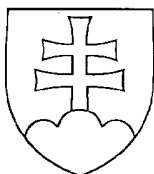


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

# 279 292

- (21) Číslo prihlášky: 101-94  
(22) Dátum podania: 30.07.92  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: MI91A002118  
(32) Dátum priority: 30.07.91  
(33) Krajina priority: IT  
(40) Dátum zverejnenia: 07.12.94  
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 09.09.98  
(86) Číslo PCT: PCT/IT92/00088, 30.07.92

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. 6:

C 07D 235/26  
A 61K 31/415  
C 07D 403/12  
C 07D 405/12  
A 61K 31/505

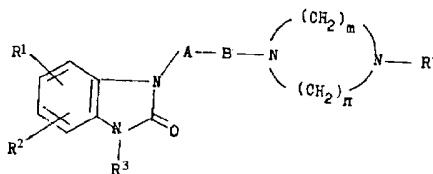
(73) Majiteľ patentu: Boehringer Ingelheim Italia S. p. A., Firenze, IT;

(72) Pôvodca vynálezu: Bietti Giuseppe, Milano, IT;  
Borsini Franco, Prato /Firenze/, IT;  
Turconi Mario, Voghera /Pavia/, IT;  
Giraldo Ettore, Milano, IT;  
Bignotti Maura, Milano, IT;

(54) Názov vynálezu: **Benzimidazolové deriváty 5-HT1A a 5-HT2 antagonisty, spôsob ich prípravy, farmaceutické prostriedky a použitie**

(57) Anotácia:

Benzimidazolové deriváty všeobecného vzorca (I), kde R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> znamenajú vodík, halogén, trifluórmetyl, C<sub>1</sub>-6alkyl, C<sub>1</sub>-6alkoxy, C<sub>1</sub>-6alkyltio, C<sub>1</sub>-6acyl, karboxyl, C<sub>1</sub>-6alkoxykarbonyl, hydroxy, nitro, amino alebo N-mono- alebo disubstituovaný C<sub>1</sub>-4alkylom, C<sub>1</sub>-6acylamino, C<sub>1</sub>-6alkoxykarbonylamino, karbamoyl- prípadne N-mono- alebo disubstituovaný C<sub>1</sub>-4alkylom, kyano, C<sub>1</sub>-6alkylsulfinyl, C<sub>1</sub>-6alkylsulfonyl, aminosulfonyl alebo N-mono-, alebo disubstituovaný C<sub>1</sub>-4alkylom, aminosulfonylamino alebo N-mono-, alebo disubstituovaný C<sub>1</sub>-4alkylom, aminosulfonylamino, R<sup>3</sup> je vodík, C<sub>1</sub>-6alkyl, C<sub>2</sub>-6alkenyl alebo C<sub>2</sub>-6alkinyl, A je -CO- alebo CONH-, alebo nie je prítomný, B je priamy alebo rozvetvený, nasýtený alebo nenasýtený C<sub>2</sub>-6alkyl, m a n sú oba od seba nezávislé celé čísla od 1 do 3, R<sup>4</sup> je aryl, arylalkyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl, kde každá zo skupín je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny zahŕňajúcej halogén, trifluórmetyl, kyano, C<sub>1</sub>-3alkoxy, C<sub>1</sub>-4alkyl a ich adičné soli, spôsoby ich prípravy a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú použiteľné ako liečivá porúch centrálného nervového systému.



(I)

### Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka farmakologicky aktívnych benzimidazolových derivátov a ich adičných solí s kyselinami a farmaceutických prípravkov, ktoré ich obsahujú. Zlúčeniny majú centrálnu serotonergnú aktivitu a sú vhodné pri liečení porúch centrálného nervového systému (CNS).

### Doterajší stav techniky

Je známe, že 1 A a 2 serotonergné receptory (5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2</sub>) sa javia ako dôležité pre mnoho funkcií v ľudskom tele. Napríklad zmenená funkcia týchto receptorov je zahrnutá v genéze a/alebo liečbe úzkosti, depresie, psychózy, abnormalít spánku a požívania potraviny, organických mentálnych chorôb a zmien krvného tlaku. I keď je zjavná účasť 5-HT<sub>1A</sub> receptorov v obrovskom množstve patologických príhod, nie je napríklad jasné, prečo sa pri niektorých zlúčeninách pôsobiace na 5-HT<sub>1A</sub> receptory uplatňujú v ľudskom organizme predovšetkým anxiolytické efekty, zatiaľ čo ostatné pôsobia predovšetkým hypotenzicky. To isté platí i o 5-HT<sub>2</sub> antagonistoch. Toto je pravdepodobne spôsobené heterogénnymi charakteristikami 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2</sub> receptorov, ktoré sú doteraz neznáme. Je možné, že zlúčeniny pôsobiace na 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2</sub> receptory môžu pôsobiť v širokom rozsahu terapeutických efektov u ľudí.

GB 2 023 594 opisuje triedu 1-substituovaných alkyl-4-(3-trifluórmetyltiofenyl)-piperazíny, ktoré môžu obsahovať ako substituent alkylové skupiny, prípadne 3-substituovanú benzimidazolovú skupinu. Pre uvedené zlúčeniny sa zistilo, že pôsobia na centrálny nervový systém, čo bolo preukázané testami správania sa myši.

Benzimidazolová skupina sa tiež použila ako generický substituent pri príprave štruktúrne rozdielnych skupín, pôsobiace na centrálny nervový systém, príklady sa dajú nájsť v BE 904 945, US 4 954 503 a EP 200 322.

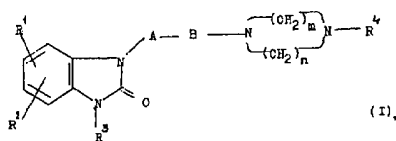
US 3 472 854 opisuje (benzimidazolyl)-nižším alkylom substituované piperazíny, využiteľné okrem iného ako trankvilizéry a sedatíva.

EP 0376 607 opisuje piperazinybutylindolové deriváty, zahŕňajúce 2-indolóny, pri ktorých sa zistilo, že majú centrálnu serotonergickú aktivitu s preferenciou pre 5-HT<sub>1A</sub> receptorový podtyp.

Teraz bola syntetizovaná a je objektom predloženého vynálezu nová skupina štruktúrne odlišných zlúčenín, majúca afinitu k 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2</sub> receptorom. Tieto zlúčeniny sa môžu použiť pri liečbe porúch CNS, ako sú citové poruchy (napríklad depresie a bipolárne poruchy), úzkosť, poruchy spánku a sexuálneho správania, psychóza, schizofrénia, narušenie osobnosti, mentálne organické choroby a mentálne poruchy v detstve, agresivita, zhoršenie pamäti v starobe. Okrem toho sa môžu použiť pre kardiovaskulárne choroby, ako je hypertenzia a trombóza.

### Podstata vynálezu

Predložený vynález poskytuje zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



kde

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> môžu a nemusia súčasne znamenať atóm vodíka, halogén, trifluórmetyl, C<sub>1</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-alkyltio, C<sub>1</sub>-acyl, karboxyl, C<sub>1</sub>-alkoxykarbonyl, hydroxy, nitro, amino prípadne N-mono- alebo di-substituovaný C<sub>1</sub>-alkylom, C<sub>1</sub>-acylamino, C<sub>1</sub>-alkoxykarbonylamino, karbamoyl- prípadne N-mono alebo disubstituovaný C<sub>1</sub>-alkylom, kyano, C<sub>1</sub>-alkylsulfonil, C<sub>1</sub>-alkylsulfonil, aminosulfonil prípadne N-mono alebo disubstituovaný C<sub>1</sub>-alkylom, aminosulfonilamino prípadne N-mono alebo disubstituovaný C<sub>1</sub>-alkylom, aminosulfonilamino,

R<sup>3</sup> je vodík, C<sub>1</sub>-alkyl, C<sub>2</sub>-alkenyl alebo C<sub>2</sub>-alkinyl,

A je -CO- alebo CONH- alebo nie je prítomný,

B je priamy alebo rozvetvený, nasýtený alebo nenásýtený C<sub>2</sub>-alkyl,

m a n sú obidve od seba nezávislé celé čísla od 1 do 3,

R<sup>4</sup> je aryl, aralkyl, heteroaryl alebo heteroaralkylová skupina, kde každá z týchto skupín je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi, vybranými zo skupiny, zahŕňajúcej halogén, trifluórmetyl, kyano, C<sub>1</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-alkyl a

ich adičné soli s kyselinami.

Pre farmaceutické použitie sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca (I) použiť samy osebe alebo vo forme tautomérov alebo ich fyziologicky prijateľných adičných solí s kyselinami. Výraz "adičná soľ s kyselinou" označuje soli buď s anorganickými, alebo s organickými kyselinami. Fyziologicky prijateľné organické kyseliny, ktoré môžu byť použité, zahŕňujú napríklad kyselinu maleínovú, citrónovú, vínnu, fumárovú, metánsulfónovú, octovú, benzoovú, jantárovú, glukónovú, 2-hydroxyetánsulfónovú, glycinovú, mliečnu, jablčnú, mukónovú, glutámovú, sulfámovú a askorbovú, vhodné anorganické kyseliny zahŕňujú kyselinu chlorovodíkovú, bromovodíkovú, dusičnú, sírovú alebo fosforečnú.

Niektoré zo zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa predloženého vynálezu obsahujú chirálne a protichirálné centrá a môžu preto existovať v rozličných stereoisomérnych formách, zahŕňujúcich enantioméry typu (+) alebo (-) alebo ich zmesi. Predložený vynález zahŕňa vo svojom rozsahu tak jednotlivé izoméry, ako ich zmesi.

Ak sú prítomné zmesi optických izomérov, môžu sa oddeliť klasickými metódami štiepenia na enantioméry, založenými na ich rozdielnych fyzikálno-chemických vlastnostiach, napr. frakčnou kryštalizáciou ich adičných solí s kyselinami s vhodnou opticky aktívnou kyselinou alebo chromatografickým delením s vhodnou zmesou rozpúšťadiel.

Ak v zlúčeninách všeobecného vzorca (I) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> predstavujú C<sub>1</sub>-alkylovú skupinu, majú takéto alkylové skupiny priamy alebo rozvetvený reťazec. Typické skupiny tohto typu zahŕňujú metyl, etyl, n-propyl, izo-propyl, n-butyl, terc.butyl, n-hexyl, 2-metylpentyl a podobne. Výraz halogén označuje chlór, fluór, bróm a jód. Výhodné halogény sú fluór, chlór a bróm, predovšetkým fluór a chlór. Ak je R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-alkoxy skupina, môže ňou napríklad byť metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, pentoxy, hexyloxy. Ak je R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-acyloxy skupina, môže ňou napríklad

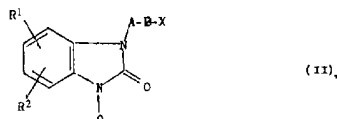
byť propionyloxy. Ak je B priama alebo rozvetvená, nasýtená alebo nenasýtená C<sub>2</sub>-galkylová skupina, môže ňou napríklad byť etyl, propyl, butyl, hexyl, 2-metylpropyl, 2-butenyl.

Ak je R<sup>4</sup> aryl, aralkyl, môže ním napríklad byť fenyl, benzyl alebo naftyl, kde každá skupina môže prípadne byť substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi, vybranými zo skupiny zahrnujúcej fluór, chlór, metoxy, metyl, trifluórmetyl, etyl, etoxy. Ak je R<sup>4</sup> heteroaryl alebo heteroalkyl, môže ním napríklad byť 1,2-benzizotiazol, benzodioxán, pyrimidín alebo 1,2-benzizoxazol.

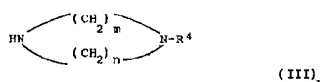
Ak sú m a n celé čísla od 1 do 3, môžu napríklad tvoriť 5 až 7 členný heterocyklický kruh ako je piperazín, imidazolidín, diazepín.

