



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 096 411** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 403/12, A 61 K**
31/415// (C 07 D 403/12, 235:26,
295:00, 243:00)

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 94015171/04, 30.07.1992
(30) Приоритет: 30.07.1991 IT MI91A002118
(46) Дата публикации: 20.11.1997
(56) Ссылки: GB, патент, 2023594, кл. C 07 D 401/06, 1980.
(86) Заявка РСТ:
IT 92/00088 (30.07.92)

(71) Заявитель:
Берингер Ингельхейм, Италия, С.п.А. (IT)
(72) Изобретатель: Джузеппе Биетти[IT],
Франко Борсини[IT], Марио Туркони[IT], Этторе
Джиральдо[IT], Марио Бигнотти[IT]
(73) Патентообладатель:
Берингер Ингельхейм, Италия, С.п.А. (IT)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛОНА, СМЕСИ ИХ ИЗОМЕРОВ ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫЕ СОЛИ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРА 5-НТ*001*00А И 5-НТ*002**

(57) Реферат:

Объектом изобретения являются производные бензимидазолонА общей формулы (I), приведенной в формуле изобретения, где R₁ и R₂ одинаковы или различны и означают атом водорода, атом галогена, трифторметил, алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкокси с 1 - 6 атомами углерода, алкилтио с 1 - 6 атомами углерода, ацил с 1 - 6 атомами углерода, карбоксил, алкоксикарбонил с 1 - 6 атомами углерода, гидроксн, нитро-группу или аминогруппу, незамещенную или N-моно- или дизамещенную алкилом с 1 - 4 атомами углерода, ациламино с 1 - 6 атомами углерода, алкоксикарбониламино с 1 - 6 атомами углерода, карбамоил, незамещенный или N-моно- или дизамещенный алкилом с 1 - 4 атомами углерода, циано, алалкилсульфонил с 1-6 атомами углерода, алкилсульфинил с 1 - 6 атомами углерода, аминосульфонил, незамещенный или N-моно- или дизамещенный алкилом с 1 - 4 атомами углерода, или аминосульфоиламино-группу,

незамещенную или N-моно- или дизамещенную алкилом с 1 - 4 атомами углерода; R₃ - атом водорода, алкил с 1 - 6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода; А - группа -СО- или -CONH-, или же А отсутствует; В - неразветвленный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный алкил с 2 - 6 атомами углерода; m и n независимо друг от друга означают целое число 1 - 3; R₄ - фенил, нафтил или бензодиоксан, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем из группы, включающей атом галогена, трифторметил, циано, алкокси с 1 - 3 атомами углерода и алкил с 1 - 4 атомами углерода, смеси их изомеров или индивидуальные изомеры и их кислотно-аддитивные соли, которые обладают биологической активностью, в частности могут применяться в качестве антагониста рецептора 5- НТ_{1А}, и 5-НТ₂. 2 с. и 2 з.п. ф-лы, 3 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 096 411** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 403/12, A 61 K**

**31/415//((C 07 D 403/12, 235:26,
295:00, 243:00)**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 94015171/04, 30.07.1992

(30) Priority: 30.07.1991 IT MI91A002118

(46) Date of publication: 20.11.1997

(86) PCT application:
IT 92/00088 (30.07.92)

(71) Applicant:

Beringer Ingel'khejm, Italia, S.p.A. (IT)

(72) Inventor:

Dzhuzeppe Biatti[IT],
Franko Borsini[IT], Mario Turkoni[IT], Ehttore
Dzhiral'do[IT], Mario Bignotti[IT]

(73) Proprietor:

Beringer Ingel'khejm, Italia, S.p.A. (IT)

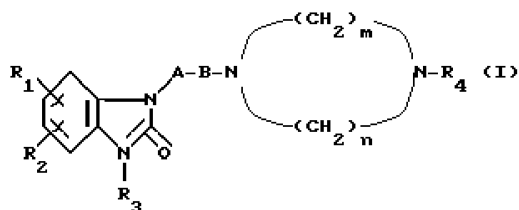
(54) DERIVATIVES OF BENZIMIDAZOLONE, MIXTURE OF THEIR ISOMERS OR THEIR ACID ADDITIVE SALTS AS ANTAGONIST OF RECEPTOR 5HT_{1A} AND 5HT₂

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology. SUBSTANCE: derivatives of benzimidazolone have common formula given in specification where R₁ and R₂ are various and they represent hydrogen atom, halogen atom, trifluoromethyl, alkyl having 1-6 carbon atoms, alkoxy having 1-6 carbon atoms, alkylthio having 1-6 carbon atoms, acyl having 1-6 carbon atoms, carboxyl, alkoxycarbonyl having 1-6 carbon atoms, hydroxy, nitro group or amino group, unsubstituted or N-mono- or bisubstituted alkyl having 1-4 carbon atoms, acylamino having 1-6 carbon atoms, alkoxycarbonylamino having 1-6 carbon atoms, carbamoyl, unsubstituted or N-mono- or bisubstituted alkyl having 1-4 carbon atoms, cyano, alkylsulfynyl having 1-6 carbon atoms, alkylsulfonyl having 1-6 carbon atoms, aminosulfonyl, unsubstituted or N-mono- or

bisubstituted alkyl having 1-4 carbon atoms or aminosulfonyl amino group, unsubstituted or N-mono- or bisubstituted alkyl having 1-4 carbon atoms; R₃ is hydrogen atom, alkyl having 1-6 carbon atoms, alkenyl having 2-6 carbon atoms or alkynyl having 2-6 carbon atoms; A is -CO- group or -CONH- group or A is absent; B is unbranched or branched, saturated or unsaturated alkyl having 2-6 carbon atoms; m and n are independently integer from 1 to 3; R₄ is phenyl, naphthyl or benzodioxane, unsubstituted or substituted by at least one substituent which is chosen of group comprising halogen atom, trifluoromethyl, cyano, alkoxy having 1-3 carbon atoms and alkyl having 1-4 carbon atoms. Derivatives, their individual isomers or mixture of their isomers and their acid additive salts have high biological activity. EFFECT: improved quality. 5 cl, 3 tbl

Изобретение относится к новым производным бензимидазолона, обладающим ценными фармакологическими свойствами, в частности к производным бензимидазолона общей формулы



где R_1 и R_2 одинаковы или различны и означают атом водорода, атом галогена, трифторметил, алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, алкилтио с 1-6 атомами углерода, ацил с 1-6 атомами углерода, карбоксил, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода, гидроксильную, нитро-группу или амино-группу, незамещенную или N-моно- или дизамещенную алкилом с 1-4 атомами углерода, ациламино с 1-6 атомами углерода, алкоксикарбониламино с 1-6 атомами углерода, карбамоил, незамещенный или N-моно- или дизамещенный алкилом с 1-4 атомами углерода, циано, алкилсульфинил с 1-6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-6 атомами углерода, аминосульфони́л, незамещенный или N-моно- или дизамещенный алкилом с 1-4 атомами углерода, или аминосульфониламино-группу, незамещенную или N-моно- или дизамещенную алкилом с 1-4 атомами углерода;

R_3 атом водорода, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода;

А группа $-CO-$ или $-CONH-$, или же А отсутствует;

В неразветвленный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный алкил с 2-6 атомами углерода;

m и n независимо друг от друга означают целое число 1-3;

R_4 фенил, нафтил или бензодиоксан, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем из группы, включающей атом галогена, трифторметил, циано, алкокси с 1-3 атомами углерода и алкил с 1-4 атомами углерода,

смеси их изомеров или индивидуальным изомерам и их кислотно-аддитивным солям.

Для использования в фармацевтических целях соединение общей формулы (I) можно применять или как таковое, или же в виде таутомеров или их физиологически переносимых кислотно-аддитивных солей. Под кислотно-аддитивными солями подразумеваются соли с неорганическими или органическими кислотами. В качестве физиологически переносимых органических кислот, которые можно использовать в виде соли, можно назвать, например, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, фумаровую кислоту, метансульфокислоту, уксусную кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, глюконовую кислоту, изотионовую кислоту, глициновую кислоту, молочную кислоту, яблочную кислоту, муконовую кислоту, глютаминовую кислоту, сульфаминовую кислоту и аскорбиновую кислоту, а в качестве пригодных

неорганических кислот можно назвать хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и фосфорную кислоту.

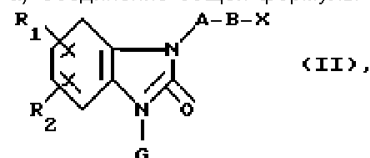
Некоторые из предлагаемых соединений общей формулы (I) содержат хиральные или прохиральные центры и, таким образом, могут иметься в разных стереоизомерных формах, включая (+)- и (-)-энантиомеры и их смеси. Настоящее изобретение относится и к индивидуальным изомерам, и к их смесям.

