWIG P. , BEERSE (BE) ; (74) Представител по индустриална собственост: Румяна Стефанова Слабова, 1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3	
Приоритетни данни				(86) № на PCT заявка: PCT/ EP91/0 / 1291, 09.07.1991 (87) № и дата на PCT публикация: 92/016 / 87, 06.02.1992	
(31) 554326	(32) 19.07.1990	(33)	US		
(41) Публикувана заявка в бюлетин № 1 24.01.1994 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:					
(62) Разделена заявка от рег. №					

(54) НОВИ ОКСАЗОЛИЛОВИ ПРОИЗВОДНИ

(57) 1. Съединение с формулафармацевтично приемливата му сол или стереохимичните му изомери, в която формула $A1=A2-A3=A4$ представлява бивалентен радикал с формула $-CH=CH-CH=CH-$ (a-1), $-N=CH-CH=CH-$ (a-2), $-C \equiv N-CH=CH-$ (a-3), $-CH=CH-N=CH-$ (a-4), $-CH=CH-CH=N-$ (a-5), $-N=CH-N=CH-$ (a-6) или $-CH=N-CH=N-$ (a-7); като един или дв водородни атома в изброените радикали от (a-1) до (a-7) могат, всеки един от тях, да бъдат заместени с хало, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, хидрокси или трифлуорметил; R представлява водород или C1-4 алкил; R1 - водород, C1-6 алкил или хидрокси C1-6 алкил; m има стойност 1 или 2; D представлява C1-4 алкандиол; B - NR₂, CH₂, O, S, SO или SO₂, където R₂ е водород или C1-4 алкил; n има стойност 0, 1 или 2; L представлява водород, C1-12 алкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 алкенил, възможно заместен с арил, C1-6 алкилкарбонил, C1-6 алкилоксикарбонил, арилкарбонил, арил C1-6 алкоксикарбонил или радикал с формула $-Alk-R3$ (b-1); $-Alk-Y-R4$ (b-2); $-Alk-Z1-C(=X)-Z2-R5$ (b-3) или $-CH2-CHON-CH2-O-R6$ (b-4), като R₃ представлява циано, арил или Het; R₄ е водород, арил, Het или C1-6 алкил, възможно заместен с арил или Het; R₅ - водород, арил, Het или C1-6 алкил, възможно заместен с арил или Het; R₆ е арил или нафталенил; Y е O, S, NR₇, като R₇ е водород, C1-6 алкил или C1-6 алкилкарбонил; Z₁ и Z₂ независимо един от друг са O, S, NR₈ или директна връзка, като R₈ е водородили C1-6 алкил, X

BG 97314A

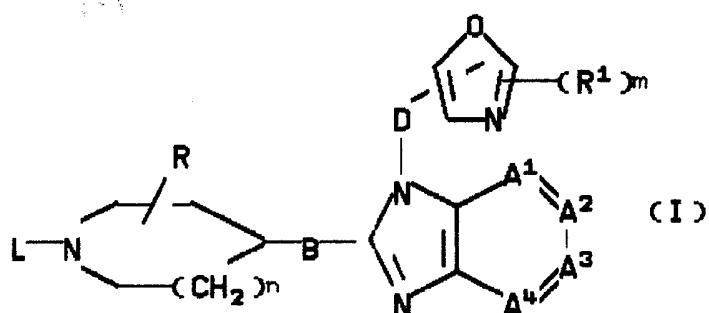
представлява O, S или NR₉, като R₉ е водород, C1-6 алкил или циано, като всеки Alk е независимо C1-6 алкандиил, всеки Het представлява: 1) възможно заместен пет-или шестчленен хетероциклен пръстен, съдържащ 1, 2, 3 или 4 хетероатома, избрани между кислород, сяра или азот, при условие, че в наличност са не повече от 2 кислородни и/или серни атома; 2) възможно заместен пет-или шестчленен хетероциклен пръстен, съдържащ 1 или 2 хетероатома, избрани между кислород, сяра или азот, кондензиран с възможно заместен пет- или шестчленен хетероциклен пръстен чрез два въглеродни атома или въглероден и един азотен атом

9 претенции , 0

НОВИ ОКСАЗОЛИЛОВИ ПРОИЗВОДНИ

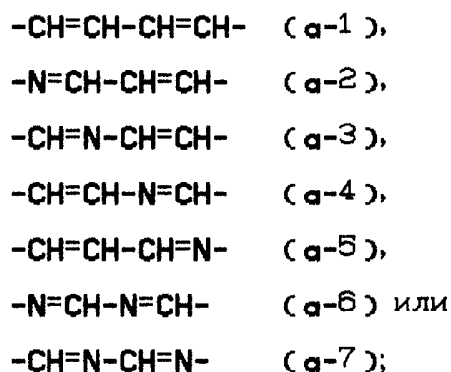
В [1 до 9] са описани бензимидазолони и имидазопиридинови заместени пиперидинови производни като антихистаминови и серотонични антагонисти.

Настоящото изобретение се отнася до нови оксазолилови производни с формула:



техните фармацевтично приемливи присъединителни соли и стереохимичните им изомери, където
 $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ представлява бивалентен

радикал с формула



където един или два водородни атома от въпросните радикали от (α-1) до (α-7) могат всеки от тях да бъдат заместени с хало, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси, хидроксид или трифлуорметил;

R представлява водород или C₁₋₄-алкил;

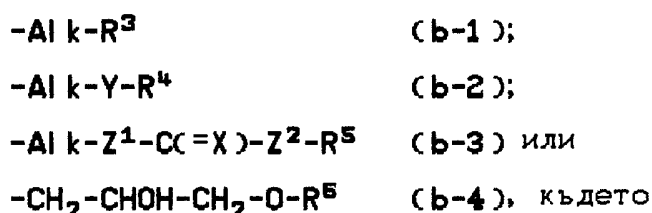
R¹ представлява водород, C₁₋₆-алкил или хидроксид C₁₋₆-алкил; m е 1 или 2;

D представлява C₁₋₄-алкандиол;

B представлява NR², CH₂, O, S, SO или SO₂, където R² е водород или C₁₋₄-алкил;

n е 0, 1 или 2;

L представлява водород; C₁₋₁₂-алкил; C₃₋₆-циклоалкил; C₃₋₆-алкенил, възможно заместен с арил; C₁₋₆-алкилкарбонил; C₁₋₆-алкилоксикарбонил; арилкарбонил; арил C₁₋₆-алкоксикарбонил; или радикал с формула:



R³ представлява циано, арил или Het;

R⁴ представлява водород, арил, Het или C₁₋₆-алкил, възможно заместен с арил или Het;

R⁵ представлява водород, арил, Het или C₁₋₆-алкил, възможно

заместен с арил или **Het**;

R⁶ представлява арил или нафталенил;

Y представлява **O**, **S**, **NR⁷**; като въпросният **R⁷** е водород, **C₁₋₆**алкил или **C₁₋₆**алкилкарбонил;

Z¹ и **Z²** са независимо един от друг **O**, **S**, **NR⁸** или директна връзка; като **R⁸** е водород или **C₁₋₆**алкил;

X представлява **O**, **S** или **NR⁹**; като **R⁹** е водород, **C₁₋₆**алкил или циано;

като всеки **Alk** е независимо **C₁₋₆**алкандиил;

всеки **Het** представлява:

(1) възможно заместен пет- или шестчленен хетероциклен пръстен, съдържащ 1, 2, 3 или 4 хетероатома подбрани между кислород, сяра или азот, при условие, че в наличност са не повече от 2 кислородни и/или серни атома;

(2) възможно заместен пет- или шестчленен хетероциклен пръстен, съдържащ 1 или 2 хетероатома подбрани между кислород, сяра или азот, кондензиран с възможно заместен пет- или шестчленен пръстен чрез два въглеродни атома или един въглероден и един азотен атом и, съдържащ в останалата част на кондензирания пръстен само въглеродни атоми; или

(3) възможно заместен пет- или шестчленен хетероциклен пръстен, съдържащ 1 или 2 хетероатома подбрани между кислород, сяра или азот, кондензиран с възможно заместен пет- или шестчленен хетероциклен пръстен чрез два въглеродни атома или един въглероден и един азотен атом и, съдържащ в останалата част на кондензирания пръстен 1 или 2 хетероатома подбрани между кислород, сяра или азот;

където **Het** е моноциклена пръстенна система, която може да бъде заместена с до 4 заместителя; и където **Het** представлява бициклена пръстенна система, която може да бъде заместена с

до 6 заместителя, като въпросните заместители се подбират между хало, amino, моно- и ди(C_1-6 алкил)амино, арил C_1-6 алкиламино, нитро, циано, аминокарбонил, C_1-6 алкил, C_1-6 алкилокси, C_1-6 алкилтио, C_1-6 алкилоксикарбонил, C_1-6 алкилокси C_1-6 алкил, C_1-6 алкилоксикарбонил C_1-6 алкил, хидрокси, меркапто, хидрокси C_1-6 алкил, C_1-6 алкилкарбонилокси, арил, арил C_1-6 алкил, карбоксил, C_1-6 алкиламинокарбониламино, ариламинокарбониламино, оксо или тио;

Всеки арил е фенил, възможно заместен с 1, 2 или 3 заместителя, всеки от тях независимо избран между хало, хидрокси, нитро, циано, трифлуорметил, C_1-6 алкил, C_1-6 алкилокси, C_1-6 алкилтио, меркапто, amino, моно- и ди(C_1-6 алкил)амино, карбоксил, C_1-6 алкилоксикарбонил и C_1-6 алкилкарбонил.

В съединенията с формула (I), където R^3, R^4, R^5 е Het, въпросният Het може да бъде частично или напълно наситен или ненаситен. Съединенията с формула (I), в които Het е частично наситен или ненаситен и е заместен с хидрокси, меркапто или amino, могат също така да съществуват в техните тавтомерни форми. Тези форми, въпреки че не са подробно описани по-горе се включват в сферата на настоящето изобретение.

В определенията, дадени по-горе хало е най-общо флуор, хлор, бром или йод; C_1-4 представлява прави и разклонени наситени въглеродородни радикали с 1 до 4 въглеродни атома като, например, метил, етил, пропил, 1-метилетил, бутил, 1,1-диметилетил, 1-метилпропил, 2-метилпропил; C_1-6 алкил представлява C_1-4 алкилови радикали, дефинирани по-горе и техни по-висши хомолози с 5 или 6 въглеродни атома;

C_{1-12} алкил представлява C_{1-4} алкилови радикали, дефинирани по-горе и техни по-висши хомолози с 5 до 12 въглеродни атома; C_{3-6} циклоалкил е най-общо циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклохексил; C_{3-6} алкенил представлява прави или разклонени въглеводородни радикали, съдържащи една двойна връзка и, имащи от 3 до 6 въглеродни атома като, например, 2-пропенил, 3-бутенил, 2-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 3-метил-2-бутенил и други подобни; и, когато C_{3-6} алкенилът е заместен при хетероатома, въглеродният атом от споменатия C_{3-6} алкенил, свързан със споменатия хетероатом е за предпочитане заместен; C_{1-4} алкандиил представлява прави или разклонени наситени въглеводородни радикали, имащи от 1 до 4 въглеродни атома като, например, метилен, 1,2-етандиил, 1,3-пропандиил, 1,4-бутандиил и техни разклонени изомери; C_{1-6} алкандиил представлява C_{1-4} алкандиилови радикали, дефинирани по-горе и техни по-висши хомолози, имащи 5 или 6 въглеродни атома като, например, 1,5-пентандиил, 1,6-хександиил и техни разклонени изомери.

Фармацевтично приемливите присъединителни соли, както е отбелязано по-горе, включват терапевтично активни нетоксични кисели присъединителни соли, които съединенията с формула (I) са способни да образуват. Споменатите соли могат удобно да се получат чрез третиране на основната форма на съединенията с формула (I) с подходящи киселини като неорганични киселини, например, халогеноводородна, например солна, бромоводородна и други подобни киселини; сярна киселина, азотна киселина, фосфорна киселина и други подобни; или органични киселини като, например, оцетна, пропанова, хидроксиоцетна, 2-хидроксипропанова, 2-оксопропанова, етандионова, пропандионова, бутандионова,

(Z)-2-бутендионова, (E)-2-бутендионова,
2-хидроксипутандионова, 2,3-дихидроксипутандионова,
2-хидрокси-1,2,3-пропантрикарбонова, метансулфонова,
етансулфонова, бензолсулфонова, 4-метилбензолсулфонова,
циклохексансулфаминова, 2-хидроксibenзоена, 4-амино-2-
хидроксibenзоена и други подобни киселини. Обратно, солите
могат да се превърнат в свободна основна форма чрез
третиране с алкална основа.

Съединенията с формула (I), които имат киселинни
свойства могат да бъдат превърнати по подобен начин в
съответните терапевтично активни, нетоксични основни
присъединителни соли. Примери за такива основни
присъединителни соли са, например, натриевите, калиевите,
калциевите соли, както и солите с фармацевтично приемливи
амини като, например, амоняк, алкиламини, бензатин,
N-метил-D-глюкамин, хидрабамин, аминокиселини, например
аргинин, лизин.

Терминът кисела присъединителна сол включва също така
хидратите и разтворимите присъединителни форми, които
съединенията с формула (I) са способни да образуват. Примери
за такива форми са, например, хидрати, алкохолати и други
подобни.

Съединенията съгласно настоящето изобретение могат да
имат няколко асиметрични въглеродни атоми в структурата си.
Всеки от тези хирални центрове може да се означава със
стереохимичните означения R и S.

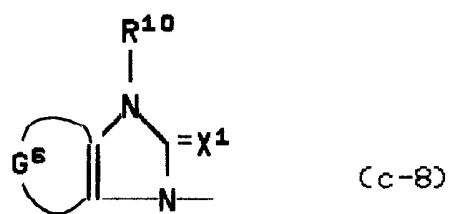
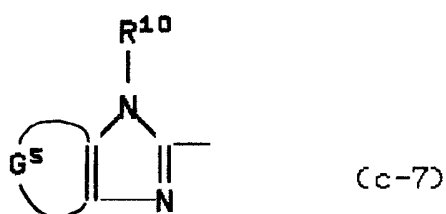
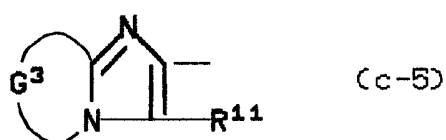
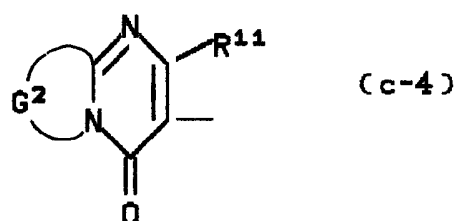
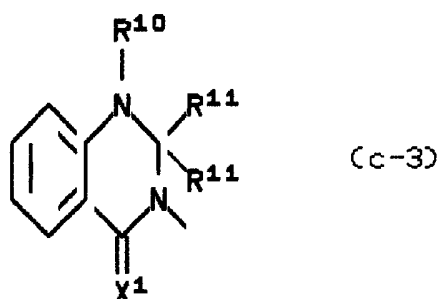
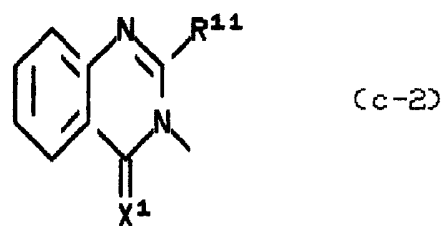
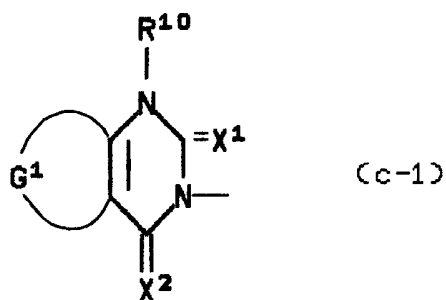
Чисти стереохимични изомерни форми на съединенията с
формула (I) могат да бъдат получени по известни на
специалистите методи. Диастереоизомерите могат да се
разделят чрез физични методи като селективна кристализация и

хроматографски техники, например противотоково разделяне, течна хроматография и други подобни; енантиомерите могат да се разделят един от друг съгласно известни на специалистите методи за разделяне, например чрез селективна кристализация на техните диастереомерни соли с хирални киселини. Чисти стереохимични изомерни форми могат също така да бъдат получени от съответните чисти стереохимични изомерни форми на подходящи изходни материали, в случай, че реакциите протичат стереоспецифично. За предпочитане е, ако се желае специфичен стереоизомер, споменатото съединение да се синтезира чрез стереоселективни методи за получаване. Тези методи се използват с предимство при енантиомерно чисти изходни материали. Стереохимичните изомерни форми на съединенията с формула (I) също се свличват в сферата на настоящето изобретение.

В частност, радикалът Het, дефиниран по-горе, може да бъде избран между пиридинил, възможно заместен с един или два заместителя, всеки независимо избран между хало, amino, моно- и ди(C₁₋₆алкил)амино, арилC₁₋₆алкиламино, нитро, циано, аминокарбонил C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆алкилоксикарбонил, хидрокси, C₁₋₆алкилкарбонилокси, арилC₁₋₆алкил и карбоксил; пиридинилоксид, възможно заместен с нитро; пиримидинил, възможно заместен с един или два заместителя, всеки независимо избран между хало, amino, C₁₋₆алкиламино, арилC₁₋₆алкиламино, хидрокси, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилтио и арилC₁₋₆алкил; пиридазинил, възможно заместен с C₁₋₆алкил или хало; пиразинил, възможно заместен с хало, amino или C₁₋₆алкил; тиенил, възможно заместен с хало или C₁₋₆алкил; фуранил, възможно заместен с хало или C₁₋₆алкил; пиролил, възможно заместен с C₁₋₆алкил;

тиазолил, възможно заместен с C_1-6 алкил,
 C_1-6 алкилоксикарбонил, арил или арил C_1-6 алкил; имидазолил,
 възможно заместен с един или два заместителя, всеки
 независимо избран между C_1-6 алкил, арил C_1-6 алкил и нитро;
 тетразолил, възможно заместен с C_1-6 алкил;
 1,3,4-тиадиазолил, възможно заместен с C_1-6 алкил или amino;
 5,6-дихидро-4H-1,3-тиазин-2-ил, възможно заместен с
 C_1-6 алкил; 4,5-дихидротиазолил, възможно заместен с
 C_1-6 алкил; оксазолил, възможно заместен с C_1-6 алкил;
 4,5-дихидро-5-оксо-1H-тетразолил, възможно заместен с
 C_1-6 алкил; 1,4-дихидро-2,4-диоксо-3(2H)-пиримидинил,
 възможно заместен с C_1-6 алкил; 1,4-дихидро-4-оксопиримидинил,
 3,4-дихидро-4-оксопиримидинил или 4,5-дихидро-4-
 оксопиримидинил, споменатите радикали възможно заместени с
 до 3 заместителя, избрани между C_1-6 алкил, amino,
 C_1-6 алкиламинокарбониламино, ариламинокарбониламино,
 арил C_1-6 алкиламино и C_1-6 алкиламино; 2,3-дихидро-3-
 оксопиридазинил, възможно заместен с C_1-4 алкил; 2-(амино-
 или C_1-4 алкиламино)-3,4-дихидро-3,6-диметил-4-оксопиримидин-
 -5-ил; 2-оксо-3-оксазолидинил; пиролидинил; пиперидинил;
 морфолинил; тиоморфолинил; диоксанил, възможно заместен с
 C_1-6 алкил; индолил, възможно заместен с хидрокси или
 C_1-6 алкил; хинолинил, възможно заместен с хидрокси или
 C_1-6 алкил; хиназолинил, възможно заместен с хидрокси или
 C_1-6 алкил; хиноксалинил, възможно заместен с C_1-6 алкил;
 фталазинил, възможно заместен с хало; 1,3-диоксо-1H-
 изоиндол-2(3H)-ил; 2,3-дихидро-3-оксо-4H-бензоксазинил и
 2,3-дихидро-1,4-бензодиоксинил, и двата възможно заместени с
 C_1-6 алкил или хало; 2-оксо-2H-1-бензопиранил и 4-оксо-4H-
 1-бензопиранил, и двата възможно заместени с C_1-6 алкил;

3,7-дихидро-1,3-диметил-2,6-диоксо-1H-пурин-7-ил, възможно заместен с C_{1-6} алкил; 6-пуринил, и бицикълън хетероцикличен радикал с формула



където

X^1 и X^2 независимо един от друг са O или S;

всеки R^{10} независимо е водород, C_{1-6} алкил, арил C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси C_{1-6} алкил, хидрокси C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил-оксикарбонил;

всеки R^{11} независимо е водород, C_1-6 алкил, хидрокси, меркапто, C_1-6 алкилокси, C_1-6 алкилтио, хало или C_1-6 алкил-оксикарбонил C_1-6 алкил;

G^1 е $-CH=CH-CH=CH-$; $-S-CH=CH-$ или $-N=CH-NH-$;

G^2 е $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_4-$, $-S-(CH_2)_3-$, $-S-CH=CH-$, $-CH=CH-O-$, $-NH-(CH_2)_2-$, $-NH-(CH_2)_3-$, $-NH-CH=CH-$, $-NH-N=CH-CH_2-$, $-NH-CH=N$ или $-NH-N=CH-$;

G^3 е $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$, $-S-(CH_2)_3-$, $-S-CH=CH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-CH=CH-N=CH-$, $-CH=CH-CH=N-$, $-N=CH-N=CH-$ или $-CH=N-CH=N-$;

G^4 е $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-CH=CH-N=CH-$, $-CH=CH-CH=N-$, $-N=CH-N=CH-$ или $-CH=N-CH=N-$;

G^5 е $-CH=CH-CH=CH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-CH=CH-N=CH-$, $-CH=CH-CH=N-$, $-N=CH-N=CH-$ или $-CH=N-CH=N-$;

G^6 е $-CH=CH-CH=CH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-CH=CH-N=CH-$, $-CH=CH-CH=N-$, $-N=CH-N=CH-$ или $-CH=N-CH=N-$;

където един или два водородни атома в бензолната част на радикалите с формула (с-2) или (с-3) или един или два водородни атома в споменатите радикали G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 или G^6 може да се замени с C_1-6 алкил, C_1-6 алкилтио, C_1-6 алкилокси или хало, когато са свързани с въглероден атом; или с C_1-6 алкил, C_1-6 алкилоксикарбонил или арил C_1-6 алкил, когато са свързани с азотен атом; и арил, както е дефиниран по-горе.

