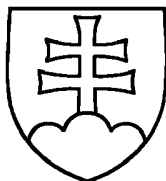


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 21.10.1997
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 1157/96
(32) Dátum priority: 21.10.1996
(33) Krajina priority: DK
(40) Dátum zverejnenia: 16.05.2000
(86) Číslo PCT: PCT/DK97/00462, 21.10.1997

(21) Číslo dokumentu:

424-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

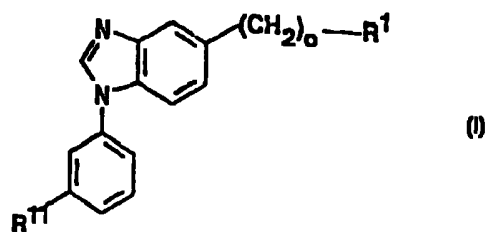
C 07D 235/06
A 61K 31/415
C 07D 401/06
C 07D 401/10
C 07D 401/12
C 07D 401/14
C 07D 405/04
C 07D 413/04

- (71) Prihlasovateľ: NeuroSearch A/S, Ballerup, DK;
(72) Pôvodca vynálezu: Teuber Lene, Glostrup, DK;
Wätjen Frank, Glostrup, DK;
(74) Zástupca: Rott, Růžička, Guttman, v. o. s., Bratislava, SK;

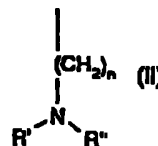
(54) Názov prihlášky vynálezu: 1-Fenyl-benzimidazolové zlúčeniny a ich použitie ako modulátorov GABA_A receptorov

(57) Anotácia:

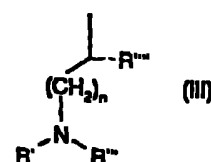
Vynález sa týka benzimidazolových zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorom o znamená 0, 1, 2, alebo 3; R¹ znamená alkylovú, fenylovú alebo monocyklickú heterocyklickú skupinu, kde tieto skupiny môžu byť substituované jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny zahŕňajúcej alkyl, cykloalkyl, cykloalkyl-alkyl, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyano, amino a nitro; alebo R¹ znamená kyanovú skupinu alebo skupinu vzorca -alkyl-CO₂R², -alkenyl-CO₂R², -CO-R², -CO₂(CH₂)_nR² alebo -C(R³)=N-OR², R¹¹ znamená skupinu vzorca -CO₂-R⁹ alebo R¹¹ znamená skupinu všeobecného vzorca (II), kde n znamená 0, 1, 2 alebo 3; alebo R¹¹ môže znamenať skupinu všeobecného vzorca (III), kde n znamená 0, 1, 2 alebo 3. Tieto zlúčeniny podľa vynálezu sú vhodné na liečenie chorôb a porúch centrálného nervového systému, ktoré reagujú na moduláciu komplexu receptora GABA_A, ako je napríklad úzkosť, poruchy spánku, anestézia, poruchy pamäti a epilepsia a ďalšie konvulzívne poruchy.



(I)



(II)



(III)

1-Fenyl-benzimidazolové zlúčeniny a ich použitie ako modulátorov GABA_A receptorov

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových benzimidazolových zlúčenín, farmaceutických prípravkov, ktoré tieto zlúčeniny obsahujú, spôsobov liečenia týmito prípravkami a spôsobu prípravy týchto benzimidazolových zlúčenín. Tieto nové zlúčeniny podľa vynálezu sú vhodné pri liečbe chorôb a porúch centrálného nervového systému, ktoré reagujú na moduláciu receptorového komplexu GABA_A, ako je napríklad úzkosť, poruchy spánku, anestézia, poruchy pamäti a epilepsia a ďalšie konvulzívne choroby.

Doterajší stav techniky

Receptory GABA_A, receptory kyseliny gama-aminomaslovej, sú najhojnejšie inhibičné receptory v mozgu cicavcov. Štruktúrne sú receptory GABA_A zosťavené do formy makromolekulárnych heteropentamérnych celkov (kombináciou α , β , a gama/ δ proteínových subjednotiek). Niekoľko subtypov týchto receptorov GABA_A už bolo opísaných modernými spôsobmi molekulárnej biológie.

Každý komplex receptora GABA_A obsahuje kanál chloridových iónov, ktorým je riadený tok chloridov cez neurónovú membránu a viac rozpoznávacích miest malých modulačných molekúl akými sú benzodiazepíny, barbituráty, pikrotoxín, a určité steroidy. Pri interakcii GABA s receptorom je iónový kanál otvorený, dochádza k zvýšenému toku chloridov, membrána je hyperpolarizovaná a bunky sú menej citlivé na excitačné podnety. Tento GABA indukovaný iónový tok možno regulovať rôznymi činidlami, ktoré zahŕňujú prostriedky, ktoré interagujú s benzodiazepínovým receptorom alebo rozpoznávacím miestom.

Prostriedky, ktoré sa viažu alebo interagujú s modulačnými miestami komplexu receptora GABA_A, ako je napríklad receptor benzodiazepínu, môžu

mať na účinok GABA buď zosilňujúci účinok, t.j. pozitívne modulujúci účinok receptora (agonisty, čiastočné agonisty), alebo zoslabujúci účinok na účinok GABA, t.j. negatívne modulujúci účinok receptora (inverzné agonisty, čiastočné inverzné agonisty), alebo môžu blokovať ako agonistov tak inverzných agonistov kompetitívnym blokom (antagonisty alebo ligandy bez vlastnej aktivity).

Agonisty všeobecne vyvolávajú účinky svalovej relaxácie, hypnotické, sedatívne, anxiolytické a/alebo antikonvulzívne účinky, zatiaľ čo inverzné agonisty vyvolávajú prokonvulzívne účinky, účinky pôsobiace proti nadmernému požívaniu alkoholu a anxiogénne účinky. Zlúčeniny, ktoré majú anxiolytické účinky, ale majú znížené účinky svalovej relaxácie, a hypnotické alebo sedatívne účinky, alebo ich nemajú, sa charakterizujú ako čiastočné agonisty. Čiastočné agonisty sa pokladajú za vhodné na podporu kognitívnych zložiek.

V priebehu posledných troch desaťročí bolo už syntetizovaných viac zlúčenín patriacich do rôznych skupín chemických zlúčenín, ktoré majú afinitu voči receptorom benzodiazepínu. Avšak hoci receptorové benzodiazepínové miesta sa stále ešte pokladajú za veľmi atraktívne z hľadiska interferencie s CNS na liečbu rôznych chorôb a porúch, takmer všetky už syntetizované zlúčeniny s účinkami na uvedených receptorových miestach sa neosvedčili pri klinickom hodnotení pre ich neprijateľné vedľajšie účinky.

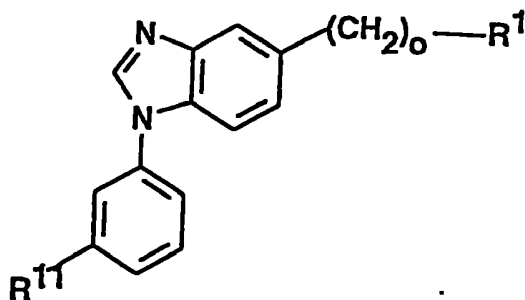
Benzimidazolové zlúčeniny určené na liečenie chorôb CNS sú opísané v EP 616807; imidazolové zlúčeniny pôsobiace ako blokátory vápnikového kanála sú opísané v EP 563001.

Podstata vynálezu

Cieľom vynálezu je poskytnúť nové benzimidazolové deriváty a ich farmaceuticky prijateľné kyslé adičné soli s kyselinami s výhodnou farmakodynamickou a farmakokinetickou charakteristikou, ktoré sú vhodné na liečenie chorôb, porúch a ťažkostí, ktoré sú citlivé na moduláciu receptorového komplexu

GABA_A a predovšetkým na pozitívnu moduláciu receptorového komplexu GABA_A.

Vynález poskytuje chemickú zlúčeninu znázornenú všeobecným vzorcom (I):



kde vo vzorci (I)

o znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^1 znamená alkylovú skupinu, fenylovú skupinu alebo monocyklickú heterocyklickú skupinu, kde tieto skupiny môžu byť substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej alkyl, cykloalkyl, cykloalkyl-alkyl, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyán, amino alebo nitro;

alebo R^1 znamená kyánoskupinu, alebo skupinu majúcu vzorec -alkyl-CO₂R², alkenyl-CO₂R², -CO-R², -CO₂(CH₂)_mR², alebo -C(R³)=N-OR², kde v týchto vzorcoch

m znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R^2 a R^3 nezávisle znamenajú skupinu zo skupiny zahrňujúcej vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, fenyl, benzyl, 5- alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu, kde táto 5- alebo 6-členná heterocyklická skupina môže prípadne byť substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej alkyl, hydroxy, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyán, amino, alebo nitro;

alebo môžu R^2 a R^3 nezávisle znamenať skupinu majúcu vzorec

$-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-(\text{CH}_2)_q-\text{CON}(\text{R}^4\text{R}^5)$, $-(\text{CH}_2)_q-\text{CO}_2\text{R}^4$, alebo $-\text{alkyl}-\text{CO}_2\text{R}^4$,
kde v týchto vzorcoch

R^4 a R^5 nezávisle znamenajú vodík alebo alkylovú skupinu; a q znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^{11} znamená skupinu všeobecného vzorca $-\text{CO}_2-\text{R}^9$, v ktorej

R^9 znamená vodík alebo alkylovú skupinu, kde alkylová skupina môže byť prípadne substituovaná 5- alebo 6-člennou heterocyklickou skupinou, kde táto 5- alebo 6-členná heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej alkyl, hydroxy, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyán, amino, alebo nitro;

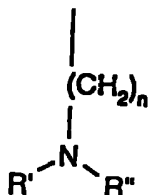
alebo R^9 môže znamenať 5- alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu, kde 5- alebo 6-členná heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej alkyl, hydroxy, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyán, amino, alebo nitro;

alebo R^9 znamená skupinu všeobecného vzorca

$-\text{alkyl}-\text{N}(\text{R}^{10}\text{R}^{12})$, v ktorom

R^{10} a R^{12} nezávisle znamenajú vodík alebo alkylovú skupinu;

alebo R^{11} znamená skupinu všeobecného vzorca (II):



kde vo vzorci (II)

n znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R' a R'' každý nezávisle znamená vodík alebo alkylovú skupinu;

alebo R' a R'' spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria 5- až 7-členný heterocyklický kruh, kde tento heterocyklický kruh môže prípadne obsahovať ako súčasť kruhu jeden atóm kyslíka a/alebo jeden ďalší atóm dusíka a/alebo reťazec $-\text{CH}=\text{CH}-$;

pričom štruktúra obsahujúca 5- až 7-členný heterocyklický kruh vytvorený R' a R'' môže prípadne byť jeden alebo viackrát substituovaná skupinou vzorca $-(\text{CH}_2)_p\text{X}$, kde

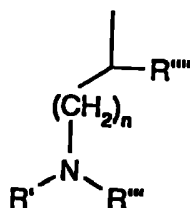
p znamená 0, 1, 2 alebo 3;

X znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej vodík, hydroxy, alkyl, alebo alkenyl, kde alkyl a alkenyl môžu byť prípadne jeden alebo viackrát substituované skupinou vzorca $-\text{CO}_2\text{R}^6$;

alebo X znamená skupinu vzorca $-\text{CO}-\text{R}^6$, $-\text{CO}_2-\text{R}^6$, $-\text{CON}-\text{R}^6\text{R}^7$, alebo $-\text{COO}-\text{R}^6-\text{NR}^7\text{R}^8$, kde v týchto vzorcoch

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle znamenajú vodík alebo alkylovú skupinu;

alebo R^{11} môže znamenať skupinu všeobecného vzorca (III):



kde v tomto vzorci (III),

n znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R' znamená vodík alebo alkylovú skupinu;

R^{m} a R^{m} spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, tvoria 5- až 7-členný heterocyklický kruh, kde tento heterocyklický kruh môže prípadne

obsahovať ako súčasť kruhu jeden atóm kyslíka a/alebo jeden ďalší atóm dusíka, a/alebo reťazec $-\text{CH}=\text{CH}-$;

pričom 5- až 7-členná štruktúra s heterocyklickým kruhom vytvoreným R''' a R'''' môže byť prípadne jeden alebo viackrát substituovaná skupinou vzorca

$-(\text{CH}_2)_p\text{X}$, kde

p znamená 0, 1, 2 alebo 3;

X znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej vodík, hydroxy, alkyl, alebo alkenyl, kde alkyl a alkenyl môžu byť prípadne jeden alebo viackrát substituované skupinou vzorca $-\text{CO}_2\text{R}^6$;

alebo X znamená skupinu vzorca $-\text{CO}-\text{R}^6$, $-\text{CO}_2-\text{R}^6$, $-\text{CON}-\text{R}^6\text{R}^7$, alebo $-\text{COO}-\text{R}^6-\text{NR}^7\text{R}^8$, kde v uvedených vzorcoch

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle znamenajú vodík alebo alkylovú skupinu;

alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo jej oxid.

Podľa ďalšieho aspektu vynález poskytuje farmaceutické prípravky obsahujúce nové benzimidazolové zlúčeniny podľa vynálezu.

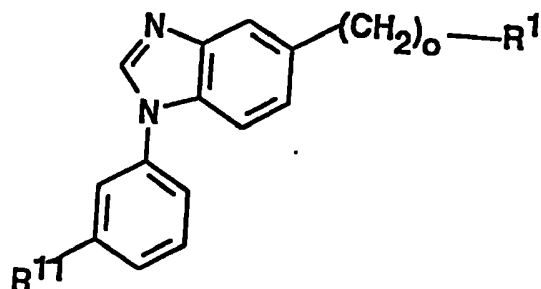
Ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť nové spôsoby liečenia s použitím nových benzimidazolových zlúčenín podľa vynálezu.

Ešte ďalší cieľ vynálezu poskytuje spôsob prípravy nových farmaceutických prípravkov podľa vynálezu.

Z nasledujúceho opisu budú pracovníkom v odbore zrejmé ďalšie ciele a ostatné okolnosti týkajúce sa vynálezu.

Benzimidazolové deriváty

Podľa prvého aspektu, vynález poskytuje nové benzimidazolové deriváty. Chemické zlúčeniny podľa vynálezu možno charakterizovať nasledujúcim všeobecným vzorcom (I):



kde vo vzorci (I)

o znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R^1 znamená alkylovú skupinu, fenylovú skupinu, alebo monocyklickú heterocyklickú skupinu, kde tieto skupiny môžu byť substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej alkyl, cykloalkyl, cykloalkyl-alkyl, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyán, amino a nitro;

alebo R^1 znamená kyánoskupinu, alebo skupinu majúcu vzorec -alkyl-CO₂R², alkenyl-CO₂R², -CO-R², -CO₂(CH₂)_mR², alebo -C(R³)=N-OR², kde v týchto vzorcoch

m znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R^2 a R^3 nezávisle znamenajú skupinu zo skupiny zahrňujúcej vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, fenyyl, benzyl, 5- alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu, kde táto 5- alebo 6-členná heterocyklická skupina môže prípadne byť substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej alkyl, hydroxy, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyán, amino, alebo nitro;

alebo môžu R^2 a R^3 nezávisle znamenať skupinu majúcu vzorec $-(CH_2)_q-NR^4R^5$, $-(CH_2)_q-CON(R^4R^5)$, $-(CH_2)_q-CO_2R^4$, alebo $-alkyl-CO_2R^4$, kde v týchto vzorcoch

R^4 a R^5 nezávisle znamenajú vodík alebo alkylovú skupinu; a

q znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^{11} znamená skupinu všeobecného vzorca $-CO_2-R^9$, v ktorej

R^9 znamená vodík alebo alkylovú skupinu, kde alkylová skupina môže byť prípadne substituovaná 5- alebo 6-člennou heterocyklickou skupinou, kde táto 5- alebo 6-členná heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej alkyl, hydroxy, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyán, amino, alebo nitro;

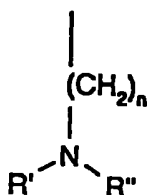
alebo R^9 môže znamenať 5- alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu, kde 5- alebo 6-členná heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej alkyl, hydroxy, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyán, amino, alebo nitro;

alebo R^9 znamená skupinu všeobecného vzorca

$-alkyl-N(R^{10}R^{12})$, v ktorom

R^{10} a R^{12} nezávisle znamenajú vodík alebo alkylovú skupinu;

alebo R^{11} znamená skupinu všeobecného vzorca (II):



kde vo vzorci (II)

n znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R' a R'' každý nezávisle znamená vodík alebo alkylovú skupinu;

alebo R' a R'' spoločne s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria 5- až 7-členný heterocyklický kruh, kde tento heterocyklický kruh môže prípadne obsahovať ako súčasť kruhu jeden atóm kyslíka a/alebo jeden ďalší atóm dusíka a/alebo reťazec $-\text{CH}=\text{CH}-$;

pričom štruktúra obsahujúca 5- až 7-členný heterocyklický kruh vytvorený R' a R'' môže prípadne byť jeden alebo viackrát substituovaná skupinou vzorca $-(\text{CH}_2)_p\text{X}$, kde

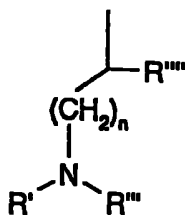
p znamená 0, 1, 2 alebo 3;

X znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej vodík, hydroxy, alkyl, alebo alkenyl, kde alkyl a alkenyl môžu byť prípadne jeden alebo viackrát substituované skupinou vzorca $-\text{CO}_2\text{R}^6$;

alebo X znamená skupinu vzorca $-\text{CO}-\text{R}^6$, $-\text{CO}_2-\text{R}^6$, $-\text{CON}-\text{R}^6\text{R}^7$, alebo $-\text{COO}-\text{R}^6-\text{NR}^7\text{R}^8$, kde v týchto vzorcoch

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle znamenajú vodík alebo alkylovú skupinu;

alebo R^{11} môže znamenať skupinu všeobecného vzorca (III):



kde v tomto vzorci (III),

n znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R' znamená vodík alebo alkylovú skupinu;

R''' a R'''' spoločne s atómami, ku ktorým sú pripojené, tvoria 5- až 6-členný heterocyklický kruh, kde tento heterocyklický kruh môže prípadne obsahovať ako súčasť kruhu jeden atóm kyslíka a/alebo jeden ďalší atóm dusíka, a/alebo reťazec $-CH=CH-$;

pričom 5- až 7-členná štruktúra s heterocyklickým kruhom vytvoreným R''' a R'''' môže byť prípadne jeden alebo viackrát substituovaná skupinou vzorca $-(CH_2)_pX$, kde

p znamená 0, 1, 2 alebo 3;

X znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej vodík, hydroxy, alkyl, alebo alkenyl, kde alkyl a alkenyl môžu byť prípadne jeden alebo viackrát substituované skupinou vzorca $-CO_2R^6$;

alebo X znamená skupinu vzorca $-CO-R^6$, $-CO_2-R^6$, $-CON-R^6R^7$, alebo $-COO-R^6-NR^7R^8$, kde v uvedených vzorcoch

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle znamenajú vodík alebo alkylovú skupinu;

Vo výhodnom uskutočnení je chemická zlúčenina podľa vynálezu charakterizovaná všeobecným vzorcom (I) v ktorom o znamená 0;

a

R^1 znamená C_{1-4} alkylovú skupinu, kyánoskupinu, fenylovú skupinu, furanylovú skupinu, tetrahydrofuranylovú skupinu, izoxazolylovú skupinu, alebo oxadiazolylovú skupinu;

alebo R^1 znamená C_{1-4} alkenylovú skupinu substituovanú CO_2-C_{1-4} alkylskupinou;

alebo R^1 znamená skupinu vzorca $-CO_2R^2$, v ktorom

R^2 znamená skupinu zahrňujúcu vodík, C_{1-4} alkyl, alebo $-C_{3-5}$ cyklo- C_{1-4} alkyl, benzyl, pikolyl, pyrolidyl, pyrolidyl-metyl, alebo pyridyl, kde tieto skupiny môžu byť substituované C_{1-3} alkylovou skupinou;

alebo R^2 môže znamenať skupinu vzorca $-(CH_2)_p-NR^4R^5$, alebo $-(CH_2)_p-CO-NR^4R^5$, kde v týchto vzorcoch

p znamená 0, 1, alebo 2;

R^4 a R^5 každý nezávisle znamenajú vodík alebo C_{1-4} alkylovú skupinu;

alebo R^2 môže znamenať skupinu vzorca $-C(R^3)=N-OR^4$, kde v tomto vzorci

R^3 a R^4 znamenajú vodík alebo C_{1-4} alkylovú skupinu;

alebo R^1 znamená skupinu vzorca $-C(R^3)=N-OR^4$, kde v tomto vzorci

R^3 znamená vodík alebo C_{1-4} alkylovú skupinu; a

R^4 znamená vodík, C_{1-4} alkylovú skupinu alebo C_{1-4} alkyl- CO_2 - C_{1-4} alkylovú skupinu.

Vo výhodnejšom uskutočnení je chemická zlúčenina podľa vynálezu charakterizovaná všeobecným vzorcom (I) v ktorom o znamená 0; a

R^1 znamená skupinu zahrňujúcu 3-furanyl, 3-tetrahydrofuranyl, 5-izoxazolyl, 3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, $-CHNOH$, $-C(CH_3)NOH$, $-C(CH_3)NO-CH_3$, $-C(CH_3)NO-C_2H_5$, $-C(CH_3)NO$ -izopropyl, $-C(CH_3)NO$ -terc.butyl, $-C(CH_3)NO-CH_2CO_2CH_3$, $-C(CH_3)NO-CH_2CO_2C_2H_5$, $-CHNO-C(CH_3)_2CO_2CH_3$, $-C(CH_3)NO-C(CH_3)_2CO_2CH_3$, $-C(CH_3)NO-C(CH_3)_2CO_2C_2H_5$, $-C(CH_3)_2CO_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CO_2C_2H_5$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2C_2H_5$, $-CO_2CH(CH_3)_2$, $-CO_2(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-CO_2(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$, $-CO_2-CH_2$ -cyklopropyl, (N,N-dietylkarboxamido)-metyl, 3-pikolyl, alebo 1-metyl-2-pyrolidyl-metyl.

V ďalšom výhodnom uskutočnení je chemická zlúčenina podľa vynálezu charakterizovaná všeobecným vzorcom (I), v ktorom o znamená 1, 2 alebo 3; a

R^1 znamená fenylovú skupinu alebo skupinu vzorca $-CO_2R^4$, v ktorom

R^4 znamená vodík alebo C_{1-4} alkylovú skupinu.

Vo výhodnejšom uskutočnení je chemická zlúčenina podľa vynálezu charakterizovaná všeobecným vzorcom (I), v ktorom o znamená 1, 2 alebo 3; a

R^I znamená $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2$ -cyklopropyl, $-\text{CHNO}-\text{CH}_3$, $-\text{CHNO}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CHNO}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CHNO}$ -izopropyl, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}$ -izopropyl, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}$ -terc.butyl, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, 2(dimetylamino)etyl, (N,N-dietyl-karboxamido)-metyl, alebo 3-pikolyl.

V ďalšom výhodnom uskutočnení je chemická zlúčenina podľa vynálezu charakterizovaná všeobecným vzorcom (I), v ktorom

R^{II} znamená C_{1-4} alkyl-oxykarbonylovú skupinu, amino- C_{1-4} alkyl-oxykarbonylovú skupinu, N- C_{1-4} alkyl-amino- C_{1-4} alkyl-oxykarbonylovú skupinu, N,N-di- $(\text{C}_{1-4}$ alkyl)-amino- C_{1-4} alkyl-oxykarbonylovú skupinu, piperidinylovú skupinu, oxykarbonyl-piperidinylovú skupinu, pyrolidinylovú skupinu, pyrolidinyl- C_{1-4} alkylovú skupinu, piperazinylovú skupinu, morfolinylovú skupinu, homopiperazinylovú skupinu, pyridylovú skupinu, tetrahydropyridylovú skupinu, pikolylovú skupinu, oxykarbonyl-pikolylovú skupinu, kde tieto skupiny môžu prípadne byť substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-oxy, C_{1-4} alkyl-oxykarbonyl, C_{1-4} alkyl-oxykarbonyl- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl-oxykarbonyl- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl-(oxykarbonyl- C_{1-4} alkyl) $_2$, acetyl, hydroxy- C_{1-4} alkyl, karboxamido, N- C_{1-4} alkyl-karboxamido- C_{1-4} alkyl, alebo N,N-di- C_{1-4} alkyl-karboxamido- C_{1-4} alkyl.