В случае наличия смеси оптических изомеров их можно разделять известным методом на основе их различных физических и химических свойств, например путем фракционной кристаллизации их кислотно-аддитивных солей пригодной оптически активной кислотой или путем хроматографии с использованием пригодной смеси растворителей.

Предпочтительными в рамках изобретения являются те соединения, в которых А отсутствует, В означает неразветвленный насыщенный алкил с 2-4 атомами углерода, m и n означают 2, и R_4 означает замещенное фенильное кольцо, содержащее остатки из группы, включающей метокси, хлор и трифторметил.

Соединения общей формулы (I) можно получать путем нижеследующих методов.

а) Соединение общей формулы

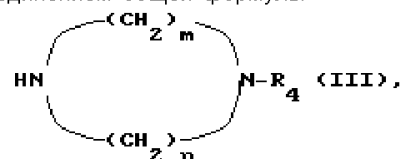


в которой G имеет значение радикала R_3 или представляет собой защитную группу, например алкоксикарбонил, арилоксикарбонил, арилалкенил, алкилалкенил, предпочтительно этоксикарбонил, альфа-метилвинил, альфа-фенилвинил,

А отсутствует,

R_1 , R_2 , R_3 и В имеют вышеуказанные значения,

Х удаляемая группа, например атом галогена, метансульфонат или 4-метилбензолсульфонат, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы

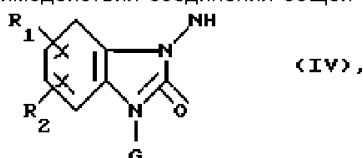


в которой R_4 , m и n имеют вышеуказанное значение.

Взаимодействие предпочтительно осуществляют в среде растворителя, например, спирта, кетона, бензола, этилацетата, ацетонитрила, диоксана, хлороформа или ди-метилформамида, при температуре от 0 до 150°C, предпочтительно при 5°C, или при температуре кипения используемого растворителя. В случае необходимости можно использовать акцептор кислоты, например карбонат натрия, триэтиламин или т. п. В том случае, если G представляет собой алкоксикарбонил или арилоксикарбонил в качестве защитной

группы, то его целесообразно снимать во время взаимодействия или путем последующей обработки водной щелочью, например разбавленной гидроокисью натрия или калия, или карбонатом, или бикарбонатом натрия или калия. В том случае, если G означает арилалкенил или алкилалкенил, то его можно снимать путем последующей обработки кислотой, например водной хлористоводородной кислотой или серной кислотой. В любом из приведенных случаев получают соединение общей формулы (I), в которой R₃ означает атом водорода.

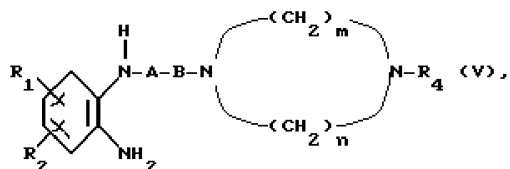
Соединение общей формулы (II), используемое в качестве исходного соединения при проведении вышеописанного метода, можно получать путем взаимодействия соединения общей формулы



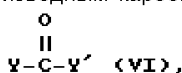
в которой R₁, R₂ и G имеют вышеуказанное значение,

с алкилдигалоидом или галоидалканолом в присутствии сильного основания, например гидроксида натрия, в среде апротонного растворителя, например тетрагидрофурана или диметилформамида, или твердой гидроокиси калия в среде диметил-формамида при температуре от 20 до 100°C, или в присутствии водной щелочи, например гидроокиси натрия или калия, в среде органического растворителя, нерастворимого в воде, например метилхлорида, бензола или толуола, и в присутствии каталитического количества катализатора перехода фаз, например четвертичной аммониевой соли, при температуре от 20°C до температуры кипения используемого растворителя. В том случае, если используют галоидалканол, то гидроксильную группу получаемого соединения путем обработки метансульфонилхлоридом или 4-метилбензолсульфонилхлоридом переводят в метансульфонат или 4-метилбензолсульфонат для получения соединения общей формулы (III). Соединения общей формулы (IV) можно получать путем методов, известных из литературы, например из J. Org. Chem. N 38, с. 3498-3502, 1973, или

б) соединение общей формулы



в которой R₁, R₂, R₄, A, B, m и n имеют вышеуказанное значение, подвергают взаимодействию с производным карбонила общей формулы

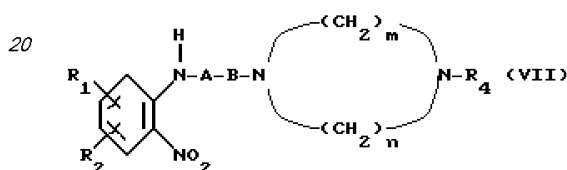


в которой Y и Y' представляют собой одинаковые или различные удаляемые группы, например атом галогена, галогеналкокси, алкокси, арилокси, или

гетероцикл, предпочтительно атом хлора, трихлорметокси, метокси, этокси или имидазолил.

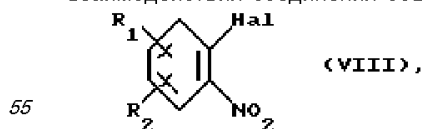
Взаимодействие можно осуществлять в среде апротонного растворителя, например, тетрагидрофурана, метилхлорида, хлороформа, ацетона, ацетонитрила, бензола, толуола, этилацетата, четыреххлористого углерода или диметилформамида, в случае необходимости в присутствии акцептора кислоты, например, триэтиламина, пиридина или карбоната натрия или калия при температуре от 0 до 100 °C, предпочтительно при комнатной температуре.

Соединение общей формулы (V), используемое в качестве исходного соединения для проведения вышеописанного метода, можно получать путем восстановления соединения общей формулы

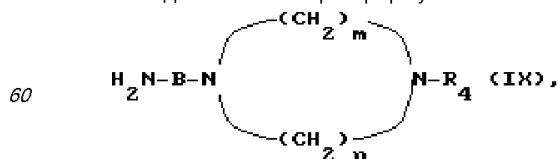


в которой R₁, R₂, R₄, A, B, m и n имеют вышеуказанное значение,

водородом или донором водорода, например формиатом аммония, циклогексеном, циклогексадиеном или гидразином. Восстановление предпочтительно осуществляют водородом в присутствии пригодного катализатора, предпочтительно 5%-ного или 10%-ного палладия на активном угле, или никеля Ренея, в среде пригодного растворителя, например, метанола, этанола, толуола, воды, или их смеси. Предпочтительно взаимодействие осуществляют при комнатной температуре и атмосферном давлении. Но восстановление можно также осуществлять с железом в среде кислоты, например хлористоводородной кислоты, в случае необходимости в присутствии треххлористого железа или цинком в среде уксусной или хлористоводородной кислоты, дихлоридом олова в среде хлористоводородной кислоты, или с использованием других восстановительных агентов, например треххлористого титана, сульфата железа, сероводорода, или их солей, или гидросульфида натрия. В том случае, если A отсутствует, то соединение общей формулы (VII) можно получать простым образом путем взаимодействия соединения общей формулы



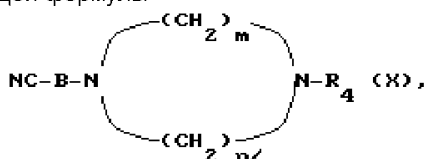
с соединением общей формулы



в которых R₁, R₂, R₄, B, m, n имеют вышеуказанное значение, а Hal означает удаляемую группу, например атом галогена, предпочтительно атом хлора.

Взаимодействие целесообразно осуществлять в среде инертного растворителя, например, бутанола, изопропанола, этанола и т.п. или же без растворителя при температуре от 50 до 200 °С.

Соединения общей формулы (IX) целесообразно получать, например, путем восстановления соответствующего нитрила общей формулы

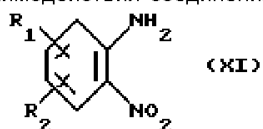


в которой R₄, m и n имеют вышеуказанное значение,

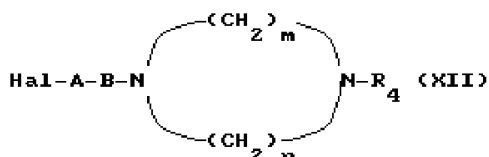
В содержит на один атом углерода меньше, чем согласно вышеуказанному значению.

Взаимодействие целесообразно осуществлять путем каталитического гидрирования в среде аммония или же кислот, например хлористоводородной кислоты, в присутствии катализатора, например, никеля Ренея, двуокиси платины или т. п. Или же нитрилы общей формулы (X) можно восстанавливать гидридом металла, например алюмогидридом лития, или боргидридом натрия.

