



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 143 430** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 D 403/12, A 61 K 31/415**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

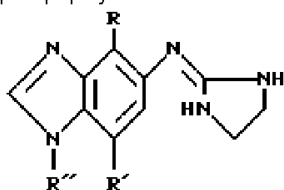
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96115142/04, 15.12.1994  
(24) Дата начала действия патента: 15.12.1994  
(30) Приоритет: 17.12.1993 US 08/169,868  
08.12.1994 US 08/349,558  
(46) Дата публикации: 27.12.1999  
(56) Ссылки: SU 1644717 A3, 23.04.91. EP 422878  
A1, 17.04.91.  
(85) Дата перевода заявки PCT на национальную  
фазу: 17.07.96  
(86) Заявка PCT:  
US 94/14292 (15.12.94)  
(87) Публикация PCT:  
WO 95/16685 (22.06.95)  
(98) Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул.Б.Спасская 25, стр.3 ООО  
"Городисский и Партнеры", патентному  
поверенному Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:  
Дзе Проктер энд Гэмбл Компани (US)  
(72) Изобретатель: Томас Ли Каппс (US),  
Софи Ева Богдан (US)  
(73) Патентообладатель:  
Дзе Проктер энд Гэмбл Компани (US)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 5-(2-ИМИДАЗОЛИНИЛАМИНО)БЕНЗИМИДАЗОЛА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:  
Производные  
5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола  
общей формулы I



где R - незамещенный C<sub>1</sub>-алкил; R' -  
водород, незамещенный C<sub>1</sub>-алкил, галоген  
или циано; R'' - водород или метил, являются  
агонистами α-2-адренорецепторов и пригодны  
для лечения одного или нескольких  
респираторных нарушений, в частности  
назальной заложенности, глазных нарушений,  
в частности глаукомы, и желудочно-кишечных  
нарушений, в частности диареи. 2 с. и 20 з.  
п. ф-лы, 6 табл.

RU 2 143 430 C1

RU 2 143 430 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 143 430** <sup>(13)</sup> **C1**  
 (51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 D 403/12, A 61 K 31/415**

RUSSIAN AGENCY  
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

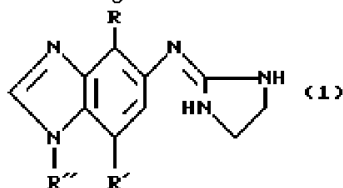
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96115142/04, 15.12.1994  
 (24) Effective date for property rights: 15.12.1994  
 (30) Priority: 17.12.1993 US 08/169,868  
 08.12.1994 US 08/349,558  
 (46) Date of publication: 27.12.1999  
 (85) Commencement of national phase: 17.07.96  
 (86) PCT application:  
 US 94/14292 (15.12.94)  
 (87) PCT publication:  
 WO 95/16685 (22.06.95)  
 (98) Mail address:  
 129010, Moskva, ul.B.Spaskaja 25, str.3 OOO  
 "Gorodisskij i Partnery", patentnomu  
 poverennomu Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:  
 Dze Prokter ehnd Gehmbi Kompani (US)  
 (72) Inventor: Tomas Li Kapps (US),  
 Sofi Eva Bogdan (US)  
 (73) Proprietor:  
 Dze Prokter ehnd Gehmbi Kompani (US)

(54) DERIVATIVES OF 5-(2-IMIDAZOLINYLAMINO)-BENZIMIDAZOLE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

(57) Abstract:  
 FIELD: organic chemistry, pharmacy.  
 SUBSTANCE: invention relates to derivatives of 5-(2-imidazolinylamino)-benzimidazole of the general formula (I) where R



means unsubstituted C<sub>1-3</sub>-alkyl; R' - hydrogen atom, unsubstituted C<sub>1-3</sub>-alkyl, halogen atom or cyano-group; R'' - hydrogen atom or methyl. Compounds are agonists of α-2-adrenoreceptors and useful for treatment of patients with a single or some respiratory disorders, in part, nasal breathing disorder, ophthalmic disorders, in part, glaucoma and gastroenteric disorders, in part, diarrhea. EFFECT: valuable pharmacological properties of compounds. 22 cl, 17 ex

RU 2 143 430 C1

RU ? 1 4 3 4 3 0 C1

Предмет изобретения относится к определенным замещенным соединениям 5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола.

Найдено, что данные соединения являются агонистами альфа-адреноцепторов и пригодны для лечения одного или нескольких респираторных нарушений, в частности назальной заложенности (застоя), глазных нарушений, в частности глаукомы, и желудочно-кишечных нарушений, в частности диареи.

Информация, относящаяся к альфа-адренергическим рецепторам, агонистам и антагонистам, в общем, и относящаяся к соединениям, близким по строению к соединениям предмета настоящего изобретения, описывается в следующих работах: Timmermans, P.B.M.W.M., F.T. Chiu and M.J.M.C. Thoolen, "12.1  $\alpha$ -Adrenergic Receptors", *Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol. 3, Membranes and Receptors*, P.G. Sammes and J.B. Taylor, eds., Pergamon Press (1990), pp. 133-185; Timmermans, P.B.M.W.M. and P.A. van Zweiten, " $\alpha$ - Adrenoceptor Agonist and Antagonist", *Drugs of Future, Vol. 9, N 1 (January, 1984)*, pp. 41-55; Megens, A.A.H.P., J.E. Leysen, F.H.L. Awouters and C.J.E. Niemegeers, "Further Validation of in vivo and in vitro Pharmacological Procedures for Assessing the  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ - Selectivity of Test Compounds; (2)  $\alpha$ -Adrenoreceptor Agonist", *European Journal of Pharmacology, Vol. 129 (1986)*, pp. 57-64; Timmermans, P.B.M.W.M., A. de Jonge, M.J.M.C. Thoolen, B. Wiffert, H. Batink and P.A. van Zweiten, "Quantitative Relationship

between  $\alpha$ -Adrenergic Activity and Binding Affinity of  $\alpha$ -Adrenoceptor Agonist and Antagonist", *Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 27 (1984)*, pp. 495-503; van Meel, J. C.A., A. deJonge, P.B.M.W.M. Timmermans and P.A. van Zwieten, "Selectivity of Some Alpha a-Adrenoceptor Agonist for Peripheral  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -Adrenoceptors in the Normotensive Rat", *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 219, N 3 (1981)*, pp. 760-767; Chapleo, C.B., J.C. Doxey, P.L. Myers, M. Myers, C.F.C Smith and M.R. Stillings, "Effect of 1,4-Dioxany Substitution on the Adrenergic Activity of Some Standard  $\alpha$ -Adrenoreceptor Agents", *European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 24 (1989)*, pp. 619-622, Chapleo, C, B., R.C.M. Butler, D.C. England, P.L., Myers, A.G. Roach/C.F.C. Smith, M.R. Stillings and I.F. Tulloch, "Heteroaromatic Analogues of the  $\alpha$ -Adrenoreceptor Partial Agonist Clondine", *J. Med. Chem., Vol 32 (1989)*, pp. 1627-160; Clare, K.A., M.C. Scrutton and N. T. Thompson, "Effect  $\alpha_2$ -Adrenoceptor Agonist and of Related Compounds on Aggregation of and on Adenylat Cyclase Activity in, Human Platelets", *Br. J. Pharmac.*, Vol. 82 (1984), pp. 467-476; U.S. Patent N 3890319 issued to Danielewicz, Snarey and Thomas on June 17, 1975; and U.S. Patent N 5091528 issued to Gluchowski on February 25, 1992. Однако много соединений, близких по строению к соединениям предмета настоящего изобретения, не обладают желаемой активностью и специфичностью при лечении респираторных, глазных или

желудочно-кишечных нарушений.

К предмету настоящего изобретения имеет отношение, в частности, тот факт, что соединения, которые, как показано, являются эффективными назальными противозастойными средствами, часто оказывается, обладают нежелательными побочными эффектами, например вызывают гипертензию и бессонницу, особенно при введении системно. Имеется нужда в новых лекарственных средствах, которые обеспечивают облегчение назальной заложенности и не вызывают этих нежелательных побочных действий.

Целью изобретения является предложение новых соединений, обладающих значительной активностью в предупреждении и лечении назальной заложенности.

Дополнительной целью предмета изобретения является предложение таких соединений, которые не вызывают гипотензию, сонливость, гипертензию, бессонницу или другие нежелательные побочные эффекты, особенно при системном введении.

Целью изобретения является также предложение новых соединений для лечения кашля, хронического застойного легочного заболевания (CODO) и/или астмы.

Целью изобретения является также предложение новых соединений для лечения глаукомы и/или диареи.

Еще одной целью изобретения является предложение таких соединений, которые обладают хорошей активностью при пероральном и/или местном дозированном введении.

Предмет изобретения относится к соединениям, имеющим следующее строение:

GABA $\beta$

где (a) R представляет собой незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил или C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкенил:

(b) R' выбирают из водорода, незамещенного C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила или C<sub>2</sub>-алкенила; незамещенной C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилтио- или алкоксигруппы; гидроксигруппы; тиоловой группы; цианогруппы и галогена и

(c) R" выбирают из водорода, метила, этила и изопропила;

фармацевтическим композициям, содержащим такие новые соединения, и применению таких соединений для предупреждения или лечения других респираторных, глазных и/или желудочно-кишечных нарушений.

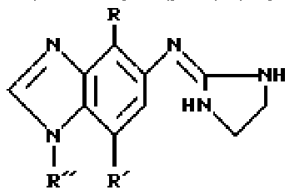
Используемый в описании термин "алкил" обозначает насыщенный углеводородный заместитель, который имеет нормальную или разветвленную цепь и не замещен или замещен.

Используемый в описании термин "алкенил" обозначает углеводородный заместитель с одной двойной связью, который имеет нормальную или разветвленную цепь и незамещен или замещен.

Используемый в описании термин "алкилтиогруппа" обозначает заместитель, имеющий строение Q-S-, где Q представляет собой алкил или алкенил.

Используемый в описании термин "алкоксигруппа" обозначает заместитель, имеющий строение Q-O-, где Q представляет собой алкил или алкенил.

Соединения  
Изобретение включает соединения,  
имеющие следующую формулу:



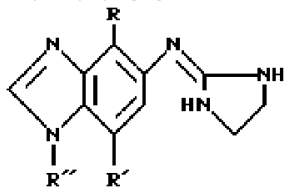
В указанной выше формуле R представляет собой незамещенный C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкил или алкенил, имеющий от 2 до 3 атомов углерода, R предпочтительно является алкилом. R более предпочтительно является метилом или этилом.

В указанной выше формуле R' выбирают из водорода; незамещенного C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила или алкенила, имеющего от 2 до 3 атомов углерода; незамещенной алкилтио- или алкоксигруппы, имеющей от 1 до 3 атомов углерода; гидроксигруппы; тиоловой группы; цианогруппы и галогена. R' предпочтительно является водородом. R' также предпочтительно является алкилом, более предпочтительно метилом или этилом, наиболее предпочтительно метилом.

R', когда он представляет собой алкилтио- или алкоксигруппу, предпочтительно насыщен, также предпочтительно является C<sub>1</sub>- или C<sub>2</sub>-группой, более предпочтительно метилтио- или метоксигруппой. R', когда он является галогеном, предпочтительно представляет собой хлор или бром, или фтор, более предпочтительно хлор или особенно фтор.

В указанной выше формуле R'' выбирают из водорода, метила, этила и изопропила, предпочтительно водорода, метила или этила, более предпочтительно водорода и метила и наиболее предпочтительно R'' является водородом.

Предпочтительными соединениями предмета изобретения являются соединения, имеющие формулу



где R, R' и R'' имеют значения, указанные в табл.1.

Соединения изобретения, в частности, пригодны для лечения назальной заложенности, связанной с аллергией, простуды и других заболеваний носа, связанных с назальной заложенностью, а также их последствий (осложнений), например синусита и отита. В то же время было найдено, что нежелательные побочные эффекты, например гипотензию, сонливость, гипертензию или бессонницу, можно часто избежать. Не ограничиваясь конкретным механизмом действия, полагают, что соединения настоящего изобретения имеют преимущества перед аналогичными соединениями при лечении назальной заложенности благодаря их способности взаимодействовать с альфа-2-адреноцепторами. Найдено, что соединения предмета изобретения являются агонистами альфа-2-адреноцепторов,

которые вызывают сужение периферических сосудистых каналов в носовых раковинах.

Конкретные соединения изобретения не обладают или обладают только слабой активностью альфа-1-агониста и оказывают слабое действие или не оказывают действие на центральную нервную систему, даже при системном дозированном введении.

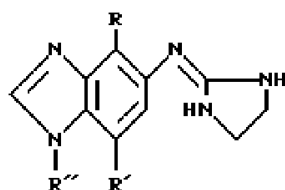
Соединения изобретения пригодны также для лечения глазных нарушений, связанных с повышенным внутриглазным давлением, например глаукомы. Соединения вводят перорально или местно в виде капель, гелей или кремов непосредственно на поверхность глаза млекопитающего.

Соединения настоящего изобретения пригодны также для лечения нарушения двигательной функции желудочно-кишечного тракта, например диареи, воздействием направленных против сократительной и секреторной функции желудочно-кишечного тракта.

