



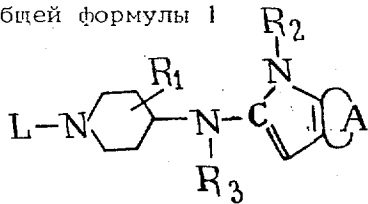
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

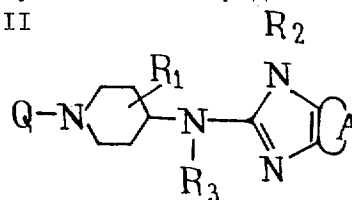
- (21) 3608869/23-04
(22) 27.06.83
(31) 397.626, 487.774
(32) 12.07.82, 22.04.83
(33) US
(46) 15.03.87. Бюл. № 10
(71) Жанссен Фармасетика Н.В. (ВЕ)
(72) Франс Эдвард Жанссенс, Юзеф Лео Гисланус Торреманс, Юзеф Францис Хенс и Теофилус Тересиа Йоанес Мария Ван Оффенверт (ВЕ)
(53) 547.822.3(088.8)
(56) Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1968, с. 416.

- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-ГЕТЕРОЦИКЛИЛ-4-ПИПЕРИДИНАМИНОВ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ
(57) Изобретение касается гетероциклических соединений, в частности производных N-гетероциклил-4-пиперидинаминов общей формулы I



где А - двухвалентный радикал формулы $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}=\text{CH}=\text{CH}=\text{N}-$, в которой один из атомов Н может быть замещен галогеном, $\text{OH}-$ или C_1-C_4 -алкоксигруппой; R_1 - Н или низший алкил; R_2 - Н, C_1-C_4 -алкил, незамещенный или замещенный фенилом (незамещенным или однозамещенным галогеном, C_1-C_4 -алкилом или C_1-C_4 -алкоксигруппой), пиридилилом, 2-пиразинилом, тиенилом, фуранилом, (незамещенным

или однозамещенным C_1-C_4 -алкилом), 4-тиазолилом или 3-(2-метилимидазолилом); R_3 - Н, C_1-C_4 -алкил или бензил; L - радикал N-(2-пиридилил)-4-пиперидинил, незамещенный или однозамещенный в кольце пиридина С1 или NO_2 или один из следующих радикалов: $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}=\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}$, $\text{MC}_m\text{H}_{2m}\text{YC}_n\text{H}_{2n}-$, где $n=0$ или 1, $m=0,1,2,3$ или 4, Y - связь, O; S; $-\text{COO}-$; $-\text{CONH}-$; $-\text{NHCONH}-$; $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CSNH}-$ или $-\text{NR}_4$, где R_4 - Н, C_1-C_4 -алкил, бензил, ацетил, бензоил или радикал $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}$, m - шестичленное гетероциклическое кольцо с одним или двумя атомами азота в цикле, связанное с цепью C_mH_{2m} по атому углерода, незамещенное или двузамещенное галогеном, OH , NH_2 или NO_2 ; C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -алкокси-, C_1-C_4 -алкилтио-, C_1-C_6 -алкиламино-, аминокарбонил, бензил, галоидзамещенный бензил или (галоидзамещенный бензил) аминогруппой, или конденсированное с бензольным кольцом; или их фармацевтически приемлемых солей, которые, как проявляющие антигистаминную активность, могут быть использованы в медицине. Для выявления биологической активности получены новые производные соединения I. Процесс ведут алкилированием пиперидина общей формулы II



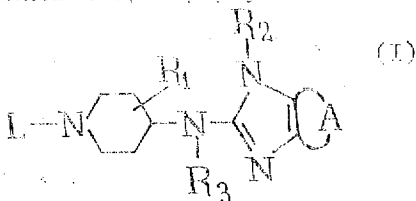
где Q - $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NECH}_2\text{CH}_2$ или $\text{HUC}_n\text{H}_{2n}$, где значения радикалов

R_1, R_3, Y и n указаны выше, соединением общей формулы $C_m H_{2m} W$, где значения M и m указаны выше, W - галоген, а при $m=0$ W - низшая алкокси- или алкилтиогруппа, в среде реакционно инертного растворителя. Выделе-

ние соединений 1 ведут в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемой соли. Исследования соединений 1 показывают, что они проявляют антигистаминную активность в дозе 0,1-100, лучше 1-50 мг/день. 8 табл.

1

Изобретение относится к органической химии, а именно к способу получения новых N-гетероциклинил-4-пиридин-аминов общей формулы I



где A - двухвалентный радикал формулы

- CH=CH-CH=CH-
- N=CH-CH=CH-
- CH=N-CH=CH- или
- CH=CH-CH=N-

где один из атомов водорода может быть замещен галогеном, оксигруппой или C_1-C_4 -алкоксигруппой;

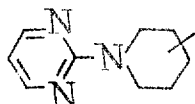
R_1 - водород или C_1-C_4 -алкил;

R_2 - водород, C_1-C_4 -алкил, незамещенный или замещенный фенилом (незамещенным или однозамещенным галогеном, C_1-C_4 -алкилом или C_1-C_4 -алкоксигруппой), пиридином, 2-пиразинилом, триенилом, фуранилом (незамещенным или однозамещенным C_1-C_4 -алкилом), 4-тиазолином или 3-(2-метилимидазолином);

R_3 - водород, C_1-C_4 -алкил или бензил;

L - радикал N-(2-пиридинил)-4-пиперидинил, незамещенный или однозамещенный в кольце пиридина хлором или нитрогруппой,

или L - радикал формулы



или L - радикал общей формулы

Гет $C_m H_{2m} Y C_n H_{2n}$

2

где $m=0$ или 1;

$n=0,1,2,3$ или 4;

Y - связь, атом кислорода, сера, группа -COO-, -CONH-, -NHC(=O)NH-, $-N(CS_2NH_2)_2$ или группа NR_4 , в которой R_4 - водород, C_1-C_4 -алкил, бензил, алетил, бензил;

Гет - шестичленное гетероциклическое кольцо с одним или двумя атомами азота в цикле, связанное с цепью $C_m H_{2m}$ по атому углерода, незамещенное, одно- или двухзамещенное галогеном, оксигруппой, аминогруппой, C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -алкоксигруппой, C_1-C_4 -алкилтио, C_1-C_6 -алкиламино, аминокарбонил, бензил, галогензамещенный бензил или (галогензамещенный бензил) аминогруппой, или конденсированное с бензольным кольцом, или их фармацевтически приемлемых солей, которые могут быть использованы в качестве антигистаминных препаратов и препаратов, обладающих серотонин-антагонистическими свойствами, для лечения аллергических заболеваний.

Приготовление промежуточных соединений.

Приготовление: трихлоргидрата

N-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1H-бензимидазол-2-амин; моногидрата трихлоргидрата-N[1-(3-аминопропил)-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1H-бензимидазол-2-амин; 1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-[(фенилметил)амино]этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин; дихлоргидрата N-[1-(2-хлорэтил)-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1H-бензимидазол-2-амин.

Пример 1. а. Смесь 15,7 ч. 1-хлор-2-нитробензола, 9,7 ч. 2-фуранметанамина, 8,4 ч. кислого углекислого натрия и 45 ч. N,N-диметилацетамида перемешивают в течение ночи при 120°C. Реакционную смесь охлаждают,

вводят воду, полученный продукт экстрагируют 1,1'-оксибисэтаном. Экстракт высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток после выпаривания очищают в хроматографической колонке, наполненной силикагелем, используя трихлорметан в качестве элюента. Чистые фракции собирают, и элюент выпаривают. Остаточный продукт в виде масла смешивают с петролейным эфиром. Продукт фильтруют и высушивают, в результате чего получают 15 ч. N-(2-нитрофенил)-2-фуранметанамина с т.пл. 85,6°C (промежуточное соединение 1).

б. Смесь 40 ч. 5-метил-2-фуранметанамина, 46 ч. 1-хлор-2-нитробензола и 210 ч. N,N-диэтилэтанамина перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 2 дней. Реакционную смесь выпаривают, вводят воду и продукт экстрагируют дихлорметаном. Экстракт высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаточный продукт выпаривания очищают путем фильтрации, пропуская через силикагель, используя трихлорметан в качестве элюента. Фильтрат выпаривают, в результате чего получают 62 ч. (89%) 5-метил-N-(2-нитрофенил)-2-фуранметанамина как остаток выпаривания (промежуточное соединение 2).

в. Смесь 50 ч. 2-хлор-3-нитропиридина, 32,5 ч. 2-пиридинметанамина, 53 ч. карбоната натрия и 675 ч. N,N-диметилацетамида перемешивают в течение 1 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют пропуская ее через Nyflo.

Фильтрат вливают в 1000 ч. воды и всю смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученный продукт фильтруют и высушивают, в результате чего получают 56,4 ч. N-(3-нитро-2-пиридинил)-2-пиридинметанамина с температурой плавления 113,6°C (промежуточное соединение 3).

Осуществляя процесс таким же образом, как описано в п. в, получают:

N-[(4-фторфенил)метил]-4-нитро-3-пиридинамин, 2-оксид, (промежуточное соединение 4);

2-нитро-N-(2-тиенилметил)бензол-амин (промежуточное соединение 5);

N-(2-нитрофенил)-3-фуранметанаминамин (промежуточное соединение 6);

4-фтор-N-(5-метокси-2-нитрофенил)бензолметанаминамин (промежуточное соединение 7).

Пример 2. Смесь 62 ч. 5-метил-N-(2-нитрофенил)-2-фуранметанамина, 2 ч. раствора тиофена в метаноле (4%), 400 ч. метанола, насыщенного аммиаком, гидрируют при нормальном давлении и при комнатной температуре с использованием 4 ч. катализатора палладий на древесном угле (10%). После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор фильтруют и фильтрат выпаривают, в результате чего получают 50,5 ч. (95%) N'-[(5-метил-2-фуранил)метил]-1,2-бензолдиамин как остаточного продукта выпаривания (промежуточное соединение 8).

Осуществляя процесс таким же образом, получают

N⁴-[(4-фторфенил)метил]-3,4-пиридиндиамин с т.пл. 163,7°C (промежуточное соединение 9);

монохлоргидрат N³-[(4-фторфенил)-метил]-3,4-пиридиндиамин с т.пл. 208,9°C (промежуточное соединение 10);

N²-(2-пиридинилметил)-2,3-пиридиндиамин, с т.пл. 134,9°C (промежуточное соединение 11);

N-(3-фуранилметил)-1,2-бензолдиамин как остаточный продукт (промежуточное соединение 12);

N¹-(2-тиенилметил)-1,2-бензолдиамин как остаточный продукт (промежуточное соединение 13);

N²-(2-фуранилметил)-2,3-пиридиндиамин как остаточный продукт (промежуточное соединение 14);

N-(2-фуранилметил)-1,2-бензолдиамин как остаточный продукт (промежуточное соединение 15);

N²-[(4-фторфенил)метил]-4-метокси-1,2-бензолдиамин как остаточный продукт (промежуточное соединение 16).

Пример 3. К перемешанному и охлажденному (до 0°C) раствору 8,7 ч. N-[(4-фторфенил)-метил]-4-нитро-3-пиридинамина, 1-оксида, и 150 ч. трихлорметана добавляют по каплям раствор 10,2 ч. трихлорида фосфора в 75 ч. трихлорметана. После прекращения этого добавления смесь доводят до комнатной температуры и перемешивание продолжается еще в течение 1 ч при температуре флегмообразования. Реакционную смесь охлаждают и растворитель выпаривают. Остаток выпаривания перемешивают в трихлорметане. Полученный продукт фильтруют и высушивают, в результате чего получают 9 ч. монохлоргидрата N-[(4-фторфенил)

метил]-4-нитро-3-пиридинамина (промежуточное соединение 17).

Пример 4. Смесь 3 ч. 2,3-пиридиндиамина и 4 ч. 1-(хлорметил)-4-фторбензола перемешивают в течение ночи при 120°C. Вводят трихлорметан и разбавленный раствор гидроокиси аммония, и продукт экстрагируют. Органическую фазу промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток от выпаривания очищают, пропуская через хроматографическую колонку, наполненную силикагелем, используя в качестве элюента смесь трихлорметана с метанолом (в объемном соотношении 90:10). Собирают вторую фракцию, элюент выпаривают, в результате чего получают 1,8 ч. N³-[(4-фторфенил)метил]-2,3-пиридиндиамина как остаточного продукта (промежуточное соединение 18).