В том случае, если А означает карбонильную группу СО, то соединения общей формулы (VII) можно получать путем взаимодействия соединения формулы



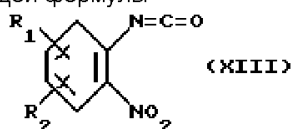
с соединением общей формулы



в которых R₁, R₂, R₃, B, m, n и Hal имеют вышеуказанные значения,

А означает карбонильную группу.

Взаимодействие осуществляют в среде апротонного растворителя, например тетрагидрофурана, ацетонитрила, хлороформа, толуола или хлорбензола, или же без растворителя и в случае необходимости в присутствии акцептора кислоты, предпочтительно в среде пиридина при температуре от 20 до 100 °С, предпочтительно при температуре от 20 до 80 °С. Соединение общей формулы (XII) можно получать путем известных специалисту методов. В том случае, если А означает карбоксиамидную группу -CONH-, то соединение общей формулы (VII) можно получать путем взаимодействия соединения общей формулы



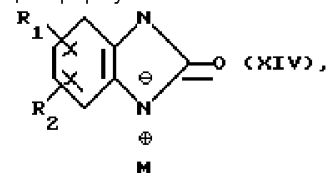
в которой R₁ и R₂ имеют вышеуказанное

значение,

с соединением общей формулы (IX).

Взаимодействие целесообразно осуществлять в среде апротонного растворителя, например тетрагидрофурана, хлороформа, толуола, бензола или циклогексана, при температуре от 0 до 80 °С, предпочтительно от 5 до 30 °С.

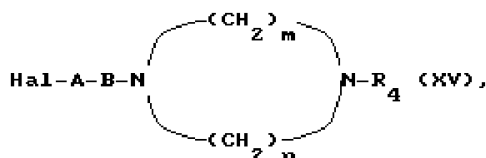
в) Для получения соединения общей формулы (I), в которой А отсутствует или же А означает карбонильную группу, соединение общей формулы



в которой R₁, R₂ и R₃ имеют вышеуказанное значение,

М означает атом металла, например атом натрия, калия или лития, предпочтительно натрия,

подвергают взаимодействию с соединением общей формулы

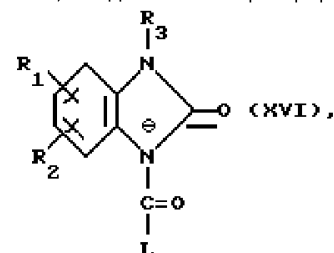


в которой Hal, B, m, n, A и R₄ имеют вышеуказанные значения.

Взаимодействие предпочтительно осуществляют в среде полярного апротонного растворителя, например, диметилформамида, тетрагидрофурана или пиридина при температуре от 0 до 100 °С, предпочтительно при комнатной температуре.

Соединение формулы (XIV) получают in situ из соответствующих водородсодержащих соединений с использованием натрия, калия, гидрида или гидроокиси натрия или калия, трет.бутилата калия, бутиллития или диизопропиламида лития, предпочтительно гидрида натрия. В случае использования гидроокиси натрия или калия в концентрированном водном растворе взаимодействие целесообразно осуществлять в среде неорганического растворителя, не смешивающегося с водой, например метиленхлорида, в присутствии катализатора перехода фаз, например соответствующей четвертичной аммониевой соли, при температуре от 20 до 50 °С. Соединение общей формулы (XV), в которой А отсутствует или А означает карбонильную группу, можно получать из пригодных исходных соединений путем известных специалисту методов.

г) Для получения соединения общей формулы (I), в которой А означает группу -CONH-, соединение общей формулы



в которой R_1 , R_2 и R_3 имеют указанное значение,

L означает снимаемую группу, например атом галогена или алкокси, предпочтительно атом хлора, метокси или этокси,

подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (IX).

Взаимодействие осуществляют в среде инертного апротонного растворителя, например тетрагидрофурана, метилхлорида, этилацетата, ацетонитрила, ацетона или бензола, в случае необходимости в присутствии акцептора органической или неорганической кислоты, например триэтиламина, пиридина, или карбоната натрия или калия при температуре от -10°C до точки кипения используемого растворителя, предпочтительно при комнатной температуре. Соединения общей формулы (XVI) можно получать из пригодных исходных соединений путем известных методов.

Следует отметить, что соединения общей формулы (I), содержащие группу R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , которые можно переводить в другую группу R_1 , R_2 , R_3 и R_4 , входящую в вышеприведенный список значений, представляют собой ценные новые промежуточные соединения. Некоторым изменениям значений радикалов в рамках вышеприведенного списка можно также подвергать промежуточные соединения, используемые для получения соединения общей формулы (I).

В качестве примеров таких изменений можно привести, например,

1) Нитрогруппу путем восстановления можно переводить в аминогруппу.

2) Аминогруппу путем ацилирования пригодным производным карбоновой кислоты можно переводить в ациламиногруппу с 1 6 атомами углерода.

3) Аминогруппу путем алкилирования можно переводить в группу, N-моно- или дизамещенную алкилом с 1 4 атомами углерода.

4) Аминогруппу путем взаимодействия с соответствующим реакционноспособным производным сложного моноэфира алкилкарбоновой кислоты с 1 6 атомами углерода в алкильной части можно переводить в алкоксикарбониламино-группу с 1 6 атомами углерода в алкоксильной части.

5) Карбоксил путем взаимодействия соответствующего реакционноспособного производного карбоновой кислоты с соответствующими спиртами и аминами можно переводить в алкоксикарбонил с 1 6 атомами углерода в алкоксильной части или в карбамоил, незамещенный или N-моно- или дизамещенный алкилом с 1 4 атомами углерода.

6) Карбамоил путем дегидратации можно переводить в цианогруппу.

7) Алкилтиогруппу с 1 6 атомами углерода путем окисления можно переводить в алкилсульфинил с 1 6 атомами углерода, а алкилсульфинил с 1 6 атомами углерода путем окисления можно переводить в алкилсульфонил с 1 6 атомами углерода.

8) Водород путем нитрования можно переводить в нитрогруппу.

9) Водород путем галогенирования можно переводить в галоид.

10) Соединение общей формулы (I), в

которой R_3 означает атом водорода, путем алкилирования пригодным алкилгалоидом в присутствии сильного основания, например гидроокиси или гидрида натрия или калия или т-бутилата калия в среде апротонного растворителя, например диметилформамида или тетрагидрофурана, при температуре от 20 до 100°C можно переводить в соединение общей формулы (I), в которой R_3 означает алкил с 1 6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода. В случае использования концентрированного водного раствора гидроокиси натрия или калия реакцию целесообразно осуществлять в среде не смешивающегося с водой органического растворителя, например, метилхлорида в присутствии катализатора перехода фаз, например пригодной четвертичной аммониевой соли, при температуре от 20 до 50°C .

11) Третичную аминогруппу путем взаимодействия с пригодным агентом алкилирования, например метилбромидом или метилйодидом, можно переводить в четвертичное аммониевое производное.

Указанные реакции широко известны специалистам.

Соединения общей формулы (I), получаемые согласно указанным методам, в случае необходимости известным методом с использованием неорганической или органической кислоты можно переводить в нетоксичные, физиологически переносимые кислотно-аддитивные соли, например, путем взаимодействия соединения в качестве основания с раствором соответствующей кислоты в среде пригодного растворителя.

Нетоксичными физиологически переносимыми кислотно-аддитивными солями являются соли с хлористоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, maleиновой кислотой, фумаровой кислотой, лимонной кислотой, винной кислотой, метансульфокислотой, уксусной кислотой, бензойной кислотой, янтарной кислотой, глюконовой кислотой, молочной кислотой, глициновой кислотой, яблочной кислотой, муконовой кислотой, глютаминовой кислотой, изэтионовой кислотой, фосфорной кислотой, аскорбиновой кислотой или сульфаминовой кислотой. Особенно предпочтительными являются хлористоводородная кислота, maleиновая кислота и фумаровая кислота.

Особенно предпочтительными среди предлагаемых соединений являются следующие:

1-[2-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)этил]

-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 3)

1-[4-(4-(3-хлор-фенил)пиперазин-1-ил)бутил] - 2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 4)

1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил] - 2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 8)

1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-метил-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 9)

1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-изопропил-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 15)

1-[3-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)пропил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 18)

6-метокси-1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 25)

1-[4-(4-(1-нафтил)пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 30).

Предлагаемые новые соединения общей формулы (I) обладают ценными фармакологическими свойствами, связанными с их активностью относительно рецепторов серотонина центральной нервной системы, в частности рецепторов субтипов 5-HT_{1A} и 5-HT₂. Благодаря этому новые соединения можно использовать в экономическом масштабе для профилактики и лечения заболеваний, в которых некоторую роль играют изменения в функционировании рецепторов 5-HT_{1A} и 5-HT₂.