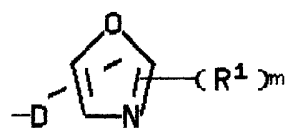
Арилът, както се използва в определенията за R^3 , R^4 и R^5 , в частност е фенил, възможно заместен с хало, C_1-6 алкил, хидрокси или C_1-6 алкилокси; арилът, както се използва в определението за R^6 в частност е фенил, възможно заместен с хало.

Специфични съединения са тези съединения с формула (I), в която R представлява водород; m е 1; и R¹ представлява водород или C₁₋₆-алкил.

Специфична подгрупа сред съединенията с формула (I) включва тези съединения с формула (I), в която -A¹=A²-A³=A⁴- е бивалентен радикал с формула (a-1) или (a-2); друга специфична подгрупа между съединенията с формула (I) включва тези съединения с формула (I), в която -A¹=A²-A³=A⁴- е бивалентен радикал с формула (a-3) през (a-5); където един или два водородни атома в споменатите радикали (a-1) до (a-5) могат независимо един от друг да бъдат заменени с C₁₋₆-алкилокси или хидрокси.

По-специфични съединения са тези съединения от коя да е от предишните групи или подгрупи, в които B е NR², O или CH₂; и/или L е водород, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкилкарбонил, C₁₋₆-алкилоксикарбонил, или радикал с формула (b-1), (b-2), (b-3) или (b-4).

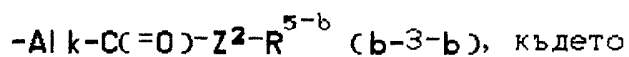
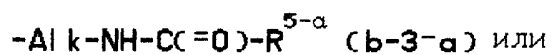
Още по-специфични съединения са тези по-специфични съединения с формула (I), където B е NH или CH₂; и/или n е 1 или 2; и/или частта



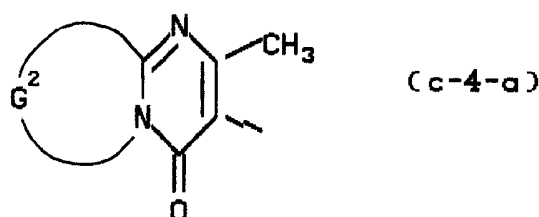
е (2- или 4-C₁₋₄-алкил-1,3-оксазол-5-ил) C₁₋₄-алкил; (2- или 5-C₁₋₄-алкил-1,3-оксазол-4-ил) C₁₋₄-алкил; (4- или 5-C₁₋₄-алкил-1,3-оксазол-2-ил) C₁₋₄-алкил, 1,3-оксазол-2-ил; 1,3-оксазол-4-ил; 1,3-оксазол-5-ил; (2- или 4-хидроксиметил-1,3-оксазол-5-ил) C₁₋₄-алкил; (2- или 5-хидроксиметил-1,3-оксазол-4-ил) C₁₋₄-алкил; (4- или 5-хидроксиметил-1,3-оксазол-2-ил) C₁₋₄-алкил;

(2,4-ди(C₁₋₄алкил)-1,3-оксазол-5-ил)C₁₋₄алкил;
 (2,5-ди(C₁₋₄алкил)-1,3-оксазол-4-ил)C₁₋₄алкил или
 (4,5-ди(C₁₋₄алкил)-1,3-оксазол-2-ил)C₁₋₄алкил.

Интересни съединения съгласно настоящето изобретение са тези съединения с формула (I), в които -A¹=A²-A³=A⁴- представлява бивалентен радикал с формула -CH=CH-CH=CH- (a-1) или -N=CH-CH=CH- (a-2), в която един водороден атом в споменатия радикал (a-1) може да бъде заменен с хало, C₁₋₆алкилокси или хидрокси; R представлява водород или метил; R¹ представлява водород, метил или хидроксиметил; m е 1 или 2; D представлява CH₂; B представлява NH, NCH₃, CH₂, O, S или SO; n е 0, 1 или 2; L е водород, C₁₋₄алкил, хидроксиC₁₋₄алкил, пропенил, 3-фенилпропенил или радикал с формула

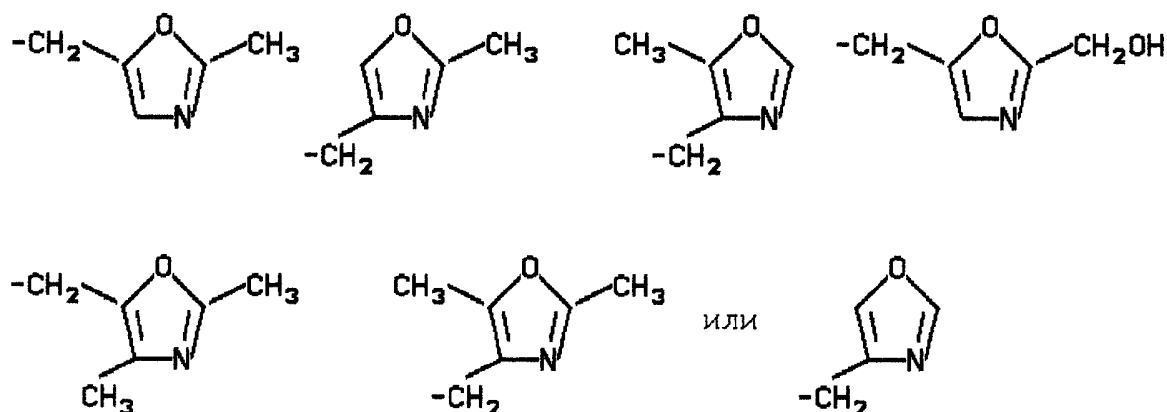


всеки Alk е независимо един от друг C₁₋₄алкандиил; R³ представлява фенил, хидроксифенил, C₁₋₄алкилоксифенил, 3,4,5-триметоксифенил, пиридинил, тиенил, 2-метил-5-оксазолил, 4,5-дихидро-4-етил-5-оксо-1H-тетразолил, 2,3-дихидро-6-метил-3-оксопиридазинил, 2-оксо-3-оксазолидинил, 2-оксо-2H-1-бензопиранил, 3,7-дихидро-1,3-диметил-2,6-диоксо-1H-пурин-7-ил, 2,3-дихидро-2-оксо-1-бензимидазолил, 2-(амино-или метиламино)-3,4-дихидро-3,6-диметил-4-оксо-5-пиримидинил, или радикал с формула:

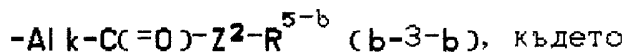
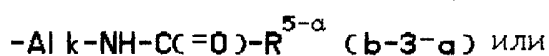


в която G^2 представлява $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{N}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$; Y представлява NH , S или O ; R^4 представлява водород, C_1-4 алкил, халофенил, пиридинил, халопиридинил, пиримидинил, 1,4-дихидро-2,4-диоксо-3(2H)-пиримидинил, 1,4-дихидро-4-оксопиримидинил; 2-амино-1,3,4-тиадиазолил, пиридазинил, халопиризадинил, 1-метилимидазолил, тиазолил, 6-пуридил или имидазо[4,5-c]пиридинил. Z^1 и Z^2 независимо един от друг са O , NH или директна връзка; X представлява O или S ; R^5 представлява водород, C_1-4 алкил, аминифенил, C_1-4 алкилфенил, пиридинил, аминопиридинил, аминопиразинил, 1-метилпиролил, фуранил или 1-метилиндолил; и R^6 представлява фенил.

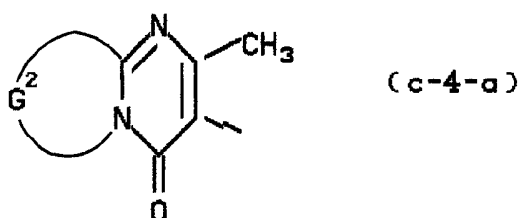
Особено интересни съединения са тези интересни съединения, където $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ представлява бивалентен радикал с формула $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ($\alpha-1$) или $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ($\alpha-2$), R представлява водород; оксазолиловата част има формула



B представлява NH , S или CH_2 ; n е 1; L е водород, C_1 - C_4 алкил, хидрокси C_1 - C_4 алкил, пропенил, 3-фенилпропенил или радикал с формула



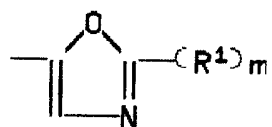
всеки Alk е независимо един от друг C_1 - C_3 алкандиил; R^3 представлява фенил, 4-метоксифенил, 4-хидроксифенил, пиридинил, тиенил, 4,5-дихидро-4-етил-5-оксо-1H-тетразолил, 2-оксо-2H-1-бензопиранил, 2-(амино-или метиламино)-3,4-дихидро-3,6-диметил-4-оксо-5-пиримидинил, 6-пиринил или радикал с формула:



в която G^2 представлява $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$,

-S-(CH₂)₃-, -S-CH=CH-, или -N(CH₃)-N=C(CH₃)-CH₂-; Y представлява NH, или O; R⁴ представлява пиримидинил, 5-амино-1,3,4-тиадиазолил, пиридазинил, имидазо[4,5-c]пиридинил или 1,4-дихидро-4-оксо-2-пиримидинил; R^{5-a} представлява аминопиразинил или фуранил; Z² представлява O; и R^{5-b} е водород.

Предпочитани съединения са някои съединения с по-горе споменатите групи, в които -A¹=A²-A³=A⁴- представлява бивалентен радикал с формула -CH=CH-CH=CH- (a-1) или -N=CH-CH=CH- (a-2); където един или два водородни атома от споменатите радикали (a-1) или (a-2) могат независимо един от друг да бъдат заместени с хало, C₁₋₆алкилокси или хидрокси; D е CH₂; и оксазолиловият радикал свързан с D да има формула



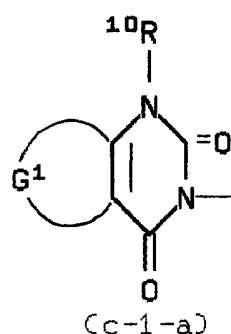
; и/или L е водород; C₁₋₆алкил; радикал с формула (b-1), в която R³ е арил или Het; радикал с формула (b-2), в която Y е NH или O и R⁴ е арил или Het; или радикал с формула -Alk-NH-CO-Het (b-3-a); в която всеки Het е пиридинил, възможно заместен с amino или C₁₋₆алкил; пиримидинил, възможно заместен с amino или C₁₋₆алкил; пиразинил, възможно заместен с amino; тиенил; фуранил; тиазолил; възможно заместен с C₁₋₆алкил; имидазолил, възможно заместен с C₁₋₆алкил; тетразолил, възможно заместен с C₁₋₆алкил; 1,3,4-тиадиазолил, възможно заместен с C₁₋₆алкил или amino; оксазолил, възможно заместен с C₁₋₆алкил; 4,5-дихидро-5-оксо-1H-тетразолил, възможно заместен с C₁₋₆алкил; 1,4-дихидро-2,4-диоксо-3(2H)-пиримидинил; 3,4-дихидро-4-оксопиримидинил, възможно заместен с до 3 заместителя подбрани между C₁₋₆алкил, amino

заместен с C_1-6 алкил; фталазинил; 2-оксо-2H-1-бензопиранил; 3,7-дихидро-1,3-диметил-2,6-диоксо-1H-пурин-7-ил, възможно заместен с C_1-6 алкил; 6-пуринил, или бициклен хетероциклически радикал с формула (с-1) до (с-8), дефинирани по-горе, в които R^{10} и R^{11} независимо един от друг са водород или C_1-6 алкил и радикалите (с-2) и (с-3), X^1 е O, и;

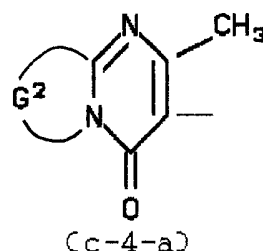
всеки арил е незаместен фенил; фенил, заместен с 1 или 2 заместителя, всеки независимо избран между хало, хидрокси, нитро, циано, трифлуорметил, C_1-6 алкил и C_1-6 алкилокси; и по-нататък възможно заместен с трети заместител, избран между хало, C_1-6 алкил или C_1-6 алкилокси.

По-предпочитани съединения са онези предпочитани съединения, в които L е водород или C_1-3 алкил.

Още по-предпочитани съединения са онези предпочитани съединения, в които L е радикал с формула $-Alk-R^3(b-1)$, в която R^3 е 4-метоксифенил; 4-хидроксифенил; тиенил; тиазолил, възможно заместен с C_1-6 алкил; оксазолил; 4,5-дихидро-1H-тетразолил, възможно заместен с C_1-6 алкил; 2,3-дихидро-2-оксобензимидазол-1-ил; 1,4-дихидро-2,4-диоксо-3(2H)-пиримидинил; тиенил; 2-оксо-2H-1-бензопиранил или R^3 е радикал с формула



или

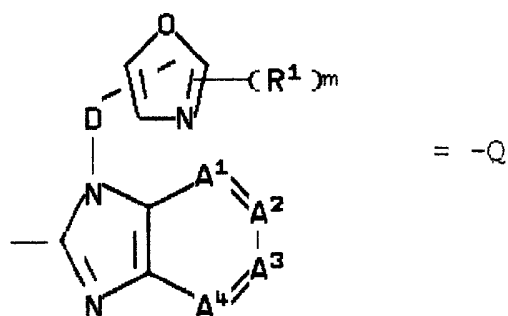


в която G^1 , G^2 и R^{10} са дефинирани по-горе.

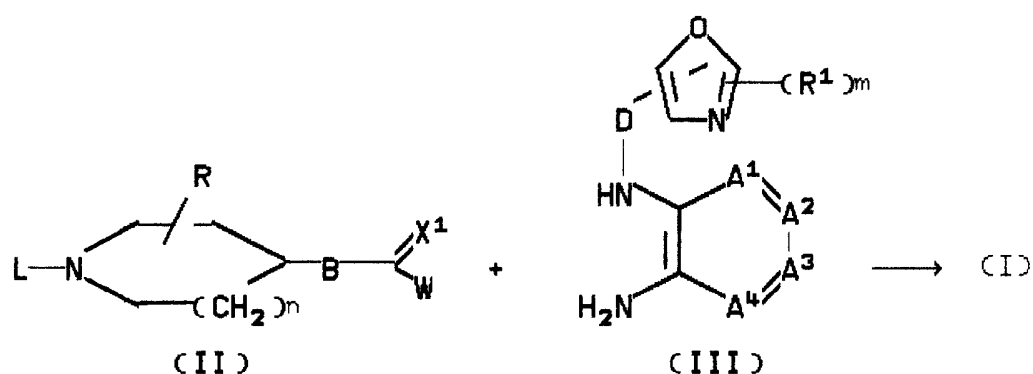
Още по-предпочитани съединения са онези предпочитани съединения, в които L е радикал с формула $-Alk-Y-R^4$ (b-2), в която Y е NH или O и R^4 е тиазолил, пиридинил, 1,3,4-тиадиазолил, възможно заместен с C_{1-6} алкил или amino, пиримидинил, възможно заместен с amino, 6-пуринил, 3,4-дихидро-4-оксо-пиримидинил, фталазинил или 3H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил.

Най-предпочитаното съединение е 1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-N-(1-метил-4-пиперидинил)-1H-бензимидазол-2-амин, неговите солвати и фармацевтично приемливи присъединителни соли.

За да се опрости структурното представяне на някои от съединенията и междинните съединения в следващите методи за получаване, частта, съдържаща имидазолна група свързана с бензолния, пиридиновия или пиримидиновия пръстен, по-нататък ще бъде представяна със символа Q.



Съединенията с формула (I) могат най-общо да бъдат получени при взаимодействие на междинно съединение с формула (II) с подходящо заместен диамин с формула (III).

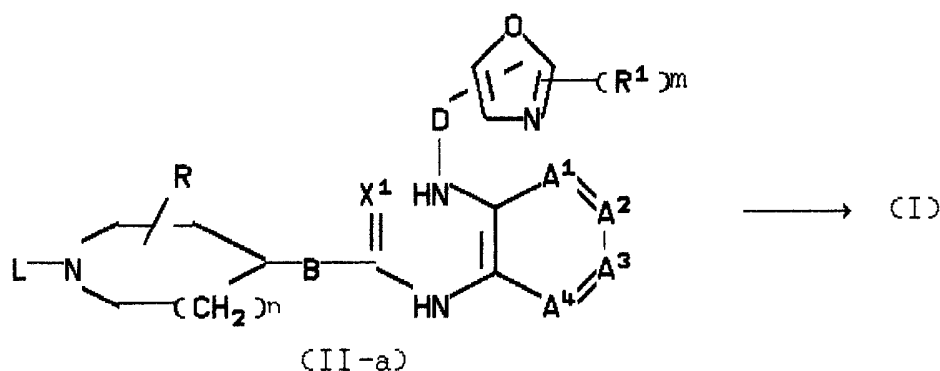


В тази и следващите реакционни схеми W представлява подходяща реакционнспособна напускаща група като, например, хало, например хлор, бром или йод; $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ алкилокси; $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ алкилтио, арилокси или арилтио; и X^1 означава O, S или NH.

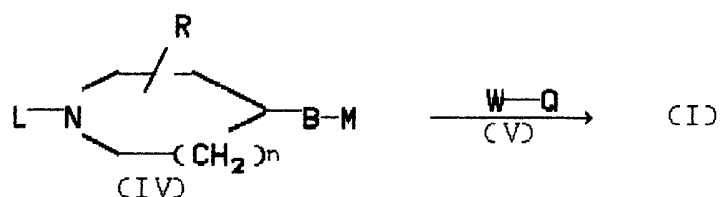
Производните с формула (II), в която B е CH_2 и W е хало могат да се получат *in situ*, например, чрез халогениране на съответната карбонова киселина с тионилхлорид, фосфорен трихлорид, фосфорилхлорид, полифосфорна киселина и други подобни реагенти. Взаимодействието на (II) и (III) може да се проведе в подходящ инертен спрямо реакцията разтворител като, например, въглеродород, например бензол, хексан и други; етер, например, 1,1'-оксибисетан, тетраhydroфуран и други; кетон, например, 2-пропанон, 2-бутанон и други; алкохол, например, метанол, етанол, 2-пропанол, 1-бутанол и други; халогениран въглеродород, например трихлорметан, дихлорметан и други; органична киселина, например, оцетна, пропанова и други; диполярен апротен разтворител, например, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и други; или смес от такива разтворители. В зависимост от природата на разтворителя и W, може да бъде подходящо към реакционната

смес да се прибави база, обикновено използвана от специалистите за провеждане на реакциите на N-алкилиране и/или йодна сол като йодид на алкален метал. Скоростта на реакцията може да се увеличи при повишаване на температурата и разбъркване.

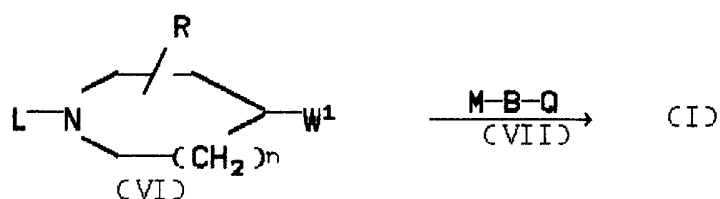
В някои случаи взаимодействието на (II) с (III) може най-напред да доведе до получаване на междинно съединение с формула (II-a), което след това да се циклизира до желаното съединение с формула (I), или *in situ*, или, ако се желае, след изолиране и пречистване.



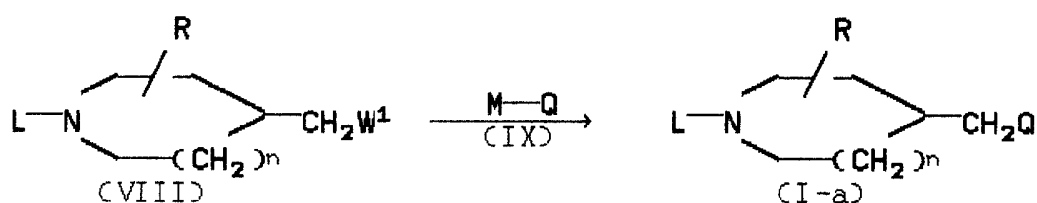
Съединенията с формула (I) могат също така да бъдат получени чрез взаимодействие на междинно съединение с формула (IV) с междинно съединение с формула (V) по известна на специалистите реакция на заместване. В (IV) и по-нататък в описанието, M е водород, когато B е различно от CH_2 , или M представлява алкален или алкалоземен метал като, например, литий или магнезий, когато B представлява CH_2 .

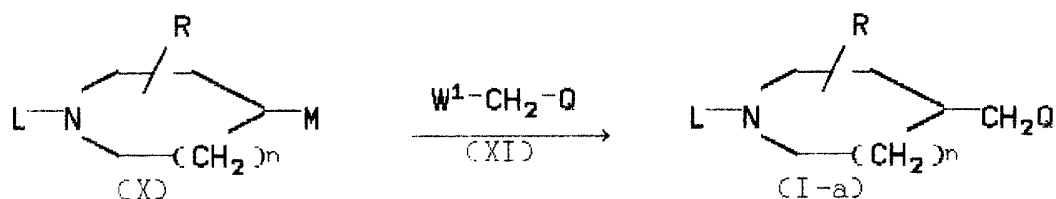


По подобен начин, съединенията с формула (I) могат също да бъдат получени при взаимодействие на междинно съединение с формула (VI) с междинно съединение с формула (VII), в която значенията на М са дадени по-горе. Във формула (VI) и по-нататък в описанието W^1 представлява подходяща напускаща група като, например хало, например хлор, бром и други; или сулфонилокси като, например, метансулфонилокси, 4-метилбензолсулфонилокси и други.



Съединенията с формула (I), в която В е $-\text{CH}_2-$, и споменатите съединения представени с формула (I-a), могат също така да бъдат получени при взаимодействие на междинно съединение с формула (VIII) с междинно съединение с формула (IX), или пък, при взаимодействие на междинно съединение с формула (X) с междинно съединение с формула (XI).