Фармакологическую активность и селективность соединений изобретения можно определить при помощи описанных методик испытания. Альфа-2-селективность данных соединений определяют путем измерения средства к связыванию рецептора и *in vitro* функциональной активности в ряде тканей, которые, как известно, содержат альфа-2- и/или альфа-1-рецепторы (смотри, например, The Alpha-2-Adrenergic Receptors, L.E. Limbird, ed., Humana Press, Clifton, NJ). Обычно на грызунах и других видах животных проводят *in vivo* следующие испытания. Активность их как средств, действующих на центральную нервную систему, определяют путем измерения двигательной активности в виде индекса воздействия седативным средством (смотри, например, Spyraki C. and H. Fibiger, "Clonidine-induced Sedation in Rats: Evidence for Mediation by Postsynaptic Alpha-2-Adrenoreceptors", J. Neural Trans., Vol. 54 (1982), pp. 153-263). Активность как средства против назальной заложенности измеряют при помощи риноманометра, оценивая сопротивляемость назального дыхательного пути (смотри, например, Salem S. and E. Clemente, "A new Experimental Method for Evaluating Drugs in the Nasal Cavity", Arch. Otolaryng., Vol. 96 (1972), pp. 524-529). Антиглаукомную активность определяют измерением внутриглазного давления (смотри, например, Potter D., "Adrenergic Pharmacology of Aqueous Human Dynamics", Pharmacol. Rev., Vol. 13 (1981), pp. 133-153). Антидиарейную активность определяют измерением способности соединений ингибировать индуцированную простагландинами диарею (смотри, например, Thollander, M., P. Hellstrom and T. Svensson, "Suppression of Castor oil-induced Diarrhea by Alpha-2- Adrenoceptor Agonist", Aliment. Pharmacol. Therap., Vol. 5 (1991), pp. 255-262). Антиастматическую активность определяют измерением действия соединений на бронхостеноз, связанный с легочными антигенами стимулами, например вдыхаемыми антигенами (смотри, например, Chang, J. J. Musser and J. Hind, "Effect of a Novel Leukotriene D<sub>4</sub> Antagonist with 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase inhibitory Activity, Wy45911, on Leukotriene-D<sub>4</sub>- and Antigen-induced Bronchoconstriction in

Guinea Pig", *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.*, Vol. 86 (1988), pp. 48-54 and Delehunt, J.A. Perruchound, L. Yerger, B. Marchette, J. Stevenson and W. Abraham, "The Role of Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis in the Late Bronchial Response After Antigen Challenge in Allergic Cheep", *Am. Rev. Respir. Dis.*, Vol. 130 (1984), pp. 784-754). Противокашлевую активность определяют измерением числа и латентности кашлевой реакции на респираторные антигенные стимулы, например вдыхаемую лимонную кислоту (смотри, например, Callway J. and R. King, "Effect of inhaled Alpha-2-Adrenoceptor

and



-Receptor

Agonists on Citric Acid-induced Cough and Tidal Volume Changes in Guinea Pigs", *Eur. J. Pharmacol.*, Vol. 220 (1992), pp. 187-195).

Соединения настоящего изобретения синтезируют при помощи общих способов (см. схемы 1-3 в конце описания).

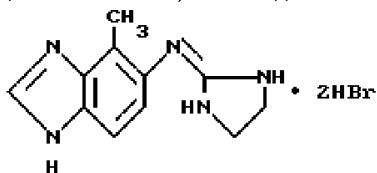
В указанной выше схеме, где R' представляет собой алкокси- или алкилтиогруппу, соответствующие гидроксидили меркаптосоединения получают из конечных соединений при помощи стандартной методики деалкилирования (Bhatt et al., "Cleavage of Ethers", *Synthesis*, 1983, pp. 249-281).

Примеры синтезов

Следующие неограничивающие примеры описывают детали синтеза 5-имидазолиниламинобензимидазов.

Пример 1

Синтез дигидробромида 4-метил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола



2,3-Диамино-6-нитротолуол. В раствор 3-метил-2,4-динитроанилина (30 г) в кипящем этаноле (750 мл) добавляют по каплям в течение 90 мин раствор наонагидрата сульфата натрия (109,6 г) в воде (750 мл). В конце добавления смесь кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин и затем выливают в лед (2000 г) и оставляют до полного таяния льда. Смесь затем экстрагируют хлористым метиленом и органический слой сушат над сульфатом магния и выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента хлористого метилена, получая 2,3-диамино-6-нитротолуол в виде оранжевого твердого вещества.

4-Метил-5-нитробензимидазол. Смесь

2,3-диамино-6-нитротолуола (11, 81 г), муравьиной кислоты (88%, 390 мл) и 12 N HCl (38 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляют водой (200 мл), затем добавляют гидроксид аммония (28-30%) для установления щелочного значения pH. Суспензию экстрагируют этилацетатом (3 x 200 мл). Объединенные экстракты сушат над сульфатом магния (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривают, получая 4-метил-5-нитробензамид в виде оранжевого твердого вещества.

1-Трет-Бутоксикарбонил-4-метил-5-нитробензамид. Суспензию

4-метил-5-нитробензимидазола (11,25 г), ди-трет-бутилдикарбоната (21,58 г), триэтиламина (11,7 г) и

4-диметиламинопиридина (DMAP) (0,1 г) в смеси метанола (800 мл) и этилацетата (400 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривают на роторном испарителе и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента 10%-ного раствора этилацетата в гексане. Фракции, содержащие продукт, объединяют и выпаривают на роторном испарителе, получая белый твердый продукт, загрязненный желтым маслом. Твердый продукт растворяют в хлористом метилене (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) и добавляют гексан в количестве, достаточном для образования осадка.

Твердый продукт отделяют фильтрованием и промывают 50%-ным хлористым метиленом в гексане. Фильтрат выпаривают на роторном испарителе и операцию повторяют до тех пор, пока не осадится белое твердое вещество. Объединенные твердые фракции сушат в вакууме, получая

1-трет-бутоксикарбонил-4-метил-5-нитробензимидазол в виде белого твердого вещества.

5-Амино-1-трет-бутоксикарбонил-4-метилбензимидазол. В раствор 1-трет-бутоксикарбонил-4-метил-5-нитробензимидазола (8 г) в смеси метанола (40 мл) и этилацетата (400 мл) добавляют палладий на угле (Pd/C) (10%, 0,5 г) и формиат аммония (7,27 г). Смесь перемешивают 2 часа при 50 °C, затем фильтруют на целите и твердую часть промывают метанолом. Фильтрат выпаривают на роторном испарителе и остаток распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают на роторном испарителе, получая чистый

5-амино-1-трет-бутоксикарбонил-4-метилбензимидазол в виде небелого твердого вещества.

1-трет-Бутоксикарбонил-4-метил-5-бензимидазолизотиоцианат. В раствор ди-2-пиридилтионокарбоната (DPT) (14,3 г) и 4-диметиламинопиридина (0,1 г) в хлористом метилене (500 мл) добавляют по каплям в течение 30 мин раствор 5-амино-1-трет-бутоксикарбонил-4-метилбензимидазола (7,82 г) в хлористом метилене (250 мл). Смесь перемешивают 15 мин при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией с применением в качестве элюента 10%-ного этилацетата в гексане, получая

1-трет-Бутоксикарбонил-4-метил-5-бензимидазолизотиоцианат. В раствор ди-2-пиридилтионокарбоната (DPT) (14,3 г) и 4-диметиламинопиридина (0,1 г) в хлористом метилене (500 мл) добавляют по каплям в течение 30 мин раствор 5-амино-1-трет-бутоксикарбонил-4-метилбензимидазола (7,82 г) в хлористом метилене (250 мл). Смесь перемешивают 15 мин при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией с применением в качестве элюента 10%-ного этилацетата в гексане, получая

1-трет-Бутоксикарбонил-4-метил-5-бензимидазолизотиоцианат. В раствор ди-2-пиридилтионокарбоната (DPT) (14,3 г) и 4-диметиламинопиридина (0,1 г) в хлористом метилене (500 мл) добавляют по каплям в течение 30 мин раствор 5-амино-1-трет-бутоксикарбонил-4-метилбензимидазола (7,82 г) в хлористом метилене (250 мл). Смесь перемешивают 15 мин при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией с применением в качестве элюента 10%-ного этилацетата в гексане, получая

1-трет-Бутоксикарбонил-4-метил-5-бензимидазолизотиоцианат. В раствор ди-2-пиридилтионокарбоната (DPT) (14,3 г) и 4-диметиламинопиридина (0,1 г) в хлористом метилене (500 мл) добавляют по каплям в течение 30 мин раствор 5-амино-1-трет-бутоксикарбонил-4-метилбензимидазола (7,82 г) в хлористом метилене (250 мл). Смесь перемешивают 15 мин при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией с применением в качестве элюента 10%-ного этилацетата в гексане, получая

1-трет-Бутоксикарбонил-4-метил-5-бензимидазолизотиоцианат. В раствор ди-2-пиридилтионокарбоната (DPT) (14,3 г) и 4-диметиламинопиридина (0,1 г) в хлористом метилене (500 мл) добавляют по каплям в течение 30 мин раствор 5-амино-1-трет-бутоксикарбонил-4-метилбензимидазола (7,82 г) в хлористом метилене (250 мл). Смесь перемешивают 15 мин при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией с применением в качестве элюента 10%-ного этилацетата в гексане, получая

1-трет-Бутоксикарбонил-4-метил-5-бензимидазолизотиоцианат. В раствор ди-2-пиридилтионокарбоната (DPT) (14,3 г) и 4-диметиламинопиридина (0,1 г) в хлористом метилене (500 мл) добавляют по каплям в течение 30 мин раствор 5-амино-1-трет-бутоксикарбонил-4-метилбензимидазола (7,82 г) в хлористом метилене (250 мл). Смесь перемешивают 15 мин при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией с применением в качестве элюента 10%-ного этилацетата в гексане, получая

1-трет-Бутоксикарбонил-4-метил-5-бензимидазолизотиоцианат. В раствор ди-2-пиридилтионокарбоната (DPT) (14,3 г) и 4-диметиламинопиридина (0,1 г) в хлористом метилене (500 мл) добавляют по каплям в течение 30 мин раствор 5-амино-1-трет-бутоксикарбонил-4-метилбензимидазола (7,82 г) в хлористом метилене (250 мл). Смесь перемешивают 15 мин при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией с применением в качестве элюента 10%-ного этилацетата в гексане, получая

-5-

1-трет-бутоксикарбонил-4-метил-5-бензимидазолизотиоцианат в виде белого твердого вещества.

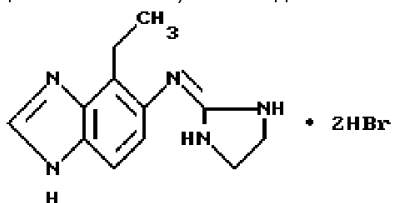
N-(1-трет-Бутоксикарбонил-4-метил-5-бензимидазолил)-N'-2-аминоэтилтиокарбамид. Раствор 1-трет-бутоксикарбонил-4-метил-5-бензимидазолизотиоцианата (7,0 г) в хлористом метиле (600 мл) добавляют по каплям в течение 45 мин в раствор этилендиамина (8 мл) в хлористом метиле (200 мл). Смесь перемешивают 3 часа при комнатной температуре. В суспензию добавляют диэтиловый эфир (150 мл) и смесь перемешивают 10 мин при комнатной температуре. Твердую часть отделяют фильтрованием. Фильтрат выпаривают на роторном испарителе, остаток разбавляют хлористым метилом и добавляют диэтиловый эфир для получения второй порции продукта. Объединенный твердый продукт сушат в течение ночи в вакууме, получая N-(1-трет-Бутоксикарбонил-4-метил-5-бензимидазолил)-N'-2-аминоэтилтиокарбамид в виде белого твердого вещества.

1-трет-Бутоксикарбонил-4-метил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазол. Смесь N-(1-трет-Бутоксикарбонил-4-метил-5-бензимидазолил)-N'-2-аминоэтилтиокарбамида (2,89 г) и ацетата ртути (II) (3,32 г) в смеси метанола (200 мл) и хлороформа (100 мл) перемешивают 2 часа при комнатной температуре. Полученную черную смесь фильтруют на целите и фильтрат выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией на короткой колонке силикагеля с применением в качестве элюента 10%-ного раствора метанола в хлороформе, содержащего 1% гидроксида аммония. Фракции, содержащие продукт, отбирают и выпаривают на роторном испарителе, получая 1-трет-бутоксикарбонил-4-метил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазол в виде белого твердого вещества.

Дигидробромид 4-метил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола. В раствор 1-трет-бутоксикарбонил-4-метил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола (2,40 г) в ледяной уксусной кислоте (50 мл) добавляют раствор бромистоводородной кислоты в ледяной уксусной кислоте (30%, 6 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре и регулируют выделение газа. После окончания выделения газа (около 1 часа) осадок отделяют фильтрованием и промывают диэтиловым эфиром. Твердый продукт перекристаллизируют из смеси метанол/диэтиловый эфир и сушат в вакууме, получая дигидробромид 4-метил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола в виде бледно-розового твердого вещества.

Пример 2

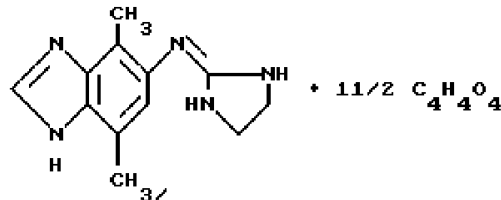
Синтез дигидробромид 4-этил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола



Дигидробромид 4-этил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола получают таким же образом, как дигидробромид 4-метил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола (смотри пример 1), за исключением того, что вместо 2,3-диамино-6-нитротолуола применяют 2-амино-3-этил-4-нитроанилин.