Пример 5. Смесь 54 ч. этил-4-изотиоцианат-1-пиперидинкарбоксилата, 48 ч. N²-(2-фуранилметил)-2,3-пиридиндиамина и 450 ч. тетрагидрофурана перемешивают и нагревают с обратным холодильником. Реакционную смесь выпаривают и остаточный продукт выпаривания выкристаллизовывают из смеси 2-пропанона с 2,2'-оксибиопропаном. Продукт фильтруют и высушивают, в результате чего получают 76 ч. (75%) этил-4-[[[2-[(2-фуранилметил)амино]-3-пиридинил]-аминотиоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилата с т.пл. 132,7°C (промежуточное соединение 19).

Осуществляя процесс аналогичным образом, получают также:

этил-4-[[[2-[(2-фуранилметил)амино]фенил]аминометоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат как остаточный продукт (промежуточное соединение 20);

этил-4-[[[3-[(4-фторфенил)метил]амино]-2-пиридинил]аминотиоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат как остаточный продукт (промежуточное соединение 21);

этил-4-[[[4-[(4-фторфенил)метил]амино]-3-пиридинил]аминотиоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат, с т.пл. 166°C (промежуточное соединение 22);

этил-4-[[[3-[(4-фторфенил)метил]амино]-4-пиридинил]аминотиоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат как остаточный продукт (промежуточное соединение 23);

этил-4-[[[2-[(2-пиридинилметил)амино]-3-пиридинил]аминотиоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат как остаточный продукт (промежуточное соединение 24);

этил-4-[[[2-[(2-тиенилметил)амино]фенил]аминотиоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат как остаточный продукт (промежуточное соединение 25);

этил-4-[[[2-[(3-фуранилметил)амино]фенил]аминотиоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат как остаточный продукт (промежуточное соединение 26);

этил-4-[[[2-[(5-метил-2-фуранил)метил]амино]фенил]аминотиоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат как остаточный продукт (промежуточное соединение 27);

этил-4-[[[2-[(4-метоксифенил)метил]амино]фенил]аминотиоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат как остаточный продукт (промежуточное соединение 28);

этил-4-[[[1-[(4-фторфенил)метил]-6-метокси-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат (промежуточное соединение 29).

Пример 6. Смесь 42,5 ч. этил-4-[(фенилметил)амино]-1-пиперидинкарбоксилата, 30 ч. 1-изотиоцианат-2-нитробензола и 270 ч. тетрагидрофурана перемешивают в течение 3 ч. при комнатной температуре. В смесь вводят 2,2'-оксибиопропан и перемешивание продолжается в течение ночи. Осажденный продукт фильтруют и высушивают, в результате чего получают 48,5 ч. (68,5%) этил-4-[[[2-нитрофенил]аминотиоксометил]фенилметил]амино]-1-пиперидинкарбоксилата с т.пл. 140°C (промежуточное соединение 30).

Пример 7. Смесь 48,5 ч. этил-4-[[[2-нитрофенил]аминотиоксометил]фенилметил]амино]-1-пиперидинкарбоксилата и 600 ч. метанола, насыщенного аммиаком, гидрируют при нормальном давлении и при 30°C с использованием 15 ч. катализатора (10%) палладий на древесном угле. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор фильтруют, пропуская его через NuFlo, и фильтрат выпаривают, в результате чего получают 47 ч. (100%-ный выход) этил-4-[[[2-аминофенил]аминотиоксометил]фенилметил]амино]-1-пиперидинкарбо-

ксилата как остаточный продукт выпаривания (промежуточное соединение 31).

Пример 8. Смесь 74 ч. этил-4-[[[2-[(2-фуранилметил)амино]-3-пиридинил]амино]тиоксометил]амино]-1-пиперидинкарбоксилата, 96 ч. окиси ртути (двухвалентной), 0,1 ч. серы и 800 ч. этанола перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют, пропуская через Nuflо и фильтрат выпаривают. Остаток после выпаривания кристаллизуется из ацетонитрила, в результате чего получают 52,5 ч. (выход 70%) этил-4-[[3-(2-фуранилметил)-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-ил-амино]-1-пиперидинкарбоксилата с т.пл. 149,2°C (промежуточное соединение 32).

Осуществляя процесс таким же образом, получают также следующие соединения:

этил-4-[[1-(2-фуранилметил)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]1-пиперидинкарбоксилат, с т.пл. 135,8°C (промежуточное соединение 33);

этил-4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат, с т.пл. 212,5°C (промежуточное соединение 34);

этил-4-[[1-(4-фторфенил)метил]-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат, моногидрат хлоргидрата (промежуточное соединение 35);

этил-4-[[3-[(4-фторфенил)метил]-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат, моногидрат дихлоргидрата; т.пл. 168,6°C (промежуточное соединение 36);

этил-4-[[3-(2-пиридинилметил)-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат, т.пл. 141,3°C (промежуточное соединение 37);

этил-4-[[1-(2-тиенилметил)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат, т.пл. 142,7°C (промежуточное соединение 38);

этил-4-[[1-(3-фуранилметил)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат, т.пл. 150,7°C (промежуточное соединение 39);

этил-4[[1-[(5-метил-2-фуранил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат, полугидрат, т.пл. 150,1°C (промежуточное соединение 40);

этил-4-[[1-(4-метоксифенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]-амино]-1-

-пиперидинкарбоксилат, т.пл. 157,1°C (промежуточное соединение 41);

этил-4-[[1Н-бензимидазол-2-ил](фенилметил)амино]-1-пиперидинкарбоксилат (промежуточное соединение 42).

Пример 9. Смесь 15,03 ч. этил-4-(5-фтор-1Н-бензимидазол-2-ил-амино)-пиперидинкарбоксилата, 9 ч. 1-(хлорметил)-4-фторбензола, 5,3 ч. карбоната натрия, 0,2 ч. йодида калия и 117 ч. N,N-диметилформамида перемешивают и нагревают в течение недели при 70°C. Эту реакционную смесь охлаждают и вливают в воду. Полученный продукт двукратно экстрагируют метилбензолом. Соединенные экстракты высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток после выпаривания кристаллизуется из смеси 2-пропанола с 2,2-оксиспропаном. Продукт фильтруют и высушивают, в результате чего получают 13,4 ч. (62,1%) этил-4-[[5(6)-фтор-1-(4-фторфенилметил)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилата, т.пл. 182,5°C (промежуточное соединение 43).

Осуществляя процесс аналогичным образом, получают также следующие соединения:

этил-4-[[[1-(2-пиридинил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат, т.пл. 161,5°C (промежуточное соединение 44);

этил-4-[[1-(3-пиридинилметил)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинилкарбоксилат, т.пл. 191,4°C (промежуточное соединение 45);

этил-4-[[1-(2-пиразинилметил)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат, моногидрат гидромгидрата, т.пл. 178,5-179,3°C (промежуточное соединение 46);

этил-4-[[1-(4-тиазолилметил)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат, моногидрат дибромгидрата; т.пл. 178,5-179,3°C (промежуточное соединение 46);

этил-4-[[1-(4-тиазолилметил)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилат, т.пл. 156,2°C (промежуточное соединение 47);

этил-4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]метиламино]-1-пиперидинкарбоксилат как остаточный продукт (промежуточное соединение 48);

этил-4-[[1-[(5-метил-1Н-имидазол-4-ил)-метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]

амино]-1-пиперидинкарбоксилат, дихлоргидрат, т.пл. 233,7°C (промежуточное соединение 49).

Пример 10. Смесь 50 ч. этил-4-[[3-(2-фуранилметил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидинкарбоксилата, 50 ч. гидрата окиси калия, 400 ч 2-пропанола и 20 капель воды перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь выпаривают и к остаточному продукту выпаривания добавляют воду. Продукт экстрагируют дважды 4-метил-2-пентанолем. Соединенные экстракты высушивают, фильтруют и выпаривают. Твердый остаточный продукт перемешивают в 1,1'-оксибисэтане. Этот продукт фильтруют и высушивают, в результате чего получают 34 ч. (85%) 3-(2-фуранилметил)-N-(4-пиперидинил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-амина, т.пл. 159,0°C (промежуточное соединение 50).

Осуществляя процесс таким же образом, получают:

1-(2-фуранилметил)-N-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазол-2-амин, т.пл. 211,0°C (промежуточное соединение 51);

N-(4-пиперидинил)-1-(2-тиенилметил)-1Н-бензимидазол-2-амин (промежуточное соединение 52);

1-(3-фуранилметил)-N-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазол-2-амин (промежуточное соединение 53);

1-[(5-метил-2-фуранил)метил]-N-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазол-2-амин как остаточный продукт (промежуточное соединение 54);

1-[(4-метоксифенил)метил]-N-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазол-2-амин, т.пл. 178,1°C (промежуточное соединение 55);

1-[(4-фторфенил)метил]-5-метокси-N-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазол-2-амин (промежуточное соединение 56);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-метил-N-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазол-2-амин, моногидрат, дихлоргидрата, т.пл. 222,2°C (промежуточное соединение 57);

1-[(4-фторфенил)метил]-6-метокси-N-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазол-2-амин (промежуточное соединение 58);

N-(фенилметил)-N-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазол-2-амин (промежуточное соединение 59).

Пример 11. Смесь 30 ч. этил-4-[[1-[(2-пиридинил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил-

карбоксилата и 300 ч. 48%-ного водного раствора бромистоводородной кислоты перемешивают и нагревают в течение 3 ч при 80°C. Реакционную смесь выпаривают, остаточный продукт выпаривания кристаллизуется из метанола, в результате чего получают 41 ч. (выход 93,2%) N-(4-пиперидинил)-1-[(2-пиридинил)метил]-1Н-бензимидазол-2-амина, трибромгидрата, т.пл. 295,9°C (промежуточное соединение 60).

Осуществляя процесс таким же образом, получают также следующие соединения:

N-(4-пиперидинил)-1-(3-пиридинилметил)-1Н-бензимидазол-2-амин, трибромгидрат, т.пл. 260°C (промежуточное соединение 61);

N-(4-пиперидинил)-1-(2-пиразинилметил)-1Н-бензимидазол-2-амин, трибромгидрат (промежуточное соединение 62);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-(4-пиперидинил)-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-амин, дибромгидрат, т.пл. 300,6°C (промежуточное соединение 63);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-(4-пиперидинил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-амин, дибромгидрат, т.пл. 279,4°C (промежуточное соединение 64);

N-(4-пиперидинил)-3-(2-пиридинилметил)-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-амин, трибромгидрат, т.пл. 265,5°C (промежуточное соединение 65);

3-[(4-фторфенил)метил]-N-(4-пиперидинил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-амин, моногидрат дибромгидрата, т.пл. 291,6°C (промежуточное соединение 66);

N-(4-пиперидинил)-1-(4-тиазолилметил)-1Н-бензимидазол-2-амин, моногидрат дибромгидрата, т.пл. 223,5°C (промежуточное соединение 67);

1-[(5-метил-1Н-имидазол-4-ил)метил]-N-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазол-2-амин, трибромгидрат, т.пл. 272,1°C (промежуточное соединение 68).

Пример 12. К 2 ч. тиофена в 40 ч. этанола добавляют 15 ч. этил-4-оксо-1-пиперидинкарбоксилата, 25 ч. 1-(4-фторфенилметил)-N-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазол-2-амина и 200 ч. метанола. Всю смесь гидрируют при нормальном давлении и при комнатной температуре, используя 5 частей катализатора (5%) платин на древесном угле. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор фильтруют, фильтрат выпаривают. Остаточ-

ный продукт выпаривания очищают, пропуская через хроматографическую колонку, наполненную силикагелем, используя в качестве элюента смесь трихлорметана с метанолом (в объемном отношении 90:10). Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаточный продукт выпаривания превращают в хлоргидратную соль в 2-пропанол и 2-пропаноне. Соль фильтруют и высушивают, в результате чего получают 13,6 ч. моногидрата дихлоргидрата 4-[1-(4-фторфенилметил)-1Н-бензимидазол-2-ил-амино]-[1,4-биперидин]-1'-карбоксилата, т.пл. 260°C (промежуточное соединение 69).