Vo výhodnejšom uskutočnení je chemická zlúčenina podľa vynálezu charakterizovaná všeobecným vzorcom (I), v ktorom

R^{II} znamená skupinu zahrňujúcu 1-piperidiny, 1-pyrolidiny, 4-metyl-1-piperaziny, 1-metyl-3-piperidiny, (1-metyl-4-piperidiny)oxykarbonyl, (1-metyl-3-piperidiny)oxykarbonyl, 2-pikolyl-oxykarbonyl, 3-pikolyl-oxykarbonyl, 4-morfoliny, 1-acetyl-4-piperaziny, 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl, (1-pyrolidiny)metyl, 4-metylhomopiperaziny-1-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl, 4-(N,N-dietyl-karboxamidometyl)-piperazin-1-yl, 4-(N,N-dimetylkarboxamidometyl)-piperazin-1-yl, 4-(metoxykarbonylmetyl)-1-piperaziny, 4-(etoxykarbo-

nylmetyl)-1-piperaziny, 4-(terc.butoxykarbonylmetyl)-1-piperaziny, 4-(dietylkarboxamido-metyl)piperazin-1-yl, 4-(2,2-bis(etoxykarbonyl)etenyl)piperazin-1-yl, 4-(2-metoxykarbonyl-etenyl)piperazin-1-yl, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, 2-amino-etoxykarbonyl, 2-(N-metyl-amino)etoxykarbonyl, alebo 2-(N,N-dimetyl-amino)etoxykarbonyl.

V najvýhodnejšom uskutočnení chemická zlúčenina podľa vynálezu znamená:

5-kyán-1-(3-(1-piperidyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3a);

5-kyán-1-(3-(1-pyrolidiny)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3a₂);

5-kyán-1-(3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3a₃);

5-kyán-1-(3-(1-metyl-3-piperidiny)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3a₄);

5-kyán-1-(3-(4-morfoliny)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3a₅);

5-formyl-1-(3-(1-piperidiny)fenyl)benzimidazol-oxím (zlúčenina 3b₁);

5-formyl-1-(3-(1-pyrolidiny)fenyl)benzimidazol-oxím (zlúčenina 3b₂);

5-formyl-1-(3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl)benzimidazol-oxím (zlúčenina 3b₃);

5-formyl-1-(3-(1-metyl-3-piperidiny)fenyl)benzimidazol-oxím (zlúčenina 3b₄);

5-formyl-1-(3-(1-piperidiny)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 3c);

5-formyl-1-(3-(1-piperidiny)fenyl)benzimidazol-O-metyl-oxím (zlúčenina 3d);

5-acetyl-1-(3-(1-acetyl-piperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol-oxím (zlúčenina 3e₁);

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl-benzimidazol-oxím (zlúčenina 3e₂);

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl-benzimidazol-O-etyl-oxím (zlúčenina 3f₁);

5-acetyl-1-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol-O-etyl-oxím (zlúčenina 3f₂);

5-acetyl-1-(3-(1-pyrolidinylmetyl)fenyl)-benzimidazol-O-etyl-oxím (zlúčenina 3f₃);

5-acetyl-1-(3-(4-methylhomopiperazin-1-yl)-benzimidazol-O-etyl-oxím (zlúčenina 3f₄);

5-acetyl-1-(3-(1-pyrolidinyl)fenyl)-benzimidazol-O-etyl-oxím (zlúčenina 3f₅);

5-acetyl-1-(3-(1-piperidinyl)fenyl)-benzimidazol-O-etyl-oxím (zlúčenina 3f₆);

5-acetyl-1-(3-(1-metyl-3-piperidinyl)fenyl)-benzimidazol-O-etyl-oxím (zlúčenina 3f₇);

5-acetyl-1-(3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl)-fenyl)benzimidazol-O-etyl-oxím (zlúčenina 3f₈);

5-acetyl-1-(3-(1-methylpiperidin-3-yl)fenyl)-benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 3g₁);

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 3g₂);

5-acetyl-1-(3-(4-acetyl-piperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 3g₃);

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol-O-terc.butyl-oxím (zlúčenina 3h);

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina 3i₁);

5-(3-furanyl)-1-(3-(1-methylpiperidin-3-yl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina 3i₂);

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)-fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3i₃);

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-dietylkarboxamidometyl)-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3i₄);

5-fenyl-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina 3j₁);

5-fenyl-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3j₂);

5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-(3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3k);

5-terc.butyl-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina 3l);

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina 4a₁);

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina 4a₂);

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4a₃);

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(1-acetylpiperazin-4-yl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina 4a₄);

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-(metoxykarbonylmetyl)-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4a₅);

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4a₆);

5-(2-etoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(1-piperidyl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina 4b₁);

5-(2-etoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina 4b₂);

5-(2-etoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina 4b₃);

5-(2-(metoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4c₁);

5-(2-(metoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina
4c₂);

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(1-acetylpiperazin-3-yl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina
4d₁);

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina
4d₂);

4-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-metoxycarbonylmetyl)-piperazin-1-yl)benzimidazol
(zlúčenina 4d₃);

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-(dietylkarboxamidometyl)-piperazin-1-yl)fenyl) ben-
zimidazol (zlúčenina 4d₄);

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina 4d₅);

5-(izopropyloxykarbonyl)-1-(3-(1-piperidiny)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina
4e₁);

5-(izopropyloxykarbonyl)-1-(3-(1-pyrolidiny)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina
4e₂);

5-(izopropyloxykarbonyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)-fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4e₃);

5-(izopropyloxykarbonyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina
4e₄);

5-(cyklopropylmetyloxykarbonyl)-1-(3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl)benz-
imidazol (zlúčenina 4f);

5-(benzyloxykarbonyl)-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)-fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4g);

5-(3-pikolyloxykarbonyl)-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)-fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4h);

5-(2-((dimetylamino)etyl)oxykarbonyl)-1-(3-(1-acetyl-piperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4i);

5-((2-(dimetylamino)etyl)oxykarbonyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4j);

5-((N,N-dietylkarboxamido)metyloxykarbonyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4k₁);

5-((N,N-dietylkarboxamido)-metyloxykarbonyl)-1-(3-(1-acetylpiperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4k₂);

5-(metoxykarbonylmetyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4l₁);

5-(etoxykarbonylmetyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4l₂);

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4l₃);

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4l₄);

5-((1-metylpyrolidín-2-yl)metoxykarbonyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4m);

5-acetyl-1-(3-(1-metyl-4-piperidyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 5a₁);

5-acetyl-1-(3-(1-metyl-3-piperidyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 5a₂);

5-acetyl-1-(3-(2-pikolyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 5a₃);

5-acetyl-1-(3-(1-methylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-O-(etoxykarbonylmethyl)-oxím (zlúčenina 5b₁);

5-acetyl-1-(3-(1-methylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonylmethyl)-oxím (zlúčenina 5b₂);

5-acetyl-1-(3-(1-methylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonyl(dimethyl)methyl)-oxím (zlúčenina 5b₃);

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonylmethyl)-oxím (zlúčenina 5c₁);

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-(etoxykarbonylmethyl)-oxím (zlúčenina 5c₂);

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-(etoxykarbonyl(dimethyl)methyl)-oxím (zlúčenina 5c₃);

5-acetyl-1-(3-(4-(etoxykarbonylmethyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-oxím (zlúčenina 5d₁);

5-acetyl-1-(3-(4-(etoxykarbonylmethyl)piperidin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-etyl-oxím (zlúčenina 5d₂);

5-acetyl-1-(3-(1-acetyl-piperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonyl(dimethyl)methyl)-oxím (zlúčenina 5e₁);

5-acetyl-1-(3-(1-acetyl-piperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonylmethyl)-oxím (zlúčenina 5e₂);

5-acetyl-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonylmethyl)-oxím (zlúčenina 5e₃);

5-acetyl-1-(3-(4-(metoxykarbonylmethyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 5f₁);

5-acetyl-1-(3-(4-(2,2-bis(etoxykarbonyl)etenyl)-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 5f₂);

5-formyl-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonyl-(dimetyl)metyl-oxím (zlúčenina 5g₁);

5-formyl-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonyl)dimetyl-metyl-oxím (zlúčenina 5g₂);

5-(5-izoxazolyl)-1-(3-(metoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6a₁);

5-(5-izoxazolyl)-1-(3-etoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6a₂);

1-(3-etoxykarbonyl)fenyl-5-fenylbenzimidazol (zlúčenina 6b₁);

5-fenyl-1-(3-(4-etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6b₂);

5-fenyl-1-(3-(2-pikolyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6b₃);

5-fenyl-1-(3-(3-pikolyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6b₄);

5-fenyl-1-(3-(1-metylpiperid-3-yloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6b₅);

5-fenyl-1-(3-((1-metylpiperid-4-yl)oxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6b₆);

5-(3-furanyl)-1-(3-(etoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6c₁);

5-(3-tetrahydrofuranyl)-1-(3-(etoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6c₂);

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6c₃);

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-terc.butoxykarbonyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6c₄);

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(metoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6c₅);

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(2,2-bis(etoxykarbonyl)etenyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6c₆);

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(2-(metoxykarbonyl)etenyl)-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6c₇);

5-(3-furanyl)-1-(3-(2-(dimetylamino)etyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6c₈);

5-acetyl-1-[3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl)fenyl]benzimidazol (zlúčenina 7); alebo

5-acetyl-1-[3-(1-metyl)piperidin-3-yl)fenyl]benzimidazol (zlúčenina 9);

alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ alebo oxid.

Definícia substituentov

V súvislosti s týmto vynálezom výraz halogén znamená fluór, chlór, bróm a jód.

V súvislosti s týmto vynálezom výraz alkyl znamená priamy alebo rozvetvený reťazec obsahujúci od jedného do ôsmich atómov uhlíka (C₁-C₈-alkyl) zo skupiny, ale nie je obmedzený len na tieto skupiny, zahrňujúcej metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, terciárny butyl, pentyl a hexyl, alebo cyklickú alkylovú skupinu obsahujúcu od troch do siedmich atómov uhlíka (C₃-C₇-cykloalkyl), zahrňujúcu, ale neobmedzenú len na tieto skupiny, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, a cyklohexyl. Vo výhodnom uskutočnení vynálezu alkyl znamená C₁-C₄-alkylovú skupinu, výhodne C₁-C₃-alkylovú skupinu, najvýhodnejšie skupinu zo skupiny zahrňujúcej metyl, etyl, propyl, izopropyl alebo terc.butyl.

V súvislosti s týmto vynálezom výraz alkenyl znamená skupinu obsahujúcu od dvoch do šiestich atómov uhlíka (C₂-C₆-alkenyl), ktorá obsahuje najmenej jednu dvojitú väzbu.

Jej reťazec môže byť priamy alebo rozvetvený. Vo výhodnom uskutočnení alkenylová skupina znamená skupinu zahrňujúcu etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl alebo 3-butenyl.

V súvislosti s týmto vynálezom výraz alkynyl znamená skupinu obsahujúcu od dvoch do šiestich atómov uhlíka (C_2 - C_6 -alkynyl) ktorá obsahuje najmenej jednu trojitú väzbu. Jej reťazec môže byť priamy alebo rozvetvený. Vo výhodnom uskutočnení alkynyllová skupina znamená skupinu zahrňujúcu etinyl, 1-propinyl, 2-propinyl, 1-butinyl, 2-butinyl alebo 3-butinyl.

V súvislosti s týmto vynálezom výraz amino znamená NH_2 , NH -alkyl, alebo N -(alkyl) $_2$, kde alkyl má horeuvedený význam.

V súvislosti s týmto vynálezom výraz cykloalkyl-alkyl znamená cykloalkylovú skupinu definovanú hore, ktorá je pripojená k alkylovej skupine takisto definovanej hore a znamená napríklad cyklopropylmetylovú skupinu.

Alifatické cyklické kruhy, vzniknuté pomocou R' a R'' alebo R'' a R''' znamenajú skupiny, ale nie sú obmedzené len na ne, zahrňujúce piperidiny, tetrahydropyridiny, tetrahydropyrimidiny, hexahydropyrimidiny, pyrolidiny, homopiperaziny, morfoliny, izoxazolidiny, oxazolidiny, piperaziny, perhydroazepiny, a perhydrooxazepiny.

V súvislosti s týmto vynálezom výraz aryl znamená aromatickú uhľovodíkovú skupinu ako je fenyl alebo naftyl.

V súvislosti s týmto vynálezom výraz monocyklický heteroaryl znamená 5- alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu. Výhodné monocyklické heteroarylové skupiny zahrňujú, ale nie sú obmedzené len na ne, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, izoxazol-3-yl, izoxazol-4-yl, izoxazol-5-yl, tiazol-2-yl, tiazol-4-yl, tiazol-5-yl, izotiazol-3-yl, izotiazol-4-yl, izotiazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-tiadiazol-3-yl, 1,2,4-tiadiazol-5-yl, 1,2,5-oxadiazol-3-yl, 1,2,5-oxadiazol-4-yl, 1,2,5-tiadiazol-3-yl, 1,2,5-tiadiazol-4-yl, 1-imidazol, 2-imidazol, 4-imidazol, 1-pyrol, 2-pyrol, 3-pyrol, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-tienyl, 3-tienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-

pyrimidyl, 3-pyridaziny, 4-pyridaziny, 2-pyraziny, 1-pyrazoly, 3-pyrazoly, a 4-pyrazoly.

V súvislosti s týmto vynálezom 5- alebo 6-členný kruh obsahujúci najmenej jeden heteroatóm znamená skupinu, ale nie je obmedzený len na ne, zahrňujúcu furanyl, tetrahydrofuranyl, pyroly, pyrolidyl, imidazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, tienyl, izooxazolyl, pyrimidyl, pyrazol.

V súvislosti s týmto vynálezom výraz alkyl-oxy (alkoxy) znamená skupinu alkyl-O-, kde alkylová skupina má horeuvedený význam.

V súvislosti s týmto vynálezom výraz alkyl-oxykarbonyl (alkoxykarbonyl) znamená skupinu alkyl-O-CO-, v ktorej alkylová skupina má horeuvedený význam.

Stérické izoméry

Niektoré z chemických zlúčenín podľa vynálezu môžu existovať v (+) a (-) formách a takisto v racemických formách.

Racemické formy sa dajú rozštiepiť na ich optické antipódy známymi spôsobmi, napríklad separáciou ich diastereomérnych solí, pomocou opticky aktívnej kyseliny a uvoľnením opticky aktívnej aminozlúčeniny spracovaním s bázou. Ďalší spôsob štiepenia racematov na optické antipódy sa robí chromatograficky na opticky aktívnej matrici. Racemické zlúčeniny podľa vynálezu tak môžu byť rozštiepené na svoje optické antipódy napríklad frakčnou kryštalizáciou napríklad d- alebo l- solí (vínany, mandlany alebo gáforsulfonáty).

Chemické zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu tiež štiepiť tvorbou diastereomérnych amidov reakciou chemických zlúčenín podľa vynálezu s opticky aktívne aktivovanou karboxylovou kyselinou ako sú kyseliny odvodené od (+) alebo (-) fenylalanínu, (+) alebo (-) fenylglycínu, (+) alebo (-) kamfánovej kyseliny, alebo tvorbou diastereomérnych karbamátov reakciou chemickej zlúčeniny podľa vynálezu s opticky aktívnym chlórformiátom alebo podobne.

V odbore sú známe ešte ďalšie spôsoby štiepenia optických izomérov. Tieto spôsoby zahrňujú spôsoby uvedené v práci Jaques J., Collet A., & Wilen S., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Navyše, vo forme oxímov, môžu chemické zlúčeniny podľa vynálezu existovať v dvoch formách, syn- a anti- forme (Z- a E-forma), závisiacich na usporiadaní substituentov okolo $-C=N-$ dvojitej väzby. Chemické zlúčeniny podľa vynálezu teda môžu mať syn-formu alebo anti-formu (Z- a E-formu) alebo to môže byť zmes týchto foriem.

Farmaceuticky prijateľné soli

Tieto nové benzimidazolové deriváty podľa vynálezu môžu byť v akejkoľvek forme vhodné na uvažované podanie. Tieto vhodné formy zahrňujú farmaceuticky (t.j. fyziologicky) prijateľné soli.

Príklady farmaceuticky prijateľných adičných solí zahrňujú anorganické a organické adičné soli s kyselinami ako je hydrochlorid, hydrobromid, fosforečnan, dusičnan, chlóristan, síran, citran, laktát, vínian, maleinan, fumaran, mandlan, benzoát, askorbát, cinnamát, benzénsulfónat, metánsulfonan, stearan, sukcinát, glutamát, glykolát, toluén-p-sulfonát, formiát, malonát, naftalén-2-sulfonát, salicylát a acetát. Tieto soli sa dajú pripraviť spôsobmi známymi v odbore.

Ďalšie kyseliny, ako je kyselina šťaveľová, ktoré samy o sebe nie sú farmaceuticky prijateľné, sa dajú použiť na medziprodukty pri príprave chemickej zlúčeniny podľa vynálezu a ich farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinou.

Soli chemickej zlúčeniny podľa vynálezu s kovom zahrňujú soli alkalickej kovov, ako je sodná soľ zlúčeniny podľa vynálezu obsahujúca karboxylovú skupinu.

Chemická zlúčenina podľa vynálezu môže byť v solvatovanej forme alebo v rozpustenej forme, ktoré sa získajú pomocou farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel ako je voda, etanol a podobne. Na účely tohto vynálezu sa solvatované formy pokladajú za ekvivalentné formám rozpusteným.

Farmaceutické prípravky

Podľa ďalšieho aspektu vynález poskytuje nové farmaceutické prípravky ktoré obsahujú terapeuticky účinné množstvo chemickej zlúčeniny podľa vynálezu. I keď chemická zlúčenina podľa vynálezu môže byť na terapeutické účely podávaná vo forme samotnej chemickej zlúčeniny, výhodné je včleniť účinnú zložku, prípadne vo forme fyziologicky prijateľnej soli do farmaceutickej kompozície spoločne s jednou alebo viacerými prísadami, nosičmi a/alebo riedidlami.

Vo výhodnom uskutočnení poskytuje vynález farmaceutické prípravky obsahujúce chemickú zlúčeninu podľa vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ alebo jej derivát spoločne s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi a prípadne s ďalšími terapeutickými a/alebo profylaktickými zložkami. Nosič (nosiče) musí byť "prijateľný" v zmysle kompatibility s ostatnými zložkami prípravku a nesmie byť pre príjemcu škodlivý.

Tieto farmaceutické prípravky sú vo forme vhodnej na orálne, rektálne, nasálne, topické (zahrňujúce bukové a sublingválne), vaginálne alebo parenterálne (zahrňujúce intramuskulárne, subkutánne a intravenózne) podanie, alebo vo forme vhodnej na podanie inhalácií alebo insuflácií.

Chemickú zlúčeninu podľa vynálezu spoločne s vhodnou pomocnou látkou, nosičom alebo riedidlom možno teda uviesť do foriem farmaceutických prípravkov a ich jednodávkových foriem, ktoré môžu byť vo forme pevných látok, ako sú tablety alebo plnené kapsuly, alebo tekutiny ako sú roztoky, suspenzie, emulzie, tinktúry alebo kapsuly plnené týmito prostriedkami, kde všetky tieto formy sú určené na orálne podanie, a vo forme čapíkov na rektálne podanie; alebo môžu byť vo forme sterilných roztokov na injekciu určených na parenterálne

(vrátane subkutánneho) podanie. Tieto farmaceutické prípravky a ich jednodávkové formy môžu obsahovať obvyklé prísady v obvyklých pomeroch, súčasne s ďalšími aktívnymi zlúčeninami alebo zložkami alebo bez nich, kde uvedené jednodávkové formy môžu obsahovať akékoľvek vhodné, účinné množstvo aktívnej zložky zodpovedajúce predpokladanému použitému rozmedziu denných dávok. Vhodné reprezentatívne jednotkové dávkové formy zahrňujú prípravky obsahujúce desať (10) miligramov aktívnej zložky, alebo v širšom poňatí 0,1 až sto (100) miligramov v jednej tablete.

Chemickú zlúčeninu podľa vynálezu možno podávať vo viacerých rôznych orálnych a parenterálnych dávkových formách. Pracovníkom v odbore bude zrejmé, že nasledujúce dávkové formy môžu obsahovať ako aktívnu zložku buď chemickú zlúčeninu podľa vynálezu alebo farmaceuticky prijateľnú soľ chemickej zlúčeniny podľa vynálezu.

Pri príprave farmaceutických prípravkov obsahujúcich chemickú zlúčeninu podľa vynálezu, môže byť použitý farmaceuticky prijateľný nosič buď v pevnom alebo v tekutom stave. Pevné formy zahrňujú prášky, tablety, pilulky, kapsuly, obľátky, čapíky a dispergovateľné granule. Pevný nosič môže obsahovať jednu alebo viac substancií, ktoré môžu pôsobiť ako riedidlá, látky korigujúce chuť a vôňu, solubilizátory, klzné prostriedky, suspendačné prostriedky, spojivá, konzervačné prostriedky, prostriedky ovplyvňujúce rozpadavosť tabliet, alebo prostriedky na zapuzdrenie.

V prípade práškov je nosič vo forme jemne delenej pevnej látky v zmesi s jemne delenou aktívnou zložkou.

V prípade tabliet sa aktívna zložka zmieša vo vhodnom pomere s nosičom ktorý má potrebnú spojivovú kapacitu a lisovaním sa spracuje na požadovanú veľkosť a tvar.

Tieto prášky a tablety výhodne obsahujú od piatich alebo od desiatich do asi sedemdesiatich percent aktívnej zlúčeniny. Vhodné nosiče zahrňujú uhličitan horečnatý, stearan horečnatý, mastenec, sacharózu, laktózu, pektín, dextrín, škrob, želatínu, tragant, metylcelulózu, sodnú soľ karboxymetylcelulózy, vosk

s nízkou teplotou topenia, kakaové maslo, a podobne. Výraz "prípravok" má taký význam, aby zahrňoval spracovanie aktívnej zlúčeniny s prostriedkom na zapuzdrenie ako nosičom so získaním kapsuly, v ktorej je aktívna zlúčenina s nosičom alebo bez neho obklopená uvedeným nosičom a je tak s ním v kontakte. Obdobne zahrňuje kapsuly a pastilky. Tablety, prášky, kapsuly, pilulky, obličky a pastilky sa dajú použiť ako pevné formy vhodné na orálne podanie.

Pri príprave čapíkov sa vosk s nízkou teplotou topenia, ako je zmes glyceridov mastných kyselín alebo kakaové maslo, najprv roztaví, a potom sa v ňom účinná zložka homogénne disperguje, napríklad miešaním. Roztavená zmes sa potom vleje do formy vhodnej veľkosti, nechá sa chladiť, pričom zmes stuhne.

Prípravky vhodné na vaginálne podanie môžu byť vo forme pesarov, tampónov, krémov, gélov, pást, pien alebo sprejov, ktoré obsahujú okrem účinnej zložky nosiče, ktoré sú v odbore známe ako vhodné na tento účel.

Tekuté prípravky zahrňujú roztoky, suspenzie a emulzie, napríklad roztoky vodné alebo roztoky voda-propylénglykol. Napríklad tekuté parenterálne injekčné prípravky sa dajú pripraviť ako roztoky vo vodnom polyetylénglykole.

Chemickú zlúčeninu podľa vynálezu možno teda formulovať na parenterálne podanie (napríklad na injekčné podanie jednorazovej injekčnej dávky alebo na podanie kontinuálne, infúzií) do jednodávkovej formy v ampulách, do vopred rozplnených injekčných striekačiek, do infúzných roztokov s malými objemami alebo do kontajnerov na viacnásobné podanie s pridaným konzervačným prostriedkom. Uvedené prípravky môžu tiež byť vo forme suspenzií, roztokov alebo emulzií v olejových alebo vodných vehikloch a môžu obsahovať pomocné prostriedky, ako sú suspendačné, stabilizačné a/alebo dispergačné prostriedky. Alternatívne tiež môže byť účinná zložka vo forme prášku, získaného aseptickým rozplnením sterilnej pevnej látky alebo lyofilizáciou z roztoku, ktorý je určený pred použitím na rekonštitúciu vo vhodnom vehikle, napríklad v apyrogénnej sterilnej vode.