Биохимические и фармакологические свойства предлагаемых соединений оценивали путем определения их способности к связыванию с рецепторами 5-HT_{1A} и 5-HT₂, их эффективность исследовали путем вызывания известного дефекта в поведении путем возбуждения рецепторов 5-HT_{1A} и путем оценки антагонизма относительно дефекта в поведении, вызванного хипазином, возбуждающим рецепторы 5-HT₂.

Опыты по связыванию с рецепторами.

Для определения способности к связыванию исследуемых соединений проводили опыты по связыванию с рецепторами 5-HT_{1A} и 5-HT₂.

Рецептор 5-HT_{1A}.

Подготовка ткани.

Использовали крыс (самцы породы Sprague Dawley массой 200-250 г). Гиппокампы данных животных гомогенизировали в 10 об. ледяного TRIS-буфера с pH 7,4. Продукт гомогенизации разбавили указанным буфером в соотношении 1 (мас) к 400 (об.) с получением конечной концентрации протеина, составляющей примерно 200 мкг/мл. Перед использованием фильтровали и инкубировали при температуре 37°C в течение 10 мин.

Опыт по связыванию.

Опыты проводили путем инкубации 980 мкл продукта гомогенизации в присутствии 1,0 1,5 нмоль (10 мкл) [³H]-8-ОН-DPAT и разных концентраций исследуемых соединений, растворенных в 10 мкл буфера при температуре 30°C в течение 15 мин (конечный объем 1 мкл).

Неспецифическое связывание определили в присутствии 100 мкмоль (10 мкл) 5-НТ. Отделение [³H]-8-ОН-DPAT, свободного от того количества, которое связано с рецептором, осуществили путем фильтрации с использованием фильтров марки GF/B фирмы Whatman. Радиоактивность измерили путем жидкостной сцинтиляционной спектроскопии.

Анализ полученных данных.

Данные по связыванию (K_i) индивидуальных соединений получили путем широко известного регрессионного анализа.

Данные уточнили на основе наличия радиолигандов на рецепторах согласно уравнению K_i = K_{T50} / (1 + [C]/K_D), причем K_T стоит за концентрацию торможения, [C] за концентрацию, а K_D за постоянную

замещения используемого радиолиганда ([³H]-8-ОН-DPAT) (константа диссоциации). Рецептор 5-HT₂.

Подготовка ткани.

Использовали крыс (самцы породы Sprague Dawley массой 200-250 г). Кору головного мозга данных животных гомогенизировали в 10 емкостях ледяной 0,32 молярной сахарозы. Продукт гомогенизации центрифугировали (1000•g в течение 15 мин), а затем повторно центрифугировали надосадочную жидкость при 48000•g в течение 15 мин. Центрифугат суспендировали в 10 об. 50 ммоль TRIS-буфера с pH равным 7,4, инкубировали при температуре 37°C в течение 10 мин и повторно центрифугировали при 48000•g в течение 15 мин.

Остаток затем повторно суспендировали в 10 об. 50 ммоль TRIS-буфера значением pH равным 7,4.

Опыт по связыванию.

Ткань разбавили 50 ммоль TRIS-буфера с pH равным 7,4 в соотношении 1 (мас) к 100 (об.), в результате чего получили конечную концентрацию протеина, составляющую примерно 200 мкг/мл.

Опыты по вытеснению проводили путем инкубации 980 мкл гомогенной массы в присутствии 0,5 1,0 нмоль (10 мкл) [³H]-Кетансерина и разных концентраций исследуемых соединений, растворенных в 10 мкл буфера при температуре 30°C в течение 10 мин (конечный объем: 1 мкл).

Неспецифическое связывание определили в присутствии 100 мкмоль (10 мкл) метизергида (= антагонист серотонина: амид N-[1-(оксиметил)-пропил]-1-метил-D-лизерговой кислоты). Отделение [³H]-Кетансерина, свободного от того количества, которое связано с рецептором, осуществили путем фильтрации с использованием фильтров марки GF/B фирмы Whatman. Радиоактивность измерили путем жидкостной сцинтиляционной спектроскопии.

Анализ полученных данных.

Данные по связыванию (K_i) индивидуальных соединений получили путем широко известного регрессионного анализа. Данные уточнили на основе наличия радиолигандов на рецепторах согласно уравнению K_i = K_{T50} / (1 + [C]/K_D), причем K_T стоит за коэффициент торможения, [C] за концентрацию, а K_D за постоянную замещения используемого радиолиганда ([³H]-Кетансерина) (константа диссоциации).

Результаты некоторых из предлагаемых соединений по связыванию с рецепторами 5-HT_{1A} и 5-HT₂ приведены в табл. 1. В качестве сравнительного соединения использовали

1-[2-[4-(3-трифторметилтио-фенил)-пиперазин-1-ил]-этил]-3-метил-бензимидазолин-2-он, описанный в заявке GB N 2023594.

Опыты на животных.

Дефект в поведении.

Данный дефект, вызываемый возбуждением 5-HT_{1A} рецепторов и описанный Good-win и Green (1985),

закljučается в плоской позе, ходе передними ногами и отведении задних ног. Контрольное животное не показывало это поведение. Опыт заключался в даче животным исследуемого соединения и регистрации наличия вышеописанных симптомов в течение 50 мин, причем симптомы считали. Результаты опытов выражены в количестве симптомов у одной крысы (см. табл. 2).

Данные представляют собой среднее количество $\pm$ отклонения у четырех крыс.

Антагонизм вызванных хипазинном судорожных движений головой.

Судорожные движения головой вызываются возбуждением 5-HT₂ рецепторов (см. Goodwin и Green, 1985). Опыты заключались в даче исследуемого соединения животным, которым до этого дали хипазин, и считывании количества судорожных движений головой в течение 20 мин (см. табл. 3).

Соединение формулы (I) или его физиологически переносимую соль кислоты можно использовать в качестве активного вещества в известных фармацевтических препаратах.

Предпочтительно препараты получают в единицах, соответствующих одной дозе, т. е. в каждой единице имеется одна доза активного вещества. Таким образом, каждая единица содержит от 0,01 до 100 мг, предпочтительно от 0,1 до 50 мг активного вещества.

Пример 1.

1-[4-(4-(2-метокси-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 1).

Смесь 2 г 1-(4-хлорбутил)-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она и 2,03 г гидрохлорида 1-(2-метоксифенил)пиперазина вместе с 1,88 г карбоната натрия и 0,01 г йодида калия в 100 мл абсолютного этанола нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч. Неорганические соли отфильтровывают и растворитель упаривают, после чего остаток растворяют в разбавленной хлористоводородной кислоте и промывают этилацетатом. Водную фазу сильно подщелачивают путём добавления 30%-ной гидроокиси натрия, и получаемый продукт экстрагируют этилацетатом. Подвергают дегидратации, после чего растворитель удаляют в вакууме. В результате получают белое твердое вещество, которое обрабатывают простым диэтиловым эфиром, фильтруют и перекристаллизовывают из изопропанола. Выход: 2,1 г целевого продукта. Точка плавления: 160 -161 °C.

Анализ:

C₂₂H₂₈N₄O₂

Найдено, С 69,00; Н 7,44; N 14,15

Рассчитано, С 69,45; Н 7,42; N 14,73

¹Н ЯМР (CDCl₃): 9,82 (с, 1Н), 7,1-6,7 (8Н), 3,93 (т, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 3,1-2,9 (4Н), 2,8-2,5 (4Н), 2,45 (т, 2Н), 1,9-1,4 (4Н)

Нижеприведенные соединения получают согласно методу, описанному в примере 1, из соответствующих производных бензимидазол-2-она и арилпиперазина.

