(19) **RU** (11) **2 061 684** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 D 213/02, 233/96**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5001713/04, 24.09.1991

(30) Приоритет: 25.09.1990 JP 251897/90

(46) Дата публикации: 10.06.1996

(56) Ссылки: Патент EP N 0286979, кл. C 07 D 213/40, 1988.

(71) Заявитель:
Эйсай Ко., Лтд., (JP)

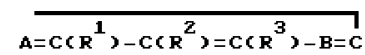
(72) Изобретатель: **Тейдзи Кимура[JP], Нобухиса Ватанабе[JP], Ясутака Такасе[JP], Кендзи Хайяси[JP], Макото Матсуи[JP], Хиронори Икута[JP], Юдзи Ямагиси[JP], Козо Акасака[JP], Хироси Танака[JP], Иссей Отсука[JP], Такао Саеки[JP], Мотодзи Когуси[JP], Тохру Фудзимори[JP], Исао Сайто[JP]**

(73) Патентообладатель:
Эйсай Ко., Лтд., (JP)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗОЛА

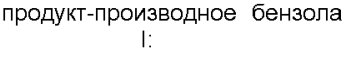
(57) Реферат:

Использование: в медицине в качестве лекарственных средств. Сущность изобретения: продукт-производное бензола формулы I:



, где

R^1 - атом водорода, низший алкил или группа формулы: $-N(R^7, R^8)$, R^2 - группа формулы: $-N(R^{14})-C(=O)-N(R^{15},R^{16})$, R^3 - группа формулы $-O-(CH_2)_m-Y$, где m - целое число 1-6. Реагент 1: соединение формулы:



.

Реагент 2: соединение формулы: $A=C(R^1)-C(R^2)=C(NH)(CH_2)_m-Y$. 1 с. и 13 з.п. ф-лы, 1 ил., 2 табл.

RU 2061684 C1

RU 2061684 C1

(19) **RU** (11) **2 061 684** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 D 213/02, 233/96**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 5001713/04, 24.09.1991

(30) Priority: 25.09.1990 JP 251897/90

(46) Date of publication: 10.06.1996

(71) Applicant:
Ehjsaj Ko., Ltd., (JP)

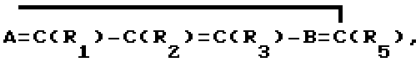
(72) Inventor: Tejdzi Kimura[JP], Nobukhisa Vatanabe[JP], Jasutaka Takase[JP], Kendzi Khajjasi[JP], Makoto Matsui[JP], Khironori Ikuta[JP], Judzi Jamagisi[JP], Kozo Akasaka[JP], Khirosi Tanaka[JP], Issej Otsuka[JP], Takao Saeki[JP], Motodzi Kogusi[JP], Tokhru Fudzimori[JP], Isao Sajto[JP]

(73) Proprietor:
Ehjsaj Ko., Ltd., (JP)

(54) BENZENE DERIVATIVE

(57) Abstract:

FIELD: as drugs in medicine. SUBSTANCE: product: benzene derivative of formula I:



wherein R_1 is hydrogen atom, lower alkyl or -N(R_7, R_8); R_2 is -N(R_{14})-C(-O)R_{16}); R_3 is -O-$(CH_2)_m$-Y,; wherein m is integer of 1-6. Reagent 1: compound of formula: A=C(R_1)-C(R_2)=C(I(R_{27})(CH_2)-Y. Reagent 2: compound of formula: A=C(R_1)-C(R_2)=C(NH)$(CH_2)_m$. EFFECT: improved properties of the title product. 15 cl

RU 2061684 C1

RU 2061684 C1

Текст полного описания изобретения к заявке на выдачу патента составляет машинописных страниц, поэтому описание изобретения представлено только в объеме титульного листа и формулы изобретения.

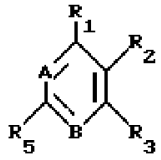
Полный текст описания опубликован на CD-ROM "Описание изобретений к заявке на выдачу патентов и к патентам Российской Федерации".