Смесь 25 ч. хлоргидрата 1-(фенилметил)-3-пиперидининона, 55 ч. дибромгидрата 1-[(4-фторфенилметил)-N-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазол-2-амино], 1 ч. раствора тиофена в этаноле (4%), 50 ч. ацетата калия и 500 ч. 2-метоксиэтанола гидрируют при нормальном давлении и при 50°C с использованием 5 ч. катализатора (10%) палладий на древесном угле. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаточный продукт выпаривают, растворяют в воде и смесь подщелачивают гидратом окиси натрия. Продукт экстрагируют дихлорметаном. Экстракт высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаточный продукт выпаривания дважды кристаллизуют из ацетонитрила. Полученный продукт фильтруют и высушивают, в результате получают 9,75 ч 1-[(4-фторфенилметил)-N-(1'-фенилметил)-[1,3-биперидин]-4-ил]-1Н-бензимидазол-2-амино, т.пл. 174,6°C (промежуточное соединение 70).

Пример 13. Смесь 21 ч этил-4-[1-(4-фторфенилметил)-1Н-бензимидазол-2-ил-амино][1,4-биперидин]-1-карбоксилата и 450 ч. 48%-ного раствора бромистоводородной кислоты перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч. Эту реакционную смесь выпаривают. От остаточного продукта выпаривания отделяют свободное основание общепринятым способом с использованием водного раствора гидроокиси натрия, экстрагируют дихлорметаном. Экстракт высушивают и выпаривают, в результате чего получают 8 ч. (выход 50%) N-[1-(4-фторфенилметил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-[1,4-биперидин]-4-амино как

остаточного продукта выпаривания (промежуточное соединение 71).

Пример 14. Смесь 11,3 ч. 1-[(4-фторфенилметил)-N-[1'-(фенилметил)-[1,3-биперидин]-4-ил]-1Н-бензимидазол-2-амино] и 200 ч. метанола гидрируют при нормальном давлении и при комнатной температуре с использованием 2 ч. катализатора (10%) палладий на древесном угле. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаточный продукт выпаривания суспензируют в 2,2'-оксибиспропане. Продукт фильтруют и высушивают, в результате чего получают 8,5 ч. (91,5%) N-(1,3-биперидин-4-ил)-1-[(4-фторфенилметил)-1Н-бензимидазол-2-амино] (промежуточное соединение 72).

Пример 15. Смесь 2,7 ч. 2-хлорацетонитрила, 19,5 ч. трибромгидрата N-(4-пиперидинил)-1-(3-пиридинилметил)-1Н-бензимидазол-2-амино, 13 ч. карбоната натрия и 135 ч. N,N-диметилформамида перемешивают и нагревают в течение 3 ч при 50°C. Реакционную смесь вливают в воду и экстрагируют дихлорметаном. Экстракт высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаточный продукт выпаривания кристаллизуют из ацетонитрила, в результате чего получают 6 ч. (выход 50%) 4-[[1-(3-пиридинилметил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-амино]-1-пиперидинацетонитрила, полугидрата, т.пл. 204,5°C (промежуточное соединение 73).

Осуществляя процесс аналогичным образом и используя эквивалентные количества соответствующих исходных материалов, получают также перечисленные в табл. 1 соединения.

Осуществляя процесс аналогичным образом, получают (цис-транс)-4-[[1-(4-фторфенилметил)-1Н-бензимидазол-2-ил]-амино]-3-метил-1-пиперидинацетонитрил, т.пл. 150,1°C (промежуточное соединение 100).

Пример 16. К перемешанной смеси 3,14 ч. 3-фуранкарбоновой кислоты, 6 ч. N,N-диметилэтана добавляют 7,2 ч. йодида 2-хлор-1-метилпиридина. После перемешивания в течение 10 мин при комнатной температуре вводят 7 ч. 4-[[1-бензимидазол-2-ил)амино]-1-пиперидинацетонитрила, всю смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывают водой. Органическую фазу высуши-

вают, фильтруют и выпаривают. Остаток выпаривания кристаллизуется из ацетонитрила с образованием 7 ч. (выход 74%) 4-[[1-(3-фуранилкарбонил)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинацетонитрила (промежуточное соединение 101).

Пример 17. Смесь 17 ч. 4-[[3-(2-пиридинилметил)-3Н-имидазо-[4,5-b-пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидинацетонитрила и 400 ч. метанола, насыщенного аммиаком, гидрируют при нормальном давлении и при комнатной температуре с использованием 3 ч. катализатора на основе никеля Ранея. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаточный продукт выпаривания кристаллизуется из ацетонитрила, в результате чего получают 15 ч. (выход 90%) N-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]-3-(2-пиридинилметил)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин, т.пл. 151,1°C (промежуточное соединение 102).

Осуществляя процесс аналогичным образом и используя соответствующие исходные материалы, получают соединения, приведенные в табл. 2.

Осуществляя процесс аналогичным способом, получают также (цис+транс)-N-N[1-(2-аминоэтил)-3-метил-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-амин, т.пл. 132,2°C (промежуточное соединение 128).

Пример 18. В 180 ч. тетрагидрофурана осторожно вводят 2,4 ч. литийалюмогидрида в атмосфере азота. Затем добавляют по каплям раствор 7 ч. 4-[1-(3-фуранилкарбонил)-1Н-бензимидазол-2-ил]амино-1-пиперидиноацетонитрила в тетрагидрофуране: температура повышается до 50°C. После завершения этого добавления продолжается перемешивание в течение ночи при температуре флегмообразования. Реакционную смесь затем охлаждают в ледяной бане, затем она разлагается в результате последовательного ввода 3 ч. воды, 9 ч. 15%-ного раствора гидроокиси натрия и 9 ч. воды. Всю смесь фильтруют, пропуская через Huflo, и фильтрат выпаривают. Остаточный продукт выпаривания фильтруют, пропуская через силикагель, с использованием в качестве элюента смеси трихлорметана с метанолом (в соотношении объемном 80:20), насыщенный

аммиаком. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаточный продукт выпаривания кристаллизуют из ацетонитрила, в результате чего получают 3,6 ч. N-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]-1Н-бензимидазол-2-амин (выход 69,5%), т.пл. 99,8°C (промежуточное соединение 129).

Пример 19. Смесь 9,25 ч. 1-хлор-2-пропанона, 48,6 ч. дибромгидрата 1-(4-фторфенилметил)-N-(4-пиперидинил)-1Н-бензимидазол-2-амин, 32 ч. карбоната натрия и 135 ч. N,N-диметилформамида перемешивают и нагревают в течение ночи при 50°C. Затем эту реакционную смесь вливают в воду, и продукт экстрагируют 4-метил-2-пентанолом. Экстракт высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаточный продукт выпаривания кристаллизуется из 4-метил-2-пентанона, в результате чего получают 15 ч. (выход 39,5%) 1-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]-2-пропанона (промежуточное соединение 130).

Смесь 5,7 ч. 1-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]-2-пропанона, 2,1 ч. хлоргидрата гидроксиламина, 20 ч. пиридина, 10 ч. этанола и 12,5 ч. воды перемешивают в течение 3 ч. при 65°C. Реакционную смесь затем вливают в воду, и всю эту смесь подщелачивают гидроокисью натрия. Продукт фильтруют и высушивают, в результате чего получают 5,5 ч. (выход 93%) оксима 1-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]-2-пропанона, т.пл. 202°C (промежуточное соединение 131).

Смесь 4 ч. оксима 1-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]-2-пропанона и 120 ч. метанола, насыщенного аммиаком, гидрируют при нормальном давлении и при комнатной температуре с использованием 2 ч. катализатора на основе никеля Ранея. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор фильтруют, и фильтрат выпаривают. Остаточный продукт выпаривания кристаллизуют из ацетонитрила, в результате чего получают 1,3 ч. (выход 34%) N-[(1-(2-аминопропил)-4-пиперидинил)-1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-амин, т.пл. 178,3°C (промежуточное соединение 132).

Пример 20. Смесь 5,4 ч. этил (2-хлорэтил)карбамата, 19 ч. моногидрата трибромгидрата N-(4-пиперидинил)-1-(4-тиазолилметил)-1H-бензимидазол-2-амин, 15 ч. карбоната натрия, 0,2 ч. йодида натрия и 90 ч. N,N-диметилацетамида перемешивают в течение ночи при 75°C. Добавляют воду, и продукт экстрагируют 4-метил-2-пентанолом. Экстракт высушивают, фильтруют и выпаривают, в результате чего получают 14 ч. этил-[2-[4-[[1-(4-тиазолилметил)-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]карбамата в виде маслянистого остаточного продукта (промежуточное соединение 133).

Смесь 14 ч. этил[2-[4-[[1-(4-тиазолилметил)-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил этил]карбамата и 300 ч. 48%-ного водного раствора бромистоводородной кислоты перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь выпаривают. Клейкий остаточный продукт выпаривания отверждается в смеси этанола с ацетонитрилом. Продукт фильтруют и высушивают, в результате чего получают 14 ч. трибромгидрата N-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]-1-(4-тиазолилметил)-1H-бензимидазол-2-амин (промежуточное соединение 134).

Пример 21. К 1 ч. раствора, содержащего 2 ч. тиофена в 40 ч. этанола, добавляют 11,3 ч. 1-(4-фторфенилметил)-N-[1-[2-(фенилметил)амино]этил]-4-пиперидинил-1H-бензимидазол-2-амин, 2 ч. параформальдегида, 10 ч. ацетата калия и 120 ч. метанола. Всю смесь гидрируют при нормальном давлении и при комнатной температуре с использованием 2 ч. катализатора (10%) платины на древесном угле. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор фильтруют, пропуская его через Nuflo и фильтрат выпаривают, в результате чего получают 9,4 ч. 1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-метил(фенилметил)амино]этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин как остаточного продукта выпаривания (промежуточное соединение 135).

Смесь 9,4 ч. 1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-метил(фенилметил)амино]этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин и 120 ч. метанола гидрируют при нормальном давлении и при

комнатной температуре с использованием 2 ч. катализатора (10%) палладий на древесном угле. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор фильтруют, и фильтрат выпаривают. Остаточный продукт выпаривания превращают в его трихлоргидратную соль в 2-пропанол. Эту соль фильтруют и высушивают, в результате чего получают 6,3 ч. (выход 64%) моногидрата трихлоргидрата 1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-(метиламино)этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 232,4°C (промежуточное соединение 136).

Пример 22. В течение 1 ч через перемешанную смесь, состоящую из 6 ч. 1-(2-фуранилметил)-N-(4-пиперидинил)-1H-бензимидазол-2-амин и 40 ч. метанола, пропускают в виде пузырьков газообразную окись этилена. Перемешивание продолжают в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем выпаривают, и маслянистый остаточный продукт выпаривания превращают в соль (E)-2-бутандиоата в этаноле и 2-пропанол. Эту соль фильтруют и высушивают, в результате чего получают 6,5 ч. моногидрата 4-[[1-(2-фуранилметил)-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинилэтанол (E) бутандиоата (2:3), т.пл. 183,2°C (промежуточное соединение 137).

Аналогичным образом получают 4-[1-(4-фторфенилметил)-1H-бензимидазол-2-иламино]-1-пиперидинэтанол, т.пл. 138,7°C (промежуточное соединение 138).

Пример 23. Смесь 7,5 ч. N-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]-1-[(4-метоксифенил)метил]-1H-бензимидазол-2-амин и 225 ч. 48%-ного водного раствора бромистоводородной кислоты перемешивают и нагревают в течение недели. После охлаждения выпавший в осадок продукт фильтруют и высушивают, в результате чего получают 7,3 ч. (выход 57%) моногидрата трибромгидрата 4-[[2-[[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]амино]-1H-бензимидазол-1-ил метил]фенола, т.пл. 250°C (промежуточное соединение 139).

Пример 24. Смесь 12 ч. N-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-5-метокси-1H-бензимидазол-2-амин и 150 ч. 40%-ного водного раствора бромистоводородной кислоты перемешивают и нагревают в течение 48 ч. при 80°C. Реакционную смесь затем выпаривают, и ос-

таточный продукт выпаривания суспензируют в 2-пропанол. Этот продукт фильтруют и высушивают, в результате чего получают 18,5 ч. (выход 95,7%) моногидрата трибромгидрата 2-[[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]-амино]-1-[(4-фторфенил)метил]-1H-бензимидазол-5-ола, т.пл. 250°C (промежуточное соединение 140).

