



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87483

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/4192

A61K 31/4196

A61K 31/4245

A61K 31/426

A61K 31/427

A61K 31/433

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4709

A61K 31/496

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/506

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 25/00

A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 2-ГЕТЕРОАРИЛЗАМІЩЕНЕ ПОХІДНЕ БЕНЗІМІДАЗОЛУ

1

2

(21) а200608533

(22) 28.12.2004

(24) 27.07.2009

(86) PCT/JP2004/019843, 28.12.2004

(31) 2003-436992

(32) 29.12.2003

(33) JP

(31) 2004-235696

(32) 13.08.2004

(33) JP

(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.

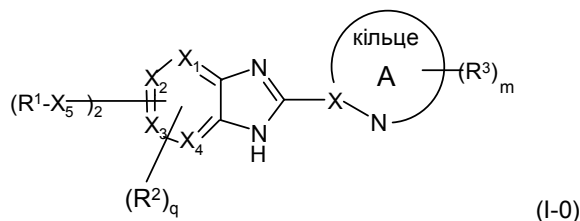
(72) НОНОСИТА КАЦУМАСА, JP, ОГИНО ЙОСИО,
JP, ІСІКАВА МАКОТО, JP, САКАІ ФУМІКО, JP, НА-
КАСИМА ХІРОСІ, JP, НАГАЕ ЙОСІКАЗУ, JP, ЦУКА-
ХАРА ДАІСУКЕ, JP, АРАКАВА КЕІСУКЕ, JP, НЕ-
СІМУРА ТЕРУЮКІ, JP, ЄІКІ ДЗУН-ІТІ, JP

(73) БАНІУ ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ЛТД., JP

(56) WO 03/004488 (A1)

US 3370957 (A)

(57) 1.Сполука формули (I-0):

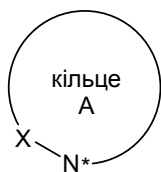


або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
X являє собою атом вуглецю або атом азоту;
X₁, X₂, X₃ і X₄, кожний незалежно, являють собою атом вуглецю або атом азоту;
кільце А являє собою 5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце формули (II), що необов'язково має, в кільці, від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, але виключаючи атом азоту N* у формулі II:

(13) C2

(11) 87483

(19) UA



, (II)

або являє собою здвоєне кільце з азотовмісного ароматичного гетерокільця, конденсованого з фенілом або піридином;

R^1 являє собою арил або являє собою 4-10-членне моноциклічне або біциклічне гетерокільце, що має в кільці від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і R^1 може бути незалежно заміщеним 1-3 R^4 , і, коли вказане гетерокільце є аліфатичним гетерокільцем, тоді воно може мати 1 або 2 подвійні зв'язки;

R^2 незалежно являє собою гідрокси, форміл, $-\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{F}$, аміно, CN, галоген, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл або $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$;

R^3 являє собою $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{OC}_{1-6}$ алкіл, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}_2$, ціано, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл, галоген, $-\text{C}_{2-6}$ алкеніл, $-\text{OC}_{1-6}$ алкіл, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$ або оксо;

R^4 незалежно являє собою $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, і алкіл може бути заміщеним однаковими або різними 1-3 гідроксилами, галогенами, $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкілами, і алкіл може бути заміщеним 1-3 галогенами або $-\text{OC}_{1-6}$ алкілами,

$-\text{C}_{3-7}$ циклоалкіл,

$-\text{C}_{2-6}$ алкеніл,

$-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{51})\text{R}^{52}$,

$-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{51})\text{R}^{52}$,

$-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, і C_{1-6} алкіл може бути заміщеним галогеном або $\text{N}(\text{R}^{51})\text{R}^{52}$,

$-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{C}_{1-6}$ алкіл,

$-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкіл, і C_{1-6} алкіл може бути заміщеним галогеном, аміно, CN, гідрокси, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілом, $-\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкілом, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкілом,

$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілом, фенілом, $-\text{N}(\text{R}^{51})\text{R}^{52}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкілом, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкіл) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкілом або $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{C}_{1-6}$ алкілом,

$-\text{C}(\text{S})-\text{C}_{3-7}$ циклоалкіл,

$-\text{C}(\text{S})-\text{C}_{1-6}$ алкіл,

$-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл,

$-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{N}(\text{R}^{53})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{54}$,

$-\text{N}(\text{R}^{53})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{54}$,

$-\text{C}(\text{O})$ -арил, необов'язково заміщений галогеном,

$-\text{C}(\text{O})$ -ароматичне гетерокільце,

$-\text{C}(\text{O})$ -аліфатичне гетерокільце,

гетерокільце, і гетерокільце може бути заміщеним

C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним галогеном або $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілом,

феніл, необов'язково заміщений галогеном, C_{1-6} алкілом, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілом,

галоген, CN, форміл, COOH, аміно, оксо, гідрокси, гідроксіамідино або нітро;

R^{51} і R^{52} , кожний незалежно, являють собою атом водню, C_{1-6} алкіл або атом азоту, R^{51} і R^{52} разом утворюють 4-7-членне гетерокільце;

R^{53} являє собою атом водню або C_{1-6} алкіл,

R^{54} являє собою $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, або

алкіли для R^{53} і R^{54} і $-\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ разом утворюють 4-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце, або

алкіли для R^{53} і R^{54} і $-\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ разом утворюють 4-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце, і аліфатичне гетерокільце може бути заміщеним оксо, або

аліфатичне гетерокільце може мати 1 або 2 подвійні зв'язки в кільці;

X_5 являє собою $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, одинарний зв'язок або $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл;

а незалежно означає ціле число 1, 2 або 3;

q означає ціле число від 0 до 2;

m означає ціле число від 0 до 2,

виключаючи випадок, коли один з X_5 являє собою $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ або $-\text{S}(\text{O})_2-$, і інший з X_5 являє собою одинарний зв'язок, і R^1 являє собою арил, необов'язково заміщений 1-3 R^4 , або азотовмісне ароматичне гетерокільце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, випадок, коли X_5 , обидва, являють собою одинарні зв'язки, або випадок, коли R^1 , обидва, являють собою аліфатичні гетерокільця.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, де X_1-X_4 всі є атомами вуглецю.

3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, де X_5 являє собою $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ або одинарний зв'язок.

4. Сполука за п. 1, яка представлена формулою (I-1):

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, де X_1-X_4 всі є атомами вуглецю.

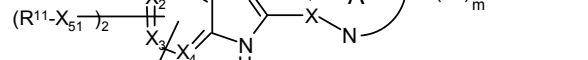
3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, де X_5 являє собою $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ або одинарний зв'язок.

4. Сполука за п. 1, яка представлена формулою (I-1):

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, де X_1-X_4 всі є атомами вуглецю.

3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнята сіль, де X_5 являє собою $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ або одинарний зв'язок.

4. Сполука за п. 1, яка представлена формулою (I-1):



, (I-1)

або фармацевтично прийнята сіль, де:

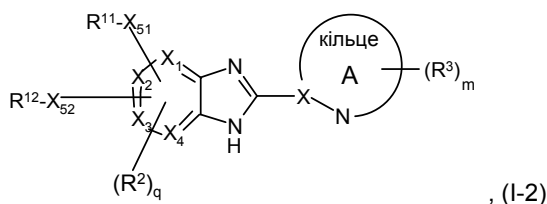
R^{11} являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 R^4 , або являє собою 5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і азотовмісне ароматичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 ; і X_{51} являє собою $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ або $-\text{S}(\text{O})_2-$; і інші символи мають вказані вище значення.

5. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнята сіль, де R^{11} , обидва, являють собою феніли, необов'язково заміщені 1-3 R^4 .

6. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнята сіль, де R^{11} , обидва, являють собою 5- або 6-членні азотовмісні ароматичні гетерокільця, що мають від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і азотовмісне ароматичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 .

7. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнята сіль, де один з R^{11} означає феніл, необов'язково заміщений 1-3 R^4 , і інший з R^{11} являє собою 5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і азотовмісне ароматичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 .

8. Сполука за п. 1, яка представлена формулою (I-2):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R^{11} являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 R^4 , або являє собою 5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і азотовмісне ароматичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 , і

R^{12} являє собою 4-7-членне азотовмісне гетерокільце, що має як гетероатом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і R^{12} може бути заміщеним 1-3 R^4 , і, коли гетерокільце є аліфатичним гетерокільцем, тоді воно може мати 1 або 2 подвійні зв'язки;

X_{51} являє собою -O-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂-;

X_{52} являє собою -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- або одинарний зв'язок; і інші символи мають вказані вище значення.

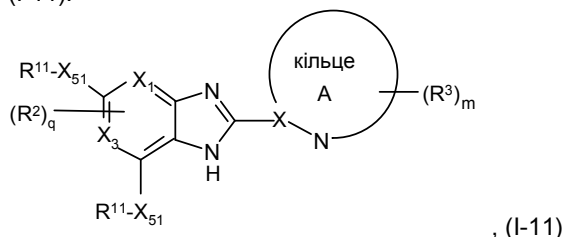
9. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{12} являє собою 4-7-членне насичене азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як гетероатом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і має в кільці 1 або 2 подвійні зв'язки, і 5-7-членне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 , і X_{52} являє собою -O-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂-.

10. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{12} являє собою 4-7-членне насичене азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як гетероатом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і азотовмісне аліфатичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 , і X_{52} являє собою одинарний зв'язок.

11. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{12} являє собою 5-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як атом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і має в кільці 1 або 2 подвійні зв'язки, і 5-7-членне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 , і X_{52} являє собою -O-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂-.

12. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{12} являє собою 5-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як гетероатом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і має в кільці 1 або 2 подвійні зв'язки, і азотовмісне аліфатичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 , і X_{52} означає -O-.

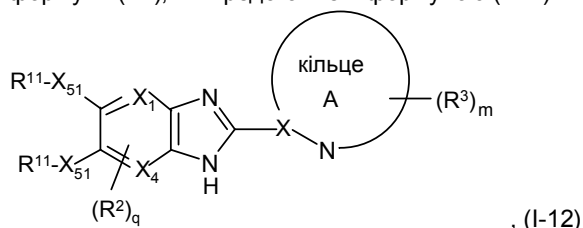
13. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнятна сіль формули (I-1), які представлені формулою (I-11):



і у формулі символи мають вказані вище значення.

14. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де X_{51} , обидва, являють собою -O-.

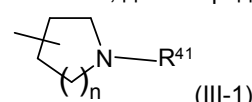
15. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули (I-1), які представлені формулою (I-12):



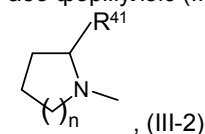
і у формулі символи мають вказані вище значення.

16. Сполука за п. 15 або фармацевтично прийнятна сіль, де X_{51} обидва, являють собою -O-.

17. Сполука за п. 10 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^{12} представлений формулою (III-1):



або формулою (III-2):



і у формулах n означає ціле число від 1 до 3; R^{41} має такі ж значення, як R^4 .

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кільце A являє собою тіазоліл, імідазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридил, піридазиніл, піразоліл або піримідиніл, який може бути заміщеним 1-3 R^4 .

19. Сполука формули (I-0), яка вибрана з наступних сполук:

5-(4-метансульфонілфенокси)-2-піразин-2-іл-6-(2-карбамоїлфенокси)-1H-бензімідазол,
5-(2-карбамоїлфенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфонілпіридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,
5-(2-карбамоїлфенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-метансульфонілпіридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

[illegible]

5-(2-фтор-6-карбамоїлфенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-етансульфонілфенокси)-1Н-бензімідазол,
5-(2-фтор-6-ціановфенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,
5-(2-фтор-6-(тетразол-5-іл)фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,
5-(2-дифторметоксипіридин-3-ілокси)-6-(3-хлор-4-метансульфонілфенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
4-(2-фторфенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-метансульфонілфенокси)-1Н-бензімідазол,
4-(2,6-дифторфенокси)-6-(6-метансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
4-(2,6-дифторфенокси)-6-(6-метансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
4-(2,6-дифторфенокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
4-(2,6-дифторфенокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфонілфенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
4-(2,6-дифторфенокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-(1Н-піразол-3-іл)-1Н-бензімідазол,
4-(2-фторфенокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
4-(2,3-дифторфенокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
4-(2,5-дифторфенокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
4-(2-ціано-6-фторфенокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
4-(2-ціано-6-фторфенокси)-6-(6-метансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
4-(2-ціано-6-фторфенокси)-6-(6-метансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
1-(2-(6-(5-бромпіридин-2-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
1-(2-(6-(6-метансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
1-(2-(6-(4-гідроксиметилфенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
1-(2-(6-(4-метансульфонілфенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
2-(гідрокси-1-(2-(6-(4-метансульфоніл-1-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон),
1-(2-(6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
1-(2-(6-(4-метансульфонілфенокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,

2-фтор-1-(2-(6-(4-метансульфонілфенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
 5-(6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)піридин-2-карбонітрил,
 1-(2-(6-(4-метансульфонілфенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-2-метиламіноетанон,
 1-(2-(6-(4-метансульфонілфенокси)-2-(1Н-піразол-3-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
 1-(4-фтор-2-(6-(4-метансульфонілфенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
 N-(5-(6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)піридин-2-іл)ацетамід,
 1-(2-(2-(5-бромпіридин-2-іл)-6-(4-метансульфонілфенокси)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
 N-(2-(2-(6-(4-метансульфонілфенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)ацетамід,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(метоксиметил)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол монотрифторацетат,
 1-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)піридин-2(1Н)-он,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 (2-(2-(5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)метиламін,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-([1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 5-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-6-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 5-(1-ацетил-5-метилпіролідін-2-іл)-6-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-метоксиметилпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 2-(2-(5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетанол,
 2-(5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-карбоксамід,
 5'-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-2Н-1,2'-біпіридин-2-он,

3-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)-1,3-оксазолідін-2-он,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-метилпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-піразин-2-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 3-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)-1,3-оксазолідін-2-он,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піразин-2-іл-5-((6-піразин-2-іл)піридин-3-іл)окси)-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 1-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)етанон,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)фенокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетил-5-метилпіролідін-2-іл)-5-(4-метансульфонілфенокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 N-метил-2-(2-(5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетанамін,
 6-(1-ацетил-5-метилпіролідін-2-іл)-5-((6-(метоксиметил)піридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 1-(1-(6-(4-метансульфонілфенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон,
 1-(1-(6-(6-метансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон,
 1-(1-(6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон або
 1-(1-(6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)-4-фторпіролідін-2-іл)етанон або їх фармацевтично прийнятні солі.
 20. Фармацевтична композиція, що містить наступні компоненти (1)-(3), яку використовують для лікування, профілактики і/або затримки початку розвитку діабету типу II:
 (1) сполука за будь-яким з пп. 1-19,
 (2) одна або декілька сполук, вибраних з наступних груп (а)-(h):
 (а) який-небудь інший активатор глюкочінази,
 (б) біс-гуанід,
 (с) агоніст PPAR,
 (д) соматостатин,
 (е) інгібітор α -глюкозидази,
 (ф) інсулін і
 (q) інгібітор DPP-IV (дипептидилпептидази IV),
 (3) фармацевтично прийнятний носій.
 21. Активатор глюкочінази, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-19 як її активний інгредієнт.
 22. Лікарський засіб для лікування і/або профілактики діабету, який містить сполуку або її фармацевтично прийнятні солі.