Preferované zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú tie, kde A nie je prítomné, B je priamy, nasýtený C<sub>2</sub>-alkyl, m a n sú celé čísla 2. R<sup>4</sup> je substituovaný fenylový kruh, kde substituenty sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej metoxy, chlór a trifluórmetyl.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa bežne môžu pripraviť rozličnými syntetickým spôsobmi pri použití zvyčajných metód. Ďalším rysom predloženého vynálezu je poskytnutie spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) ako sú tu opísané, v ktorom sa buď a) zlúčenina všeobecného vzorca (II)

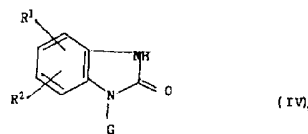


kde G je R<sup>3</sup> alebo je to chrániaca skupina vybraná zo skupiny zahrnujúcej alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, arylalkenyl, alkylalkenyl, výhodne etoxykarbonyl, A'-metylvinyly, A'-fenylvinyly, A nie je prítomné, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a B majú uvedený význam a X je odštiepiteľná skupina ako je halogén, metansulfonát alebo 4-metylbenzénsulfonát, reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca (III)

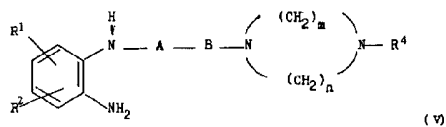


kde R<sup>4</sup>, m a n majú definovaný význam. Reakcia sa môže uskutočňovať v rozpúšťadlách ako sú alkoholy, ketóny, benzén, etylacetát, acetonitril, dioxán, chloroform, dimetylformamid, pri teplote v rozmedzí od 0 do 150 °C, výhodne pri teplote 5 °C alebo pri teplote varu rozpúšťadla. Prítomnosť akceptora kyseliny ako je uhličitan sodný, trietylamin a podobne, môže byť vhodná. Ak G predstavuje alkoxy- alebo aryloxychrániacu skupinu, môže sa táto odstrániť zvyčajným spôsobom počas procesu, alebo sa môže odštiepiť nasledujúcim spracovaním s vodnou alkáliou, ako je zriedený hydroxid sodný, zriedený hydroxid draselný, uhličitan sodný alebo draselný, hydrogénuhličitan sodný alebo draselný, v prípade že G je arylalkenylová alebo alkylalkenylová skupina, táto môže byť odstránená nasledujúcim spracovaním s kyselinami, ako je vodná kyselina chlorovodíková alebo sírová, v každom prípade sa získajú produkty všeobecného vzorca (I), kde R<sup>3</sup> je H.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (II), použité ako východiskové materiály v uvedenom procese, sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (IV)



kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a G majú definovaný význam, s alkyldihalogénidom alebo halogénalkanolom, v prítomnosti silnej bázy, ako je hydrid sodný v aprotickom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofuran alebo dimetylformamid, alebo pevný hydroxid draselný v dimetylformamide pri teplote v rozmedzí od 20 do 100 °C, alebo v prítomnosti vodnej alkálie ako je hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, v prítomnosti organického rozpúšťadla nerozpustného vo vode, ako je metylénchlorid, benzén alebo toluén a v prítomnosti katalytického množstva katalyzátora fázového prenosu, ako je kvartérna amóniová soľ, pri teplote v rozmedzí od 20 °C do teploty varu rozpúšťadla. Ak sa použije halogénalkanol, transformuje sa hydroxylová skupina získaného produktu na metansulfonát alebo 4-metylbenzénsulfonát spracovaním s metansulfonylchloridom alebo so 4-metylbenzénsulfonylchloridom za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (III). Zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) sa môžu pripraviť spôsobmi známymi z literatúry, ako je napríklad práca publikovaná v J. Org. Chem. 38, 3498 - 3502 (1973), alebo b) zlúčenina všeobecného vzorca (V)

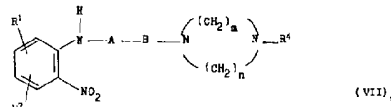


kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, A, B, m a n majú definovaný význam, reaguje s karbonylderivátom všeobecného vzorca (VI)



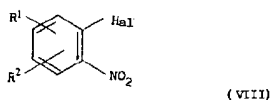
kde Y a Y', sú odštiepiteľné skupiny, rovnaké alebo rozdielne, ako je halogén, halogénovaný alkoxy, alkoxy, aryloxy alebo heterocyklus. Výhodnými skupinami sú chlór, trichlórmetyloxy, metoxy, etoxy alebo imidazol. Reakcia sa môže vo všeobecnosti uskutočňovať v aprotickom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofuran, metylénchlorid, chloroform, aceton, acetonitril, benzén, toluén, etylacetát, chlór uhličitý alebo dimetylformamid, prípadne v prítomnosti akceptora kyseliny, ako je trietylamin, pyridín, uhličitan sodný alebo draselný, pri teplote v rozmedzí medzi 0 a 100 °C, výhodne pri laboratórnej teplote.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (V), použité ako východiskové látky v opísanom postupe, sa môžu pripraviť redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (VII)

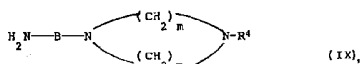


kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, A, B, m a n majú uvedený význam, vodíkom alebo donorom vodíka je mravčan amónny, cyklohexén, cyklohexadién alebo hydrazín. Redukcia sa výhodne uskutočňuje vodíkom v prítomnosti vhodného katalyzátora, výhodne 5 % alebo 10 % Pd na aktívnom uhlí alebo Raney-niklu v prítomnosti vhodného rozpúšťadla, ako je metanol, etanol, toluén, voda alebo ich zmesi. Reakcia sa výhodne uskutočňuje pri tlaku a teplote okolia. Rovnaká redukcia sa môže bežne uskutočniť železom v kyslom prostredí, napríklad kyselinou chlorovodíkovou, prípadne v prítomnosti FeCl<sub>3</sub>, alebo Zn v octovej alebo chlorovodíko-

vej kyseline, pomocou  $\text{SnCl}_2$  v kyseline chlorovodíkovej alebo inými redukčnými činidlami ako je chlorid titanitý, síran železnatý, sirovodík alebo jeho soli, hydrosulfid sodný. Ak A nie je prítomné, môžu sa zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) bežne pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII)

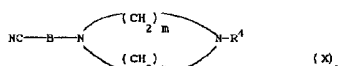


so zlúčeninou všeobecného vzorca (IX)



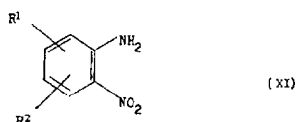
kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , B, m a n majú definovaný význam a Hal je odštiepiteľná skupina ako je halogén, výhodne chlór. Reakcia sa zvyčajne uskutočňuje v inertných rozpúšťadlách ako je butanol, izopropanol, etanol a podobne, alebo bez rozpúšťadiel pri teplote medzi 50 a 200 °C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (IX) sa môžu zvyčajne pripraviť napríklad redukciou zodpovedajúceho nitrilu všeobecného vzorca (X)

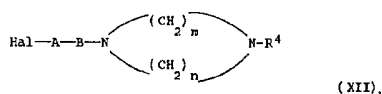


kde  $R^4$ , m a n majú definovaný význam a B obsahuje a atóm vodíka menej, ako bolo uvedené. Reakcia sa zvyčajne uskutočňuje katalytickou hydrogenáciou v prítomnosti amoniaku alebo kyselín, ako je kyselina chlorovodíková v prítomnosti katalyzátora, ako je Raney nikol, oxid platičitý a podobne. Alternatívne sa môžu nitrily všeobecného vzorca (X) redukovať hydridom kovu, ako je lítiumaluminiumhydrid alebo diboránom.

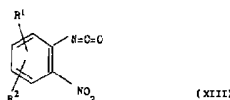
Ak A predstavuje karbonylovú skupinu CO, zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XI)



so zlúčeninou všeobecného vzorca (XII)

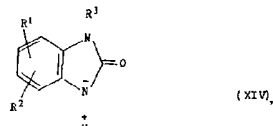


kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , B, m, n a Hal majú definovaný význam a A je karbonylová skupina. Reakcia sa uskutočňuje v aprotickom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, acetonitril, chloroform, toluén alebo bez rozpúšťadiel, v prítomnosti akceptora kyseliny, výhodne v pyridíne pri teplote medzi 20 a 100 °C, výhodne medzi 20 a 80 °C. Zlúčeniny všeobecného vzorca (XII) sa môžu pripraviť známymi metódami, ktoré sú známe každému odborníkovi v odbore. Ak A znamená karboxamidovú skupinu -CONH-, môžu sa zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XIII)

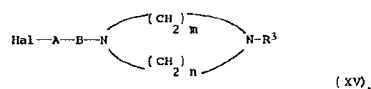


so zlúčeninou všeobecného vzorca (IX), kde  $R^1$  a  $R^2$  majú uvedený význam. Reakcia sa môže zvyčajne uskutočňovať v aprotickom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán, chloroform, toluén, benzén, cyklohexán pri teplote medzi 0 a 80 °C, výhodne medzi 5 a 30 °C, alebo

c) ak sa vyžaduje pripraviť zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde A nie je prítomné alebo znamená karbonylovú skupinu, nechá sa zlúčenina všeobecného vzorca (XIV)



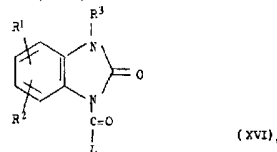
kde  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  majú definovaný význam a M je atóm kovu ako je sodík, draslík alebo lítium, výhodne sodík, reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (XV)



kde Hal, B, m, n, A a  $R^4$  majú definovaný význam. Reakcia sa výhodne uskutočňuje v polárnom aprotickom rozpúšťadle ako je dimetylformamid, tetrahydrofurán alebo pyridín, pri teplote v rozmedzí 0 až 100 °C, výhodne pri laboratórnej teplote.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XIV) sa generuje "in situ" zo zodpovedajúcich vodíkových zlúčenín pôsobením sodíka, draslíka, hydridu sodného, hydridu draselného, hydroxidu draselného, hydroxidu sodného, terc.butylátu draselného, butyllítia, lítium-diizopropylamidu, výhodne hydridu sodného. V prípade, že sa použije hydroxid sodný alebo draselný vo vodnom koncentrovanom roztoku, môže sa reakcia zvyčajne uskutočniť v prítomnosti anorganického nerozpustného rozpúšťadla, ako je metylénchlorid, v prítomnosti katalyzátora fázového prenosu, ako je vhodná kvartérna amóniová soľ pri teplote medzi 20 a 50 °C. Zlúčeniny všeobecného vzorca (XV), kde A nie je prítomné alebo znamená karbonylovú skupinu, sa môžu pripraviť z vhodných zodpovedajúcich zlúčenín metódami, ktoré sú dobre známe odborníkom v odbore, alebo

d) ak sa požaduje pripraviť zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde A je skupina -CONH-, nechá sa zlúčenina všeobecného vzorca (XVI)



kde  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  majú definovaný význam, L znamená odštiepiteľnú skupinu, ako je halogén alebo alkoxy, výhodne chlór, metoxy alebo etoxy,

reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (IX). Reakcia sa uskutočňuje v inertnom aprotickom rozpúšťadle ako je tetrahydrofurán, metylénchlorid, etylacetát, acetonitril, acetón, benzén, prípadne v prítomnosti organického alebo anorganického akceptora kyseliny ako je trietylamin, pyridín, uhličitan sodný alebo draselný, pri teplote v rozmedzí od -10 °C do teploty varu zvoleného rozpúšťadla, výhodne pri laboratórnej teplote. Zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI) sa môžu pripraviť známymi metódami z vhodných východiskových zlúčenín. Príklady zlúčenín všeobecného vzorca (XVI) sa dajú nájsť v EP 309 423, US 4 061 861 a v J. Org. Chem. 38, 3498 - 502 (1973).