Пример 3

Синтез сесквифумарата 4,7-диметил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола



4,7-Диметилбензимидазол. Смесь 2,3-диамино-п-силола (5,1 г), муравьиной кислоты (88%, 200 мл) и 12 N HCl (20 мл) нагревают для кипячения с обратным холодильником 3 часа. Полученную смесь охлаждают до комнатной температуры и выпаривают на роторном испарителе. Остаток разбавляют водой (100 мл), затем добавляют гидроксид аммония (20-30%) для придания основности смеси. Суспензию экстрагируют этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные экстракты сушат над MgSO<sub>4</sub> и выпаривают на роторном испарителе, получая 4,7-диметилбензимидазол в виде желтого твердого вещества.

4,7-Диметил-5-нитробензимидазол. В холодный раствор (ледяная баня) 4,7-диметилбензимидазола (1 г) в концентрированной серной кислоте (8 мл) добавляют по каплям концентрированную азотную кислоту (0,37 мл) в течение 50 мин. Смесь перемешивают еще 30 мин при охлаждении ледяной баней, затем выливают в смесь измельченного льда (30 мл) и гидроксида аммония (30 мл). Полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат над MgSO<sub>4</sub> и выпаривают на роторном испарителе, получая 4,7-диметил-5-нитробензимидазол в виде темного рыжевато-коричневого твердого вещества.

5-Амино-4,7-диметилбензимидазол. В раствор 4,7-диметил-5-нитробензимидазола (1,17 г) в метаноле (150 мл) добавляют Pd/C (10%, 0,16 г) и формиат аммония (1,31 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем фильтруют на целите, твердую часть промывают метанолом. Фильтрат выпаривают на роторном испарителе и остаток распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают на роторном испарителе, получая 5-амино-4,7-диметилбензимидазол в виде пенообразного красноватого твердого вещества.

4,7-Диметил-5-бензимидазолизотиоцианат. В раствор ди-2-пиридилтионокарбоната (2,29 г) и 4-диметиламинопридина (0,03 г) в хлористом метиле (150 мл) по каплям добавляют в течение 30 мин раствор 5-амино-4,7-диметилбензимидазола (0,816 г) в метаноле (50 мл). Смесь перемешивают 3

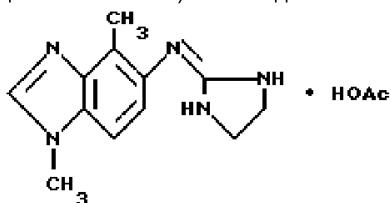
часа при комнатной температуре, затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании с градиентом 50-80% этилацетата в гексане, получая 4,7-диметил-5-бензимидазолилзотиоцианат в виде белого твердого вещества.

N-(4,7-Диметил-5-бензимидазолил)-N'-2-ам иноэтилтиокарбамид. Раствор 4,7-диметил-5-бензимидазолилзотиоцианата (0,59 г) в смеси хлористого метилена (50 мл) и метанола (5 мл) по каплям добавляют в течение 20 мин в раствор этилендиамина (1 мл) в хлористом метилена (150 мл). Смесь перемешивают 2 часа при комнатной температуре. Образованную суспензию фильтруют и твердую часть сушат в течение ночи в вакууме, получая N-(4,7-диметил-5-бензимидазолил)-N'-2-амино этилтиокарбамид в виде белого твердого вещества.

Сесквифумарат 4,7-диметил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола. Смесь M-(4,7-диметил-5-бензимидазолил)-N'-2-аминоэтилтиокарбамид а (0,77 г) и ацетата меди (II) (0,81 г) в метаноле (100 мл) перемешивают при 65-70 °C в течение 40 мин. Смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют NaHS • H<sub>2</sub>O и образованную смесь перемешивают 10 мин при комнатной температуре. Смесь подкисляют до pH 3 при помощи 1 N HCl и фильтруют на целите. В фильтрат добавляют 50%-ный раствор едкого натра для установления pH 9 и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток в виде сиропа разбавляют водой (20 мл) и лиофилизируют. Твердый остаток очищают флэш-хроматографией на короткой колонке силикагеля, элюируя сначала 10%-ным раствором метанола в хлороформе, содержащим 1% гидроксида аммония, затем 30%-ным раствором метанола в хлороформе, содержащим 1% гидроксида аммония. Фракции, содержащие продукт, собирают и выпаривают на роторном испарителе. Остаток разбавляют водой (5 мл) и лиофилизируют, получая 4,7-диметил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазол в виде желто-глянцевого твердого вещества. Фумаратную соль получают обработкой раствора 4,7-диметил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола в метаноле (20 мл) фумаровой кислоты (0,278 г). Смесь нагревают для достижения растворения, затем охлаждают до комнатной температуры. Осадок отделяют фильтрованием и перекристаллизуют два раза из смеси метанол/вода, получая сесквифумарат 4,7-диметил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола.

Пример 4

Синтез ацетата 1,4-диметил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола



2,4-Динитро-3-метилформанилид. В раствор 2,4-динитро-3-метиланилина (2 г) в муравьиной кислоте (99%, 10 мл), нагретый

до 55°C, по каплям добавляют уксусный ангидрид (2,5 мл) в течение 15 мин. Смесь перемешивают 1 час при 55°C, затем охлаждают до комнатной температуры и выпаривают на роторном испарителе. Остаток разбавляют этилацетатом (100 мл), промывают насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушат над сульфатом магния и выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией с применением в качестве элюента хлороформа, получая 2,4-динитро-3-метилформанилид в виде белого твердого вещества.

N, 3-Диметил-2,4-динитроанилин. В раствор 2,4-динитро-3-метилформанилида (1,15 г) в сухом тетрагидрофуране (40 мл) добавляют комплекс боран-диметилсульфид (1,21 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником 2 часа, затем охлаждают на ледяной бане, добавляют метанол (30 мл) и перемешивание проводят в течение 1 час при 0°C. Смесь подкисляют до pH 2 концентрированной HCl и кипятят с обратным холодильником 1 час, разбавляют метанолом (70 мл) и выпаривают в вакууме. Твердый остаток суспендируют в воде (150 мл) и для установления pH 12 добавляют концентрированный раствор NaOH. Смесь экстрагируют хлороформом, органический слой сушат над карбонатом калия и выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента 25%-ного раствора этилацетата в гексане, получая N,3-диметил-2,4-динитроанилин в виде оранжевого твердого вещества.

N, 3-Диметил-2,4-динитроформанилид. В раствор N,3-диметил-2,4-динитроанилина (0,45 г) в смеси муравьиной кислоты (99%, 10 мл) и хлороформа (4 мл), нагретый до 55°C, по каплям добавляют уксусный ангидрид (1 мл) в виде двух порций с интервалами 1 час. Смесь перемешивают 5 часов при 55°C, затем охлаждают до комнатной температуры, выливают в 1 N NaOH (50 мл) и устанавливают pH 12 добавлением концентрированного раствора NaOH. Смесь экстрагируют хлористым метиленом и органический слой сушат над сульфатом магния и выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией с применением хлороформа в качестве элюента, получая N,3-диметил-2,4-динитроформанилид в виде белого твердого вещества.

2,4-Диамино-N, 3-диметилформанилид. В раствор N,3-диметил-2,4-динитроформанилида (0,44 г) в смеси метанола (30 мл) и этилацетата (10 мл) добавляют палладий на угле (10%, 95 мг) и формиат аммония (0,93 г) и смесь 2 часа перемешивают при комнатной температуре. Смесь фильтруют на целите, твердую часть промывают метанолом и фильтрат выпаривают на роторном испарителе. Остаток распределяют между хлористым метиленом и водой. Водный слой экстрагируют 4 раза хлористым метиленом. Объединенные экстракты сушат над сульфатом магния и выпаривают на роторном испарителе, получая 2,4-диамино-N,3-диметилформанилид в виде

коричневого твердого вещества.

#### 5-Амино-1,4-диметилбензимидазол.

Суспензию

2,4-диамино-N,3-диметилформанилида (0,24 г) в 2 N HCl (10 мл) кипятят с обратным холодильником 1,5 часа. Смесь разбавляют водой (50 мл), для придания основности добавляют в нее 1 N NaOH и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом магния и выпаривают на роторном испарителе, получая 5-амино-1,4-диметилбензимидазол.

1,4-Диметил-5-бензимидазолилзотиоцианат. В раствор ди-2-пиридилтионокarbonата (494 мг) и 4-диметиламинопиридина (0,01 г) в хлористом метиле (40 мл) по каплям добавляют в течение 30 мин раствор 5-амино-1,4-диметилбензимидазола (176 мг) в хлористом метиле (20 мл). Смесь перемешивают 3 часа при комнатной температуре и затем испаряют на роторном испарителе. Остаток очищают

флэш-хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента 50%-ного раствора этилацетата в гексане, получая 1,4-диметил-5-бензимидазолилзотиоцианат в виде белого твердого вещества.

Ацетат

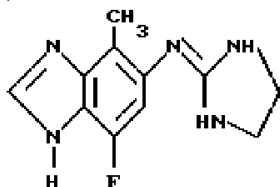
1,4-диметил-5-(2-имидазолиниламино) бензимидазола. Раствор

1,4-диметил-5-бензимидазолилзотиоцианата (210 мг) в хлористом метиле (40 мл) по каплям добавляют в течение 20 мин в раствор этилендиамина (0,35 мл) в хлористом метиле (100 мл). Смесь перемешивают 1 час при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток растворяют в метаноле (70 мл), добавляют ацетат ртути (II) (395 мг) и смесь перемешивают 2 часа при комнатной температуре. Полученную черную суспензию фильтруют на целите, твердую часть промывают метанолом. Фильтрат выпаривают на роторном испарителе и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 10%-ным раствором метанола в хлороформе, содержащим 0,1% гидроксида аммония. Фракции, содержащие продукт, объединяют и выпаривают на роторном испарителе, получая ацетат 1,4-диметил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола.

Пример 5

Синтез

7-фтор-4-метил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола



2,3-Динитро-4-фтортолуол. Дымящую серную кислоту (180 мл) по каплям добавляют к 4-фтор-2-нитротолуолу (50,21 г) в атмосфере аргона. Внутреннюю температуру смеси поддерживают при 0-5°C при помощи бани со льдом и хлористым натрием. Предварительно полученную (на ледяной бане) смесь дымящей азотной кислоты (30 мл) и дымящей серной кислоты (90 мл) по каплям добавляют к предыдущему раствору в течение трех часов. Реакционную смесь затем выдерживают для нагревания до комнатной

температуры. После перемешивания два часа при комнатной температуре смесь медленно выливают в лед и продукты экстрагируют хлористым метилом (4 x 500 мл). Объединенные экстракты сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании 5%-ным раствором этилацетата в гексане, получая 2,3-динитро-4-фтортолуол в виде бледно-желтого твердого вещества.

4-Фтор-7-метилбензимидазол. Суспензию 2,3-диметил-4-фтортолуола (1 г), железного порошка (1,95 г) и палладия на угле (10%, 150 мг) в муравьиной кислоте кипятят с обратным холодильником 2,5 часа. Полученную смесь фильтруют на целите, твердую часть промывают метанолом. Фильтрат выпаривают на роторном испарителе и остаток распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают на роторном испарителе, получая 4-фтор-7-метилбензимидазол в виде небелого твердого вещества.

7-Фтор-4-метил-5-нитробензимидазол. В холодный (баня со льдом) раствор 4-фтор-7-метилбензимидазола (734 мг) в концентрированной серной кислоте (10 мл) по каплям добавляют концентрированную азотную кислоту (0,22 мл) в течение 1 часа. Смесь перемешивают еще 15 мин на бане со льдом и затем выливают в смесь дробленого льда (20 мл) и гидроксида аммония (20 мл). Образованную смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают на роторном испарителе, получая 7-фтор-4-метил-5-нитробензимидазол в виде бледно-желтого твердого вещества.

1-трет-Бутоксикарбонил-7-фтор-4-метил-5-нитробензимидазол.

Суспензию

7-фтор-4-метил-5-нитробензимидазола (0,556 г), ди-трет-бутилдикарбоната (0,870 г), триэтиламина (0,475 мл) и 4-диметиламинопиридина (0,01 г) в этилацетате (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривают на роторном испарителе и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании 10%-ным этилацетатом в гексане, получая 1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-4-метил-5-нитробензимидазол в виде небелого твердого вещества.

5-Амино-1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-4-метилбензимидазол. В раствор 1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-4-метил-5-нитробензимидазола (0,776 г) в смеси метанола (100 мл) и этилацетата (50 мл) добавляют палладий на угле (10%, 0,1 г) и формиат аммония (0,663 г). Смесь перемешивают 5 часов при комнатной температуре, затем фильтруют на целите, твердую часть промывают метанолом. Фильтрат выпаривают на роторном испарителе и остаток распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании 25%-ным этилацетатом в гексане, получая 5-амино-1-



трет-бутоксикарбонил-7-фтор-4-метилбензимидазол в виде желтого масла.

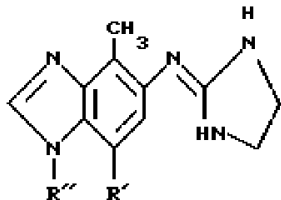
1-трет-Бутоксикарбонил-7-фтор-4-метил-5-бензимидазолилотиоцианат. К раствору ди-2-пириллиотионокарбоната (0,393 мг) и 4-диметиламинопиридина (0,01 г) в хлористом метиле (100 мл) по каплям добавляют в течение 30 мин раствор 5-амино-1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-4-метилбензимидазола (0,409 г) в хлористом метиле (70 мл). Смесь перемешивают 3 часа при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле при элюировании 10%-ным этилацетатом в гексане, получая 1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-4-метил-5-бензимидазолилотиоцианат в виде белого твердого вещества.