Vodné roztoky, vhodné na orálne podanie, sa dajú pripraviť rozpustením účinnej zložky vo vode s pridaním vhodných farbív, prostriedkov ovplyvňujúcich chuť a vôňu, stabilizátorov a zhusťovadiel tak ako je to žiaduce.

Vodné suspenzie, vhodné na orálne podanie, sa dajú pripraviť dispergáciou jemne delenej účinnej zložky vo vode s viskóznou zložkou ako sú prírodné alebo syntetické gummy, živice, metylcelulóza, sodná soľ karboxymetylcelulózy, alebo ďalšie, dobre známe dispergačné prostriedky.

Patria sem i prípravky obsahujúce pevné zložky, ktoré sú určené na prevenciu, krátko pred použitím, na tekuté prípravky na orálne podanie. Tieto tekuté formy zahŕňujú roztoky, suspenzie a emulzie. Tieto prípravky môžu obsahovať okrem účinnej zložky farbivá, prostriedky korigujúce chuť a vôňu, stabilizátory, tlmiace prostriedky, umelé a prírodné sladidlá, dispergačné prostriedky, solubilizátory a podobne.

Chemickú zlúčeninu podľa vynálezu možno tiež formulovať na topické podanie na epidermis do foriem masť, krémov alebo omývacích prípravkov, alebo do formy transdermálnej náplasti. Masti alebo krémy sa dajú pripravovať s vodným alebo olejovým základom s prídavkom vhodných zahusťovacích a/alebo gelatačných prostriedkov. Omývacie prostriedky sa dajú pripravovať s vodným alebo olejovým základom a všeobecne tiež s obsahom jedného alebo viacerých emulgačných prostriedkov, stabilizátorov, dispergačných prostriedkov, suspenzačných prostriedkov, zhusťovadiel alebo farbív.

Prípravky vhodné na topickú aplikáciu v ústach zahŕňujú pastilky obsahujúce účinnú zložku v ochutenom základe, obvykle cukre a arabskej gume alebo tragante; pastilky obsahujúce účinnú zložku v inertnom základe ako je želatína a glycerín alebo cukor a arabská guma; a ústne vody obsahujúce účinnú zložku vo vhodnom tekutom nosiči.

Roztoky alebo suspenzie sa aplikujú priamo do nosnej dutiny obvyklými spôsobmi, napríklad kvapkadlom, pipetou alebo sa vstreknú. Tieto prípravky môžu byť v jednodávkovej forme alebo vo viacdávkovej forme. V tomto druhom prípade možno pomocou kvapkadla alebo pipety docíliť, aby si pacient apliko-

val príslušný, vopred stanovený objem roztoku alebo suspenzie. Vstreknutie možno docieľiť napríklad pomocou dávkovacej rozprašovacej pumpy.

Podanie do respiračného systému možno tiež realizovať pomocou aerosólových prípravkov, v ktorých účinná zložka je obsiahnutá v tlakovom balení obsahujúcom vhodný nosný prostriedok, ako sú chlórfluóruhlíkaté zlúčeniny (CFC) napríklad dichlórdifluormetán, trichlórfuormetán, alebo dichlórtetrafluoretán, oxid uhličitý alebo iný vhodný plyn. Vhodne môže aerosól tiež obsahovať povrchovo aktívny prostriedok ako je lecitín. Liečivo možno dávkovať dávkovacím ventilom.

Alternatívne môžu byť aktívne zložky vo forme suchého prášku, napríklad vo forme zmesi prášku danej zlúčeniny vo vhodnom práškovom základe tvorenom laktózou, škrobom, derivátmi škrobu ako je hydroxypropylmetylcelulóza a polyvinylpyrolidón (PVP). Vhodné je, keď práškový nosič bude v nosnej dutine tvoriť gél. Prípravok vo forme prášku môže byť v jednodávkovej forme napríklad vo forme kapsuly alebo zásobníka napríklad zo želatíny, alebo blistrovom balení z ktorých sa prášok aplikuje inhalátorom.

V prípravkoch určených na podávanie do respiračného systému, vrátane prípravkov na intranasálne podanie všeobecne má mať daná zlúčenina malú veľkosť častíc, napríklad rádovo 5 mikrónov alebo menej. Takúto veľkosť častíc možno získať spôsobmi v odbore známymi, napríklad mikronizáciou.

Ak je to žiaduce, možno prípravky prispôbiť na prípravky s riadeným uvoľňovaním účinnej zložky.

Uvedené farmaceutické prípravky sú výhodne v jednodávkových formách. V týchto formách je prípravok rozdelený do jednotkových dávok obsahujúcich príslušné množstvo účinnej zložky. Jednodávkovou formou môže byť prípravok v zabalenom stave, keď balenie obsahuje samostatné množstvo prípravku, ako sú zabalené tablety, kapsuly, a prášky vo fľaštičkách alebo ampulách. Jednodávkovou formou môže tiež byť samotná tobolka, tableta, obľátka alebo pilulka, alebo to môže byť príslušný počet každej z týchto foriem v zabalenom stave.

Výhodné sú prípravky vo forme tabliet alebo toboliek na orálne podanie a tekutín na intravenózne podanie a kontinuálnu infúziu.

Biologická aktivita a spôsoby liečenia

Kyselina 4-aminomaslová (GABA) je hlavným inhibičným neurotransmitérom u ktorého sa preukázalo, že pôsobí ako v centrálnom tak periférnom nervovom systéme. V súčasnej dobe sú známe dva typy receptorov GABA, a to GABA_A a GABA_B receptory. Pomocou súčasnej molekulárnej biológie bolo dokázané, že GABA_A receptory sa dajú rozdeliť na viac subreceptorov so selektívnymi alebo čiastočnými farmakologickými účinkami pozorovanými s určitými benzodiazepínovými receptorovými ligandmi na rozdiel od neselektívnych účinkov pozorovaných u klasických benzodiazepínových ligandov napríklad diazepamu.

Aktivácia GABA receptorov vedie k zmenám potenciálu membrány (hyperpolarizácii). GABA_A receptory súvisia s prítokom chloridov cez súvisiaci a integrovaný chloridový kanál, zatiaľ čo aktivácia GABA_B receptora nepriamo mení draselný a vápnikový kanál a takisto modifikuje produkciu druhého prenášača signálu. Rozpoznávacie miesta GABA_A sa dajú aktivovať napríklad GABA, muscimolom a izoguvacinom, ale nie agonistami GABA_B ako je napríklad baklofén. Modulačné GABA_A poznávacie miesto na poznávacích miestach receptora benzodiazepínu možno selektívne rádioaktívne značiť pomocou ³H-flunitrazepamu.

Afinitu rôznych potenciálnych ligandov na receptorové miesta benzodiazepínu možno teda hodnotiť stanovením schopnosti testovaných zlúčenín nahradiť ³H-flunitrazepam.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť osožné pri liečení porúch alebo chorôb žijúcich živočíšnych organizmov vďaka ich modulačnému účinku na poznávacie miesta benzodiazepínu receptorového komplexu GABA_A. Táto vlastnosť robí zlúčeniny podľa vynálezu mimoriadne vhodnými prostriedkami na svalovú re-

laxáciu a pri liečení kŕčov, úzkosti, porúch spánku, anestézie, porúch pamäti a takisto porúch senzitivných na moduláciu receptora GABA_A.

Z horeuvedeného vyplýva, že zlúčeniny podľa vynálezu sa dajú podávať subjektu vrátane človeka, ktorý liečbu potrebuje, na liečenie, zmiernenie chorôb alebo elimináciu chorôb alebo poruchy súvisiace s GABA_A receptormi. Uvedené choroby zahŕňujú predovšetkým kŕče, úzkosť, poruchy spánku, anestéziu a poruchy pamäti.

V súčasnej dobe sa predpokladá, že vhodné rozmedzie dávok je od asi 0,01 do asi 100 mg denne, výhodnejšie od asi 0,1 do asi 50 mg denne a najvhodnejšie od asi 0,1 do asi 30 mg denne, samozrejme v závislosti od konkrétneho spôsobu podania, liekovej formy určenej na podávanie, indikácie na ktorú je liečivo podávané, subjektu podrobenému liečeniu a od ďalších preferencií a skúseností ošetrojúceho lekára alebo veterinárneho lekára.

Spôsoby prípravy

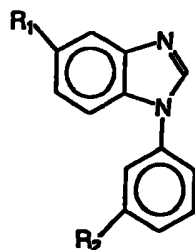
Nové benzimidazolové deriváty podľa vynálezu sa dajú pripraviť obvyklými spôsobmi chemickej syntézy, napríklad spôsobmi opísanými v pracovných príkladoch. Východiskové zložky uvedené v opísaných spôsoboch sú známe, alebo sa dajú ľahko pripraviť obvyklými spôsobmi z obchodne dostupných chemikálií.

Konečné produkty opísaných reakcií môžu byť izolované obvyklými spôsobmi, napríklad extrakciou, kryštalizáciou, destiláciou, chromatografiou atď.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález je ďalej objasnený pomocou nasledujúcich príkladov, ktoré však žiadnym spôsobom neobmedzujú rozsah vynálezu uvedený v pripojených patentových nárokoch.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú znázornené nasledujúcim všeobecným vzorcom



a pripravujú sa podľa nasledujúcej schémy (schéma 1):

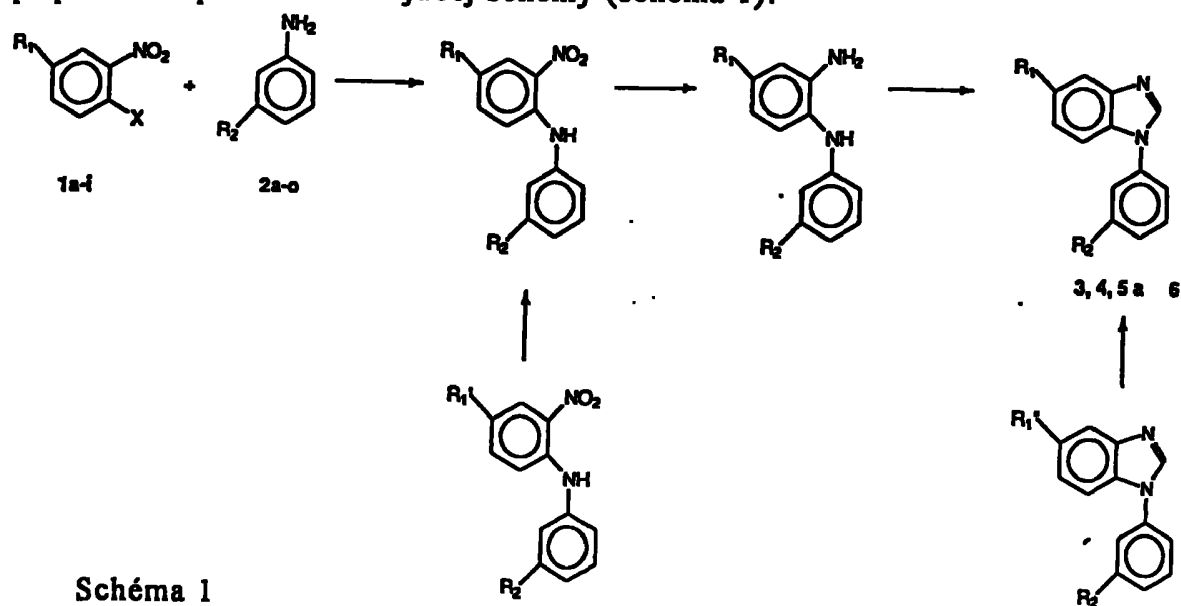
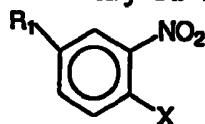


Schéma 1

Východiskové zložky (1 a 2) v tejto príprave použité sú obsiahnuté v nižšie uvedených tabuľkách 1-2.

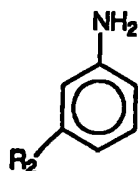
Tabuľka 1

Zlúčeniny 1a-li



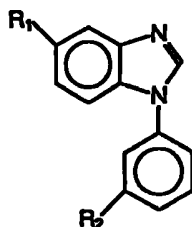
zlúčenina č.	R ₁	X	spôsob prípravy (príklad)
1a	CN	Cl	obchodne dostupný
1b	CH ₃ CO	F	1
1c	CO ₂ Et	Cl	2
1d	3-furanyl	F	3
1e	fenyl	F	3
1f	terc.butyl	F	4
1g	I	F	3
1h	CO ₂ CH ₂ CON(Et) ₂	Cl	22
1i	CH ₂ COOH	F	23

Tabuľka 2
Zlúčeniny 2a-2p



zlúčenina č.	R ₂	spôsob prípravy (príklad)
2a	1-piperidinyľ	5
2b	1-pyrolidinyľ	5
2c	4-metyl-1-piperazinyľ	5
2d	1-acetyl-4-piperazinyľ	6
2e	4-(etoxykarbonylmetyl)-1-piperazinyľ	6
2f	4-((N,N-dietylkarboxamido)metyl)-1-piperazinyľ	6
2g	1-(terc.butoxykarbonyl)-4-piperazinyľ	7
2h	1-metyl-4-homopiperazinyľ	7
2i	(1-pyrolidinyľ)metyl	8
2j	1-metyl-3-piperidinyľ	9
2k	4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinyľ	6
2l	4-(metoxykarbonylmetyl)-1-piperazinyľ	6
2m	4-(2,2-bis(etoxykarbonyl)etenyl)piperazin-1-yl	6
2n	4-(2-(metoxykarbonyl)etenyl)piperazin-1-yl	6
2o	4-morfolinyľ	5
2p	3-pyridyl	9a

Tabuľka 3
Zlúčeniny 3a-l



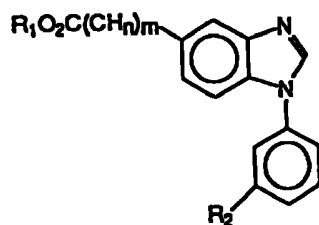
Tabuľka 3 (pokračovanie)

zlúčenina č.	R ₁	R ₂	t.t. (° C)	východisková zložka	spôsob prípravy (príklad)
3a ₁	CN	1-piperidinyľ	106-8	2a/1a	10
3a ₂	CN	1-pyrolidinyľ	171-2	2b/1a	10
3a ₃	CN	4-metyl-1-piperazinyľ	177-9	2c/1a	10
3a ₄ *	CN	1-metyl-3-piperidinyľ	158-60	2j/1a	10
3a ₅	CN	4-morfolinyľ	163-5	2o/1a	10
3b ₁	CHNOH	1-piperidinyľ	213-4	3a ₁	11
3b ₂	CHNOH	1-pyrolidinyľ	242-4	3a ₂	11
3b ₃	CHNOH	4-metyl-1-piperazinyľ	224-7	3a ₃	11
3b ₄	CHNOH	1-metyl-3-piperidinyľ	214-8	3a ₄	11
3c	CHNOiPr	1-piperidinyľ	127-8	3a ₂	11
3d	CHNOMe	1-piperidinyľ	107-8	3a ₂	11
3e ₁	CH ₃ CNOH	1-acetyl-4-piperazinyľ	240-1	2d/1b	12
3e ₂	CH ₃ CNOH	4-(2-hydroxyetyl)- piperazin-1-yl	193-5	2k/1b	12
3f ₁ *	CH ₃ CNOEt	4-(2-hydroxyetyl)- piperazin-1-yl	olej	2k/1b	12
3f ₂ *	CH ₃ CNOEt	4-metyl-1-piperazín	62-3	2c/1b	12
3f ₃ *	CH ₃ CNOEt	(1-pyrolidinyľ)metyl	158-62	2i/1b	12
3f ₄ *	CH ₃ CNOEt	4-metylhomopiperazin- -1-yl	147-51	2h/1b	12
3f ₅	CH ₃ CNOEt	1-pyrolidinyľ	118-20	2b/1b	12
3f ₆	CH ₃ CNOEt	1-piperidinyľ	88-9	2a/1b	12
3f ₇ *	CH ₃ CNOEt	1-metylpiperidin-3-yl	112-14	2j/1b	12
3f ₈ *	CH ₃ CNOEt	1-metyl-1,2,3,6- tetrahydropyrid-5-yl	227- 233	2p/1b	12a
3g ₁ *	CH ₃ CNOiPr	1-metylpiperidin-1-yl	48-55	2j/1b	12

Tabuľka 3 (pokračovanie)

zlúčenina č.	R ₁	R ₂	t.t. východisková (° C)	zložka	spôsob prípravy (príklad)
3g ₂ [*]	CH ₃ CNOiPr	4-(2-hydroxyetyl)- piperazin-1-yl	165-9	2k/1b	12
3g ₃ [*]	CH ₃ CNOiPr	1-acetyl-4-piperaziny	160-3	2d/1b	12
3h	CH ₃ CNO- terc.Bu	4-(2-hydroxyetyl)- piperazin-1-yl	olej	2k/1b	12
3i ₁	3-furanyl	4-metylpiperazin-1-yl	129-30	2c/1g	13
3i ₂	3-furanyl	1-metylpiperidin-3-yl	96-7	2j/1g	13
3i ₃	3-furanyl	4-(2-hydroxyetyl)- piperazin-1-yl	137-40	2k/1g	13
3i ₄	3-furanyl	4-(N,N-dietyl- karboxamidometyl)- piperazin-1-yl)	107-9	2f/1g	13
3j ₁	fenyl	4-metylpiperazin-1-yl	131-2	2c/1g	13
3j ₂	fenyl	1-metylpiperidin-3-yl	42-4	2j/1g	13
3k [*]	3-cyklo- propyl- 1,2,4-oxa- diazol-5-yl	1-metylpiperidin-3-yl	184-90	4a ₁	14
3l [*]	terc.butyl	1-metylpiperidin-3-yl	≈200	2j/1f	15

* izolácia vo forme hydrochloridu

Tabuľka 4
Zlúčeniny 4a-m

Tabuľka 4
(pokračovanie)

zlúčenina č.	n	m	R ₁	R ₂	t.t. (° C)	východisková zložka	spôsob prípravy (príklad)
4a ₁ *	0	0	etyl	1-metylpiperidín-3-yl	hygr.	2j/1c	16
4a ₂	0	0	etyl	4-metylpiperazín-1-yl	86-7	2c/1c	16
4a ₃ *	0	0	etyl	4-(2-hydroxyetyl)- piperazín-1-yl	233-6	2k/1c	16
4a ₄	0	0	etyl	1-acetylpiperazín-4-yl	155-6	2d/1c	16
4a ₅ *	0	0	etyl	4-(metoxykarbonyl- metyl)-1-piperazín-yl	185-6	2l/1c	16
4a ₆ *	0	0	etyl	4-(etoxycarbonyl- metyl)-1-piperazín-yl	196-200	2e/1c	16
4b ₁	1	2	etyl	1-piperidín-yl	85-7	3a ₁	17
4b ₂	1	2	etyl	4-metylpiperazín-1-yl	133-4	3a ₃	17
4b ₃	1	2	etyl	4-morfolín-yl	197-200	3a ₅	17
4c ₁	1	2	metyl	4-metylpiperazín-1-yl	138-40	3a ₃	17
4c ₂	1	2	metyl	4-morfolín-yl	137-9	3a ₅	17
4d ₁	0	0	metyl	1-acetyl-4-piperazín-yl	189-91	2d/1j	18
4d ₂	0	0	metyl	4-metyl-1-piperazín-yl	119-21	2c/1j	18
4d ₃	0	0	metyl	4-(metoxykarbonyl- metyl)piperazín-1-yl	olej	2l/1j	18
4d ₄	0	0	metyl	4-(dietyl- karboxamido- metyl)piperazín-1-yl	olej	2f/1j	18
4d ₅	0	0	metyl	4-morfolín-yl	150-2	2o/1j	18
4e ₁	0	0	izo- propyl	1-piperidín-yl	160-61	2a/1k	19
4e ₂	0	0	izo- propyl	1-pyrrolidín-yl	170-72	2b/1k	19

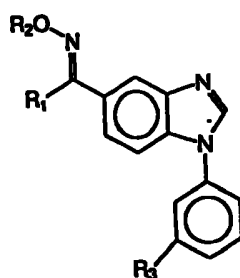
Tabuľka 4
(pokračovanie)

zlúčenina č.	n	m	R ₁	R ₂	t.t. (° C)	východisková zložka	spôsob prípravy (príklad)
4e ₃	0	0	izo- propyl	4-metylpiperaziny- -1-yl	110-11	2c/1k	19
4e ₄	0	0	izo- propyl	4-morfoliny- -1-yl	173-4	2o/1k	19
4f	0	0	cyklo- propyl- metyl	1-metylpiperidin- -3-yl	111-13	4a ₁	20
4g*	0	0	benzyl	1-metylpiperidin- -3-yl	"90"	4a ₁	20
4h	0	0	3-pi- koly- l	1-metylpiperidin- -3-yl	olej	4a ₁	20
4i	0	0	2-(di- metyl- amino)- etyl	1-acetylpiperazin- -4-yl	101-3	2d	21
4j	0	0	2-(di- metyl- amino)- etyl	4-(etoxykarbonyl- metyl)piperazin- -1-yl	olej	2e	21
4k ₁	0	0	(N,N- -dietyl- karbox- amido)- metyl	4-(etoxykarbonyl- metyl)piperazin- -1-yl	93-4	2e/1h	22

Tabuľka 4 (pokračovanie)

zlúčenina č.	n	m	R ₁	R ₂	t.t. (° C)	východisková zložka	spôsob prípravy (príklad)
4k ₂	0	0	(N,N- -dietyl- karbox- amido)- metyl	1-acetylpiperazin- -4-yl	olej	2d/1h	22
4l ₁ [*]	2	1	metyl	4-metylpiperazin- -1-yl	140-4e	2c/1i	24
4l ₂ [*]	2	1	etyl	4-metylpiperazin- -1-yl	180-82	2c/1i	24
4l ₃ [*]	2	1	metyl	4-morfolinyl	164-5	2o/1i	24
4l ₄ [*]	2	1	etyl	4-morfolinyl	168-9	2o/1i	24
4m	0	0	1-metyl- -2-pyro- lidyl- metyl	4-(etoxykarbonyl- metyl)piperazin- -1-yl	olej	2e	25

* izolácia vo forme hydrochloridu

Tabuľka 5
Zlúčeniny 5a-g

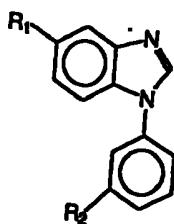
Tabuľka 5 (pokračovanie)

zlúčenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	t.t. (° C)	spôsob prípravy (príklad)
5a ₁	CH ₃	i-Pr	(1-metyl-4-piperidyl)- -oxykarbonyl	106-7	26
5a ₂	CH ₃	i-Pr	(1-metyl-3-piperidyl)- -oxykarbonyl	83-4	26
5a ₃	CH ₃	i-Pr	(2-pikolyl)-oxykarbonyl	104-6	26
5b ₁	CH ₃	CH ₂ CO ₂ Et	1-metyl-3-piperidyl	73-5	27
5b ₂	CH ₃	CH ₂ CO ₂ Me	1-metyl-3-piperidyl	104-6	27
5b ₃	CH ₃	C(CH ₃) ₂ - CO ₂ Me	1-metyl-3-piperidyl	113-6	27
5c ₁	CH ₃	CH ₂ CO ₂ Me	4-(2-hydroxyetyl)- piperazin-1-yl	117-9	28
5c ₂ *	CH ₃	CH ₂ CO ₂ Et	4-(2-hydroxyetyl)- piperazin-1-yl	olej	28
5c ₃	CH ₃	C(CH ₃) ₂ - CO ₂ Et	4-(2-hydroxyetyl)- piperazin-1-yl	olej	28
5d ₁	CH ₃	H	4-(etoxykarbonyl- metyl)piperazin-1-yl	154-6	29
5d ₂	CH ₃	etyl	4-(etoxykarbonyl- metyl)piperazin-1-yl	119-20	29
5e ₁	CH ₃	C(CH ₃) ₂ - CO ₂ Me	1-acetylpiperazin-4-yl	119-20	30
5e ₂	CH ₃	CH ₂ CO ₂ Me	1-acetylpiperazin-4-yl	137-9	30
5e ₃	CH ₃	CH ₂ CO ₂ Me	4-morfolinyl	120-2	30
5f ₁	CH ₃	i-propyl	4-(metoxykarbonyl- metyl)piperazin-1-yl	120-2	31