Je zrejme, že tieto zlúčeniny všeobecného vzorca (I), obsahujúce R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> skupiny, ktoré môžu poskytnúť iné R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> skupiny, sú vhodnými novými medziproduktami. Niektoré z takýchto transformácií sa môžu uskutočňovať taktiež v medziproduktach pre zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Niektoré príklady takýchto konverzií, ktoré však nepostihujú všetky možnosti, sú:

1. nitroskupina sa môže transformovať na aminoskupinu redukciou,
2. aminoskupina sa môže transformovať na C<sub>1-6</sub>acyl-aminoskupinu acyláciou s vhodným derivátom karboxylovej kyseliny,
3. aminoskupina sa môže transformovať na C<sub>1-4</sub>alkyl-N-mono- alebo di-substituovanú skupinu alkyláciou,
4. aminoskupina sa môže transformovať na C<sub>1-6</sub>alkoxykarbonylaminoskupinu reakciou s vhodným reaktívnym C<sub>1-6</sub>alkyl-monoesterovým derivátom kyseliny uhličitej,
5. karboxylová skupina sa môže transformovať na C<sub>1-6</sub>alkoxykarbonylovú skupinu, alebo na karbamoylovú skupinu, prípadne C<sub>1-4</sub>alkyl-N-mono- alebo di-substituovanú, reakciou vhodného derivátu reaktívnej karboxylovej kyseliny s vhodnými alkoholmi a amínmi,
6. karbamoylová skupina sa môže transformovať na kyanoskupinu dehydratáciou,
7. C<sub>1-6</sub>alkyltio alebo C<sub>1-6</sub>alkylsulfinylová skupina sa môže transformovať na C<sub>1-6</sub>alkylsulfonylovú skupinu alebo C<sub>1-6</sub>alkylsulfonylovú skupinu oxidáciou,
8. aromatická hydrogénskupina sa môže transformovať na halogénovú skupinu halogenáciou,
9. hydrogénskupina sa môže transformovať na halogénovú skupinu halogenáciou,
10. produkt všeobecného vzorca (I), kde R<sup>3</sup> je H sa môže transformovať na produkt všeobecného vzorca (I), kde R<sup>3</sup> je C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-6</sub>alkenyl, C<sub>2-6</sub>alkinyl alkyláciou vhodným alkylhalogenidom v prítomnosti silnej bázy ako je hydroxid sodný alebo draselný, hydrid sodný alebo draselný, terc.butylát draselný v aprotickom rozpúšťadle ako je dimetylformamid alebo tetrahydrofurán pri teplote medzi 20 a 100 °C. Ak sa použijú koncentrované roztoky hydroxidu sodného alebo draselného, môže sa reakcia zvyčajne uskutočňovať v prítomnosti katalyzátora fázového prenosu, ako je vhodná kvartérna amóniová soľ, pri teplote medzi 20 a 50 °C,
11. terciárna aminoskupina sa môže transformovať na kvartérny amóniový derivát reakciou s vhodným alkylačným činidlom ako je metylbromid alebo metyljodid.

Tieto transformácie sú odborníkom v odbore dobre známe.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) pripravené uvedenými metódami sa môžu prípadne transformovať organickými alebo anorganickými kyselinami na netoxické, fyziologicky prijateľné adičné soli s kyselinami, napríklad zvyčajnými metódami ako je reakcia zlúčenín, ako báz, s roztokom zodpovedajúcej kyseliny vo vhodnom rozpúšťadle. Príkladmi netoxických fyziologicky prijateľných adičných soli s kyselinami sú soli vytvorené s kyselinou chlorovodíkovou, dusičnou, sírovou, maleínovou, fumárovou, citrónovou, vinnou, metánsulfónovou, octovou, benzoovou, jantárovou, glukónovou, mliečnou, glycinovou, jablčnou, mukoovou, glutámovou, 2-hydroxyetánsulfónovou, fosforečnou, askorbovou alebo sulfámovou. Predovšetkým výhodné sú kyseliny chlorovodíková, maleínová a fumárová.

Predovšetkým výhodné zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú:

- 1-[2-(4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperazín-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 3),
- 1-[4-(4-(3-chlór-fenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 4),
- 1-[4-(4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 8),
- 1-[4-(4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-metyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 9),
- 1-[4-(4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-izopropyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 15),
- 1-[3-(4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperazín-1-yl)propyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 18),
- 6-metoxyl-1-[4-(4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 25),
- 1-[4-(4-(1-naftyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 30).

Ako už bolo uvedené, zlúčeniny vzorca (I) podľa predloženého vynálezu majú zaujímavé farmakologické vlastnosti následkom ich aktivity k CNS receptorom, predovšetkým 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2</sub> receptorovým subtypom. Preto sú tieto zlúčeniny komerčne vhodné pri prevencii a liečbe porúch, do ktorých je zahrnutá zmenená funkčnosť 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2</sub> receptorov.

Biochemický a farmakologický profil zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa hodnotil podľa ich afinity k 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2</sub> receptorom a hodnotila sa ich účinnosť:

- a) pri vyvolaní dobre známeho syndrómu správania spôsobeného stimuláciou 5-HT<sub>1A</sub> receptorov a
- b) hodnotením antagonizmu k syndrómu správania vyvolaného quipazinovou stimuláciou 5-HT<sub>2</sub> receptorov.

#### Receptorové väzbové štúdie

Receptorové väzbové štúdie na 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2</sub> receptoroch sa uskutočnili pre stanovenie afinity testovaných zlúčenín.

#### 5-HT<sub>1A</sub> receptor

##### Príprava tkaniva

Použili sa krysy (samce Sprague Dawley, 200 - 250 g). Hippocampi týchto zvierat sa homogenizovali v 10 objemoch ľadovo studeného TRIS tlmivého roztoku (pH 7,4). Homogenát sa zriedil 1 : 400 (hmotn. : obj.) rovnakým tlmivým roztokom na konečnú koncentráciu proteínu asi 200 µg/ml, filtroval a inkuboval pri teplote 37 °C 10 minút, pred použitím.

##### Väzbová štúdia

Substitučné pokusy sa uskutočnili inkubáciou homogénátu (980 µl) v prítomnosti [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT (1,0 - 1,5 nM) (10 µl) a rôznych koncentrácií testovaných zlúčenín rozpustených v tlmivom roztoku pre test (10 µl) pri teplote 30 °C počas 15 minút (konečný objem : 1 ml).

Nešpecifická väzba sa stanovila v prítomnosti 100 µM 5-HT (10 µl). Separácia [<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT, uvoľneného z väzby k receptoru, sa uskutočnila filtračnou technikou (GF/B filtre, Whatman). Prítomná rádioaktívita sa vypočítala kvapalinovou scintilačnou spektrometriou.

## Analýza dát

Hodnoty afinity ( $K_i$ ) zlúčenín sa získali nelineárnou regresnou analýzou najmenších štvorcov na základe modelu jedného väzbového miesta. Hodnoty sa korigovali na základe usadenia rádioligandu na receptoroch podľa rovnice:  $K_i = IC_{50}/(1 + [C]/K_D)$ , kde  $[C]$  a  $K_D$  predstavuje koncentráciu a disociačnú konštantu použitého rádioligandu ( $[^3H]$ -8-OH-DPAT).

Receptor 5-HT<sub>2</sub>

## Príprava tkaniva

Použili sa krysy (samce Sprague Dawley, 200 - 250 g). Cerebrálne cirtixy sa homogenizovali v 10 objemoch ľadovo studenej 0,32 M sacharózy. Po odstredení homogenátu (1000 x g 10 min.) sa supernatant znovu odstredil pri 48 000 x g 15 minút. Výsledná granula sa resuspendovala v 10 objemoch 50 mM TRIS tlmivého roztoku (pH 7,4), inkubovala pri teplote 37 °C počas 10 minút a znovu odstredila pri 48 000 x g počas 15 minút. Zvyšok sa potom resuspendoval v 10 objemoch 50 mM TRIS tlmivého roztoku (pH 7,4).

## Väzbová štúdia

Tkanivo sa zriedilo 1 : 100 (hmotn. : obj.) v 50 mM TRIS tlmivého roztoku (pH 7,4) na konečnú koncentráciu proteínu asi 200 µg/ml.

Substitučné pokusy sa uskutočnili inkubáciou homogenátu (980 µl) v prítomnosti [<sup>3</sup>H]-ketanserínu (0,5 - 1,0 mM) (10 µl) a rôznych koncentrácií testovaných zlúčenín v tlmivom roztoku pre test (10 µl) pri teplote 37 °C počas 10 minút (konečný objem : 1 ml).

Nešpecifická väzba sa stanovila v prítomnosti 100 µM Methysergidu (10 µl). Separácia [<sup>3</sup>H]-ketanserínu prostého takejto väzby k receptoru sa uskutočnila filtračnou technikou (GF/B filtre, Whatman). Rádioaktivita, ktorá bola prítomná, sa vypočítala kvapalinovou scintilačnou spektrometriou.

## Analýza dát

Hodnoty afinity ( $K_i$ ) zlúčenín sa získali nelineárnou regresnou analýzou najmenších štvorcov na základe väzbového modelu jedného miesta. Tieto hodnoty sa skorigovali na základe usadenia rádioligandu na receptoroch podľa rovnice:  $K_i = IC_{50}/(1 + [C]/K_D)$ , kde  $[C]$  a  $K_D$  predstavuje koncentráciu a disociačnú konštantu použitého rádioligandu ( $[^3H]$ -ketanserínu).

Výsledky niektorých zlúčenín podľa predloženého vynálezu pre afinitu k 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2</sub> receptorom sú uvedené v tabuľke 1.

## Tabuľka 1

Afinita k 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2</sub> receptorom

Zlúčenina	K <sub>i</sub> (nM)	
	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>
1	13	36
3	50	133
4	74	1,4
8	53	9,5
9	23	14
10	5	30
15	80	20

17	30	8
18	25	4
22	15	15
24	12	65
25	100	25
30	10	7

## Štúdie na zvieratách

## Syndróm správania

Tento syndróm, ktorý sa týka stimulácie 5-HT<sub>1A</sub> receptorov a bol opísaný Goodwinom a Greenom (1985), zahŕňa plochý postoj, ťažavovanie prednej labky a abdukciiu zadných končatín. Kontrolné zvieratá nemajú tieto znaky správania. Test zahŕňa podanie zlúčeniny a registráciu prítomnosti uvedených symptómov počas 50 minút udávajúcich skóre. Výsledky sú vyjadrené ako uvedené skóre pre každú krysu (tabuľka 2).

## Tabuľka 2

Indukcia syndrómu vzťahnutého k 5-HT<sub>1A</sub>

Zlúčenina	Dávka mg/kg/ip	Celkové skóre
vehikulum	-	0
1	8	7,3 ± 0,9
3	16	5,3 ± 1,2
4	8	0,8 ± 0,5
	16	3,3 ± 1,0
8	8	3,0 ± 2,7
9	8	2,0 ± 0,6
10	8	3,0 ± 0,4
17	8	1,5 ± 0,7
	32	10,3 ± 2,9
18	16	3,8 ± 2,2
	32	12,0 ± 3,2
22	32	3,8 ± 1,3
24	8	4,3 ± 1,1
25	8	2,0 ± 1,2

Hodnoty predstavujú priemer ± str. odchýlka od 4 krys.

## Antagonizmus Quipazínom vyvolaného trhania hlavou

Trhanie hlavou závisí od stimulácie 5-HT<sub>2</sub> receptorov (Goodwin a Green (1985)). Test zahŕňa podanie zlúčeniny zvieratám ošetrovaným quipazínom a spočítanie trhnutí hlavou počas 20 minút (tabuľka 3).