Пример 25. К перемешанной и охлажденной (ниже 10°C) смеси 5,04 ч. дисульфида углерода, 2,06 ч. N,N-метантетраилбис (циклогексанамин) и 45 ч. тетрагидрофурана добавляют по каплям раствор 3,7 ч. N-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1H-бензимидазол-2-амин в тетрагидрофуране. После завершения этого добавления перемешивание продолжается в течение ночи и при этом поддерживается комнатная температура в смеси. Затем реакционную смесь выпаривают. Остаточный продукт выпаривания очищают, пропуская через хроматографическую колонку, наполненную силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси трихлорметана с метанолом (в объемном отношении 98:2). Чистые фракции собирают и элюент выпаривают, в результате чего получают 4 ч. (выход 100%) 1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-(2-изотиоцианатоэтил)-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин как остаточного продукта выпаривания (промежуточное соединение 141).

Аналогичным образом получают следующие соединения:

1-(2-фуранилметил)-N-[1-(2-изотиоцианатоэтил)-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин (промежуточное соединение 142);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-(2-изотиоцианатоэтил)-4-пиперидинил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин как остаточный продукт выпаривания (промежуточное соединение 143);

N-[1-(2-изотиоцианатоэтил)-4-пиперидинил]-3-(2-пиридинилметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин (промежуточное соединение 144);

3-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-(2-изотиоцианатоэтил)-4-пиперидинил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин как остаточный продукт выпаривания (промежуточное соединение 145).

Приготовление конечных соединений.

Пример 26. Первый способ.

Смесь 1,14 ч. 2-хлорпиримидина, 3,7 ч. N-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1H-бензимидазол-2-амин, 1,06 ч. карбоната натрия, 0,1 ч. йодида калия и 135 ч. N,N-диметилформамида перемешивают и нагревают в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь вливают в воду, и продукт экстрагируют 4-метил-2-пентанолем. Экстракт высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаточный продукт выпаривания очищают, пропуская его через хроматографическую колонку, наполненную силикагелем, используя смесь трихлорметана с метанолом (в объемном отношении 96:4), насыщенную аммиаком, в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаточный продукт выпаривания кристаллизуется из ацетонитрила, в результате чего получают 1,5 ч. (34%) 1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[(2-пиридинил)амино]этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 168,4°C (соединение 1).

Второй способ. Смесь 34,5 ч. 2-хлорпиримидина, 110 ч. N-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1H-бензимидазол-2-амин, 25 ч. кислого углекислого натрия и 1200 ч. этанола перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают и фильтруют, пропуская через Huflo. Фильтрат выпаривают. Остаточный продукт выпаривания очищают методом жидкостной хроматографии высокого давления с использованием силикагеля и смеси трихлорметана с метанолом (объемное отношение 95:5), насыщенной аммиаком, в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаток выпаривания кристаллизуется из ацетонитрила и получают 82 ч. (выход 61%) 1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[(2-пиридинил)амино]этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 168,4°C (соединение 1).

50 Осуществляя процесс как описано в способе 1 и используя эквивалентные количества исходных материалов, получают соединения, приведенные в табл.3.

Осуществляя процессы таким же образом, как описано в способе 1, получают следующие соединения:

3-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[(2-пиридинил)амино]этил]-4-пипе-

ридирил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин, т.пл. 181,8°C (соединение 23);

2-[2-[4-[[3-[(4-фторфенил)метил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]амино]-3-пиридин]карбоксамид, т.пл. 205,4°C (соединение 24);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-[(2-пиримидинил)амино]этил]-4-пиперидинил]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин, т.пл. 165,6°C (соединение 25);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-[(2-пиридинил)амино]этил]-4-пиперидинил]-1Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-амин, т.пл. 203,1°C (соединение 26);

3-(2-пиридинилметил)-N-[1-[2-[(2-пиримидинил)амино]этил]-4-пиперидинил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (Е) бутендиоат (2:3), т.пл. 181,2°C (соединение 27);

3-(2-фуранилметил)-N-[1-[2-(2-пиримидиниламино)этил]-4-пиперидинил]-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин, т.пл. 139,9°C (соединение 28);

3-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-[(2-пиримидинил)амино]этил]-4-пиперидинил]-3Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-амин (Е)-2-бутендиоат (1:2), т.пл. 198,0°C (соединение 29);

моногидрат трихлоргидрата N-[1-[3-[(5-хлор-2-пиридинил)амино]пропил]-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-амин, т.пл. 196,5°C (соединение 30);

6-хлор-N⁴-[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]-4,5-пиримидиндиамин, т.пл. 216,7°C (соединение 31);

8-хлор-N-[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]-3-фталазинамин-2-пропанолат (1:1), т.пл. 139,7°C (соединение 32).

Пример 27. Осуществляя процесс как описано в способе 1 примера 26 и используя N,N-диметилацетамид в качестве растворителя, получают соединения, приведенные в табл. 4.

Осуществляя процесс аналогичным образом, получают соединения, приведенные в табл. 5.

Пример 28. Смесь 3,7 ч. N-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]-1-(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-амин, 1 ч. N,N-диэтилэтанамин и 45 ч. тетрагидрофурана перемешивают при -20°C и к ней по капле добавляют раствор 1,5 ч. 2,4-дихлорпиримидина в

тетрагидрофуране при этой температуре. После прекращения этого добавления температуру в смеси медленно доводят до комнатной и перемешивание продолжают в течение ночи при комнатной температуре. Выпавший в осадок продукт фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаточный продукт выпаривания очищают, пропуская его через хроматографическую колонку, наполненную силикагелем, используя в качестве элюента смесь трихлорметана с метанолом (в объемном отношении 90:10), насыщенную аммиаком. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаточный продукт выпаривания превращают в хлоргидратную соль в 2-пропанол. Эту соль фильтруют, высушивают и в результате получают 1,7 ч. моногидрата дихлоргидрата N-[1-[2-(2-хлор-4-пиримидинил)амино]этил]-4-пиперидинил]-1-(4-фторфенил)-метил-1Н-бензимидазол-2-амин, т.пл. 287,4°C (соединение 60). Осуществляя процесс

аналогичным образом, получают следующие соединения:

N-[1-[2-[(2-хлор-6-метил-4-пиримидинил)амино]этил]-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-амин, т.пл. 124,4°C (соединение 61);

N-[1-[2-[(4-хлор-6-метил-2-пиридинил)амино]этил]-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-амин, т.пл. 151,9°C (соединение 62).

Пример 29. Смесь 3,4 ч. 6-хлор-3-нитро-3-пиридинамина, 7,4 ч. N-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-амин и 10 ч. 1-метил-2-пирролидинона перемешивают и нагревают в течение 2 ч. при 150°C. Затем реакционную смесь охлаждают и растворяют в метаноле, насыщенном аммиаком. Всю эту смесь выпаривают, и к остаточному продукту выпаривания добавляют воду. Полученный продукт трехкратно экстрагируют 4-метил-2-пентанолом. Соединенные экстракты высушивают, фильтруют и выпаривают в вакууме. Остаточный продукт выпаривания очищают, пропуская его через хроматографическую колонку, наполненную силикагелем, используя в качестве элюента смесь трихлорметана с метанолом (в объемном отношении 95:5). Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаточный продукт выпаривания

кристаллизуется из 4-метил-2-пентанона, получают 5 ч. (выход 50%) N⁶-[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]-3-нитро-2,6-пиридиндиамин, т.пл. 205,7°C (соединение 63).

Пример 30. Смесь 1,7 ч. 2-хлорпиримидина, 9,66 ч. трибромгидрата 2-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]амино]-1-[(4-фторфенил)метил]-1H-бензимидазол-5-ола, 5 ч. кислого углекислого натрия и 80 ч. этанола перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь выпаривают, и остаточный продукт выпаривания растворяют в трихлорметане. Органическую фазу промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаточный продукт выпаривания кристаллизуется из смеси ацетонитрила с метанолом, в результате чего получают 5,2 ч. (выход 83%) 1-[(4-фторфенил)метил]-2-[1-[2-(2-пиримидиниламино)этил]-4-пиперидинил]амино]-1H-бензимидазол-5-ола, т.пл. 194,4°C (соединение 64).

Осуществляя процесс аналогичным образом, получают также следующие соединения:

1-(фенилметил)-N-[1-[2-[(2-пиримидинил)амино]этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 188,3°C (соединение 65);

1-метил-N-[1-[2-[(2-пиримидинил)амино]этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, полугидрат, т.пл. 120,9°C (соединение 66);

1-[(4-метилфенил)метил]-N-[1-[2-[(2-пиримидинил)амино]этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 123,6°C (соединение 67);

1-[(4-хлорфенил)метил]-N-[1-[2-[(2-пиримидиниламино)этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 137,8°C (соединение 68);

1-[(4-метоксифенил)метил]-N-[1-[2-[(2-пиримидиниламино)этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 160,4°C (соединение 69);

N-[1-[2-(2-пиримидиниламино)этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 208,6°C (соединение 70);

[1-(4-фторфенил)метил]-5-метокси-N-[1-[2-(2-пиримидиниламино)этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 160,7°C (соединение 71);

N-[1-[2-(2-пиримидиниламино)этил]-4-пиперидинил]-1-(4-тиазолилметил)-

-1H-бензимидазол-2-амин (E)бутендиоат (1:2), т.пл. 173,9°C (соединение 72);
4-[[2-[[1-[2-(2-пиримидиниламино)этил]-4-пиперидинил]амино]-1H-бензимидазол-1-ил]метил]фенол, т.пл. 230,8°C (соединение 73);

1-[(4-фторфенил)метил]-6-метокси-N-[1-[2-(2-пиримидиниламино)этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 200,1°C (соединение 74);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-метил-N-[1-[2-(2-пиримидиниламино)этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 101,3°C (соединение 75);

N-(фенилметил)-N-[1-[2-(2-пиримидиниламино)этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 207,1°C (соединение 76).

Пример 31. 5,5 ч. 4-[1-(4-фторфенилметил)-1H-бензимидазол-2-иламино]-1-пиперидинэтанол и 135 ч N,N-диметилформамида перемешивают при комнатной температуре и добавляют к смеси 0,75 ч. 50%-ной дисперсии гидроксида натрия. После перемешивания в течение 1 ч. при комнатной температуре в смесь вводят 2,5 ч. 2-хлорхинолина и продолжают смесь

перемешивать в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь вливают в воду, и полученный продукт экстрагируют 4-метил-2-пентанолом. Экстракт высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаточный продукт выпаривания кристаллизуется из ацетонитрила, в результате чего получают 4,3 ч. (выход 58%) 1-[(4-фторфенил)-метил]-N-[1-[2-(2-хинолинилокси)этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 149,9°C (соединение 77).

Осуществляя процесс аналогичным образом, получают также:

N-[1-[2-[(5-бром-2-пиримидинил)окси]этил]-4-пиперидинил]-1-(2-фуранилметил)-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 160,5°C (соединение 78);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-[[2-(метилтио)-4-пиримидинил]окси]этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 120,6°C (соединение 79);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-[[3-метил-2-хиноксалинил]окси]этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин, т.пл. 168,4°C (соединение 80);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-пиримидинилокси]этил]-4-пипериди-

нил]-1Н-бензимидазол-2-амин, т.пл. 133,8°C (соединение 81);

N-[1-[2-[(5-бром-2-пиридинил)окси]этил]-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-амин, т.пл. 161,5°C (соединение 82);

1-(2-фуранилметил)-N-[1-[2-(2-пиримидинилокси)этил]-4-пиперидинил]-1Н-бензимидазол-2-амин (Е)бутендиоат (1:2), т.пл. 180,4°C (соединение 83);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-(2-пиридинилметокси)этил]-4-пиперидинил]-1Н-бензимидазол-2-амин (Е)-2-бутендиоат (1:2), т.пл. 162°C (соединение 84).

Пример 32. Смесь 2,7 ч. 5-[(4-фторфенил)метил]-2-(метилтио)-4-(1Н)-пиримидинона и 3,67 ч. N-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидинил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-амин перемешивают и нагревают в течение 4 ч при 140°C. Реакционную смесь охлаждают и растворяют в трихлорметане. Раствор очищают, пропуская через хроматографическую колонку, наполненную силикагелем, используя смесь трихлорметана с метанолом (в объемном отношении 96:4), насыщенный аммиаком, в качестве элюента.

Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаточный продукт выпаривания суспензируют в 1,1-оксисэтане, в результате чего получают 4,5 ч. (выход 76,8%) моногидрата 5-[(4-хлорфенил)метил]-2-[[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]амино]-4-(1Н)-пиримидинона, т.пл. 150,6-158,7°C (соединение 85).