При необходимости получения копии полного текста описания на бумаге следует обратиться во ВНИИПИ с индивидуальным заказом за отдельную плату, размер которой пропорционален объему описания.

Адрес ВНИИПИ: 113035, Москва, Раушская наб. 4/5

Формула изобретения:

1. Производное бензола, общей формулы

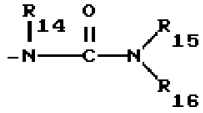


где R_1 атом водорода, низший алкил или группа, описываемая формулой



где R_7 и R_8 могут быть одинаковыми или различными и где каждая из этих групп атом водорода или низший алкил;

R_2 группа, описываемая формулой



где R_{14} R_{16} могут быть одинаковыми или различными и каждая может представлять собой атом водорода, низшую алкильную или низшую алкенильную группу;

R_3 группа, описываемая формулой

$-O-(CH_2)_m-Y$,

где m целое число 1-6;

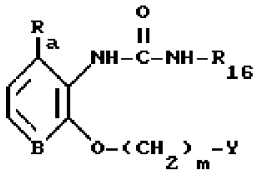
Y 5-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 атома азота, которое может быть замещено низшей алкильной группой, фенилом, незамещенным или замещенным низшей алкоксигруппой, низшей алкильной группой, CH_2OH, нитрогруппой, сульфогруппой, замещенной низшим алкилом, аминогруппой, замещенной сульфонилнизшей алкильной группой, галогеном, низшим алкилом или низшим алкенилом, замещенным карбоксигруппой, нафтилом, замещенной низшим алкилом аминогруппой, CH_2SCH_3, $CH_2N(CH_3)_2$, COOH, $CONH_2$ или конденсированное с бензольным или бензоциклогексильным кольцом; или Y 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 атома азота, которое может быть замещено незамещенным или замещенным галогеном фенилом;

A группа формулы -CH=

B группа -CH=

R_5 атом водорода или низшая алкильная группа.

2. Соединение по п.1, представляющее собой производное бензола общей формулы



где R_a низший алкил или группа, описываемая формулой $-NR_7R_8$, где R_7 и R_8 могут быть одинаковыми или различными и каждая представляет собой атом водорода или низший алкил;

R_{16} атом водорода, низший алкил или низший алкенил;

Y 5-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 атома азота, которое может быть замещено низшей алкильной группой, фенилом, незамещенным или замещенным низшей алкоксигруппой, низшей алкильной группой, CH_2OH, нитрогруппой, сульфогруппой, замещенной низшим алкилом, аминогруппой, замещенной сульфонил-низшей алкильной группой, галогеном, низшим алкилом или низшим алкенилом, замещенным карбоксигруппой, нафтилом, замещенной низшим алкилом, аминогруппой, CH_2SCH_3, $CH_2N(CH_3)_2$, COOH, $CONH_2$ или конденсированное с бензольным или бензоциклогексильным кольцом, или Y означает 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 атома азота, которое может быть замещено незамещенным или замещенным галогеном фенилом.

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что R^a метильная группа.

4. Соединение по п.2, отличающееся тем, что R_a - диметиламиногруппа.

5. Соединение по п.2, отличающееся тем, что R_{16} алкильная группа, содержащая 1-6 атомов углерода.

6. Соединение по п.2, отличающееся тем, что R_{16} алкильная группа, содержащая 2-4 атома углерода.

7. Соединение по п.2, отличающееся тем, что Y группа имидазолила, которая может быть замещенной.

8. Соединение по п.2, отличающееся тем, что Y группа имидазолила, возможно замещенная низшей алкильной группой, атомом галогена или фенильной группой.

9. Соединение по п.2, отличающееся тем, что Y двухзамещенная имидазолильная группа, заместители которой выбирают из группы, включающей низшие алкильные группы, содержащие 1-6 атомов углерода, атомы галогена и фенильную группу.

10. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что R^a метил, R_{16} алкильная группа, содержащая 1-6 атомов углерода, m целое число от 1 до 6, а Y имидазольная группа, возможно несущая заместитель(ли).

11. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что R^a метил, R_{16} алкильная группа, содержащая 2-4 атома углерода, m целое число от 1 до 6, Y имидазолильная группа, которая может нести один или более заместителей, выбранных из группы: низшая алкильная группа, содержащая 1-6 атомов углерода, атом галогена, и фенильная группа.

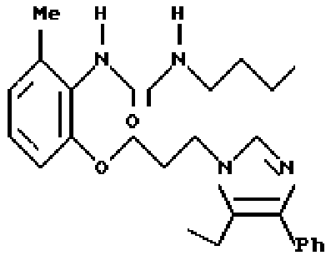
12. Соединение по п.2, отличающееся тем, что Y пиперазинильная группа, возможно

RU 2061684 C1

RU 2061684 C1

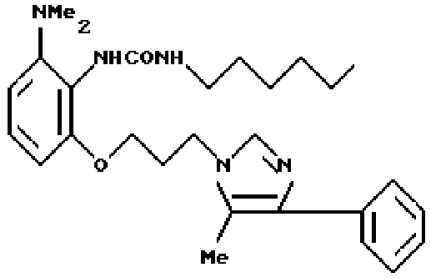
несущая вышеуказанный заместитель.

13. Соединение по п.2, представляющее собой N-[2-{ 3-(5-этил-4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)пропокси}-6-метил-]фенилбутилмочевину и имеющее формулу

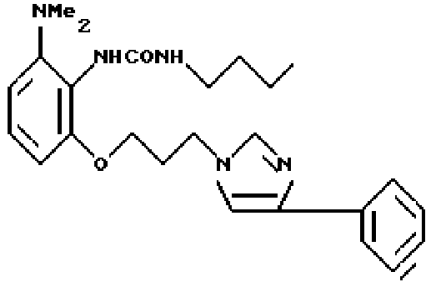


14. Соединение по п.2, выбранное из группы

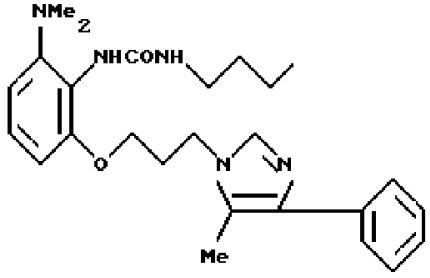
N-[6-N,N-диметиламино-2{3-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)-пропокси} фенил-N'-пентилмочевина



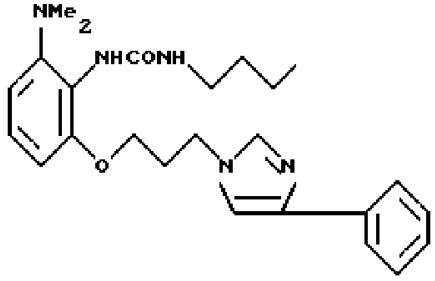
N-[6-N, N-диметиламино-2-{ 3-(4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)-пропокси}фенил-N'-бутилмочевина



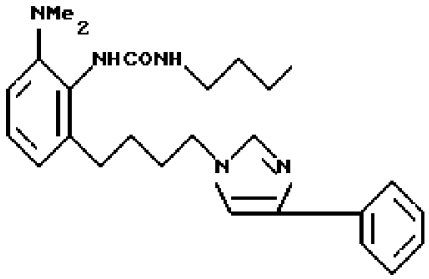
N-[6-N, N-диметиламино-2-{ 3/-(5-метил-4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)-пропокси}фенил-N'-бутилмочевина:



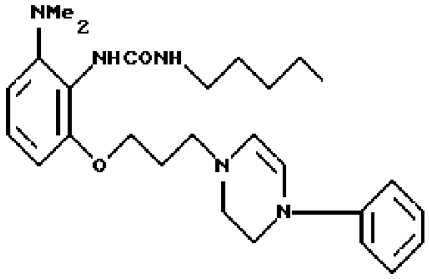
N-[6-N, N-диметиламино-2-{ 3-(4-фенил-1-имидазол-1-ил)-пропокси} фенил-N'-бутилмочевина