## Tabuľka 3

Dávka zlúčeniny (ID<sub>50</sub>), ktorá antagonizuje syndróm vyvolaný quipazínom

Zlúčenina	ID <sub>50</sub> µg/kg/ip
1	720
3	498
4	250
8	285
9	1720

10	3300
17	178
18	170
22	8200
24	102
25	1420

Podľa ďalšieho aspektu predloženého vynálezu sú poskytnuté farmaceutické prípravky, obsahujúce ako aktívnu zložku najmenej jednu zlúčeninu vzorca (I) ako tu bola definovaná, alebo jej fyziologicky prijateľnú soľ, v spojení s jedným alebo viacerými farmaceutickými nosičmi, riedidlami alebo prísadami. Pre farmaceutické prípravky môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich fyziologicky prijateľné adičné soli s kyselinami inkorporované do bežných farmaceutických prípravkov v pevnej, kvapalnej alebo sprejovej forme. Prípravky môžu byť napríklad vo forme vhodnej na orálne, rektálne, parenterálne podanie alebo na nasálnu inhaláciu. Výhodné formy zahrnujú napríklad kapsuly, tablety, poťahované tablety, ampuly, čapíky a nasálny sprej.

Účinná zložka môže byť inkorporovaná do prísad alebo nosičov, ktoré sa zvyčajne používajú vo farmaceutických prípravkoch, ako je napríklad mastenec, arabská guma, laktóza, želatína, stearát horečnatý, kukuričný škrob, vodné alebo nevodné vehikulum, polyvinylpyrolidón, semisyntetické glyceridy mastných kyselín, benzalkochlorid, fosforečnan sodný, EDTA, polysorbát 80.

S cieľom zvýšiť rozpustnosť zlúčenín všeobecného vzorca (I) alebo ich fyziologicky prijateľných solí, môžu byť začlenené povrchovo aktívne látky, neiónové povrchovo aktívne látky ako je PEG 400, cyklodextríny, metastabilné polymorfne látky, inertné adsorbenty ako je bentonit. Ďalej sa môžu využiť niektoré techniky na prípravu napríklad eutektických zmesí a/alebo pevných disperzií, ktoré využívajú manitol, sorbitol, sacharózu, jantárovú kyselinu alebo fyzikálne modifikované formy použitím hydrosolubilizujúcich polymérov, PVP, PEG 4000-20000.

Prípravky sú výhodne formulované v dávkových jednotkách, kde každá dávková jednotka je upravená pre dodanie jednej dávky aktívnej zložky. Každá dávková jednotka môže bežne obsahovať od 0,01 mg do 100 mg, výhodne od 0,1 mg do 500 mg.

Nasledujúce príklady ilustrujú prípravu niektorých nových zlúčenín podľa predloženého vynálezu a umožnia odborníkom v odbore lepšie pochopenie. Vynález však nie je uvedenými príkladmi v žiadnom prípade obmedzovaný.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

##### Opis 1

###### 1-(6-Chlórhexyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

Uvedená zlúčenina sa pripraví analogicky k postupu opísanému v J. Het. Chem. 18, 85, (1981) z 1-( $\alpha$ -fenylylvinyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ónu a 1,6-dichlórhexánu. Chrániaca skupina sa potom odstráni kyslou hydrolyzou s kyselinou chlorovodíkovou po uskutočnení opísaného postupu, t.t. 80 - 84 °C.

Analogicky sa pripraví :

1-(2-chlóretyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón,  
t.t. 146 - 148 °C ,  
1-(3-chlórpropyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón,

t.t. 113 - 115 °C,  
1-(4-chlórbutyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón,  
t.t. 80 - 81 °C.

##### Opis 2

###### 1-( $\alpha$ -Fenylylvinyl)-3-n-hexyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

Uvedená zlúčenina sa pripraví podľa postupu opísaného v J. Het. Chem. 18, 85 (1981) na prípravu analógov nesúcich v polohe 1 metylový, etylový, alylový a izopropyl-ový zvyšok. Zlúčenina sa môže získať z 1-( $\alpha$ -fenylylvinyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ónu a 1-brómhexánu. Táto zlúčenina sa použije sama osebe bez ďalšieho čistenia.

##### Opis 3

###### 1-n-Hexyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

Zlúčenina sa pripraví podobne ako opisuje postup v J. Het. Chem. 18, 85 (1981) na prípravu analógov nesúcich v polohe 3 metylový, etylový, alylový a izopropyl-ový zvyšok. Zlúčenina sa môže získať z 1-( $\alpha$ -fenylylvinyl)-3-n-hexyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ónu kyslou hydrolyzou s kyselinou chlorovodíkovou. Zlúčenina sa použije sama osebe bez ďalšieho čistenia.

##### Opis 4

###### 1-(4-Chlórbutyl)-3-n-hexyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

Zlúčenina sa môže pripraviť postupom podľa J. Het. Chem. 18, 85, (1981) z 3-n-hexyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ónu a 1,4-dichlórbutánu.

Analogicky je možné pripraviť:

1-(4-chlórbutyl)-3-metyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón,  
1-(4-chlórbutyl)-3-izopropyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón,  
1-(4-chlórbutyl)-3-alyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón,  
1-(6-chlórhexyl)-3-etyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón.

Všetky uvedené zlúčeniny sa použili samy osebe bez ďalšieho čistenia.

##### Opis 5

###### N-(2-Amino-4-metoxyfenyl)-etylkarbamát

Roztok N-(2-nitro-4-metoxyfenyl)-etylkarbamátu (4 g) (pripravený reakciou 4-metoxy-2-nitroanilínu s etylchlórformiátom v pyridíne za refluxu počas 4 hodín, t.t. 56 - 59 °C) v absolútnom etanole (150 ml) sa hydrogenuje pri tlaku a teplote okolia v prítomnosti 10 % paládia na aktívnom uhlí (0,2 g). Po ukončení absorpcie vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje cez celit a alkoholický roztok sa odparí. Požadovaná zlúčenina (3,8 g) sa získa ako pevná látka, t.t. 74 až 76 °C.

##### Opis 6

###### 5-Metoxy-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-etylkarboxylát

Roztok N-(2-amino-4-metoxyfenyl)etylkarbamátu (0,5 g) a trietylamínu (0,4 ml) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) sa prikypká do roztoku trichlórmetylchlórformiátu (0,32 ml) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) za miešania pri teplote 5 °C. Po ukončení adície sa reakčná zmes nechá zahriať na laboratórnu teplotu a v miešaní sa pokračuje počas 1 hodiny. Potom sa pridá voda a produkt sa extrahuje s  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Po odparení roz-

púšťadla sa pevný zvyšok čistí premytím dietyléterom. Získa sa 0,2 g požadovaného produktu, t.t. 176 až 178 °C.

#### Opis 7

5-Metoxi-3-(2-brómetyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-etylkarboxylát

K suspenzii 80 % hydridu sodného (0,38 g) v bezvodom dimetylformamide (45 ml) sa po častiach pridá 5-metoxi-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-etylkarboxylát (3 g). Po miešaní zmesi pri laboratórnej teplote počas 1 hodiny sa pridá roztok 1,2-dibrómetánu (1,1 ml) v 6 ml dimetylformamidu. V miešaní sa pokračuje 12 hodín pri laboratórnej teplote. Potom sa k zmesi pridá voda a produkt, ktorý sa oddelí, sa zachytí filtráciou. Surová pevná látka sa čistí chromatografiou na silikagéli, elučné činidlo  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/32\% \text{ NH}_4\text{OH}$ , 98 : 2 : 02. Získalo sa 1,0 g požadovaného produktu s t.t. 118 až 120 °C.

Podobne sa môže z 1,4-dibrómbutánu pripraviť 5-metoxi-3-(4-brómbutyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-etylkarboxylát.

#### Príprava 8

1-(3-Trifluórmetylfenyl)-hexahydro-1,4-diazepín

i) Tri-(3-trifluórmetylfenyl)bismut

3-Trifluórmetylbrómbenzén (3,1 ml) sa rozpustí v suchom dietylétere (100 ml) a opatrne sa počas 60 minút pridá k suspenzii horčíka (0,6 g) v rovnakom rozpúšťadle (5 ml), ku ktorému sa vopred pridali malé kryštálky jódu. Tvorba Grignardovho činidla sa vyvolala lokálnym zahriatím a po naštarovaní sa v reakcii pokračuje za refluxu počas ďalších 60 minút.

Po ochladení na teplotu 0 °C sa po častiach pridá vopred vysušený chlorid bizmutitý (3,5 g), a potom sa za varu pod spätným chladičom v miešaní pokračuje počas 3 hodín. Pridá sa voda a medziprodukt tri-(3-fluórmetylfenyl)bismut sa extrahuje do etylacetátu. Po vysušení a odparení rozpúšťadla za vákuua sa získa 3,9 g požadovaného produktu vo forme oleja. Zlúčenina sa ďalej čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli za použitia hexán/etylacetátu 95 : 5 ako elučného činidla. Výťažok 2,46 g. Žltý olej. MS (C.I.): /M+H/<sup>+</sup> 645, 625, 498, 353 m/z.

ii) 1-(3-Trifluórmetylfenyl)piperidín-4-ón

Monohydrochlorid piperidín-4-ónu, monohydrát (3,0 g) sa rozpustí vo vode (15 ml) a pridá sa 10 % hydroxidu sodného (8 ml). Voľná báza sa extrahuje štyrikrát do metyléndichloridu (150 ml), po oddelení vrstiev sa organická fáza suší nad síranom horečnatým.

V inej banke sa rozpustí tri-(3-trifluórmetylfenyl)-bismut (6 g) v suchom metyléndichloride (70 ml) a pridá sa octan meďnatý (1,55 g). Za miešania sa pri laboratórnej teplote prikvapá vopred pripravený roztok piperidín-4-ónu pod dusíkovou atmosférou. Reakčná zmes sa sfarbí na svetlomodro a potom zozelenie. V miešaní sa pokračuje počas 2 dní, potom sa pridá voda. Nerozpustný materiál sa oddelí filtráciou, organická vrstva sa oddelí, vysuší nad síranom horečnatým, zahustí do sucha za vákuua. Po chromatografickom čistení na silikagéli za eluovania hexán/etylacetátom 80 : 20 sa získa 1,26 g požadovanej zlúčeniny. MS (C.I.): /M+H/<sup>+</sup> 244, 224 m/z.

iii) 1-(3-Trifluórmetylfenyl)hexahydro-1,4-diazepín-5-ón

1-(3-Trifluórmetylfenyl)piperidín-4-ón (0,4 g) sa rozpustí v zmesi ľadovej kyseliny octovej (2,5 ml) a koncentrovanej kyseliny sírovej (1,5 ml). Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 0 °C a počas ôsmich hodín sa po častiach pridá

azid sodný (118 mg). V miešaní sa pokračuje cez noc a potom sa pridáva pevný hydroxid sodný v granulách za vonkajšieho chladenia až do dosiahnutia pH 8 až 10. Pridá sa taktiež malé množstvo vody. Požadovaná zlúčenina sa extrahuje do chloroformu, organická fáza sa suší nad síranom horečnatým a odparením rozpúšťadla sa získa 0,36 g bielej pevnej látky, t.t. 114 až 115 °C. MS (C.I.): /M+H/<sup>+</sup> 259, 239 m/z.

iiii) 1-(3-Trifluórmetylfenyl)hexahydro-1,4-diazepín

Roztok 1-(3-trifluórmetylfenyl)hexahydro-1,4-diazepín-5-ónu (0,36 g) v bezvodom tetrahydrofuráne sa prikvapká k roztoku  $\text{LiAlH}_4$  (0,11 g) v rovnakom rozpúšťadle (10 ml) pri laboratórnej teplote za miešania. V miešaní sa pokračuje 3 hodiny pri laboratórnej teplote a 4 hodiny za refluxu. Po ochladení sa opatrne pridá voda a potom sa reakčná zmes prefiltruje. Rozpúšťadlo sa odstráni za vákuua a zlúčenina sa čistí stĺpcovou chromatografiou. Výťažok 0,11 g, olej. MS (C.I.): /M+H/<sup>+</sup> 245, 225 m/z.