Осуществляя процесс аналогичным образом и используя эквивалентные количества соответствующих исходных материалов, получают также следующие соединения:

2-[[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]амино]-6-пропил-4-пиримидинол, т.пл. 164,8°C (соединение 86);

2-[[2-[4-[[1-(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]амино]-4-(1Н)-пиримидинон, т.пл. 150,4°C (соединение 87);

2-[[2-[4-[[1-(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]амино]-4-(1Н)-хиназолинон, т.пл. 264,2°C (соединение 88);

2-[[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]амино]-6-(фенилметил)-4-

-(1Н)-пиримидинон, т.пл. 134,5°C (соединение 89);

2-[[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]амино]-6-метил-4-(1Н)-пиримидинон, т.пл. 143,6°C (соединение 90).

Пример 33. Смесь 1,12 ч. 2-пиримидинтиола, 4,6 ч. дихлоргидрата N-[1-(2-хлорэтил)-4-пиперидинил]-1-(4-фторфенилметил)-1Н-бензимидазол-2-амин, 4 ч. карбоната калия и 80 ч. 2-пропанона перемешивают в течение 3 дней при комнатной температуре.

Реакционную смесь фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаточный продукт выпаривания очищают, пропуская через хроматографическую колонку, наполненную силикагелем, используя смесь трихлорметана с метанолом (в объемном отношении 95:5) в качестве элюента.

Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаточный продукт выпаривания кристаллизуется из смеси 2-пропанона с 2,2'-оксиспропаном, в результате чего получают 1,7 ч. (выход 35,8%) 1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-(2-пиримидинилтио)этил]-4-пиперидинил]-1Н-бензимидазол-2-амин, т.пл. 146,1-147,7°C (соединение 91).

Осуществляя процесс аналогичным образом, получают моногидрат 2-[[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]амино]-4-(1Н)-хиназолина, т.пл. 133,4°C (соединение 92).

Пример 34. В соответствии с процедурами, описанными в примере 26, были получены также следующие соединения:

N²-[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]-2,3-пиридиндиаминтригидрохлорид, т.пл. 256,5°C (соединение 93);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-(4-пиримидиниламино)этил]-4-пиперидинил]-1Н-бензимидазол-2-амингемидрат; т.пл. 133,9°C (соединение 94).

N-[2-[4-[[1-(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]-1-фталазинамин, т.пл. 178,1°C (соединение 95);

N⁴-[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1Н-бензимидазол-2-ил]амино]-1-

-пиперидинил]-этил]-4,5-пиримидинди-
амин, т.пл. 207,7°C (соединение 96);

N-[1-[(4-фторфенил)метил]-1H-бен-
зимидазол-2-ил]-1'-(2-пиридинил)-
-[1,4'-бипиперидин]-4-амин(E)-2-бутенди-
оат (2:3) моногидрат, т.пл. 226,1°C
(соединение 97);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-
-(6-метокси-4-пиримидинил)амино]
этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-
-2-амин, т.пл. 145,8°C (соединение 98);

N-[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-
-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пипе-
ридинил]этил]-N-(2-пиримидинил)ацет-
амид(E)-2-бутендиоат (1:2), т.пл.
191,1°C (соединение 99);

N-[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-
-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пипе-
ридинил]этил]-N-(2-пиримидинил)бен-
замид(E)-2-бутендиоат (1:2), т.пл.
201,8°C (соединение 100);

N-[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-
-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пипе-
ридинил]этил]-N'-(3-пиридинилметил)
тиомочевина, т.пл. 147,2°C (соедине-
ние 102);

N-[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-
-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пипе-
ридинил]этил]-N'-(2-пиридинилметил)
тиомочевина, т.пл. 182°C (соедине-
ние 103);

N-[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-
-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пипе-
ридинил]этил]-N'-(3-пиридинил)-тио-
мочевина, т.пл. 113,5-117,7°C (соеди-
нение 104);

N-[2-[4-[[1-[(4-фторфенил)метил]-
-1H-бензимидазол-2-ил]амино]-1-пи-
перидинил]этил]-N'-(2-пиридинил)тио-
мочевина, т.пл. 192,6°C (соедине-
ние 105);

N-(4-амино-3-пиридинил)-N'-[2-[4-
-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1H-бензими-
дазол-2-ил]-амино]-1-пиперидинил
этил]-тиомочевина (соединение 106);

N-(3-амино-2-пиридинил)-N'-[2-[4-
-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1H-бензими-
дазол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]
тиомочевина (соединение 107);

N-(4-амино-3-пиридинил)-N'-[2-[4-
-[[1-(2-фуранилметил)-1H-бензимида-
зол-2-ил]амино]-1-пиперидинил]этил]
тиомочевина (соединение 108);

N-(4-амино-3-пиридинил)-N'-[2-[4-
-[[1-[(4-фторфенил)метил]-1H-имида-
зол[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-пипе-
ридинил]этил]тиомочевина (соедине-
ние 109);

N-(4-амино-3-пиридинил)-N'-[2-[4-
-[[3-(2-пиридинилметил)-3H-имидазо
[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-пипе-
ридинил]этил]тиомочевина (соедине-
ние 110);

N-(4-амино-2-пиридинил)-N'-[2-[4-
-[[3-[(4-фторфенил)метил]-3H-имида-
зол[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-пипе-
ридинил]этил]тиомочевина (соедине-
ние 111);

1-[(4-фторфенил)метил]-N-[1-[2-
-[[5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин-2-ил
амино]этил]-4-пиперидинил]-1H-бенз-
имидазол-2-аминмоногидрат, т.пл.
121,4°C (соединение 112).

Сравнительные испытания.

Преимущества предлагаемых соеди-
нений по сравнению с известными вид-
но из сравнительных данных, предста-
вленных в табл. 6.

In vitro гистаминное антагонисти-
ческое действие известного соединения
и предлагаемых иллюстрируется испыта-
нием с полосками тонкой кишки морс-
кой свинки. In vitro антагонистичес-
кое действие серотонина иллюстрирует-
ся тестом на каудальную артерию.

Испытание с полосками тонкой киш-
ки морской свинки суспендируют в
100 мл бане тирода при 37,5°C пред-
варительно загруженной 0,75 г и газир-
уют 95% O₂ и 5% CO₂. Спазмы, вызы-
ваемые гистамином (0,5 мг/л), записы-
вают кимографически с изотоническим
уровнем при 5-кратном усилении. Изу-
чают взаимодействие соединения, пред-
назначенного к испытанию (5-минутный
инкубационный период) с антагонистом.
В первой колонке табл. 6 дается эф-
фективная концентрация (в мг/л) раз-
личных соединений, посредством чего
значительное подавление (50%) сжа-
тия, вызванного гистамином, измеря-
ют (ЭД₅₀ - величина).

Испытание на каудальную артерию
у крыс.

Каудальные артерии голодных сам-
цов крыс (210-235 г) использовали в
испытании. Спиральные полоски длиной
5-6 см и толщиной 2 мм получали из
каждой артерии и устанавливали вер-
тикально в 100 мл бане, содержащей
окисленный раствор Кребса-Генселей-
та. Субмаксимальные сжатия артери-
альных полосок вызывались добавле-
нием однократных доз серотонина
(40 мг/кг) в баню на 2 мин с интер-
валом каждый раз по 10 минут. Ам-

плитуда сжатия измерялась до и через 5 мин после добавления лекарства. После промывки антагонист добавляли снова три раза для того, чтобы увидеть восстановилось или нормализовалось сжатие. Первая колонка табл. 6 показывает значения ED_{50} (эффективная доза) в мг/л.

В этой связи ED_{50} значения являются минимальными концентрациями упомянутых лекарств, которые уменьшают амплитуду сжатия до по крайней мере 50% от его нормального значения.

В качестве аналога по структуре, обладающим тем же видом биологической активности, выбран 1-[4-фторфенилметил]-N-[1-[2-(4-метоксифенил)этил]-4-пиперидинил]-1H-бензимидазол-2-амин ("астемизол").

Для сравнительных тестов были выбраны испытания с полосками тонкой кишки морских свинок и испытания на каудальную артерию у крыс, поскольку известно, что именно эти тесты *in vitro* очень селективны в отношении гистаминной и, соответственно, серотониновой антагонистической активности.

Защита крыс от смертельного исхода, вызванного соединением 48/80.

Соединение 48/80, представляющее собой смесь олигомеров, полученных путем конденсации 4-метокси-N-метилбензолэтанамин и формальдегида, описывается как сильное выделяющее гистамин средство.

Защита от смертельного коллапса вследствие расстройства кровообращения, вызванного соединением 48/80, является простым способом количественной оценки активности испытываемых соединений. Для эксперимента используют крыс самцов инбредного штамма Wistar, весом по 240-260 г. После голодания в течение ночи крыс переносят в кондиционированные лабораторные условия (температура $21 \pm 1^\circ C$, относительная влажность $65 \pm 5\%$). В организм крыс подкожно или через рот или же вместе с растворителем вводят испытываемое соединение (в случае растворителя используют раствор NaCl, концентрацией 0,9%). Через 1 ч после такой обработки в организм крыс вводят путем внутривенной инъекции соединения 48/80, свежеприготовленное в воде, дозой 0,5 мг на кг веса (0,2 мл/100 г веса). В контрольных экспериментах, в которых в организм

250 крыс, обработанных растворителем, вводят стандартную дозу соединения 48/80, после 4 ч выживает не более 2,8% животных. Выживаемость по простивии 4 ч рассматривают как критерий безопасности или как защитный эффект ввода препарата.

Значения ED_{50} соединений формулы [1] и промежуточных соединений приведены в первой колонке табл. 7 и 8. Указанные величины ED_{50} представляют собой такие значения, выраженные в мг на кг веса, при которых испытываемые соединения защищают 50% испытываемых животных от смертельного исхода, вызванного соединением 48/80.

Соединения формулы [1], промежуточные соединения и фармацевтически пригодные кислые аддитивные соли их являются также сильными серотониновыми антагонистами.

Активность предлагаемых соединений как серотониновых антагонистов хорошо показана на результатах, полученных в нижеследующих испытаниях, в которых исследовали антагонистическую активность данных соединений на действие серотонина.

Антагонистическое действие на вызванные серотонином эффекты в желудке.

Нарушения, вызванные соединением 48/80.

Соединение 48/80 (смесь олигомеров, полученных путем конденсации 4-метокси-N-метилбензолэтанамин и формальдегида) является сильным средством, способствующим выделению сосудоактивных аминов из эндогенных веществ, таких как гистамин и серотонин. Крысы, в организм которых вводят путем инъекции соединение 48/80, показывают последовательное изменение кровотока в различных сосудистых руслах: цианоз ушей и конечностей проявлялся в течение 5 мин после инъекции данного соединения; крысы погибают от шока в течение 30 мин. Шок с последующим умерщвлением мог быть устранен, если крыс предварительно обрабатывают классическим H₁-антагонистом.

Однако, стимуляторные действия на желудочную секрецию не подавляют, так что крысы, обработанные соединением 48/80, и защищенные от шока H₁-антагонистом, могут проявлять все признаки интенсивной деятельности железы желудка; макроаутопсия показывает раздутые желудки с чрезмерно высоким со-

держанием неравномерных ярко-красных пятен по всей слизистой оболочке, которые соответствуют областям разделенных желез. Ряд известных серотониновых антагонистов, таких как метизергид, ципрогептадин, цинасерин, миансерин, пипамперон, спиперон, пазотифен и метерголин, полностью устраняют покраснение ушей и конечностей, а также повреждения в железистой области желудка и чрезмерное желудочное растяжение.

Методика

Крыс самцов гибридного штамма Wistar весом по 220-250 г выдерживают в голоде в течение ночи, давая лишь воду. Испытуемые соединения вводят через рот в виде водного раствора или суспензии. В организм контрольных крыс и крыс холостого стада вводят испытуемое соединение. Спустя 1 ч в организм всех крыс путем подкожной инъекции вводят 5-[4-(дифенилметил)-1-пиперазинилметил]-1-метил-3H-бензимидазол-2-метанол дозой 2,5 мг/кг. Через 2 ч после введения через рот или путем подкожной инъекции испытуемого соединения путем внутривенной инъекции вводят в организм всех крыс соединение 48/80 (соединение, растворенное в воде концентрацией 0,25 мг/мл, дозой 1 мг/кг) за исключением крыс "холостого" опыта.

Через 4 ч после внутривенной инъекции соединения 48/80 крыс обезглавливают и удаляют из них желудок. Затем эти желудки проворачивают на растяжение и на содержание крови, жидкостя, слизи и тщательно промывают. Макроскопические повреждения оценивают в шкале от 0 до +++; причем 0 соответствует полному отсутствию видимых повреждений, и самое высокое показание шкалы соответствует красноватым неравномерным пятнам, покрывающим более чем половину железистой зоны.