N-(1-трет-Бутоксикарбонил-7-фтор-4-метил-5-бензимидазолил)-N'-2-аминоэтилтиокарбамид. Раствор 1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-4-метил-5-бензимидазолилотиоцианата (0,42 г) в хлористом метиле (50 мл) по каплям добавляют в течение 15 мин к раствору 1,2-этилендиамина (0,45 мл) в хлористом метиле (100 мл). Смесь перемешивают 10 мин при комнатной температуре, затем выпаривают в вакууме. Остаток растирают в течение 30 мин с диэтиловым эфиром (100 мл). Полученную белую суспензию фильтруют и твердую часть сушат в вакууме в течение ночи.

7-Фтор-4-метил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазол. Смесь N-(1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-4-метил-5-бензимидазолил)-N'-2-аминоэтилтиокарбамид (0,5 г) и ацетата ртути (0,52 г) в метаноле (150 мл) перемешивают 1 час при комнатной температуре. Полученную черную смесь фильтруют на целите и твердую часть промывают водой. Фильтрат выпаривают на роторном испарителе и остаток фильтруют через короткую колонку силикагеля, элюируя 25%-ным раствором метанола в хлороформе, содержащим 1% гидроксида аммония. Фракции, содержащие продукт, выпаривают на роторном испарителе, остаток разбавляют водой (15 мл), фильтруют через стекло и лиофилизируют, получая 7-фтор-4-метил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазол в виде бледно-желтого твердого вещества.

2. Дополнительные примеры получения соединений.

Далее приведены примеры получения пяти соединений (см. табл. 2), имеющих общую формулу



Кроме того, приведены примеры получения семи соединений (см. табл. 3).

Пример 6. Дигидробромидная соль 5-(2-имидазолиниламино)-4-метилбензимидазола

Смесь 2,89 г N-(1-трет-бутоксикарбонил-4-метил-5-бензимидазолил)-N'-2-аминоэтилтиокарбамид (8,27 ммоль) и 3,32 г ацетата ртути в смеси 200 мл

метанола и 100 мл хлороформа при комнатной температуре перемешивают 2 ч. Полученную черную смесь фильтруют через целит и фильтрат выпаривают на роторном испарителе. Остаток очищают методом флэш-хроматографии на коротком слое силикагеля, элюируя смесь 10% метанола в хлороформе, содержащей 1% гидроксида аммония. Собирают фракции, содержащие продукт, и после выпаривания на роторном испарителе получают 2,46 г (94%) 5-(2-имидазолиниламино)-4-метилбензимидазола в виде белого твердого вещества. Это твердое вещество растворяют в 50 мл ледяной уксусной кислоты и добавляют 6 мл 30%-го раствора бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. Смесь перемешивают при комнатной температуре и наблюдают выделение газа. По окончании выделения газа (около 1 часа) остаток фильтруют и промывают эфиром. Твердое вещество подвергают перекристаллизации из смеси метанола и эфира и сушат в вакууме, получая 1,77 г (57%) дигидробромидной кислой соли 5-(2-имид-азолиниламино)-4-метилбензимидазола в виде светло-розового твердого вещества с температурой плавления (Т.пл.) 323-326°C (разлагается).

Спектр протонного магнитного резонанса (ПМР) (300 МГц, дейтеродиметилсульфоксид)  $\delta$ , м.д.: 10,35 (синглет, 1H) 9,74 (синглет, 1H) 8,19 (синглет, 2H) 7,75 (дублет, 1H, J ~ 8,8 Гц) 7,45 (дублет, 1H, J ~ 8,8 Гц) 3,66 (синглет, 4H) 2,50 (с, 3H) 1,80-2,85 (м, 12H).

Спектр Ядерного магнитного резонанса (ЯМР  $^{13}\text{C}$ ) (дейтеродиметилсульфоксид)  $\delta$ : 158,60 141,60 131,16 131,10 129,67 125,60 122,66 112,56 42,63 12,48.

Масс-спектр (Cl/CH<sub>4</sub>), m/z 214 (M + H)<sup>+</sup>

Элементный анализ:

Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>•2HBr, %: C 35,04; H 4,01; N 18,57

Найдено: C 34,88; H 4,04; N 18,39.

Пример 7. Дигидробромидная соль 4-этил-5-(2-

имидазолиниламино)-бензимидазола

К раствору уксуснокислой соли 4-этил-5-(2-имидазолиниламино)-бензимидазола 5,1 г (17,6 ммоль) в 50 мл метанола добавляют 8,8 мл 30%-го раствора бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 минут, затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток растворяют в 10 мл метанола, добавляют 50 мл толуола и смесь выпаривают на роторном испарителе досуха, затем сушат в вакууме в течение ночи. Твердое вещество растворяют в 200 мл метанола и обрабатывают активированным углем, затем фильтруют и выпаривают на роторном испарителе. Остаток суспендируют в 50 мл этанола, перемешивают 5 минут и фильтруют. Твердое вещество перекристаллизируют из смеси этанола и эфира, получая 2,18 г дигидробромидной кислой соли 4-этил-5-(2-имидазолиниламино)-бензимидазола в виде белого кристаллического твердого вещества с Т.пл. 263°C (разлагается).

Спектр ПМР (300 МГц, дейтерометанол)  $\delta$ , м.д.: 9,57 (синглет, 1H) 7,80 (дублет, 1H, J ~ 8,79 Гц) 7,58

(дублет, 1H, J ~ 8,79 Гц) 4,89 (шир. сиглет, 5H) 3,80 (синглет, 4H) 3,05 (квартет, 2H, J ~ 7,69 Гц) 1,31 (триплет, 3H, J ~ 7,69 Гц).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ (дейтерохлороформ)  $\delta$  : 161,17 142,59 132,25 131,94 131,91 131,02 128,40 114,41 44,32 21,31 14,66.

Масс-спектр (Cl/CH<sub>4</sub>), m/z 230 (M + H)<sup>+</sup>

Элементный анализ:

Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>•2HBr, %: C 36,85; H 4,38; N 17,91

Найдено: C 36,83; H 4,34; N 17,79.

Пример 8. Полуторная соль фумаровой кислоты

4,7-диметил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола

Раствор

4,7-диметил-5-изотиоцианатобензимидазола (0,59 г, 2,9 ммоль) в смеси 5 мл метанола и 50 мл хлористого метилена по каплям добавляют в течение 20 минут к 1 мл (14,5 ммоль) 1,2-этилендиамин в растворе 150 мл хлористого метилена. Смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч. Полненную суспензию фильтруют, и твердое вещество сушат в вакууме в течение ночи. Затем твердое вещество растворяют в 100 мл метанола и добавляют 0,81 г (4,06 ммоль) ацетата меди. Смесь перемешивают при 65-70°C в течение 40 минут. Смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют гидрат кислого сульфата натрия (NaHS•H<sub>2</sub>O), и полученную смесь перемешивают 10 минут при комнатной температуре. Смесь подкисляют 1 н. соляной кислотой до pH 3 и фильтруют через целит. Фильтрат подщелачивают 50%-ным раствором гидроксида натрия до pH 9 и выпаривают на ротормном испарителе. Сиропообразный остаток очищают методом флэш-хроматографии на коротком слое силикагеля, элюируя сначала смесью 10% метанола в хлороформе, содержащей 1% гидроксида аммония. Собирают фракции, содержащие продукт, и выпаривают на ротормном испарителе. Остаток разбавляют 5 мл воды и подвергают лиофильной сушке, получая стекловидное желтое твердое вещество. Это вещество растворяют в 20 мл метанола и обрабатывают 278 мг фумаровой кислоты. Смесь нагревают, чтобы достигнуть растворения, затем охлаждают до комнатной температуры. Осадок фильтруют и перекристаллизируют 2 раза из смеси метанола и воды, получая 115 мг полуторной соли фумаровой кислоты

4,7-диметил-5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола с Т.пл. 246-247°C (разлагается).

Спектр ПМР (300 МГц, в дейтерометаноле+трифтордейтероуксусной кислоте)  $\delta$ , м. д. : 9,51 (синглет, 1H) 7,33 (синглет, 1H) 6,74 (синглет, фумаровая кислота) 5,24 (шир. синглет, 6H) 3,77 (синглет, 4H) 2,63 (с, 3H) 2,53 (с, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (в дейтерометаноле+трифтордейтероуксусной кислоте)  $\delta$ : 168,08 (фумаровая кислота) 141,99 135,17 134,51 (фумаровая кислота) 132,94 132,58 131,29 127,70 125,17 121,52 44,27 16,30 12,06.

Масс-спектр (Cl/CH<sub>4</sub>), m/z 230 (M + H)<sup>+</sup>

Элементный анализ:

Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>•1,5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>•0,5H<sub>2</sub>O, %: C 52,42; H

5,38; N 16,98

Найдено: C 52,20; H 5,36; N 17,00.

Пример 9. Уксуснокислая соль

1,4-диметил-5-(2-имидазолиниламино)-бензимидазола

Раствор

1,4-диметил-5-изотиоцианатобензимидазола (210 мг, 1,03 ммоль) в 40 мл хлористого метилена по каплям добавляют в течение 15 минут к 0,35 мл (5,16 ммоль) 1,2-этилендиамин в растворе 100 мл хлористого метилена. Смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч и затем выпаривают на ротормном испарителе. Остаток растворяют в 70 мл метанола, добавляют 395 мг (1,24 ммоль) ацетата ртути, и смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Полученную черную смесь фильтруют через целит, промывая твердые вещества метанолом. Фильтрат выпаривают на ротормном испарителе, и остаток очищают методом флэш-хроматографии на короткой прокладке силикагеля, элюируемой сначала смесью 10% метанола в хлороформе, содержащей 1% гидроксида аммония. Собирают фракции, содержащие продукт, и выпаривают на ротормном испарителе, получая стекловидное твердое вещество. Это вещество перекристаллизируют из смеси метанола и эфира и сушат в вакууме, получая соль следующего состава: 1,4-диметил-5-(2-имидазолиниламино)-бензимидазол/уксусная кислота/вода 1/0,75/0,5.

Спектр ПМР (300 МГц, в дейтеродиметилсульфоксиде)  $\delta$ , м. д. : 8,11 (синглет, 1H) 7,4 (дублет, 1H, J ~ 8,8 Гц) 6,98 (дублет, 1H, J ~ 8,8 Гц) 3,77 (синглет, 3H) 3,48 (синглет, 4H) 2,35 (с, 3H) 1,66 (уксусная кислота).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (300 МГц в дейтерометаноле)  $\delta$ : 180,31 (уксусная кислота) 161,62 146,22 143,92 135,08 129,36 128,13 123,73 109,55 44,19 31,62 24,25 24,19 (уксусная кислота) 12,18.

Масс-спектр (Cl/CH<sub>4</sub>+NH<sub>4</sub>), m/z 230 (M + H)<sup>+</sup>

Элементный анализ:

Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>•0,75C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•0,5H<sub>2</sub>O, %: C 57,23; H 6,76; N 24,72

Найдено: C 57,10; H 6,63; N 24,77.

Пример 10. Дигидробромидная соль 5-(2-имидазолиниламино)-7-фтор-4-метилбензимидазола

Раствор 420 мг

1-трет-бутоксикарбонил-7-фтор-5-изотиоцианато-4-метил-бензимидазола (1,36 ммоль) в 50 мл хлористого метилена по каплям добавляют в течение 15 минут к 0,45 мл (6,83 ммоль) 1,2-этилендиамин в растворе 100 мл хлористого метилена. Смесь перемешивают 10 минут при комнатной температуре. К суспензии добавляют 100 мл эфира, и смесь перемешивают 10 минут при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывают и сушат в вакууме. Затем его растворяют в 150 мл метанола, добавляют 522 мг (1,64 ммоль) ацетата ртути, и смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Полученную черную смесь фильтруют через целит, промывая твердые вещества метанолом, и фильтрат выпаривают на ротормном испарителе. Остаток очищают методом флэш-хроматографии на коротком

слое силикагеля, элюируя смесью 25% метанола в этилацетате, содержащей 1% гидроксида аммония. Собирают фракции, содержащие продукт, и выпаривают на роторном испарителе. Остаток растворяют в 15 мл воды, фильтруют через слой стекловолокну и подвергают лиофильной сушке, получая светло-желтое твердое вещество (404 мг). Это вещество растворяют в 30 мл метанола и добавляют 0,6 мл 30%-го раствора бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. Смесью выпаривают на роторном испарителе. Остаток растирают 30 минут с 50 мл эфира. Эфир декантируют, и остаток растирают со свежими порциями эфира (2 раза). Твердое вещество подвергают перекристаллизации из смеси этанола и эфира и сушат в вакууме, получая 220 мг (40%) дигидробромидной соли 7-фтор-5-(2-имидазолиниламино)-4-метилбензидазола в виде белого твердого вещества с Т.пл. 255-260°C (разлагается).