#### Opis 9

7-Metoxi-1-naftylpiperazín sa pripraví podľa J. Med. Chem. 32, 1921 - 26 (1989).

#### Príklad 1

1-[4-(4-(2-Metoxifynyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 1)

Zmes 1-(4-chlórbutyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ónu (2g) a 1-(2-metoxifynyl)piperazín-hydrochloridu (2,03 g) s uhličitanom sodným (1,88 g) a jodidom draselným (0,01 g) v absolútnom etanole (100 ml) sa refluxuje počas 18 hodín. Po odfiltrovaní anorganických solí a odparení rozpúšťadla sa zvyšok rozpustí v zriedenej HCl a premyje sa etylacetátom. Vodná fáza sa silno zalkalizuje 30 % NaOH a produkt, ktorý sa oddelí, sa extrahuje do etylacetátu. Po dehydratácii sa rozpúšťadlo odstráni za vákuua a získa sa biela pevná látka, ktorá sa spracuje s dietyléterom, filtruje a rekryštalizuje z izopropanolu. Získa sa 2,1 g požadovaného produktu, t.t. 160 až 161 °C.

Elementárna analýza pre  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$

vypočítané 69,45 % C, 7,42 % H, 14,73 % N  
nájdene 69,00 % C, 7,44 % H, 14,15 % N

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,82 (s, 1H), 7,1 - 6,7 (8H), 3,93 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,1 - 2,9 (4H), 2,8 - 2,5 (4H), 2,45 (t, 2H), 1,9 - 1,4 (4H).

Opísaným postupom a za použitia vhodných derivátov benzimidazol-2-ónu a arylpiperazínu sa pripraví:

1-[4-(3-(3-chlórphenyl)piperazín-1-yl)propyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 2)

dihydrochloridová soľ (izopropanol)  
t.t. 165 až 170 °C

Elementárna analýza pre  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

vypočítané 54,13 % C, 5,68 % H, 12,62 % N  
nájdene 53,48 % C, 5,71 % H, 12,39 % N

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6/\text{CDCl}_3$  5 : 2): 11,09 (b, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,3 - 6,7 (8H), 4,71 (s, 1H, HDO), 3,94 (t, 2H), 4,1 - 3,0 (10H), 2,26 (m, 2H)

1-[2-(4-(3-Trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón



(zlúčenina 3)

hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 230 až 231 °C

Elementárna analýza pre  $C_{20}H_{21}F_3N_4O \cdot HCl$ 

vypočítané 56,27 % C, 5,20 % H, 13,13 % N

nájdené 56,37 % C, 5,20 % H, 13,12 % N

 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ /CDCl $_3$  5 : 2): 11,09 (b, 1H), 11,04

(s, 1H), 7,5 - 6,9 (8H), 4,36 (t, 2H), 4,1 - 3,1 (10H)

1-[4-(4-(3-Chlórfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 4)

hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 217 až 220 °C

Elementárna analýza pre  $C_{21}H_{25}ClN_4O \cdot 2 HCl$ 

vypočítané 55,09 % C, 5,94 % H, 12,24 % N

nájdené 54,87 % C, 5,87 % H, 12,34 % N

 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ /CDCl $_3$  5 : 2): 11,01 (b, 1H), 10,92

(s, 1H), 7,3 - 6,8 (8H), 4,42 (b, 1H), 4,0 - 3,8 (4H), 3,50 (d,

2H), 3,3 - 3,0 (6H), 1,9 - 1,6 (4H)

1-[4-(4-(pyrimidín-2-yl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 5)

hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 237 až 242 °C

Elementárna analýza pre  $C_{19}H_{24}N_6O \cdot 2 HCl$ 

vypočítané 53,65 % C, 6,16 % H, 19,76 % N

nájdené 53,47 % C, 6,34 % H, 19,51 % N

 $^1H$  NMR (CDCl $_3$ ): 9,75 (s, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,2 - 6,9

(4H), 6,47 (m, 1H), 4,1 - 3,7 (6H), 2,1 - 1,5 (4H).

Spektrum bolo zaznamenané pre zlúčeninu vo forme voľnej bázy.

1-[2-(4-(3-Chlórfenyl)piperazín-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 6)

hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 230 až 231 °C

Elementárna analýza pre  $C_{19}H_{21}ClN_4O \cdot 2 HCl$ 

vypočítané 53,10 % C, 5,39 % H, 13,04 % N

nájdené 53,39 % C, 5,64 % H, 13,06 % N

 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 11,10 (b, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,26

(m, 1H), 7,1 - 7,0 (4H), 6,97 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,32 (t,

2H), 4,1 - 3,0 (10H)

1-[2-(4-(2-Metoxifyfenyl)piperazín-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 7)

hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 241 až 242 °C

Elementárna analýza pre  $C_{20}H_{24}N_4O_2 \cdot 2 HCl$ 

vypočítané 56,47 % C, 6,16 % H, 13,17 % N

nájdené 56,00 % C, 6,24 % H, 12,79 % N

 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ /CDCl $_3$  5 : 2): 11,0 (b, 1H), 10,97 (s,

1H), 7,4 - 6,7 (9H), 4,35 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,0 - 2,9

(10H).

1-[4-(4-(3-Trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 8)

t.t. 114 až 115 °C

Elementárna analýza pre  $C_{22}H_{25}F_3N_4O$ 

vypočítané 63,15 % C, 6,02 % H, 13,39 % N

nájdené 62,99 % C, 6,18 % H, 13,41 % N

 $^1H$  NMR (CDCl $_3$ ): 10,16 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,2 - 7,0

(7H), 3,94 (t, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,61 (t, 2H),

2,0 - 1,6 (4H).

1-[4-(4-(3-Trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-metyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 9)

hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 215 až 216 °C

Elementárna analýza pre  $C_{23}H_{27}F_3N_4O \cdot HCl$ 

vypočítané 58,91 % C, 6,02 % H, 11,95 % N

nájdené 59,19 % C, 6,20 % H, 12,14 % N

 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ /CDCl $_3$  5 : 2): 10,81 (b, 1H), 7,5 - 6,9

(8H), 3,90 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 4,1 - 3,0 (10H), 2,0 - 1,6

(4H).

1-[3-(4-(2-Metoxifyfenyl)piperazín-1-yl)propyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 10)

hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 200 až 204 °C

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

vypočítané 57,41 % C, 6,42 % H, 12,75 % N

nájdené 56,93 % C, 6,50 % H, 12,57 % N

 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ /CDCl $_3$  5 : 2): 11,12 (b, 1H), 10,87

(s, 1H), 7,3 - 6,9 (8H), 6,75 (s, 1H + HDO), 3,92 (t, 2H),

3,81 (s, 3H), 3,8 - 3,1 (10H), 2,19 (m, 2H).

1-[4-(4-Fenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 11)

hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 255 až 259 °C

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

vypočítané 59,57 % C, 6,67 % H, 13,23 % N

nájdené 59,32 % C, 6,69 % H, 12,99 % N

 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ /CDCl $_3$  5 : 2): 11,11 (b, 1H), 10,82

(s, 1H), 9,10 (s, 1H + HDO), 7,4 - 6,7 (9H), 4,0 - 3,1

(12H), 1,9 - 1,7 (4H).

1-[5-(4-(3-Trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)hexyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 12)

hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 118 až 120 °C

Elementárna analýza pre  $C_{24}H_{29}F_3N_4O \cdot HCl \cdot H_2O$ 

vypočítané 55,54 % C, 6,44 % H, 11,18 % N

nájdené 57,21 % C, 6,28 % H, 11,00 % N

 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ /CDCl $_3$  5 : 2): 10,89 (b, 1H), 10,76

(s, 1H), 7,6 - 6,9 (8H), 4,1 - 3,0 (12H), 2,0 - 1,2 (8H).

1-[6-(4-(3-Trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)hexyl]-3-etyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 13)

hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 138 až 139 °C

Elementárna analýza pre  $C_{26}H_{33}F_3N_4O \cdot HCl$   
 vypočítané 61,11 % C, 6,71 % H, 10,96 % N  
 nájdené 61,21 % C, 6,64 % H, 10,67 % N

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 12,91 (b, 1H), 7,4 - 6,8 (8H), 4,1 - 2,8 (14H), 1,33 (t, 3H), 2,2 - 1,2 (8H).

1-[4-(4-(2-Metoxifyfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-allyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
 (zlúčenina 14)  
 hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 201 až 204 °C

Elementárna analýza pre  $C_{25}H_{32}N_4O_2 \cdot 2 HCl$   
 vypočítané 60,85 % C, 6,94 % H, 11,35 % N  
 nájdené 61,35 % C, 7,09 % H, 11,18 % N

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6/CDCl_3$  5 : 2): 11,07 (b, 1H), 8,04 (s, 1H + HDP), 7,2 - 6,8 (8H), 5,90 (m, 1H), 5,2 - 5,0 (2H), 4,48 (d, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,7 - 3,0 (10H), 2,0 - 1,7 (4H).

1-[4-(4-(3-Trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-izopropyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
 (zlúčenina 15)  
 hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 181 až 184 °C

Elementárna analýza pre  $C_{25}H_{31}F_3N_4O \cdot HCl$   
 vypočítané 60,42 % C, 6,49 % H, 11,27 % N  
 nájdené 60,01 % C, 6,51 % H, 11,24 % N

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 12,85 (b, 1H), 7,4 - 6,9 (8H), 4,70 (m, 1H), 3,92 (t, 2H), 4,0 - 2,8 (10H), 2,2 - 1,8 (4H), 1,53 (d, 6H).

1-[4-(4-(3-Chlórfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-n-hexyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
 (zlúčenina 16)  
 hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 107 až 111 °C

Elementárna analýza pre  $C_{27}H_{37}ClN_4O \cdot HCl$   
 vypočítané 64,15 % C, 7,58 % H, 11,08 % N  
 nájdené 64,57 % C, 7,53 % H, 11,10 % N

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 12,80 (b, 1H), 7,2 - 6,5 (8H), 3,9 - 2,7 (14H), 2,3 - 1,2 (12H), 0,87 (m, 3H).

1-[4-(4-(3-Chlórfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-metyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
 (zlúčenina 17)  
 hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 214 až 216 °C

Elementárna analýza pre  $C_{22}H_{27}ClN_4O \cdot HCl$   
 vypočítané 60,69 % C, 6,48 % H, 12,87 % N  
 nájdené 60,88 % C, 6,58 % H, 12,86 % N

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 12,84 (b, 1H), 7,3 - 6,7 (8H), 3,93 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 4,0 - 2,9 (10H), 2,1 - 1,8 (4H).

1-[3-(4-(3-Trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)propyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
 (zlúčenina 18)  
 hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 160 až 162 °C

Elementárna analýza pre  $C_{21}H_{23}F_3N_4O \cdot 2 HCl$   
 vypočítané 52,84 % C, 5,28 % H, 11,74 % N  
 nájdené 52,84 % C, 5,29 % H, 11,77 % N

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6/CDCl_3$  5 : 2): 11,14 (b, 1H), 10,87 (s, 1H), 7,6 - 6,9 (8H), 6,64 (s, 1H + HDO), 3,93 (t, 2H), 4,1 - 3,0 (10H), 2,21 (m, 2H).