втично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-20 як її активний інгредієнт.

23. Лікарський і/або профілактичний засіб проти ожиріння, який містить сполуку або її фармацевти-

чно прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-20 як її активний інгредієнт.

Даний винахід відноситься до активатора глюкокінази, що містить як активний інгредієнт 2-гетероарил-заміщене похідне бензімідазолу і застосовного в галузі медицини. Крім того, воно відноситься до нового 2-гетероарил-заміщеного похідного бензімідазолу.

Глюкокіназа (GK) (АТФ:D-гексоза 6-фосфотрансфераза, ЕС 2.7.1.1) є однією (гексокіназа IV) з чотирьох гексокіназ ссавців. Гексокіназа є ферментом першої стадії гліколізу і каталізує реакцію глюкози до гексафосфату глюкози. У своїй експресії глюкокіназа по суті обмежена межами бета-клітин печінки і підшлункової залози, і вона контролює лімітуючу швидкість стадію метаболізму у вказаних клітинах, тим самим граючи важливу роль в системному цукровому метаболізмі. Глюкокіназа в бета клітинах печінки і глюкокіназа в бета клітинах підшлункової залози відрізняються одна від одної по N-кінцевій 15-амінокислотній послідовності через відмінність в сплайсингу між ними, але вони є ідентичними за ферментативною властивістю. Ферментативна активність трьох інших гексокіназ (I, II, III), крім глюкокінази, нейтралізується при концентрації глюкози найбільше 1мМ, але K_m глюкокінази до глюкози дорівнює 8мМ і є близькою до фізіологічного рівня вмісту цукру в крові. Отже, відповідно до зміни рівня вмісту цукру в крові від нормального рівня вмісту цукру в крові (5мМ) до підвищеного рівня вмісту цукру в крові після прийому їжі (10-15мМ), міжклітинний метаболізм глюкози прискорюється за допомогою глюкокінази.

Десять років тому була висунена гіпотеза, що глюкокіназа може діяти як чутливий до глюкози агент в бета клітинах підшлункової залози і печінки [наприклад, дивись Garfinkel D. et al., Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic beta-cell; American Journal Physiology, Vol. 247 (3Pt2), 1984, pp. 527-536].

Результати сучасних досліджень з геном глюкокінази на мишах підтверджують, що активність глюкокінази грає важливу роль в системному гомеостазі глюкози. Миші, у яких ген глюкокінази був зруйнований, вмирали незабаром після народження [наприклад, дивись Grupe A. et al., Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic beta-cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis; Cell, Vol. 83, 1995, pp. 69-78]; але, з іншого боку, нормальні або діабетичні миші, у яких глюкокіназа надмірно експресована, мають знижений рівень вмісту цукру в крові [наприклад, дивись Ferre T. et al., Correction of diabetic alterations by glucokinase; Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A. Vol. 93, 1996, pp. 7225-7230].

Зі збільшенням в них концентрації глюкози реакція бета клітин підшлункової залози і реакція клітин печінки, хоча і відрізняються одна від одної, обидві направлені на зниження рівня вмісту цукру

в крові. Бета клітини підшлункової залози починають секретувати більше інсуліну, а печінка приймає цукор на зберігання у вигляді глікогену і одночасно зменшує вивільнення цукру.

У цьому значенні зміна ферментативної активності глюкокінази відіграє важливу роль в гомеостазі глюкози ссавців за допомогою бета клітин печінки і підшлункової залози. У випадку ювенільного діабету, який згадується як MODY2 (діабет дорослих у молодих), виявлена мутація гена глюкокінази, і зниження активності глюкокінази спричиняє збільшення вмісту цукру в крові [наприклад, дивись Vionnet N. et al., Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus; Nature Genetics, Vol. 356, 1992, pp. 721-722].

З іншого боку, виявлена родовідна мутація підвищеної активності глюкокінази, і представники сімейної лінії показують симптоми низького рівня вмісту цукру в крові [наприклад, дивись Glaser B. et al., Familial hyperinsulinism, caused by an activating glucokinase mutation; New England Journal Medicine, Vol. 338, 1998, pp. 226-230].

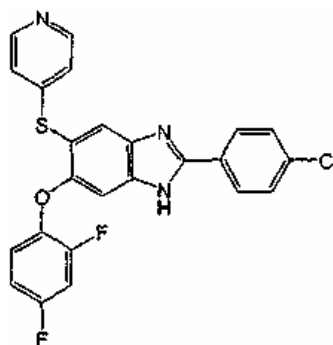
Виходячи з цього, глюкокіназа діє як чутливий до глюкози агент і грає важливу роль в гомеостазі глюкози також у людей. З іншого боку, контроль рівня вмісту цукру в крові з використанням глюкокіназної сенсорної системи може бути можливий у багатьох пацієнтів з діабетом типу II. Активуюча глюкокіназу речовина приблизно може мати промотуючу секрецію інсуліну дію в бета клітинах підшлункової залози і прискорює поглинання цукру та інгібує вивільнення цукру дія в печінці і, отже, вона може бути застосована як ліки для пацієнтів з діабетом типу II.

Останнім часом з'ясовано, що глюкокіназа типу бета клітин підшлункової залози обмежено експресована локально в головному мозку щурів, особливо в його вентромедіальному гіпоталамусі (VMH). Близько 20% всіх невронів в VMH розглядаються як чутливі до глюкози нейрони, і тому вважається, що вони можуть грати важливу роль в регулюванні маси тіла. Коли глюкозу вводять в головний мозок щура, тоді це знижує кількість споживаної їжі, але коли метаболізм глюкози сповільнюють інтрацеребральним введенням глюкозаміну, аналога глюкози, тоді це викликає гіперфагію. З електрофізіологічного експерименту допускається, що чутливі до глюкози нейрони активуються відповідно до фізіологічної зміни концентрації глюкози (від 5 до 20мМ), але коли метаболізм глюкози інгібується глюкозаміном або тому подібним, тоді їх активність загальмовується. У чутливій до концентрації глюкози системі в VMH передбачається опосередкований глюкозою механізм, подібний секреції інсуліну в бета клітинах підшлункової залози. Отже, може бути можливим, що речовина для активації глюкокінази в VMH, в доповнення до бета клітин печінки і підшлункової

залози, може бути ефективною не тільки для корекції рівня вмісту цукру в крові, але також для розв'язання проблеми огрядності, яка властива багатьом пацієнтам з діабетом типу II.

З наведеного вище опису слідує, що сполука, яка має ефект активації глюकोкінази, застосовна для лікарських і/або профілактичних засобів проти діабету і/або для лікарських і/або профілактичних засобів проти хронічних ускладнень діабету, таких як ретинопатія, нефропатія, невроз, ішемічна кардіопатія, артеріосклероз, і ще для лікарських і/або профілактичних засобів проти ожиріння.