Во второй колонке табл. 7 и 8 показаны для ряда соединений формулы (I) и промежуточных соединений дозы (в мг на кг веса), при которых растяжение желудка, а также повреждения в железистой зоне желудка полностью отсутствуют у 50% испытуемых крыс (величина ED_{50}).

Колонки в табл. 7 и 8 обозначены N показывают отсутствие или присутствие N в ароматических кольцах и место N в указанном кольце.

В табл. 7 и 8 β означает углеводородные радикалы с разветвленной цепью.

Соединения, перечисленные в табл. 7 и 8, не ограничивают объем изобретения и даются лишь как пример полезных фармакологических действий всех соединений, охватываемых формулой (I), и всех промежуточных соединений.

Ввиду антигистаминовых и серотонин-антагонистических свойств соединений формулы (I), промежуточных соединений и их кислотно-аддитивных солей эти соединения находят полезное применение для лечения аллергических заболеваний, таких как, например, аллергические риниты, аллергические конъюнктивиты, хроническая крапивница, аллергическая астма и т.д.

Ввиду ценной антигистаминовой и серотонин-антагонистической активности данные соединения могут быть приготовлены в виде различных фармацевтических препаратов, предназначенных для введения в организм. Для приготовления фармацевтических композиций эффективное количество соединения в форме основания или кислотно-аддитивной соли, служащего в качестве активного ингредиента, смешивается с фармацевтически пригодным носителем, который может иметь множество видов форм в зависимости от желаемой формы препарата, предназначенной для введения в организм.

Эти фармацевтические композиции желательно готовить в виде разовых (единых) доз, пригодных для введения в организм через рот, через прямую кишку или парентерально. Так, например, при приготовлении композиций, предназначенных для введения в дозированной форме через рот, может использоваться любая обычно применяемая фармацевтическая среда, например вода, гликоли, масла, спирты, и так далее, в случае введения через рот в виде жидких препаратов, например суспензий, сиропов, элексигов и растворов; или же могут использоваться твердые носители, такие как крахмал, сахара, каолин, масла, связующие, дезинтегрирующие средства и так далее, в случае порошков, капсул, и таблеток. С точки зрения легкости введения в организм, таблетки и капсулы наиболее желательно вводить в виде разовой дозированной формы через рот, и в этом случае исполь-

зуются твердые фармацевтические носители. В случае парэнтерально вводимых композиций носитель обычно включает стерилизованную воду, составляющую по крайней мере наибольшую часть композиции, хотя могут использоваться и другие ингредиенты, способствующие растворимости. Могут быть приготовлены, например, вводимые путем инъекции растворы, в которых носитель включает солевой раствор, раствор глюкозы или смесь солевого раствора с раствором глюкозы. Могут быть приготовлены вводимые путем инъекции суспензии, причем могут использоваться подходящие жидкие носители, суспензирующие агенты и так далее. Кислые аддитивные соли формулы (I) ввиду их повышенной растворимости в воде по сравнению с соответствующими основными формами соединений более пригодны для приготовления водных композиций.

Особенно желательно готовить данные фармацевтические композиции в виде разовой дозированной формы для легкости ввода в организм и равномерности дозирования. Единичная дозированная форма согласно изобретения относится к отдельным дискретным препаратам в виде разовой дозы, каждая из которых содержит предварительно заданное количество активного ингредиента, рассчитанного таким образом, чтобы обеспечивался желаемый терапевтический эффект при использовании в смеси с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных дозированных форм являются таблетки (включая таблетки с покрытием), капсулы, пилюли, пакетики с порошками, облатки, вводимые путем инъекции растворы или суспензии, чайные ложечки, столовые ложечки, и так далее и их сочетания.

Предлагаемые соединения используются в способе лечения аллергических заболеваний у теплокровных животных путем ввода в организм эффективного антиаллергического количества соединения формулы I или их фармацевтически пригодной кислой аддитивной соли.

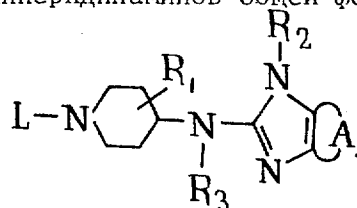
Дозы, вводимые ежедневно в организм, находятся в пределах 0,1-100 мг предпочтительно 1-50 мг.

Таким образом, предложен способ получения производных N-гетероалкил-4-пиперидинаминов общей формулы (I)

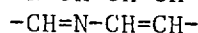
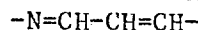
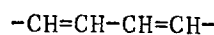
обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

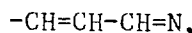
Способ получения N-гетероциклил-4-пиперидинаминов общей формулы



где A, - двухвалентный радикал формулы



или



где один из атомов водорода может быть замещен галогеном, окси- или C₁-C₄-алкоксигруппой;

R₁ - водород или C₁-C₄-алкил;

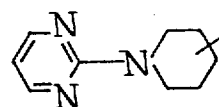
R₂ - водород, C₁-C₄-алкил, незамещенный или замещенный фенилом (незамещенным или однозамещенным галогеном, C₁-C₄-алкилом или C₁-C₄-алкоксигруппой), пиридинилом, 2-пиразинилом, тие-

нилом, фуранилом (незамещенным или однозамещенным C₁-C₄-алкилом), 4-триазилолом или 3-(2-метилимидазолилом);

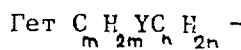
R₃ - водород, C₁-C₄-алкил или бензил;

L - радикал N-(2-пиридинил)-4-пиперидинил, незамещенный или однозамещенный в кольце пиридина хлором или нитрогруппой,

или L - радикал формулы



или L - радикал общей формулы



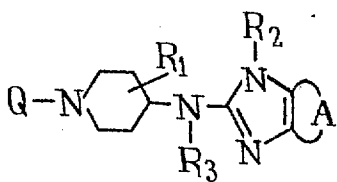
где m=0 или 1;

n=0, 1, 2, 3 или 4,

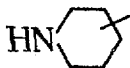
Y - связь, атом кислорода, сера группа -COO-, -CONH-, -NHCONH-, -NHCSNH-, -N(C₁)CSNH- или группа >NR₄-, в которой R₄ - водород, C₁-C₄-алкил, бензил, ацетил, бензоил, и радикал;

Гет - шестичисленное гетероциклическое кольцо, с одним или двумя атомами азота в цикле, связанное с цепью $C_m H_{2m}$ по атому углерода, незамещенное, одно- или двузамещенное галогеном, окси-, amino- или нитрогруппой, C_1-C_4 -алкил, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_4 -алкилтио, C_1-C_6 -алкиламино, аминокарбонил, бензил, галоидзамещенный бензил или (галоидзамещенный бензил) аминогруппой, или конденсированное с бензольным кольцом,

или их фармацевтически приемлемых солей, отличающийся тем, что пиперидин общей формулы



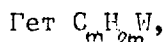
где Q - радикал формулы



или радикал $HUC_n H_{2n}$;

R_1, R_2, R_3, A, n

и Y имеют указанные значения, алкилируют соединением общей формулы

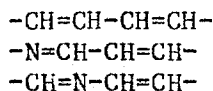


где m и Гет имеют указанные значения;

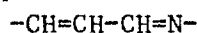
W - галоген, при $m=0$, w - низший алкокси или низшая алкилтио-группа, в среде реакционно-инертного растворителя с выделением целевого продукта в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемой соли.

Приоритет по признакам:

12.07.82 при А - двухвалентный радикал формулы

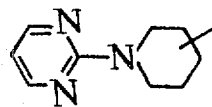


или



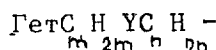
где один из атомов водорода может быть замещен атомом галогена, низшей алкокси- или оксигруппой, R_1 - водород, R_2 - водород, C_1-C_4 -алкил, незамещенный или замещенный фенилом, который может быть замещен одним

радикалом, таким как галоген, C_1-C_4 -алкил или C_1-C_4 -алкокси, тиенилом, фуранилом (незамещенным или однозамещенным C_1-C_4 -алкилом), пиридином или 2-пиразинилом, R_3 - водород, низший алкил или бензил, L - радикал N-(2-пиридинил)-4-пиперидинил, незамещенный или замещенный в кольце пиридина хлором или нитрогруппой, радикал формулы



15

или радикал общей формулы



где $m=0$, $n=0, 1-4$, Y - атом кислорода,

20

серы или группа $>NP_4$, в котором R_4 обозначает водород, C_1-C_4 -алкил, бензил, ацетил или бензоил, Гет обозначает пиридиновый радикал, который может быть замещен одним или

25

двумя заместителями, такими как галоген, amino, нитро, низший алкил, низший алкокси, низший алкилтио или оксигруппа, бензил или галоидзамещенный бензил, хиолиновый радикал, -

30

который может быть замещен низшим алкилом, пиримидиновый радикал, который может быть одно или дизамещен группой, независимо выбранной из таких групп, как галоген, amino, окси,

35

низший алкил, низший алкокси, низший алкилтио, бензил или галоидзамещенный бензил, хинолиновый радикал, который может быть замещен окси или низшей алкилгруппой, пири-

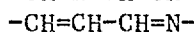
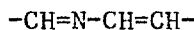
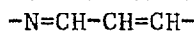
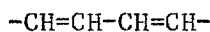
40

дазининовый радикал, который может быть замещен низшим алкилом, хиноксалиновый радикал, который может быть замещен низшим алкилом, пирази-

45

ниновый радикал, который может быть замещен галогеном или низшим алки-

лом;

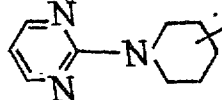


50

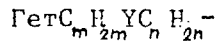
где один из атомов водорода может быть замещен галогеном, низшим алкокси или оксигруппой, R_4 - водород или низший алкил, R_{12} - водород, C_1-C_4 -алкил, незамещенный или замещенный фенилом (незамещенным или однозамещенным галогеном, C_1-C_4 -алкилом или

55

C₁-C₄-алкоксигруппой), пиридинилом, 2-пиразинилом, тиенилом, фуранилом (незамещенным или однозамещенным C₁-C₄-алкилом), 4-тиазолилом или 3-(2-метилимидазолилом), R₃ - водород, C₁-C₄-алкил или бензил, L представляет собой радикал формулы N-(2-пиридинил)-4-пиперидинил, незамещенный или однозамещенный в кольце пиридина хлором или нитрогруппой, радикал формулы



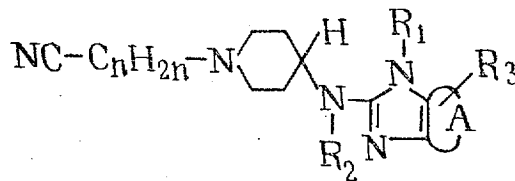
или радикал формулы



где m=0 или 1, n=0,1-4, Y - связь, атом кислорода, серы, группа -COO-,

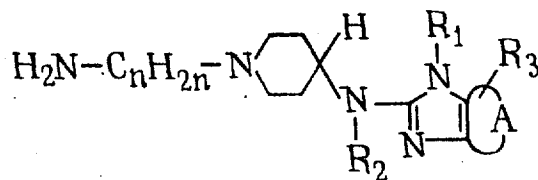
-CONH-, -NHCONH-, -NHCSNH-, -N(CH₃)CSNH- или группа >NP-, в которой R₁ - водород, C₁-C₄-алкил, бензил, ацетил или бензоил, Гет обозначает шестичленное гетероциклическое кольцо с одним или двумя атомами азота в цикле, связанное с цепью C_mH_{2m} по атому углерода, незамещенное, одно или двузамещенное радикалом, независимо выбранным из групп: галоген, окси, amino, нитрогруппа, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкилтио, C₁-C₆-алкиламино, аминокарбонил, бензил, галоидзамещенный бензил, (галоидзамещенный бензил) аминокгруппа, или может быть конденсировано с бензольным кольцом.