1-[4-(4-(2-Chlórfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
 (zlúčenina 19)  
 hydrochloridová soľ (etanol) t.t. 247 až 250 °C

Elementárna analýza pre  $C_{21}H_{25}ClN_4O \cdot HCl$   
 vypočítané 59,86 % C, 6,22 % H, 13,20 % N  
 nájdené 59,36 % C, 6,34 % H, 12,96 % N

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6/CDCl_3$  5 : 2): 10,81 (b, 1H), 10,80 (s, 1H), 7,4 - 6,9 (8H), 3,86 (t, 2H), 3,7 - 3,1 (10H), 2,0 - 1,7 (4H).

1-[4-(4-(3-Metoxifyfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
 (zlúčenina 20)  
 hydrochloridová soľ (etanol) t.t. 190 až 192 °C

Elementárna analýza pre  $C_{22}H_{28}N_4O_2 \cdot 2 HCl$   
 vypočítané 58,28 % C, 6,67 % H, 12,36 % N  
 nájdené 58,36 % C, 6,69 % H, 12,38 % N

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6/CDCl_3$  5 : 2): 11,05 (b, 1H), 10,80 (s, 1H), 7,3 - 7,0 (5H), 6,6 - 6,4 (3H), 5,40 (s, 1H + HDO), 3,74 (s, 3H), 4,0 - 3,0 (12H), 2,0 - 1,6 (4H).

1-[4-(2-(7-Metoxynaft-1-yl)piperazín-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
 (zlúčenina 22)  
 hydrochloridová soľ (etanol) t.t. 240 až 242 °C

Elementárna analýza pre  $C_{24}H_{26}N_4O_2 \cdot HCl$   
 vypočítané 65,67 % C, 6,20 % H, 12,76 % N  
 nájdené 65,49 % C, 6,31 % H, 12,58 % N

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6/CDCl_3$  5 : 2): 10,97 (s, 1H), 10,63 (b, 1H), 7,9 - 7,0 (10H), 4,37 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,1 - 3,2 (10H).

1-[4-(4-(5-Benzodioxán-piperazín-1-yl)butyl)-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
 (zlúčenina 29)  
 hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 186 až 188 °C

Elementárna analýza pre  $C_{23}H_{28}N_4O_3 \cdot 2 HCl$   
 vypočítané 57,38 % C, 6,28 % H, 11,64 % N  
 nájdené 56,96 % C, 6,57 % H, 11,83 % N

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ ): 10,93 (s, 1H), 10,9 (b, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,1 - 6,9 (3H), 6,76 (m, 1H), 6,6 - 6,5 (2H), 4,53 (s, 1H + HDO), 4,24 (s, 4H), 3,83 (t, 2H), 3,6 - 3,4 (4H), 3,3 - 3,0 (6H), 1,9 - 1,6 (4H).

1-[4-(4-(1-Naftyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
(zlúčenina 30)

hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 264 až 267 °C

Elementárna analýza pre C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O · 2 HCl  
vypočítané 63,42 % C, 6,39 % H, 11,83 % N  
nájdené 63,66 % C, 6,59 % H, 11,99 % N

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,86 (s, 1H), 10,51 (b, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,6 - 7,5 (2H), 7,42 (d, 1H), 7,2 - 7,0 (5H), 3,89 (t, 2H), 3,7 - 3,2 (10H), 2,0 - 1,7 (4H).

1-[2-(4-(3-Trifluórmetylfenyl)hexahydro-1H-1,4-diazepín-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
(zlúčenina 31)

hydrochloridová soľ (etylacetát - dietyléter) t.t. 128 až 130 °C

Elementárna analýza pre C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O · HCl  
vypočítané 57,21 % C, 5,49 % H, 12,71 % N  
nájdené 55,81 % C, 5,56 % H, 12,19 % N

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 12,77 (b, 1H), 9,85 (b, 1H), 7,5 - 6,8 (8H), 4,44 (b, 2H), 4,2 - 2,0 (10H), 2,4 (m, 2H).

1-[2-(4-Fenylpiperazín-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 35)

hydrochloridová soľ (izopropanol - etanol) t.t. 232 až 234 °C

Elementárna analýza pre C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O · HCl  
vypočítané 63,59 % C, 6,46 % H, 15,61 % N  
nájdené 62,84 % C, 6,46 % H, 15,43 % N

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub> 5 : 2): 11,00 (b, 1H), 10,97 (s, 1H), 7,4 - 6,7 (9H), 4,34 (t, 2H), 4,0 - 3,1 (10H).

1-[3-(3-Fenylimidazolidín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 36)

#### Príklad 2

6-Metoxy-1-[2-(4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
(zlúčenina 23)

5-Metoxy-3-(2-brómetyl)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-etylkarboxylát (0,6 g) sa suspenduje v zmesi etanolu (60 ml) a suchého dimetylformamidu (20 ml) za prítomnosti uhličitanu sodného (0,23 g). Prikvapká sa 3-trifluórmetylfenylpiperazín (0,33 ml) k reakčnej suspenzii pri laboratórnej teplote za miešania, potom sa reakčná zmes zahrieva na reflux počas 14 hodín. Rozpúšťadlo sa odstráni za vákuu a surový materiál sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli, elučné činidlo metyléndichlorid/metanol/- /32 % hydroxid amónny 98 : 2 : 0,2/. Titulná zlúčenina sa ďalej čistí kryštalizáciou z 50 % vodného etanolu. Výťažok 0,1 g. Pridaním stechiometrického množstva vodnej kyseliny chlorovodíkovej sa získa hydrochlorid po vymrazení.

Hydrochloridová soľ (voda) t.t. 208 až 210 °C

Elementárna analýza pre C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · HCl  
vypočítané 55,21 % C, 5,29 % H, 12,26 % N  
nájdené 55,28 % C, 5,22 % H, 11,85 % N

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub> 5 : 2): 11,09 (b, 1H), 10,75 (s, 1H), 7,5 - 6,8 (6H), 6,57 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,1 - 3,0 (10H).

Podobne boli pripravené:

6-Metoxy-1-[4-(4-(2-metoxyfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 24)

hydrochloridová soľ (etanol) t.t. 163 až 165 °C

Elementárna analýza pre C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · HCl

vypočítané 61,80 % C, 6,99 % H, 12,53 % N  
nájdené 61,55 % C, 6,81 % H, 12,70 % N

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub> 5 : 2): 10,96 (b, 1H), 10,61 (s, 1H), 7,2 - 6,6 (6H), 6,53 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,9 - 3,0 (12H), 1,9 - 1,6 (4H).

6-Metoxy-1-[4-(4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón

(zlúčenina 25)

hydrochloridová soľ (etanol) t.t. 122 až 124 °C

Elementárna analýza pre C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · HCl

vypočítané 56,97 % C, 5,82 % H, 11,55 % N  
nájdené 56,79 % C, 5,74 % H, 11,38 % N

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub> 5 : 2): 11,04 (b, 1H), 10,59 (s, 1H), 7,5 - 6,7 (6H), 6,53 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,1 - 3,0 (12H), 2,0 - 1,6 (4H).

#### Opis 10

4-(2-Metoxyfenyl)-N-(2-nitro-5-chlórfenyl)-1-piperazínbutánamín

Zlúčenina sa pripraví metódou opísanou vo Farmaco Ed. Sci. 36, 359 (1981) z 2,4-dichlórnitrobenzenu a 4-(2-metoxyfenyl)-1-piperazínbutánamínu, t.t. 227 až 229 °C ako hydrochloridová soľ.

Analogicky sa môžu pripraviť:

4-(2-metoxyfenyl)-N-(2-nitro-4,5-dichlórfenyl)-1-piperazínbutánamín, olej,

4-(2-metoxyfenyl)-N-(2-nitro-5-metylfenyl)-1-piperazínbutánamínhydrochloridová soľ, t.t. 227 °C,

4-(2-metoxyfenyl)-N-(2-nitrofenyl)-1-piperazínbutánamín.

#### Opis 11

4-(2-Metoxyfenyl)-N-(2-amino-5-chlórfenyl)-1-piperazínbutánamín

Zlúčenina sa pripraví podľa metódy opísanej vo Farmaco Ed. Sci. 36, 359 (1981) redukciou 4-(2-metoxyfenyl)-N-(2-nitro-5-chlórfenyl)-1-piperazínbutánamínu katalytickou hydrogenáciou. Olej.

Analogicky sa môžu pripraviť:

4-(2-metoxyfenyl)-N-(2-amino-5-metylfenyl)-1-piperazínbutánamínhydrochloridová soľ, t.t. 233 až 235 °C,

4-(2-metoxyfenyl)-N-(2-amino-4,5-dichlórfenyl)-1-piperazínbutánamín, olej,

4-(2-metoxifyfenyl)-N-(2-aminofenyl)-1-piperazínbutánamin.

#### Opis 12

N-(2-Nitrofenyl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1-piperazínpropiónamid

Zlúčenina sa pripraví z 3-bróm-N-(2-nitrofenyl)-propiónamidu a 1-(3-trifluórmetylfenyl)piperazínu podľa metódy opísanej v J. Med. Chem. **33**, 2970 (1990). Monohydrochloridová soľ, t.t. 185 až 188 °C.

#### Opis 13

N-(2-Aminofenyl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1-piperazínpropiónamid

Zlúčenina sa pripraví postupom podľa metódy uvedenej v J. Med. Chem. **30**, 13, (1987), katalytickou redukciou N-(2-nitrofenyl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1-piperazínpropiónamidu v prítomnosti 10 % Pd/C. Monohydrochloridová soľ, t.t. 194 až 196 °C.

#### Príklad 3

N-[3-(4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)propionyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 21)

Roztok N-(2-aminofenyl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-1-piperazínpropiónamidu (4 g) a trietylamínu (2 ml) v bezvodom tetrahydrofuráne (50 ml) sa prikvapká k roztoku trichlórmetylmravčanu (1ml) v tetrahydrofuráne (20 ml) za miešania pri teplote 5 °C. Po ukončení pridávania sa reakčná zmes nechá zahriať na laboratórnu teplotu a v miešaní sa pokračuje počas 1 hodiny. Potom sa pridá voda a produkt sa extrahuje etylacetátom. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli so zmesou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, NH<sub>3</sub> 90 : 10 : 1 ako elučným činidlom. Takto sa získa 1,8 g požadovaného produktu. Hydrochlorid sa získa z etanol - dietyléteru.

Hydrochloridová soľ (etanol- dietyléter) t.t. 227 až 230 °C

Elementárna analýza pre C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · HCl  
vypočítané 55,45 % C, 4,88 % H, 12,32 % N  
nájdené 54,65 % C, 4,76 % H, 12,10 % N

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub> 5 : 2): 11,43 (s, 1H), 10,84 (b, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,6 - 7,0 (7H), 4,1 - 3,2 (12H).

Podobným postupom za použitia vhodných medziproduktov sa získajú nasledovné zlúčeniny:

6-chlór-1-[4-(4-(2-metoxifyfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 26)

hydrochloridová soľ (dietyléter) t.t. 206 až 209 °C

Elementárna analýza pre C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 2 HCl  
vypočítané 54,16 % C, 5,99 % H, 11,48 % N  
nájdené 54,11 % C, 6,08 % H, 10,82 % N

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub> 5 : 2): 10,98 (s, 1H), 10,54 (b, 1H), 7,3 - 6,8 (8H), 3,81 (s, 3H), 4,0 - 3,0 (12H), 2,0 - 1,6 (4H).

5,6-dichlór-1-[4-(4-(2-metoxifyfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 27)

hydrochloridová soľ (dietyléter) t.t. 157 až 160 °C

Elementárna analýza pre C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 2 HCl

vypočítané 50,59 % C, 5,40 % H, 10,73 % N  
nájdené 50,19 % C, 5,60 % H, 10,52 % N

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub> 5 : 2): 11,16 (s, 1H), 10,75 (b, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,2 - 6,7 (5H), 3,82 (s, 3H), 4,0 - 3,0 (12H), 2,1 - 1,6 (4H).