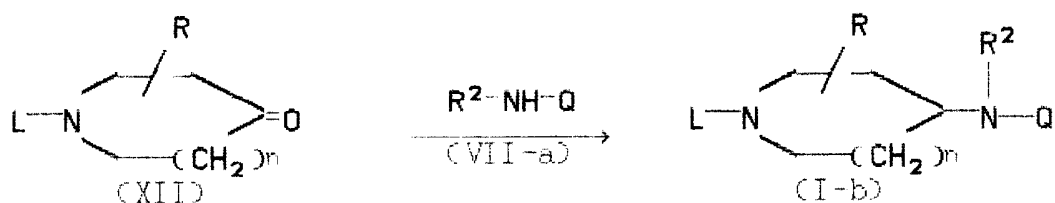




Взаимодействията на (IV), (VI), (VIII) и (X) респективно с (V), (VII), (IX) и (XI) могат успешно да бъдат проведени в подходящ инертен спрямо реакциите разтворител като, например, ароматен въглеродород, например бензол, метилбензол и други; етер, например 1,4-диоксан, 1,1'-оксибисетан, тетраhydroфуран и други; халогениран въглеродород, например трихлорметан и други; N,N-диметилформамид; N,N-диметилацетамид; нитробензол; диметилсулфоксид; 1-метил-2-пиридин и други; и, когато М е водород, споменатият разтворител може също така да бъде $\text{C}_1\text{-C}_6$ алканол, например, метанол, етанол, 1-бутанол и други; кетон, например, 2-пропанон, 4-метил-2-пентанон и други. В някои случаи, Когато В е хетероатом, подходящо е да се прибави подходяща база като, например, карбонат на алкален метал или въглена киселина, например, натриев карбонат, кисел натриев карбонат и други; натриев хидрид; или органична база като, например, N,N-диетилетанамин или N-(1-метилетил)-2-пропанамин и/или иодид, за предпочитане иодид на алкален метал. Повишените температури и разбъркването могат да ускорят реакцията. Възможен начин за взаимодействие на междинно съединение с формула (IV), в която -В-М представлява NH_2 с реагенти с формула (V) включва разбъркване и подгръване на реагентите в присъствие на мед в инертен спрямо реакцията разтворител като описаните по-горе.

в частност биполярен апротен разтворител, например N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и други.

Съединенията с формула (I), в която **B** е $-\text{NR}^2-$, като споменатите съединения са представени с формула (I-b), могат също така да бъдат получени при взаимодействие на междинно съединение с формула (XII) с междинно съединение с формула (VII-a), в която **B-M** представлява радикал $-\text{NH}^2-\text{H}$, като споменатите междинни съединения са представени с формула (VII-a), съгласно известни на специалистите методи за редукционно N-алкилиране.



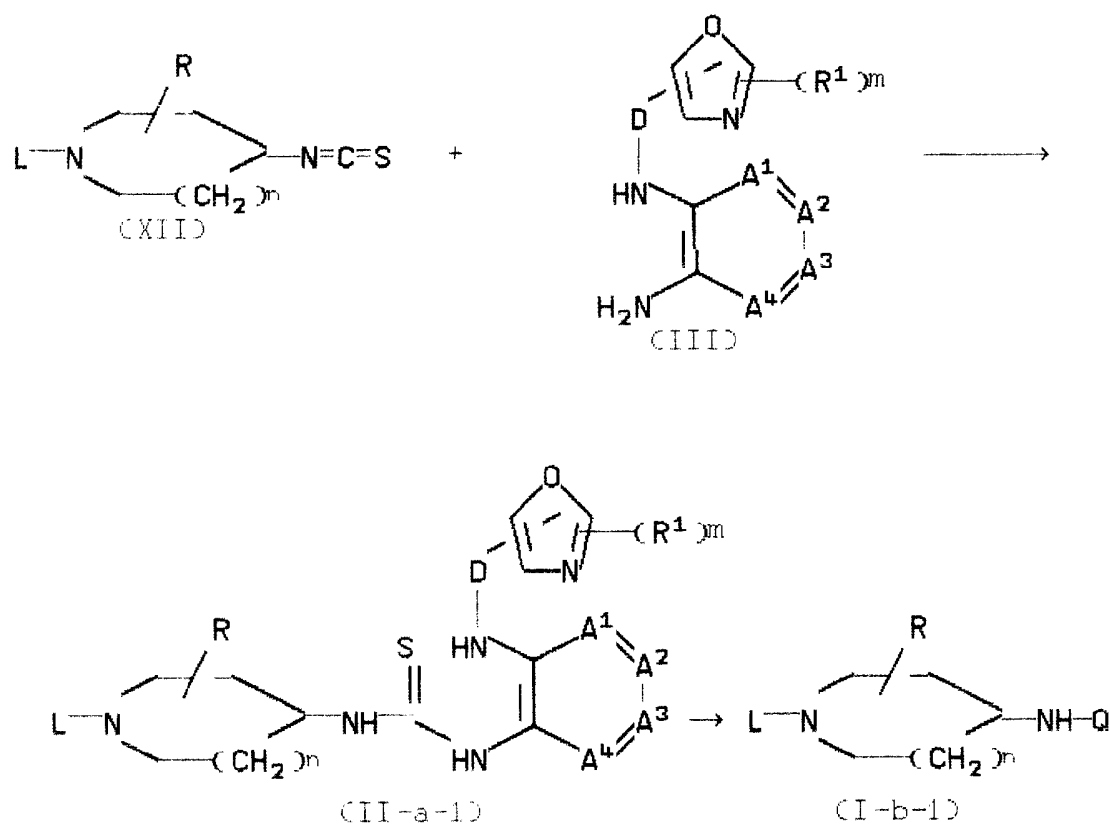
Взаимодействието на (XII) със (VII-a) може удобно да бъде проведено чрез разбъркване на реагентите в подходящ инертен спрямо реакцията разтворител с подходящ редуктор. За предпочитане е, кетонът с формула (XII) най-напред да реагира с междинно съединение с формула (VII-a) като се образува енамин, който може да се изолира и да се пречисти и след това да се редуцира споменатият енамин. Подходящи разтворители са, например, вода; **C₁₋₆** алканоли, например, метанол, етанол, 2-пропанол и други; етери, например 1,4-диоксан и други; халогенирани въглеводороди, например трихлорметан и други; диполярни апротни разтворители, например, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсулфоксид и други; или смес на тези разтворители. Подходящи редуктори са, например, метални или комплексни

метални хидриди, например, натриев борхидрид, натриев цианборхидрид, литиево-алуминиев хидрид и други. Възможно е, като редуктор да се използва и водородът в присъствие на подходящ катализатор като, например, паладий върху въглен, платина върху въглен и други. За да се предотврати по-нататъшно нежелано хидриране на различни функционални групи в реагентите и реакционните продукти, към реакционната смес се добавя подходяща катализаторна отрова като, например, тиофен и други.

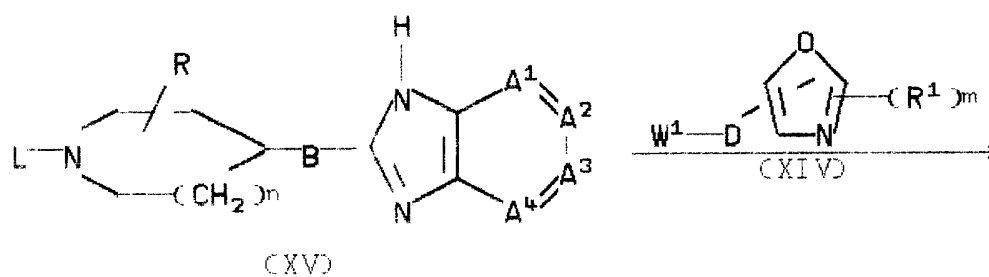
Съединенията с формула (I-b), в която R^2 е H, като споменатите съединения са представени с формула (I-b-1), могат също така да бъдат получени при реакция на циклодесулфуриране на подходящ тиокарбамид с формула (II-a), в която X^1 е S като споменатият тиокарбамид е представен с формула (II-a-1), които може да се получи *in situ* чрез кондензиране на изотиоцианат с формула (XIII) с диамин с формула (III).

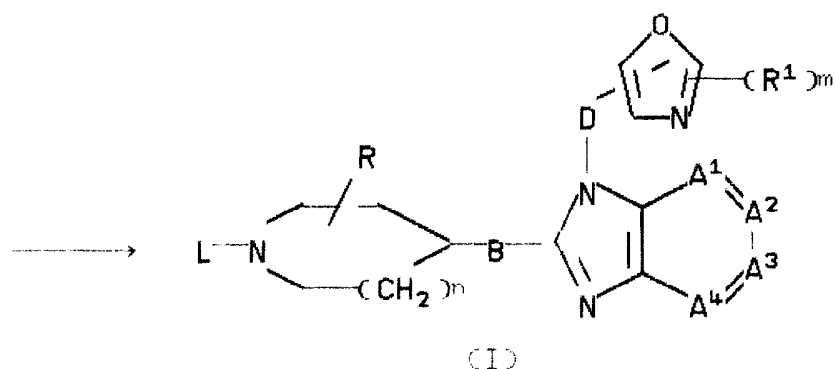
Споменатата реакция на циклодесулфуриране може да бъде проведена при взаимодействие на (II-a-1) с подходящ алкилхалогенид, за предпочитане иодметан, в подходящ инертен спрямо реакцията органичен разтворител като C_{1-6} алканол, например, метанол, етанол, 2-пропанол и други. Или пък, споменатата реакция на циклодесулфуриране може също така да бъде проведена при взаимодействие на (II-a-1) с подходящ метален окис или метална сол като, например, Hg(II) или Pb(II) окис или сол, например, HgO, $HgCl_2$, $Hg(OAc)_2$, PbO или $Pb(OAc)_2$ в подходящ разтворител по известни на специалистите методи. В някои случаи е подходящо към реакционната смес да се добави малко количество сяра. Като циклодесулфуриращи агенти могат също така да се използват метандииниди,

по-специално дициклохексилкарбодиимид.



Съединенията с формула (I) могат също така да бъдат получени чрез N-алкилиране на междинно съединение с формула (XV) с подходящ алкилиращ агент с формула (XIV).



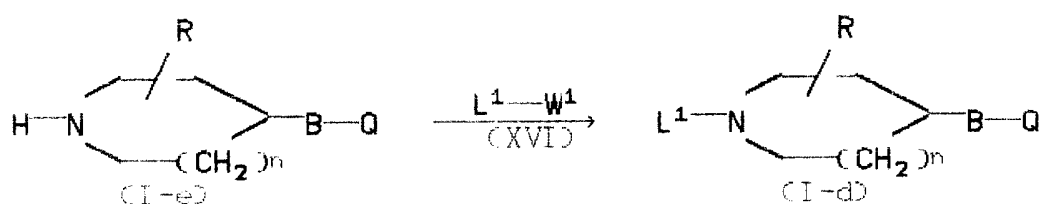


Споменатата реакция на N-алкилиране може успешно да се проведе в инертен спрямо реакцията разтворител като, например, вода; ароматен въглеводород, например бензол, метилбензол, диметилбензол и други; алканол, например метанол, етанол, 1-бутанол и други; кетон, например 2-пропанон, 4-метил-2-пентанон и други; етер, например тетраhydroфуран, 1,4-диоксан, 1,1'-оксибисетан и други; биполярен апротен разтворител, например N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсулфоксид, нитробензол, 1-метил-2-пирролидион и други; или смес на такива разтворители. Прибавянето на подходяща база като, например, карбонат на алкален или алкалоземен метал, въглена киселина, алкоксид, хидрид, хидроокис или окис, например, натриев карбонат, кисел натриев карбонат, калиев карбонат, натриев метоксид, натриев етоксид, трет. калиев бutoксид, натриев хидрид, натриев амид, натриев хидроокис, калциев карбонат, калциев хидроокис, калциев окис и други; или органична база като, например, амин, например N,N-диетилетанамин, N-(1-метилетил)-2-пропанамин, 4-етилморфолин, пиридин и други, води до свързване на киселината, която се отделя през време на реакцията. В някои случаи е подходящо прибавянето на йодна сол, за предпочитане йодид на алкален метал.

Повишените температури и разбъркването могат да ускорят реакцията. Споменатото N-алкилиране може успешно да се проведе и в инертна атмосфера като, например, аргон без следи от кислород или азот.

Възможно е също така, споменатото N-алкилиране да се проведе при известни на специалистите условия на реакцията на каталитичен фазов преход. Споменатите условия включват разбъркване на реагентите с подходяща база и по възможност в инертна атмосфера, както е описано по-горе, в присъствие на подходящ катализатор за фазов преход като, например, триалкилфенилметиламониев, тетраалкиламониев, тетраалкилфосфониев, тетраарилфосфониев халогенид, хидроокис, кисел сулфат и други подобни катализатори.

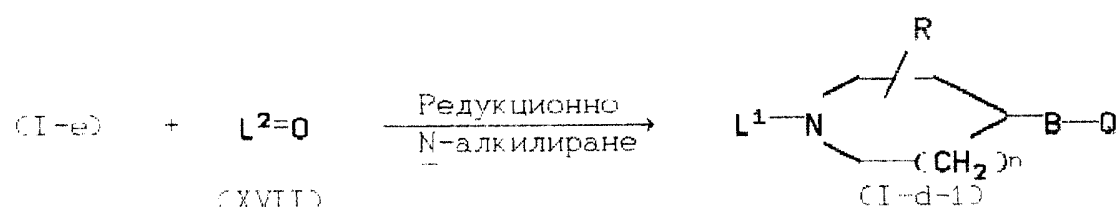
Съединенията с формула (I), в която L е различен от водород, като L е представен като L^1 и споменатите съединения са представени с формула (I-d) могат също така да бъдат получени чрез N-алкилиране на съединение с формула (I), където L е водород, като споменатото съединение е представено като (I-e) с алкилиращ агент с формула (XVI).



Споменатото N-алкилиране може успешно да бъде проведено съгласно известните на специалистите методи за N-алкилиране, описани по-горе при получаването на (I) от (XIV) и (XV).

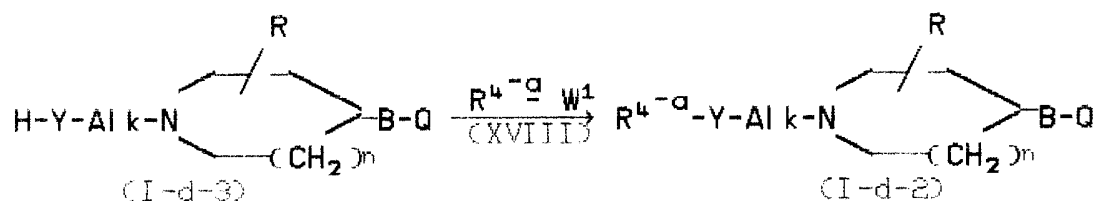
Съединенията с формула (I-d), в която L е $\text{C}_3\text{-}_6$ циклоалкил, $\text{C}_1\text{-}_{12}$ алкил, радикал с формула (b-1),

(b-2) или (b-3), като споменатите радикали са представени като радикалите L^2H- и споменатите съединения с формула (I-d-1) могат също така да бъдат получени чрез редукционно N-алкилиране на (I-e) с подходящ кетон или алдехид с формула $L^2=O$ (XVII), споменатият $L^2=O$ е междинно съединение с формула L^2H_2 , в която два съседни водородни атома са заменени с $=O$, и L^2 е съседен бивалентен радикал включващ C_3-6 циклоалкилиден, C_1-12 алкилиден, R^3-C_1-6 алкилиден, R^4-Y-C_1-6 алкилиден и $R^5-Z^2-C(=X)-Z^1-C_1-6$ алкилиден.

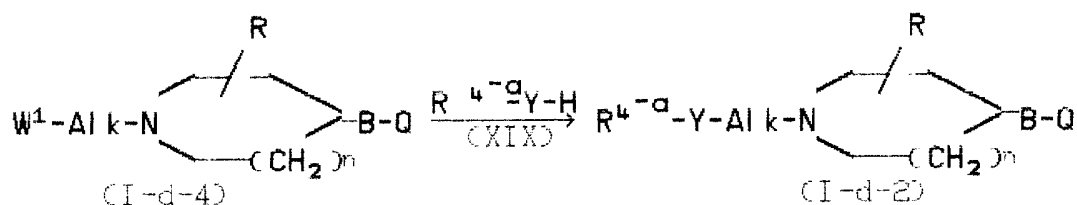


Споменатото N-алкилиране може успешно да бъде проведено съгласно методите за получаване на съединения с формула (I-b) от (VII-a) и (XII), описани по-горе, в частност, съгласно методите за каталитично хидриране.

Съединенията с формула (I), в която L е радикал с формула (b-2) и R^4 е арил или Het , споменатият R^4 е представен като R^{4-a} и споменатите съединения с формула (I-d-2), могат също така да бъдат получени чрез алкилиране на съединение с формула (I), в която L е радикал с формула (b-2) и R^4 е водород, като споменатите съединения са представени с формула (I-d-3), с реагент с формула (XVIII).



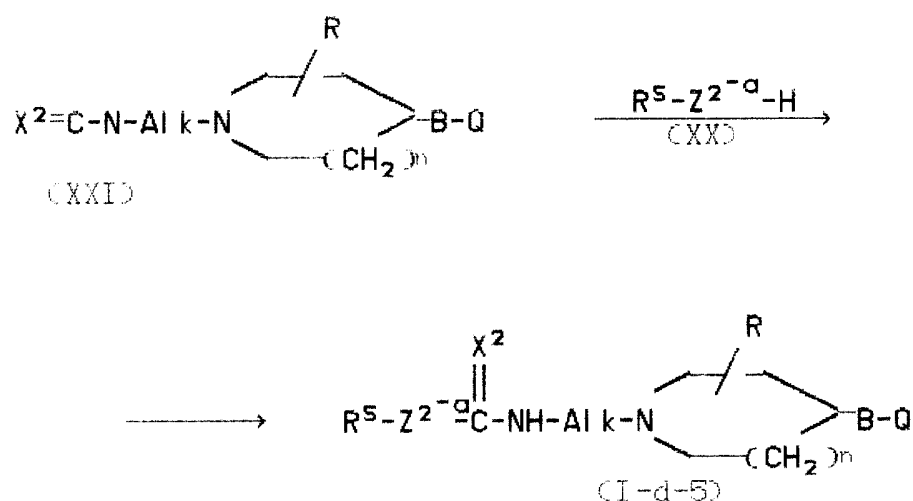
По подобен начин съединенията с формула (I-d-2) могат да бъдат получени при взаимодействие на съединение с формула (I-d-4) с реагент с формула (XIX).



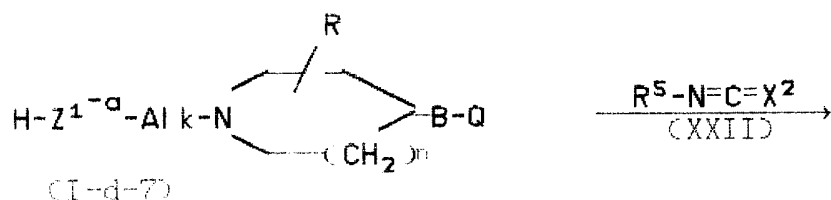
Реакциите на алкилиране на (I-d-3) с (XVIII) и (XIX) могат успешно да бъдат проведени в инертен органичен разтворител като, например, ароматен въглеродород, например бензол, метилбензол, диметилбензол; кетон, например 2-пропанон, 4-метил-2-пентанон; етер, например, 1,4-диоксан, 1,1'-оксибисетан, тетрахидрофуран; и биполярен апротен разтворител, например N,N-диметилформамид; N,N-диметилацетамид; диметилсулфоксид; нитробензол; 1-метил-2-пирролидинон; и други. Прибавянето на подходяща база като, например, карбонат на алкален метал или въглена киселина, натриев хидрид или органична база като, например N,N-диетилетанамин или N-(1-метилетил)-2-пропанамин води до поглъщане на отделената през време на реакцията киселина. Повишените температури могат да ускорят реакцията.

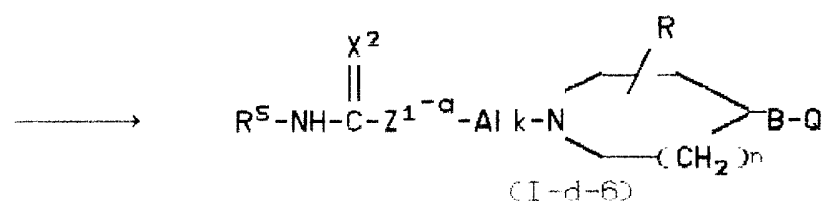
Съединенията с формула (I), в която L е радикал с

формула (b-3), Z^1 е NH, Z^2 е различен от директна връзка и X е различен от NR^9 , споменатите Z^2 и X са представени като Z^{2-a} и X^2 , а споменатите съединения като (I-d-5), могат да бъдат получени при взаимодействие на изоцианат ($X^2=O$) или изотиоцианат ($X^2=S$) с формула (XXI) с реагент с формула (XX).



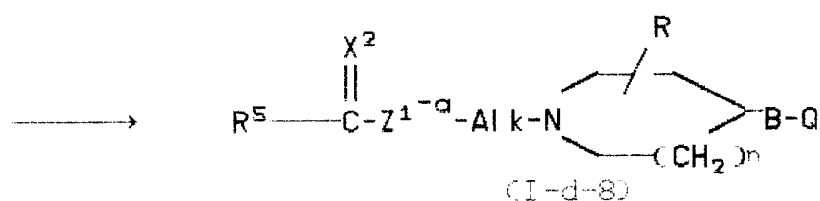
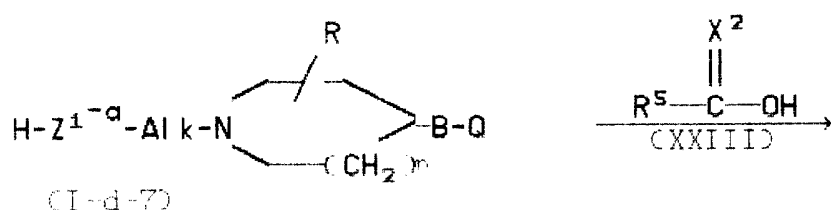
Съединенията с формула (I), в която L е радикал с формула (b-3), Z^2 е NH, Z^1 е различен от директна връзка и X е различен от NR^9 , споменатите Z^1 и X са представени като Z^{1-a} и X^2 , а споменатите съединения като (I-d-6), могат да бъдат получени при взаимодействие на изоцианат ($X^2=O$) или изотиоцианат ($X^2=S$) с формула (XXII) с реагент с формула (I-d-7).