Спектр ПМР (300 МГц, дейтеродиметилсульфоксид)  $\delta$ , м.д.: 10,24 (синглет, 1H) 9,16 (синглет, 1H) 8,13 (синглет, 2H) 7,26 (дублет, 1H,  $J_{HF} \sim 10,6$  Гц) 3,59 (синглет, 4H) 2,37 (с, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (дейтеродиметилсульфоксид)  $\delta$ : 158,79 147,83 (дублет,  $J_{CF} \sim 249$  Гц) 147,83 (дублет,  $J_{CF} \sim 249$  Гц) 143,04 134,87 (дублет,  $J_{CF}=6,1$  Гц) 130,45 (дублет,  $J_{CF}=8,5$  Гц) 121,79 (дублет,  $J_{CF}=18,3$  Гц) 118,66 (дублет,  $J_{CF}=4,9$  Гц) 110,45 (дублет,  $J_{CF}=18,3$  Гц) 42,64 12,19.

Масс-спектр (Cl/CH<sub>4</sub>+NH<sub>4</sub>), m/z 234 (M + H) +

Элементный анализ:

Вычислено для

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>F•2NBH<sub>3</sub>•0,6H<sub>2</sub>O, %: C 32,55; N 3,77; N 17,25

Найдено: C 32,30; N 3,71; N 17,36.

Пример 11. Дигидробромидная соль 5-(2-имидазолиниламино)-4-н-пропилбензидазола

В круглодонную колбу на 100 мл в атмосфере азота добавляют 20 мл хлористого метилена, 547 мг 1-трет-бутоксикарбонил-5-изотиоцианато-4-н-пропилбензидазола (1,7 ммоль) и 511 мг (8,5 ммоль) 1,2-этилендиамина. Смесью перемешивают 30 минут при комнатной температуре, затем концентрируют в вакууме, получая белый остаток. Этот остаток очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируют смесью 50:50 метанола и хлористого метилена, получая 430 мг белого твердого вещества. К этому веществу добавляют 20 мл абсолютного этанола и 546 мг (1,72 ммоль) ацетата ртути. Полученную черную реакционную смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре, фильтруют через слой целита и концентрируют в вакууме, получая желтое масло. Затем этот остаток растворяют в метаноле и добавляют избыток (2 мл 30%-го раствора) бромистого водорода в уксусной кислоте. Образовавшуюся смесь концентрируют в вакууме, получая светло-коричневое твердое вещество, которое перекристаллизируют из смеси метанола и диэтилового эфира, получая 233 мг (57%) дигидробромидной

кислой соли 5-(2-имидазолиниламино)-4-н-пропилбензидазола в виде белого твердого вещества с Т.пл. выше 275°C (разлагается).

Спектр ПМР (300 МГц, дейтерометанол)  $\delta$ , м.д.: 9,57 (синглет, 1H) 7,79 (дублет, 1H,  $J \sim 8,5$  Гц) 7,57 (дублет, 1H,  $J \sim 8,5$  Гц) 3,78 (синглет, 4H) 2,98 (дд, 2H,  $J = 6,3$  и 2,0 Гц) 1,67 (мультиплет, 2H) 1,03 (триплет, 3H,  $J = 7,3$  Гц).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (дейтерометанол)  $\delta$ : 141,14 132,45 131,67 130,32 128,03 126,86 113,04 42,91 28,44 22,80 12,80.

Масс-спектр (Cl/NH<sub>3</sub>, CH<sub>4</sub>), m/z 244 (M + H) +

Элементный анализ:

Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>Br<sub>2</sub>, %: C 38,54; N 4,73; N 17,29

Найдено: C 38,33; N 4,87; N 17,29.

Пример 12. Полуторная соль уксусной кислоты

7-бром-5-(2-имидазолиниламино)-4-метилбензидазола

К раствору этилендиамина (1,3 мл, 19,5 ммоль) в метилхлориде (5 мл) медленно добавляют суспензию 1,16 г (4,34 ммоль) 7-бром-5-изоцианато-4-метилбензидазола в 20 мл смеси 2:1 хлористого метилена и метанола. После перемешивания 3 ч при комнатной температуре смесь выпаривают на роторном испарителе. Полученное твердое вещество растворяют в 30 мл метанола, добавляют 1,384 г (4,34 ммоль) ацетата ртути, и смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Эту смесь фильтруют через целит/силикагель, промывают смесью (4:1) метанола и этилацетата, и фильтрат выпаривают на роторном испарителе. Остаток растворяют в метаноле и отфильтровывают. Фильтрат выпаривают на роторном испарителе и остаток перекристаллизируют из метанола, получая 0,5 г (выход 40%) полуторной соли уксусной кислоты 7-бром-5-(2-имидазолиниламино)-4-метилбензидазола в виде беловатого твердого вещества с Т. пл. 238-242°C.

Спектр ПМР (300 МГц, дейтерометанол)  $\delta$ , м.д.: 8,31 (синглет, 1H) 7,39 (синглет, 1H) 3,74 (синглет, 4H) 2,47 (с, 3H) 1,89 (синглет, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (дейтерометанол)  $\delta$ : 181,44 161,75 144,94 138,57 130,69 126,38 124,40 107,31 44,58 24,43 12,75.

Масс-спектр (ESI), m/z 2934 (M + H)<sup>+</sup>

Элементный анализ:

Вычислено для

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>Br•1,5CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H•0,5SiO<sub>2</sub>, %: C 41,49; N 4,47; N 17,28

Найдено: C 41,16; N 4,44; N 17,54.

Пример 13. Уксуснокислая соль 4-хлор-6-(2-

имидазолиниламино)-7-метилбензидазола

К смеси 0,75 мл (11,17 ммоль) 1,2-этилендиамина в растворе 50 мл хлористого метилена добавляют суспензию 0,5 г (2,23 ммоль) 4-хлор-6-изотиоцианато-7-метилбензидазола в 50 мл этилацетата. Смесью перемешивают 2 ч при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток суспендируют в 50 мл метанола, добавляют 850 мг (2,68 ммоль) ацетата ртути, и смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь фильтруют через целит, промывая твердое вещество

Спектр ПМР (300 МГц, дейтерометанол)  $\delta$ , м.д.: 8,31 (синглет, 1H) 7,39 (синглет, 1H) 3,74 (синглет, 4H) 2,47 (с, 3H) 1,89 (синглет, 3H).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (дейтерометанол)  $\delta$ : 181,44 161,75 144,94 138,57 130,69 126,38 124,40 107,31 44,58 24,43 12,75.

Масс-спектр (ESI), m/z 2934 (M + H)<sup>+</sup>

Элементный анализ:

Вычислено для

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>Br•1,5CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H•0,5SiO<sub>2</sub>, %: C 41,49; N 4,47; N 17,28

Найдено: C 41,16; N 4,44; N 17,54.

Пример 13. Уксуснокислая соль 4-хлор-6-(2-

имидазолиниламино)-7-метилбензидазола

К смеси 0,75 мл (11,17 ммоль) 1,2-этилендиамина в растворе 50 мл хлористого метилена добавляют суспензию 0,5 г (2,23 ммоль) 4-хлор-6-изотиоцианато-7-метилбензидазола в 50 мл этилацетата. Смесью перемешивают 2 ч при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток суспендируют в 50 мл метанола, добавляют 850 мг (2,68 ммоль) ацетата ртути, и смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь фильтруют через целит, промывая твердое вещество

метанолом. Фильтрат выпаривают на роторном испарителе, и остаток очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируют смесью (80:20:5) этилацетат:метанол:гидроксид аммония, получая белое твердое вещество. Это вещество растворяют в метаноле (20 мл) и обрабатывают 1 мл ледяной уксусной кислоты. Смесью перемешивают 10 минут при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Твердый остаток перекристаллизируют из смеси метанола и эфира, получая уксуснокислую соль 4-хлор-6-(2-имидазолиниламино)-7-метилбензимидазола в виде белого порошка (355 мг, 74%) с Т.пл. 241-242°C (разл.).

Спектр ПМР (300 МГц, в дейтеродиметилсульфоксиде)  $\delta$ , м. д.: 8,27 (синглет, 1H) 7,01 (синглет, 1H) 3,51 (синглет, 4H) 2,35 (синглет, 3H) 1,79 (с, 3H).

Масс-спектр (APCI), m/z 250 (M + H).

Элементный анализ:

Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl, %: C 50,40; H 5,20; N 22,60

Найдено: C 50,34; H 5,18; N 22,73.

Пример 14. Уксуснокислая соль 7-циано-4-диметил-5-(2-имидазолиниламино)-бензимидазола

В круглодонную колбу на 500 мл добавляют 150 мл метанола и 310 мг N-5-(7-циано-4-метилбензимидазол)-N'-2-аминоэтилтиомочевины (1,1 ммоль). Эту смесь слегка нагревают феном, чтобы получить гомогенную смесь. К этой смеси добавляют 390 мг (1,2 ммоль) ацетата ртути. Полученную смесь перемешивают 4 ч при комнатной температуре, затем фильтруют через целит и концентрируют, получая белую пену. Этот остаток растворяют в метаноле и добавляют избыток уксусной кислоты, чтобы облегчить полное образование соли этого продукта. Образовавшуюся смесь концентрируют выпариванием на роторном испарителе, и остаток перекристаллизируют из смеси метанола и диэтилового эфира, получая 190 мг (59%) уксуснокислой соли 7-циано-4-диметил-5-(2-имидазолиниламино)-бензимидазола в виде белого кристаллического вещества с Т.пл. 261-262°C.

Спектр ПМР (300 МГц, тяжелая вода)  $\delta$ , м.д.: 8,4 (синглет, 1H) 7,7 (синглет, 1H) 3,8 (синглет, 4H) 2,6 (с, 3H) 1,9 (с, 3H).

Масс-спектр (CI/NH<sub>3</sub>, CH<sub>4</sub>), m/z 241 (M + H).

Элементный анализ:

Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>•1/4H<sub>2</sub>O, %: C 55,16; H 5,46; N 27,57

Найдено: C 54,76; H 5,33; N 27,82.

Пример 15. Соль трифторуксусной кислоты и 4-хлор-3,7-диметил-6-(2-имидазолиниламино)-бензимидазола

К раствору 0,36 мл (5,47 ммоль) 1,2-этилендиамина в 30 мл хлористого метилена добавляют раствор 4-хлор-3,7-диметил-6-изотиоцианатобензимидазола (260 мг, 1,09 ммоль) в 20 мл хлористого метилена. Смесью перемешивают 2 ч при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток растворяют (при нагревании) в 100 мл метанола и добавляют 420 мг (1,31 ммоль) ацетата ртути. Смесью перемешивают 2 ч при комнатной температуре, затем фильтруют через целит, промывая твердое вещество

метанолом. Фильтрат выпаривают на роторном испарителе, и остаток очищают методом препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка C18, скорость потока 60 мл/мин, градиент растворителя: 0,1 % трифторуксусной кислоты в смеси вода/ацетонитрил, начиная с 99/1 и доходя до 0/100 через 30 минут). Получают 0,25 г (42%) (2,4)трифторацетата 4-хлор-3,7-диметил-6-(2-имидазолиниламино)-бензимидазола в виде белого порошка.

Спектр ПМР (300 МГц, в дейтеродиметилсульфоксиде)  $\delta$ , м. д.: 10,11 (синглет, 1H) 8,33 (синглет, 1H) 8,15 (синглет, 1H) 7,24 (синглет, 1H) 4,10 (синглет, 3H) 3,64 (синглет, 4H) 2,42 (с, 3H).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (300 МГц, в дейтеродиметилсульфоксиде)  $\delta$ : 158,26 145,06 140,43 128,01 124,13 122,96 116,95 114,04 41,55 32,64 9,12

Масс-спектр (APCI), m/z 264 (M + H).

Элементный анализ:

Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>Cl•2,4C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, %: C 37,55; H 3,07; N 13,03

Найдено: C 37,24; H 3,12; N 13,41.

Пример 16. Моногидрат трифторацетата 4-этил-5-(2-имидазолиниламино)-7-метилбензимидазола

К смеси 0,65 мл (9,66 ммоль) 1,2-этилендиамина в 50 мл хлористого метилена добавляют суспензию

4-этил-5-изотиоцианато-7-метилбензимидазола (420 мг, 1,93 ммоль) в 50 мл хлористого метилена. Смесью перемешивают 1 ч при комнатной температуре и затем выпаривают на роторном испарителе. Остаток разбавляют 100 мл метанола и добавляют 740 мг (2,32 ммоль) ацетата ртути. Смесью перемешивают 2 ч при комнатной температуре, затем фильтруют через целит, промывая твердое вещество метанолом. Фильтрат выпаривают на роторном испарителе, и остаток очищают методом препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (колонка C18, скорость потока 45 мл/мин, градиент растворителя: 0,1 % трифторуксусной кислоты в воде/ацетонитрил, начиная с 95/5 и доходя до 0/100 через 45 минут). Получают 0,60 г (58%) моногидрата (2,4)трифторацетата 4-этил-5-(2-имидазолиниламино)-7-метилбензимидазола в виде белого порошка.

Спектр ПМР (300 МГц, в дейтеродиметилсульфоксиде)  $\delta$ , м. д.: 10,41 (синглет, 1H) 9,31 (синглет, 1H) 8,24 (синглет, 2H) 7,18 (синглет, 1H) 3,64 (синглет, 4H) 2,88 (квартет, 2H, J=7,5 Гц) 2,55 (с, 3H) 1,55 (триплет, 3H, J=7,5 Гц).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (в дейтеродиметилсульфоксиде)  $\delta$ : 160,09 159,71 (квартет, J<sub>CF</sub>=34 Гц) 142,21 131,66 131,33 130,86 126,65 126,54 123,94 117,10 (квартет, J<sub>CF</sub>=293 Гц) 43,38 20,14 16,67 14,91.