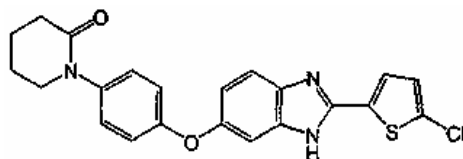
Що стосується похідних бензімідазолу, описана, наприклад, сполука наступної формули [наприклад, дивись JP-A 2000-026430]:



Сполука вказаної формули має замісник у положенні 2 структури бензімідазолу, але замісником є 4-хлорфеніл, і він відрізняється від кільця А в даному винаході.

Крім того, розглядається застосування сполуки як інгібітора продукування інтерлейкіну і не наводиться ані опису, який показує, що сполука може бути застосовна для лікарських і/або профілактичних засобів проти діабету, ані опису, що передбачає це.

Щодо сполук бензімідазолу, наприклад, також описана сполука наступної формули [наприклад, дивись WO 2004017963]:



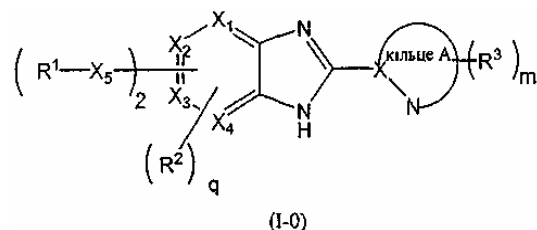
Сполука вказаної формули має тільки один замісник в кільці бензолу структури бензімідазолу, і хоча вона має замісник в положенні 2 структури бензімідазолу, замісником є 5-хлортієніл, і він відрізняється від кільця А в даному винаході.

Крім того, розглядається застосування сполуки як інгібітора фактора Ха і фактора VIIa і не наводиться ані опису, який показує, що сполука може бути застосовна для лікарських і/або профілактичних засобів проти діабету, ані опису, що передбачає це.

Мета даного винаходу - надати нове 2-гетероарил-заміщене похідне імідазолу і активатор глюкокінази, який містить його, особливо, який забезпечує лікарський і/або профілактичний засіб проти діабету і ожиріння.

Проведені ретельні дослідження з розробки нового лікарського засобу проти діабету, який має фармацевтичну ефективність, що перевищує ефективність згаданих існуючих лікарських засобів проти діабету, завдяки його ефекту, відмінному від ефекту вже існуючих лікарських засобів, і який має додаткову фармацевтичну ефективність, і, в результаті, знайдено, що нове 2-гетероарил-заміщене похідне бензімідазолу має активуючу глюкокіназу дію, і даний винахід завершений.

Конкретно винахід відноситься до (1) сполуки формули (I-0):

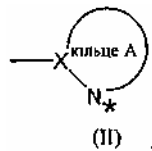


де:

X являє собою атом вуглецю або атом азоту;

X1, X2, X3 і X4, кожний незалежно, являють собою атом вуглецю або атом азоту;

кільце А являє собою 5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце формули (II), що необов'язково має, в кільці, від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, але виключаючи атом азоту N* у формулі II:



або являє собою здвоєне кільце з азотовмісним ароматичним гетерокільцем, конденсованого з фенілом або піридином;

R¹ являє собою арил або являє собою 4-10-членне моноциклічне або здвоєне циклічне гетерокільце, що має в кільці від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і R¹ може бути незалежно заміщеним 1-3 R⁴, і, коли гетерокільце є аліфатичним гетерокільцем, тоді воно може мати 1 або 2 подвійні зв'язки;

R² незалежно являє собою гідрокси, форміл, -CH₃-aF_a, -OCH₃-aF_a аміно, CN, галоген, C₁₋₆ алкіл або -(CH₂)₁₋₄OH;

R³ являє собою -C₁₋₆ алкіл, -(CH₂)₁₋₆-OH, -C(O)-OC₁₋₆ алкіл, -(CH₂)₁₋₆-OC₁₋₆ алкіл, -(CH₂)₁₋₆-NH₂, ціано, -C(O)-C₁₋₆ алкіл, галоген, -C₂₋₆ алкеніл, -OC₁₋₆ алкіл, -COOH, -OH або оксо;

R⁴ незалежно являє собою -C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений, однаковими або різними, 1-3 гідроксилами, галогенами, -OC(O)-C₁₋₆ алкілами, необов'язково заміщеними 1-3 галогенами або -OC₁₋₆ алкілами,

-C₃₋₇ циклоалкіл,

-C₂₋₆ алкеніл,

-C(O)-N(R⁵¹)R⁵²,

-S(O)₂-N(R⁵¹)R⁵²,
 -O-C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений галогеном, або N(R⁵¹)R⁵²,
 -S(O)₀₋₂-C₁₋₆ алкіл,
 -C(O)-C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений галогеном, аміно, CN, гідрокси, -O-C₁₋₆ алкілом, -CH₂-aFa, OC(O)-C₁₋₆ алкілом, -N(C₁₋₆ алкіл)C(O)O-C₁₋₆ алкілом, -NH-C(O)O-C₁₋₆ алкілом, фенілом, -N(R⁵¹)R⁵², -NH-C(O)-C₁₋₆ алкілом, -N(C₁₋₆ алкіл)-C(O)-C₁₋₆ алкілом або -NH-S(O)₀₋₂-C₁₋₆ алкілом),
 -C(S)-C₃₋₇ циклоалкіл,
 -C(S)-C₁₋₆ алкіл,
 -C(O)-O-C₁₋₆ алкіл,
 -(CH₂)₀₋₄-N(R⁵³)-C(O)-R⁵⁴,
 -N(R⁵³)-C(O)-O-R⁵⁴,
 -C(O)-арил, необов'язково заміщений галогеном,

-C(O)-ароматичне гетерокільце,
 -C(O)-аліфатичне гетерокільце,
 гетерокільце, необов'язково заміщене C₁₋₆ алкілом (C₁₋₆ алкіл може бути заміщеним галогеном або -O-C₁₋₆ алкілом)),

феніл, необов'язково заміщений галогеном, -C₁₋₆ алкілом, -O-C₁₋₆ алкілом,
 галоген, CN, форміл, COOH, аміно, оксо, гідрокси, гідроксіамідино або нітро;

R⁵¹ і R⁵², кожний незалежно, являють собою атом водню, C₁₋₆ алкіл або атом азоту, R⁵¹ і R⁵² разом утворюють 4-7-членне гетерокільце;

R⁵³ являє собою атом водню або C₁₋₆ алкіл,

R⁵⁴ являє собою C₁₋₆ алкіл або

алкіли для R⁵³ і R⁵⁴ і -N-C(O)- разом утворюють 4-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце, або

алкіли для R⁵³ і R⁵⁴ і -N-C(O)-O- разом утворюють 4-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце, і аліфатичне гетерокільце може бути заміщеним оксо, або аліфатичне гетерокільце може мати 1 або 2 подвійні зв'язки в кільці;

X₅ являє собою -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, одинарний зв'язок або O-C₁₋₆ алкіл;

а незалежно означає ціле число 1, 2 або 3;

q означає ціле число від 0 до 2;

m означає ціле число від 0 до 2, але виключаючи випадок, коли один з X₅ являє собою -O-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂-, і інший з X₅ являє собою одинарний зв'язок, і R¹ являє собою арил або азотовмісне ароматичне гетерокільце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і арил може бути заміщеним 1-3 R⁴, випадок, коли X₅, обидва, являють собою одинарні зв'язки, або випадок, коли R¹, обидва являють собою аліфатичні гетерокільця, або її фармацевтично прийнятна сіль.