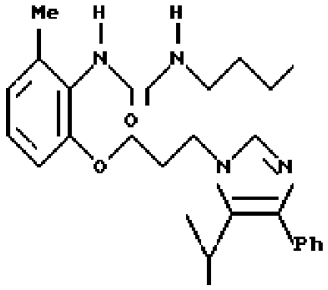
N-6[-{ 4- (4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)бутил} -2-N,N-диметиламино]-фенил-N'-бутилмочевина



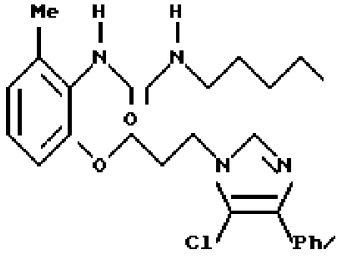
N-[6-N, N-диметиламино-2-{3-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропокси}- фенил-N'-пентилмочевина



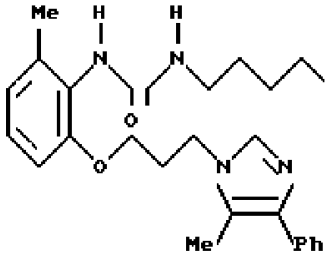
N-[6-метил-2-[3-{ -(1-метилэтил)-4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)-пропокси} фенил-N'-бутилмочевина:



N-[6-метил-2-{ 3-(5-хлор-4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)пропокси}- фенил-N'-пентилмочевина



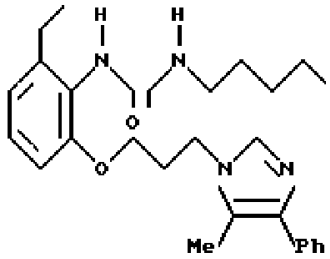
N-[-6-метил-2-{ 3-(5-метил-4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)пропокси}-фенил-N'- пентилмочевина



N-[-6-(этил-2-{ 3-(5-метил-4-фенил-1Н-имидазол-1-ил)пропокси}-фенил-N'- пентилмочевина

RU 2061684 C1

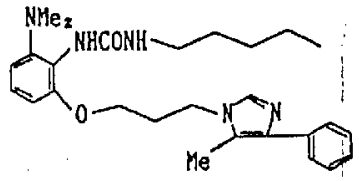
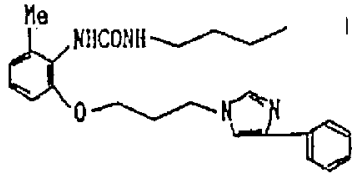
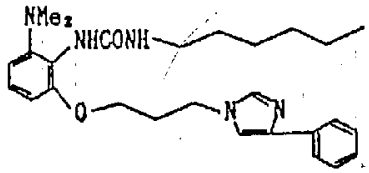
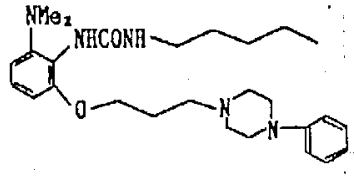
RU 2061684 C1



RU 2061684 C1

RU 2061684 C1

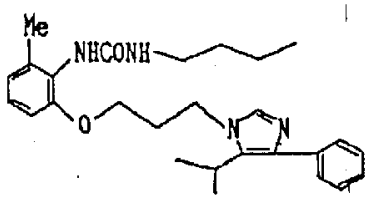
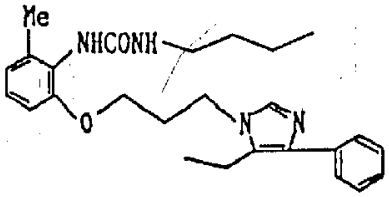
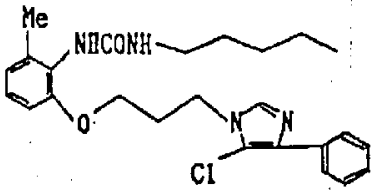
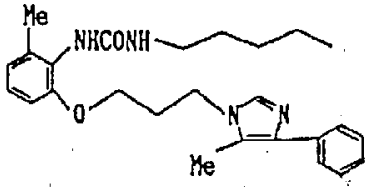
Table 1 Таблица I