Т а б л и ц а 1



Соединение	n	A	R ₁	R ₂	R ₃	Форма ос-нования или соли	Т-ра плавления, °C
1	2	3	4	5	6	7	8
74	3	CH=CH CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	Основа-ние	130,5
75	1	CH=CH CH CH	(2-Пиридинил)-CH ₂	H	H	Основа-ние	152,6
76	1	CH=CH-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	5(6)-F	Основа-ние	176,7
77	1	N=CH-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	Основа-ние	183,7
78	1	CH=CH-CH=CH	(2-Пиразинил) CH ₂	H	H	Основа-ние	195,8
79	1	CH=CH-CH-N	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	1/2 H ₂ O	173,9
80	1	CH=CH-CH=CH	(2-Фуранил) CH	H	H	Основа-ние	194,4
81	1	CH=CH-N=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H ₂ O	188,5
82	1	N=CH-CH=CH	(2-Пиридинил) CH ₂	H	H	Основа-ние	170,0
83	1	N=CH-CH=CH	(2-Фуранил) CH ₂	H	H	Основа-ние	157,0

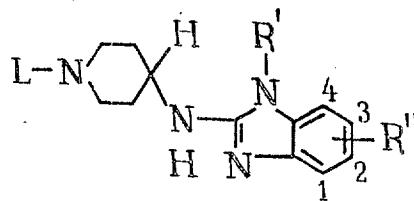
1	2	3	4	5	6	7	8
84	1	CH=CH-CH=CH	(2-Тиенил) CH ₂	H	H	Основа- ние	191,7
85	1	CH=N-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	Основа- ние	-
86	1	CH=CH-CH=CH	(3-Фуранил) CH	H	H	Основа- ние	184,0
87	1	CH=CH-CH=CH	(5-CH ₃ -2-фура- нил) CH ₂	H	H	Основа- ние	177,3
88	1	CH=CH-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	Основа- ние	144,0
89	1	CH=CH-CH=CH	CH ₃	H	H	Основа- ние	212,3
90	1	CH=CH-CH=CH	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	Основа- ние	180,4
91	1	CH=CH-CH=CH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	Основа- ние	155,2
92	1	CH=CH-CH=CH	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	Основа- ние	180,4
93	1	CH=CH-CH=CH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	Основа- ние	169,9
94	1	CH=CH-CHO-CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	5-CH ₃ O	Основа- ние	174,8
95	1	CH=CH-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH ₃	H	Основа- ние	157,4
96	1	CH=CH-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	6-CH ₃ O	Основа- ние	222
97	1	CH=CH-CH=CH	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H	Основа- ние	-
98	1	CH=CH-CH=CH	(5-CH ₃ -4-ими- дазолл) CH ₂	H	H	Основа- ние	247,1
99	1	CH=CH-CH=CH	H	H	H	Основа- ние	226



Соединение	n	A	R ₁	R ₂	R ₃	Форма ос-нования или соли	Т-ра плавления, °С
1	2	3	4	5	6	7	8
103	2	N=CH-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	Основание	174,5
104	2	CH=CH-CH=CH	(2-Пиридинил) CH ₂	H	H	Основание	145,1
105	2	CH=CH-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	5(6)-F	Основание	171
106	2	CH=CH-CH=CH	(3-Пиридинил) CH	H	H	Основание	150,7
107	2	CH=CH-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H ₂ O	116,9
108	2	CH=CH-CH=CH	(2-Пиразинил) CH ₂	H	H	Основание	169,3
109	2	CH=CH-CH=CH	(2-Фуранил) CH	H	H	Основание	163,0
110	2	CH=N-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H ₂ O	185,0
111	2	N=CH-CH=CH	(2-фуранил) CH ₂	H	H	3(E)-2-бу- тендиоат H ₂ O	182
112	2	CH=CH-CH=CH	(2-Тиенил) CH ₂	H	H	Основание	137,1
113	2	CH=CH-CH=CH	(3-Фуранил) CH ₂	H	H	Основание	158,1
114	2	CH=CH-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	Основание	172,9
115	2	CH=CH-CH=CH	CH ₃	H	H	Основание	199,0
116	2	CH=CH-CH=CH	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	Основание	131,6
117	2	CH=CH-CH=CH	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	Основание	143,4
118	2	CH=CH-CH=CH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	3(E)-2-бу- тендиоат	260
119	2	CH=CH-CH=CH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	Основание	129,8
120	2	CH=CH-CH=CH	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	Основание	143,4
121	2	CH=CH-CH=CH	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	3(E)-2-бу- тендиоат	260

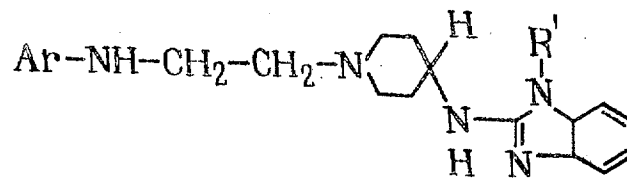
1	2	3	4	5	6	7	8
122	2	CH=CH-CH=CH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂	H	H	Основание	129,8
123	2	CH=CH-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	5-CH ₃ O	Основание	-
124	2	CH=CH-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	6-CH ₃ O	Основание	-
125	2	CH=CH-CH=CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH ₃	H	Основание	-
126	2	CH=CH-CH=CH	(5-CH ₃ -4-имида- зол) CH ₂	H	H	Основание	190
127	2	CH=CH-CH=CH	H	C ₆ H ₅ CH ₂ H		Основание	182,8

Т а б л и ц а 3

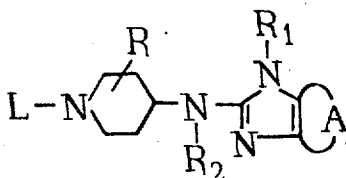


Соединение	L	R'	R''	Основание или соль	Т-ра плавления, °С
1	2	3	4	5	6
2	4-[(2-Пиримидинил)NH]- -бутил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	Основание	150,0
3	2-[(3-NO ₂ -2-Пиридинил) NH]-этил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	Основание	148,1
4	3-[(2-Пиримидинил)NH]- -пропил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	Основание	143,8
5	2-[(6-Cl-4-Пиримиди- нил)NH]-этил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	2HCl	277,9
6	1-(2-Пиримидинил)-4- -пиперидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	Основание	158,7
7	[2-(2-Пиримидинил)NH]- -пропил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	Основание	160,8
8	2-[(Фенилметил)-(2-пи- римидинил)NH]этил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	Основание	148,7
9	2-[(5-NO ₂ -2-Пириди- нил)NH]пропил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	2HCl 1/2 H ₂ O	229,3

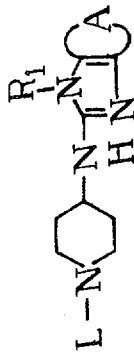
1	2	3	4	5	6
10	2-[CH ₃ -(2-Пиримидинил)N]этил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	Основание	167,2
11	1-(3-NO ₂ -2-пиридинил)- -4-пиперидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	2H ₂ O	108-123
12	1-(2-Пиримидинил)-3- -пиперидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	Основание	177,1
13	2-[(5-NO ₂ -2-пириди- нил)NH]этил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	Основание	175,7
14	2-[(4-NO ₂ , N-оксид-3- -пиридинил)NH]этил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	Основание	199,0
15	2-[(2-пиримидинил)NH]- -этил	(2-Пиридинил) CH ₂	H	Основание	150,8
16	2-[(2-Пиримидинил)NH] этил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	2 (или 3)F	Основание	180,9
17	2-[(2-Пиримидинил)NH] этил	(3-Пиридинил) CH ₂	H	Основание	218,9
18	2-[(3-Пиримидинил)NH] этил	(2-Пиразинил) CH ₂	H	Основание	185,8
19	2-[(2-Пиримидинил)NH] этил	(2-Тиенил)CH ₂	H	Основание	181,5
20	2-[(2-Пиримидинил)NH] этил	(3-Фуранил)CH ₂	H	Основание	213,5
21	2-[(2-Пиримидинил)NH] этил	(5-CH ₃ -2-фу- ранил)CH ₂	H	Основание	143,7
22	5-[(2-Пиримидинил)NH] пентил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	Основание	136,5



Соединение	Ar	R'	Основание или соль	Т-ра плавления, °С
33	2-Пиразин	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	Основание	209,5
34	2,6-(NH) ₂ -4-пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H ₂ O	133,3
35	2-NH ₂ ,6-CH ₃ -4-пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H ₂ O	124,7
36	3-NH ₂ CO-2-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	Основание	221,2
37	6-Cl-3-пиридазинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	Основание	196,8
38	4-Хинолинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	Основание	227,8
39	5-Br-2-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	Основание	183,3
40	3-Cl-2-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	Основание	124-145
41	3-CH ₃ -2-хиноксалинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	Основание	198,2
42	5-NH ₂ CO ₂ -2-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	Основание	268,2
43	2-Пиримидинил	(2-Фуранил)CH ₂	Основание	186,8
44	2-Хинолинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	Основание	145,2
45	3-Cl-2-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	ЗНС!	-
46	3-NH ₂ CO-2-пиридинил	(2-Фуранил)CH ₂	Основание	246,2



Соединение	L	R	R ₁	R ₂	A	Основание или соль	Т-ра плавления, °С
47	2-[(3-С1-2-пиридинил)амино]этил	H	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	N=CH-CH=CH	Основание	146,5
48	2-[(2-Пиримидинил)амино]этил	H	5-CH ₃ -4-имидазол-CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	184,2
49	2-[(5-Br-2-пиридинил)амино]этил	H	C ₆ H ₅ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	164,0
50	2-[(5-Br-2-пиридинил)амино]этил	H	CH ₃	H	CH=CH-CH=CH	Основание	-
51	2-[(5-Br-2-пиридинил)амино]этил	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	-
52	2-[(5-Br-2-пиридинил)амино]этил	H	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	-
53	2-[(5-С1-2-пиридинил)амино]этил	H	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	-
54	4-[(5-С1-2-пиридинил)амино]бутил	H	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	-
55	1-(5-С1-2-пиридинил)-4-пиридинил	H	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	-
56	2-[(5-С1-2-пиридинил)метиламино]этил	H	4-F-C ₆ H ₄ CH ₃	H	CH=CH-CH=CH	Основание	143,2
57	5-[(5-С1-2-пиридинил)амино]пентил	H	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	-
58	2-[(5-С1-2-пиридинил)амино]этил	H	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH ₃	CH=CH-CH=CH	Основание	-
59	2-[(2-Пиримидинил)амино]этил	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	(цис+транс) ЗНС1	217,3



Соединение	L	A	R ₁	Тонкая кишка Н ₅₀ , мг/л	Нижняя артерия 5НТ ЕД ₅₀ , мг/л
1	2	3	4	5	6
Известное		CH=CH-CH=CH-	4F-C ₆ H ₄ -CH ₂	0,0001	0,032
Предлагаемые		-CH=CH-CH=CH-	4F-C ₆ H ₄ -CH ₂	0,01	0,00063
		-N=CH-CH=CH-	4F-C ₆ H ₄ -CH ₂	0,0025	0,0025
		-N=CH-CH=CH-	4F-C ₆ H ₄ -CH ₂	0,01	0,0025
		-CH=CH-CH=CH-	4F-C ₆ H ₄ -CH ₂	0,005	0,0028
		-CH=CH-CH=CH-	0	0,005	0,0025
		-CH=CH-CH=N-	4F-C ₆ H ₄ -CH ₂	0,01	0,0025

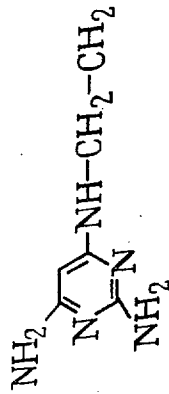
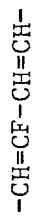
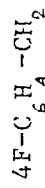
Продолжение табл.6

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---



0,0025

0,005



0,0013

0,005

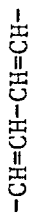
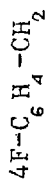
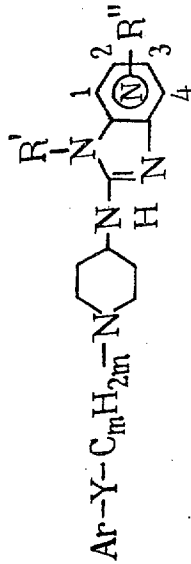


Таблица 7



У	m	Ar	R'	R''	R'''	R''''	Форма ос-нования или соли	Колонка	
								1	2
NH	2	3-NH-2-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	3HCl		Соединение 48/80	Испытание на желудочное повреждение ЕД ₅₀ мг/кг веса
NH	2	2-NH-CO-2-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание		0,08	0,31
		НИЛ						0,08	0,16