Tabuľka 5 (pokračovanie)

zlúčenina č.	R ₁	R ₂	R ₃	t.t. (° C)	spôsob prípravy (príklad)
5f ₂	CH ₃	i-propyl	4-(2,2-bis(etoxy- karbonyl)-etenyl)- piperazin-1-yl	128-9	31
5g ₁ [*]	H	C(CH ₃) ₂ - CO ₂ Me	4-metylpiperazin-1-yl	199-201	32
5g ₂ [*]	H	C(CH ₃) ₂ - CO ₂ Me	4-morfolinyl	175-7	32

• izolácia vo forme hydrochloridu

Tabuľka 6
Zlúčeniny 6a-c

zlúčenina č.	R ₁	R ₂	t.t. (° C)	východisková zložka	spôsob prípravy (príklad)
6a ₁	5-izoxazolyl	CO ₂ Me	190-1		33
6a ₂	5-izoxazolyl	CO ₂ Et	156-7		33
6b ₁	fenyl	CO ₂ Et	122-3	1e	34
6b ₂	fenyl	4-(etoxykarbonyl- metyl)piperazin-1-yl	121-2	2e/1e	34

Tabuľka 6 (pokračovanie)

zlúčenina č.	R ₁	R ₂	t.t. (° C)	východisková zložka	spôsob prípravy (príklad)
6b ₃	fenyl	2-pikolyloxykarbonyl	149-50	6b ₁	35
6b ₄ *	fenyl	3-pikolyloxykarbonyl	195-7	6b ₁	35
6b ₅ *	fenyl	(1-metyl-3-piperidyl)- oxykarbonyl	180-91	6b ₁	35
6b ₆ *	fenyl	(1-metyl-4-piperidyl)- oxykarbonyl	187-8	6b ₁	35
6c ₁	3-furanyl	CO ₂ Et	87-9	1d	36
6c ₂ *	3-tetra- hydro- furanyl	CO ₂ Et	168-71	1d	36
6c ₃	3-furanyl	4-(etoxykarbonyl- metyl)piperazin-1-yl	110-2	1d/2e	36
6c ₄	3-furanyl	4-(terc.butoxykarbo- nyl)piperazin-1-yl	162-4	1d/2g	36
6c ₅	3-furanyl	4-(metoxykarbonyl- metyl)piperazin-1-yl	124-5	1d/2l	36
6c ₆	3-furanyl	4-(2,2-bis(etoxy- karbonyl)-etenyl)- piperazin-1-yl	97-102	1d/2m	36
6c ₇	3-furanyl	4-(2-(metoxy- karbonyl)-etenyl)- piperazin-1-yl	131-3	1d/2n	36
6c ₈ *	3-furanyl	2-(dimetylamino)- etoxykarbonyl	200-2	1d	36

* izolácia vo forme hydrochloridu

Príklad 1

Prípravný príklad

4-fluór-3-nitroacetofenón (1b). Kyselina sírová koncentrovaná (200 ml) sa ochladí na 5 °C. Pridá sa 4-fluóracetofenón (20 ml, 0,16 mol) pričom teplota sa udržiava pod 10 °C. Potom sa zmes ochladí na 0-5 °C a po častiach, v priebehu 2 hodín sa pridá dusičnan draselný (25 g, 0,25 mol), pričom teplota sa udržiava v uvedenom rozmedzí. Po skončení pridávania sa zmes mieša v chlade ďalšie dve hodiny. Potom sa zmes vleje na ľad (600 g) a surový produkt sa odfiltruje. Prečistením chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi etylacetátu a petroléteru (1 : 9) ako elučného činidla sa získa čistá zlúčenina 1 (18,2 g, 60 %); t.t. 48-49 °C.

Príklad 2

Prípravný príklad

Etyl-4-chlór-3-nitrobenzoát (1c). Kyselina 4-chlór-3-nitrobenzoová (40,0 g, 0,2 mol) sa zahrieva pri teplote spätného toku v tionylchloride (150 ml) 6 hodín. Po ochladení sa pridá toluén (50 ml) a zmes sa odparí do sucha. K ochladenému zvyšku sa pridá absolútny etanol (500 ml) a výsledná zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku cez noc. Prebytok etanolu sa odstráni pri zníženom tlaku a po prídavku vodného hydrogénuhličitanu sodného (1 M) sa nechá vykryštalizovať produkt. Výťažok: 42,5 g (93 %).

Príklad 3

Prípravný príklad

4-fluór-1-jód-3-nitrobenzén (1g). Intenzívne miešaná suspenzia 4-fluór-3-nitroanilínu (25 g, 0,16 mol) v koncentrovanej kyseline chlorovodíkovej (125 ml) sa ochladí na -15 °C. Po kvapkách sa pridá roztok dusitanu sodného (12,1 g,

0,18 mol) vo vode pričom teplota sa udržiava pri $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po uvedenom prídavku sa zmes mieša 15 minút, a na to sa v priebehu 45 minút pridá roztok jodidu draselného (33,4 g, 0,2 mol) vo vode (65 ml). Po skončenom pridávaní sa zmes mieša ďalších 30 minút pri teplote miestnosti. Na odstránenie jódu sa potom pridá vodný siričitan sodný (1 M), a výsledná zmes sa extrahuje trikrát dietyléterom. Spojené extrakty sa postupne premyjú ľadovo chladným, vodným hydroxidom sodným (1 M) a soľným roztokom, a zahustia sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi etylacetátu a petroléteru (1 : 9 obj./obj.) ako elučného činidla, a získa sa tak vo forme žltkastého oleja požadovaný produkt (30,3 g, 71 %).

3-(4-fluór-3-nitrofenyl)furán (1d). Zmes zlúčeniny 1g (25 g, 94 mmol), kyseliny furanylboritej (13,1 g, 117 mmol), uhličitanu draselného (38,8 g, 281 mmol), 1,3-propándiolu (33,8 ml, 468 mmol) a tetrakis(trifenylfosfín)-paládia (0) (0,5 g) v zmesi s 1,2-dimetoxyetánom, ktorý sa nechal prejsť cez Al_2O_3 aby sa odstránili peroxidy (100 ml) a s vodou (50 ml) sa zahrieva v atmosfére dusíka 1 hodinu pri teplote spätného toku. Priebeh reakcie sa sleduje TLC s použitím etylacetátu a petroléteru (1 : 9 obj./obj.) ako mobilná fáza. Potom sa zmes vleje do ľadovej vody (500 ml). Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a rozpustí sa v etylacetáte (200 ml). Tento roztok sa premyje chladnou 1 M HCl (3 x 100 ml) a soľným roztokom. Organická fáza sa vysuší Na_2SO_4 a odparením do sucha sa získa surový produkt (100 %). Tento surový produkt sa rozpustí v zmesi dichlórmétanu a petroléteru (1 : 1 obj./obj.) a prefiltruje sa cez krátku kolónku (1,5 g silikagélu na gram surového produktu. Kolóna sa vymyje horeuvedenou zmesou (20 ml na gram surového produktu). Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa rekryštalizuje ($60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -----> $0\text{ }^{\circ}\text{C}$) z 2-propanolu (4 ml na gram zvyšku).

Výťažok: 80 %; t.t. $74,3\text{--}74,9\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$): 7,11 ppm (s, 1H), 7,64 ppm (dd, 1H), 7,80 ppm (s, 1H), 8,06 ppm (m, 1H), 8,36 ppm (dd, 1H), 8,39 ppm (s, 1H).

4-fluór-3-nitrobifenyl (1e). Pripraví sa analogickým spôsobom zo zlúčeniny 1g a kyseliny fenylboritej.

Príklad 4

Prípravný príklad

4-fluór-3-nitro-terc.butylbenzén (1f). K chladnej (5 °C) suspenzii 4-terc.butylanilínu v zmesi koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (25 ml) a vody (25 ml) sa pridá roztok dusitanu sodného (7,6 g, 0,11 mol) vo vode (10 ml) pričom teplota sa udržiava pri 5-7 °C. Po skončení prídavku sa zmes mieša ďalších 15 minút a potom sa po kvapkách a pri udržiavaní teploty na 5-8 °C pridá roztok tetrafluorboritanu sodného (15,4 g, 0,14 mol) vo vode (30 ml). Po ďalších 15 minútach pri teplote 5 °C sa diazóniová soľ odfiltruje, vysuší sa odsávaním a premyje sa dietyléterom (výťažok: 21 g). Diazóniová soľ sa opatrným zahrievaním na olejovom kúpeli pri 120 °C rozloží. Destiláciou produktu sa získa zlúčenina 1f (11,2 g, 73,5 %).

Príklad 5

Prípravný príklad

3-(1-piperidyl)anilín (2a). Zmes 3-fluórnitrobenzénu (10,0 g, 70,9 mmol) a piperidínu (14 ml, 141 mmol) sa mieša 3 dni pri 110 °C. Po ochladení sa pridá voda (200 ml) a zmes sa extrahuje dichlórmetánom (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú nasýteným vodným uhličitanom sodným, vysušia sa síranom sodným a odparením do sucha sa získa vo forme oleja 1-(3-nitrofenyl)piperidín (13,7 g, 93 %). Tento olej sa rozpustí v etanole (150 ml) a hydrogenáciou pri atmosférickom tlaku s použitím paládia na aktívnom uhlíku ako katalyzátora sa získa zlúčenina 2a (11,7 g, 100 %) vo forme oleja.

Analogickým spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

3-(1-pyrolidiny)anilín (2b);

3-(4-metyl-1-piperaziny)anilín (2c); a

3-(4-morfoliny)anilín (2o).

Príklad 6

Prípravný príklad

3-(1-acetylpiperazin-4-yl)anilín (2d). Zmes 3-fluórnitrobenzénu (10,7 ml, 0,1 mol) a piperazínu (43 g, 0,5 mol) v bezvodom NMP sa zahrieva 2 dni pri 115 °C. Po ochladení sa zmes vleje do vody (200 ml) a extrahuje sa etylacetátom (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú soľným roztokom, vysušia sa síranom sodným a zahustia sa pri zníženom tlaku. Prečistením zvyšku chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu a vodného amoniaku (90 : 10 : 1 obj./obj./obj.) ako elučného činidla sa získa 1-(3-nitrofenyl)piperazín (17,2 g, 83 %). Acetyláciou tohto medziproduktu anhydridom kyseliny octovej (výťažok: 90 %) a jeho hydrogenáciou v metanole pri atmosférickom tlaku s použitím Pd (5 % na aktívnom uhlíku) ako katalyzátora sa získa zlúčenina 2d (11,9 g, 74 %) vo forme špinavo bielych kryštálov.

Analogickým spôsobom sa alkyláciou 1-(3-nitrofenyl)piperazínu s etyl-2-brómacetátom, N,N-dietyl-chlóracetamidom, 2-brómetanolom, metyl-2-brómacetátom, dietyl-étoxymetylénmalonátom, a metylpropiolátom a následnou hydrogenáciou pripravujú:

Etyl-2-(4-(3-aminofenyl)piperazin-1-yl)acetát (2e);

N,N-dietyl-2-(4-(3-nitrofenyl)piperazin-1-yl)acetamid (2f);

3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)anilín (2k);

Metyl-2-(4-(3-aminofenyl)piperazin-1-yl)acetát (2l);

Dietyl-(4-(3-aminofenyl)piperazin-1-yl)metylmalonát (2m); a

Metyl-2-(4-(3-aminofenyl)piperazin-1-yl)akrylát (2n);

Príklad 7

Prípravný príklad

3-(1-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-4-yl)anilín (2g). Zmes terc.butyl-1-piperazínkarboxylátu (4 g, 21,5 mmol) a 3-fluórnitrobenzénu (2,3 ml, 21,5 mmol) v bezvodom NMP (5 ml) sa zahrieva 3 dni pri 120 °C. Po ochladení sa pridá voda (25 ml) a zmes sa extrahuje etylacetátom (2 x 10 ml). Organická vrstva sa vysuší síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci, pri ktorej sa postupne použije petroléter a zmes etylacetátu a petroléru (1 : 1) ako elučného prostriedku. Výťažok terc.butyl-4-(3-nitrofenyl)-1-piperazínkarboxylátu: 1,34 g (20 %). Tento medziprodukt sa kvantitatívne hydrogenuje v etanole pri atmosférickom tlaku s použitím Pd (5 % na aktívnom uhlíku) ako katalyzátora na zlúčeninu 2g.

Analogickým spôsobom sa pripraví nasledujúca zlúčenina:

3-(1-metyl-4-homopiperaziny)anilín (2h).

Príklad 8

Prípravný príklad

3-((1-pyrolidiny)metyl)anilín (2i). K roztoku 3-nitrobenzylbromidu (3 g, 13,9 mmol) v bezvodom THF (30 ml) sa pridá po kvapkách a za miešania roztok pyrolidínu (2,3 ml, 27,8 mmol) v bezvodom THF (10 ml). Po prídavku sa zmes mieša cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes prefiltruje. Filtračný koláč sa premyje malým objemom bezvodého THF a zahustením sa získa vo

forme oleja medziprodukt, 1-(3-nitrobenzyl)pyrolidín. Tento olej sa rozpustí v metanole (50 ml) a pridajú sa tri ekvivalenty jednak chloridu amónneho a jednak nonahydrátu sírnika sodného. Táto zmes sa zahrieva pri teplote spätného toku 2 hodiny. Po ochladení sa zmes prefiltruje. Filtračný koláč sa premyje metanolom a filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a vysuší sa síranom sodným. Po filtrácii a odparení rozpúšťadla sa kvantitatívne vo forme žltých kryštálov získa zlúčenina 2i.

Príklad 9

Prípravný príklad

3-(1-metyl-3-piperidiny)anilín (2j). Zmes kyseliny 3-nitrofenylboritej (50 g, 0,3 mol), 3-brómpyridínu (48 ml, 0,5 mol), uhličitanu draselného (207 g, 1,5 mol), 1,3-propándiolu (107 ml, 1,5 mol) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia (0) (0,5 g) v zmesi vody (200 ml) a dimetoxyetánu (400 ml) sa mieša v atmosfére dusíka 3 hodiny pri 80 °C. Po ochladení sa dimetoxyetán odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa ďalej mieša s 200 ml vody cez noc. Zrazenina sa odfiltruje a extrahuje sa vodnou kyselinou chlorovodíkovou (4 M, 300 ml). Extrakt sa zalkalizuje prídavkom vodného hydroxidu sodného (12 M). Produkt sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysušením pomocou odsávania sa získa 3-(3-nitrofenyl)pyridín (50,6 g, 84 %).

3-(3-nitrofenyl)pyridín (50 g, 0,25 mol) sa za miešania po častiach pridá k dimetylsulfátu (125 ml). Táto zmes sa mieša pri teplote miestnosti 24 hodín, v priebehu ktorých sa pridá ďalší podiel dimetylsulfátu (2 x 50 ml). Po ukončení tejto fázy reakcie sa pridá dietyléter (400 ml) a zmes sa mieša 2 hodiny v chlade. Zrazenina sa odfiltruje a premyje sa niekoľkokrát s dietyléterom. Nakoniec sa zrazenina mieša v pyridíne (100 ml) 30 minút pri 45 °C. Pridá sa THF (250 ml), V miešaní sa pokračuje ďalších 30 minút, potom sa produkt odfiltruje, premyje sa dietyléterom a vysušením sa získa 1-metyl-3-(3-nitrofenyl)pyridínium-metylsulfát (66,6 g, 82 %).

Horeuvedená soľ (66 g, 0,2 mol) sa rozpustí v metanole (750 ml) a po častiach sa pridá tetrahydroboritan sodný (11,4 g, 0,3 mol). Po skončenom pridávaní sa zmes prefiltruje a filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi vodu a dietyléter. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a zahustí sa pri zníženom tlaku. Koncentrát sa rozpustí v etanole (500 ml) a hydrogenuje sa pri atmosférickom tlaku s použitím Pd (5 % Pd na aktívnom uhlíku) ako katalyzátora. Výťažok 2j: 24,2 g (64 %).

3-(3-pyridyl)anilín (2p). Zmes dietyl-3-pyridylbóranu (16,3 g, 0,11 mmol), 3-brómanilínu (12,2 ml, 0,11 mol), uhličitanu draselného (45,8 g, 0,33 mol) a tetrakis(trifenylfosfin)paládia (0) (80 mg) v zmesi vody (40 ml) a dimetoxyetánu (80 ml) sa zahrieva cez noc v prúde dusíka pri 80 °C. Po ochladení sa zmes zriedi vodou a etylacetátom a prefiltruje sa cez skladaný papierový filter. Vrstvy sa rozdelia. Vodná vrstva sa extrahuje ešte raz etylacetátom. Spojené organické fázy sa vysušia síranom sodným a zahustia sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v etanole. Pridá sa voda a zmes sa odparí do sucha. Zvyšok sa nechá kryštalizovať po tritirácii s ľadovo chladnou vodou. Kryštály sa oddelia, vysušia sa, premyjú sa petroléterom a získa sa tak čistá zlúčenina 2p (16,3 g, 87 %); t.t. 75-76 °C.

Príklad 10

5-kyáno-1-(3-(1-piperidyl)fenyl)benzimidazol (3a₁). Zmes 4-chlór-3-nitrobenzonitrilu (5,0 g, 27,4 mmol), zlúčeniny 2a (4,8 g, 27,4 mmol) a trietylamínu (3,8 ml, 27,4 ml) v bezvodom NMP (5 ml) sa zahrieva za miešania v prúde dusíka pri 120 °C cez noc. Po ochladení sa zmes vleje do vody (50 ml). Surový produkt sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysuší sa odsávaním. Spracovaním s aktívnym uhlíkom v refluxujúcom etanole sa získa čistý N-(3-1-piperidyl)fenyl)-4-kyáno-2-nitroanilín (6,24 g, 71 %).

Tento medziprodukt (6,17 g, 19,1 mmol) sa hydrogenuje v etanole pri atmosférickom tlaku s použitím Pd (5 % na aktívnom uhlíku) ako katalyzátora a získa sa tak zodpovedajúci diamín (5,6 g, 100 %), ktorý sa spracováva 1 hodinu pri 80 °C s kyselinou mravčou (25 ml). Po ochladení sa zmes vleje do vody (100 ml) a zalkalizuje sa prídavkom nasýteného, vodného uhličitanu sodného. Produkt sa odfiltruje a prečistí sa spracovaním s aktívnym uhlím v refluxujúcom etanole a potom chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím etylacetátu a petroléteru (1 : 1 obj./obj.) ako elučného činidla. Výťažok zlúčeniny **3a₁**: 4,4 g (70 %); t.t. 106-108 °C.

Analogickým spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

5-kyáno-1-(3-(1-pyrolidinyl)fenyl)benzimidazol (**3a₂**); t.t. 171-172 °C;

5-kyáno-1-(3-(4-metyl-1-piperazinyl)fenyl)benzimidazol (**3a₃**); t.t. 177-179°C;

5-kyáno-1-(3-(1-metyl-3-piperidinyl)fenyl)benzimidazol- hydrochlorid (**3a₄**); t.t. 158-160°C;

5-kyáno-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol (**3a₅**); t.t. 163-165°C;

Príklad 11

5-formyl-1-(3-(1-piperidinyl)fenyl)benzimidazol-oxím (**3b₁**). K roztoku zlúčeniny **3a₁** (3,83 g, 12,9 mmol) v zmesi kyseliny mravčej (45 ml) a vody (15 ml) sa pridá Raney Ni (2,14 g, kaša vo vode). Táto zmes sa zahrieva tri hodiny pri teplote spätného toku a za miešania. Po ochladení sa zmes prefiltruje cez celit a filtrát sa odparí do sucha. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodný hydrogénuhličitan sodný (1 M). Organická fáza sa vysuší síranom sodným a zahustí sa pri zníženom tlaku. Koncentrát sa naniesie na krátky stĺpček silikagélu a eluuje sa etylacetátom. Odparením rozpúšťadla sa získa vo forme oleja 5-formyl-1-(3-(1-piperidinyl)fenyl)-benzimidazol (3,86 g, 100 %). Tento olej sa rozpustí v refluxujúcom etanole (15 ml). Pridá sa hydroxylamínhydrochlorid (2,64 g, 38,0 mmol) a trietylamin (1,70 ml) a pokračuje sa ďalších 5 hodín v zahrievaní pri

teplote spätného toku. Ochladená zmes sa zalkalizuje prídavkom trietylamínu. Pridá sa voda a zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou, a vysušením sa získa zlúčenina **3b₁** (2,89 g, 70 %); t.t. 213-214 °C.

Obdobným spôsobom, s použitím príslušných hydroxylamínov sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

: 5-formyl-1-(3-(1-pyrolidiny)feny)benzimidazol-oxím (3b₂); t.t. 242-244 °C;

• 5-formyl-1-(3-(4-metyl-1-piperaziny)feny)benzimidazol-oxím (3b₃); t.t. 224-227 °C;

5-formyl-1-(3-(1-metyl-3-piperidiny)feny)benzimidazol-oxím (3b₄); t.t. 241-218 °C;

5-formyl-1-(3-(1-piperidiny)feny)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (3c); t.t. 127-128 °C; a

5-formyl-1-(3-(1-piperidiny)feny)benzimidazol-O-metyl-oxím (3d); t.t. 107-108 °C.

Príklad 12

• 5-acetyl-1-(3-(1-acetyl-piperazin-4-yl)feny)benzimidazol-oxím (3e₁). Zmes zlúčeniny **1b** (0,75 g, 4,1 mmol) a **2d** (0,9 g, 4,1 mmol) v bezvodom NMP (2 ml) sa zahrieva cez noc v prúde dusíka pri 80 °C. Po ochladení sa pridá voda (20 ml) a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Organický extrakt sa vysuší síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím etylacetátu ako elučného činidla a získa sa tak vo forme oleja 4-acetyl-N-(3-(1-acetyl-piperazin-4-yl)feny)-2-nitroanilín.

Uvedený olej sa rozpustí v etanole (25 ml) a hydrogenuje sa pri atmosférickom tlaku s použitím Pd (5 % na aktívnom uhlíku) ako katalyzátora. Výsledná zmes sa prefiltruje cez celit a rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. K zvyšku sa pridá kyselina mravčia (5 ml) a zmes sa zahrieva 1 hodinu pri 80

°C. Po ochladiení sa pridá voda a produkt sa extrahuje etylacetátom. Chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím etylacetátu a metanolu (9 : 1) ako elučného činidla sa získa 5-acetyl-1-(3-(1-acetylpiperaziny-4-yl)fenyl)benzimidazol (0,53 g, 36 %); t.t. 112-114 °C.

Tento produkt sa spracuje s hydroxylamínom-hydrochloridom v etanole spôsobom opísaným v príklade 11 a získa sa tak zlúčenina 3e₁ (90 %); t.t. 240-242 °C.

Obdobným spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-oxím (3e₂); t.t. 193-195 °C;

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-etyl-oxím (3f₁); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1,44 ppm (t, 3H), 2,43 ppm (s, 3H), 2,82 ppm (t, 2H), 2,92 ppm (m, 4H), 3,47 ppm (m, 4H), 3,83 ppm (t, 2H), 4,36 ppm (q, 2H), 7,07 ppm (m, 3H), 7,53 ppm (t, 1H), 7,59 ppm (d, 1H), 7,86 ppm (d, 1H), 8,15 ppm (s, 1H), 8,20 ppm (s, 1H);

5-acetyl-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-etyl-oxím-hydrochlorid (3f₂); t.t. 62-63 °C (olejovité kryštály);

5-acetyl-1-(3-(1-pyrolidinylmetyl)fenyl)benzimidazol-O-etyl-oxím-hydrochlorid (3f₃); t.t. 158-162 °C;

5-acetyl-1-(3-(4-metylhomopiperazin-1-yl)benzimidazol-O-etyl-oxím-hydrochlorid (3f₄); t.t. 147-151 °C;

5-acetyl-1-(3-(1-pyrolidinyl)fenyl)benzimidazol-O-etyl-oxím (3f₅); t.t. 118-120 °C;

5-acetyl-1-(3-(1-piperidinyl)fenyl)benzimidazol-O-etyl-oxím (3f₆); t.t. 88-89 °C;

5-acetyl-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-O-etyl-oxím-hydrochlorid (3f₇); t.t. 112-114 °C;

5-acetyl-1-(3-(1-methylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím-hydrochlorid (3g₁); t.t. 48-55 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1,37 ppm (d, 6H), 1,75 ppm (qd, 1H), 2,08 ppm (d, 1H), 2,23 ppm (d, 1H), 2,34 ppm (s, 3H), 2,54 ppm (m, 1H), 2,80 ppm (m, 1H), 2,87 ppm (s+m, 4H), 3,64 ppm (t, 2H), 3,80 ppm (m, 1H), 4,50 ppm (hept., 1H), 7,43 ppm (d, 2H), 7,51 ppm (m, 3H), 7,61 ppm (t, 1H), 7,86 ppm (d, 1H), 8,13 ppm (s, 1H), 8,47 ppm (br., 1H);

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím-hydrochlorid (3g₂); t.t. 165-169 °C.