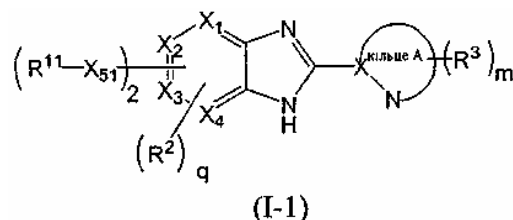
Винахід також відноситься до наступних пунктів:

(2) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. (1), де у формулі (I-0), X₁-X₄ всі є атомами вуглецю, і

(3) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де у формулі (I-0), X₅ являє собою -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- або одинарний зв'язок.

Винахід також відноситься до наступних пунктів:

(4) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, де сполука формули (I-0) представлена формулою (I-1):



де:

R¹¹ являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 R⁴, або являє собою 5-або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і азотовмісне ароматичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R⁴; і X₅₁ являє собою -O-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂-; і інші символи мають вказані вище значення.

Винахід також відноситься до наступних пунктів:

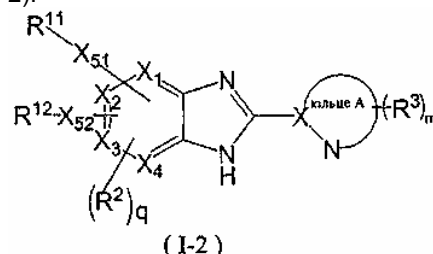
(5) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де у формулі (I-1), R¹¹, обидва, являють собою феніли, необов'язково заміщені 1-3 R⁴;

(6) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де у формулі (I-1), R¹¹, обидва, являють собою 5- або 6-членні азотовмісні ароматичні гетерокільця, що мають від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і азотовмісне ароматичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R⁴, і

(7) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 4, де у формулі (I-1), один з R¹¹ означає феніл, необов'язково заміщений 1-3 R⁴, і інший з R¹¹ являє собою 5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і азотовмісне ароматичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R⁴.

Винахід також відноситься до наступних пунктів:

(8) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули (I-0), які представлені формулою (I-2):



де:

R¹¹ являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 R⁴, або являє собою 5-або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і

азотовмісне ароматичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 , і

R^{12} являє собою 4-7-членне азотовмісне гетерокільце, що має як гетероатом, що складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і

R^{12} може бути заміщеним 1-3 R^4 , і, коли гетерокільце є аліфатичним гетерокільцем, тоді воно може мати 1 або 2 подвійні зв'язки;

X_{51} являє собою -O-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂-;

X_{52} являє собою -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- або одинарний зв'язок; і інші символи мають вказані вище значення.

Винахід також відноситься до наступних пунктів:

(9) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 8, де у формулі (I-2) R^{12} являє собою 4-7-членне насичене азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як гетероатом, що складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і азотовмісне аліфатичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 , і X_{52} являє собою одинарний зв'язок; або R^1 являє собою 5-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як атом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що має в кільці 1 або 2 подвійні зв'язки, і 5-7-членне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 , і X_{52} являє собою -O-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂-;

(10) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 8, де у формулі (I-2) R^{12} являє собою 4-7-членне насичене азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як гетероатом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і азотовмісне аліфатичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 , і X_{52} являє собою одинарний зв'язок;

(11) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 8, де у формулі (I-2), R^{12} являє собою 5-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як атом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що має в кільці 1 або 2 подвійні зв'язки, і 5-7-членне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 , і X_{52} являє собою -O-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂-;

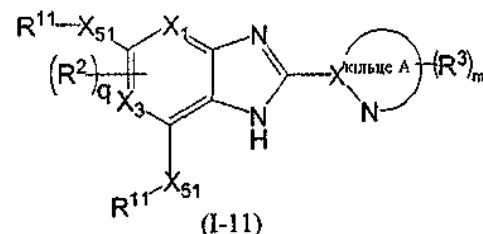
(12) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 8, де у формулі (I-2),

R^{12} являє собою 5-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як гетероатом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що має в кільці 1 або 2 подвійні зв'язки, і азотовмі-

сне аліфатичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 , і X_{52} означає -O-.

Винахід також відноситься до наступних пунктів:

(13) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули (I-1), які представлені формулою (I-11):

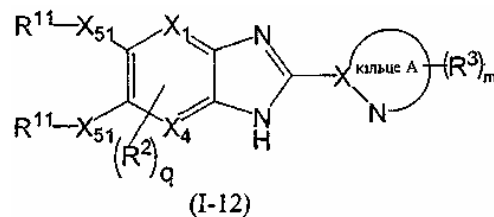


де:

символи мають вказані вище значення;

(14) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули (13), які представлені формулою (I-12), де X_{51} , обидва, являють собою -O-;

(15) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль формули (I-1), які представлені формулою (I-12):



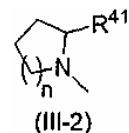
де:

символи мають вказані вище значення, і

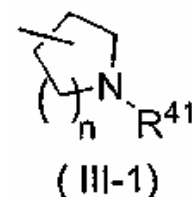
(16) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 15, де у формулі (I-12), X_{51} , обидва, являють собою -O-.

Винахід також відноситься до наступних пунктів:

(17) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 10, де у формулі (I-2) R^{12} представлений формулою (III-1):



або формулою (III-2):



де n означає ціле число від 1 до 3; R^{41} має такі ж значення, як R^4 .

Винахід також відноситься до наступного:

(18) Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за будь-яким з пп. 1-17, де кільце А являє собою тiazоліл, імідазоліл, іzотiazоліл, тiадiazоліл, оксадіазоліл, триазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридин, піридазиніл, піразоліл або піримідиніл, який може бути заміщеним 1-3 R⁴.

Винахід також відноситься до наступного:

(19) Сполука формули (I-0), якою є наступна сполука:

5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(2-карбамоїл-фенокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-карбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-карбамоїл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-1H-бензімідазол,

5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-фтор-фенокси)-2-(1H-піразол-3-іл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2,3-дифтор-фенокси)-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2,4-дифтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2,5-дифтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2,6-дифтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2,6-дифтор-фенокси)-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-фторпіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол,

5-(2-фторпіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол,

5-(2-хлорпіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол,

5-(2-хлорпіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол,

5-(2-ціанопіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол,

5-(2,6-дифтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-карбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-фтор-6-карбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-фтор-6-карбамоїл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-тридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-фтор-6-(тетразол-5-іл)фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(3-хлор-4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол,

4-(2-фтор-фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол,

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол,

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол,

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол,

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол,

4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол,

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-(1H-піразол-3-іл)-1H-бензімідазол,

4-(2-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол,

4-(2,3-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол,

4-(2,5-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол,

4-(2-ціано-6-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол,

4-(2-ціано-6-фтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол,

4-(2-ціано-6-фтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол,

1-(2-(6-(5-бром-піридин-2-ілокси)-2-пірвдин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанон,