Масс-спектр (APCI), m/z 244 (2M + H)<sup>+</sup>

Элементный анализ:

Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>•2,4C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O, %: C 39,96; H 4,03; N 13,09

Найдено: C 39,80; H 3,90; N 13,06.

Пример 17. Моногидрат диацетата 4-этил-7-фтор-5-(2-имидазолиниламино)-бензимидазола

В круглодонную колбу на 25 мл добавляют 5 мл метанола, 38 мг

N-(4-этил-7-фторбензимидазолил)-N'-2-аминоэтилтиомочевины (0,14 ммоль) и 45 мг (0,14 ммоль) ацетата ртути. Полученную смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, получая черную гетерогенную смесь. Эту смесь фильтруют через целит, промывая твердое вещество метанолом. Фильтрат концентрируют выпариванием на роторном испарителе, и остаток очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле, элюируемым смесью (70:30:0,5) хлористый метилен:метанол:гидроксид аммония, получая прозрачное масло. Это вещество растворяют в метаноле (10 мл) и обрабатывают 0,25 мл ледяной уксусной кислоты. Концентрируют выпариванием на роторном испарителе, растворяют остаток в воде с последующей сушкой лиофилизацией. Получают 23 мг моногидрата диацетата 4-этил-7-фтор-5-(2-имидазолиниламино)-бензимидазола в виде белого твердого вещества с Т.пл. 154-156°C.

Спектр ПМР (300 МГц, дейтерометанол)  $\delta$ , м.д.: 8,27 (синглет, 1H) 6,95 (дублет, 1H,  $J_{HF}$  = 10,6 Гц) 3,72 (синглет, 1H) 2,92 (квартет, 2H,  $J$  ~ 7,5 Гц) 1,96 (синглет, 6H) 1,22 (триплет, 3H,  $J$  = 7,5 Гц).

Спектр ЯМР  $^{13}C$  (дейтерометанол)  $\delta$ : 154,0 146,1 141,5 138,8 130,0 124,0 120,3 107,0 42,73 19,62 13,31.

Элементный анализ:

Вычислено для  $C_{16}H_{22}N_5O_4F$  • 1,5H<sub>2</sub>O, %: C 48,73; H 5,39; N 17,76

Найдено: C 48,31; H 5,33; N 18,37.

2). Данные, подтверждающие эффективность веществ в качестве агентов против заложенности носа

В табл. 4 величина D40 СНП (сопротивление носовой полости у морской свинки) является мерой эффективности вещества против заложенности носа. Она представляет собой дозу, необходимую для достижения 40%-ного снижения сопротивления носовой полости. Таким образом, чем меньше эта величина, тем больше эффективность вещества. С целью сравнения заявители включили данные эффективности (для выбранной модели СНП) для псевдоэфедрина и фенилпропаноламина - двух широко используемых пероральных агентов против заложенности носа.

3). Данные, подтверждающие пригодность веществ при других симптомах, когда нарушения модулированы альфа-2-адренорецепторами (астма, диарея)

В табл. 5 указаны величины сродства к связыванию и ответа агониста при альфа-2-адренорецепторе. При испытании на связывание в качестве источника альфа-2-адренорецептора использовали носовые раковины свинки. Приведенные величины  $K_i$  представляют собой количество вещества, которое необходимо для замещения 50% известного радиолиганда (растертого раволесцина или RX-821002). Для оценки ответа агониста измеряли способность веществ ингибировать сокращения нижней части кишечника морской свинки, вызванные электрически. Величина EC50 представляет собой концентрацию, необходимую для обеспечения 50% от максимального отклика.

4). Данные, подтверждающие периферическую селективность веществ

В табл.6 величина D50 (испытание двигательной активности мышей) является мерой активности ЦНС. Величина D50 равна дозе, которая дает 50% снижение двигательной активности мышей. Величина ЦНС T1 указывает на разделение между кривой доза-отклик для конкретного эффекта (в данном случае СНП) и кривой доза-отклик ЦНС. Величина T1 выражается как отношение ЦНС D50/СНП D40. Таким образом, чем выше эта величина, тем больше разделение между кривыми доза-отклик и тем меньше передаваемые центрально побочные эффекты при терапевтической дозе. Для сравнения приведены данные для клонидина. Клонидин является клинически применяемым альфа-2-агонистом (используется при лечении гипертонии), который, как известно, оказывает успокаивающее действие на 50% пациентов при терапевтической дозе.

Другим объектом изобретения являются композиции, которые содержат безопасное и эффективное количество соединения изобретения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель. Используемый в описании термин "безопасное и эффективное количество" обозначает количество соединения изобретения, достаточное для существенного индуцирования положительной модификации в состоянии, которое нужно лечить, но достаточно низкое для того, чтобы избежать серьезных побочных эффектов (при приемлемом соотношении польза/риск) в пределах объема тщательной медицинской оценки. Безопасное и эффективное количество соединения будет изменяться с возрастом и физическим состоянием пациента, которого следует лечить, тяжестью состояния, продолжительностью лечения, природой одновременной терапии, конкретным применяемым фармацевтически приемлемым носителем и подобными факторами в пределах знания и заключения лечащего врача.

Композиции изобретения предпочтительно содержат от около 0,0001% до около 99% по массе соединения изобретения, более предпочтительно от около 0,01% до около 90%, также предпочтительно от около 10% до около 50%, также предпочтительно от около 5% до около 10%, также предпочтительно от около 1% до около 5% и также предпочтительно от около 0,1% до около 1%.

Кроме соединения изобретения композиции изобретения содержат фармацевтически приемлемый носитель. Применяемый в описании термин "фармацевтически приемлемый носитель" обозначает один или несколько совместимых твердых или жидких наполнителей-разбавителей или капсулирующих веществ, которые пригодны для введения человеку или низшему животному. Применяемый в описании термин "совместимый" обозначает, что компоненты композиции способны смешиваться с соединением изобретения и друг с другом таким образом, чтобы не было взаимодействия, которое могло бы существенно снизить фармацевтическую активность композиции при обычном применении. Фармацевтически приемлемые носители должны, конечно, быть достаточно

чистыми и достаточно мало токсичными, чтобы их можно было вводить человеку или низшему животному, которых нужно лечить.

Некоторыми примерами веществ, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями или компонентами их, являются сахара, например лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, например кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, например натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; твердые смазывающие вещества, например стеариновая кислота и стеаринат магния; сульфат кальция; растительные масла, например арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и какао-масло; полиолы, например пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтилен гликоль, альгиновая кислота; эмульгаторы, например Tween®; смачивающие средства, например лаурилсульфат натрия; красящие средства; корригенты; таблетирющие средства; стабилизаторы; антиокислители; консерванты; вода без пирогенов; изотонический солевой раствор и фосфатные буферные растворы.

Выбор фармацевтически приемлемого носителя, который применяют в сочетании с соединением изобретения, по существу определяется тем путем, которым это соединение должно быть введено.

Если соединение изобретения нужно инъектировать, предпочтительным фармацевтически приемлемым носителем является стерильный физиологический раствор с совместимым с кровью суспендирующим средством, pH которого установлен около 7,4.

Предпочтительный метод введения соединений изобретения пероральный. Предпочтительной унифицированной лекарственной формой поэтому являются таблетки, капсулы, лепешки, жевательные таблетки и т.д. Такие унифицированные лекарственные формы содержат безопасное и эффективное количество соединения изобретения, которое присутствует в количестве предпочтительно от около 0,01 мг до около 200 мг, более предпочтительно от около 0,1 мг до около 50 мг, еще более предпочтительно от около 0,5 мг до около 25 мг, также предпочтительно от около 1 мг до около 10 мг. Фармацевтически приемлемые носители, пригодные для получения унифицированных лекарственных форм для перорального введения, хорошо известны в данной области. Таблетки обычно содержат фармацевтически совместимые вспомогательные средства, например инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, маннит, лактозу и целлюлозу; связующие, например крахмал, желатин и сахарозу; дезинтегрирующие средства, например крахмал, альгиновую кислоту и кроскармелозу; смазывающие вещества, например стеарат магния, стеариновую кислоту и тальк. Для улучшения сыпучих характеристик порошкообразной смеси можно применять диоксид кремния. Для достижения требуемого внешнего вида можно добавлять красящие средства,

например красители FD&C. Подслащивающие вещества и корригенты, например аспартам, сахарин, ментол, перечная мята и фруктовые корригенты, являются пригодными вспомогательными средствами для жевательных таблеток. Капсулы обычно содержат один или несколько твердых разбавителей, описанных выше. Выбор компонентов носителя зависит от второстепенных факторов, подобных вкусу, цене и устойчивости при хранении, которые не являются критичными для целей изобретения, такой выбор легко может сделать специалист данной области.

Пероральные композиции включают также жидкие растворы, эмульсии, суспензии и т.д. Фармацевтически приемлемые носители, пригодные для получения таких композиций, хорошо известны в настоящей области. Такие жидкие пероральные композиции предпочтительно содержат от около 0,001% до около 5% соединения изобретения, более предпочтительно от около 0,01% до около 0,5%. Типичные компоненты носителей для сиропов, элексигов, эмульсий и суспензий включают этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, жидкую сахарозу, сорбит и воду. Применяемые для получения суспензии типичные суспендирующие средства включают метилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, Avicel® RC-591, трагакант и альгинат натрия; типичные смачивающие средства включают лецитин и полисорбат 80 и типичные консерванты включают метилпарабен и бензоат натрия. Пероральные жидкие композиции могут содержать также один или несколько компонентов, например подслащивающие вещества, корригенты и красящие вещества, описанные выше.

Другие композиции, пригодные для достижения системной доставки соединений изобретения в организм, включают подъязычные и буккальные лекарственные формы. Такие композиции обычно содержат одно или несколько растворимых веществ-наполнителей, например сахарозу, сорбит и маннит; связующие, например аравийскую камедь, микрокристаллическую целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Можно также включать компоненты, придающие сыпучесть, смазывающие вещества, окрашивающие средства, антиокислители и корригенты, описанные выше.

Предпочтительным способом введения соединений изобретения является местный способ введения в место, где желательна его активность; интраназальные дозированные введения для устранения назальной заложенности, лекарственные формы для ингаляционного введения при астме, глазные капли, гели и кремы для глазных нарушений и пероральные формы для желудочно-кишечных нарушений.

Предпочтительные композиции изобретения включают водные растворы, содержащие безопасное и эффективное количество соединения изобретения, предназначенные для местного интраназального введения. Такие композиции предпочтительно содержат от около 0,001% до около 5% соединения изобретения, более предпочтительно от около 0,01% до около 0,5%. Такие композиции обычно включают

безопасное и эффективное количество консервантов, например хлорида бензалкония и тимерозала; буферов, например фосфатных и ацетатных; агентов, регулирующих тоничность, например хлористого натрия; антиокислителей, например аскорбиновой кислоты; ароматизирующих средств и кислот и оснований для установления определенных значений pH этих водных композиций, если необходимо.

Предпочтительные композиции настоящего изобретения включают водные растворы, суспензии и сухие порошки, содержащие безопасное и эффективное количество соединения изобретения и предназначенные для распыления и местного ингаляционного введения. Такие композиции предпочтительно содержат от около 0,1% до около 50% соединения изобретения, более предпочтительно от около 1% до около 20%. Такие композиции обычно содержатся в контейнере с присоединенными средствами для распыления. Такие композиции обычно включают пропелленты (газ-носитель), например хлорфторуглероды 12/11 и 12/114; растворители, например воду, глицерин и этанол, стабилизаторы, например аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия; консерванты, например хлорид цетилпиридиния и хлорид бензалкония; средства, регулирующие тоничность, например хлористый натрий; и корригенты, например натриевое производное сахарина.

Предпочтительные композиции изобретения включают водные растворы, содержащие безопасное и эффективное количество соединения изобретения и предпочтительные для местного внутриглазного введения. Такие композиции предпочтительно содержат от около 0,0001% до около 5% соединения изобретения, более предпочтительно от около 0,01% до около 0,5%. Такие композиции обычно включают один или несколько консервантов, например хлорид бензалкония, тимерозал, ацетат фенилртути (II); наполнители, например полксамеры, модифицированные целлюлозы, повидон и очищенную воду; средства, регулирующие тоничность, например хлористый натрий, маннит и глицерин; буферы, например ацетатный, цитратный, фосфатный и боратный; антиокислители, например метасульфит натрия, бутилированный гидрокситолуол и ацетилцистеин; кислоты и основания, которые можно применять для установления pH этих готовых лекарственных форм, если это необходимо.

Предпочтительные композиции настоящего изобретения включают твердые формы, например таблетки и капсулы, и жидкости, например растворы, суспензии и эмульсии (предпочтительно в мягких желатиновых капсулах), содержащие безопасное и эффективное количество соединения изобретения и предназначенные для местного введения в желудочно-кишечный тракт пероральным путем. Такие композиции предпочтительно содержат от около 0,01 мг до около 100 мг на дозу, более предпочтительно от около 0,1 мг до около 5 мг на дозу. Такие композиции можно покрыть оболочками обычными методиками, обычно зависящими от pH среды и времени оболочками, благодаря чему

соединение изобретения выделяется в желудочно-кишечном тракте по соседству с желаемым местом применения или в определенное время, продлевая желаемое действие. Такие лекарственные формы обычно содержат (но могут содержать и другие компоненты) один или несколько из компонентов: ацетат-фталат целлюлозы, поливинилацетатфталат, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозу, оболочки Eudragit® , воски и шеллак.