5-acetyl-1-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím-hydrochlorid (3g₃); t.t. 160-163 °C; a

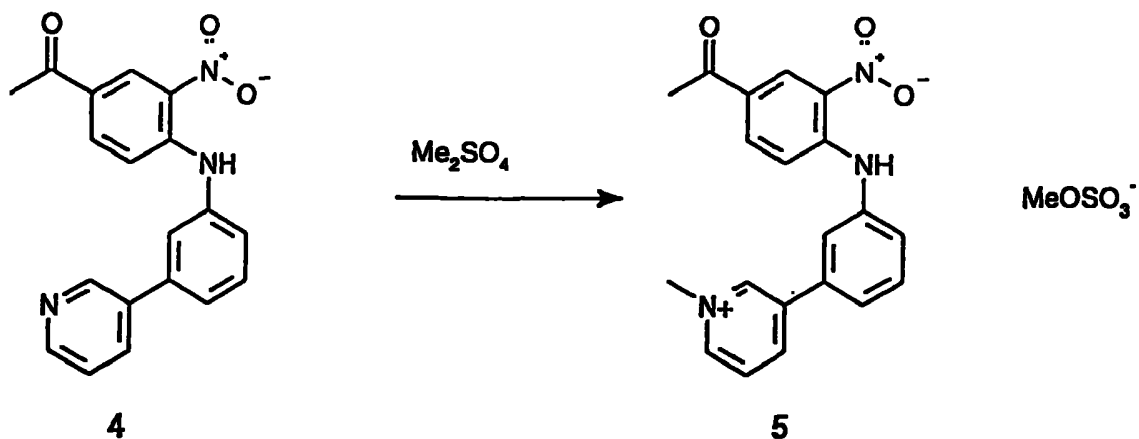
5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-terc.butyl-oxím (3h); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1,34 ppm (s, 9H), 2,25 ppm (s, 3H), 2,86 ppm (br., 2H), 2,98 ppm (br., 4H), 3,47 ppm (br., 4H), 3,82 ppm (br., 2H), 6,97 ppm (m, 3H), 7,44 ppm (m, 2H), 7,77 ppm (d, 1H), 8,06 ppm (s, 2H).

Príklad 12a

5-acetyl-1-[3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl)fenyl]benzimidazol-O-etyl-oxím (3f₈):

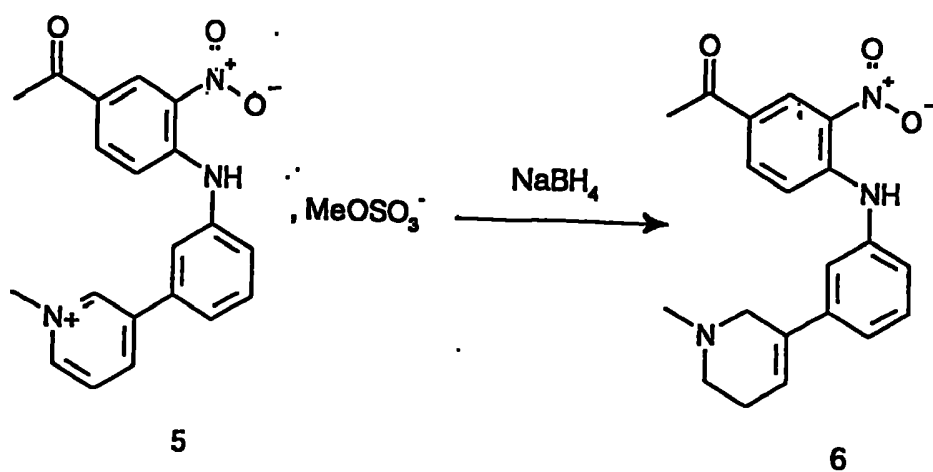
4-acetyl-N-(3-(3-pyridyl)fenyl-2-nitroanilín: zmes zlúčeniny 1b podľa príkladu 1 (5 g, 27,3 mmol) a zlúčeniny 2p podľa príkladu 9a (4,62 g, 27,2 mmol) v suchom N-metyl-2-pyrolidóne (10 ml) sa mieša cez noc pri 40-50 °C. Vzniknutá pevná reakčná zmes sa suspenduje v zmesi ľad-voda a zalkalizuje sa prídavkom vodného uhličitanu sodného (1 M). Produkt sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysušením sa získa 7,68 g zlúčeniny 4 (85 %); t.t. 112-113 °C.

4-acetyl-N-[3-(1-metylpyrid-3-yl)fenyl]-2-nitroanilín-metylsulfát (5):

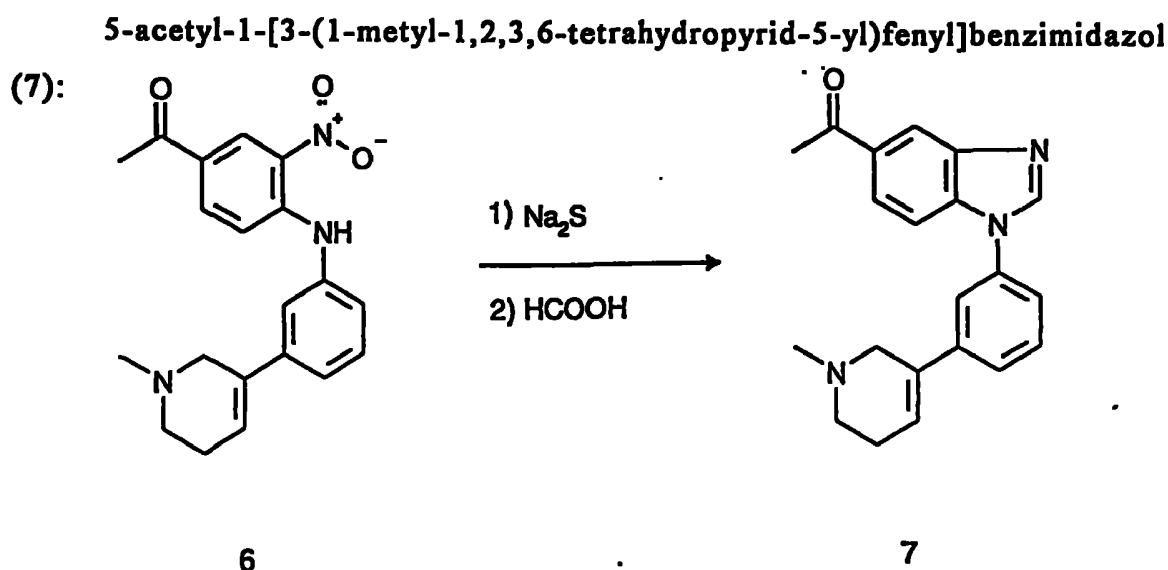


4-acetyl-N-[3-(3-pyridyl)fenyl]-2-nitroanilín (4) (3,68 g, 11,05 mmol) v dimetylsulfáte (7,5 ml) sa mieša 15 minút pri teplote miestnosti. Potom sa pridá dietyléter a zmes sa mieša ďalších 30 minút. Produkt sa odfiltruje a po vysušení sa získa 4-acetyl-N-[3-(1-metylpyrid-3-yl)fenyl]-2-nitroanilín-metylsulfat (5) (4,9 g, 96,6 %); t.t. 118-125 °C.

4-acetyl-N-[3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl)fenyl]-2-nitroanilín (6):

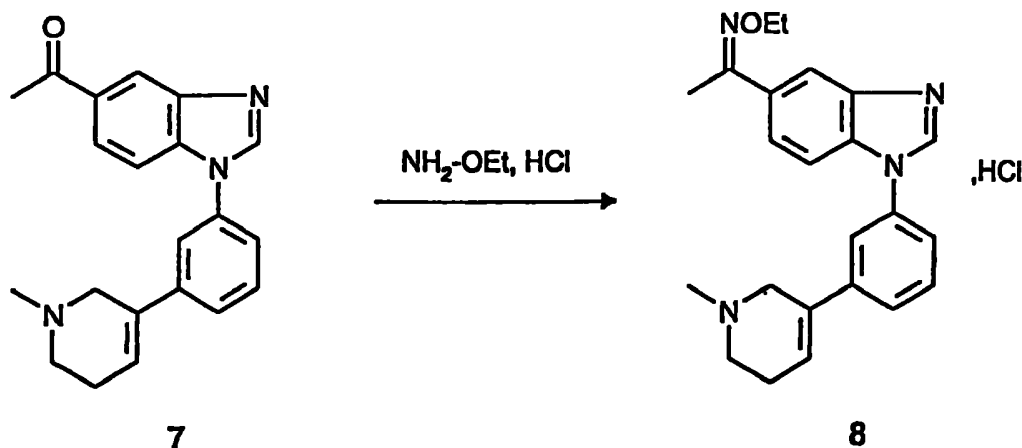


K suspenzii 4-acetyl-N-[3-(1-metylpyrid-3-yl)fenyl]-2-nitroanilín-metylsulfátu (5) (4,9 g, 10,7 mmol) v metanole (50 ml) sa po častiach a za miešania pridá tetrahydroboritan sodný (0,6 g, 16 mmol). Získaný roztok sa mieša 1 hodinu a potom sa rozpúšťadlo odstráni odparením. Zvyšok sa rozdelí medzi vodu a etylacetát. Organická fáza sa vysuší síranom sodným, zahustí sa pri zníženom tlaku a prečistí sa chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu a acetónu (4 : 1 : 1 obj./obj.) ako elučného činidla. Výťažok: 2,1 g (56 %).



Zmes 4-acetyl-N-[3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl)fenyl]-2-nitroanilínu (5) (1 g, 3 mmol), nonahydrátu sírnika sodného (4,32 g, 18 mmol) a chloridu amónneho (0,96 g, 18 mmol) v metanole (50 ml) sa zahrieva cez noc pri teplote spätného toku. Potom sa rozpúšťadlo odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a zahustením sa získa olej (m/e : 321), ktorý sa mieša 4 hodiny v kyseline mravčej (10 ml) pri 80 °C. Získaná zmes sa zahustí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí vo vode a prefiltruje sa. Filtrát sa zalkalizuje prídavkom pevného uhličitanu draselného a extrahuje sa etylacetátom. Tento extrakt sa vysuší síranom sodným. Odparením rozpúšťadla sa získa vo forme oleja 5-acetyl-1-[3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl)fenyl]benzimidazol (7). Výťažok: 0,5 g (50 %), m/e: 331. Rozpustením malej vzorky tohto oleja v etanole a prídavkom chlorovodíka v dietyléteri sa vyzráža hydrochlorid; t.t. 227-233 °C.

5-acetyl-1-[3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl)fenyl]benzimidazol-O-etyl-oxím (3f₈):

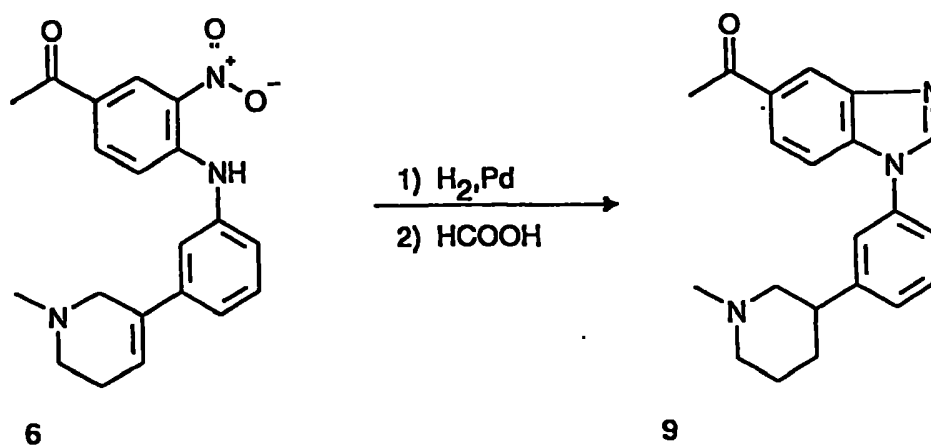


K roztoku 5-acetyl-1-[3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl)fenyl]benzimidazolu (7) (voľná báza horeuvedenej látky) v etanole sa pridá O-etylhydroxylamín-hydrochlorid.

Táto zmes sa zahrieva 1,5 hodiny pri teplote spätného toku a potom sa rozpúšťadlo odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa tritureuje so zmesou dietyléteru a etanolu a získajú sa tak hygroskopické kryštály 5-acetyl-1-[3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl)fenyl]benzimidazol-O-etyl-oxímu (3f₈); t.t. 138-143 °C, m/e 374.

Príklad 12b

5-acetyl-1-[3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl]benzimidazol (9):



K roztoku 4-acetyl-N-[3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl)fenyl]-2-nitroanilínu (6, príklad 12a) (1g, 3 mmol) v etanole (50 ml) sa pridá katalytické množstvo paládia na aktívnom uhlí a zmes sa hydrogenuje cez noc pri atmosférickom tlaku. Reakčná zmes sa potom prefiltruje cez celit a filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku. K zvyšku sa pridá koncentrovaná kyselina mravčia (10 ml) a získaná zmes sa mieša cez noc pri 80 °C. Prebytok kyseliny mravčej sa odstráni odparením. Zvyšok sa rozpustí vo vode a zalkalizuje sa prídavkom pevného uhličitanu sodného. Extrakciou etylacetátom a spracovaním extraktu s aktívnym uhlím v etanole sa získa 5-acetyl-1-[3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl]benzimidazol (9) (0,5 g, 50 %) vo forme oleja; m/e 333.

Príklad 13

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (3i₁). Zmes zlúčeniny 1g (1,4 g, 5,2 mmol) a zlúčeniny 2c (1,0 g, 5,2 mmol) v bezvodom NMP (5 ml) sa zahrieva cez noc v prúde dusíka pri 80 °C. Táto zmes sa vleje do zmesi ľad-voda (50 ml) a zalkalizuje sa prídavkom nasýteného vodného uhličitanu sodného. Zrazenina sa odfiltruje a prečistí sa chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi dichlórmetán, metanol a vodný amoniak (90 : 10 : 1 obj./obj./obj.) ako elučného činidla. Výťažok 4-jód-2-nitro-N-(3-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)anilínu: 1,32 g (58 %).

K roztoku horeuvedeného produktu (1,3 g, 2,97 mmol) v zmesi dimetoxietánu (20 ml) a vody (10 ml) sa pridá kyselina 3-furanylboritá (0,5 g, 4,45 mmol), uhličitan draselný (1,23 g, 8,91 mmol), tetrakis(trifenylfosfín)paládium (0) (70 mg) a 1,3-propándiol (1,07 ml, 14,8 mmol). Získaná zmes sa mieša 6 hodín pri 80 °C v prúde dusíka. Po ochladení sa zmes prefiltruje. Filtrát sa zriedi vodou (50 ml) a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú soľným roztokom, vysušia sa síranom sodným a odparením do sucha sa získa vo forme červeného oleja 4-(3-furanyl)-2-nitro-N-(3-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)anilín (0,95 g, 85 %).

Tento olej sa hydrogenuje v etanole pri atmosférickom tlaku s použitím Pd (5 % na aktívnom uhlí) ako katalyzátora a získa sa tak 2-amino-4-(3-furanyl)-N-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)anilín (0,6 g, 69 %), ktorý sa spracováva 1 hodinu s refluxujúcou kyselinou mravčou (5 ml).

Po ochladení sa tento roztok vleje do zmesi ľad-voda (25 ml) a pridá sa až do alkalickéj reakcie vodný hydroxid sodný (10 M).

Zmes sa extrahuje etylacetátom a ďalším chromatografickým spracovaním na stĺpci silikagélu s použitím zmesi etylacetátu a metanolu (9 : 1 obj./obj.) ako elučného činidla sa získa čistá zlúčenina **3i₁** (0,23 g, 41 %); t.t. 129-130 °C.

Obdobným spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

5-(3-furanyl)-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol (**3i₂**); t.t. 96-97 °C;

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (**3i₃**); t.t. 137-140 °C;

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(N,N-dietylkarboxamidometyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (**3i₄**); t.t. 107-109 °C;

5-fenyl-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (**3j₁**); t.t. 131-132 °C; a

5-fenyl-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol (**3j₂**); t.t. 42-44 °C.

V prípade zlúčenín **3j₁** a **3j₂** sa použije kyselina fenylboritá.

Príklad 14

5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (**3k**). K roztoku sodíka (0,1 g, 4 mmol) v bezvodom etanole (10 ml) sa pridá zlúčenina **4a₁** (pozri príklad 16) (0,36 g, 1 mmol) a cyklopropylkarboxamid-oxím a zmes sa zahrieva cez noc pri teplote spätného toku. Po odstránení rozpúšťadla sa zvyšok rozdelí medzi vodu a etylacetát. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a zahustí sa pri zníženom tlaku. Prídav-

kom roztoku bezvodého chlorovodíka v dietyléteri sa vyzráža produkt. Výťažok zlúčeniny 3k: 0,2 g (46 %); t.t. 184-190 °C.

Príklad 15

5-terc.butyl-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (3l). Zmes zlúčeniny 1f (1,26 g, 6,9 mmol) a 2j (1,22 g, 6,4 mmol) v bezvodom NMP (2 ml) sa zahrieva cez noc v atmosfére dusíka pri 80 °C. K ochladenej reakčnej zmesi sa pridá vodný uhličitan sodný a získaná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická fáza sa zahustí a prečistí sa stĺpcovou chromatografiou na silikagéle za použitia zmesi etylacetátu a metanolu (9 : 1 obj./obj.) ako elučného činidla. Získa sa 4-terc.butyl-N-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)-2-nitroanilín vo forme oleja. Uvedený olej sa rozpustí v etanole (15 ml) a hydrogenuje pri atmosférickom tlaku s použitím Pd (5 % na aktívnom uhlíku) ako katalyzátora so získaním zodpovedajúceho fenyléndiamínu v kvantitatívnom výťažku. K roztoku tohto 2-amino-4-terc.butyl-N-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)anilínu v THF (5 ml) sa pridá trietylortomravenčan (0,3 ml, 1,8 mmol) a katalytické množstvo pTSA. Vzniknutá zmes sa zahrieva cez noc pri teplote spätného toku. K ochladenému roztoku sa pridá vodný uhličitan sodný (1 M) a zmes sa extrahuje etylacetátom. Organický extrakt sa vysuší síranom sodným a odparí sa do sucha. Zvyšok sa spracuje s roztokom chlorovodíka v dietyléteri a získa sa tak vo forme hygroskopickej pevnej hmoty zlúčenina 3l (0,21 g, 63 %); t.t.približne pri 200 °C (pri 70 °C sa zmršťuje); m/e: 347.

Príklad 16

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (4a₁). Zmes zlúčeniny 1c (5,7 g, 25 mmol), 2j (3,8 g, 20 mmol) a uhličitanu draselného (3,45 g, 25 mmol) sa zahreje na 70 °C v prúde dusíka. Získaná tavenina sa mieša pri 70 °C cez noc. Reakčná zmes sa rozdelí medzi vodu a etylacetát a organická fáza sa extrahuje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou (4

M). Vodná fáza sa zalkalizuje prídavkom vodného hydroxidu sodného (4 M) a extrahuje sa etylacetátom. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a odparením rozpúšťadla pri zníženom tlaku sa získa etyl-4-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenylamino)-3-nitrobenzoát (7,5 g, 98 %) vo forme oleja.

Horeuvedený olej sa rozpustí v etanole (150 ml) a hydrogenuje sa pri normálnom tlaku s použitím Pd (5 % na aktívnom uhlí) ako katalyzátora. Získaný fenyléndiamín sa spracováva s kyselinou mravčou (25 ml) 4 hodiny pri 80 °C. Potom sa prebytok kyseliny mravčej odstráni odparením. Zvyšok sa rozdelí medzi vodný hydroxid sodný (1 M) a etylacetát. Organická fáza sa zahustí a čistí sa chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu a acetónu (4 : 1 : 1 obj./obj./obj.) ako elučného činidla. Odparením rozpúšťadla a spracovaním zvyšku s roztokom bezvodého chlorovodíka v dietyléteri (2 M) sa získa vo forme hygroskopickej pevnej hmoty zlúčenina (4a₁), 5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (2,8 g, 35 %). ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 1,43 ppm (t, 3H), 1,47 ppm (m, 1H), 1,83 ppm (m, 2H), 2,00 ppm (m, 2H), 2,06 ppm (t, 1H), 2,34 ppm (s, 3H), 2,98 ppm (m, 3H), 4,40 ppm (q, 3H), 7,37 ppm (m, 3H), 7,50 ppm (m, 2H), 8,05 ppm (d, 1H), 8,17 ppm (s, 1H), 8,58 ppm (s, 1H).

Obdobným spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (4a₂); t.t. 86-87 °C;

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (4a₃); t.t. 233-236 °C;

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(1-acetylpiperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol (4a₄); t.t. 155-156 °C;

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-(metoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (4a₅); t.t. 185-186 °C; a

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (4a₆); t.t. 196-200 °C.

Príklad 17

5-(2-(etoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(1-piperidyl)fenyl)benzimidazol (4b₁). K suspenzii hydridu sodného (70 mg, 60% disperzia v minerálnom oleji) v bezvodom toluéne (5 ml) sa pridá trietylfosfonoacetát (0,33 ml, 1,64 mmol), pričom teplota sa udržiava pri 30-35 °C. Po prídavku sa pokračuje v miešaní pokým sa nevytvorí číry roztok (asi 15 minút). Potom sa po kvapkách pri 20-30 °C pridá roztok 5-formyl-1-(3-(1-piperidyl)fenyl)benzimidazolu (0,5 g, 1,64 mmol), pripravený podľa príkladu 11 v bezvodom toluéne (2 ml). Po prídavku sa táto zmes mieša pri teplote miestnosti 15 minút, potom pri 60-65 °C ďalších 15 minút. V miešaní sa potom pokračuje cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes dekantuje, získa sa tak gumovitý zvyšok, ktorý sa extrahuje niekoľkokrát toluénom. Spojené dekantáty sa premyjú vodou, vysušia sa síranom sodným a odparia sa do sucha. Zvyšok sa triture s petroléterom a získa sa tak zlúčenina 4b₁ (0,38 g, 61 %); t.t. 85-87 °C.

Obdobným spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

5-(2-(etoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (4b₂); t.t. 133-134 °C;

5-(2-(etoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol (4b₃); t.t. 197-200 °C;

5-(2-(metoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (4c₁); t.t. 138-140 °C; a

5-(2-(metoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol (4c₂); t.t. 137-139 °C.

V posledných dvoch prípravách sa použije metyldietylfosfonoacetát.

Príklad 18

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(1-acetylpiperazin-3-yl)fenyl)benzimidazol (4d₁).
K roztoku metyl-4-chlór-3-nitrobenzoátu (2,0 g, 9,28 mmol) v bezvodom NMP (5 ml) sa pridá zlúčenina 2d (2,03 g, 9,28 mmol) a trietylamín (1,3 ml, 9,28 mmol). Táto zmes sa zahrieva pri 80 °C za miešania cez noc. Ochladený roztok sa vleje do zmesi ľad-voda (50 ml) a získaná zmes sa extrahuje etylacetátom (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú vodou, vysušia sa síranom sodným a odparia sa do sucha. Zvyšok sa triture s petroléterom a získa sa tak metyl-4-(3-(1-acetylpiperazin-4-yl)anilino)-3-nitrobenzoát (3,14 g, 85 %) vo forme červených kryštálov.