1-(2-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанон,

1-(2-(6-(4-гідроксиметил-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
 1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
 2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксамід,
 2-гідрокси-1-(2-(6-(4-метансульфоніл-1-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
 1-(2-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
 1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
 2-фтор-1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
 5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)піридин-2-карбонітрил,
 1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-2-метиламіно-етанон,
 1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-(1Н-піразол-3-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
 1-(4-фтор-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
 N-(5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)піридин-2-іл)ацетамід,
 1-(2-(2-(5-бром-піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон,
 N-(2-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-2-оксо-етил)ацетамід,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(метоксиметил)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолмонотрифторацетат,
 1-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)піридин-2(1Н)-он,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 (2-(2-(5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)метиламін,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-([1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 5-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-6-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 5-(1-ацетил-5-метилпіролідін-2-іл)-6-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(6-метоксиметилпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 2-(2-(5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетанол,
 2-(5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-карбоксамід,
 5'-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-2Н-1,2'-біпіридин-2-он,
 3-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)-1,3-оксазолідін-2-он,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-метилпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-піразин-2-іл)піридин-3-іл)окси)-2-тридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 3-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)-1,3-оксазолідін-2-он,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піразин-2-іл-5-((6-піразин-2-іл)піридин-3-іл)окси)-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 1-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)етанон,
 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)фенокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 6-(1-ацетил-5-метилпіролідін-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 N-метил-2-(2-(5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетанамін,
 6-(1-ацетил-5-метилпіролідін-2-іл)-5-((6-(метоксиметил)піридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,
 1-(1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон,
 1-(1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон або
 1-(1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)-4-фтор-піролідін-2-іл)етанон або їх фармацевтично прийнятні солі.
 Винахід також відноситься до наступного:
 (20) фармацевтичний склад, що містить наступні компоненти (1)-(3), який використовують для лікування, профілактики і/або затримок початку діабету типу II:
 (1) сполука за будь-яким з пп. 1-19,
 (2) одна або декілька сполук, вибраних з наступних груп (а)-(h):

- (a) який-небудь інший активатор глюкокінази,
- (b) біс-гуанід,
- (c) агоніст PPAR,
- (d) соматостатин,
- (e) інгібітор α-глюкозидази,
- (f) інсулін і
- (g) інгібітор DPP-IV (дипептидил пептидази IV),

(3) фармацевтично прийнятний носій;

(21) Активатор глюкокінази, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-19 як її активний інгредієнт;

(22) Лікарський засіб для лікування і/або профілактики діабету, який містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-20 як її активний інгредієнт, і

(23) Лікарський і/або профілактичний засіб проти ожиріння, який містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-20 як її активний інгредієнт.

Найкращий спосіб дій для здійснення винаходу

Значення термінів, що використовуються в даному описі, наведені нижче і сполуки за винаходом описані більш детально тут далі.

Якщо інакше конкретно не указано в даному описі, наступні групи мають значення, наведені нижче.

"Арил" означає переважно вуглеводневе ароматичне кільце, що має від 6 до 14 атомів вуглецю, включаючи, наприклад, феніл, нафтил, біфеніл, антріл. З них переважні феніл і нафтил; і більш переважним є феніл.

"C₁₋₆ алкіл" означає лінійний або розгалужений алкіл, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, включаючи, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізоаміл, неопентил, ізопентил, 1,1-диметилпропіл, 1-метилбутіл, 2-метилбутіл, 1,2-диметилпропіл, гексил, ізогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутіл, 1,2-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 1,3-диметилбутіл, 2,3-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл, 1-етилбутіл, 2-етилбутіл, 1,2,2-триметилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл.

"C₂₋₆ алкеніл" означає лінійний або розгалужений алкеніл, що має від 2 до 6 атомів вуглецю, включаючи, наприклад, аліл, 2-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл, 1-пентеніл.

"C₃₋₇ циклоалкіл" конкретно включає, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил.

"Галоген" означає фтор, хлор, бром або йод.

"-(CH₂)₁₋₆-OH" включає, наприклад, гідроксиметил, гідроксietил.

"-O-C₁₋₆ алкіл" включає, наприклад, метокси, етокси, пропокси або трет-бутокси.

"-(CH₂)₁₋₆-OC₁₋₆ алкіл" включає, наприклад, метоксиметил, метоксietил, пропілоксиметил, ізопропілоксиметил.

"-C(O)-C₁₋₆ алкіл" включає, наприклад, ацетил, етилкарбоніл, ізопропілкарбоніл, пропілкарбоніл.

"-C(O)OC₁₋₆ алкіл" включає, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл або трет-бутоксикарбоніл.

"-(CH₂)₁₋₆-NH₂" включає, наприклад, амінометил, аміноетил, амінопропіл.

"-NH-C₁₋₆ алкіл" включає, наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно або 2-метилбутиламіно.

"-N-ді-(C₁₋₆ алкіл)" означає групу з однакових або різних вказаних вище "C₁₋₆ алкілів", об'єднаних з N, і включає, наприклад, диметиламіно, етилпропіламіно, 2-метилбутил-1-метиламіно. У "-N-ді-C₁₋₆ алкілі)" однакові або різні C₁₋₄ алкілі можуть утворювати кільце разом з атомом азоту. Прикладами кільця є піперидин, піролідин.

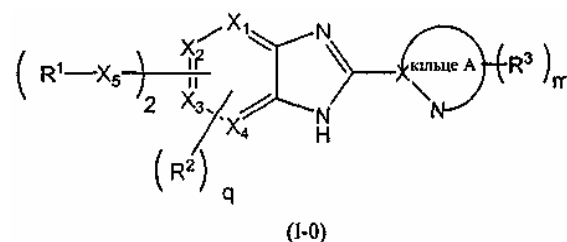
"-CH_{3-a}F_a" означає групу, одержану з метилу заміщенням від 1 до 3 атомів водню в ньому атомами фтору, і включає, наприклад, трифторметил, дифторметил або фторметил.

"-CH_{3-a}F_a" означає групу з вказаних для "-CH_{3-a}F_a", об'єднану з атомом кисню, і включає, наприклад, трифторметокси, дифторметокси або фторметокси.

a означає ціле число від 1 до 3.

Для більш конкретного розкриття сполук за винаходом символи, що використовуються у формулах (I-0), (I-1), (I-2), (I-11) або (I-12), описані з посиланням на конкретні приклади.

Сполуки формули (I-0) за винаходом описані.



X₅ являє собою -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, одинарний зв'язок або -O-C₁₋₆ алкіл.

R¹ являє собою арил або являє собою 4-10-членне моноциклічне або біциклічне гетерокільце, що має в кільці від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню.

"Арил" для R¹ може бути таким же як вказаний вище арил, переважно феніл, нафтил або біфеніл, більш переважно феніл.

"4-7- членне моноциклічне або 9- або 10-членне конденсоване гетерокільце, що має в кільці від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню", представлене R¹, означає 4-7-членне моноциклічне або 9- або 10-членне біциклічне аліфатичне гетерокільце або ароматичне гетерокільце як суцільне кільце, в якому від 1 до 4 складаючих кільце атомів гетерокільця є гетероатомами, вибраними з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і інші атоми зі складаючих гетерокільце атомів є атомами вуглецю.

У випадку, коли гетерокільце має атом азоту в кільці, тоді атом азоту може утворювати N-оксид.

У випадку, коли гетерокільце має 2 або 3 гетероатоми в кільці, тоді гетероатоми можуть бути однаковими або різними.

У випадку, коли гетерокільце є аліфатичним гетерокільцем, тоді воно може мати 1 або 2 подвійні зв'язки в кільці.

У випадку, коли гетерокільце є аліфатичним гетерокільцем, тоді метилен в гетерокільці може бути заміщеним атомом азоту, атомом сірки або атомом кисню, і додатково атом сірки може бути окисленим до сульфенілу або сульфонілу.