1-[4-(3-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)пропил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 2)

Дигидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 165 170 °C

Анализ:

C₂₀H₂₃ClN₄O • 2HCl

Найдено, С 53,48; Н 5,71; N 12,39

Рассчитано, С 54,13; Н 5,68; N 12,62

¹Н ЯМР(DMCO-d₆/CDCl₃ 5: 2): 11,09 (с, 1Н), 10,81 (с, 1Н), 7,3-6,7 (8Н), 4,71 (с, 1Н + HDO), 3,94 (т, 2Н), 4,1-3,0 (10Н), 2,26 (м, 2Н)

1-[2-(4-(3-трифтоометил-фенил)пиперазин-1-ил)этил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 3)

Гидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 230 231 °C

Анализ:

C₂₀H₂₁F₃N₄ • HCl

Найдено, С 56,37; Н 5,20; N 13,12

Рассчитано, С 56,27; Н 5,20; N 13,13

¹Н ЯМР(DMCO-d₆/CDCl₃ 5: 2): 11,09 (д, 1Н), 11,04 (с, 1Н), 7,5-6,9 (8Н), 4,36 (т, 2Н), 4,1-3,1 (10Н)

1-[4-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 4)

Дигидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 217 220 °C

Анализ:

C₂₁H₂₅ClN₄O • 2HCl

Найдено, С 54,87; Н 5,87; N 12,34

Рассчитано, С 55,09; Н 5,94; N 12,24

¹Н ЯМР (DMCO-d₆/CDCl₃ 5:2): 11,01 (д, 1Н), 10,92 (с, 1Н), 7,3-6,8 (8Н), 4,42 (д, 1Н), 4,0-3,8 (4Н), 3,50 (д, 2Н) 3,3-3,0 (6Н), 1,9-1,6 (4Н)

1-[2-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)этил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 5)

Дигидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 230 231 °C

Анализ:

C₁₉H₂₁ClN₄O • 2HCl

Найдено, С 53,39; Н 5,64; N 13,06

Рассчитано, С 53,10; Н 5,39; N 13,04

¹Н ЯМР (DMCO-d₆): 11,10 (д, 2Н), 7,35 (м, 1Н), 7,26 (м, 1Н), 7,1-7,0 (4Н), 6,97 (д, 1Н), 6,87 (д, 1Н), 4,32 (т, 2Н), 4,1-3,0 (10Н).

1-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 6)

Дигидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 241 242 °C

Анализ:

C₂₀H₂₄N₄O₂ • 2HCl

Найдено, С 56,00; Н 6,24; N 12,79

Рассчитано, С 56,47; Н 6,16; N 13,17

¹Н ЯМР(DMCO-d₆/CDCl₃ 5:2): 11,0 (д, 1Н), 10,97 (с, 1Н), 7,4-6,7 (9Н), 4,35 (т, 2Н), 3,82 (с, 3Н), 4,0-2,9 (10Н).

1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 7)

Точка плавления: 114 115 °C

Анализ:

C₂₂H₂₅F₃N₄O

Найдено, С 62,99; Н 6,18; N 13,41

Рассчитано, С 63,15; Н 6,02; N 13,39

¹Н ЯМР (CDCl₃): 10,16 (с, 1Н), 7,34 (м, Н), 7,2-7,0 (7Н), 3,94 (т, 2Н), 3,30 (м, 4Н), 2,74 (м, 4Н), 2,61 (т, 2Н), 2,0-1,6 (4Н).

1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-метил-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он

азол-2-он

(соединение 8)

Гидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 215 216 °C

Анализ:

 $C_{23}H_{27}F_3N_4O \cdot HCl$

Найдено, С 59,19; Н 6,20; N 12,14

Рассчитано, С 58,91; Н 6,02; N 11,95

1H ЯМР (ДМСО- d_6 /CDCl $_3$ 5:2): 10,81 (d, 1H), 7,5-6,9 (8H), 3,90 (т, 2H), 3,36 (с, 3H), 4,1-3,0 (10H), 2,0-1,6 (4H).

1-[3-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)пропил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

(соединение 9)

Дигидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 200 204 °C

Анализ:

 $C_{21}H_{26}N_4O_2 \cdot 2HCl$

Найдено, С 56,93; Н 6,50; N 12,57

Рассчитано, С 57,41; Н 6,42; N 12,75

1H ЯМР (ДМСО- d_6 /CDCl $_3$ 5:2): 11,12 (d, 1H), 10,87 (с, 1H), 7,3-6,9 (8H), 6,75 (с, 1H + HDO), 3,92 (т, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,8-3,1 (10H), 2,19 (м, 2H).

1-[4-(4-фенил-пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

(соединение 10)

Дигидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 255 259 °C

Анализ:

 $C_{21}H_{26}N_4O \cdot 2HCl$

Найдено, С 59,32; Н 6,69; N 12,99

Рассчитано, С 59,57; Н 6,67; N 13,23

1H ЯМР (ДМСО- d_6 /CDCl $_3$ 5:2): 11,11 (d, 1H), 10,82 (с, 1H), 9,10 (с, 1H + HDO), 7,4-6,7 (9H), 4,0-3,1 (12H), 1,9-1,7 (4H).

1-[6-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)гексил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

(соединение 11)

Гидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 118 120 °C

Анализ:

 $C_{24}H_{29}F_3N_4O \cdot HCl$

Найдено, С 57,21; Н 6,28; N 11,00

Рассчитано, С 55,54; Н 6,44; N 11,18

1H ЯМР (ДМСО- d_6 /CDCl $_3$ 5:2): 10,89 (d, 1H), 10,76 (с, 1H), 7,6-6,9 (8H), 4,1-3,0 (12H), 2,0-1,2 (8H).

1-[6-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)гексил]-3-этил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

(соединение 12)

Гидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 138 139 °C

Анализ:

 $C_{26}H_{33}F_3N_4O \cdot HCl$

Найдено, С 61,21; Н 6,64; N 10,67

Рассчитано, С 61,11; Н 6,71; N 10,96

1H ЯМР (CDCl $_3$): 12,91 (d, 1H), 7,4-6,8 (8H), 4,1-2,8 (14H), 1,33 (т, 3H), 2,2-1,2 (8H).

1-[4-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-аллил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

(соединение 13)

Дигидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 201 204 °C

Анализ:

 $C_{25}H_{32}N_4O_2 \cdot 2HCl$

Найдено, С 61,35; Н 7,09; N 11,18

Рассчитано, С 60,85; Н 6,94; N 11,35

1H ЯМР (ДМСО- d_6 /CDCl $_3$ 5:2): 11,07 (d, 1H), 8,04 (с, 1H + HDO), 7,2-6,8 (8H), 5,90 (м, 1H), 5,2-5,0 (2H), 4,48 (д, 2H), 3,92 (т, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,7-3,0 (10H), 2,0-1,7 (4H).

5 1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-изопропил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

(соединение 14)

Гидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 181 184 °C

Анализ:

 $C_{25}H_{31}F_3N_4O \cdot HCl$

Найдено, С 60,01; Н 6,51; N 11,24

Рассчитано, С 60,42; Н 6,49; N 11,27

15 1H ЯМР (CDCl $_3$): 12,85 (d, 1H), 7,4-6,9 (8H), 4,70 (м, 1H), 3,92 (т, 2H), 4,0-2,8 (10H), 2,2-1,8 (4H), 1,53 (д, 6H).

1-[4-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)бутил]

20 -3-п-гексил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он (соединение 15)

Гидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 107 111 °C

Анализ:

 $C_{27}H_{37}ClN_4O \cdot HCl$

Найдено, С 64,57; Н 7,53; N 11,10

Рассчитано, С 64,15; Н 7,58; N 11,08

25 1H ЯМР (CDCl $_3$): 12,80 (d, 1H), 7,2-6,5 (8H), 3,9-2,7 (14H), 2,3-1,2 (12H), 0,87 (м, 3H).

30 1-[4-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)бутил]

-3-метил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он (соединение 16)

Гидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 214 216 °C

Анализ:

 $C_{22}H_{27}ClN_4O \cdot HCl$

Найдено, С 60,88; Н 6,58; N 12,86

Рассчитано, С 60,69; Н 6,48; N 12,87

40 1H ЯМР (CDCl $_3$): 12,84 (d, 1H), 7,3-6,7 (8H), 3,93 (т, 2H), 3,42 (с, 3H), 4,0-2,9 (10H), 2,1-1,8 (4H).

1-[3-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)пропил]

-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

(соединение 17)

Дигидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 160 162 °C

Анализ:

 $C_{21}H_{23}F_3N_4O \cdot HCl$

Найдено, С 52,84; Н 5,29; N 11,77

Рассчитано, С 52,84; Н 5,28; N 11,74

50 1H ЯМР (ДМСО- d_6 /CDCl $_3$ 5:2): 11,14 (d, 1H), 10,87 (с, 1H), 7,6-6,9 (8H), 6,64 (с, 1H + HDO), 3,93 (т, 2H), 4,1-3,0 (10H), 2,21 (м, 2H).

55 1-[4-(4-)2-хлорфенил)пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

(соединение 18)

Гидрохлорид (из этанола)

Точка плавления: 247 250 °C

Анализ:

 $C_{21}H_{25}ClN_4O \cdot HCl$

Найдено, С 59,36; Н 6,34; N 12,96

Рассчитано, С 59,86; Н 6,22; N 13,30

1H ЯМР (ДМСО- d_6 /CDCl $_3$ 5:2): 10,81 (d, 1H), 10,80 (с, 1H), 7,4-6,9 (8H), 3,86 (т, 2H), 3,7-3,1 (10H), 2,0-1,7 (4H).