Tento medziprodukt sa rozpustí v metanole (50 ml) a hydrogenuje sa pri atmosférickom tlaku s použitím Pd (5 % na aktívnom uhlíku) ako katalyzátora so získaním zodpovedajúcej diamínovej zlúčeniny (2,8 g, 96 %).

K roztoku tohto diamínu v THF (50 ml) sa pridá trietylortomravenčan (2,5 ml, 15,2 mmol) a katalytické množstvo pTSA. Táto zmes sa zahrieva 1 hodinu pri teplote spätného toku. Po ochladení sa rozpúšťadlo odstráni odparením a zvyšok sa rozdelí medzi vodný uhličitan sodný (1 M) a etylacetát. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a zahustí sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi etylacetátu a metanolu (9 : 1 obj./obj.) ako elučného činidla. Výťažok zlúčeniny 4d₁ : 5,52 (53 %); t.t. 189-191 °C.

Obdobným spôsobom sa pripravia nasledujúce zlúčeniny:

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (4d₂); t.t. 119-121 °C;

4-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-metoxycarbonylmetyl)piperazin-1-yl)benzimidazol (4d₃). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 2,90 ppm (br., 4H), 3,35 ppm (br., 6H), 3,70

ppm (s, 3H), 3,90 ppm (s, 3H), 6,91 ppm (m, 2H), 6,95 ppm (d, 1H), 7,39 ppm (t, 1H), 7,48 ppm (d, 1H), 7,99 ppm (d, 1H), 8,11 ppm (s, 1H), 8,51 ppm (s, 1H);

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-(N,N-dietylkarboxamidometyl)piperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol (4d₄); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1,18 ppm (t, 3H), 1,26 ppm (t, 3H), 2,90 (br., 4H), 3,42 ppm (m, 1H), 3,99 ppm (s, 3H), 6,98 ppm (prekryté d+s, 2H), 7,04 ppm (d, 1H), 7,56 ppm (d, 1H), 8,07 ppm (d, 1H), 8,20 ppm (s, 1H), 8,60 ppm (s, 1H); a

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol (4d₅); t.t. 150-152 °C.

Príklad 19

5-(izopropoxykarbonyl)-1-(3-(1-piperidiny)fenyl)benzimidazol (4e₁). K zmesi izopropyl-4-chlór-3-nitrobenzoátu (3,0 g, 12,3 mmol) a zlúčeniny 2a (2,16 g, 12,3 mmol) v bezvodom NMP (5 ml) sa pridá trietylamin (1,71 ml, 12,3 mmol) a zmes sa mieša cez noc pri 80 °C v prúde dusíka. Ochladená zmes sa potom rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická fáza sa extrahuje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou (4 M). Vodný extrakt sa zalkalizuje prídavkom vodného hydroxidu sodného (12 M) a extrahuje sa etylacetátom. Tento organický extrakt sa vysuší síranom sodným a zahustí sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéle s použitím zmesi etylacetátu a petroléteru (1 : 1 obj./obj.) ako elučného činidla a získa sa tak 3-nitro-4-(3-(1-piperidiny)anilino)benzoát (2,55 g, 54 %) vo forme červeného oleja. Tento medziprodukt sa rozpustí v etanole (50 ml) a hydrogenuje sa pri atmosférickom tlaku. Výsledný diamín sa spracováva s kyselinou mravčou (25 ml) 1 hodinu pri 80 °C. Potom sa reakčná zmes vleje do vody (100 ml) a zalkalizuje sa prídavkom vodného hydroxidu sodného (10 M). Surový produkt sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysuší sa. Prečistí sa spracovaním s aktívnym uhlím v refluxujúcom 2-propanole a následnou tritúráciou s dietyléterom. Výťažok zlúčeniny 4e₁: 1,27 g (53 %); t.t. 160-161 °C.

Obdobným spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-metyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (**4d₂**); t.t. 119-121 °C;

4-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-metoxycarbonylmetyl)piperazin-1-yl)benzimidazol (**4d₃**); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 3,35 ppm (br., 6H), 3,70 ppm (s, 3H), 3,90 ppm (s, 3H), 6,91 ppm (m, 2H), 6,95 ppm (d, 1H), 7,39 ppm (t, 1H), 7,48 ppm (d, 1H), 7,99 ppm (d, 1H), 8,11 ppm (s, 1H), 8,51 ppm (s, 1H);

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-(N,N-dietylkaboxamidometyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (**4d₄**). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1,18 ppm (t, 3H), 1,26 ppm (t, 3H), 2,90 (br., 4H), 3,42 ppm (m, 1H), 3,99 ppm (s, 3H), 6,98 ppm (prekryté d+s, 2H), 7,04 ppm (d, 1H), 7,56 ppm (d, 1H), 8,07 ppm (d, 1H), 8,20 ppm (s, 1H), 8,60 ppm (s, 1H); a

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol (**4d₅**); t.t. 150-152 °C.

Príklad 19

5-(izopropoxykarbonyl)-1-(3-(1-piperidiny)fenyl)benzimidazol (**4e₁**). K zmesi izopropyl-4-chlór-3-nitro-benzoátu (3,0 g, 12,3 mmol) a zlúčeniny **2a** (2,16 g, 12,3 mmol) v bezvodom NMP (5 ml) sa pridá trietylamin (1,71 ml, 12,3 mmol) a zmes sa mieša cez noc v prúde dusíka pri 80 °C. Ochladená zmes sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická fáza sa extrahuje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou (4 M). Vodný extrakt sa zalkalizuje prídavkom vodného hydroxidu sodného (12 M) a extrahuje sa etylacetátom. Tento organický extrakt sa vysuší síranom sodným a zahustí sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéle s použitím zmesi etylacetátu a petroléteru (1 : 1 obj./obj.) ako elučného činidla a získa sa tak izopropyl-3-nitro-4-(3-(1-piperidiny)- anilino)benzoát (2,55 g, 54 %) vo forme červeného oleja. Tento medziprodukt sa rozpustí v etanole (50 ml) a hydrogenuje sa pri tlaku miestnosti. Získaný diamín

sa spracováva s kyselinou mravčou (25 ml) 1 hodinu pri 80 °C. Potom sa reakčná zmes vleje do vody (100 ml) a zalkalizuje sa prídavkom vodného hydroxidu sodného (10 M). Surový produkt sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysuší sa. Prečistí sa spracovaním s aktívnym uhlím v refluxujúcom 2-propanolu s následnou tritúráciou s dietyléterom. Výťažok zlúčeniny **4e₁**: 1,27 g (53 %); t.t. 160-161 °C.

Obdobným spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

5-(izopropoxykarbonyl)-1-(3-(1-pyrolidinyl)fenyl)benzimidazol (**4e₂**); t.t. 170-172 °C;

5-(izopropoxykarbonyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (**4e₃**); t.t. 110-111 °C; a

5-(izopropoxykarbonyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol (**4e₄**); t.t. 173-174 °C.

Príklad 20

5-(cyklopropylmetyloxykarbonyl)-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol (**4f**). K roztoku zlúčeniny **4a₁** (1,5 g, 3,8 mmol) v etanole (10 ml) sa pridá vodný hydroxid draselný (10 ml, 2 M) a zmes sa zahrieva 2 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa etanol odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa zneutralizuje prídavkom kyseliny octovej. Získaná aminokyselina sa odfiltruje a vysuší sa. Tento produkt sa suspenduje v toluéne (100 ml). Pridá sa tionylchlorid (3 ml) a zmes sa zahrieva 4 hodiny pri 80 °C. Ochladená zmes sa odparí do sucha a zvyšok sa suspenduje v bezvodom THF (60 ml).

K časti horeuvedenej suspenzie (20 ml) sa pridá cyklopropylmetanol (0,8 ml, 10 mmol) a zmes sa mieša 5 dní pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odstráni odparením a zvyšok sa rozdelí medzi vodný hydroxid sodný (1 M) a etylacetát. Organická fáza sa vysuší síranom sodným a odparí sa do sucha. Zvyšok sa

trituruje s petroléterom a získa sa tak zlúčenina 4f (30 mg, 7 %) t.t. 111-113 °C.

Obdobným spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

5-(benzyloxykarbonyl)-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazolhydrochlorid (4g); t.t. zmršťuje sa pri 90 °C; M/e: 425; a

5-(3-pikolyloxykarbonyl)-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol (4h); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1,45 ppm (m, 1H), 1,8 ppm (br., 2H), 2,1 ppm (br., 3H), 2,4 ppm (br., 3H), 3,0 ppm (br., 3H), 5,36 ppm (s, 2H), 7,3 ppm (viac signálov, 4H), 7,45 ppm ("t", 2H), 7,77 ppm (d, 1H), 8,01 ppm (d, 1H), 8,12 ppm (s, 1H), 8,55 ppm (d, 1H), 8,57 ppm (s, 1H), 8,69 ppm (s, 1H).

Príklad 21

5-(2-(dimetylamino)etyl)oxykarbonyl-1-(3-(1-acetyl-piperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol (4i). K roztoku 2-(dimetylamino)etyl-4-chlór-3-nitrobenzoátu (2,5 g, 9,1 mmol) a zlúčeniny 2d (2,0 g, 9,1 mmol) v bezvodom NMP (5 ml) sa pridá trietylamin (1,3 ml, 9,1 mmol) a zmes sa mieša 4 hodiny pri 80 °C. Ochladená zmes sa potom vleje do zmesi ľad-voda (100 ml) a extrahuje sa etylacetátom (4 x 20 ml). Spojené organické extrakty sa potom vysušia síranom sodným a zahustia sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu (9 : 1 obj./obj.) ako elučného činidla a získa sa tak 2-(dimetylamino)etyl-3-nitro-4-(3-(1-acetyl-piperazin-4-yl)-anilino)benzoát (1 g, 24 %). Tento medziprodukt sa rozpustí v etanole (50 ml) a kvantitatívne sa hydrogenuje pri atmosférickom tlaku s použitím Pd (5 % na aktívnom uhlíku) ako katalyzátora. Získaný diamín sa rozpustí v THF (50 ml) a pridá sa trietylortomravenčan (0,7 ml, 4,2 mmol) spoločne s katalytickým množstvom pTSA. Táto zmes sa zahrieva 1 hodinu pri teplote spätného toku. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi vodný uhličitán sodný (1 M) a etylacetát. Organická fáza sa vysuší síranom sodným, zahustí sa pri zníženom tlaku, a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéle s použitím

zmesi dichlórmetánu, metanolu a vodného amoniaku (90 : 10 : 1) ako elučného prostriedku. Produkt izolovaný z eluátu sa spracuje s aktívnym uhlím v refluxujúcom etanole a takto spracovaný produkt sa triture s petroléterom za výťažku zlúčeniny **4i** (0,18 g, 20 %)9 t.t. 101-103 °C.

Obdobným spôsobom sa pripraví nasledujúca zlúčenina:

5-((2-(dimetylamino)etyl)oxykarbonyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (**4j**). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1,29 ppm (t, 3H), 2,44 ppm (s, 6H), 2,77 ppm (t, 4H), 2,88 ppm (t, 2H), 3,28 ppm (s, 2H), 3,33 ppm (t, 4H), 4,21 ppm (q, 2H), 4,54 ppm (t, 2H), 6,94 ppm (d, 1H), 6,96 ppm (s, 1H), 7,02 ppm (d, 1H), 7,44 ppm (t, 1H), 7,55 ppm (d, 1H), 8,06 ppm (d, 1H), 8,17 ppm (s, 1H), 8,58 ppm (s, 1H).

Príklad 22

5-((N,N-dietylkarboxamido)metyloxykarbonyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (**4k₁**) a 5-((N,N-dietylkarboxamido)metyloxykarbonyl)-1-(3-(1-acetylpiperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol (**4k₂**). Tieto zlúčeniny sa pripravajú z (N,N-dietylkarboxamido)metyl-4-chlór-3-nitrobenzoátu (**1h**) a zodpovedajúcich zlúčenín **2e** a **2d** spôsobom uvedeným v príklade 21.

Zlúčenina **1h** sa pripraví nasledujúcim spôsobom: k roztoku kyseliny 4-chlór-3-nitrobenzoovej (5,0 g, 24,8 mmol) v bezvodom DMF (25 ml) sa pridá jodid sodný (0,37 g, 2,5 mmol), trietylamin (6,9 ml, 49,6 mmol) a 2-chlór-N,N-dietylacetamid (3,4 ml, 24,8 mmol). Získaná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa táto zmes vleje do zmesi ľad-voda (100 ml) a odfiltruje sa olejovitá zrazenina, ktorá sa znovu rozpustí v etylacetáte. Tento roztok sa vysuší síranom sodným a odparením do sucha sa získa zlúčenina **1h** (7,46 g, 96 %) vo forme žltého oleja.

Príklad 23

Kyselina 4-fluór-3-nitrofenyloctová (1i). Suspenzia kyseliny 4-fluórphenyloctovej (10,0 g, 64,9 mmol) v koncentrovanej kyseline sírovej (100 ml) sa ochladí na 0 °C. Potom sa po kvapkách pridá koncentrovaná kyselina dusičná (4,5 ml, 65 mmol), pričom teplota sa udržiava na 0-5 °C. Po prídavku sa zmes vleje do zmesi ľad-voda (400 ml). Zrazenina sa odfiltruje, dôkladne sa premyje vodou a vysušením s pomocou odsávania sa získa zlúčenina 1i (9,11 g, 70 %).

Príklad 24

5-(metoxykarbonylmetyl)-1-(3-(4-metylpiiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (4I₁). K suspenzii zlúčeniny 1i (3,0 g, 15,1 mmol) v bezvodom NMP (2 ml) sa pridá zlúčenina 2c (2,88 g, 15,1 mmol) a trietylamin (2,1 ml, 30,2 mmol). Táto zmes sa mieša cez noc v prúde dusíka pri 80 °C. Ochladená zmes sa vleje do zmesi dietyléteru a petroléteru (100 ml, 1 : 1 obj./obj.) čím sa oddelí olejovitá spodná vrstva. Táto zmes sa dekantuje, olej sa rozpustí v dichlórmetáne, nechá sa prejsť silikagélom a elúciou pomocou zmesi dichlórmetánu a metanolu (4 : 1 obj./obj.) sa získa 3-nitro-4-(3-(4-metylpiiperazin-1-yl)fenylamino)fenyloctová kyselina (1,63 g, 29 %). Táto kyselina (0,64 g, 1,73 mmol) sa rozpustí v metanole a pridá sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková (0,2 ml). Táto zmes sa zahrieva 4 dni pri teplote spätného toku. Potom sa rozpúšťadlo odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím dichlórmetánu, metanolu a vodného amoniaku (90 : 10 : 1 obj./obj./obj.) ako elučného činidla a získa sa tak ester (0,47 g, 71 %) vo forme červeného oleja. Tento olej sa hydrogenuje v metanole pri tlaku miestnosti s použitím Pd (5 % na aktívnom uhlíku) ako katalyzátora a získa sa tak zodpovedajúci diamín (0,38 g). Uvedený diamín sa spracováva s trietylortomravenčanom (0,35 ml, 2,14 mmol) a s katalytickým množstvom pTSA v THF (5 ml) 30 minút pri 80 °C. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa rozdelí medzi vodný hydroxid sodný (1 M) a etylacetát. Organická fáza sa vysuší síranom sodným, zahustí

sa, a eluuje sa zo stĺpca silikagélu zmesou dichlórmetánu, metanolu a vodného amoniaku (90 : 10 : 1 obj./obj./obj.). Produkt sa vyzráža ako hydrochlorid prídavkom roztoku bezvodého chlorovodíka v dietyléteri k eluátu. Výťažok zlúčeniny 4I₁: 0,2 g (41 %); t.t. 140-142 °C.

Obdobným spôsobom sa pripraví nasledujúce zlúčeniny:

5-(etoxykarbonylmetyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (4I₂); t.t. 180-182 °C;

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (4I₃); t.t. 164-165 °C. Pripraví sa zo zlúčenín 1i a 2o; a

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (4I₄); t.t. 168-169 °C. Pripraví sa zo zlúčenín 1i a 2o; a

Príklad 25

5-((1-metylpyrolidín-2-yl)metoxykarbonyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (4m) sa pripraví spôsobom analogickým spôsobu podľa príkladu 21 z (1-metylpyrolidín-2-yl)metyl-4-chlór-3-nitrobenzoátu a zlúčeniny 2e. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1,10 ppm (t, 3H), 1,66 ppm (br., 2H), 1,78 ppm (br., 1H), 1,94 ppm (br., 1H), 2,29 ppm (br., 1H), 2,43 ppm (s, 3H), 2,60 ppm (t, 4H), 2,70 ppm (br., 1H), 3,10 ppm (prekryté s, 2H a br., 1H), 3,15 ppm (t, 4H), 4,02 ppm (q, 2H), 4,28 (br., 2H), 6,75 ppm (d, 1H), 6,78 ppm (s, 1H), 6,83 ppm (d, 1H), 7,24 ppm (t, 1H), 7,36 ppm (d, 1H), 7,87 ppm (d, 1H), 7,98 ppm (s, 1H), 8,38 ppm (s, 1H).

Príklad 26

5-acetyl-1-(3-(1-metyl-4-piperidyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (5a₁). Zmes zlúčeniny 1b (11,0 g, 60,2 mmol), etyl-3-aminobenzoátu (9,9 g, 6,2 mmol) a trietylamínu (8,34 ml, 60,2 mmol) v bezvo-

dom NMP (5 ml) sa zahrieva 4 hodiny za miešania v prúde dusíka pri 130 °C. Ochladená zmes sa vleje do zmesi ľad-voda (100 ml). Pridá sa etanol (10 ml) a zmes sa mieša až do prebehnutia kryštalizácie. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysušením sa získa etyl-(4-acetyl-2-nitrofenyl)aminobenzoát (19,1 g, 97 %). Tento ester sa kvantitatívne hydrogenuje v zmesi etanol (400 ml) a dichlórmetán (100 ml) s použitím Pd (5 % na aktívnom uhlí) ako katalyzátora. Vzniknutý diamín sa zahrieva 1 hodinu v kyseline mravčej (100 ml) pri teplote spätného toku. Ochladená zmes sa vleje do zmesi ľad-voda (400 ml) a zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysušením sa získa 5-acetyl-1-(3-etoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (16,4 g, 91 %).

Horeuvedený ester (10 g, 32,5 mmol) sa rozpustí v dimetoxetáne (200 ml) a pridá sa vodný hydroxid sodný (100 ml, 1 M). Táto zmes sa zahrieva 1 hodinu pri 80 °C a organické rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku. Zvyšok sa zriedi zmesou ľad-voda (100 ml) a zmes sa zneutralizuje prídavkom ľadovej kyseliny octovej. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysušením sa získa 5-acetyl-1-(3-karboxyfenyl)benzimidazol (7,56 g, 83 %).

Táto kyselina (4,66 g, 16,64 mmol) sa suspenduje v bezvodom THF bez peroxidov (50 ml) a zahreje sa na teplotu spätného toku. V troch podieloch sa v priebehu 3 hodín pridá karbonyldiimidazol (5,4 g, 33,28 mmol). V zahrievaní pri teplote spätného toku sa pokračuje cez noc. Potom sa rozpúšťadlo odstráni pri zníženom tlaku a trituráciou zvyšku s dietyléterom sa získa surový 5-acetyl-1-(3-karboxyimidazolid)fenyl)benzimidazol (6,9 g), ktorý je kontaminovaný imidazolom a karbonyldiimidazolom.

K roztoku 1-metyl-4-hydroxypiperidínu (1,06 ml, 9,1 mmol) v zmesi bezvodého THF (5 ml) a bezvodého DMF (5 ml) sa pridá pri teplote miestnosti hydrid sodný (0,36 g 60% disperzia v minerálnom oleji, 9,1 mmol). Len čo prestane uvoľňovanie vodíka, pridá sa horeuvedený surový imidazolid (1,5 g) a zmes sa zahrieva cez noc pri 40 °C. Ochladená zmes sa prefiltruje a filtračný koláč sa premyje THF. Spojený filtrát premývacích podielov sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom. Organický extrakt sa vysuší síranom sodným, zahustí sa odparením rozpúšťadla, a zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci s použitím

dichlórmetánu, metanolu a vodného amoniaku (90 : 10 : 1 obj./obj./obj.) ako e-lučného činidla. Týmto spôsobom sa získa 5-acetyl-1-(3-(1-metyl-4-piperidyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (0,56 g, 33 %), ktorý sa potom spracováva cez noc s hydrochloridom O-izopropylhydroxylamínu (0,17 g, 1,52 mmol) v refluxujúcom etanole (5 ml). Odparením rozpúšťadla sa získa surový produkt, ktorý chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi dichlórmetán, metanol, vodný amoniak (90 : 10 : 1 obj./obj./obj.) poskytne čistú zlúčeninu **5a₁** (80 mg); t.t. 106-107 °C.

Obdobným spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

5-acetyl-1-(3-(1-metyl-3-piperidyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (**5a₂**); t.t. 83-84 °C; a

5-acetyl-1-(3-(2-pikolyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (**5a₃**); t.t. 104-106 °C.

Príklad 27

5-acetyl-1-(3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol sa pripraví spôsobom uvedeným v príklade 12. Z tohto ketónu sa s použitím štandardných podmienok spracovaním s príslušnými O-alkylovanými hydroxylamínmi pripravujú nasledujúce O-alkylované oxímy:

5-acetyl-1-(3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-O-(etoxykarbonylmetyl)oxím-hydrochlorid (**5b₁**); t.t. 73-75 °C;

5-acetyl-1-(3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonylmetyl)-oxím (**5b₂**); t.t. 104-106 °C; a

5-acetyl-1-(3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonyl-(dimetyl)metyl)-oxím (**5b₃**); t.t. 113-115 °C.

Príklad 28

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol sa pripraví spôsobom uvedeným v príklade 12. Z tohto ketónu sa s použitím štandardných podmienok spracovaním s príslušnými O-alkylovanými hydroxylamínmi pripraví nasledujúce O-alkylované oxímy:

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonylmetyl)-oxím (5c₁); t.t. 117-119 °C;

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-(etoxykarbonylmetyl)-oxím-hydrochlorid (5c₂); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1,23 ppm (t, 3H), 2,36 ppm (s, 3H), 2,66 ppm (t, 2H), 2,74 ppm (br., 4H), 3,30 ppm (t, 4H), 3,67 ppm (t, 2H), 4,17 ppm (q, 2H), 4,70 ppm (s, 2H), 6,92 ppm ("m", 3H), 7,37 ppm (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,67 ppm (d, 1H), 8,01 ppm (s, 1H), 8,05 ppm (s, 1H); a

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-(etoxykarbonyl(dimetyl)metyl)-oxím-hydrochlorid (5c₃); ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 1,16 ppm (t, 3H), 1,52 ppm (s, 6H), 2,32 ppm (s, 3H), 3,11 ("m", 4H), 3,33 ppm (t, 2H), 3,60 ppm (d, 2H), 3,81 ppm ("s", 2H), 3,96 ppm (d, 2H), 4,12 ppm (q, 2H), 7,22 ppm (d, 1H), 7,25 ppm (d, 1H), 7,40 ppm (s, 1H), 7,78 ppm (d, 1H), 7,86 ppm (d, 1H), 8,08 ppm ppm (s, 1H), 9,73 ppm (s, 1H), 11,00 ppm (br., 1H).

Príklad 29

5-acetyl-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-oxím (5d₁), sa pripraví zo zlúčenín 1b a 2e za podmienok uvedených v príklade 12; t.t. 154-156 °C; a

5-acetyl-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)piperidin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-etyl-oxím (5d₂); t.t. 119-120 °C, táto zlúčenina sa pripraví obdobným spôsobom.

Príklad 30

5-acetyl-1-(3-(1-acetylpiperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol a 5-acetyl-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol sa pripravujú spôsobom podľa príkladu 12. Z týchto ketónov sa spracovaním s príslušnými O-alkylhydroxylamínmi s použitím štandardných podmienok pripravujú nasledujúce O-alkylované oxímy:

5-acetyl-1-(3-(1-acetylpiperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonyl(dimetyl)metyl)-oxím (5e₁); t.t. 119-120 °C;

5-acetyl-1-(3-(1-acetylpiperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonylmetyl)-oxím (5e₂); t.t. 137-139 °C; a

5-acetyl-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonylmetyl)-oxím (5e₃); t.t. 149-150 °.