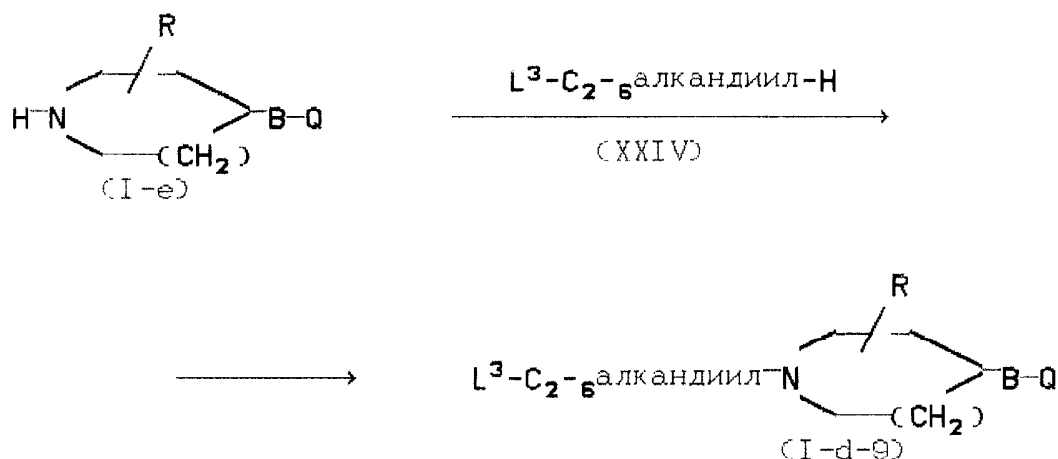
Взаимодействието на (XX) с (XXI), или (XXII) с (I-d-7) най-общо може да се проведе в подходящ инертен спрямо реакцията разтворител като, например, етер, например, тетраhydroфуран и други, халогениран въглеродород, например трихлорметан и други. За ускоряване на реакцията е подходящо да се повиши температурата.

Съединенията с формула (I), в която L е радикал с формула (b-3), Z² е директна връзка, Z¹ е различен от директна връзка и X е различен от NR⁹, споменатите Z¹ и X са представени като Z^{1-q} и X², а споменатите съединения като (I-d-8), могат да бъдат получени при взаимодействие на реагент с формула (XXIII) или негово реактивоспособно функционално производно със съединение с формула (I-d-7).

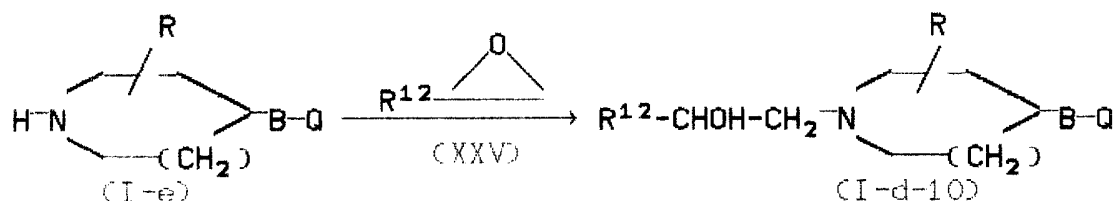


Взаимодействието на (XXIII) с (I-d-7), най-общо, може да се проведе съгласно следващите известни на специалистите методи на естерифициране и амидиране. Например, карбонова киселина може да се превърне в реактивоспособно производно, например, анхидрид или халогенид на карбоновата киселина, които след това взаимодействат с (I-d-7); или при взаимодействие на (XXIII) и (I-d-7) с подходящ реагент, способен да образува амиди или естери, например, N,N-метантетраилбис[циклохексамин], 2-хлор-1-метилпиридиниев иодид и други. Споменатите реакции могат най-сполучливо да бъдат проведени в подходящ разтворител като, например, етер, например, тетраhydroфуран, халогениран въглеродород, например, дихлорметан, трихлорметан, биполярен апротен разтворител и други. Подходящо е прибавянето на база като, например, N,N-диетилетанамин и други.

Съединенията с формула (I), в която L е радикал с формула L^3-C_2-6 алкандиил, споменатият L^3 е арил, Het или радикал с формула $R^5-Z^2-C(=X)-$, и споменатите съединения са представени с формула (I-d-9), могат също така да бъдат получени чрез присъединителна реакция на съединение с формула (I-e) към подходящ алкен с формула (XXIV).



Съединенията с формула (I), в която L е 2-хидрокси- $\text{C}_2\text{-}_6$ алкил или радикал с формула (b-4), споменатите съединения представени с формула (I-d-10) могат да бъдат получени при взаимодействие на съединение с формула (I-e) с епоксид (XXV), където R^{12} е водород, $\text{C}_1\text{-}_4$ алкил или радикал $\text{R}^6\text{-O-CH}_2\text{-}$.



Взаимодействието на (I-e) респективно с (XXIV) и (XXV) може да бъде проведено при разбъркване и, ако се желае, реагентите в инертния спрямо реакцията разтворител да са се подгряват като, например кетон, например, 2-пропанон, 4-метил-пентанон, етер, например, тетраhydroфуран, 1,1'-оксибисетан, алкохол, например, метанол, етанол, 1-бутанол, биполярен апротен разтворител, например

N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетамид, и други.

Съединенията с формула (I), в която R^3 , R^4 или R^5 са Het, могат също така да бъдат получени по известни на специалистите методи за получаване на хетероциклични пръстенни системи или последващи аналогични методи. Редица такива методи за циклизация са описани, например в [4], и в цитираната тук литература, в частност [10-12].

Съединенията с формула (I) могат също така да бъдат превърнати едно в друго по известни на специалистите методи за превръщане на функционалните групи. По-долу са цитирани някои от тези методи. Съединенията с формула (I), съдържащи цианов заместител могат да бъдат превърнати в съответни амини при разбъркване и, ако се желае, да се загреят изходните цианови съединения в среда, съдържаща водород в присъствие на подходящ катализатор като, например, платина върху въглен, Ренеи никел и други катализатори. Подходящи разтворители са, например, метанол, етанол и други. Аминогрупите могат да бъдат алкилирани или ацилирани по известни на специалистите методи като, например, N-алкилиране, N-ацилиране, редукиционно N-алкилиране и други методи. Съединенията с формула (I), съдържащи аминокгрупа, заместена с арилметил, могат да бъдат хидрирани чрез третиране на изходното съединение с водород в присъствие на подходящ катализатор, например, паладий върху въглен, платина върху въглен и други, за предпочитане в алкохолна среда. Съединенията с формула (I), в която L е метил или фенилметил могат да бъдат превърнати в съединения с формула (I), в която L е C_{1-6} алкилоксикарбонил при взаимодействие на метилово или фенилметилово производно с C_{1-6} алкилоксикарбонил халогениди като, например, етилхлорформиат в подходящ

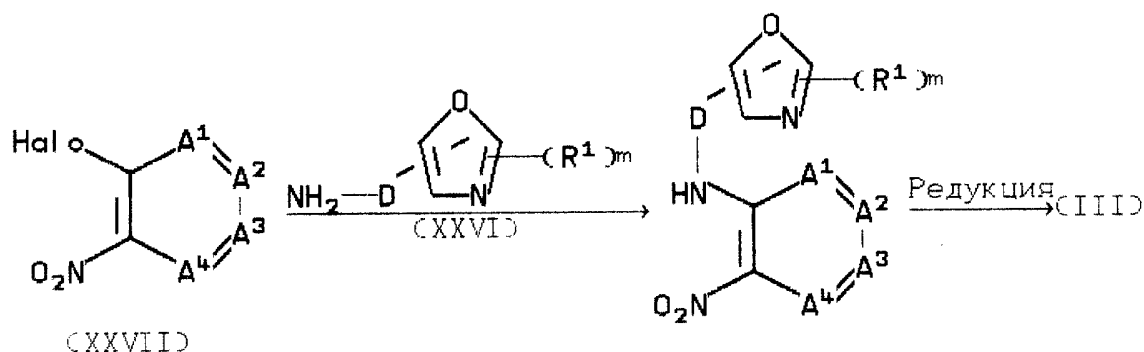
инертен спрямо реакцията разтворител и в присъствие на база като N,N-диетилетанамин. Съединенията с формула (I), в която L е водород, могат да бъдат получени от съединения с формула (I), в която L е фенилметил или C_{1-6} алкилоксикарбонил по известни на специалистите методи като каталитично хидриране или хидролиза в кисела или алкална среда, в зависимост от природата на L.

При всички досега изброени и следващи методи за получаване, реакционните продукти могат да бъдат изолирани от реакционната смес и, ако е необходимо, да бъдат пречистени съгласно известни на специалистите методи.

Някои от междинните съединения и изходни материали в предишните методи за получаване са известни съединения, които могат да бъдат получени съгласно известни на специалистите методи за получаване на същите или подобни съединения, като другите са нови. Някои от тези методи за получаване са описани по-подробно на следващите страници.

Изходните материали като междинни съединения с формули (II), (IV), (VI), (VIII), (X), (XII), (XIII) или (XV) могат успешно да бъдат получени по методи подобни на описаните, например, в [1-9,13-15].

Съединенията с формула (III) могат да бъдат получени от ароматен изходен материал със съседни заместители халогенен атом и нитрогрупа (XXVII) при взаимодействие с подходящ амин с формула (XXVI), по известен на специалистите метод на редукция на нитро до амин.



Междинните съединения с формули (V), (VII), (IX) и (XI) могат да бъдат получени от междинни съединения с формула (CIII) по известни на специалистите методи за превръщане на ароматни вещества с вицинални аминогрупи в бензимидазоли, имидазопиридили и/или пурини.

Съединенията с формула (I), техните фармацевтично приемливи кисели присъединителни соли и техните стереохимични изомерни форми притежават полезни фармакологични свойства. В частност, те са активни антиалергични и антихистаминови съединения, чиято активност може ясно да се демонстрира, например, чрез резултатите, получени при тестовете "Предпазване на плъхове от Съединение 48/80, предизвикващо леталност" ("Protection of Rats from Compound 48/80-induced lethality"), "PCA (пасивен кожен анафилактикс) - тест за плъхове" ("PCA (passive cutane anaphylaxis)-test in Rats"), описани в [16], "Предизвикана от хистамин леталност при морските свинчета" ("Histamine-induced lethality test in Guinea Pigs") и "Аскарис алергичен тест при кучетата" ("Ascaris Allergy test in Dogs"). Последните два теста са описани в [17].

Съединенията съгласно настоящото изобретение успешно показват широк антиалергичен спектър на действие, което се

доказва от отличните резултати от различните тестове, цитирани по-горе. Второ предимство на съединенията с формула (I) е фактът, че те имат атрактивен фармакологичен ефект, адаптиран към дълготрайни променящи се състояния на антиалергичната терапия. В частност, те показват бързо начало на действие и интересно развитие на ефекта, нито много продължителен, нито много кратък.

От гледна точка на антиалергичните им свойства, съединенията с формула (I) и техните кисели присъединителни соли са много полезни при лечение на много и различни алергични заболявания като, например, алергичен ринит, алергичен конюнктивит, хронична уртикария, алергична астма и други подобни.

Във връзка с полезните си антиалергични свойства, въпросните съединения могат да бъдат приготвени в различни фармацевтични форми за администриране. За получаването на антиалергични състави съгласно изобретението, ефективно количество от съединението под формата на кисела или базична сол, като активен ингредиент се смесва в интимна смес с фармацевтично приемлив носител, който може да бъде в различна форма в зависимост от желаната форма за администриране. Желателно е, тези фармацевтични състави да бъдат в подходящо единично дозирана форма за орално, ректално, подкожно или парентерално инжектиране. Например, при получаването на състави, дозирани за орално приложение, може да бъде използвана каква да е фармацевтична среда като, например, вода, гликоли, масла, алкохоли и други подобни в случаите на течни орални състави като суспензии, сиропи, еликсири и разтвори; или твърди носители като нишесте, захар, каолин, лубриканти, биндери, дезинтегриращи агенти и други, в

случаите на прахове, хапчета, капсули и таблетки. Поради лесното им администриране, таблетките и капсулите представляват най-предпочитаната форма за орално дозиране, в които случаи очевидно се използват твърди фармацевтични носители. За парентерални състави, обикновено носителите са стерилна вода, в голямо количество, освен другите ingredienti, които участват, например, за подпомагане на разтворимостта. Инжекционни разтвори могат да бъдат получени с носител, съдържащ физиологичен разтвор, глюкозен разтвор или смес на двата. Инжекционни суспензии могат да бъдат получени с подходящи течни носители, суспендиращи агенти и други. При съставите, подходящи за подкожно администриране, носителят може да съдържа агент, подобряващ пенетрацията и/или подходящ омекрящ агент, възможно комбиниран с подходящи адитиви с различна природа в малко количество, които адитиви не водят до значителен вреден ефект върху кожата. Тези адитиви улесняват администрирането върху кожата и/или са полезни при приготвянето на съставите. Тези състави могат да се администрат по различен начин, например трансдермално, върху мястото или под формата на мехлем. Поради повишената водоразтворимост на базичната форма на киселите присъединителни соли на (I), те са очевидно по-подходящи за приготвяне на водни състави.

Особено е удобно, приготвянето на гореспоменатите фармацевтични състави в единично дозирана форма за улесняване на администрирането и еднаквост на дозирането. Единично дозираните форми, приложени съгласно описанието и претенциите се отнасят до физично дискретни единици, подходящи за единично дозиране като всяка единица съдържа предварително определено количество активен ingredient,

изчислено така, че да предизвиква желания терапевтичен ефект в смес с необходимия фармацевтичен носител. Примери за такова дозиране в единични форми са таблетките (включително със и без покритие), капсулите, хапчетата, праховете, лепенките, инжекционните разтвори или суспензиите, една чаена лъжичка, една супена лъжица и други.

Настоящото изобретение се отнася също така до метод за лечение на топлокръвни животни, страдащи от споменатите алергични заболявания чрез въвеждането във въпросните топлокръвни на ефективно антиалергично количество от съединението с формула (I) или негова фармацевтично приемлива кисела присъединителна сол.

За запознатите със лечението на алергични заболявания при топлокръвни животни, не представлява трудност определянето на ефективното количество с помощта на резултатите от тестовете, представени по-долу. Обикновено се счита, че ефективното антиалергично количество е между 0.001 mg/kg до около 20 mg/kg телесно тегло и за предпочитане между около 0.01 mg/kg до около 5 mg/kg.

Следващите по-долу примери илюстрират изобретението без да го ограничават. Освен, ако не е казано обратното, всички части са тегловни части.

А. Получаване на междинните съединения

Пример 1

а) Към суспензия на 25.4 части 2-калий-1Н-изоиндол-1,3-(2Н)-дион в 141 части N,N-диметилформамид се прибавя на капки разтвор на 22 части 5-(бромметил)-2-метилоксазол в 141 части N,N-диметилформамид. След разбъркване в продължение на 18 часа при стайна температура, реакционната смес се изпарява. Остатъкът се разделя между вода и дихлорметан. Органичният слой се отделя, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът кристализира от ацетонитрил в две фракции като се получават 24.2 части (79.9%) 2-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (межд. съед. 1).

б) Смес на 12 части междинно съединение 1 и 100 ml 7N солна киселина се разбърква в продължение на 4 часа при кипене и в продължение на 18 часа при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и филтратът се концентрира. Остатъкът се разрежда с вода и се прибавя NaOH до алкална реакция. Продуктът се екстрахира с дихлорметан и екстрактът се суши, филтрува и изпарява като се получават 4.3 части (76.7%) 2-метил-5-оксазолметанамин (межд. съед. 2).

в) Към смес на 5.95 части 2-хлор-3-нитропиридин, 79 части етанол и 4.3 части междинно съединение 2 се прибавят 3.78 части кисел натриев карбонат. След разбъркване в продължение на 6 часа при кипене, реакционната смес се изпарява. Остатъкът се разделя между дихлорметан и вода. Органичният слой се отделя, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се изпарява заедно с метилбензол като се получават 8.4 части (95.6%) N-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-3-нитро-2-пиридинамин (межд. съед. 3).

г) Смес на 8.4 части междинно съединение 3, 2 части

4%-ен разтвор на тиофен в метанол и 198 части метанол се хидрират при нормално налягане и стайна температура в присъствие на 2 части 10%-ен катализатор паладий върху въглен. След като се отдели изчисленото количество водород, катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява като се получават 7.6 части (100%) N^2 -[(2-метил-5-оксазолил)метил]-2,3-пиридинамин (межд. съед. 4).

д) Смес на 7.64 части междинно съединение 4, 165 части тетраhydroфуран, 8.04 части етил 4-изотиоцианато-1-пиперидинкарбоксилат и 94 части N,N-диметилформамид се разбъркват в продължение на 20 часа при 50°C. Реакционната смес се използва в този вид при следващите синтези. Теоретичен добив: 15.7 части (100%) етил 4-[[[[2-[(2-метил-5-оксазолил)метил]амино]-3-пиридинил]амино]триоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат (межд. съед. 5).

По подобен начин се получават:

етил 4-[[[[4-[(2-метил-5-оксазолил)метил]амино]-3-пиридинил]амино]триоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат (межд. съед. 6),

етил 4-[[[[4-[(2-метил-5-оксазолил)метил]амино]-5-пиримидинил]амино]триоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат (межд. съед. 7) и

етил 4-[[[[3-[(2-метил-5-оксазолил)метил]амино]-4-пиридинил]амино]триоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат (межд. съед. 8).

Пример 2

а) Към смес на 795 части сух тетрахлорметан, 40,1 части N-бромсукцинимид в няколко части бензоилпрекис се прибавят 25 части 2,4,5-триметил оксазол в атмосфера на азот. Сместа се

разбърква в продължение на 1 час при кипене. След охлаждане в баня от лед и сол, реакционната смес се филтрува и филтратът се изпарява като се получават 42.7 части (99.9%) 5-(бромметил)-2,4-диметилноксазол (межд. съед. 9).

б) Към смес на 43 части междинно съединение 9 в 423 части N,N-диметилформамид се прибавят на порции 23.75 части N-формил-N-натриев формамид. След разбъркване в продължение на 1 час при 50°C и в продължение на 18 часа при стайна температура, реакционната смес се изпарява като се получават 41 части (100%) N-[(2,4-диметил-5-оксазолил)метил]-N-формилформамид (межд. съед. 10).

в) Смес на 41 части междинно съединение 10, 152 части солна киселина (конц.) и 395 части етанол се разбъркват в продължение на 1 час при кипене и в продължение на 18 часа при стайна температура. Реакционната смес се филтрува и утайката се промива с етанол. Филтратите се изпаряват и утайката се поставя в ледена вода. След прибавяне на NaOH до алкална реакция, продуктът се екстрахира с дихлорметан. Екстрактът се суши, филтрува и изпарява като се получават 28 части (98.6%) 2,4-диметил-5-оксазолметанамин (межд. съед. 11).

г) Смес на 28 части междинно съединение 11, 395 части етанол, 37.7 части 2-хлор-3-нитропиридин и 23.85 части натриев карбонат се разбъркват в продължение на 6 часа при кипене. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се поставя във вода. Продуктът се екстрахира с дихлорметан и екстрактът се суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (HPLC; силикагел; хексан/
CH3COOC2H5 60:40). Елуентът от желаната фракция се изпарява като се получават 27 части (48.3%) N-[(2,4-диметил-5-окса-

золил)метил]-3-нитро-2-пиридинамин (межд. съед. 12).

д) Смес на 26.5 части междинно съединение 12, 2 части 4%-ен разтвор на тиофен в метанол и 316 части метанол се хидрират при нормално налягане и стайна температура в присъствие на 4 части 5%-ен катализатор паладий върху въглен. След като се отдели изчисленото количество водород, катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява като се получават 21.8 части (100%) N^2 - [(2,4-диметил-5-оксазолил)-метил]-2,3-пиридинамин (межд. съед. 13).

Пример 3

Към разтвор на 33.63 части 1-амино-4-метокси-2-нитробензол в 282 части N,N -диметилформамид се прибавят 21.2 части натриев карбонат и разтвор на 35.2 части 5-бромметил-2-метилоксазол в 94 части N,N -диметилформамид. Разбърква се в продължение 20 часа при $70^{\circ}C$ и след това се изпарява. Остатъкът се поставя във вода и продуктът се екстрахира с дихлорметан. Екстрактът се суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; CH_2Cl_2/CH_3OH 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира от петролеев етер. Продуктът се филтрува и суши като се получават 30 части (57.0%) N -(4-метокси-2-нитрофенил)-2-метил-5-оксазолметанамин (межд. съед. 14).

Следвайки метода съгласно Пример 1(г) е (д), междинно съединение 14 се превръща в етил 4-[[[[5-метокси-2-[(2-метил-5-оксазолил)метил]амино]фенил]амино]триоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат (межд. съед. 15).

Пример 4

а) Към смес на 412 части N,N'-метантетраилбис[цикло-хексанамин] и 2225 части тетраhydroфуран се прибавят на капки и при разбъркване 1092 части серовъглерод и, след охлаждане до -10°C , на порции се прибавят 228 части 1-метил-4-пиперидинамин. Сместа се разбърква в продължение на 1 час при стайна температура и след това се изпарява. Остатъкът кристализира от 2,2'-оксибиспропан. Продуктът се филтрува и суши като се получават 416.6 части (100%) 4-изотиоцианато-1-метилпиперидин (межд. съед. 16).

б) Към смес на 28 части междинно съединение 11, в 395 части етанол, се прибавят 37.7 части 2-хлор-3-нитропиридин и 23.85 части натриев карбонат. След разбъркване в продължение на 6 часа при кипене, реакционната смес се изпарява. Остатъкът се поставя във вода и продуктът се екстрахира с дихлорметан. Екстрактът се суши, филтрува и изпарява и остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; хексан/ $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ 60:40). Елуентът от желаната фракция се изпарява като се получават 27 части (48.3%) N-[(2,5-диметил-4-оксазолил)метил]-3-нитро-2-пиридинамин (межд. съед. 17).