1-[4-(4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил)бутил]

тил] - 2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он
(соединение 19)
Дигидрохлорид (из этанола)
Точка плавления: 190 192 °С
Анализ:
 $C_{21}H_{28}ClN_4O_2 \cdot HCl$
Найдено, С 58,36; Н 6,69; N 12,38
Рассчитано, С 58,28; Н 6,67; N 12,36
 1H ЯМР (ДМСО- d_6 /CDCl $_3$ 5:2): 11,05 (d, 1H), 10,80 (с, 1H), 7,3-7,0 (5H), 6,6-6,4 (3H), 5,40 (с, 1H + HDO), 3,74 (с, 3H), 4,0-3,0 (12H), 2,0-1,6 (4H).
1-[4-(2-(7-метоксинафт-1-ил)пиперазин-1-ил)этил] -2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 20)
Гидрохлорид (из этанола)
Точка плавления: 240 242 °С
Анализ:
 $C_{24}H_{26}N_4O_2 \cdot HCl$
Найдено, С 65,49; Н 6,31; N 12,58
Рассчитано, С 65,67; Н 6,20; N 12,76
 1H ЯМР (ДМСО- d_6 /CDCl $_3$ 5:2): 10,97 (с, 1H), 10,63 (d, 1H), 7,9-7,0 (10H), 4,37 (т, 2H), 3,94 (с, 3H), 4,1-3,2 (10H).
1-[4-(4-(5-бензодиоксан)пиперазин-1-ил)бутил] -2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 21)
Дигидрохлорид (из изопропанола)
Точка плавления: 186 188 °С
Анализ:
 $C_{23}H_{28}N_4O_3 \cdot 2HCl$
Найдено, С 56,96; Н 6,57; N 11,83
Рассчитано, С 57,38; Н 6,28; N 11,64
 1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,93 (с, 1H), 10,9 (d, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,1-6,9 (3H), 6,76 (м, 1H), 6,6-6,5 (2H), 4,53 (с, 1H + HDO), 4,24 (с, 4H), 3,83 (т, 2H), 3,6-3,4 (4H), 3,3-3,0 (6H), 1,9-1,6 (4H).
1-[4-(4-(1-нафтил)пиперазин-1-ил)бутил] -2,3-дигидро-1Н- бензимидазол-2-он (соединение 22)
Дигидрохлорид (из изопропанола)
Точка плавления: 264 267 °С
Анализ:
 $C_{25}H_{28}N_4O \cdot 2 HCl$
Найдено, С 63,66; Н 6,59; N 11,99
Рассчитано, С 63,42; Н 6,39; N 11,83
 1H ЯМР (ДМСО- d_6): 10,86 (с, 1H), 10,51 (d, 1H), 8,12 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,6-7,5 (2H), 7,42 (д, 1H), 7,2-7,0 (5H), 3,89 (т, 2H), 3,7-3,2 (10H), 2,0-1,7 (4H).
1-[2-(4-(3-трифторметил-фенил)гексагидро-1Н-1,4-дiazепин-1-ил)этил] -2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 23)
Гидрохлорид (из смеси этилацетата и простого диэтилового эфира)
Точка плавления: 128 130 °С
Анализ:
 $C_{21}H_{23}F_3N_4O \cdot HCl$
Найдено, С 55,81; Н 5,56; N 12,19
Рассчитано, С 57,21; Н 5,49; N 12,71
 1H ЯМР (CDCl $_3$): 12,77 (d, 1H), 9,86 (d, 1H), 7,5-6,8 (8H), 4,44 (d, 2H), 4,2-2,0 (10H), 2,40 (м, 2H).
1-[2-(4-фенил-пиперазин-1-ил)этил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 24)
Гидрохлорид (из смеси изопропанола и этанола)
Точка плавления: 232 234 °С

Анализ:
 $C_{19}H_{22}N_4O \cdot HCl$
Найдено, С 62,84; Н 6,46; N 15,43
Рассчитано, С 63,59; Н 6,46; N 15,61
 1H ЯМР (ДМСО- d_6 /CDCl $_3$ 5:2): 11,0 (d, 1H), 10,97 (с, 1H), 7,4-6,7 (9H), 4,34 (т, 2H), 4,0-3,1 (10H).
1-[3-(3-фенилимидазолидин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 25)
Пример 2.
6-метокси-1-[2-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)этил] -2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 26).
6 г сложного этилового эфира 5-метокси-3-(2-бромэтил)-2,3-дигидро-2-оксо-1Н-бензимидазол-1-карбоновой кислоты суспендируют в смеси 60 мл этанола и 20 мл сухого диметилформамида в присутствии 0,23 г карбоната натрия. К полученной суспензии при комнатной температуре и при перемешивании каплями добавляют 0,33 мл 3-трифторметилфенилпиперазина, а затем реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 14 ч. Растворители удаляют в вакууме, и полученный сырой продукт очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метилендихлорида, метанола и 32-ной гидроокиси аммония в соотношении 98:2: 0,2. Целевой продукт далее очищают путем кристаллизации из 50-ного водного этанола. Выход: 0,1 г. Гидрохлорид получают в результате добавления стехиометрического количества водной хлористоводородной кислоты и сушки замораживанием.
Гидрохлорид (из воды)
Точка плавления: 208 -210 °С
Анализ:
 $C_{21}H_{23}F_3N_4O_2 \cdot HCl$
Найдено, С 55,28; Н 5,22; N 11,85
Рассчитано, С 55,21; Н 5,29; N 12,26
 1H ЯМР (ДМСО- d_6 /CDCl $_3$ 5:2): 11,09 (d, 1H), 10,75 (с, 1H), 7,5-6,8 (6H), 6,57 (м, 1H), 4,31 (т, 2H), 3,79 (с, 3H), 4,1-3,0 (10H).
Аналогично получают следующие соединения:
6-метокси-1-[4-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)бутил] -2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 27)
Гидрохлорид (из этанола)
Точка плавления: 163 165 °С
Анализ:
 $C_{23}H_{30}N_4O_3 \cdot HCl$
Найдено, С 61,55; Н 6,81; N 12,70
Рассчитано, С 61,80; Н 6,99; N 12,53
 1H ЯМР (ДМСО- d_6 /CDCl $_3$ 5:2): 10,96 (d, 1H), 10,61 (с, 1H), 7,2-6,6 (6H), 6,53 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,9-3,0 (12H), 1,9-1,6 (4H).
6-метокси-1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 28)
Гидрохлорид (из этанола)
Точка плавления: 122 124 °С
Анализ:
 $C_{23}H_{27}F_3N_4O_2 \cdot HCl$
Найдено, С 56,79; Н 5,74; N 11,38
Рассчитано, С 56,97; Н 5,82; N 11,55

¹H ЯМР (DMCO-d₆/CDCl₃ 5:2): 11,04 (d, 1H), 10,59 (с, 1H), 7,5-6,7 (6H), 6,53 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 4,1-3,0 (12H), 2,0-1,6 (4H).

Пример 3.

N-[3-(4-(3-трифторметилфенил)пиперазин-1-ил)пропионил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он (соединение 29).

Раствор амида 4 г N-(2-амирофенил)-4-(3-трифторметилфенил)-1-пиперазинпропионовой кислоты и 2 мл триэтиламина в 50 мл безводного тетрагидрофурана каплями при размешивании и при температуре 5°C добавляют к раствору 1 мл трихлорметилхлороформата в 20 мл тетрагидрофурана. По окончании добавления реакционной смеси дают охлаждаться до комнатной температуры, после чего дополнительно размешивают в течение часа. Затем добавляют воду, и полученный продукт экстрагируют этилацетатом. После упаривания растворителя остаток очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси дихлорметана, метанола и аммиака в соотношении 90:10:1. Выход: 1,8 г целевого продукта. Гидрохлорид получают из смеси этанола и простого диэтилового эфира.

Точка плавления: 227-230°C.

Анализ:

C₂₁H₂₁F₃N₄O₂•HCl

Найдено, С 54,65; Н 4,76; N 12,10

Рассчитано, С 55,45; Н 4,88; N 12,32

¹H ЯМР (DMCO-d₆/CDCl₃ 5:2): 11,43 (с, 1H), 10,84 (d, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,6-7,0 (7H), 4,1-3,2 (12H).

Подобным методом и с использованием соответствующих промежуточных соединений получают следующие соединения:

6-хлор-1-[4-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

(соединение 30)

Дигидрохлорид (из простого диэтилового эфира)

Точка плавления: 206-209°C.

Анализ:

C₂₂H₂₇ClN₄O₂•2HCl

Найдено, С 54,11; Н 6,08; N 10,82

Рассчитано, С 54,16; Н 5,99; N 11,48

¹H ЯМР (DMCO-d₆/CDCl₃ 5:2): 10,98 (с, 1H), 10,54 (d, 1H), 7,3-6,8 (8H), 3,81 (с, 3H), 4,0-3,0 (12H), 2,0-1,6 (4H).