Композиции изобретения могут дополнительно включать другие лекарственные средства. Неограничивающие примеры лекарственных средств, которые можно ввести в композиции изобретения, и типичные дозированные количества их включают респираторные лекарственные средства: классические антигистамины, например хлорфенирамин в количестве от около 1 мг до около 4 мг на дозу и дифенгидрамин в количестве от около 10 мг до около 50 мг на дозу; неседативные антигистамины, например терфенадин в количестве от около 30 мг до около 60 мг на дозу, лоратадин в количестве от около 5 мг на дозу до около 10 мг на дозу и цетиризин в количестве от около 5 мг на дозу до около 10 мг на дозу; отхаркивающие средства, например гуаифенезин в количестве от около 100 мг до около 200 мг на дозу; противокашлевые средства, например декстрометорфан в количестве от около 5 мг до около 30 мг на дозу; и анальгетики, например ибупрофен в количестве от около 100 мг до около 800 мг на дозу и ацетаминофен в количестве от около 80 мг до около 1000 мг на дозу; глазные лекарственные средства: ингибиторы ацетилхолинэстеразы, например эхотиофат в количестве от около 0,03% до около 0,25% в растворе для местного введения; желудочно-кишечные лекарственные средства: средства против диареи, например лоперамид в количестве от около 0,1 мг до около 1,0 мг на дозу и субсалицилат висмута в количестве от около 25 мг до около 300 мг на дозу.

#### Способы

Другим объектом настоящего изобретения являются способы предупреждения или лечения назальной заложенности введением безопасного и эффективного количества соединения изобретения человеку или низшему животному, испытывающему назальную заложенность или с риском появления назальной заложенности. Такая назальная заложенность может быть связана с заболеваниями или нарушениями у человека, которые включают, но не ограничиваются ими, сезонные аллергические риниты, острые вирусные инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, синуситы, хронические риниты и вазомоторные риниты. Каждое введение предпочтительно вводит дозу соединения изобретения в диапазоне от около 0,001 мг/кг до около 10 мг/кг, более предпочтительно от около 0,01 мг/кг до около 5 мг/кг, еще более предпочтительно от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг. Предпочтительно пероральное введение таких доз. Частота введения соединения в соответствии с изобретением предпочтительно составляет от одного до

шести раз в сутки, более предпочтительно от двух раз до четырех раз в сутки. Такие дозы и частота их введения предпочтительны также для лечения других респираторных состояний, например отита, кашля, COPD и астмы.

Еще одним объектом изобретения являются способы предупреждения или лечения глаукомы введением безопасного и эффективного количества соединения изобретения человеку или низшему животному, страдающему глаукомой или имеющему риск появления глаукомы.

Каждая вводимая доза предпочтительно содержит соединение изобретения в количестве от около 0,01 мкг/кг до около 10 мг/кг, более предпочтительно от около 0,001 мг/кг до около 1 мг/кг, еще более предпочтительно от около 0,01 мг/кг до около 0,1 мг/кг. Предпочтительно внутриглазное введение таких доз. Частота введения соединения в соответствии с изобретением предпочтительно составляет от одного до шести раз в сутки, более предпочтительно от 2 раз до 4 раз в сутки.

Другим объектом изобретения являются способы предупреждения или лечения функциональных кишечных нарушений, например диареи, введением безопасного и эффективного количества соединения изобретения человеку или низшему животному, страдающему диареей или имеющему риск появления диареи. Каждая вводимая доза предпочтительно содержит соединение изобретения в диапазоне от около 0,001 мг/кг до около 10 мг/кг, более предпочтительно от около 0,01 мг/кг до около 5 мг/кг, еще более предпочтительно от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг. Предпочтительно пероральное введение таких доз. Частота введения соединения в соответствии с изобретением составляет от одного до шести раз в сутки, более предпочтительно от 2 до 4 раз в сутки.

Примеры композиций и способов  
Следующие неограничивающие примеры иллюстрируют композиции и способы применения изобретения.

Пример А  
Пероральная композиция в форме таблеток  
Ингредиент - Количество на таблетку (мг)  
Соединение 4 - 20,0  
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102<sup>®</sup>) - 80,0  
Вторичный кислый фосфат кальция - 96,0  
Пирогенный диоксид кремния (Cab-O-Sil<sup>®</sup>) - 1,0  
Стеарат магния - 3,0  
Всего - 200,0  
Одна таблетка проглатывается пациентом с назальной заложенностью, заложенность значительно снижается.  
Пример В  
Композиция в форме жевательной таблетки  
Ингредиент - Количество на таблетку (мг)  
Соединение 1 - 15,0  
Маннит - 255,6  
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101<sup>®</sup>) - 100,8  
Декстринизованная сахароза (Di-Pac<sup>®</sup>) - 199,5  
Апельсиновый корригент - 4,2  
Натриевое производное сахарина - 1,2

Стеариновая кислота - 15,0  
Стеарат магния - 3,0  
Желтый #6 краситель FD&C - 3,0  
Пирогенный диоксид кремния (Cab-O-Sil<sup>®</sup>) - 2,7  
Всего - 600,0  
Одна таблетка жуется и проглатывается пациентом с назальной заложенностью. Заложенность значительно снижается.  
Пример С  
Подъязычная композиция в форме таблеток  
Ингредиент - Количество на таблетку (мг)  
Соединение 5 - 2,00  
Маннит - 2,00  
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101<sup>®</sup>) - 29,00  
Мятные корригенты - 0,25  
Натриевое производное сахарина - 0,08  
Всего - 33,33  
Одну таблетку помещают под язык пациента с назальной заложенностью и оставляют для растворения. Заложенность быстро и существенно снижается.  
Пример D  
Композиция в форме раствора для интраназального введения  
Ингредиент - Содержание (мас./об.%)  
Соединение 3 - 0,20  
Хлорид бензалкония - 0,02  
Тимерозал - 0,002  
d-Сорбит - 5,00  
Глицин - 0,35  
Ароматизирующие добавки - 0,075  
Очищенная вода - До баланса  
Всего - 100,00  
Одну десятую часть мл композиции разбрызгивают из сосуда под давлением в каждую ноздрю пациента с назальной заложенностью. Заложенность значительно снижается.  
Пример E  
Интраназальная композиция в форме геля  
Ингредиент - Содержание (мас./об.%)  
Соединение 1 - 0,10  
Хлорид бензалкония - 0,02  
Тимерозал - 0,002  
Гидроксипропилметилцеллюлоза (Metolose 65SH 400<sup>®</sup>) - 1,06  
Ароматизирующие добавки - 0,06  
Хлористый натрий (0,65%) - До баланса  
Всего - 100,00  
Одну пятую часть мл композиции вводят в виде капель из пипетки в каждую ноздрю пациента с назальной заложенностью. Заложенность существенно снижается.  
Пример F  
Ингаляционная композиция в форме аэрозоли  
Ингредиент - Содержание (мас./об.%)  
Соединение 2 изобретения - 5,0  
Спирт - 33,0  
Аскорбиновая кислота - 0,1  
Ментол - 0,1  
Натриевое производное сахарина - 0,2  
Пропеллент (F12, F114) - До баланса  
Всего - 100,0  
Аэрозольную композицию вводят пациенту с астмой ингаляцией двух струй из ингалятора с дозированным выпуском. Астматическое состояние эффективно облегчается.  
Пример G  
Глазная композиция для местного применения  
Ингредиент - Содержание (мас./об.%)



Соединение 5 изобретения - 0,10  
 Хлорид бензалкония - 0,01  
 Этилендиаминтетрауксусная кислота - 0,05  
 Гидроксиэтилцеллюлоза (Nastrol M®) - 0,50  
 Метабисульфит натрия - 0,10  
 Хлорид натрия (0,9%) - До баланса  
 Всего - 100,0

Одну десятую часть мл композиции вводят непосредственно в каждый глаз пациента с глаукомой. Внутриглазное давление значительно снижается.

Пример Н

Жидкая композиция для перорального введения

Ингредиент - Количество/доза 15 мл  
 Соединение 4 - 15 мг  
 Малеинат хлорфенирамина - 4 мг  
 Пропиленгликоль - 1,8 г  
 Этанол (95%) - 1,5 мл  
 Метанол - 12,5 мг  
 Эвкалиптовое масло - 7,55 мг  
 Корригенты - 0,05 мл  
 Сахароза - 7,65 г  
 Карбоксиметилцеллюлоза (СМС) - 7,5 мг  
 Микрокристаллическая целлюлоза и натриевая соль СМС (Avicel RC 591®) - 187,5 мг

Полисорбат 80 - 3,0 мг

Глицерин - 300 мг

Сорбит - 300 мг

Красный #40 краситель FD&C - 3 мг

Натриевое производное сахарина - 22,5 мг

Первичный кислый фосфат натрия - 44 мг

Моногидрат цитрата натрия - 28 мг

Очищенная вода - До баланса

Всего - 15 мл

Одну дозу в виде 15 мл жидкой композиции выпивает пациент с назальной заложенностью и хроническим насморком из-за аллергического ринита. Заложенность и насморк эффективно снижаются.

Пример J

Жидкая композиция для перорального введения

Ингредиент - Количество/доза 15 мл

Соединение 2 - 30 мг

Сахароза - 8,16 г

Глицерин - 300 мг

Сорбит - 300 мг

Метилпарабен - 19,5 мг

Пропилпарабен - 4,5 мг

Ментол - 22,5 мг

Эвкалиптовое масло - 7,5 мг

Корригенты - 0,07 мл

Красный #40 краситель FD&C - 3,0 мг

Натриевое производное сахарина - 30 мг

Очищенная вода - До баланса

Всего - 15 мл

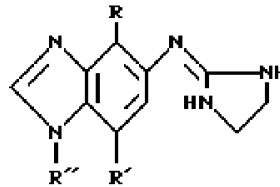
Одну дозу в виде 15 мл не содержащего спирт жидкого лекарственного средства выпивает пациент с назальной заложенностью. Заложенность значительно снижается.

Хотя выше описаны конкретные примеры осуществления изобретения, специалистам в настоящей области очевидно, что можно сделать различные изменения и модификации в настоящем изобретении без отступления от его существа и объема.

### Формула изобретения:

1. Производные

5-(2-имидазолиниламино)бензимидазола общей формулы I



5

где R представляет собой незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

10

R' представляет собой водород, незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил, галоген или циано;

R'' представляет собой водород или метил.

15

2. Соединение по п.1, где R представляет собой метил.

3. Соединение по п.1, где R представляет собой этил.

20

4. Соединение по п.2, где R представляет собой метил, и алкильная часть R' является метилом.

5. Соединение по п.3, где R представляет собой этил и алкильная часть R' является метилом.

25

6. Соединение по п.1, где R представляет собой незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил.

7. Соединение по п.6, где R<sup>1</sup> представляет собой водород или незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил.

30

8. Соединение по п.6, где R<sup>1</sup> представляет собой водород, циано, метил, этил, фтор, хлор, бром.

9. Соединение по п.8, где R представляет собой метил.

10. Соединение по п.8, где R представляет собой этил.

35

11. Соединение по п.2, где R'' представляет собой водород.

12. Соединение по п.3, где R'' представляет собой водород.

13. Соединение по п.6, где R' представляет собой водород или фтор.

40

14. Соединение по п.9, где R' представляет собой водород или фтор и R'' представляет собой водород или метил.

15. Соединение по п.10, где R' представляет собой водород или фтор и R'' представляет собой водород или метил.

45

16. Соединение по п.8, где R'' представляет собой водород.

17. Соединение по п.13, где R'' представляет собой водород.

50

18. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении α-2-адренорецепторов, отличающаяся тем, что содержит в качестве активного агента соединение по любому из пп.1, 8, 14 или 15 в эффективном количестве и фармацевтически приемлемый носитель.

55

19. Соединение по любому из пп.1 - 17 в качестве агента для предупреждения или лечения назальной заложенности.

20. Соединение по любому из пп.1 - 17 в качестве агента для предупреждения или лечения глаукомы.

60

21. Соединение по любому из пп.1 - 17 в качестве агента для предупреждения или лечения диареи.

22. Соединение по любому из пп.1 - 17 в качестве агента для предупреждения или лечения астмы.