Следвайки метода съгласно Пример 1(г) е (д), междинно съединение 17 се превръща в N-[2-[[2,5-диметил-4-оксазолил)метил]амино]-3-пиридинил]-N'-(1-метил-4-пиперидинил)-тиокарбамид (межд. съед. 18).

По подобен начин се получават и:

N-[4-метокси-2-[[2-метил-5-оксазолил)метил]амино]фенил]-N'-(1-метил-4-пиперидинил)-тиокарбамид (межд. съед. 19) и N-[4-флуор-2-[[2-метил-5-оксазолил)метил]амино]фенил]-N'-(1-метил-4-пиперидинил)-тиокарбамид (межд. съед. 20).

Пример 5

а) Към смес на 6.2 части етил 5-метил-2-оксазолкарбоксилат и 191 части сух тетрахлорметан се прибавят 7.1 части N-бромсукцинимид и няколко части бензоилперексид в атмосфера на азот. Сместа се разбърква в продължение на 1 час при кипене. След охлаждане, реакционната смес се филтрува и филтратът се изпарява като се получават 11 части (100%) етил 5-(бромметил)-2-оксазолкарбоксилат (межд. съед. 21).

б) Към смес на 11.52 части етил 4-[(1N-бензимидазол)-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат и 235 части N,N-диметилформамид се прибавят на порции 1.92 части дисперсия на натриев хидрид в минерално масло (50%). След разбъркване в продължение на половин час, на капки и при охлаждане с лед се прибавя разтвор на 11 части междинно съединение 21 в 47 части N,N-диметилформамид. Сместа се разбърква в продължение на 18 часа като бавно се затопля до стайна температура. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се разделя между вода и 4-метил-2-пентанон. Органичният слой се суши, филтрува и изпарява и остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира от 2,2'-оксибиспропан и ацетонитрил. Продуктът се филтрува и суши като се получават 10 части (56.6%) етил 4-[[1-[[2-(етоксикарбонил)-5-оксазолил]метил]-1N-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат; т. т. 132°C (межд. съед. 22).

По подобен начин може да се получи и:
1,1-диметилетил 4-[[1-[[2-(етоксикарбонил)-5-оксазолил]метил]-1N-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат;
т. т. 199.8°C (межд. съед. 23).

Пример 6

а) Към смес на 38.1 части 2-хлор-1H-бензимидазол и 235 части N,N-диметилформамид се прибавят 44 части 5-бромметил-2-метилоксазол, 26.5 части натриев карбонат и няколко кристала калиев иодид. След разбъркване в продължение на 18 часа при 70°C, реакционната смес се изпарява и остатъкът се разделя между вода и дихлорметан. Органичният слой се отделя, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът кристализира от 2,2'-оксибиспропан (2 пъти) като се получават 9.01 части (14.6%) продукт. Изпаряването на матерния разтвор води до получаване на общо 10.23 части (16.5%) продукт. Общ добив: 19.24 части (31.1%) 2-хлор-1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол; т.т. 101.0°C (межд. съед. 24).

б) Смес на 14.73 части междинно съединение 24, 5.03 части тиокарбамид и 79 части етанол се разбъркват в продължение на 4 часа при кипене. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; CH₂Cl₂/CH₃OH 98:2). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира от ацетонитрил. Продуктът се филтрува и суши като се получават 19.33 части (99.0%) 1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-тиол; т.т. 153.3°C (межд. съед. 25).

Пример 7

Към разтвор на 18.5 части 2,5-диметил-4-оксазолметанол в 200 части трихлорметан се прибавят на капки 21.1 части тионилхлорид. След разбъркване в продължение на 2 часа при стайна температура, реакционната смес се изпарява и остатъкът се изпарява заедно с метилбензол като се получават 26.4 части (100%) 4-(хлорметил)-2,5-диметилоксазол хидрохлор-

рид (межд. съед. 26).

Пример 8

а) Към смес на 2.5 части натриев тетрагидроборат и 87 части 1,2-диметоксиетан се прибавят 2.82 части литиев хлорид и, след 1 час на капки 15.5 части етил 2-метил-4-оксазол-карбоксилат. Разбъркването продължава 10 часа при 95°C и 18 часа при стайна температура. Прибавят се етилацетат и малко вода и цялата смес се излива в 120 части ледена вода, подкиселена с 15 части HCL. Водният разтвор се отделя и се екстрахира с 2,2'-оксибиспропан, неутрализира се с NaOH и се екстрахира с дихлорметан. Последният екстракт се суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се дестилира (133 Pa, 75°C) като се получават 3.7 части (32.7%) 2-метил-4-оксазолметанол (межд. съед. 27).

б) Към разтвор на 3.7 части междинно съединение 27 в 133 части дихлорметан се прибавят 4.1 части N,N-диетилетан-амин и, при охлаждане с лед и на капки 4.14 части метансулфонилхлорид. Разбъркването и охлаждането продължават 2 часа. При стайна температура реакционната смес се разрежда с вода. Органичният слой се отделя, измива се с вода, суши се, филтрува се и се изпарява. Остатъкът се изпарява заедно с метилбензол като се получават 5 части (79.2%) 2-метил-4-оксазолметанол метансулфонат (естер) (межд. съед. 28).

По подобен начин се получават:

5-метил-2-оксазолметанол метансулфонат (естер) (межд. съед. 29) и

5-метил-4-оксазолметанол метансулфонат (естер) (межд. съед. 30).

Б. Получаване на крайните съединения

Пример 9

Смес на 23 части 5-(бромметил)-2-метилоксазол, 57.6 части етил 4-[(1H-бензимидазол-2-ил)амино]-1-пиперидин-карбоксилат, 26.5 части натриев карбонат и 470 части N,N-диметилформамид се разбъркват в продължение на 18 часа при 80°C. Реакционната смес се излива във вода и се екстрахира с 4-метил-2-пентанон. Екстрактът се измива с вода, суши се, филтрува се и се изпарява. Остатъкът се разбърква с ацетонитрил. Утайката се филтрува и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10). Елуентът от желаната фракция се изпарява като се получават 6 части (11.2%) етил 4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил)амино]-1-пиперидинкарбоксилат (съед. 2).

Пример 10

Към разтвор на 26 части 2-[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]метил]-1H-бензимидазол в 282 части N,N-диметилформамид се прибавят 4.8 части дисперсия на натриев хидрид в минерално масло (50%) в атмосфера на азот. След разбъркване в продължение на 1 час на порции се прибавя разтвор на 15 части 5-(бромметил)-2-метилоксазол в 47 части N,N-диметилформамид при охлаждане с ледена баня (<20°C). Разбърква се в продължение на 18 часа и се оставя да се стопли до стайната температура. Масленият слой се отделя и изхвърля. N,N-диметилформамидният слой се излива във вода и се екстрахира с 4-метил-2-пентанон (3 пъти). Екстрактите се измиват с вода, сушат се, филтруват се и се изпаряват. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел;

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира от 2,2'-оксибиспропан и ацетонитрил като се получават 14.31 части (42.0%) 1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-2-[[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-метил]-1H-бензимидазол; т. т. 108.6°C (съед. 1).

Пример 11

Смес на 15.7 части междинно съединение (5), 94 части N,N-диметилформамид, 10.2 части живачен(II)окис и няколко части сяра се разбъркват в продължение на 3 часа при 75°C . Реакционната смес се филтрува над инфузорна пръст и се измива с N,N-диметилформамид, докато стане безцветна. Филтратите се събират и изпаряват и остатъкът се разделя между вода и дихлорметан. Органичният слой се отделя, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10). Елуентът от желаната фракция се изпарява като се получават 5.5 части (38.2%) етил 4-[[3-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат (съед. 94).

Пример 12

Към разтвор на 21.8 части междинно съединение (13) в 235 части N,N-диметилформамид се прибавят 21.4 части етил 4-изотиоцианато-1-пиперидинкарбоксилат и, след разбъркване в продължение на 20 часа при 50°C , 27.1 части живачен(II)окис и няколко части сяра. Разбъркването продължава $3\frac{1}{2}$ часа при 75°C . Реакционната смес се филтрува над инфузорна пръст и филтратът се изпарява. Остатъкът се разделя между вода и дихлорметан. Органичният слой се отделя, суши, филтрува и

изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и утайката кристализира от 2,2'-оксибиспропан и ацетонитрил. Продуктът се филтрува и суши като се получават 16.62 части (41.7%) етил 4-[[3-[(2,4-диметил-5-оксазолил)метил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбокси-лат (съед. 153).

Пример 13

Към разтвор на 12.97 части етил 4-хидрокси-1-пиперидинкарбоксилат в 705 части N,N-диметилформамид се прибавят 3.6 части дисперсия на натриев хидрид в минерално масло (50%) в атмосфера на азот. Разбърква се в продължение на половин час при стайна температура и на половин час при 40°C. След охлаждане се прибавят 18.6 части междинно съединение 24, като температурата се поддържа под 20°C. Разбъркването продължава 18 часа. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се разделя между вода и дихлорметан. Органичният слой се отделя, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се обработва с активен въглен в метанол. След филтруване, филтратът се изпарява и остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2). Елуентът от желаната фракция се изпарява като се получават 23.5 части (81.5%) етил 4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]окси]-1-пиперидинкарбоксилат (съед. 63).

Пример 14

Следващата реакция се провежда в атмосфера на азот. Към смес на 8.8 части междинно съединение (25) в 188 части N,N-

диметилформамид се прибавят 1.92 части дисперсия на натриев хидрид в минерално масло (50%) и, след разбъркване в продължение на 1 1/2 часа при стайна температура, 13.33 части 1-[(4-метилфенил)сулфонил]-4-пиперидинол метансулфонат (естер). Разбърква се в продължение на 18 часа и се изпарява. Остатъкът се разделя между вода и дихлорметан. Органичният слой се отделя, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се обработва с активен въглен в метанол. След филтруване, филтратът се изпарява и остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2). Елуентът от желаната фракция се изпарява като се получават 12.4 части (71.4%) етил 4-[[1-[(2-метил-5-окса-золил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]тио]-1-[(4-метилфенил)сулфонил] пиперидин (межд. съед. 31).

б) Смес на 10 части междинно съединение (31) и 149 части бромоводородна киселина (48%) се разбърква в продължение на 3 часа при кипене. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се поставя във вода. Неутрализира се с воден разтвор на NaOH и след това се екстрахира с дихлорметан. Екстрактът се суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 90:10). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът се превръща в циклохексилсулфамат (1:2) сол в 2-пропанон. Солта се филтрува и суши като се получават 8.85 части (53.7%) 1-[(2-метил-5-окса-золил)метил]-2-(4-пиперидинил-тио)-1H-бензимидазол циклохексилсулфамат (1:2); т.т. 147.8°C (съед. 85).

Пример 15

а) Към смес на 4.7 части междинно съединение (23) и 89

части тетраhydroфуран се прибавят 3.5 ml 2M разтвор на литиев тетраhydroборат в тетраhydroфуран в атмосфера на азот. Разбърква се в продължение на 10 часа при кипене в продължение на 24 часа при стайна температура. След охлаждане върху лед, се прибавят етилацетат и малко вода. Органичният слой се отделя, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът кристализира от 2,2'-оксибиспропан и ацетонитрил като се получават 0.92 части (21.5%) 1,1-диметилетил 4-[[1-[[2-(хидроксиметил)-5-оксазолил]метил]-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат (съед. 141); т.т. 132.3°C.

б) Смес на 8.3 части съединение (141), 133 части 2-пропанол, наситен с HCl и 13.4 части метанол се нагряват при кипене в продължение на час и половина. Реакционната смес се изпарява и остатъкът кристализира от 2-пропанол. Продуктът се филтрува и се суши като се получават 6.1 части (72.0%) 5-[[2-(4-пиперидиниламино)-1H-бензимидазол-1-ил]метил]-2-оксазолметанол трихидрохлорид полухидрат; т.т. 279.5°C (съед. 146).

в) Смес на 3.4 части 1-(2-хлоретил)-4-метоксибензол, 5.2 части от съединение (146), 3.2 части натриев карбонат, няколко кристала калиев йодид и 160 части 4-метил-2-пентанон се нагряват при кипене в продължение на 48 часа. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се поставя във вода. Продуктът се екстрахира с дихлорметан и екстрактът се суши, филтрува и изпарява. Остатъкът кристализира от ацетонитрил като се получават 1.24 части (19.9%) 5-[[2-[[1-[[2-(4-метоксифенил)етил]-4-пиперидинил]амино]-1H-бензимидазол-1-ил]метил]-2-оксазолметанол монохидрат; т.т. 130.7°C (съед. 147).

Пример 16

Смес на 6 части от съединение (2), 10.22 части калиева основа и 66.3 части 2-пропанол се разбъркват в продължение на 6 часа при кипене и 18 часа при стайна температура. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се изпарява заедно с вода и след това се разделя между малко количество вода и дихлорметан. Органичният слой се отделя, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 85:15). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира от ацетонитрил в две фракции като се получават 2.21 части (45.4%) 1-[(2-метил-5-оксазолил)-метил]-N-(4-пиперидинил)-1H-бензимидазол-2-амин; т.т. 227.2°C (съед. 3).

Пример 17

Смес на 3.1 части от съединение (3), 1 част полиокси-метилен, 2 части 4%-ен разтвор на тиофен в метанол и 119 части метанол се хидрират при нормално налягане и стайна температура в присъствие на 2 части 5%-ен катализатор паладий върху въглен. След като се отдели изчисленото количество водород, катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира от ацетонитрил. Продуктът се филтрува и суши като се получават 0.82 части (24.5%) 1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-N-(1-метил-4-пиперидинил)-1H-бензимидазол-2-амин полухидрат; т.т. 78.2°C (съед. 9).

Пример 18

Смес на 2.6 части 6-(2-хлоретил)-7-метил-5H-тиазол-[3,2-a]пиримидин-5-он монохидрохлорид, 3.1 части от съединение (5), 2.1 части натриев карбонат и 160 части 4-метил-2-пентанон се нагрява при кипене в продължение на 18 часа. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се поставя във вода. Продуктът се екстрахира с дихлорметан и екстрактът се суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира от ацетонитрил. Продуктът се филтрува и суши като се получават 1.34 части (26.7%) 7-метил-6-[2-[4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]-метил]-1-пиперидинил]етил]-5H-тиазол[3,2-a]пиримидин-5-он; т. т. 173.8°C (съед. 14).

Пример 19

а) Към смес на 11.0 части от съединение (5), 6.0 части триетиламин и 122 части N,N-диметилформамид при разбъркване и на капки се прибавя разтвор на 3.6 части хлорацетонитрил в 19 части N,N-диметилформамид. Разбъркването при стайна температура продължава 36 часа. Реакционната смес се излива в наситен разтвор на NaCl и се екстрахира със смес на етилацетат и 4-метил-2-пентанон (1:1). Органичният слой се отделя, промива с вода, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се превръща в (E)-2-бутендиоат (2:3) сол в 2-пропанол като се получават 13.75 части (72.9%) 4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)-метил]-1H-бензимидазол-2-ил]метил]-1-пиперидинацетонитрил (E)-2-бутендиоат (2:3); т. т. 189.6°C (съед. 18).

б) Смес на 10 части от съединение (18) и 237 части

метанол, наситен с амоняк се хидрира при нормално налягане и стайна температура в присъствие на 3 части Ренеи никел. След като се отдели изчисленото количество водород, катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява като се получават 9.6 части (90.5%) 4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]метил]-1-пиперидинетанамин (съед. 19).

в) Смес на 1.1 части 2-хлорпиримидин, 3.2 части от съединение (19), 1.7 части кисел натриев карбонат и 119 части етанол се разбърква в продължение на 20 часа при кипене. След охлаждане, реакционната смес се филтрува над инфузорна пръст. Филтратът се изпарява и остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 98:2 $\rightarrow$ 96:4). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът се превръща в етандиоат (1:2) сол в етанол. Солта рекристализира от етанол като се получават 2.7 части (49.1%) N-[2-[4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]метил]-1-пиперидинил]етил]-2-пиримидинамин етандиоат (1:2); т.т. 173.7°C (съед. 20).

Пример 20

Смес на 2.2 части 2-етенилпиридин, 3.1 части от съединение (3) и 81 части 1-бутанол се разбъркват в продължение на 44 часа при температурата на кипене. След охлаждане, реакционната смес се изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 97:3). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът се превръща в (E)-2-бутендиоат (1:1) сол в етанол. Солта рекристализира от смес на 4-метил-2-пентанон и етанол и от 2-пропанол като се получават 1.1 части (20.6%) 1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-N-[1-[2-(2-

пиридинил)етил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин
(E)-2-бутендиоат (1:1); т. т. 184.6°C (съед. 21).

Пример 21

а) Смес на 6.2 части от съединение (3) и 119 части метанол се разбъркват в продължение на 15 минути при непрекъснато барботиране на етиленов окис. Разбъркването продължава 3 часа, като през това време още 15 минути се пуска да барботира етиленов окис. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът се превръща в (E)-2-бутендиоат (1:2) сол в 2-пропанол. Солта рекристализира в смес от 2-пропанол и етанол и от 2-пропанол като се получават 4.06 части (31.3%) 4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинетанол (E)-2-бутендиоат (1:2) 2-пропанолат (1:1); т. т. 201.2°C (съед. 36).

б) Към смес на 3.6 части от съединение (36), 1.2 части 2-[ди(2-хидроксиетил)амино]етанол и 106.4 части дихлорметан се прибавя при разбъркване и на капки разтвор на 1.3 части метансулфонилхлорид в 26.6 части дихлорметан в атмосфера на азот. Разбъркването при стайна температура продължава 18 часа. Реакционната смес се промива с вода (2 пъти), суши се, филтрува се и се изпарява като се получават 3.6 части (100%) 2-[4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]етил] метансулфонат (естер) (межд. съед. 32).

в) Смес на 1.1 части 1-метил-1H-имидазол-2-тиол, 3.5 части от междинно съединение (32), 1.4 части калиев карбонат

и 119 части 2-пропанон се разбъркват в продължение на 12 часа при кипене. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се разделя между вода и дихлорметан. Органичният слой се отделя, суши се, филтрува се и се изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът се превръща в етандиоат (1:3) сол в етанол. Солта рекристализира от етанол като се получава 1.0 част (17.1%) N-[1-[2-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)тио]етил]-4-пиперидинил]-1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-амин етандиоат (1:3) полухидрат; т.т. 195.2°C (съед. 68).

Пример 22

Смес на 0.7 части изоцианатометан, 3.5 части от съединение (30) и 134 части тетраhydroфуран се разбъркват в продължение на 18 часа при стайна температура. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира от ацетонитрил. Продуктът се филтрува и суши като се получават 2.8 части (68.0%) N-метил-N'-[2-[4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]етил]карбамид; т.т. 203.4°C (съед. 31).

Пример 23

Към смес на 2.1 части 3-амино-2-пиразинкарбоксилова киселина, 2.8 части 2-хлор-1-метилпиридиниев иодид и 266 части дихлорметан се прибавят при разбъркване 1.5 части N,N-диетилетанамин и, след 15 минути, 4.6 части от съединение

(30). Разбъркването при стайна температура продължава 1 час. Реакционната смес се измива с вода, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира от ацетонитрил. Продуктът се филтрува и суши като се получават 1.79 части (24.2%) 3-амино-N-[2-[4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]етил]-2-пиразинкарбоксамид монохидрат; т.т. 134.2°C (съед. 42).

Пример 24

Смес на 2.3 части 1-метил-1H-индол-2-карбонилхлорид, 3.5 части от съединение (30), 3 части N,N-диетилетанамин и 298 части трихлорметан се разбъркват в продължение на 18 часа при стайна температура. Реакционната смес се измива с вода, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира от 2,2'-оксибиспропан. Продуктът се филтрува и суши като се получават 0.61 части (11.9%) 1-метил-N-[2-[4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]етил]-1H-индол-2-карбоксамид; т.т. 104.0°C (съед. 65).

Пример 25

Към подгрята (60°C) при разбъркване смес на 1.6 части 2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-дион и 37.6 части N,N-диметилформамид на капки се прибавя разтвор на 3.5 части от съединение (30) в 28.2 части N,N-диметилформамид. Разбъркването продължава 4 часа при 60°C и 18 часа при

стайна температура. Реакционната смес се излива във вода и продуктът се екстрахира със смес на 4-метил-2-пентанон и етилацетат (1:1) (3 пъти). Екстрактите се промиват с воден разтвор на NaCl, сушат се, филтруват се и се изпаряват. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът се превръща в (Е)-2-бутендиоат (1:2) сол в етанол като се получават 4.4 части (62.3%) 2-амино-N-[2-[4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бенз-имидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]етил]бензамид (Е)-2-бутендиоат (1:2); т.т. 219.6°C (съед. 57).

Пример 26

а) Към охладена (-10°C) смес на 18 части серовъглерод, 6.2 части N,N-метантетраилбис[циклохексанамина] и 134 части тетраhydroфуран се прибавя при разбъркване разтвор на 10.5 части от съединение (30) в тетраhydroфуран в атмосфера на азот. Сместа се оставя да достигне стаината температура и се разбърква в продължение на още един час. Реакционната смес се изпарява като се получават 12 части (100%) N-[1-(2-изо-тиоцианатоетил)-4-пиперидинил]-1-[(2-метил-5-оксазолил)-метил]-1H-бензимидазол-2-амин (межд. съед. 33).

б) Смес на 3.3 части 3,4-пиридиндиамина, 12 части от междинно съединение (33) и 134 части тетраhydroфуран се нагрява при кипене в продължение на 18 часа. Реакционната смес се използва в този вид при по-нататъшната синтеза. Теоретичен добив: 15.2 части (100%) N-(4-амино-3-пиридинил)-N'-[2-[4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бенз-имидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]етил]тиокарбамид (межд. съед. 34).

в) Смес на 15 части междинно съединение (34), 10.7 части живачен(II)окис, няколко части сяра и 134 части тетраhydroфуран се нагръва при кипене в продължение на 3 часа. Реакционната смес се филтрува на горешо над инфузорна пръст и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 90:10). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира от 2,2'-оксибиспропан. Продуктът се филтрува и суши като се получават 0.54 части (3.74%) N-[2-[4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]етил]-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-амин полухидрат; т.т. 181.8°C (съед. 83).