Príklad 31

5-acetyl-1-(3-(4-metoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (5f₁). K roztoku 5-acetyl-1-(3-(1-acetylpiperazin-4-yl)fenyl)benzimidazolu (pozri príklad 12) (8,3 g, 23,0 mmol) v dimetoxetáne (140 ml) sa pridá vodný hydroxid sodný (70 ml, 1 M) a zmes sa zahrieva cez noc pri 80 °C. Organické rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa zriedi vodou a extrahuje sa dichlórmetánom. Organická fáza sa zahustí a prečistí sa chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu a vodného amoniaku (90 : 10 : 1 obj./obj./obj.) ako elučného činidla. Zahustený eluát sa triture s dietyléterom a získajú sa tak 5-acetyl-1-(3-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (4,81 g, 65 %) vo forme červených kryštálov. Tento produkt (2,0 g, 6,25 mmol) sa rozpustí v refluxujúcom etanole (20 ml). Pridá sa

hydrochlorid O-izopropylhydroxylamínu (0,7 g, 6,25 mmol) a pokračuje sa v zahrievaní pri teplote spätného toku po 5 hodín.

Reakčná zmes sa potom odparí do sucha a zvyšok sa rozdelí medzi vodný hydroxid sodný (1 M) a dichlórmetán. Organická fáza sa vysuší a zahustí sa, a eluuje sa cez stĺpec silikagélu zmesou dichlórmetánu, metanolu a vodného amoniaku (90 : 10 : 1 obj./obj./obj.) čím sa získa 5-acetyl-1-(3-(1-piperaziny)-fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (1,75 g, 74 %). Tento produkt sa alkyluje metylbromacetátom v bezvodom DMF v prítomnosti trietylamínu pri teplote miestnosti a získa sa tak zlúčenina **5f₁** (0,48 g, 77 %); t.t. 120-121 °C.

Alkyláciou s dietyloxydimetylmalonátom sa získa 5-acetyl-1-(3-(4-(2,2-bis(etoxykarbonyl)etenyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (**5f₂**); t.t. 128-129 °C.

Príklad 32

5-formyl-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol a 5-formyl-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol sa pripravujú spôsobom uvedeným v príklade 11. Kondenzáciou týchto aldehydov s O-(metoxykarbonyl(dimetyl)metyl)hydroxylamínom za štandardných podmienok sa získajú:

5-formyl-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonyl(dimetyl)metyl)-oxím-hydrochlorid (**5g₁**); t.t. 199-201 °C; a

5-formyl-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonyldimetyl)metyl)-oxím-hydrochlorid (**5g₂**); t.t. 175-177 °C.

Príklad 33

5-(5-izoxazolyl)-1-(3-(metoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (**6a₁**). K suspenzii 5-acetyl-1-(3-(metoxykarbonyl)fenyl)benzimidazolu (pripraví sa spôsobom analogickým spôsobu podľa príkladu 26) (0,6 g, 2,04 mmol) v bezvodom DMF

(5 ml) sa pridá dimetylacetál dimetylformaldehydu (0,43 ml, 3,24 mmol) a zmes sa zahrieva cez noc v prúde dusíka pri 120 °C. Ochladená zmes sa vleje do zmesi ľad-voda (25 ml), zrazenina sa odfiltruje a prečistením chromatografiou na stĺpci silikagél s použitím zmesi etylacetátu a metanolu (9 : 1 obj./obj.) ako elučného činidla sa získa 5-(3-dimetylaminopropenoyl)-1-(3-etoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (0,44 g, 62 %).

Horeuvedený medziprodukt (0,42 g, 1,2 mmol) sa suspenduje v metanole (10 ml) a pridá sa hydrochlorid hydroxylamínu (0,21 g, 3 mmol). Táto zmes sa zahrieva 2 hodiny pri teplote spätného toku. Ochladená zmes sa vleje do zmesi ľad-voda a zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysuší sa. Surový produkt sa chromatografuje cez silikagél s použitím etylacetátu ako elučného činidla a získa sa tak zlúčenina **6a₁** (0,2 g, 52 %); t.t. 190-191 °C.

Obdobným spôsobom sa pripraví nasledujúca zlúčenina:

5-(5-izoxazolyl)-1-(3-etoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (**6a₂**); t.t. 156-157 °C.

Príklad 34

1-(3-etoxykarbonyl)fenyl-5-fenylbenzimidazol (**6b₁**). K suspenzii zlúčeniny **1e** (8,0 g, 36,9 mmol) a etyl-3-amino-

benzoatu (6,1 g, 36,9 mmol) v bezvodom NMP (5 ml) sa pridá trietylamín (5,1 ml, 36,9 mmol) a zmes sa mieša cez noc v atmosfére dusíka pri 140 °C. Ochladená reakčná zmes sa zriedi vodou (50 ml) a extrahuje sa etylacetátom (3 x 20 ml). Organické extrakty sa vysušia síranom sodným a zahustia sa pri zníženom tlaku. Po triturácii zvyšku zmesi dietyléteru a petroléteru (1 : 1) sa vyzráža požadovaný produkt. Výťažok etyl-N-(3-nitrobifenyl-4-yl)aminobenzoatu: 7,46 g (56 %).

Tento ester sa kvantitatívne hydrogenuje v etanole pri tlaku miestnosti s použitím Pd (5 % na aktívnom uhlíku) ako katalyzátora. Získaný diamín sa spracováva s kyselinou mravčou (50 ml) 1 hodinu pri 80 °C. Ochladená reakčná zmes sa vleje do zmesi ľad-voda (200 ml) a zalkalizuje sa prídavkom vodného hydroxidu sodného (10 M). Táto zmes sa extrahuje etylacetátom a extrakt sa vysuší síranom sodným a odparí sa do sucha. Trituráciou zvyšku zmesi petroléteru a dietyléteru (9 : 1) sa získa **6b₁** (5,8 g, 85 %); t.t. 122-123 °C.

Obdobným spôsobom sa zo zlúčenín **1e** a **2e** pripraví nasledujúca zlúčenina:

5-fenyl-1-(3-(4-etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (**6b₂**); t.t. 121-122 °C.

Príklad 35

5-fenyl-1-(3-(2-pikolyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (**6b₃**). K roztoku zlúčeniny **6b₁** (5,30 g, 15,5 mmol) v dimetoxyetáne (100 ml) sa pridá vodný hydroxid sodný (50 ml, 1 M) a zmes sa zahrieva 2 hodiny pri 40 °C. Organické rozpúšťadlo sa odstráni odparením a zvyšok sa zriedi rovnakým objemom vody a okyslí sa prídavkom ľadovej kyseliny octovej. Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysušením sa získa 5-fenyl-1-(3-karboxyfenyl)benzimidazol (4,26 g, 88 %); t.t. 289-291 °C.

Táto kyselina sa spracováva s tionylchloridom (25 ml) 2 hodiny pri 80 °C. Prebytok tionylchloridu sa odstráni odparením a trituráciou zvyšku dietyléterom sa kvantitatívne získa zodpovedajúci chlorid karboxylovej kyseliny.

K suspenzii horeuvedeného chloridu karboxylovej kyseliny (1,0 g, 3 mmol) v bezvodom THF (10 ml) sa pridá 2-pyridylkarbinol (0,29 ml, 3 mmol) a táto zmes sa mieša v atmosfére dusíka cez noc pri 40 °C. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku, a zvyšok sa mieša vo vodnom hydrogénuhličitanе sodnom (1 M). Zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysuší sa. Chromatografiou na stĺpci

silikagélu s použitím zmesi etylacetátu a metanolu (9 : 1 obj./obj.) ako elučného činidla sa získa zlúčenina **6b₃** (0,29 g, 24 %); t.t. 149-150 °C.

Obdobným spôsobom sa pripravujú nasledujúce zlúčeniny:

5-fenyl-1-(3-(3-pikolyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (**6b₄**); t.t. 195-197 °C;

5-fenyl-1-3-(3-metylpiperid-3-yloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (**6b₅**); t.t. 180-191 °C; a

5-fenyl-1-(3-((1-metylpiperid-4-yl)oxykarbonyl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (**6b₆**); t.t. 187-188 °C.

Príklad 36

5-(3-furanyl)-1-(3-(etoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (**6c₁**). K roztoku zlúčeniny **1d** (2,07 g, 10 mmol) v NMP (2 ml) sa pridá etyl-3-aminobenzoát (1,82 g, 11 mmol) a trietylamín a zmes sa zahrieva cez noc v atmosfére dusíka pri 110 °C. Táto zmes sa zriedi zmesou ľad-voda a extrahuje sa etylacetátom. Zahustený extrakt sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím zmesi petroléteru a etylacetátu (9 : 1 obj./obj.) a získa sa tak etyl-3-(N-(4-(3-furanyl)-2-nitrofenyl))aminobenzoát (1,18 g, 34 %). Tento ester sa hydrogenuje v etanole pri atmosférickom tlaku s použitím Pd (5 % na aktívnom uhlíku) ako katalyzátora. Získaný diamín (1,07 g) sa spracuje s trietylortomravenčanom (1,11 ml, 6,64 mmol) a katalytickým množstvom pTSA v refluxujúcom THF (10 ml). Chromatografiou zahustenej reakčnej zmesi s použitím etylacetátu ako elučného činidla sa získa zlúčenina **6c₁** (0,66 g, 56 %); t.t. 87-89 °C.

Pri niektorých prípravách bol izolovaný ako vedľajší produkt:

5-(3-tetrahydrofuranyl)-1-(3-(etoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (**6c₂**); t.t. 168-171 °C.

Obdobným spôsobom sa zo zlúčenín 1d a 2e, 2g, 2l, 2m, 2n a 2-(dimetylamino)etyl-3-aminobenzoátu pripravia v uvedenom poradí nasledujúce zlúčeniny:

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (6c₃); t.t. 110-112 °C;

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(terc.butoxykarbonyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (6c₄); t.t. 162-164 °C;

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(metoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (6c₅); t.t. 124-125 °C;

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(2,2-bis(etoxykarbonyl)etenyl)-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (6c₆); t.t. 97-102 °C;

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(2-(metoxykarbonyl)etenyl)-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (6c₇); t.t. 131-133 °C ; a

5-(3-furanyl)-1-(3-(2-(dimetylamino)etyloxykarbonyl)-fenyl)benzimidazol-hydrochlorid (6c₈); t.t. 168-171 °C.

Príklad 37

Biologická aktivita

Príprava tkaniva: príprava sa pokiaľ nie je uvedené inak robí pri teplote 0-4 °C.

Mozgová kôra samcov krýs Wistar (150-200 g) sa homogenizuje 5-10 sekúnd v 20 ml tris-HCl (30 mM, pH 7,4) v homogenizátore Ultra-Turrax. Suspenzia sa odstredí 15 minút pri 27 000 x g a pelet sa premyje trikrát pufrom (odstredovaným 10 minút pri 27 000 x g). Premytý pelet sa homogenizuje v 20 ml pufru a inkubuje sa 30 minút na vodnom kúpeli (37 °C) na odstránenie endogénnej GABA a potom sa odstredí 10 minút pri 27 000 x g. Potom sa pelet

homogenizuje v pufre a odstreďuje sa 10 minút v pufre pri 27 000 x g. Konečný pelet sa resuspenduje v 30 ml pufre a preparát sa zmrazí a uchováva sa pri -20 °C.

Stanovenie: membránový preparát sa nechá rozmraziť a odstreďuje sa 10 minút pri teplote 2 °C a 27 000 x g. Pelet sa dvakrát premyje 20 ml 50 mM tris-citrátu, pH 7,1 s použitím homogenizátora Ultra-Turrax a 10 minútového odstreďovania pri 27 000 x g. Konečný pelet sa resuspenduje v 50 mM tris-citráte pH 7,1 (500 ml pufra na g pôvodného tkaniva) a použije sa na stanovenie väzby. Alikvotné podiely tkanivového roztoku po 0,5 ml sa pridávajú k 25 µl skúšaného roztoku a 25 µl ³H-FNM (konečná koncentrácia 1 nM), premiešajú sa a inkubujú sa 40 minút pri 2 °C. Nešpecifická väzba sa stanoví pomocou klonazepamu (konečná koncentrácia 1 µM). Po inkubácii sa vzorky zmiešajú s 5 ml ľadovo chladného pufra, rovno sa vnesú na filtre zo sklených vlákien Whatman GF/C s pripojeným odsávaním a ihneď sa premyjú 5 ml ľadovo chladného pufra. Vyhodnotenie rádioaktivity zachytenej na filtroch sa prevedie obvyklým spôsobom v scintilačnom počítači v kvapalnom stave. Špecifická väzba sa vyhodnotí ako celková väzba mínus nešpecifická väzba.

Test sa vyhodnotí vo forme hodnôt IC₅₀ (t.j. koncentrácií (nM) testovanej zlúčeniny ktorá inhibuje špecifickú väzbu ³H-FNM o 50 %).

Výsledky testu vybraných zlúčenín podľa vynálezu sú znázornené nižšie v tabuľke 7.

Tabuľka 7
Biologická aktivita

Testovaná zlúčenina	IC₅₀(μM)
5-acetyl-1-[3-(1-methylpiperidin-3-yl)-fenyl]- benzimidazol-O-etyl-oxím	0,018
5-kyáno-1-(3-(1-pyrolidiny)fenyl)benzimidazol	0,041
5-formyl-1-(3-(1-metyl-3-piperidiny)fenyl)- benzimidazo-oxím	0,004
5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin- -1-yl)fenyl)benzimidazol	0,005
5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-(metoxykarbonylmetyl)- piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid	0,050
5-(3-pikolyloxykarbonyl)-1-(3-(1-methylpiperidin- -3-yl)fenyl)benzimidazol	0,080
5-(metoxykarbonylmetyl)-1-(3-(4-methylpiperazin- -1-yl)fenyl)benzimidazol-hydrochlorid	0,025
5-acetyl-1-(3-(2-pikolyloxykarbonyl)fenyl)- benzimidazol-O-izopropyl-oxím	0,002

Tabuľka 7 (pokračovanie)

Biologická aktivita

Testovaná zlúčenina	IC ₅₀ (μM)
---------------------	-----------------------

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)-fenyl)benzimidazol-O-metoxycarbonylmetyl)-oxím	0,019
--	-------

5-acetyl-1-(3-(4-(etoxycarbonylmetyl)piperidin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-etyloxím	0,027
---	-------

5-(5-izoxazolyl)-1-(3-etoxycarbonyl)fenyl)-benzimidazol	0,003
---	-------

5-fenyl-1-(3-(2-pikolyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol	0,008
---	-------

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(2,2-bis(etoxycarbonyl)-etenyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol	0,007
--	-------

Pentyléntetrazol (PTZ, Sigma) vyvoláva po i.v.infúzii u myší klonické kŕče. Predpokladá sa, že liečivá antagonizujúce pentyléntetrazolom vyvolané kŕče budú tiež účinné na rôzne formy epilepsie. Zlúčeniny podľa vynálezu inhibujú u myší v nízkych dávkach kŕče vyvolané PTZ.

Příklad 38

Biologická aktivita

In vivo inhibícia väzby ^3H -flunitrazepamu ($[^3\text{H}]\text{FNM}$)

$[^3\text{H}]\text{FNM}$ možno aplikovať v in vivo značených receptorových štúdiách na myšiach. K akumulácii väzby $[^3\text{H}]\text{FNM}$ dochádza v celom mozgu, kde je hojný výskyt receptorov GABA_A . Špecifickej väzbe $[^3\text{H}]\text{FNM}$ možno čiastočne alebo úplne zabrániť súčasným alebo predchádzajúcim podaním farmakologicky aktívnych benzodiazepínov alebo určitých benzodiazepínom podobných zlúčenín.

Postup: všetky hodnotené zlúčeniny sa pripravujú v 10% tweene 80. Skupinám zahrňujúcim tri samice myši NMRI (25 g) sa i.v. injekciou do chvostovej žily aplikuje 5,0 mCi $[^3\text{H}]\text{FNM}$ v 0,2 ml soľného roztoku. 15 minút po injekcii $[^3\text{H}]\text{FNM}$ sa aplikuje i.v. hodnotená substancia. Dvadsať minút po injekcii $[^3\text{H}]\text{FNM}$ sa myši usmrťujú dekapitáciou, rýchlo sa vyberú predné mozgy a homogenizujú sa v 12 ml ľadovo chladného 50 mM tris-citrátu pH 7,1 pomocou homogenizátora Ultra-Turrax. Tri alikvotné podiely po 1 ml sa ihneď sfiltrujú cez filtre zo sklenených vlákien GF/C a premyjú sa 2 x 5 ml ľadovo chladného pufru.

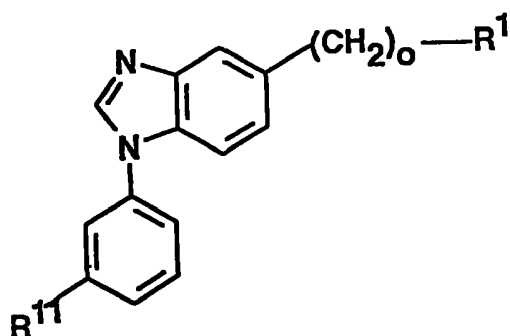
Stanovenie rádioaktivity na filtroch a v 200 ml homogenáte sa prevedie obvyklým scintilačným detekčným spôsobom. Ako kontrolné skupiny sa použijú skupiny neošetrených myší.

Na stanovenie nešpecifickej väzby sa skupinám myší injekčne i.p. aplikuje 10 minút pred injekčnou aplikáciou $[^3\text{H}]\text{FNM}$ klonazepam (25 mg/kg). Špecifická väzba zodpovedá rozdielu väzby kontrolných myší mínus veľkosť väzby u myší ošetrených klonazepamom.

Výsledky: hodnoty ED_{50} boli vypočítané z kriviek dávka-odozva. Z výsledkov vyplýva, že zlúčeniny podľa vynálezu majú veľmi výhodnú kinetiku.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Chemická zlúčenina všeobecného vzorca(I):



kde v uvedenom vzorci (I)

a znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^1 znamená alkylovú skupinu, fenylovú skupinu, alebo monocyklickú heterocyklickú skupinu, kde tieto skupiny môžu byť substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej alkyl, cykloalkyl, cykloalkyl-alkyl, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyáno, amino alebo nitro;

alebo R^1 znamená kyánoskupinu, alebo skupinu majúcu vzorec -alkyl-CO₂R², alkenyl-CO₂R², -CO-R², -CO₂(CH₂)_mR², alebo -C(R³)=N-OR², kde v týchto vzorcoch

m znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R^2 a R^3 nezávisle znamenajú skupinu zo skupiny zahrňujúcej vodík, alkyl, alkenyl, alkynyl, fenyl, benzyl, 5- alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu, kde táto 5- alebo 6-členná heterocyklická skupina môže prípadne byť substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej alkyl, hydroxy, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyáno, amino, alebo nitro;

alebo môžu R^2 a R^3 nezávisle znamenať skupinu majúcu vzorec $-(CH_2)_q-$
 NR^4R^5 , $-(CH_2)_q-CON(R^4R^5)$, $-(CH_2)_q-CO_2R^4$, alebo $-alkyl-CO_2R^4$, kde v
 týchto vzorcoch

R^4 a R^5 nezávisle znamenajú vodík alebo alkylovú skupinu; a

q znamená 0, 1, 2 alebo 3;

R^{11} znamená skupinu všeobecného vzorca $-CO_2-R^9$, v ktorej

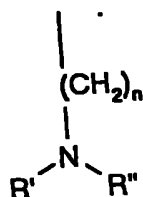
R^9 znamená vodík alebo alkylovú skupinu, kde alkylová skupina môže byť
 prípadne substituovaná 5- alebo 6-člennou heterocyklickou skupinou, kde
 táto 5- alebo 6-členná heterocyklická skupina môže byť prípadne substitu-
 ovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahr-
 ňujúcej alkyl, hydroxy, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyáno, amino, alebo
 nitro;

alebo R^9 môže znamenať 5- alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu, kde 5-
 alebo 6-členná heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná
 jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej
 alkyl, hydroxy, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyáno, amino, alebo nitro;

alebo R^9 znamená skupinu všeobecného vzorca $-alkyl-N(R^{10}R^{12})$, v ktorom

R^{10} a R^{12} nezávisle znamenajú vodík alebo alkylovú skupinu;

alebo R^{11} znamená skupinu všeobecného vzorca (II):



kde vo vzorci (II)

n znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R' a R'' každý nezávisle znamená vodík alebo alkylovú skupinu;

alebo R' a R'' spoločne s atómom dusíka ku ktorým sú pripojené tvoria 5- až 7-členný heterocyklický kruh, kde tento heterocyklický kruh môže prípadne obsahovať ako súčasť kruhu jeden atóm kyslíka a/alebo jeden ďalší atóm dusíka a/alebo reťazec $-\text{CH}=\text{CH}-$;

pričom štruktúra obsahujúca 5- až 7-členný heterocyklický kruh vytvorený R' a R'' môže prípadne byť jeden alebo viackrát substituovaná skupinou vzorca $-(\text{CH}_2)_p\text{X}$, kde

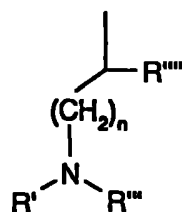
p znamená 0, 1, 2 alebo 3;

X znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej vodík, hydroxy, alkyl alebo alkenyl, kde alkyl a alkenyl môžu byť prípadne jeden alebo viackrát substituované skupinou vzorca $-\text{CO}_2\text{R}^6$;

alebo X znamená skupinu vzorca $-\text{CO}-\text{R}^6$, $-\text{CO}_2-\text{R}^6$, $-\text{CON}-\text{R}^6\text{R}^7$, alebo $-\text{COO}-\text{R}^6-\text{NR}^7\text{R}^8$, kde v týchto vzorcoch

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle znamenajú vodík alebo alkylovú skupinu;

alebo R^{11} môže znamenať skupinu všeobecného vzorca (III):



kde v tomto vzorci (III),

n znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R' znamená vodík alebo alkylovú skupinu;

R''' a R'''' spoločne s atómami ku ktorým sú pripojené tvoria 5- až 7-členný heterocyklický kruh, kde tento heterocyklický kruh môže prípadne obsahovať ako súčasť kruhu jeden atóm kyslíka a/alebo jeden ďalší atóm dusíka, a/alebo reťazec $-CH=CH-$;

pričom 5- až 7-členná štruktúra s heterocyklickým kruhom vytvoreným R''' a R'''' môže byť prípadne jeden alebo viackrát substituovaná skupinou vzorca $-(CH_2)_pX$, kde

p znamená 0, 1, 2 alebo 3;

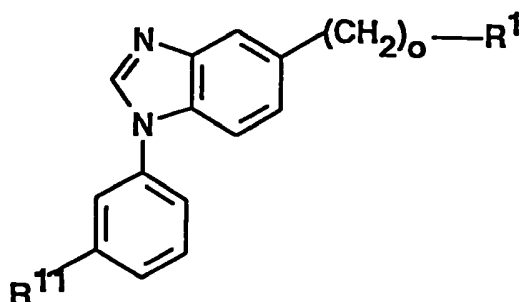
X znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej vodík, hydroxy, alkyl, alebo alkenyl, kde alkyl a alkenyl môžu byť prípadne jeden alebo viackrát substituované skupinou vzorca $-CO_2R^6$;

alebo X znamená skupinu vzorca $-CO-R^6$, $-CO_2-R^6$, $-CON-R^6R^7$, alebo $-COO-R^6-NR^7R^8$, kde v uvedených vzorcoch

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle znamenajú vodík alebo alkylovú skupinu;

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej oxid.