Гетерокільце включає, наприклад, азетидиніл, тiazолідиніл, піролідиніл, піролідоніл, 2-піролідоніл, азепаніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 2-бензоксоліноніл, 1,1-діоксотетрагідротієніл, 2,4-діоксоімідазолідиніл, 2-оксо-[1,3,4]-(4-триазолініл), 2-оксазолідиноніл, 5,6-дигідроурациліл, 1,3-бензодіоксоліл, [1,2,4]-оксадіазолініл, 2-азабіцикло[2,2,1]гептил, 4-тіазолідоніл, морфолініл, 2-оксотетрагідрофураніл, тетрагідрофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, бензотієніл, ізоксазоліл, тетрагідропіраніл, піперидил, 1-оксо-1,3-дигідроізоіндоліл, піперазиніл, тіоморфоліно, 1,1-діоксотіоморфоліно, тетрагідропіраніл, 1,3-діоксоланіл, гомопіперазиніл, тієніл, ізоксазоліл, імідазоліл, піроліл, тiazоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, [1,2,4]-триазоліл, [1,2,3]-триазоліл, піраніл, індоліл, піримідиніл, тiazоліл, піразиніл, піридазиніл, піридил, 4-піридоніл, хіноліл або ізохіноліл.

З них 4-7-членне моноциклічне гетерокільце конкретно включає, наприклад, азетидиніл, ізоксазоліл, піролідиніл, 2-піролідоніл, 2,5-діоксопіролідоніл, морфоліно, тетрагідрофураніл, азепаніл, піперидил, піперазиніл, тіоморфоліно, тетрагідропіраніл, імідазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, піразоліл, індоліл, тiazоліл, тіадіазоліл, піразиніл, піридазиніл або піридил.

З них 4-7-членне моноциклічне аліфатичне гетерокільце конкретно включає, наприклад, азетидиніл, піролідиніл, піперидино, піперидиніл, азепаніл, піперазиніл, морфоліно, тіоморфоліно, гомопіперазиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл.

З них 5- або 6-членне моноциклічне ароматичне гетерокільце конкретно включає, наприклад, піроліл, фурил, тієніл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, оксазоліл, тiazоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл.

З них 9- або 10-членне конденсоване гетерокільце конкретно включає, наприклад, бензофураніл, бензімідазоліл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, піридоімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, хіноксалініл, хіназолініл, фталазиніл, цинолініл, індоліл, індазоліл, пуриніл, індолідиніл, ізоіндоліл, птеридиніл або нафтиридиніл.

Гетерокільце є переважно 4-7-членним моноциклічним аліфатичним гетерокільцем або 5- або 6-членним ароматичним гетерокільцем, в якому щонайменше один зі складаючих гетерокільце атомів є атомом азоту.

R^1 може бути заміщеним 1-3 R^4 .

R^4 незалежно являє собою $-C_{1-6}$ алкіл (алкіл може бути заміщеним, однаковими або різними, 1-3 гідроксилами, галогенами, $-OC(O)-C_{1-6}$ алкілами (алкіл може бути заміщеним 1-3 галогенами) або $-OC_{1-6}$ алкілами),

$-C_{3-8}$ циклоалкіл,

$-C_{2-6}$ алкеніл,

$-C(O)-N(R^{51})R^{52}$

$-S(O)_2-N(R^{51})R^{52}$,

$-O-C_{1-6}$ алкіл (C_{1-6} алкіл може бути заміщеним галогеном або $N(R^{51})R^{52}$),

$-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ алкіл,

$-C(O)-C_{1-6}$ алкіл (C_{1-6} алкіл може бути заміщеним галогеном, аміно, CN, гідрокси, $-O-C_{1-6}$ алкілом, $-CH_3-aF_a$, $-OC(O)-C_{1-6}$ алкілом, $-N(C_{1-6}$ алкіл) $C(O)O-C_{1-6}$ алкілом, фенілом, $-N(R^{51})R^{52}$, $-NH-C(O)-C_{1-6}$ алкілом, $-N(C_{1-6}$ алкіл)- $C(O)-C_{1-6}$ алкілом або $-NH-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ алкілом),

$-C(O)-C_{3-8}$ циклоалкіл,

$-C(S)-C_{1-6}$ алкіл,

$-C(O)-O-C_{1-6}$ алкіл,

$-(CH_2)_{0-4}-N(R^{53})-C(O)-R^{54}$,

$-N(R^{53})-C(O)-O-R^{54}$,

$-C(O)$ -арил (арил може бути заміщеним галогеном),

$-C(O)$ -ароматичне гетерокільце,

$-C(O)$ -аліфатичне гетерокільце,

гетерокільце (гетерокільце може бути заміщеним $-C_{1-6}$ алкілом ($-C_{1-6}$ алкіл може бути заміщеним галогеном або $-O-C_{1-6}$ алкілом)),

феніл, (феніл може бути заміщеним галогеном, $-C_{1-6}$ алкілом, $-O-C_{1-6}$ алкілом),

галоген, CN, форміл, COOH, аміно, оксо, гідрокси, гідроксіамідино або нітро;

"Галоген" для R^4 має вказані вище значення.

" $-C_{1-6}$ алкіл" для R^4 означає лінійний або розгалужений алкіл, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, включаючи, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізоаміл, неопентил, ізопентил, 1,1-диметилпропіл, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропіл, гексил, ізогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-етилбутил, 1,2,2-триметилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл.

" $-C_{1-6}$ алкіл" може бути заміщеним 1-3 гідроксилами, галогенами, $-OC(O)-C_{1-6}$ алкілами (алкіл може бути заміщеним 1-3 галогенами) або $-O-C_{1-6}$ алкілами.

У випадку, де " $-C_{1-6}$ алкіл" має 2 або 3 з вказаних замісників, вони можуть бути однаковими або різними.

Галоген для замісника включає вказані вище галогени.

$-OC(O)-C_{1-6}$ алкіл для замісника включає, наприклад, метилкарбонілокси, етилкарбонілокси, ізопропілкарбонілокси.

$-OC(O)-C_{1-6}$ алкіл для замісника може бути заміщеним 1-3 вказаними атомами галогенів.

$-O-C_{1-6}$ алкіл для замісника включає, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси.

" $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ алкіл" для R^4 означає групу $-S(O)_{0-2}$, об'єднану з вказаним $-C_{1-6}$ алкілом, включаючи, наприклад, $-S$ -етил, $-S$ -метил, $-S$ -ізопропіл, $-S$ -пропіл, $-S(O)_2$ -метил, $-S(O)_2$ -етил.

$-C_{1-6}$ алкіл в " $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ алкілі" може бути заміщеним гідрокси.

" $-C_{3-8}$ циклоалкіл" для R^4 включає вказані вище групи.

" $-C_{2-6}$ алкеніл" для R^4 включає вказані вище групи.

"C(O)N(R⁵¹)R⁵²" для R⁴ означає заміщену або незаміщену карбамоїлгрупу або означає 4-7-членне аліфатичне гетерокільце, утворене спільно N, R⁵¹ і R⁵² і об'єднане з карбонілом.

З "C(O)N(R⁵¹)R⁵²" для R⁴ заміщений або незаміщений карбамоїл включає, наприклад, карбамоїл, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, ізопропілкарбамоїл, пропілкарбамоїл, етилметилкарбамоїл, диметилкарбамоїл, ізопропілметилкарбамоїл, діізопропілкарбамоїл, діетилкарбамоїл.

З "C(O)N(R⁵¹)R⁵²" для R⁴ 4-7-членне аліфатичне гетерокільце, утворене спільно N, R⁵¹ і R⁵², конкретно включає, наприклад, азетидиніл, піролідиніл, піперидино, піперазиніл, морфоліно. Відповідно, C(O)N(R⁵¹)R⁵² включає азетидин-1-карбоніл, піролідин-1-карбоніл, піперидин-1-карбоніл, піперазин-1-карбоніл, морфолін-1-карбоніл.