Пример 27

Към охладена (-70°C) смес на 16.5 части бортрибромид в 66.5 части дихлорметан на капки и при разбъркване се прибавя разтвор на 6.1 части от съединение (13) в 133 части дихлорметан. След разбъркване в продължение на 2 часа при стайна температура, реакционната смес се излива във воден разтвор на NaHCO_3 . Сместа се изпарява и утайката се поставя в смес от метанол и дихлорметан (10:90). Реакционната смес се филтрува над инфузорна пръст и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 90:10) (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира от ацетонитрил. Продуктът се филтрува и суши като се получават 4.2 части (73.3%) 4-[2-[4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]етил]фенол полухидрат; т.т. 212.8°C (съед. 47).

Пример 28

Смес на 5.8 части от съединение (163) и 149 части 48%-на бромоводородна киселина се разбърква в продължение на 1 час при кипене. След охлаждане, реакционната смес се филтрува и филтратът се изпарява. Остатъкът се изпарява заедно с метилбензол и след това се разпрашава в 2-пропанон като се получават 4.8 части (53.2%) 4-[2-[4-[[1-[(2,5-диметил-4-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]етил]фенол трихидробромид сескихидрат; т.т. >280.0°C (разл.) (съед. 165).

Пример 29

Смес на 5.3 части от съединение (70), 1 част 4%-ен разтвор на тиофен в метанол, 2 части калциев окис и 119 части метанол се хидрират в продължение на 18 часа при нормално налягане и стайна температура в присъствие на 2 части 10%-ен катализатор паладий върху въглен. След като се отдели изчисленото количество водород, катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (NH_3) 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът се превръща в циклохексилсулфамат (1:2) сол в 2-пропанон. Солта се филтрува и суши като се получават 5.0 части (63.3%) 1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-N-[1-[2-(2-пиридиниламино)етил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин циклохексилсулфамат (1:2); т.т. 213.3°C (съед. 71).

Пример 30

Към 5.4 части от съединение (89) се прибавя разтвор на 0.52 части натриева основа в 100 части вода. След

разбъркване в продължение на 3 часа при 40°C се прибавят 1.27 части HCl (конц.). Сместа се екстрахира с трихлорметан. Органичният слой се изхвърля, а водният слой се изпарява. Остатъкът се поставя в трихлорметан и разтворът се суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се превръща в циклохексилсулфамат (1:2) сол в 2-пропанол. Продуктът се филтрува и суши като се получават 0.92 части (9.5%) циклохексилсулфамат на 4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]-амино]-1-пиперидинпропановата киселина (1:2); т.т. 182.5°C (съед. 91).

Пример 31

Към смес на 2.5 части от съединение (9) и 70.5 N,N-диметилформамид в атмосфера на азот се прибавят 0.384 части дисперсия на натриев хидрид в минерално масло (50%) и, след разбъркване в продължение на половин час при стайна температура и половин час при 40°C, се прибавят 1.14 части иодметан. Разбъркването продължава 18 часа при стайна температура. След това се прибавя малко етанол и сместа се изпарява. Остатъкът се разделя между вода и дихлорметан. Органичният слой се отделя, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 90:10). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът се превръща в етандиоат (1:2) сол в 2-пропанол. Продуктът се филтрува и суши като се получават 0.92 части (23.0%) N-метил-1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-N-(1-метил-4-пиперидинил)-1H-бензимидазол-2-амин етандиоат (1:2); т.т. 149.7°C (съед. 54).

Пример 32

а) Към разтвор на 3.3 части от съединение (85) в 133 части дихлорметан се прибавят 2.18 части бис(1,1-диметил-етокси)мравчен анхидрид. След разбъркване в продължение на 2 часа при стайна температура, реакционната смес се разрежда с вода. Органичният слой се отделя, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10). Елуентът от желаната фракция се изпарява като се получават 3.4 части (79.3%) 1,1-диметилетил 4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бенз-имидазол-2-ил]-тио]-1-пиперидинкарбоксилат (съед. 86).

б) Към охладен (баня лед/сол) разтвор на 3.4 части от съединение (86) в 133 части дихлорметан се прибавят 1.38 части 3-хлорбензолкарбопероксониева киселина. Сместа се разбърква в продължение на 1 1/2 часа при охлаждане, след което се оставя да се стопли до стайна температура. Реакционната смес се измива с воден разтвор на NaHCO_3 и вода, след което се суши, филтрува и изпарява като се получават 4.1 части (100%) 1,1-диметилетил 4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]сулфинил]-1-пиперидинкарбоксилат (съед. 87).

Пример 33

а) Смес на 14.2 части от съединение (3), 2 части 4%-ен разтвор на тиофен в метанол, 5 части полиоксиметилен и 198 части метанол се хидрират в продължение на 18 часа при нормално налягане и 50°C в присъствие на 2 части 10%-ен катализатор паладий върху въглен. След като се отдели изчисленото количество водород, катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява. Остатъкът се разделя между

дихлорметан и разр. NH_4OH . Органичният слой се отделя, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5). Елуентът от желаната фракция се изпарява и остатъкът се превръща в трихидрохлорид сол в смес на 2-пропанон и етанол чрез прибавяне на 2-пропанол, наситен с HCl . Солта се филтрува и суши като се получават 12.3 части (56.8%) 1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-N-(1-метил-4-пиперидинил)-1H-бензимидазол-2-амин трихидрохлорид дихидрат; т.т. 177.1°C (съед. 24).

б) Три части от съединение (9) и 3 части $[\text{R}(\text{R}^*, \text{R}^*)]$ -2,3-дихидрокси-1,4-бутандионова киселина поотделно се кипят с 119 части и 23.7 части ацетонитрил, респективно. Двете смеси се събират и цялото количество се оставя да кристализира. Продуктът се филтрува и суши като се получават 4.53 части (77.5%) (+)-1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-N-(1-метил-4-пиперидинил)-1H-бензимидазол-2-амин $[\text{R}(\text{R}^*, \text{R}^*)]$ -2,3-дихидроксибутандиоат (1:2) полухидрат; т.т. 155.9°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.76^\circ\text{C}$ (конц. = 1% в метанол) (съед. 26).

в) Към смес на 3 части от съединение (9), 39.5 части етанол и 79 части 2-пропанон при кипене и разбъркване, на порции се прибавят 4.5 части циклохексилсулфаминова киселина. Разбъркването продължава и сместа се оставя да кристализира при охлаждане. Продуктът се филтрува и рекристализира от 2-пропанол като се получават 3.1 части (49.7%) 1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-N-(1-метил-4-пиперидинил)-1H-бензимидазол-2-амин циклохексилсулфамат (1:2) полухидрат; т.т. 199.5°C (съед. 33).

г) Към нагрят (40°C) разтвор на 5.04 2-хидрокси-1,2,3-пропантрикарбонова киселина в 39 части 2-пропанол се прибавя

разтвор на 2.6 части от съединение (9) в 156 части 2-пропанол. Утайката се филтрува, суши се под вакуум при стайна температура и се разбърква в 156 части 2-пропанол. След това твърдото вещество се поставя в 156 части 2-пропанол и се прибавя разтвор на 1 част 2-хидрокси-1,2,3-пропантрикарбонова киселина в 2-пропанол. Солта се филтрува и разбърква в 156 части 2-пропанол като се получават 2.95 части (49.2%) 1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-N-(1-метил-4-пиперидинил)-1H-бензимидазол-2-амин полухидрат 2-пропанолат (2:1) 2-хидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (1:2); т.т. 85.2°C (съед. 51).

д) 0.294 Части от съединение (9) кристализира от смес на ацетонитрил и вода (9:1). Продуктът се филтрува и суши като се получават 0.193 части (56.2%) 1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-N-(1-метил-4-пиперидинил)-1H-бензимидазол-2-амин трихидрат; т.т. 94.5°C (съед. 84).

Пример 34

Към разтвор на 13 части от съединение (1) в 266 части дихлорметан се прибавят на капки 5.45 части етилхлорформат и 5.7 части N,N-диетилетанамин. Цялото количество се разбърква и се нагрива при кипене в продължение на 17 часа. Реакционната смес се измива с вода, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (90:10). Елуентът от желаната фракция се изпарява като се получават 11 части (89.9%) етил 4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]метил]-1-пиперидинкарбоксилат (съед. 4).

Пример 35

Смес на 17 части метил (cis+trans)-4-амино-3-метил-1-пиперидинкарбоксилат, 25 части от междинно съединение 24 и 7 части мед се разбъркват в продължение на 6 часа при 150°C. След охлаждане реакционната смес се поставя в дихлорметан и се филтрува над инфузорна пръст. Филтратът се измива с разр. NaOH и вода, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на колонна хроматография (силикагел; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) (98:2). Елуентът от желаната фракция се изпарява като се получават 15.6 части (40.7%) (±)-метил (cis+trans)-3-метил-4-[[1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат (съед. 143).

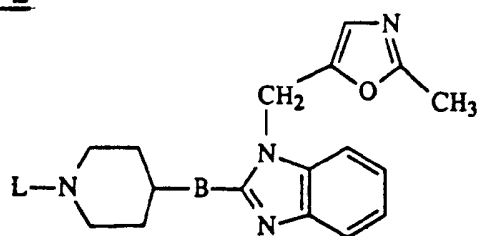
Всички съединения показани в Таблицы 1-6 са получени по методите за получаване съгласно Примери 13-35, отбелязани в колона Пр. No.

В. Фармакологичен пример

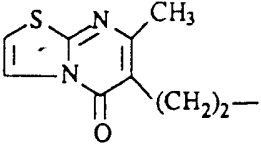
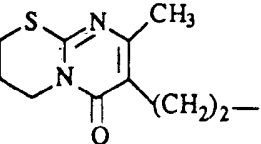
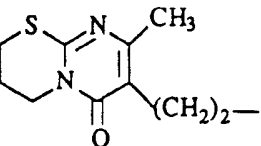
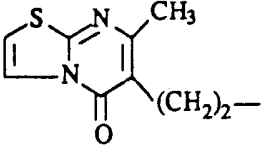
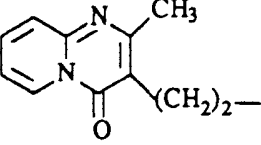
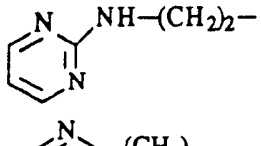
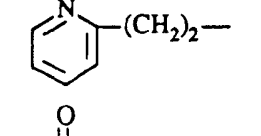
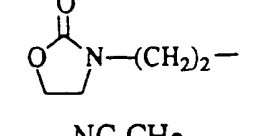
Пример 36

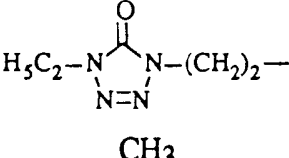
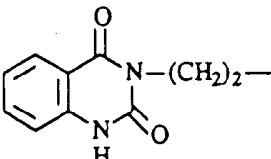
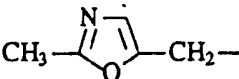
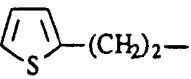
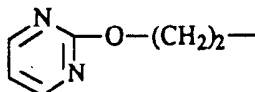
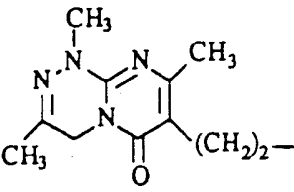
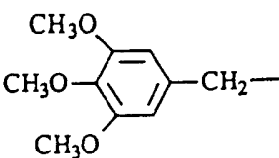
Полезните антиалергични и антихистаминови свойства на съединенията с формула (I) се демонстрират, например, в теста "Предпазване на плъхове от съединение 48/80 - предизвикващо леталност", описан в [1], цитиран в литературата. Съединенията с формула (I) се прилагат подкожно и/или орално при плъховете. Стойността на ED₅₀ (в mg/kg) за съединения 3, 9, 12, 14, 15, 16 или 17 е между 0.01 mg/kg и 0.04 mg/kg.

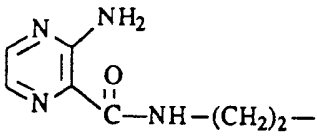
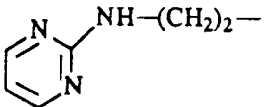
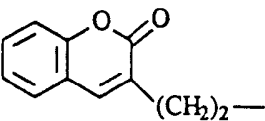
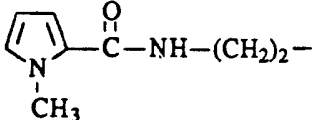
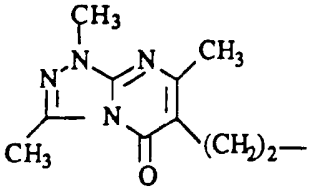
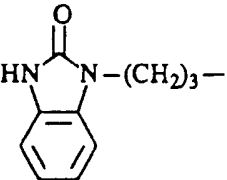
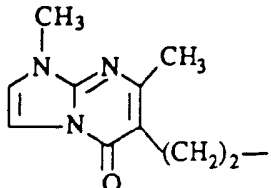
Таблица 1

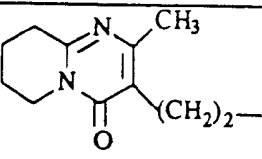
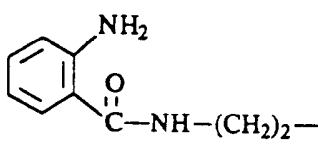
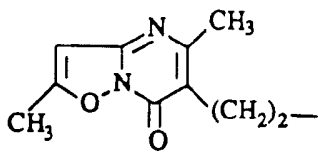
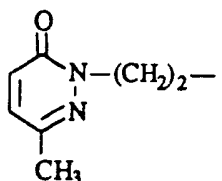
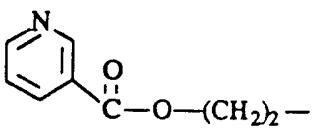
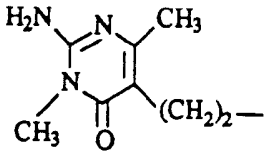
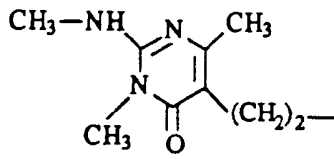
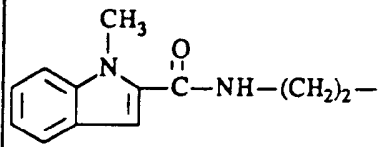


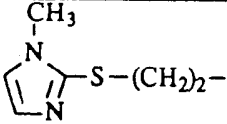
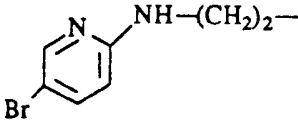
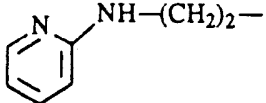
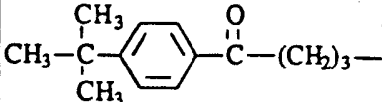
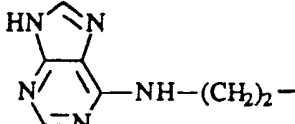
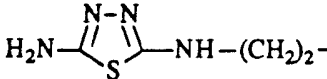
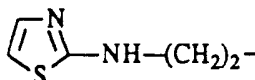
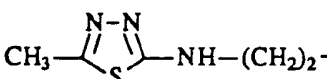
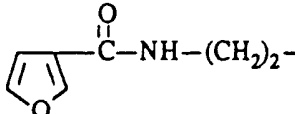
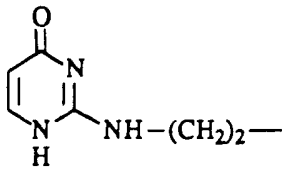
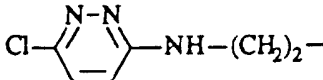
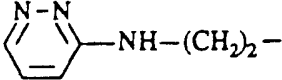
Съед. No.	Пр. No.	B	L	Физични данни
1	10	CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	т. т 108.6°C
2	9	NH	C ₂ H ₅ OCO-	-
3	16	NH	H	т. т 227.2°C
4	34	CH ₂	C ₂ H ₅ OCO-	-
5	16	CH ₂	H	т. т 230°C / 3/2*
6	18	CH ₂		т. т 172.9°C
7	18	NH		т. т 193.5°C / 1/2H ₂ O
8	18	NH		т. т 203.2°C
9	17	NH	CH ₃	т. т 78.2°C / 1/2H ₂ O

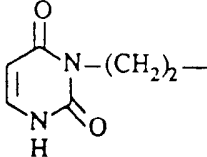
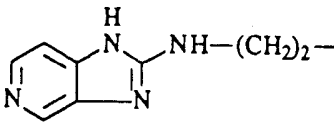
Съед. No.	Пр. No.	B	L	Физични данни
10	18	NH		Т. Т. 199.6°C / 1/2H ₂ O
11	18	NH		Т. Т. 133.0°C / C ₂ H ₅ OH / *
12	18	CH ₂		Т. Т. 176.1°C
13	18	NH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	Т. Т. 134.3°C / 1/2H ₂ O
14	18	CH ₂		Т. Т. 173.8°C
15	17	CH ₂	CH ₃	Т. Т. 196.1°C / 2*
16	18	CH ₂		Т. Т. 182.1°C
17	18	CH ₂	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	Т. Т. 144.2°C / 3/2*
18	19a	CH ₂	NC-CH ₂ -	Т. Т. 189.6°C / 3/2*
19	19b	CH ₂	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	-
20	19c	CH ₂		Т. Т. 173.7°C / 2(COOH) ₂
21	20	NH		Т. Т. 184.6°C / *
22	18	NH		Т. Т. 196.9°C / 3/2* H ₂ O
23	19a	NH	NC-CH ₂ -	Т. Т. 191.0°C
24	33a	NH	CH ₃	Т. Т. 177.1°C / 3HCl 2H ₂ O

Съед. No.	Пр. No.	B	L	Физични данни
25	18	NH		т. т. 131.8°C / 1/2H ₂ O 2*
26	33b	NH	CH ₃	т. т. 155.9°C / 1/2H ₂ O 2** [α] _D ²⁰ 1%CH ₃ OH = +14.76°
27	18	NH		т. т. 142.7°C
28	18	NH	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂ -	т. т. 155.0°C / (E) / H ₂ O
29	18	NH		т. т. 203.7°C / 2*
30	19b	NH	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	-
31	22	NH	CH ₃ -NH-CO-NH-(CH ₂) ₂ -	т. т. 203.4°C
32	18	NH	(CH ₃) ₂ CH-NH-CO-(CH ₂) ₂ -	т. т. 78.5°C / 1/2H ₂ O
33	33c	NH	CH ₃	т. т. 199.5°C / 2*** 1/2H ₂ O
34	18	NH		т. т. 188.8°C / H ₂ O 3/2*
35	21a	NH	C ₆ H ₅ O-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -	т. т. 173.0°C
36	21a	NH	HO-(CH ₂) ₂ -	т. т. 201.2°C / 2* CH ₃ CH(OH)CH ₃
37	19c	NH		т. т. 167.4°C / 2*
38	18	NH	CH ₃ -CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	т. т. 186.0°C / 2(COOH) ₂
39	18	NH		т. т. 206.3°C / 5/2*
40	17	NH		т. т. 112.8°C / H ₂ O

Съед. No.	Пр. No.	B	L	Физични данни
41	17	NH	c.C ₆ H ₁₁ -	Т. Т. 108.2°C / H ₂ O
42	23	NH		Т. Т. 134.2°C / H ₂ O
43	19c	NH		Т. Т. 184.1°C
44	18	NH		Т. Т. 212.8°C / 1/2H ₂ O 2*
45	23	NH		Т. Т. 209.3°C / 2(COOH) ₂
46	17	NH	CH ₃ -CH ₂ -	Т. Т. 105.9°C / 1/2H ₂ O
47	27	NH	4-HO-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	Т. Т. 212.8°C / 1/2H ₂ O
48	18	NH	CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ -	Т. Т. 91.5°C / 1/2H ₂ O
49	22	NH	CH ₃ -NH-CS-NH-(CH ₂) ₂ -	Т. Т. 180.8°C / H ₂ O 2***
50	18	NH		Т. Т. 188.3°C
51	33d	NH	CH ₃	Т. Т. 85.2°C / 1/2H ₂ O 2**** 1/2CH ₃ CH(OH)CH ₃
52	18	NH		Т. Т. 204.4°C
53	18	NH		Т. Т. 169.5°C / H ₂ O
54	31	N(CH ₃)	CH ₃	Т. Т. 149.7°C / 2(COOH) ₂

Съед. No.	Пр. No.	B	L	Физични данни
55	18	NH		Т. т. 177.1°C /
56	18	NH	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃ -	Т. т. 91.3°C / H ₂ O
57	25	NH		Т. т. 219.6°C / 2*
58	18	NH		Т. т. 180.1°C
59	18	NH		Т. т. 130.8°C
60	23	NH		Т. т. 186.5°C / 2(COOH) ₂
61	18	NH		Т. т. 205.4°C / H ₂ O
62	18	NH		Т. т. 208.8°C / 2*
63	13	O	CH ₃ -CH ₂ -O-CO-	-
64	16	O	H	Т. т. 160.9°C / 3/2(COOH) ₂
65	24	NH		Т. т. 104.0°C
66	17	O	CH ₃	Т. т. 166.3°C / 2*
67	14b	NH	H	Т. т. 279.6°C / 3HBr

Съед. No.	Пр. No.	B	L	Физични данни
68	21c	NH		т. т. 195.2°C / 1/2H ₂ O 3(COOH) ₂
69	20	NH	CH ₃ -CO-(CH ₂) ₂ -	т. т. 173.1°C / 3HBr 5/2H ₂ O
70	18	NH		-
71	29	NH		т. т. 212.3°C / 2***
72	18	NH		т. т. 107.1°C / H ₂ O
73	18	NH		т. т. 230.0°C / H ₂ O 5/2*
74	19c	NH		т. т. 142.0°C / 1/2H ₂ O
75	19c	NH		т. т. 195.0°C / 2***
76	19c	NH		т. т. 90.3°C / 1/2H ₂ O
77	23	NH		т. т. 181.2°C
78	18	NH	(CH ₃) ₂ CH-	т. т. 82.5°C / 1/2H ₂ O
79	19c	NH		т. т. 177.5°C / 3/2* H ₂ O
80	19c	NH		-
81	29	NH		т. т. 84.5°C