5,6-дихлор-1-[4-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)бутил]-1,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

(соединение 31)

Дигидрохлорид (из простого диэтилового эфира)

Точка плавления: 157-160°C.

Анализ:

C₂₂H₂₆N₄O₂•2HCl

Найдено, С 50,19; Н 5,60; N 10,52

Рассчитано, С 50,59; Н 5,40; N 10,73

¹H ЯМР (DMCO-d₆/CDCl₃ 5:2): 11,16 (с, 1H), 10,75 (d, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,2-6,7 (5H), 3,82 (с, 3), 4,0-3,0 (12H), 2,1-1,6 (4H).

6-метил-1-[4-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

(соединение 32)

Дигидрохлорид (из изопропанола)

Точка плавления: 210-213°C

Анализ:

C₂₃H₃₀N₄O₂•2HCl

Найдено, С 59,53; Н 7,19; N 11,68

Рассчитано, С 59,10; Н 6,90; N 11,99

¹H ЯМР (DMCO-d₆/CDCl₃ 5:2): 10,98 (d, 1H), 10,66 (с, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,1-6,7 (7H), 3,82 (с, 3H), 3,9-3,0 (12H), 2,35 (с, 3H), 2,1-1,7 (4H).

Пример 4. 1-[4-(4-(3-хлорофенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-метил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он (соединение 16).

К суспензии 1 г 80%-ного гидрида натрия в 50 мл безводного диметилформамида порциями добавляют 5 г 1-метил-бензимидазол-2-она. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение часа, затем добавляют раствор 6 г 4-(3-хлорофенил)-1-хлорбутил-пиперазина в 15 мл диметилформамида. Реакционной смеси дают реагировать при температуре 60°C в течение 10 ч, затем дают охлаждаться, добавляют воду и продукт экстрагируют этилацетатом. Сырой продукт очищают путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси CH₂Cl₂ и MeOH в соотношении 95:5. Выход: 5 г целевого продукта.

Гидрохлорид (из изопропанола).

Точка плавления: 213-216°C.

Анализ:

C₂₂H₂₇ClN₄•HCl

Найдено, С 60,65; Н 6,53; N 12,34.

Рассчитано, С 60,69; Н 6,48; N 12,87

¹H ЯМР (CDCl₃): 12,84 (d, 1H), 7,3-6,7 (8H), 3,93 (т, 2H), 3,42 (с, 3H), 4,0-2,9 (10H), 2,1-1,8 (4H).

Аналогичным методом получают следующие соединения:

1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-метил-1,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он (соединение 8);

Гидрохлорид (из изопропанола).

Точка плавления: 215-216°C.

Анализ:

C₂₃H₂₇F₃N₄O•HCl

Найдено, С 58,74; Н 6,08; N 12,03.

Рассчитано, С 58,91; Н 6,02; N 11,95

¹H ЯМР (DMCO-d₆/CDCl₃ 5:2): 10,81 (d, 1H), 7,5-6,9 (8H), 3,90 (т, 2H), 3,36 (с, 3H), 4,1-3,0 (10H), 2,1-1,6 (4H).

1-[6-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)гексил]-3-этил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

(соединение 12).

Гидрохлорид (из изопропанола).

Точка плавления: 136-139°C.

Анализ:

C₂₆H₃₃F₃N₄O•HCl

Найдено, С 60,89; Н 6,51; N 11,03.

Рассчитано, С 61,11; Н 6,71; N 10,96.

¹H ЯМР (CDCl₃): 12,91 (d, 1H), 7,4-6,8 (8H), 4,1-2,8 (14H), 1,33 (т, 3H), 2,2-1,2 (8H).

1-[4-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-аллил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он (соединение 13).

Дигидрохлорид (из изопропанола).

Точка плавления: 201-204°C.

Анализ:

$C_{25}H_{32}N_4O_2 \cdot 2HCl$

Найдено, С 60,50; Н 6,59; N 11,53.

Рассчитано, С 60,85; Н 6,94; N 11,35.

1H ЯМР ($DMCO-d_3/CDCl_3$ 5:2): 11,07 (d, 1H), 8,04 (с, 1H + HDO), 7,2-6,8 (8H), 5,90 (м, 1H), 5,90 (м, 1H), 5,2-5,0 (2H), 4,48 (д, 2H), 3,92 (т, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,7-3,0 (10H), 2,0-1,7 (4H).

1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-изопропил-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 14).

Гидрохлорид (из изопропанола).

Точка плавления: 181 184 °С.

Анализ:

$C_{25}H_{31}F_3N_5O_2 \cdot 2HCl$

Найдено, С 60,00; Н 6,69; N 11,01.

Рассчитано, С 60,42; Н 6,49; N 11,27.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 12,84 (d, 1H), 7,4-6,9 (8H), 4,70 (м, 1H), 3,92 (т, 2H), 4,0-2,8 (10H), 2,0-1,8 (4H), 1,53 (д, 6H).

1-[4-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-п-гексил-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 15).

Гидрохлорид (из изопропанола).

Точка плавления: 107 111 °С.

Анализ:

$C_{27}H_{37}ClN_4O \cdot HCl$

Найдено, С 63,87; Н 7,37; N 11,27.

Рассчитано, С 64,15; Н 7,58; N 11,08.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 12,80 (d, 1H), 7,2-6,5 (8H), 3,9-2,7 (14H), 2,3-1,2 (12H), 0,87 (м, 3H).

Пример 5.

N-[2-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)этил]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-карбоксамид (соединение 33).

Смесь 1 г

1-хлоркарбонил-бензимидазол-2-она, получаемого согласно описанному в заявке ЕР 3094423 методу, и 3,2 г 4-(3-трифторметил-фенил)-1-(2-аминоэтил)-пиперазина с 1,57 г карбоната натрия в 50 мл безводного диметилформамида при перемешивании нагревают при температуре 100 °С в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. После удаления растворителя остаточное твердое вещество переводят в соответствующий гидрохлорид путем добавления безводного хлористого водорода к раствору основания в изопропаноле. Выход: 1,3 г целевого продукта.

Гидрохлорид (из изопропанола).

Точка плавления: 230 233 °С.

Анализ:

$C_{21}H_{22}F_3N_5O_2 \cdot HCl$

Найдено, С 53,51; Н 4,92; N 14,99.

Рассчитано, С 53,68; Н 4,93; N 14,90.

1H ЯМР ($DMCO-d_6/CDCl_3$ 5:2): 11,60 (с, 1H), 10,80 (б, 1H), 9,01 (т, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,5-6,6 (7H), 4,0-2,8 (12H).

Аналогичным образом получают следующие соединения:

N-[2-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-карбоксамид (соединение 34).

1H ЯМР ($DMCO-d_6/CDCl_3$ 5:2): 11,57 (с, 1H), 11,09 (d, 1H), 8,83 (т, 1H), 7,98 (м,

1H), 7,6-7,0 (7H), 4,1-3,0 (12H), 2,1-1,6 (4H).

Подобным методом из 3-метил-1-хлоркарбонил-бензимидазол-2-она, полученного описанным в заявке ЕР 309423 методом, получают

N-[2-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)этил]

-2-оксо-3-метил-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-1-карбоксамид (соединение 35).

Гидрохлорид (из изопропанола).

Точка плавления: 214 215 °С.

Анализ:

$C_{22}H_{24}F_3N_5O_2 \cdot HCl$

Найдено, С 54,40; Н 5,25; N 14,39.

Рассчитано, С 54,60; Н 5,21; N 14,47.

1H ЯМР ($DMCO-d_6$): 10,72 (d, 1H), 8,96 (т, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,4-7,1 (6H), 3,41 (с, 3H), 4,1-3,1 (12H).

Пример 6.

1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-изопропил-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 14).

1 г

1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)-пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-она при комнатной температуре и при размешивании в течение 10 мин порциями добавляют к суспензии 0,24 г 85-ной порошкообразной гидроокиси калия в диметилформамиде. Полученную таким образом реакционную смесь размешивают при комнатной температуре в течение часа. Затем добавляют 0,27 мл изопропилбромид и нагревают при температуре 40 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь выливают в воду, и продукт экстрагируют этилацетатом. В результате сгущения досуха получают целевой продукт в виде твердого остатка. Его очищают путем получения гидрохлорида из этилацетата.

Гидрохлорид.

Точка плавления: 181 184 °С.

Анализ:

$C_{25}H_{31}F_3N_4O \cdot HCl$

Найдено, С 60,31; Н 6,48; N 11,20.