Приоритет по признакам:

17.12.93 - R - незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил; R' - водород, незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил,

-17-

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

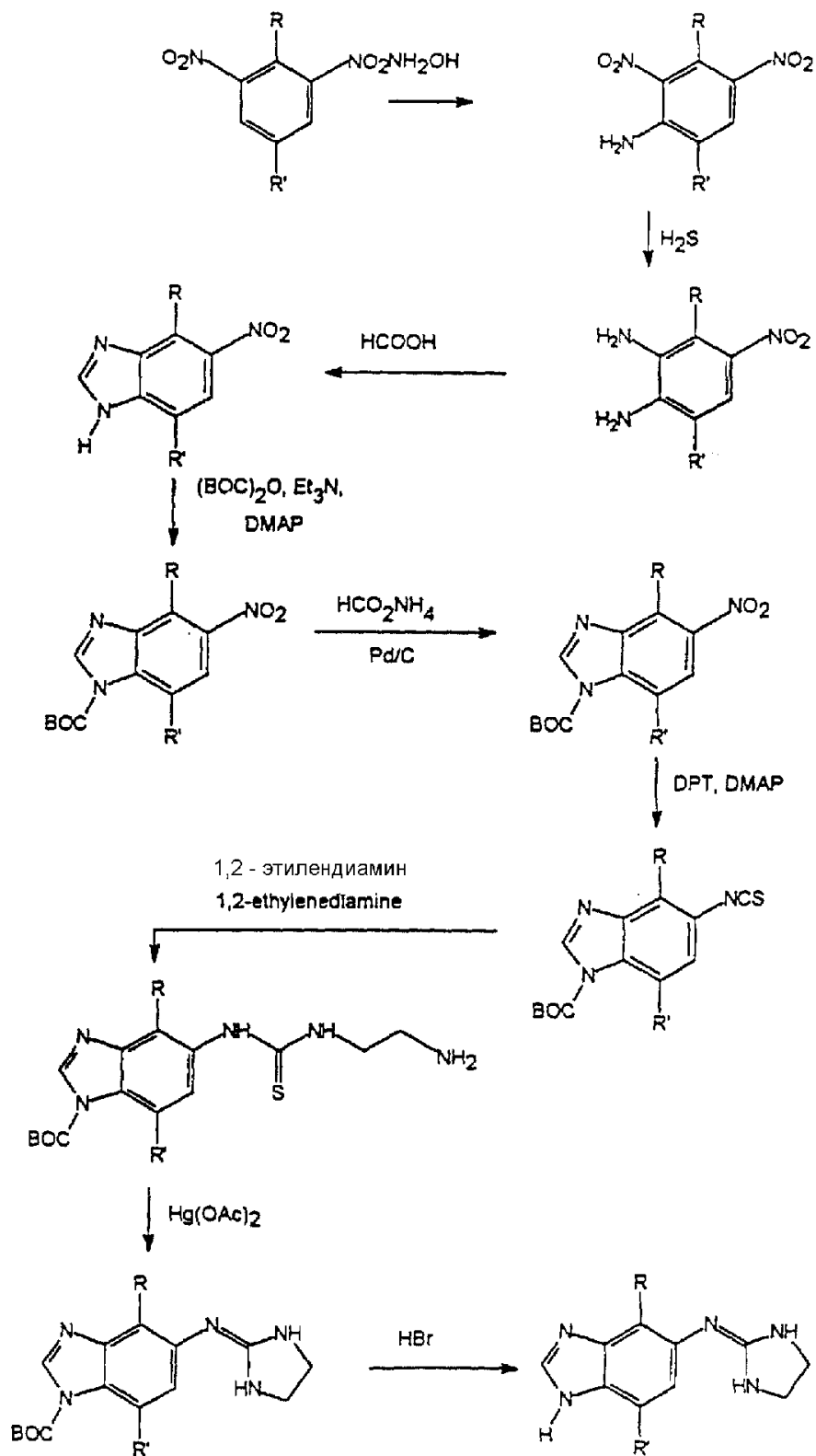
55

60

RU 2 1 4 3 4 3 0 C 1

RU ? 1 4 3 4 3 0 C 1

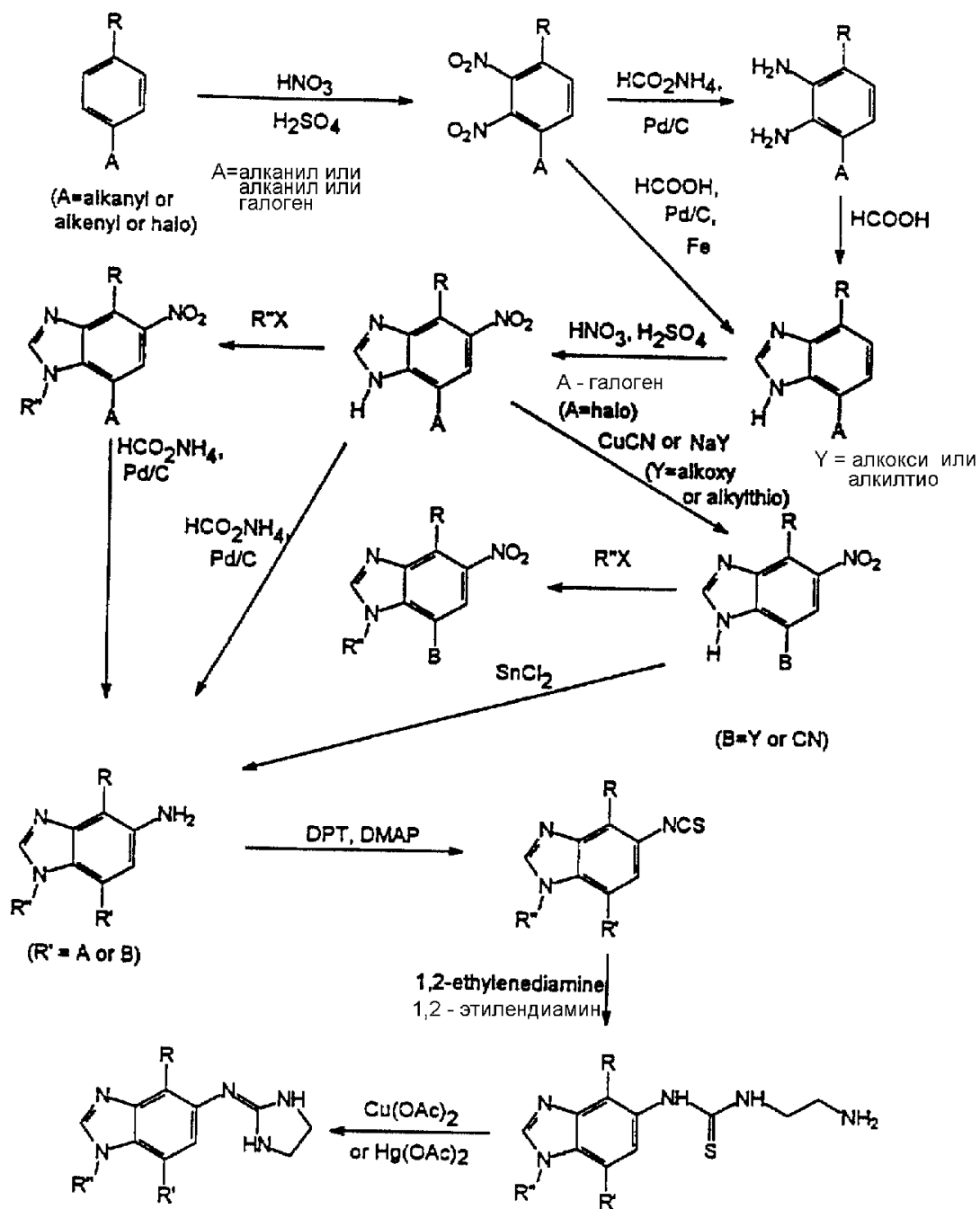
Схема 1



RU 2143430 C1

RU 2143430 C1

Схема 2



RU 2143430 C1

RU 2143430 C1

Схема 3

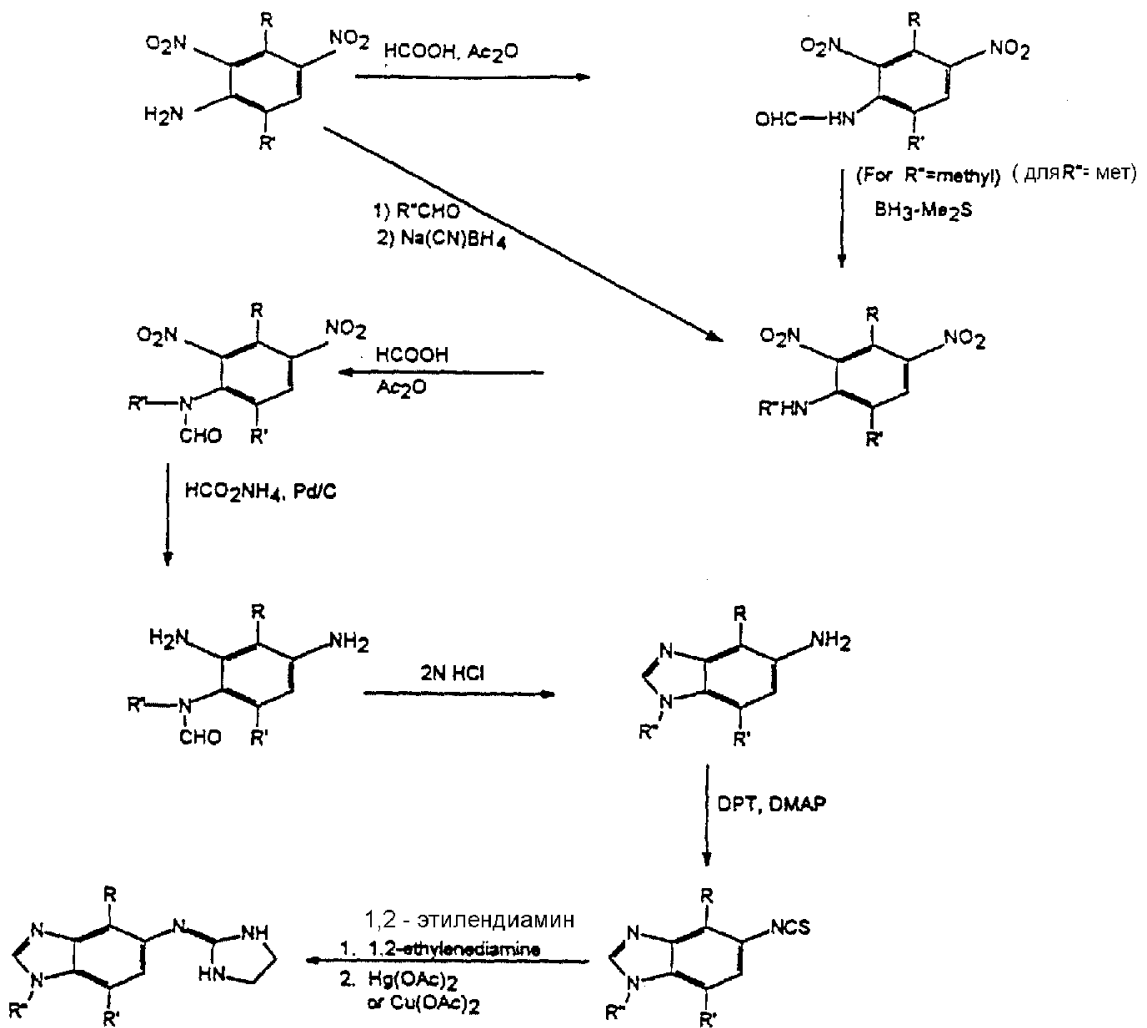


Таблица 1

№ соединения	R	R'	R''
1	CH <sub>3</sub>	H	H
2	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H
3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
5	CH <sub>3</sub>	F	H

Таблица 2

Номер Примера	R	R'	R''
6	Метил	H	H
7	Этил	H	H
8	Метил	Метил	H
9	Метил	H	Метил
10	Метил	F	H

Таблица 3

11	н-Пропил	H	H
12	Метил	Br	H
13	Метил	Cl	H
14	Метил	CN	H
15	Метил	Cl	Метил
16	Этил	Метил	H
17	Этил	F	H

Таблица 4

Пример №	R	R'	R''	D40 СНП, мкг/кг
1	Метил	H	H	0,032
2	Этил	H	H	0,21
3	Метил	Метил	H	н/о
4	Метил	H	Метил	0,43
5	Метил	F	H	0,04
6	н-Пропил	H	H	1,28
7	Метил	Br	H	н/о
8	Метил	Cl	H	н/о
9	Метил	CN	H	0,40
10	Метил	Cl	Метил	н/о
11	Этил	Метил	H	1,8
12	Этил	F	H	н/о
Фенилпропаноламин				76,6
Псевдоэфедрин				3000*

\*Псевдоэфедрин не обеспечивает 40%-ное снижение СНП; он дает максимальное снижение СНП 24% при дозе 3 мг/кг = 3000 мкг/кг.

н/о - не определяли

Таблица 5

Пример №	R	R'	R''	a <sub>2</sub> K <sub>i</sub> , нмоль	a <sub>2</sub> EC50, нмоль
1	Метил	H	H	60	5
2	Этил	H	H	56	54
3	Метил	Метил	H	21	7
4	Метил	H	Метил	51	25
5	Метил	F	H	52	2,5
6	н-Пропил	H	H	128	158
7	Метил	Br	H	23	4
8	Метил	Cl	H	30	0,6
9	Метил	CN	H	549	147
10	Метил	Cl	Метил	5	1,2
11	Этил	Метил	H	38	20
12	Этил	F	H	14	43

Таблица 6

Пример №	R	R'	R''	D50, мкг/кг	D40 СНП, мкг/кг	ЦНС T1
1	Метил	H	H	280	0,032	8750
2	Этил	H	H	1477	0,21	7033
3	Метил	Метил	H	н/о	н/о	н/о
4	Метил	H	Метил	162	0,43	376
5	Метил	F	H	66	0,04	1650
6	н-Пропил	H	H	7574	1,28	5917
7	Метил	Br	H	н/о	н/о	н/о
8	Метил	Cl	H	н/о	н/о	н/о
9	Метил	CN	H	3000	0,40	7500
10	Метил	Cl	Метил	н/о	н/о	н/о
11	Этил	Метил	H	>10000	1,8	>5555
12	Этил	F	H	н/о	н/о	н/о
Клонидин				18	0,28	66
Клонидин				*17,6	0,28	63

\*Данные из испытания мидриазиса крыс (другая мера активности ЦНС); D50 является дозой, необходимой для обеспечения 50% от максимального отклика мидриазиса (расширение зрачка). н/о – не определяли.