Съед. No.	Пр. No.	B	L	Физични данни
82	18	NH		т.т. 199.7°C / 3/2*
83	26	NH		т.т. 181.8°C / 1/2H ₂ O
84	33e	NH	CH ₃	т.т. 94.5°C / 3H ₂ O
85	14	S	H	2***
86	32a	S	(CH ₃) ₃ CH-O-CO-	-
87	32b	S(O)	(CH ₃) ₃ CH-O-CO-	-
88	15b	S(O)	H	т.т. 172.4°C / 3.2*
89	18	NH	CH ₃ -CH ₂ -O-CO-(CH ₂) ₂ -	т.т. 173.6°C / 2*
90	10	NH	CH ₃	т.т. 133.1°C
91	30	NH	HO-CO-(CH ₂) ₂ -	т.т. 182.5°C / 2***
92	17	S	CH ₃	т.т. 184.2°C / 2*
93	17	S	CH ₃	т.т. 88.7°C /

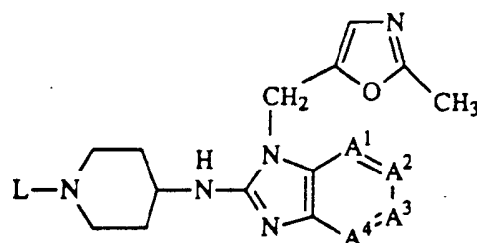
*: (E)-2-бутендиоат

***: циклоhexилсулфамат

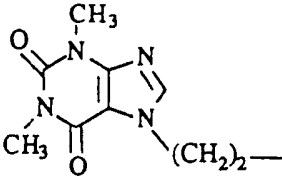
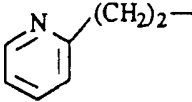
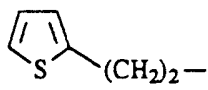
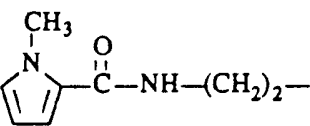
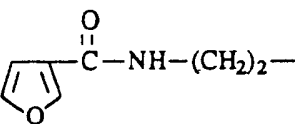
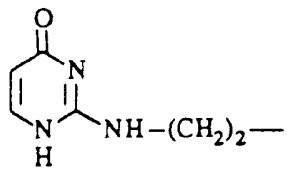
**: (+)-[R-(R*, R*)]-2,3-дихидроксипутандиоат

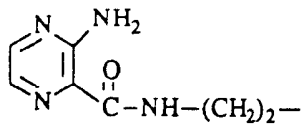
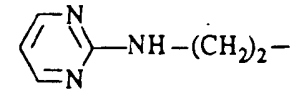
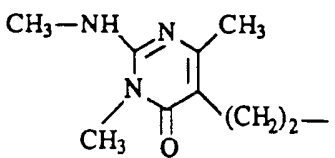
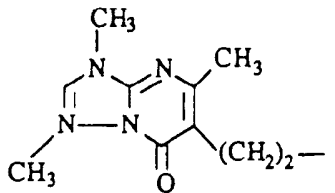
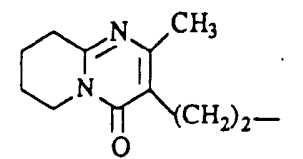
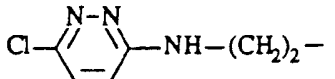
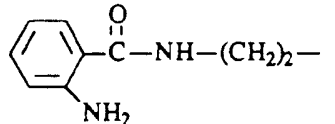
****: 2-хидрокси-1,2,3-пропантрикар-
боксилат

Таблица 2



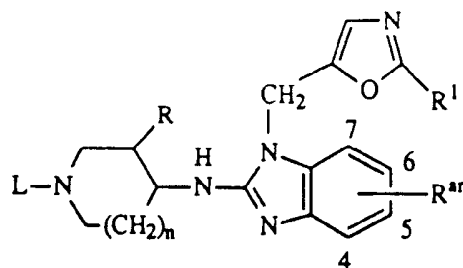
Съед. No.	Пр. No.	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	L	Физични данни
94	11	-N=CH-CH=CH-	CH ₃ -CH ₂ -O-CO-	-
95	16	-N=CH-CH=CH-	H	т.т. 122.5°C / 1/2H ₂ O
96	17	-N=CH-CH=CH-	CH ₃	т.т. 141.6°C

Съед. No.	Цр. No.	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	L	Физични данни
97	18	-N=CH-CH=CH-	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃ -	Т.Т.104.0°C / H ₂ O
98	18	-N=CH-CH=CH-	CH ₂ =CH-CH ₂ -	Т.Т.92.4°C / 1/2H ₂ O
99	18	-N=CH-CH=CH-	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	Т.Т.134.2°C
100	18	-N=CH-CH=CH-		Т.Т.177.1°C
101	20	-N=CH-CH=CH-		Т.Т.110.3°C / 3/2H ₂ O
102	11	-CH=CH-N=CH-	CH ₃ -CH ₂ -O-CO-	Т.Т.123.8°C / 3H ₂ O
103	14b	-CH=CH-N=CH-	H	Т.Т.204.6°C
104	11	-N=CH-N=CH-	CH ₃ -CH ₂ -O-CO-	Т.Т.187.7°C
105	17	-CH=CH-N=CH-	CH ₃	Т.Т.174.6°C / H ₂ O
106	18	-CH=CH-N=CH-	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	Т.Т.191.5°C
107	18	-N=CH-CH=CH-		Т.Т.88.9°C
108	19a	-N=CH-CH=CH-	NC-CH ₂ -	-
109	19b	-N=CH-CH=CH-	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	-
110	23	-N=CH-CH=CH-		Т.Т.84.5°C / 1/2H ₂ O
111	11	-CH=N-CH=CH-	CH ₃ -CH ₂ -O-CO-	166.7°C / H ₂ O
112	23	-N=CH-CH=CH-		Т.Т.173.1°C
113	19c	-N=CH-CH=CH-		Т.Т.180.0°C / 5/2*
114	14b	-N=CH-N=CH-	H	-
115	17	-N=CH-N=CH-	CH ₃	Т.Т.148.1°C

Съед. No.	Пр. No.	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	L	Физични данни
116	18	-N=CH-N=CH-	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	т. т. 199.8°C
117	23	-N=CH-CH=CH-		т. т. 103.5°C
118	19c	-N=CH-CH=CH-		т. т. 189.2°C
119	14b	-CH=N-CH=CH-	H	-
120	17	-CH=N-CH=CH-	CH ₃	т. т. 202.2°C / 1/2CH ₃ CH(OH)CH ₃ 3/2*
121	21a	-N=CH-CH=CH-	C ₆ H ₅ O-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -	т. т. 146.9°C
122	18	-N=CH-CH=CH-		т. т. 201.4°C / 5/2*
123	18	-N=CH-CH=CH-		т. т. 91.8°C / 3/2H ₂ O
124	28	-N=CH-CH=CH-	4-HO-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	т. т. 179.2°C / 1/2H ₂ O
125	18	-N=CH-CH=CH-		т. т. 123.3°C / 2H ₂ O
126	18	-N=CH-CH=CH-		т. т. 214.6°C
127	18	-CH=N-CH=CH-	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	т. т. 201.9°C / 3/2*
128	25	-N=CH-CH=CH-		т. т. 193.2°C

*: (E)-2- бутендиоат

Таблица 3



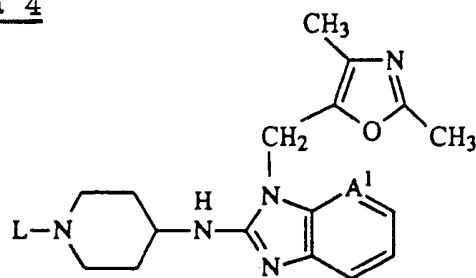
Съед. No.	Пр. No.	R	n	R ^{ar}	R ¹	L	Физични дан- ни
129	15a	H	1	H	CH ₂ OH	CH ₃ CH ₂ O-CO-	Т. т. 178.4°C
130	10	H	0	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O-CO-	Т. т. 133.4°C
131	16	H	0	H	CH ₃	H	Т. т. 188.1°C / 2(COOH) ₂
132	17	H	0	H	CH ₃	CH ₃	Т. т. 217.4°C / 1/2C ₂ H ₅ OH 2(COOH) ₂
133	10	H	2	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O-CO-	Т. т. 125.4°C / HCl 1/2H ₂ O
134	16	H	2	H	CH ₃	H	2(COOH) ₂
135	17	H	2	H	CH ₃	CH ₃	Т. т. 197.7°C / 2(COOH) ₂
136	11	H	1	6-CH ₃ O-	CH ₃	CH ₃	Т. т. 152.4°C
137	11	H	1	5-CH ₃ O-	CH ₃	CH ₃ CH ₂ O-CO-	
138	16	H	1	5-CH ₃ O-	CH ₃	H	Т. т. 199.2°C / 1/2H ₂ O 2*
139	17	H	1	5-CH ₃ O-	CH ₃	CH ₃	Т. т. 187.4°C / 2**
140	28	H	1	5-HO-	CH ₃	CH ₃	Т. т. 131.9°C / H ₂ O
141	15a	H	1	H	CH ₂ OH	(CH ₃) ₃ CO-CO-	Т. т. 132.3°C
142	11	H	1	6-F	CH ₃	CH ₃	Т. т. 204.6°C / 5/2*

Съед. No.	Пр. No.	R	n	R _{ar}	R ¹	L	Физични данни
143	35	CH ₃	1	H	CH ₃	CH ₃ O-CO-	(cis+trans)
144	14b	CH ₃	1	H	CH ₃	H	(cis+trans)
145	17	CH ₃	1	H	CH ₃	CH ₃	т. т. 163.0°C / (cis+trans) / 2**
146	15b	H	1	H	CH ₂ OH	H	т. т. 279.5°C / 3HCl 1/2H ₂ O
147	15c	H	1	H	CH ₂ OH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	т. т. 130.7°C / H ₂ O
148	17	H	1	H	CH ₂ OH	CH ₃	т. т. 118.5°C / H ₂ O

* (E)-2-бутендиоат

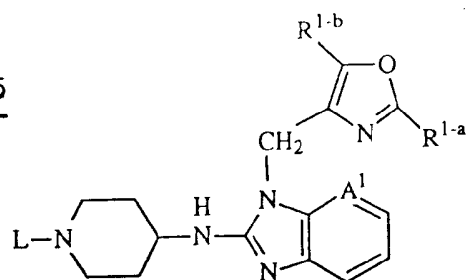
** циклохексилсулфамат

Таблица 4



Съед. No.	Пр. No.	A ¹	L	Физични данни
149	10	CH	CH ₃ CH ₂ O-CO-	т. т. 147.8°C
150	14b	CH	H	т. т. 174.9°C / 1/2H ₂ O
151	17	CH	CH ₃	т. т. 125.9°C
152	18	CH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	т. т. 138.8°C / 1/2H ₂ O
153	12	N	CH ₃ CH ₂ O-CO-	т. т. 132.6°C
154	14b	N	H	т. т. 162.9°C
155	17	N	CH ₃	т. т. 114.8°C / H ₂ O
156	18	N	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	т. т. 112.7°C / H ₂ O
157	28	N	4-HO-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	т. т. 143.2°C / H ₂ O

Таблица 5



Съед. No.	Пр. No.	A ¹	R ^{1-a}	R ^{1-b}	L	Физични данни
158	11	N	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Т.Т 173.2°C / 2*
159	10	CH	CH ₃	CH ₃	(CH ₃) ₃ CO-CO-	-
160	15b	CH	CH ₃	CH ₃	H	Т.Т 208.5°C / 2*
161	10	CH	CH ₃	H	CH ₃	Т.Т 183.4°C / 1/2H ₂ O / 3/2*
162	10	CH	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH(OH)CH ₃ / 3/2*
163	18	CH	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	Т.Т 173.4°C / 1/2H ₂ O 2*
164	17	CH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Т.Т 183.9°C / C ₂ H ₅ OH 3/2*
165	28	CH	CH ₃	CH ₃	4-HO-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	Т.Т >280°C / 3HBr 3/2H ₂ O
166	10	CH	H	H	CH ₃ -CH ₂ -O-CO-	
167	16	CH	H	H	H-	
168	17	CH	H	H	CH ₃	Т.Т 155.3°C / 3/2* 1/2C ₂ H ₅ OH / 1/2H ₂ O

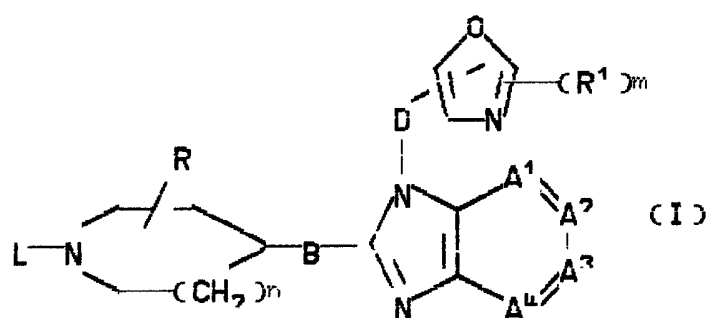
* (E)-2-бугендиоат

ЛІТЕРАТУРА

1. US-4,556,660
2. US-4,634,704
3. US-4,696,909
4. US-4,696,575
5. US-4,588,726
6. US-4,895,161
7. US-4,897,401
8. EP-A-0,206,415
9. EP-A-0,297,601
10. US-4,395,127
11. US-4,342,877
12. US-4,443,405
13. US-4,819,559
14. EP-A-0,032,379
15. EP-A-0,307,014
16. Drug Dev. Res., 13, 137-145 (1985).
17. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 251, 39-51 (1981).

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула



фармацевтично приемливата му сол или стереохимичните му изомери, в която $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ представлява бивалентен радикал с формула

- $-CH=CH-CH=CH-$ (a-1),
- $-N=CH-CH=CH-$ (a-2),
- $-CH=N-CH=CH-$ (a-3),
- $-CH=CH-N=CH-$ (a-4),
- $-CH=CH-CH=N-$ (a-5),
- $-N=CH-N=CH-$ (a-6) или
- $-CH=N-CH=N-$ (a-7);

където един или два водородни атома от въпросните радикали от (a-1) до (a-7) могат всеки от тях да бъдат заместени с хало, C_1-6 алкил, C_1-6 алкокси, хидрокси или трифлуорметил;

R представлява водород или C_1-4 алкил;

R^1 представлява водород, C_1-6 алкил или хидрокси C_1-6 алкил;

m е 1 или 2;

D представлява C_1-4 алкандиил;

B представлява NR^2 , CH_2 , O, S, SO или SO_2 , където R^2 е водород или C_1-4 алкил;

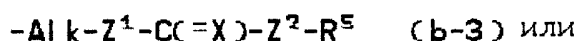
n е 0, 1 или 2;

L представлява водород; C₁₋₁₂ алкил; C₃₋₆ циклоалкил;

C₃₋₆ алкенил, възможно заместен с арил; C₁₋₆ алкилкарбонил;

C₁₋₆ алкилоксикарбонил; арилкарбонил;

арилC₁₋₆ алкоксикарбонил; или радикал с формула:



R³ представлява циано, арил или Hel;

R⁴ представлява водород, арил, Hel или C₁₋₆ алкил, възможно заместен с арил или Hel;

R⁵ представлява водород, арил, Hel или C₁₋₆ алкил, възможно заместен с арил или Hel;

R⁶ представлява арил или нафталенил;

Y представлява O, S, NR⁷; като въпросният R⁷ е водород, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкилкарбонил;

Z¹ и Z² са независимо един от друг O, S, NR⁸ или директна връзка; като R⁸ е водород или C₁₋₆ алкил;

X представлява O, S или NR⁹; като R⁹ е водород, C₁₋₆ алкил или циано;

като всеки Alk е независимо C₁₋₆ алкандиил;

всеки Hel представлява:

(1) възможно заместен пет- или шестчленен хетероциклен пръстен, съдържащ 1, 2, 3 или 4 хетероатома подбрани между кислород, сяра или азот, при условие, че в наличност са не повече от 2 кислородни и/или серни атома;

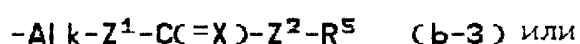
(2) възможно заместен пет- или шестчленен хетероциклен пръстен, съдържащ 1 или 2 хетероатома подбрани между кислород, сяра или азот, кондензиран с възможно заместен

The first part of the paper is devoted to the study of the asymptotic behavior of the sequence of functions $f_n(x)$ defined by the recurrence relation $f_{n+1}(x) = \frac{1}{2} (f_n(x) + \frac{1}{f_n(x)})$ for $n \geq 1$ and $f_1(x) = x$. It is shown that for $x > 0$, the sequence $f_n(x)$ converges to $\sqrt{x}$ as $n \rightarrow \infty$. For $x < 0$, the sequence $f_n(x)$ converges to $-\sqrt{x}$ as $n \rightarrow \infty$. The proof is based on the fact that the function $f(x) = \frac{1}{2} (x + \frac{1}{x})$ is a contraction mapping on the interval $(0, \infty)$ and $(-\infty, 0)$.

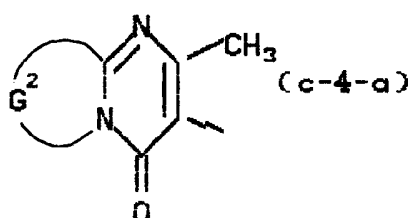
In the second part of the paper, we consider the problem of finding the minimum of the function $f(x) = x^2 + \frac{1}{x}$ for $x > 0$. It is shown that the minimum value of $f(x)$ is $\frac{3}{4}$ and is attained at $x = \frac{1}{2}$. The proof is based on the fact that the function $f(x)$ is convex on the interval $(0, \infty)$ and its derivative $f'(x) = 2x - \frac{1}{x^2}$ has a unique zero at $x = \frac{1}{2}$.

The third part of the paper is devoted to the study of the asymptotic behavior of the sequence of functions $f_n(x)$ defined by the recurrence relation $f_{n+1}(x) = \frac{1}{2} (f_n(x) + \frac{1}{f_n(x)})$ for $n \geq 1$ and $f_1(x) = x$. It is shown that for $x > 0$, the sequence $f_n(x)$ converges to $\sqrt{x}$ as $n \rightarrow \infty$. For $x < 0$, the sequence $f_n(x)$ converges to $-\sqrt{x}$ as $n \rightarrow \infty$. The proof is based on the fact that the function $f(x) = \frac{1}{2} (x + \frac{1}{x})$ is a contraction mapping on the interval $(0, \infty)$ and $(-\infty, 0)$.

3. Съединение съгласно претенция 1, където $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ представлява бивалентен радикал с формула $-CH=CH-CH=CH-$ (a-1) или $-N=CH-CH=CH-$ (a-2), в която един кислороден атом от радикала (a-1) може да бъде заместен с хало, C_1-6 алкилокси или хидрокси; R представлява водород или метил; R^1 представлява водород, метил или хидроксиметил; m е 1 или 2; D представлява CH_2 ; B представлява NH, NCH_3 , CH_2 , O, S или SO; n е 0, 1 или 2; L представлява водород; C_1-4 алкил; циклохексил; пропенил, 3-фенилпропенил; C_1-4 алкилоксикарбонил; или радикал с формула:

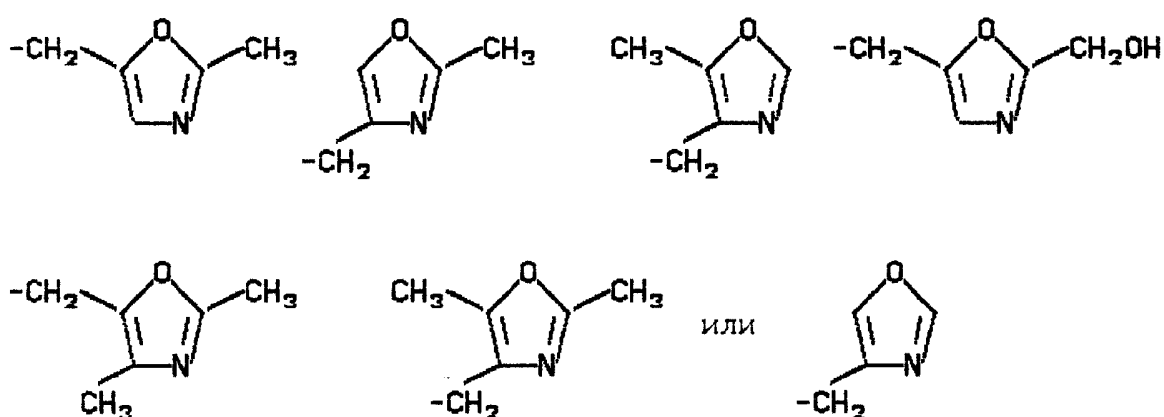


всеки Alk е независимо C_1-4 алкандиил; R^3 е фенил, хидроксифенил, C_1-4 алкилоксифенил, 3,4,5-триметоксифенил, пиридинил, тиенил, 2-метил-5-оксазолил, 4,5-дихидро-4-етил-5-оксо-1H-тетразолил, 2,3-дихидро-6-метил-3-оксопиридазинил, 2-оксо-3-оксазолидинил, 2-(амино или метиламино)-3,4-дихидро-3,6-диметил-4-оксо-5-пиримидинил, 2-оксо-2H-1-бензопиранил, 3,7-дихидро-1,3-диметил-2,6-диоксо-1H-пурин-7-ил, 2,3-дихидро-2-оксо-1-бензимидазолил или радикал с формула:



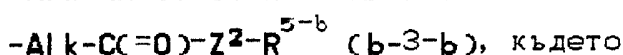
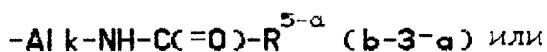
където G представлява $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-$; $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-$ или $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{O}-$; Y представлява NH , O или S ; R^4 представлява водород, C_1 - C_4 алкил, халофенил, пиридинил, халопиридинил, пиримидинил, 1,4-дихидро-2,4-диоксо-3(2H)-пиримидинил, 1-4-дихидро-4-оксопиримидинил, пиридазинил, халопиридазинил, 1-метилимидазолил, тиазолил, 2-амино-1,3,4-тиадиазолил, 6-пуринил или имидазо[4,5-с]пиридинил; Z^1 и Z^2 са всеки независимо един от друг O , NH или директна връзка; X представлява O или S ; R^5 представлява водород, C_1 - C_4 алкил, аминофенил, C_1 - C_4 алкилфенил, пиридинил, аминопиридинил, аминопиразинил, 1-метилпиролил, фуранил или 1-метилиндолил; и R^6 представлява фенил.