Ex. No.	Structure formula Структурная формула	ACAT-inhibitory activity IC50 (μM) Ингибиторная активность по отношению к ACAT
1		0.043
40		0.048
17		0.031
47		0.017

RU 2061684 C1

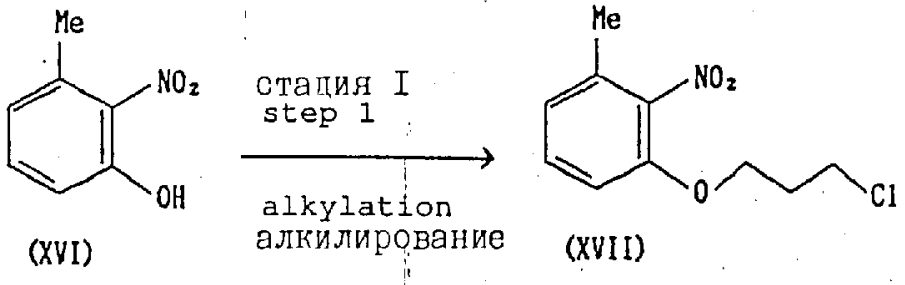
RU 2061684 C1

Table 2 Таблица 2

Ex. No.	Structure formula Структурная формула	ACAT-inhibitory activity IC50 (μM) Ингибиторная активность по отношению к АСАТ
62		0.088
63		0.13
69		0.049
93		0.10

RU 2061684 C1

RU 2061684 C1

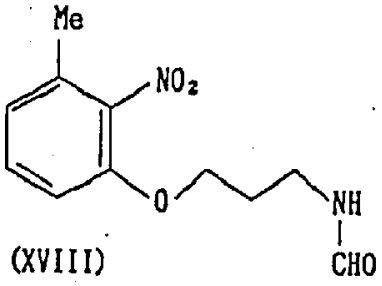


(XVI) (XVII)

step 2 стация 2

conversion into formamide

превращение в формамид

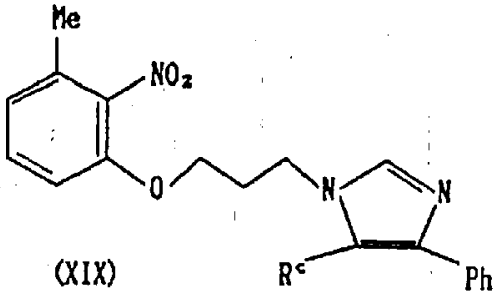


(XVIII)

step 3 стация 3

convertion into imidazole

превращение в имидазол

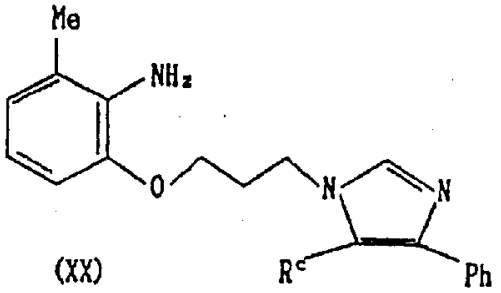


(XIX)

step 4 стация 4

reduction

восстановление

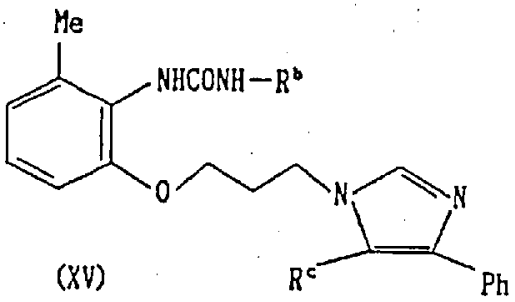


(XX)

step 5 стация 5

convention into carbamoyl derivative

превращение в карбамлильнсе производное



(XV)

RU 2061684 C1

RU 2061684 C1