2. Chemická zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I):



kde v tomto vzorci (I)

o znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R^1 znamená C_{3-8} cykloalkylovú skupinu, fenylovú skupinu, alebo monocyklickú heterocyklickú skupinu, kde tieto skupiny môžu byť substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{3-7} cykloalkyl- C_{1-8} alkyl, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyáno, NH_2 , $NH(C_{1-8}alkyl)$, $N(C_{1-8}alkyl)_2$ a nitro;

alebo R^1 znamená kyánoskupinu, alebo skupinu majúcu vzorec $-C_{1-8}alkyl-CO_2R^2$, $-C_{2-6}alkenyl-CO_2R^2$, $-CO-R^2$, $-CO_2(CH_2)_mR^2$, alebo $-C(R^3)=N-OR^2$, kde v týchto vzorcoch

m znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R^2 a R^3 nezávisle znamenajú skupinu zo skupiny zahrňujúcej vodík, C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, $C_{2-6}alkenyl$, $C_{2-6}alkinyl$, fenyyl, benzyl, 5- alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu ktorá môže prípadne byť substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, hydroxy, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyáno, NH_2 , $NH(C_{1-8}alkyl)$, $N(C_{1-8}alkyl)_2$, alebo nitro;

alebo môžu R^2 a R^3 nezávisle znamenať skupinu majúcu vzorec $-(CH_2)_q-NR^4R^5$, $-(CH_2)_q-CON(R^4R^5)$, $-(CH_2)_q-CO_2R^4$, alebo $-C_{1-8}alkyl-CO_2R^4$, kde v týchto vzorcoch

R^4 a R^5 nezávisle znamenajú vodík alebo C_{1-8} alkylovú skupinu alebo C_{3-7} cykloalkylovú skupinu; a

q znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R^{11} znamená skupinu všeobecného vzorca- CO_2-R^9 , v ktorej

R^9 znamená vodík alebo C_{1-8} alkylovú skupinu alebo C_{3-7} cykloalkylovú skupinu, kde C_{1-8} alkylová alebo C_{3-7} cykloalkylová skupina môže byť prípadne substituovaná 5- alebo 6-člennou heterocyklickou skupinou, kde táto 5- alebo 6-členná heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, hydroxy, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyáno, NH_2 , $NH(C_{1-8}alkyl)$, $N(C_{1-8}alkyl)_2$, alebo nitro;

alebo R^9 môže znamenať 5- alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu, kde 5- alebo 6-členná heterocyklická skupina môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, hydroxy, alkoxy, halogén, trifluórmetyl, kyáno, NH_2 , $NH(C_{1-8}alkyl)$, $N(C_{1-8}alkyl)_2$, alebo nitro;

alebo R^9 znamená skupinu všeobecného vzorca $-alkyl-N(R^{10}R^{12})$, v ktorom

R^{10} a R^{12} nezávisle znamenajú vodík alebo C_{1-8} alkylovú alebo C_{3-7} cykloalkylovú skupinu;

alebo R^{11} znamená $NR'R''$, kde R' a R'' nezávisle znamenajú vodík alebo C_{1-8} alkylovú alebo C_{3-7} cykloalkylovú skupinu;

alebo R' a R'' spoločne s atómom dusíka ku ktorému sú pripojené tvoria 5- až 7-členný heterocyklický kruh, kde tento heterocyklický kruh môže prípadne obsahovať ako súčasť kruhu jeden atóm kyslíka a/alebo jeden ďalší atóm dusíka a/alebo jeden reťazec $-CH=CH-$;

pričom štruktúra obsahujúca 5- až 7-členný heterocyklický kruh vytvorený R' a R'' môže prípadne byť jeden alebo viackrát substituovaná skupinou

vzorca $-(CH_2)_pX$, kde

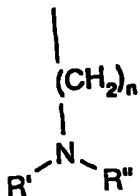
p znamená 0, 1, 2 alebo 3;

X znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej vodík, hydroxy, C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, alebo C_{2-6} alkenyl, kde C_{1-8} alkyl a C_{2-6} alkenyl môžu byť prípadne jeden alebo viackrát substituované skupinou vzorca $-CO_2R^6$;

alebo X znamená skupinu vzorca $-CO-R^6$, $-CO_2-R^6$, $-CON-R^6R^7$, alebo $-COO-R^6-NR^7R^8$, kde v týchto vzorcoch

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle znamenajú vodík alebo C_{1-8} alkylovú skupinu alebo C_{3-7} cykloalkylovú skupinu;

alebo R^{11} znamená skupinu všeobecného vzorca (II):



kde vo vzorci (II)

n znamená 1, 2, alebo 3;

R' a R'' každý nezávisle znamená vodík alebo C_{1-8} alkylovú alebo C_{3-7} alkylovú skupinu;

alebo R' a R'' spoločne s atómom dusíka ku ktorému sú pripojené tvoria 5- až 7-členný heterocyklický kruh, kde tento heterocyklický kruh môže prípadne obsahovať ako súčasť kruhu jeden atóm kyslíka a/alebo jeden ďalší atóm dusíka a/alebo reťazec $-CH=CH-$;

pričom štruktúra obsahujúca 5- až 7-členný heterocyklický kruh vytvorený R' a R'' môže prípadne byť jeden alebo viackrát substituovaná skupinou vzorca $-(CH_2)_pX$, kde

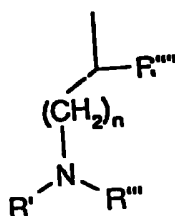
p znamená 0, 1, 2 alebo 3;

X znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej vodík, hydroxy, C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, alebo C_{2-6} alkenyl, kde C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl a C_{2-6} alkenyl môžu byť prípadne jeden alebo viackrát substituované skupinou vzorca $-CO_2R^6$;

alebo X znamená skupinu vzorca $-CO-R^6$, $-CO_2-R^6$, $-CON-R^6R^7$, alebo $-COO-R^6-NR^7R^8$, kde v týchto vzorcoch

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle znamenajú vodík alebo C_{1-8} alkylovú skupinu alebo C_{3-7} cykloalkylovú skupinu;

alebo R^{11} môže znamenať skupinu všeobecného vzorca (III),



kde v tomto vzorci (III),

n znamená 0, 1, 2, alebo 3;

R' znamená vodík alebo C_{1-8} alkylovú alebo C_{3-7} cykloalkylovú skupinu;

R''' a R'''' spoločne s atómami ku ktorým sú pripojené tvoria 5- až 7-členný heterocyklický kruh, kde tento heterocyklický kruh môže prípadne obsahovať ako súčasť kruhu jeden atóm kyslíka a/alebo jeden ďalší atóm dusíka, a/alebo reťazec $-CH=CH-$;

pričom 5- až 7-členná štruktúra s heterocyklickým kruhom vytvoreným R''' a R'''' môže byť prípadne jeden alebo viackrát substituovaná skupinou vzorca $-(CH_2)_pX$, kde

p znamená 0, 1, 2 alebo 3;

X znamená skupinu zo skupiny zahrňujúcej vodík, hydroxy, C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl alebo C_{2-6} alkenyl, kde C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl a

C_{2-6} alkenyl môžu byť prípadne jeden alebo viackrát substituované skupinou vzorca $-CO_2R^6$;

alebo X znamená skupinu vzorca $-CO-R^6$, $-CO_2-R^6$, $-CON-R^6R^7$, alebo $-COO-R^6-NR^7R^8$, kde v uvedených vzorcoch

R^6 , R^7 a R^8 nezávisle znamenajú vodík alebo C_{1-8} alkylovú skupinu, C_{3-7} cykloalkylovú skupinu;

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej oxid.

3. Chemická zlúčenina podľa nároku 1 až 2, v ktorej

o znamená 0; a

R^1 znamená skupinu zahrňujúcu kyáno, fenyl, furanyl, tetrahydrofuranyl, izoxazolyl, alebo oxadiazolyl;

alebo R^1 znamená C_{1-4} alkenylovú skupinu substituovanú CO_2-C_{1-4} alkylovou skupinou;

alebo R^1 znamená skupinu vzorca $-CO_2R^2$, v ktorej

R^2 znamená skupinu zahrňujúcu vodík, C_{1-4} alkyl, alebo C_{3-5} cyklo- C_{1-4} alkyl, benzyl, pikolyl, pyrrolidyl, pyrrolidyl-metyl, alebo pyridyl, kde tieto skupiny môžu byť substituované C_{1-3} alkylovou skupinou;

alebo R^2 môže znamenať skupinu vzorca $-(CH_2)_q-NR^4R^5$ alebo $-(CH_2)_q-CO-NR^4R^5$, kde v týchto vzorcoch

q znamená 0, 1, alebo 2;

R^4 a R^5 každý nezávisle znamenajú vodík alebo C_{1-4} alkylovú skupinu;

alebo R^1 znamená skupinu vzorca $-C(R^3)=N-OR^2$, kde

R^3 a R^2 každý nezávisle znamenajú vodík alebo C_{1-4} alkylovú skupinu;

alebo R^1 znamená skupinu vzorca $-C(R^3)=N-OR^4$, kde

R^3 znamená vodík alebo C_{1-4} alkylovú skupinu;

a R^4 znamená vodík, C_{1-4} alkylovú skupinu, alebo C_{1-4} alkyl- CO_2 - C_{1-4} alkylovú skupinu.

4. Chemická zlúčenina podľa nárokov 1 až 2, v ktorej

o znamená 1, 2 alebo 3; a

R^1 znamená fenylovú skupinu alebo skupinu vzorca $-CO_2R^4$, kde

R^4 znamená vodík alebo C_{1-4} alkylovú skupinu.

5. Chemická zlúčenina podľa nároku 3, kde

o znamená 0; a

R^1 znamená skupinu zahrňujúcu 3-furanyl, 3-tetrahydro-furanyl, 5-izoxazolyl, 3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl, $-CHNOH$, $-C(CH_3)NOH$, $-C(CH_3)NO-CH_3$, $-C(CH_3)NO-C_2H_5$, $-C(CH_3)NO$ -izopropyl, $-C(CH_3)NO$ -terc.butyl, $-C(CH_3)NO-CH_2CO_2CH_3$, $-C(CH_3)NO-CH_2CO_2C_2H_5$, $-CHNO-C(CH_3)_2CO_2CH_3$, $-C(CH_3)NO-C(CH_3)_2CO_2CH_3$, $-C(CH_3)NO-C(CH_3)_2CO_2C_2H_5$, $-CO_2CH(CH_3)_2$, $-CO_2(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-CO_2(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$, $-CO_2-CH_2$ -cyklopropyl, (N,N-dietyl-karboxamido)metyloxykarbonyl, 3-pikolyl alebo 1-metyl-2-pyrolidyl-metyl.

6. Chemická zlúčenina podľa nároku 4, kde

o znamená 1, 2 alebo 3; a

R^1 znamená $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2$ -cyklopropyl, $-\text{CHNO}-\text{CH}_3$, $-\text{CHNO}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CHNO}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CHNO}$ -izopropyl, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}$ -izopropyl, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}$ -terc.butyl, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, 2(dimetylamino)etyl, (N,N-dietyl-karboxamido)metyl, alebo 3-pikolyl.

7. Chemická zlúčenina podľa niektorého z nárokov 1 až 6, kde

R^{11} znamená C_{1-4} alkyl-oxykarbonylovú skupinu, amino- C_{1-4} -alkyl-oxykarbonylovú skupinu, N- C_{1-4} alkyl-amino- C_{1-4} alkyl-oxykarbonylovú skupinu, N,N-di-(C_{1-4} alkyl)-amino- C_{1-4} alkyl-oxykarbonylovú skupinu; alebo piperidinylovú skupinu, piperidinyloxykarbonylovú, pyrrolidinylovú skupinu, pyrrolidinyloxykarbonylovú skupinu, piperazinylovú skupinu, piperazinyloxykarbonylovú skupinu, homopiperazinylovú skupinu, tetrahydropyridylovú skupinu, pikolylovú skupinu, pikolyloxykarbonylovú skupinu, kde tieto skupiny môžu prípadne byť substituované jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahrňujúcej C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-oxy, C_{1-4} alkyl-oxykarbonyl, C_{1-4} alkyl-oxykarbonyl- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl-oxykarbonyl- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl-(oxykarbonyl- C_{1-4} alkyl) $_2$, acetyl, hydroxy- C_{1-4} alkyl, karboxamido, N- C_{1-4} alkyl-karboxamido- C_{1-4} alkyl, alebo N,N-di- C_{1-4} alkyl-karboxamido- C_{1-4} alkyl.

8. Chemická zlúčenina podľa nároku 7, kde

R^{11} znamená skupinu zahrňujúcu 1-piperidinyloxykarbonyl, 1-pyrrolidinyloxykarbonyl, 4-metyl-1-piperazinyloxykarbonyl, 1-metyl-3-piperidinyloxykarbonyl, (1-metyl-4-piperidinyloxykarbonyl), (1-metyl-3-piperidinyloxykarbonyl), 2-pikolyloxykarbonyl, 3-pikolyloxykarbonyl, 4-morfolinyloxykarbonyl, 1-acetyl-4-piperazinyloxykarbonyl, 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl, (1-pyrrolidinyloxykarbonyl)metyl, 4-metylhomopiperazinyloxykarbonyl-1-yl, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl, 4-(N,N-dietyl-karboxamidometyl)-piperazin-

1-yl, 4-(N,N-dimetyl-karboxamidometyl)-piperazin-1-yl, 4-(metoxykarbo-
nylmetyl)-1-piperaziny, 4-(etoxykarbonyl-metyl)-1-piperaziny, 4-(terc.bu-
toxykarbonylmetyl)-1-piperaziny, 4-(dietylkarboxamidometyl)piperazin-1-
yl, 4-(2,2-bis(etoxykarbonyl)-etenyl)piperazin-1-yl, 4-(2-metoxykarbonyl-
etenyl)piperazin-1-yl, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, 2-amino-etoxy-
karbonyl, 2-(N-metyl-amino)-etoxykarbonyl, alebo 2-(N,N-dimetyl-ami-
no)etoxykarbonyl.

9. Chemická zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je

- 5-kyáno-1-(3-(1-piperidyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3a);
- 5-kyáno-1-(3-(1-pyrolidiny)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3a₂);
- 5-kyáno-1-(3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3a₃);
- 5-kyáno-1-(3-(1-metyl-3-piperidiny)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3a₄);
- 5-kyáno-1-(3-(4-morfoliny)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3a₅);
- 5-formyl-1-(3-(1-piperidiny)fenyl)benzimidazol-oxím (zlúčenina 3b₁);
- 5-formyl-1-(3-(1-pyrolidiny)fenyl)benzimidazol-oxím (zlúčenina 3b₂);
- 5-formyl-1-(3-(4-metyl-1-piperaziny)fenyl)benzimidazol-oxím (zlúčenina 3b₃);
- 5-formyl-1-(3-(1-metyl-3-piperidiny)fenyl)benzimidazol-oxím (zlúčenina 3b₄);
- 5-formyl-1-(3-(1-piperidiny)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím
(zlúčenina 3c);
- 5-formyl-1-(3-(1-piperidiny)fenyl)benzimidazol-O-metyl-oxím (zlúčenina 3d);
- 5-acetyl-1-(3-(1-acetyl-piperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol-oxím (zlúčenina 3e₁);
- 5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-oxím
(zlúčenina 3e₂);
- 5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-etyl-
oxím (zlúčenina 3f₁);
- 5-acetyl-1-(3-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-etyl-oxím
(zlúčenina 3f₂);
- 5-acetyl-1-(3-(1-pyrolidinylmetyl)fenyl)benzimidazol-O-etyl-oxím
(zlúčenina 3f₃);

- 5-acetyl-1-(3-(4-methylhomopiperazin-1-yl)benzimidazol-O-ethyl-oxím (zlúčenina 3f₄);
- 5-acetyl-1-(3-(1-pyrrolidiny)fenyl)benzimidazol-O-ethyl-oxím (zlúčenina 3f₅);
- 5-acetyl-1-(3-(1-piperidiny)fenyl)benzimidazol-O-ethyl-oxím (zlúčenina 3f₆);
- 5-acetyl-1-(3-(1-metyl-3-piperidiny)fenyl)benzimidazol-O-ethyl-oxím (zlúčenina 3f₇);
- 5-acetyl-1-(3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl)-fenyl)benzimidazol-O-ethyl-oxím (zlúčenina 3f₈);
- 5-acetyl-1-(3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 3g₁);
- 5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 3g₂);
- 5-acetyl-1-(3-(4-acetyl-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 3g₃);
- 5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-terc.butyl-oxím (zlúčenina 3h);
- 5-(3-furanyl)-1-(3-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3i₁);
- 5-(3-furanyl)-1-(3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3i₂);
- 5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3i₃);
- 5-(3-furanyl)-1-(3-(4-dietylkarboxamidometyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3i₄);
- 5-fenyl-1-(3-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3j₁);
- 5-fenyl-1-(3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3j₂);
- 5-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-(3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3k);
- 5-terc.butyl-1-(3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 3l);
- 5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4a₁);
- 5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4a₂);

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4a₃);

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(1-acetyl-piperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4a₄);

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-(metoxykarbonylmetyl)-piperazin-1-yl)fenyl)-
benzimidazol (zlúčenina 4a₅);

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)-piperazin-1-yl)fenyl)-
benzimidazol (zlúčenina 4a₆);

5-(2-etoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(1-piperidyl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4b₁);

5-(2-etoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4b₂);

5-(2-etoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4b₃);

5-(2-(metoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4c₁);

5-(2-(metoxykarbonyl)etenyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4c₂);

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(1-acetyl-piperazin-3-yl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4d₁);

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4d₂);

4-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-metoxymetyl)-piperazin-1-yl)-
benzimidazol (zlúčenina 4d₃);

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-(dietylkaboxamidometyl)-piperazin-1-yl)fenyl)-
benzimidazol (zlúčenina 4d₄);

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4d₅);

5-(izopropyloxykarbonyl)-1-(3-(1-piperidyl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4e₁);

5-(izopropyloxykarbonyl)-1-(3-(1-pyrrolidinyl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 4e₂);

5-(izopropyloxykarbonyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)-fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4e₃);

5-(izopropyloxykarbonyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4e₄);

5-(cyklopropylmetyloxykarbonyl)-1-(3-(1-metyl-piperidin-3-yl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina 4f);

5-(benzyloxykarbonyl)-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)-fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4g);

5-(3-pikolyloxykarbonyl)-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)-fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4h);

5-(2-(dimetylamino)etyl)oxykarbonyl)-1-(3-(1-acetyl-piperazin-4-yl)fenyl)-benzimidazol (zlúčenina 4i);

5-((2-(dimetylamino)etyl)oxykarbonyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl) piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4j);

5-((N,N-dietylkarboxamido)metyloxykarbonyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4k₁);

5-((N,N-dietylkarboxamido)metyloxykarbonyl)-1-(3-(1-acetylpiperazin -4-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4k₂);

5-(metoxykarbonylmetyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)-fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4l₁);

5-(etoxykarbonylmetyl)-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)-fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4l₂);

5-(metoxykarbonyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4l₃);

5-(etoxykarbonyl)-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4l₄);

5-((1-metylpyrolidín-2-yl)metoxykarbonyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)-piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 4m);

5-acetyl-1-(3-(1-metyl-4-piperidyloxykarbonyl)fenyl)-benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 5a₁);

5-acetyl-1-(3-(1-metyl-3-piperidyloxykarbonyl)fenyl)-benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 5a₂);

5-acetyl-1-(3-(2-pikolyloxykarbonyl)fenyl)-benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 5a₃);

5-acetyl-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-O-(etoxykarbonylmetyl)-oxím (zlúčenina 5b₁);

5-acetyl-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonylmetyl)-oxím (zlúčenina 5b₂);

5-acetyl-1-(3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonyl(dimetyl)metyl)-oxím (zlúčenina 5b₃);

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol-O-(metoxykarbonylmetyl)-oxím (zlúčenina 5c₁);

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol-O-(etoxykarbonylmetyl)-oxím (zlúčenina 5c₂);

5-acetyl-1-(3-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol-O-(etoxykarbonyl(dimetyl)metyl)-oxím (zlúčenina 5c₃);

5-acetyl-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)-fenyl)benzimidazol-oxím (zlúčenina 5d₁);

5-acetyl-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)piperidin-1-yl)-fenyl)benzimidazol-O-etyl-oxím (zlúčenina 5d₂);

5-acetyl-1-(3-(1-acetylpiperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonyl(dimetyl)metyl)-oxím (zlúčenina 5e₁);

5-acetyl-1-(3-(1-acetylpiperazin-4-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonylmetyl)-oxím (zlúčenina 5e₂);

5-acetyl-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonylmetyl)-oxím (zlúčenina 5e₃);

5-acetyl-1-(3-(4-(metoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)-fenyl)benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 5f₁);

5-acetyl-1-(3-(4-(2,2-bis(etoxykarbonyl)etenyl)-piperazin-1-yl)fenyl)-benzimidazol-O-izopropyl-oxím (zlúčenina 5f₂);

5-formyl-1-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonyl(dimetyl)metyl)-oxím (zlúčenina 5g₁);

5-formyl-1-(3-(4-morfolinyl)fenyl)benzimidazol-O-(metoxykarbonyl(dimetyl)metyl)-oxím (zlúčenina 5g₂);

5-(5-izoxazolyl)-1-(3-(metoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6a₁);

5-(5-izoxazolyl)-1-(3-etoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6a₂);

1-(3-etoxykarbonyl)fenyl-5-fenylbenzimidazol (zlúčenina 6b₁);

5-fenyl-1-(3-(4-etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)-fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 6b₂);

5-fenyl-1-(3-(2-pikolyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6b₃);

5-fenyl-1-(3-(3-pikolyloxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6b₄);

5-fenyl-1-(3-(1-metylpiperid-3-yloxykarbonyl)fenyl)-benzimidazol
(zlúčenina 6b₅);

5-fenyl-1-(3-((1-metylpiperid-4-yl)oxykarbonyl)fenyl)-benzimidazol
(zlúčenina 6b₆);

5-(3-furanyl)-1-(3-(etoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol (zlúčenina 6c₁);

5-(3-tetrahydrofuranyl)-1-(3-(etoxykarbonyl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 6c₂);

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(etoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 6c₃);

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-terc.butoxykarbonyl)piperazin-1-yl) fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 6c₄);

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(metoxykarbonylmetyl)piperazin-1-yl)fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 6c₅);

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(2,2-bis(etoxykarbonyl)etenyl)-piperazin-1-yl)fenyl)-
benzimidazol (zlúčenina 6c₆);

5-(3-furanyl)-1-(3-(4-(2-(metoxykarbonyl)etenyl)-piperazin-1-yl)fenyl)-
benzimidazol (zlúčenina 6c₇);

5-(3-furanyl)-1-(3-(2-(dimetylamino)etyloxykarbonyl)-fenyl)benzimidazol
(zlúčenina 6c₈);

5-acetyl-1-[3-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-5-yl)-fenyl]benzimidazol
(zlúčenina 7); alebo

5-acetyl-1-[3-(1-metylpiperidin-3-yl)fenyl]benzimidazol (zlúčenina 9);

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej oxid.

10. Farmaceutický prípravok vyznačujúci sa tým, že obsahuje účinné množstvo chemickej zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 9, alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo jej oxidu, a farmaceuticky prijateľnú prísadu, nosič alebo riedidlo.
11. Použitie chemickej zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 9 pri príprave liečiva určeného na liečenie choroby alebo poruchy živého živočíšneho organizmu vrátane človeka v prípade, keď táto choroba alebo porucha reaguje na moduláciu receptorového komplexu GABA_A centrálného nervového systému.
12. Použitie chemickej zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 9 pri príprave liečiva určeného na liečenie choroby alebo poruchy živého živočíšneho organizmu vrátane človeka v prípade, keď táto choroba alebo porucha reaguje na pozitívnu moduláciu receptorového komplexu GABA_A centrálného nervového systému.
13. Použitie chemickej zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 9 pri príprave liečiva určeného na liečenie chorôb alebo porúch, ktoré zahŕňujú úzkosť, poruchy spánku, anestéziu, poruchy pamäti, epilepsiu alebo inú konvulzívnu chorobu.
14. Spôsob liečenia choroby alebo poruchy živého živočíšneho organizmu vrátane človeka, kde táto choroba alebo porucha reaguje na moduláciu receptorového komplexu GABA_A, vyznačujúci sa tým, že uvedený spôsob zahŕňa podanie terapeuticky účinného množstva chemickej zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 8.

15. Spôsob podľa nároku 14, vyznačujúci sa tým, že choroba alebo porucha reagujúca na moduláciu receptorového komplexu $GABA_A$ centrálného nerovného systému, reaguje na moduláciu receptorového komplexu $GABA_A$ centrálného nervového systému, ktorou je pozitívna modulácia receptorového komplexu $GABA_A$.

16. Spôsob podľa niektorého z nárokov 14 až 15, vyznačujúci sa tým, že uvedenou chorobou alebo poruchou je úzkosť, poruchy spánku, poruchy pamäti, epilepsia alebo iné konvulzívne ochorenie.