6-metyl-1-[4-(4-(2-metoxifyfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 28)

hydrochloridová soľ (izopropanol) t.t. 210 až 213 °C

Elementárna analýza pre C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 2 HCl

vypočítané 59,10 % C, 6,90 % H, 11,99 % N  
nájdené 59,53 % C, 7,19 % H, 11,68 % N

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub> 5 : 2): 10,98 (b, 1H), 10,66 (s, 1H), 7,08 (b, 1H), 7,1 - 6,7 (7H), 3,82 (s, 3H), 3,9 - 3,0 (12H), 2,35 (s, 3H), 2,1 - 1,7 (4H).

1-[4-(4-(2-metoxifyfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 1)

t.t. 159 až 161 °C

Elementárna analýza pre C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

vypočítané 69,45 % C, 7,42 % H, 14,73 % N  
nájdené 69,30 % C, 7,50 % H, 14,50 % N

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 9,82 (s, 1H), 7,1 - 6,7 (8H), 3,93 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,1 - 2,9 (4H), 2,8 - 2,5 (4H), 2,45 (t, 2H), 1,9 - 1,4 (4H).

#### Opis 14

1-(4-Chlórbutyl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-piperazín

Produkt sa pripraví podľa metódy opísanej v J. Org. Chem. **24**, 764, (1958) z 1-(3-trifluórmetylfenyl)piperazínu a 1-chlór-4-brómbutánu. Zlúčenina sa použije bez ďalšieho čistenia sama osebe.

Analogicky sa môžu pripraviť:

1-(6-chlórhexyl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-piperazín

1-(4-chlórbutyl)-4-(2-metoxifyfenyl)-piperazín

1-(4-chlórbutyl)-4-(3-chlórphenyl)-piperazín

#### Príklad 4

1-[4-(4-(3-Chlórphenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-metyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (zlúčenina 17)

K suspenzii 80 % hydridu sodného (1 g) vo vodnom dimetylformamide (50 ml) sa po častiach pridá 1-metyl-benzimidazol-2-ón (5 g). Reakčná zmes sa mieša počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a pridá sa roztok 4-(3-chlórphenyl)-1-chlórbutyl-piperazínu (6 g) v dimetylformamide (15 ml). Reakčná zmes sa nechá reagovať 10 hodín pri teplote 60 °C, potom sa po ochladení pridá voda a produkt sa extrahuje etylacetátom. Surový produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli so zmesou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95 : 5. Získa sa 5 g požadovaného produktu.

hydrochloridová soľ (izopropanol): t.t. 213 až 216 °C

Elementárna analýza pre  $C_{22}H_{27}ClN_4O$  . HCl  
vypočítané 60,69 % C, 6,48 % H, 12,87 % N  
nájdené 60,65 % C, 6,53 % H, 12,34 % N

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 12,84 (b, 1H), 7,3 - 6,7 (8H), 3,93 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 4,0 - 2,9 (10H), 2,1 - 1,8 (4H).

Analogicky sa získa:

1-[4-(4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-metyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
(zlúčenina 9)

hydrochloridová soľ (izopropanol): t.t. 215 až 216 °C

Elementárna analýza pre  $C_{23}H_{27}F_3N_4O$  . HCl  
vypočítané 58,91 % C, 6,02 % H, 11,95 % N  
nájdené 58,74 % C, 6,08 % H, 12,03 % N

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6/CDCl_3$ ): 10,81 (b, 1H), 7,5 - 6,7 (8H), 3,90 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 4,1 - 3,0 (10H), 2,0 - 1,6 (4H).

1-[6-(4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)hexyl]-3-etyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
(zlúčenina 13)

hydrochloridová soľ (izopropanol): t.t. 136 až 139 °C

Elementárna analýza pre  $C_{26}H_{33}F_3N_4O$  . HCl  
vypočítané 61,11 % C, 6,71 % H, 10,96 % N  
nájdené 60,89 % C, 6,51 % H, 11,03 % N

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 12,91 (b, 1H), 7,4 - 6,8 (8H), 4,1 - 2,8 (14H), 1,33 (t, 3H), 2,2 - 1,2 (8H).

1-[4-(4-(2-metoxifyfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-etyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
(zlúčenina 14)

hydrochloridová soľ (izopropanol): t.t. 201 až 204 °C

Elementárna analýza pre  $C_{25}H_{32}N_4O_2$  . 2 HCl  
vypočítané 60,85 % C, 6,94 % H, 11,35 % N  
nájdené 60,50 % C, 6,59 % H, 11,53 % N

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6/CDCl_3$ ): 11,07 (b, 1H), 8,04 (s, 1H + HDO), 7,2 - 6,8 (8H), 5,90 (m, 1H), 5,2 - 5,0 (2H), 4,48 (d, 2H), 3,92 (t, H), 3,82 (s, 3H), 3,7 - 3,0 (10H), 2,0 - 1,7 (4H).

1-[4-(4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-izopropyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
(zlúčenina 15)

hydrochloridová soľ (izopropanol): t.t. 181 až 184 °C

Elementárna analýza pre  $C_{25}H_{31}F_3N_4O$  . HCl  
vypočítané 60,42 % C, 6,49 % H, 11,27 % N  
nájdené 60,00 % C, 6,69 % H, 11,01 % N

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 12,85 (b, 1H), 7,4 - 6,9 (8H), 4,70 (m, 1H), 3,92 (t, 2H), 4,0 - 2,8 (10H), 2,2 - 1,8 (4H), 1,53 (d, 6H).

1-[4-(4-(3-chlórfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-n-hexyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
(zlúčenina 16)

hydrochloridová soľ (izopropanol): t.t. 107 až 111 °C

Elementárna analýza pre  $C_{27}H_{37}ClN_4O$  . HCl  
vypočítané 64,15 % C, 7,58 % H, 11,08 % N  
nájdené 63,87 % C, 7,37 % H, 11,27 % N

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 12,80 (b, 1H), 7,2 - 6,5 (8H), 3,9 - 2,7 (14H), 2,3 - 1,2 (12H), 0,87 (m, 3H).

Opis 15

1-(4-Aminobutyl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)-piperazín

Lítiumalúminiumhydrid (1g) sa suspenduje v 30 ml bezvodého tetrahydrofuránu. 4-[4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl]butyronitril (5,4 g) sa rozpustí v 30 ml rovnakého rozpúšťadla a prikvapká sa do suspenzie redukčného činidla za miešania a chladenia na teplotu 5 °C. Napokon sa teplota nechá vystúpiť na laboratórnu teplotu a suspenzia sa mieša cez noc. Pridá sa voda v množstve potrebnom na rozloženie reakčných komplexov. Nerozpustný materiál sa odstráni filtráciou a zvyšný organický roztok sa zahustí do sucha za vákuu. Produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou na 60 Merck silikagéli za pomoci elučného činidla : metylénchlorid/metanol/32 % hydroxid amónny 80 : 20 :

: 2. Získa sa 2,3 g bezfarebného oleja.

Analogicky sa pripraví:

1-(2-aminoetyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazín, olej

1-(2-aminoetyl)-4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín, olej

Príklad 5

N-[2-(4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)etyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-karboxamid  
(zlúčenina 32)

Zmes 1-chlórkarbonyl-benzimidazol-2-ónu (1 g) pripraveného ako je opísané v EP 309 423 a 4-(3-trifluórmetylfenyl)-1-(2-aminoetyl)piperazínu (3,2 g) s uhlíčanom sodným (1,57 g) v bezvodom dimetylformamide (50 ml) sa zahrieva za miešania na teplotu 100 °C počas 4 hodín. Reakčná zmes sa ochladí, zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom. Po odstránení rozpúšťadla sa zvyšná pevná látka prevedie na zodpovedajúcu hydrochloridovú soľ prípravkom bezvodého chlorovodíka k roztoku bázy v izopropanole. Získa sa 1,3 požadovanej zlúčeniny.

Hydrochloridová soľ (izopropanol): t.t. 230 až 233 °C

Elementárna analýza pre  $C_{21}H_{22}F_3N_4O_2$  . HCl  
vypočítané 53,68 % C, 4,93 % H, 14,90 % N  
nájdené 53,51 % C, 4,92 % H, 14,99 % N

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6/CDCl_3$ ): 11,60 (s, 1H), 10,80 (b, 1H), 9,01 (t, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,5 - 6,6 (7H), 4,0 - 2,8 (12H).

Analogicky sa pripraví:

N-[2-(4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-karboxamid  
(zlúčenina 33)

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6/CDCl_3$ ): 11,57 (s, 1H), 11,09 (b, 1H), 8,83 (t, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,6 - 7,0 (7H), 4,1 - 3,0 (12H), 2,1 - 1,6 (4H).

Podobne sa z 3-metyl-1-chlórkarbonylbenzimidazol-2-ónu pripraveného ako je opísané v EP 309 423 získa N-[2-(4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)etyl]-2-oxo-3-metyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-karboxamid  
(zlúčenina 34)

hydrochloridová soľ (izopropanol): t.t. 214 až 215 °C

Elementárna analýza pre  $C_{22}H_{24}F_3N_5O_2 \cdot HCl$   
vypočítané 54,60 % C, 5,21 % H, 14,47 % N  
nájdené 54,40 % C, 5,25 % H, 14,39 % N

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 10,72 (b, 1H), 8,96 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,4 - 7,1 (6H), 3,41 (s, 3H), 4,1 - 3,1 (12H).

#### Príklad 6

1-[4-(4-(3-Trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-izopropyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
(zlúčenina 15)

1-[4-(4-(3-Trifluórmetylfenyl)-piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón (1 g) sa po častiaci pridá k suspenzii 85 % práškového hydroxidu draselného (0,24 g) v dimetylformamide, za miešania pri laboratórnej teplote. Pridávanie sa ukončí počas 10 minút a takto získaná reakčná zmes sa mieša pri rovnakej teplote počas 4 hodín. Potom sa pridá izopropylbromid (0,27 ml) a zahrieva sa 5 hodín pri teplote 40 °C. Reakčná zmes sa naleje do vody a produkt sa extrahuje etylacetátom. Po zahustení do sucha sa získa požadovaný produkt ako pevný zvyšok. Čistí sa pripravením hydrochloridovej soli z etylacetátu. hydrochloridová soľ (izopropanol): t.t. 181 až 184 °C

Elementárna analýza pre  $C_{25}H_{31}F_3N_4O \cdot HCl$   
vypočítané 60,42 % C, 6,49 % H, 11,27 % N  
nájdené 60,31 % C, 6,48 % H, 11,20 % N

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>): 12,85 (b, 1H), 7,4 - 6,9 (8H), 4,70, (m, 1H), 3,92 (t, 2H), 4,0 - 2,8 (10H), 2,2 - 1,8 (4H), 1,53 (d, 6H).

Analogicky sa pripraví:

1-[6-(4-(3-Trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl)hexyl]-3-etyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
(zlúčenina 13)  
hydrochloridová soľ (izopropanol): t.t. 138 až 139 °C

Elementárna analýza pre  $C_{26}H_{33}F_3N_4O \cdot HCl$   
vypočítané 61,11 % C, 6,71 % H, 10,96 % N  
nájdené 61,32 % C, 6,70 % H, 10,91 % N

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>): 12,91 (b, 1H), 7,4 - 6,8 (8H), 4,1 - 2,8 (14H), 1,33 (t, 3H), 2,2 - 1,2 (8H).

1-[4-(4-(2-metoxifenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-allyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
(zlúčenina 14)  
hydrochloridová soľ (izopropanol): t.t. 201 až 204 °C

Elementárna analýza pre  $C_{25}H_{32}N_4O_2 \cdot 2 HCl$   
vypočítané 60,85 % C, 6,94 % H, 11,35 % N  
nájdené 60,93 % C, 7,01 % H, 11,24 % N

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ /CDCl<sub>3</sub>): 11,07 (b, 1H), 8,04 (s, 1H + HDO), 7,2 - 6,8 (8H), 5,90, (m, 1H), 5,2 - 5,0 (2H), 4,48 (d, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,7 - 3,0 (10H), 2,0 - 1,7 (4H).