Рассчитано, С 60,42; Н 6,49; N 11,27.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 12,85 (d, 1H), 7,4-6,9 (8H), 4,70 (м, 1H), 3,92 (т, 2H), 4,0-2,8 (10H), 2,2-1,8 (4H), 1,53 (д, 6H).

Аналогичным образом получают следующие соединения:

1-[6-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)гексил]

-3-этил-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 12).

Гидрохлорид (из изопропанола).

Точка плавления: 138 139 °С.

Анализ:

$C_{26}H_{33}F_3N_4O \cdot HCl$

Найдено, С 61,32; Н 6,70; N 10,91.

Рассчитано, С 61,11; Н 6,71; N 10,96.

1H ЯМР ($CDCl_3$): 12,91 (d, 1H), 7,4-6,8 (8H), 4,1-2,8 (14H), 1,33 (т, 3H), 2,2-1,2 (8H).

1-[4-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)бутил]

-3-аллил-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-2-он (соединение 13).

Дигидрохлорид (из изопропанола).

Точка плавления: 201 204 °С.

Анализ:

$C_{25}H_{32}N_4O_2 \cdot 2HCl$

Найдено, С 60,93; Н 7,01; N 11,24.

Рассчитано, С 60,85; Н 6,94; N 11,35.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 /CDCl $_3$ 5:2): 11,07 (d 1H), 8,04 (с, 1H + HDO), 7,2-6,8 (8H), 5,90 (м, 1H), 5,2-5,0 (2H), 4,48 (д, 2H), 3,92 (т, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,7-3,0 (10H), 2,0-1,7 (4H).

1-[4-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-п-гексил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он (соединение 15).

Гидрохлорид (из изопропанола).

Точка плавления: 108-111°C.

Анализ:

C $_{27}$ H $_{37}$ ClN $_4$ O•HCl

Найдено, С 64,31; Н 7,56; N 11,12.

Рассчитано, С 64,15; Н 7,58; N 11,08.

^1H ЯМР (CDCl $_3$): 12,80 (d 1H), 7,2-6,5 (8H), 3,9-2,7 (14H), 2,3-1,2 (12H), 0,87 (м, 3H).

1-[4-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-метил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он (соединение 16).

Гидрохлорид (из изопропанола).

Точка плавления: 214-216°C.

Анализ:

C $_{22}$ H $_{27}$ ClN $_4$ O•HCl

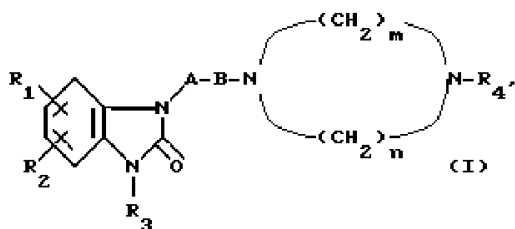
Найдено, С 60,51; Н 6,53; N 12,81.

Рассчитано, С 60,69; Н 6,48; N 12,87.

^1H ЯМР (CDCl $_3$): 12,84 (d 1H), 7,3-6,7 (8H), 3,93 (т, 2H), 3,42 (с, 3H), 4,0-2,9 (10H), 2,1-1,8 (4H).

Формула изобретения:

1. Производные бензимидазола общей формулы I



где R $_1$ и R $_2$ одинаковы или различны и означают атом водорода, атом галогена, трифторметил, алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, алкилтио с 1-6 атомами углерода, ацил с 1-6 атомами углерода, карбоксил, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода, гидроксил, нитрогруппу или аминогруппу, незамещенную или N-моно- или дизамещенную алкилом с 1-4 атомами углерода, ацилами с 1-6 атомами углерода, алкоксикарбонилами с 1-6 атомами углерода, карбамоил, незамещенный или N-моно- или дизамещенный алкилом с 1-4 атомами углерода, циано, алкилсульфинил с 1-6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-6 атомами углерода, аминосульфонил, незамещенный или N-моно- или дизамещенный алкилом с 1-4 атомами углерода, или аминосульфониламиногруппу, незамещенную или N-моно- или дизамещенную алкилом с 1-4 атомами углерода;

R $_3$ атом водорода, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2-6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода;

А группа -CO- или -CONH-, или же А отсутствует;

В неразветвленный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный алкил с 2-6 атомами углерода; m и n, независимо друг от друга, означают целое число 1-3;

R $_4$ фенил, нафтил или бензодиоксан, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем из группы, включающей атом галогена, трифторметил, циано, алкокси с 1-3 атомами углерода и алкил с 1-4 атомами углерода, смеси их изомеров или их кислотно-аддитивные соли.

2. Производные бензимидазола общей формулы I по п.1, в которых А отсутствует, В означает неразветвленный насыщенный алкил с 2-4 атомами углерода, m и n означают 2, R $_4$ означает замещенное фенильное кольцо, содержащее остатки из группы, включающей метокси, хлор и трифторметил, смесь их изомеров или их кислотно-аддитивные соли.

3. Производные бензимидазола общей формулы I по п.1, представляющие собой 1-[2-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)этил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

1-[4-(4-(3-хлор-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-метил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

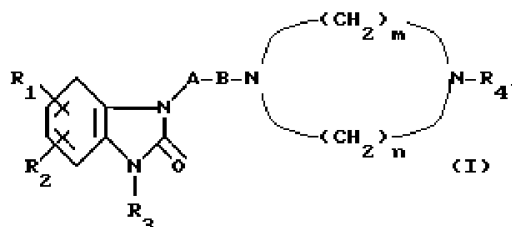
1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-3-изопропил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

1-[3-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)пропил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

6-метокси-1-[4-(4-(3-трифторметил-фенил)пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он

1-[4-(4-(1-нафтил)пиперазин-1-ил)бутил]-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-он.

4. Производные бензимидазола общей формулы I



где R $_1$ и R $_2$ одинаковы или различны и означают атом водорода, атом галогена, трифторметил, алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода, алкилтио с 1-6 атомами углерода, ацил с 1-6 атомами углерода, карбоксил, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода, гидроксил, нитрогруппу или аминогруппу, незамещенную или N-моно- или дизамещенную алкилом с 1-4 атомами углерода, ацилами с 1-6 атомами углерода, алкоксикарбонилами с 1-6 атомами углерода, карбамоил, незамещенный или N-моно- или дизамещенный алкилом с 1-4 атомами углерода, циано, алкилсульфинил с 1-6 атомами углерода, алкилсульфонил с 1-6 атомами углерода, аминосульфонил, незамещенный или N-моно- или дизамещенный алкилом с 1-4 атомами углерода, или аминосульфониламиногруппу, незамещенную или N-моно- или дизамещенную алкилом с 1-4 атомами углерода;

R₃ атом водорода, алкил с 1-6 атомами углерода, алкенил с 2 - 6 атомами углерода или алкинил с 2-6 атомами углерода;

А группа -CO- или -CONH-, или же А отсутствует;

В неразветвленный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный алкил с 2-6 атомами углерода;

m и n, независимо друг от друга, означают целое число 1-3;

R₄ фенил, нафтил или бензодиоксан, незамещенные или замещенные по меньшей мере одним заместителем из группы, включающей атом галогена, трифторметил, циано, алкокси с 1-3 атомами углерода и алкил с 1-4 атомами углерода,

смеси их изомеров или их кислотнo-аддитивные соли в качестве антагониста рецептора 5-HT_{1A} и 5-HT₂.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1: Связывание с рецепторами 5-HT_{1A} и 5-HT₂

Соединение No	K _i (нмоль)	
	5-HT _{1A}	5-HT ₂
1	13	36
3	50	133
4	74	1.4
7	53	9.5
8	23	14
9	5	80
14	80	20
16	30	8
17	25	4
20	15	15
27	12	65
28	100	25
32	10	7
сравнительное соединение	300	40

RU 2096411 C1

RU 2096411 C1

Таблица 2: Вызывание дефекта в поведении, относящегося к рецепторам 5-НТ_{1А}

Соединение №	Доза мг/кг/внутрибрюшинно	Общее количество
Сравнение	-	0
1	8	7.3 ± 0.9
3	16	5.3 ± 1.2
4	8	0.8 ± 0.5
	16	3.3 ± 1.0
7	8	3.0 ± 2.7
8	8	2.0 ± 0.6
9	8	3.0 ± 0.4
16	8	1.5 ± 0.7
	32	10.3 ± 2.9
17	16	3.8 ± 2.2
	32	12.0 ± 3.2
27	8	4.3 ± 1.1
28	8	2.0 ± 1.2

Таблица 3: Доза соединения (КТ₅₀), имеющее антагонистическое действие относительно синдрома, вызываемого хипазином

Соединение №	КТ ₅₀ мкг/кг/внутрибрюшинно
1	720
3	498
4	250
7	385
8	1720
9	3300
16	178
17	170
20	8200
27	102
28	1420