Продолжение табл. 7

У	ш	Ar	R ^I	R ^{II}	N	Форма ос- нования или соли	Колонка 1	Колонка 2
							Соединение 48/80	Испытание на желу-
							Испытание на крысах	Испытание почное
							ЕД ₅₀ мг/кг веса	повреждение ЕД ₅₀ мг/кг веса
NH	2	5-Br-2-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	-	Основание	0,31	2,5
NH	2	3-Cl-2-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	-	Основание	0,16 ^c	0,31
NH	2	5-NO ₂ -2-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	-	Основание	0,31	2,5
NH	2	5-NH ₂ CO-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	-	Основание	0,04	0,08
NH	2	3-Cl-2-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	1	Основание	0,08	0,31
NH	2	3-NH ₂ CO-2-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	1	Основание	0,04	0,04
NH	2	5-NO ₂ , 6-NH-2-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	-	Основание	0,31	2,5
NH	2	3-NH ₂ CO-2-пиридинил	2-ФуранилCH ₂	N	-	Основание	0,04	0,63
O	2	5-Br-2-пиридинил	2-ФуранилCH ₂	N	-	Основание	0,31	-
NH	2	4-NO ₂ -3-пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	-	Основание	0,04	1,25
NH	2	2-Хинолинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	-	Основание	0,31	-
O	2	2-Хинолинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	-	Основание	1,25	2,5

Продолжение табл. 7

У	Ш	Аг	R'	R''	N	Форма ос-нования или соли	Колонка 1		Колонка 2	
							Соединение 48/80	Испытание на крысах	Испытание на желу-дочное поврежде-ние ЕД ₅₀	Испытание на желу-дочное поврежде-ние ЕД ₅₀
							мг/кг веса	мг/кг веса		
NH	2	2-Пирамидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,16	0,63	0,16	0,63
NH	2	2-Пирамидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,16	2,5	0,16	2,5
NH	2	2-Пирамидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,16	-	0,16	-
NH	2	2-Пирамидинил	2-Фуранил	CH ₂	H	-	Основание	0,16	0,16	0,04
NH	2	2-Cl, 6-CH-2-пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,63	-	0,63	-
NH	2	2-Пирамидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,63	0,63	0,63	0,63
NBr	2	2-Пирамидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,63	0,63	0,63	0,63
NMe	2	2-Пирамидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,08	0,63	0,08	0,63
NAC	2	2-Пирамидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	2(E)-2-бу-тендиоат	0,04	0,63	0,04	0,63
NH	2	4-н. C ₃ H ₇ , 6-ОН-2-пирими-динил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,31	2,5	0,31	2,5
NH	2	4-ОН-2-пирими-динил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,08	0,63	0,08	0,63
NH	2	6-Br, 4-ОН-2-пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,63	-	0,63	-

Продолжение табл. 7

У	D	Ar	R'	R''	N	Форма ос- нования или соли	Колонка	
							1	2
							Соедине- ние 48/80	Испытание на желу- дочное
							ЕД ₅₀ , мг/кг веса	Испытание на крысах поврежде- ние ЕД ₅₀ , мг/кг ве- са
NH	2	6-Me-4-OH-2- -пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	H ₂ O	0,16	0,63
NH	2	2-Пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	4	Основание	0,02	0,16
N ⁺ Ph O	2	2-Пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	2(E)-2-бу- тендиоат	0,08	0,73
NH	2	2-Пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	3	Основание	0,08	-
NH	2	2-Пиримидинил	2-Пиридинил CH ₂	H	-	Основание	0,04	0,63
NH	2	2-Пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	2 (И 3)	-	Основание	0,04	0,08
NH	2	2-Пиримидинил	3-Пиридинил CH ₂	H	-	Основание	1,25	-
NH	2	2-Пиримидинил	2-Пиразинил CH ₂	H	-	Основание	0,01	0,63
NH	2	2-Пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	1	Основание	0,04	0,08
NH	2	2-Пиримидинил	2-Фуранил CH ₂	H	1	Основание	0,04	0,63

Продолжение табл.7

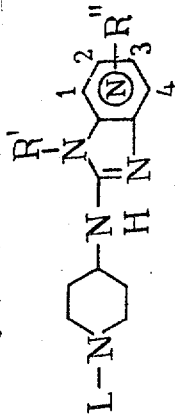
У	ш	Ag	K'	R''	N	Форма ос- нования или соли	Колонка	
							1	2
							Соедине- ние 48/80	Испытание на желу- дочное
							Испытание на крысах поврежде- ние ЕД ₅₀	Испытание на желу- дочное поврежде- ние ЕД ₅₀
							мг/кг веса	мг/кг ве- са
NH	2	2-Пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	2	2(E)-Бутен- диоат	0,16	-
NH	2	2-Пиримидинил	2-Тиенил CH ₂	H	-	Основание	0,02	2,5
NH	2	2-Пиримидинил	3-Фуранил CH ₂	H	H	Основание	0,04	0,63
NH	2	2-Пиримидинил	5-CH-2-Фура- нил CH ₂	H	-	Основание	0,04	0,63
S	2	2-Пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,16	0,16
O	2	2-Пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,16	0,63
O	2	5-B-2-Пиридинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,16	-
O	2	2-Пиримидинил	2-Фуранил CH ₂	H	-	2(E)-Бутен- диоат	0,08	1,25
NH	2	2-Пиримидинил	2-Пиридинил CH ₂	H	1	1.1/2 2(E)- бутендиоат	0,04	2,5
NH	2	2-C1-4-Пиримиди- нил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	2HC1·H ₂ O	0,31	2,5
NH	2	2-C1, 6-CH-4- пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,08	2,5

Продолжение табл.7

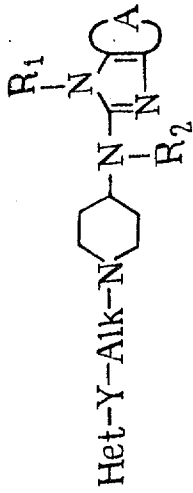
У	m	Ag	R ¹	R ⁿ	N	Форма ос-нования или соли	Колонка	
							1	2
							Соединение 48/80	Испытание на жёлту-дочное поврежде-ние ЕД ₅₀ мг/кг веса са
NH	2	6-Cl-4-пиримиди-нил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	2H	0,31 ^c	-
NH	2	4-Пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	1/2 H ₂ O	0,08	0,16
NH	2	2,6-(NH ₂) ₂ -4-пи-римидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	H ₂ O	0,08	0,16
NH	2	2-NH, 6-CH ₃ -4-пиримидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	H ₂ O	0,31	-
NH	2	6-CH ₃ O-4-пирими-динил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,16	-
O	2	2-CH ₃ S-4-пирими-динил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,16	2,5
NH	2	4-OH, 5-(4-Cl-C ₆ H ₄)CH ₂ -4-пи-рамидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	H ₂ O	1,25	2,5
NH	2	4-OH-2-хиназоли-нил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,63	2,5
S	2	4-OH-2-хиназоли-нил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	H ₂ O	0,31	2,5

Продолжение табл.7

У	Ф	АГ	R'	R''	N	Форма ос-нования или соли	Колонка 1		Колонка 2
							Соединение 48/80	Испытание на желу-дочное поврежде-ние ЕД ₅₀ мг/кг веса	
NH	2	4-Хиназолинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,08	2,5	
NH	2	2-Пиразинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,16	2,5	
NH	2	3-CH ₃ -2-хинокса-линил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	1,25	-	
0	2	3-CH ₃ -2-хинокса-линил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	2,5	-	
NH	2	6-С-3-пиридази-нил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	0,08	1,25	



L	R'	R''	N	Форма основа-ния или соли	Колонка 1		Колонка 2
					Соединение 48/80	Испытание на же-лудочное повреж-дение ЕД ₅₀ мг/кг веса	
1-(2-Пиримидинил)-4-пиперидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	1,25	-	Испытание на же-лудочное повреж-дение ЕД ₅₀ мг/кг веса
1-(2-Пиримидинил)-3-пиперидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	Основание	1,25	-2,5	
1-(3-NO ₂ -2-Пиридинил)-4-пиперидинил	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	-	2H ₂ O	0,63	-	



Гет	Y	Алк.	R ¹	R ²	Форма ос-нования или соли	Колонка 1	Колонка 2
						Соединение 48/80	Испытание на желу-дочное поврежде-ние ЕД ₅₀ в мг/кг ве-са
2-Пиразинил	Прямая СВЯЗЬ	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание 0,31	-
2-Пиридинил-CH ₂	O	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	2(E)-Бу-тендионат 0,08	2,5
2-Пиримиди-нил	NH	(CH ₂) ₂	4-Тиазолил CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	2(E)-Бу-тендионат 0,02	0,08
2-Пиримиди-нил	NH	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание 0,31	0,08
2-Пиримиди-нил	NH	(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание 0,08	0,31
2-Пиримиди-нил	NH	(CH ₂) ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание 0,16	0,63

Продолжение табл. 7

Гет	У	Алк.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Форма ос-нования или соли	Колонка 1	Колонка 2
									Соединение 48/80	Испытание на летальность на крысах ЕД ₅₀ в мг/кг веса
2-Пиримидинил	NH	(CH ₂) ₂	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	0,16	2,5		
2-Пиримидинил	NH	(CH ₂) ₂	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	0,31	2,5		
5-Br-2-пиримидинил	NH	(CH ₂) ₂	C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	0,31	2,5		
2-Пиримидинил	NH	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-C(=CH) CH ₃ O	Основание	1,25	2,5		
5-Br-2-Пиримидинил	NH	(CH ₂) ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	0,02	0,08		
2-Пиримидинил	NH	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-C(=CH) HO	Основание	0,16	2,5		
2-Пиримидинил	NH	(CH ₂) ₂	4-OH-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	2,5	2,5		
5-NH ₂ , 6-Cl-4-пиримидинил	NH	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	0,16	1,25		

Гет	у	Алк.	К ¹	R ²	А	Форма ос-нования или соли	Колонка 1	Колонка 2
							Соединение 48/80	Испытание на желу-дочное поврежде-ние ЕД ₅₀ мг/кг ве-са
5-NH ₂ -4-пи-римидинил	NH	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	0,08	0,02
2-Пиримиди-нил	NH	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=C-CH=CH OCH ₃	Основание	1,25	2,5
1-(2-пирими-динил)	4-Пипе-ридинил	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	(E)-2-Бу-тендиоат H ₂ O	0,63	2,5
2-Пиримиди-нил	NH	(CH ₂) ₃	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH ₃	CH=CH-CH=CH	Основание	0,08	0,63
5-С1-2-пи-ридинил	NCH ₃	(CH ₂) ₃	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	Основание	0,31	1,25
5-С1-2-пи-ридинил	NH	(CH ₂) ₃	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	3НС1·H ₂ O	0,63	2,5

Продолжение табл. 7

Гет.	$\begin{array}{c} X \\ \\ -Z - \parallel - Y \\ \\ C \end{array}$	Алк.	R'	A	Форма ос-нования или соли	Колонка 1	Колонка 2
						Соединение 48/80	Испытание на желу-дочное по-вреждение ЕД ₅₀ , мг/кг
3-Пиридинил	H-CS-NH	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH=CH-CH=CH	Основание	0,63	0,63
2-Пиридинил	H-CS-NH	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH=CH-CH=CH	Основание	0,63	0,63
3-NH ₂ -2-пиридинил	CO-NH	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH=CH-CH=CH	Основание	0,16	0,31
2-С1-3-пиридинил	CO-NH	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH=CH-CH=CH	2 (E)-Бу-тендиоат 1/2 H ₂ O	0,16	-
6-С1-3-пиридинил	CO-NH	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH=CH-CH=CH	2 (E)-2-Бу-тендиоат	0,31	2,5
2-Хинолинил	CO-O	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH=CH-CH=CH	2 (E)-2-Бу-тендиоат	0,04	0,63
3-NH ₂ -2-пиразинил	CO-NH	(CH ₂) ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH=CH-CH=CH	Основание	0,04	0,16

Т а б л и ц а 8

L	R ₂	R _n	N	Форма ос- нования или соли	Колонка 1	Колонка 2
					Соедине- ние 48/80 Испытание на лета- тельность на крысах ЕД ₅₀ , мг/кг	Испытание на желу- дочное по- вреждение ЕД ₅₀ , мг/кг веса
CH ₂ CN	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	-	4	1/2·H ₂ O	0,16	0,63
CH ₂ CH ₂ OH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ C	-	4	Основание	0,01	0,63
CH ₂ CH ₂ NH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	-	3	H ₂ O	0,16	-
CH ₂ CH ₂ CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	-	3	Основание	0,31	-
CH ₂ CN	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	-	3	H ₂ O	0,63	-

Редактор Н.Киштулинец Составитель Н.Нарышкова
 Техред Н.Глуценко Корректор С.Шекмар

Заказ 1674 Тираж 372 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4