4. Съединение съгласно претенция 3, където $-\text{A}^1=\text{A}^2-\text{A}^3=\text{A}^4-$ представлява бивалентен радикал с формула $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ($\alpha-1$) или $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ($\alpha-2$), R представлява водород; оксазолиловата част има формула

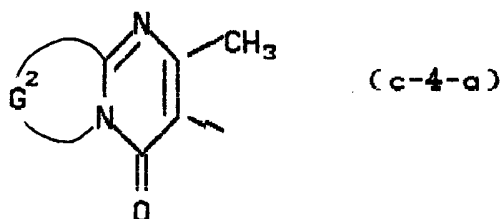


B представлява NH , S или CH_2 ; n е 1; L е водород, C_1 - C_4 алкил,

хидрокси C_1 -алкил, пропенил, 3-фенилпропенил или радикал с формула



всеки Alk е независимо един от друг C_1 - C_3 алкандиил; R^3 представлява фенил, 4-метоксифенил, 4-хидроксифенил, пиридинил, тиенил, 4,5-дихидро-4-етил-5-оксо-1H-тетразолил, 2-оксо-2H-1-бензопиранил, 2-(амино-или метиламино)-3,4-дихидро-3,6-диметил-4-оксо-5-пиримидинил, 6-пиринил или радикал с формула:



в която G^2 представлява $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_4-$, $-S-(CH_2)_2-$, $-S-(CH_2)_3-$, $-S-CH=CH-$, или $-N(CH_3)-N=C(CH_3)-CH_2-$; Y представлява NH , или O ; R^4 представлява пиримидинил, 5-амино-1,3,4-тиадиазолил, пиридазинил, имидазо[4,5-c]пиридинил или 1,4-дихидро-4-оксо-2-пиримидинил; R^{5-a} представлява аминопиразинил или фуранил; Z^2 представлява O ; и R^{5-b} е водород.

5. Съединение съгласно претенция 1, където съединението е 1-[(2-метил-5-оксазолил)метил]-N-(1-метил-4-пиперидинил)-1H-бензимидазол-2-амин, солват или фармацевтично приемлива присъединителна негова сол.

6. Фармацевтичен състав, съдържащ фармацевтично

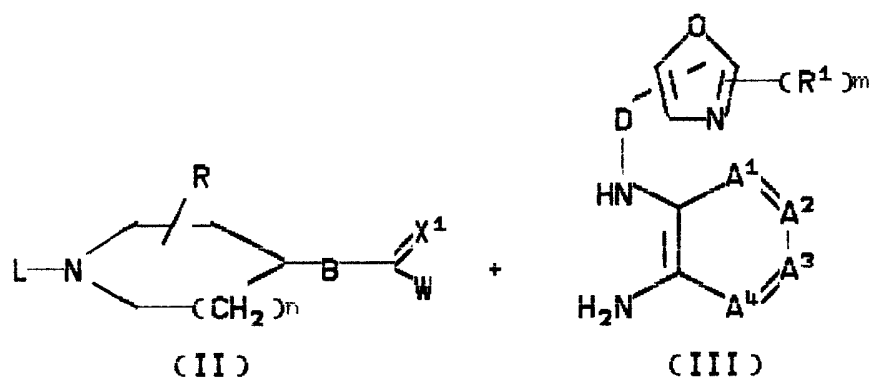
приемлив носител и като активен ингредиент ефективно антиалергично количество от съединение, съгласно коя да е от претенции от 1 до 5.

7. Метод за получаване на състав, съгласно претенция 6, характеризираш се с интимно смесване на терапевтично ефективно количество от съединение съгласно коя да е от претенции от 1 до 5 с фармацевтичен носител.

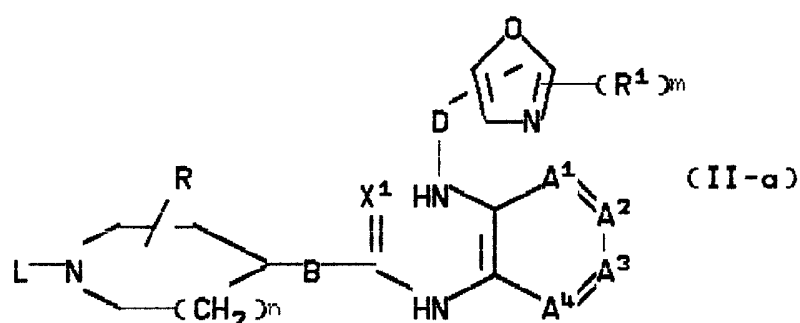
8. Съединение съгласно коя да е от претенции от 1 до 5, приложимо като лекарствено средство.

9. Метод за получаване на съединение съгласно коя да е от претенции от 1 до 5, характеризираш се с това, че :

а) междинното съединение с формула (II), в която W^1 представлява реакционноспособна напускаща група и X^1 е O, S или NH взаимодейства със заместен диамин с формула (III),

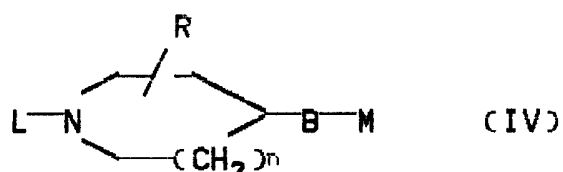


в инертен разтворител, при което се получава съединение с формула (I) или съединение с формула (II-a)

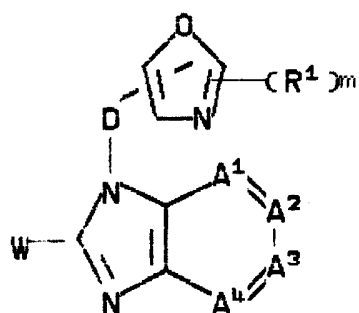


което може да се циклизира до съединение с формула (I) при обработка с алкилхалид, метален окис или метална сол в инертен разтворител;

б) междинното съединение с формула (IV)

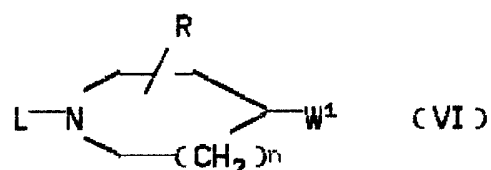


където **M** е водород, когато **B** е различно от **CH₂** или **M** представлява алкален или алкалоземен метал, когато **B** е **CH₂** взаимодейства с междинното съединение с формула

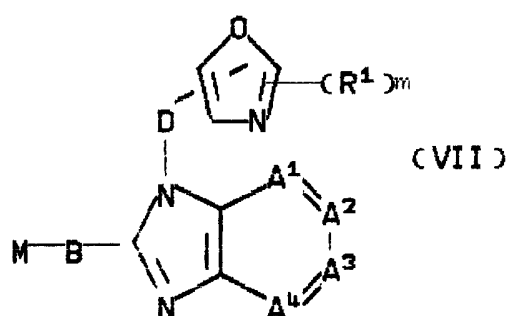


в която **W** представлява реакционнспособна напускаща група в инертен разтворител и възможно в присъствие на база;

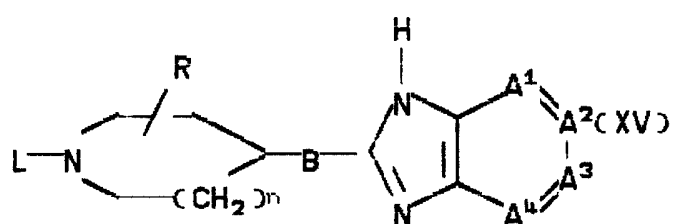
в) междинното съединение с формула (VI)



в която W^1 представлява реакционноспособна напускаща група
взаимодейства с междинното съединение с формула (VII)



в която **M** и **B** имат значенията дадени по-горе за формула
(IV), в инертен разтворител и възможно в присъствие на база;
г) N-алкилиране на междинното съединение с формула (XV)



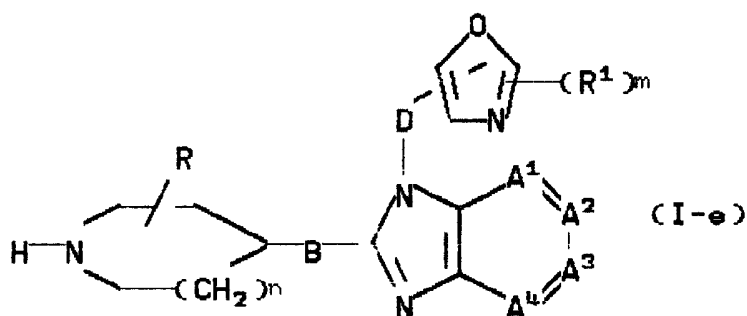
с алкилиращ агент с формула (XIV)



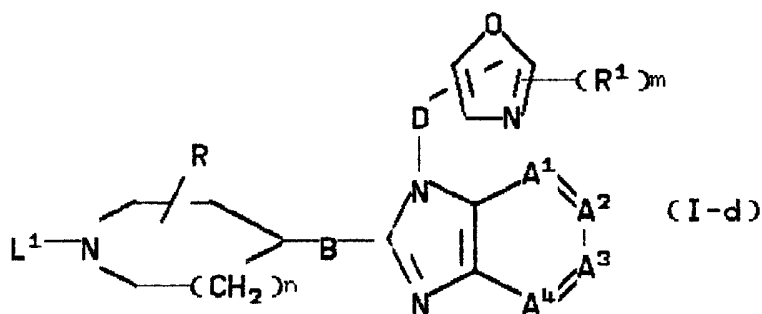
в която W^1 е реакционнспособна напускаща група, в инертен разтворител и в присъствие на база;

д) превръщане на съединението с формула (I), в която L представлява бензил в съединение с формула (I), в която L представлява C_1 - C_6 алкилоксикарбонил чрез обработка с C_1 - C_6 алкилхлорформиат;

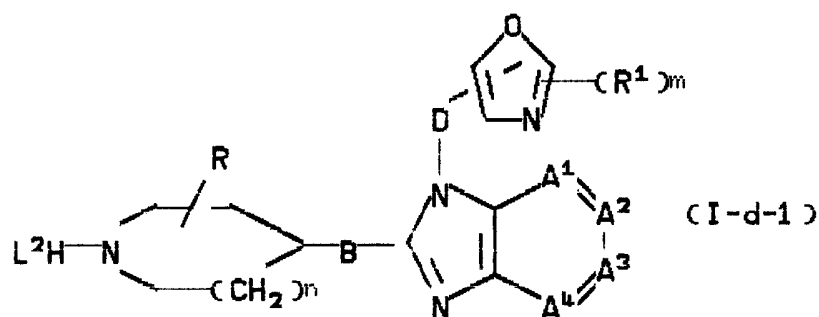
е) хидролизиране на съединението с формула (I), в която L е C_1 - C_6 алкилоксикарбонил във воднокисела или базична среда, при което се получава съединение с формула (I-e)



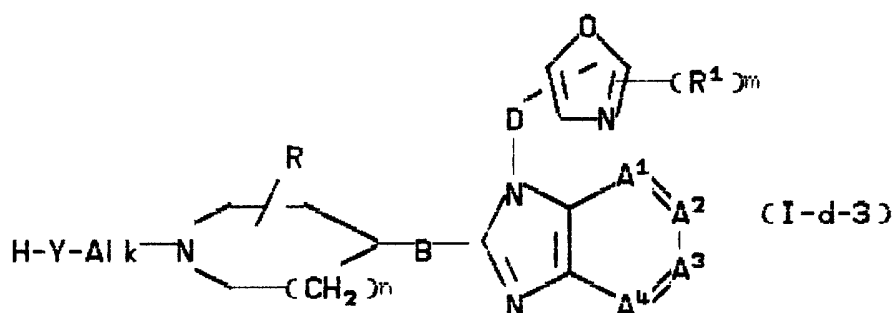
ж) N-алкилиране на съединението с формула (I-e) с алкилиращ агент с формула L^1-W^1 (XVI), в която L^1 е дефинирано както L, но е различно от водород в инертен разтворител и в присъствие на база, при което се получава съединение с формула (I-d)



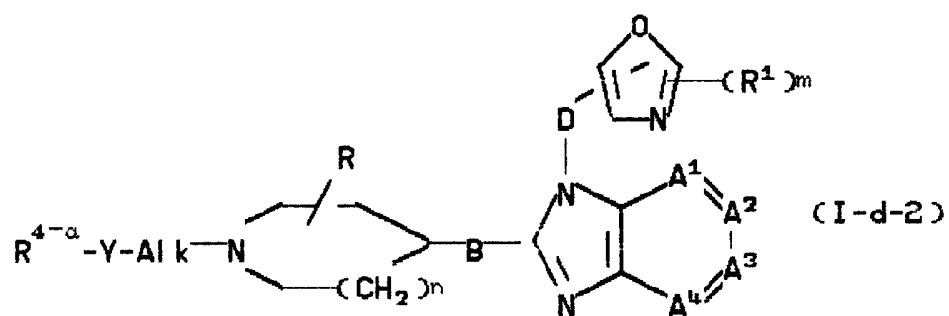
з) редукиционно N-алкилиране на съединението с формула (I-e) с реагент с формула $L^2=O$ (XVII), в която L^2 представлява геминираш бивалентен радикал, съдържащ C_3 -циклоалкилиден, C_{1-12} алкилиден, R^3-C_1-6 алкилиден, R^4-Y-C_1-6 алкилиден или $R^5-Z^2-C(X)-Z^1-C_1-6$ алкилиден в инертен разтворител и в присъствие на водород и хидриращ катализатор, при което се получава съединение с формула (I-d-1);



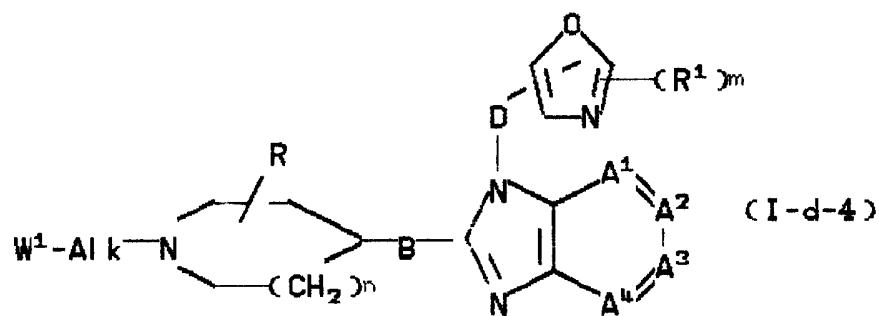
и) алкилиране на съединение с формула (I-d-3)



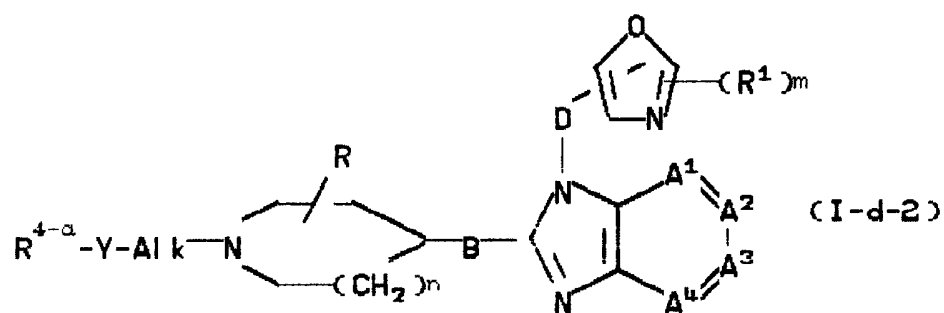
с реагент с формула $R^{4-\alpha}-W^1$ (XVIII), в която $R^{4-\alpha}$ е арил или Het , в инертен разтворител, възможно в присъствие на база, при което се получава съединение с формула (I-d-2)



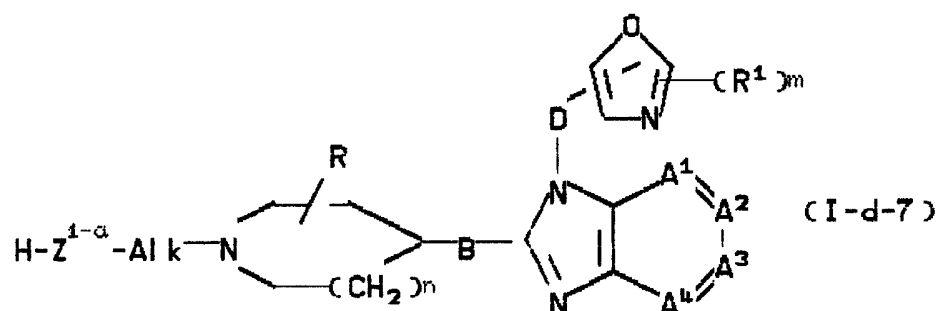
и) алкилиране на междинното съединение с формула $R^{4-a}-Y-H$ (XIX) със съединение с формула (I-d-4)



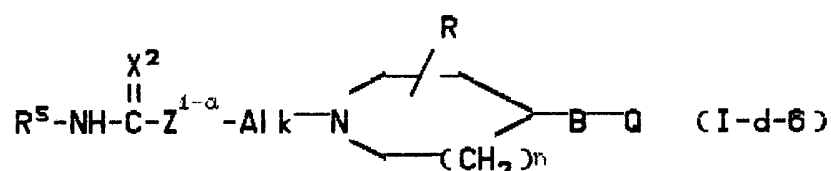
в инертен разтворител, възможно в присъствие на база, при което се получава съединение с формула (I-d-2)



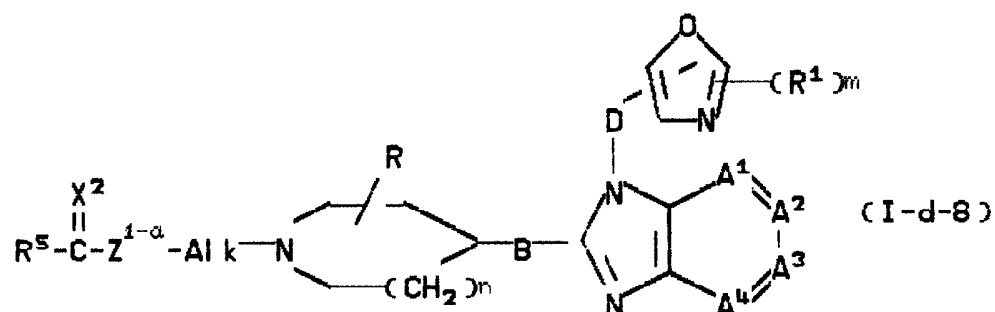
к) взаимодействие на съединение с формула (I-d-7)



с реагент с формула $R^5-N=C=Z^2$ (XXII), където Z^2 е O или S в инертен разтворител, при което се получава съединение с формула (I-d-6)

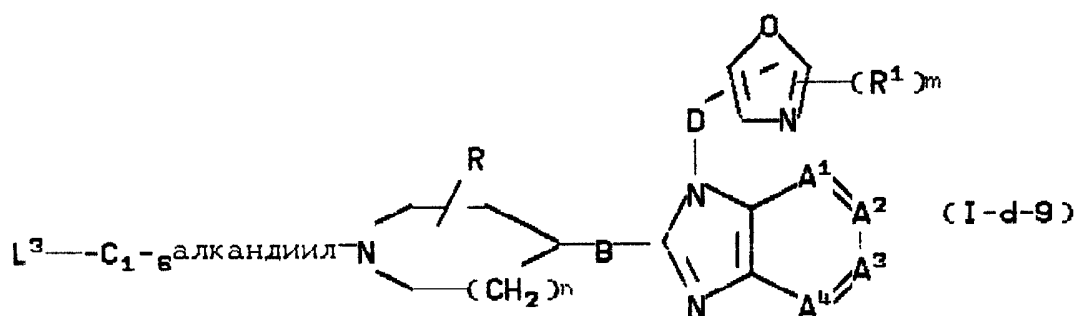


л) взаимодействие на съединение с формула (I-d-7) с реагент с формула $R^5-C(=X)-OH$ (XXIII) или негово реакционноспособно производно в инертен разтворител, при което се получава съединение с формула (I-d-8)



м) взаимодействие на съединение с формула (I-e) с алкен с формула $L^3-C_2=$ алкендиил-H (XXIV), където L^3 представлява

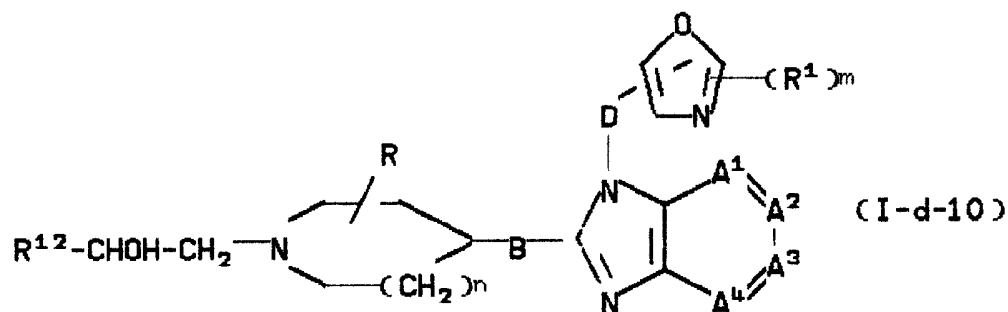
арил, Het или радикал с формула $\text{R}^5\text{-Z}^2\text{-C(=X)-}$ в инертен разтворител, при което се получава съединение с формула (I-d-9)



н) взаимодействие на съединение с формула (I-e) с епоксид с формула (XXV)



където R^{12} е водород, $\text{C}_1\text{-}_6$ алкил или радикал с формула $\text{R}^6\text{-O-CH}_2\text{-}$ в инертен разтворител, при което се получава съединение с формула (I-d-10)



и ако се желае превръщане на съединенията с формула (I) едно в друго чрез известните реакции за трансформиране на функционални групи и след това, ако се желае превръщане на съединенията с формула (I) в терапевтично активна нетоксична присъединителна сол чрез обработка с киселина или база; или обратно превръщане на солите в свободна база или киселина с алкален метал, респективно киселина; и/или получаване на стереохимичните изомерни форми.