1-[4-(4-(3-chlórfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-n-hexyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
(zlúčenina 16)  
hydrochloridová soľ (izopropanol): t.t. 108 až 111 °C

Elementárna analýza pre  $C_{27}H_{37}ClN_4O \cdot HCl$   
vypočítané 64,15 % C, 7,58 % H, 11,08 % N  
nájdené 64,31 % C, 7,56 % H, 11,12 % N

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>): 12,80 (b, 1H), 7,2 - 6,5 (8H), 3,9 - 2,7 (14H), 2,3 - 1,2 (12H), 0,87 (m, 3H).

1-[4-(4-(3-chlórfenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-metyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón  
(zlúčenina 17)  
hydrochloridová soľ (izopropanol): t.t. 214 až 216 °C

Elementárna analýza pre  $C_{22}H_{27}ClN_4O \cdot HCl$   
vypočítané 60,69 % C, 6,48 % H, 12,87 % N  
nájdené 60,51 % C, 6,53 % H, 12,81 % N

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>): 12,84 (b, 1H), 7,3 - 6,7 (8H), 3,93 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 4,0 - 2,9 (10H), 2,1 - 1,8 (4H).

Ďalej sú uvedené neobmedzujúce príklady farmaceutických prípravkov podľa predloženého vynálezu:

#### Príklad 7

Tablety

- účinná zložka 10 mg - laktóza 187 mg  
- kukuričný škrob 50 mg - stearát horečnatý 3 mg

Spôsob prípravy: účinná látka, laktóza a kukuričný škrob sa zmiešajú a homogénne zvlhčia vodou. Po preosiatí vlhkej hmoty a jej vysušení v podnosovej sušiarňi sa zmes nechá opäť prejsť sitom a pridá sa stearát horečnatý. Potom sa zmes zlisuje do tabliet s hmotnosťou tablety 250 mg. Každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky.

#### Príklad 8

Kapsuly

- účinná zložka 10 mg - laktóza 188 mg  
- stearát horečnatý 2 mg

Spôsob prípravy: účinná zložka sa zmieša s pomocnými látkami a zmes sa pretrie sitom a homogénne sa zmieša vo vhodnom zariadení. Výsledná zmes sa naplní do tvrdých želatínových kapsúl (200 mg na kapsulu), každá kapsula obsahuje 10 mg účinnej zložky.

#### Príklad 9

Ampuly

- účinná látka 2 mg - chlorid sodný 9 mg

Spôsob prípravy: účinná zložka a chlorid sodný sa zmieša vo vhodnom množstve vody pre injekcie. Výsledný roztok sa filtruje a naplní do fľaštičiek za sterilných podmienok.

#### Príklad 10

Čapíky

- účinná zložka 25 mg - semisyntetické glyceridy  
mastných kyselín 1175 mg

Spôsob prípravy: semisyntetické glyceridy mastných kyselín sa roztavia a pridá sa účinná zložka a mieša sa do homogenity. Po ochladení na vhodnú teplotu sa hmota naleje do pripravených foriem pre čapíky, pričom hmotnosť každého je 1200 mg. Každý čapík obsahuje 25 mg účinnej zložky.

## Príklad 11

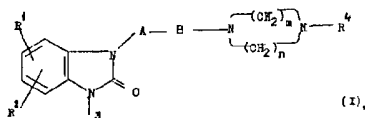
Nasálny sprej

- účinná zložka 80 mg - benzalkóniumchlorid 0,1 mg
- chlorid sodný 8 mg - EDTA 1 mg
- fosforečnan sodný (tlmivý roztok pH 6,5) 10 mg
- polysorbát 80 10 mg
- dvakrát destilovaná voda q.s. do 2 ml

Spôsob prípravy: jednotlivé zložky sa pridávajú do vhodného objemu dvakrát destilovanej vody za miešania a mieša sa vždy až do úplného rozpustenia pred ďalším pridaním. Po úprave objemu sa roztok filtruje sterilným filtrom, naplní do vhodných fľaštičiek a uzatvorí sa vhodným dávkovacím systémom.

## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



kde

$R^1$  a  $R^2$  môžu a nemusia súčasne znamenať atóm vodíka, halogén, trifluórmetyl,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{1-6}$ alkoxy,  $C_{1-6}$ alkyltio,  $C_{1-6}$ acyl, karboxyl,  $C_{1-6}$ alkoxykarbonyl, hydroxy, nitro, amino prípadne N-mono- alebo di-substituovaný  $C_{1-4}$ alkylom,  $C_{1-6}$ acylamino,  $C_{1-6}$ alkoxykarbonylamino, karbamoyl- prípadne N-mono alebo disubstituovaný  $C_{1-4}$ alkylom, kyano,  $C_{1-6}$ alkylsulfonil,  $C_{1-6}$ alkylsulfonyl, aminosulfonyl prípadne N-mono alebo disubstituovaný  $C_{1-4}$ alkylom, aminosulfonylamino prípadne N-mono, alebo disubstituovaný  $C_{1-4}$ alkylom, aminosulfonylamino,  $R^3$  je vodík,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-6}$ alkenyl alebo  $C_{2-6}$ alkinyl, A je -CO- alebo CONH-, alebo nie je prítomný, B je priamy alebo rozvetvený, nasýtený alebo nenásýtený  $C_{2-6}$ alkyl,

m a n sú oba od seba nezávislé celé čísla od 1 do 3,

$R^4$  je aryl, aralkyl, heteroaryl alebo heteroaralkylová skupina, kde každá z týchto skupín je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi, vybranými zo skupiny, zahrnujúcej halogén, trifluórmetyl, kyano,  $C_{1-3}$ alkoxy,  $C_{1-4}$ alkyl a ich adičné soli s kyselinami.

2. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde A nie je prítomný, B je priamy, nasýtený  $C_{2-4}$ alkyl, m a n sú celé číslo 2,  $R^4$  je substituovaný fenylový kruh, kde substituenty sú vybrané zo skupiny zahrnujúcej metoxy, chlór alebo trifluórmetyl a ich adičné soli s kyselinami.

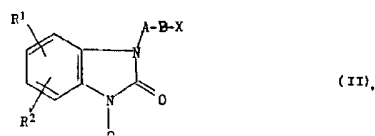
3. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vybraná zo skupiny zahrnujúcej  
1-[2-(4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperazín-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón,  
1-[4-(4-(3-chlór-fenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón,  
1-[4-(4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón,  
1-[4-(4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-metyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón,  
1-[4-(4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperazín-1-yl)butyl]-3-izopropyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón,  
1-[3-(4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperazín-1-yl)propyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón,

6-metoxi-1-[4-(4-(3-trifluórmetyl-fenyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón,  
1-[4-(4-(1-naftyl)piperazín-1-yl)butyl]-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-2-ón.

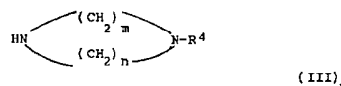
4. Fyziologicky prijateľné adičné soli s kyselinami zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 3.

5. Soli podľa nároku 4, kde fyziologicky prijateľnými kyselinami sú kyselina chlorovodíková, kyselina maleinová alebo kyselina fumarová.

6. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (II)



kde G je  $R^3$  alebo chrániaca skupina, A nie je prítomný a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a B majú význam definovaný v nároku 1 a X je odštiepitelná skupina, nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (III)

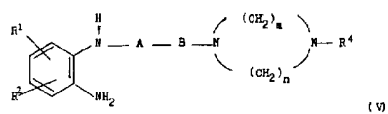


kde m, n, a  $R^4$  majú význam definovaný v nároku 1, v organickom rozpúšťadle pri teplote v rozmedzí od 0 do 150 °C a ak G je chrániaca skupina, odstráni sa počas postupu alebo spracovaním s kyselinami alebo alkylmi za vzniku zlúčeniny, kde  $R^3$  je H.

7. Spôsob podľa nároku 6, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že chrániaca skupina zo skupiny zahrnujúcej etoxykarbonyl,  $\alpha$ -fenylvinyllovú alebo  $\alpha$ -metylvinyllovú skupinu.

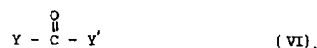
8. Spôsob podľa nároku 6, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že odštiepitelná skupina je vybraná zo súboru zahrnujúceho halogén, metánsulfonát alebo 4-metylbenzénsulfonát.

9. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (V)



kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , A, B, m a n majú význam definovaný v nároku 1,

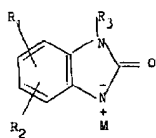
nechá reagovať s karbonylovým derivátom všeobecného vzorca (VI)



kde Y a Y', sú odštiepitelné skupiny, rovnaké alebo rozdielne, v aprotickom rozpúšťadle pri teplote v rozmedzí od až 100 °C.

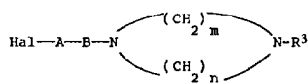
10. Spôsob podľa nároku 9, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že odštiepitelná skupina je vybraná zo skupiny zahrnujúcej trichlórmetoxy, metoxy, etoxy alebo imidazolyl.

11. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde A nie je prítomný alebo je karbonylová skupina CO, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (XIV)



(XIV),

kde  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  majú význam definovaný v nároku 1 a M je atóm kovu, nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (XV)

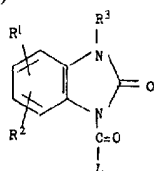


(XV),

kde  $R^4$ , A, B, m a n majú význam definovaný v nároku 1 a Hal predstavuje atóm halogénu v polárnom rozpúšťadle pri teplote v rozmedzí 0 až 100 °C.

12. Spôsob podľa nároku 11, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že atóm kovu je vybraný zo skupiny zahrnujúcej sodík, draslík alebo lítium.

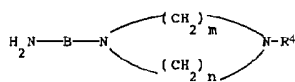
13. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde A je skupina -CONH-, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (XVI)



(XVI),

kde  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  majú význam definovaný v nároku 1 a L je odštiepitelná skupina,

nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (IX)



(IX),

kde B, m, n a  $R^4$  majú význam definovaný v nároku 1, v aprotickom rozpúšťadle za prítomnosti organického alebo anorganického akceptora kyseliny pri teplote v rozmedzí od -10 °C do teploty varu zvoleného rozpúšťadla.

14. Spôsob podľa nároku 13, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že odštiepitelná skupina je vybraná zo skupiny zahrnujúcej halogén alebo alkoxy.

15. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde  $R^3$  je vodík, získaná spôsobom podľa ktoréhokoľvek z nárokov 6 až 14, prevedie alkyláciou na inú zlúčeninu vzorca (I), kde  $R^3$  je  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-6}$ alkenyl,  $C_{2-6}$ alkinyl, vhodným alkyhalogenidom v prítomnosti silnej bázy a aprotického rozpúšťadla.

16. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje ako aktívnu zložku účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I), definované v nároku 1, alebo jej fyziologicky prijateľnej adičnej soli s kyselinou, spolu s farmaceuticky prijateľnými nosičmi, riedidlami alebo prísadami.

17. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 na prípravu farmaceutického prostriedku na liečenie porúch centrálného nervového systému, najmä citových porúch ako je depresia, bipolárne poruchy, úzkosť, poruchy spánku, sexuálne poruchy, psychózy, schizofrénia, poruchy osobnosti, mentálne organické poruchy v detstve, agresivita a zhoršenie pamäti spojené s vekom.

18. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 na prípravu farmaceutického prostriedku na liečenie kardiovaskulárnych chorôb, ako je hypertenzia a trombóza.

Koniec dokumentu