"-C(O)-O-C₁₋₆ алкіл" для R⁴ може бути таким же як вказаний вище "-C(O)-O-C₁₋₆ алкіл".

"-O-C₁₋₆ алкіл" для R⁴ може бути таким же як вказаний вище "-O-C₁₋₆ алкіл".

-O-C₁₋₆ алкіл може бути заміщеним галогеном або N(R⁵¹)R⁵².

"-C(O)-C₁₋₆ алкіл" для R⁴ може бути таким же як вказаний вище "-C(O)-C₁₋₆ алкіл".

"-C(O)-C₁₋₆ алкіл" може бути заміщеним галогеном, аміно, -CH_{3-a}F_a, CN, гідрокси, -O-C₁₋₆ алкілом, -O-C(O)-C₁₋₆ алкілом, -N-(C₁₋₆ алкіл)-C(O)O-C₁₋₆ алкілом, -NH-C(O)O-C₁₋₆ алкілом, фенолом, -N(R⁵¹)R⁵², -NH-C(O)-C₁₋₆ алкілом, -N-(C₁₋₆ алкіл)-C(O)-C₁₋₆ алкілом або -NH-S(O)₀₋₂-C₁₋₆ алкілом.

"Галоген" для замісника може бути таким же як вказаний вище галоген.

"-CH_{3-a}F_a" для замісника може бути такою ж як вказана вище "-CH_{3-a}F_a".

"-O-C₁₋₆ алкіл" для замісника може бути таким же як вказаний вище "-O-C₁₋₆ алкіл".

"-O-C(O)-C₁₋₆ алкіл" для замісника може бути таким же як вказаний вище "-O-C(O)-C₁₋₆ алкіл".

"-N-(C₁₋₆ алкіл)-C(O)O-C₁₋₆ алкіл" для замісника являє собою групу -N-(C₁₋₆ алкіл)-, яка об'єднана з вказаним -C(O)O-C₁₋₆ алкілом, і конкретно включає, наприклад, -N(Me)-C(O)O-Трет-бутил.

"-NH-C(O)O-C₁₋₆ алкіл" для замісника означає групу -NH-, яка об'єднана з вказаним -C(O)O-C₁₋₆ алкілом, і конкретно включає, -NH-C(O)O-метил, -NH-C(O)O-етил, -NH-C(O)O-ізопропіл, -NH-C(O)-пропіл.

"-N(R⁵¹)R⁵²" для замісника може мати ті ж значення, що і вказані вище для "-N(R⁵¹)R⁵²".

"-NH-C(O)-C₁₋₆ алкіл" для замісника означає групу -NH-C(O)-, яка об'єднана з вказаним -C₁₋₆ алкілом, і конкретно включає, наприклад, -NH-C(O)-метил, -NH-C(O)-етил, -NH-C(O)-ізопропіл, -NH-C(O)-пропіл.

"-N-(C₁₋₆ алкіл)-C(O)-C₁₋₆ алкіл" для замісника означає групу -N-(C₁₋₆ алкіл)-C(O)-, яка об'єднана з вказаним -C₁₋₆ алкілом, і конкретно включає, наприклад, -N[(метил)-C(O)-метил, -N(метил)-C(O)-етил, -N(етил)-C(O)-ізопропіл, -N(метил)-C(O)-ізопропіл, -N(ізопропіл)-C(O)-метил.

-NH-S(O)₀₋₂-C₁₋₆ алкіл для замісника означає групу -NH-, яка об'єднана з вказаним -S(O)₀₋₂-C₁₋₆ алкілом і конкретно включає, наприклад, -NH-S(O)₂-метил, -NH-S(O)₂-етил, -NH-S(O)₂-ізопропіл.

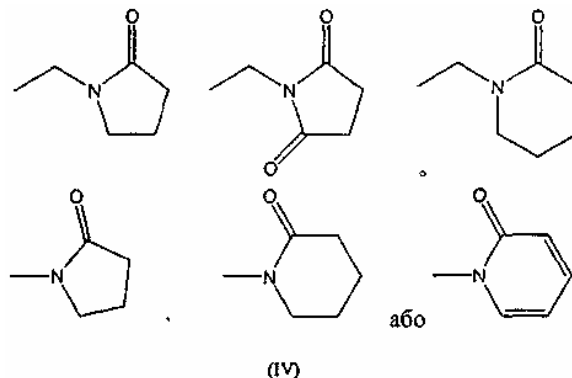
"-C(O)-C₁₋₆ алкіл", що необов'язково має вказаний вище замісник на C₁₋₆ алкілі, конкретно включає, наприклад, фторметилкарбоніл, 2,2,2-трифторетилкарбоніл, ціанометилкарбоніл, гідроксиметилкарбоніл, 2-гідроксietилкарбоніл, метоксиметилкарбоніл, амінометилкарбоніл, N-метиламінокарбоніл, 2-фенілетилкарбоніл.

"-C(S)-C₁₋₆ алкіл" для R⁴ означає групу -C(S)-, яка об'єднана з вказаним "-C₁₋₆ алкілом" і конкретно включає, наприклад, -C(S)-метил, -C(S)-етил, -C(S)-ізопропіл, -C(S)-пропіл.

В "-(CH₂)₀₋₄-N(R⁵³)-C(O)-R⁵⁴" для R⁴ R⁵³ означає атом водню або C₁₋₆ алкіл, і R⁵⁴ означає -C₁₋₆ алкіл, або в -N(R⁵³)-C(O)-R⁵⁴ в "-(CH₂)₀₋₄-N(R⁵³)-C(O)-R⁵⁴" -N-C(O)- і R⁵³ і R⁵⁴ можуть разом утворювати 4-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце (гетерокільце може бути заміщеним оксо і може мати 1 або 2 подвійні зв'язки в кільці).

"-(CH₂)₀₋₄-N(R⁵³)-C(O)-R⁵⁴", де R⁵³ являє собою атом водню або -C₁₋₆ алкіл і R⁵⁴ являє собою -C₁₋₆ алкіл, конкретно включає, наприклад, -CH₂-NH-C(O)-метил, -CH₂-NH-C(O)-етил, -CH₂-NH-C(O)-ізопропіл, -CH₂-NH-C(O)-пропіл, -CH₂-N(метил)-C(O)-метил, -CH₂-N(етил)-C(O)-метил, -NH-C(O)-метил, -NH-C(O)-етил, -NH-C(O)-ізопропіл, -NH-C(O)-пропіл, -N(метил)-C(O)-метил, -N(етил)-C(O)-метил.

У випадку, де -N-C(O)- і C₁₋₆-алкілі для R⁵³ і R⁵⁴ разом утворюють 4-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце (гетерокільце може бути заміщеним оксо і може мати 1 або 2 подвійні зв'язки в кільці), "-(CH₂)₀₋₄-N(R⁵³)-C(O)-R⁵⁴" конкретно включає, наприклад, групи наступних формул (IV):

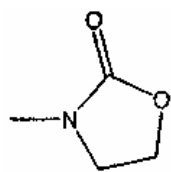


В "-N(R⁵⁵)-C(O)-O-R⁵⁶" для R⁴ R⁵⁵ являє собою атом водню або C₁₋₆ алкіл, і R⁵⁶ являє собою C₁₋₆ алкіл, або в -N(R⁵⁵)-C(O)-O-R⁵⁶ в "-N(R⁵⁵)-C(O)-O-R⁵⁶" -N-C(O)-O- і алкілі для R⁵⁵ і R⁵⁶ разом утворюють 4-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце.

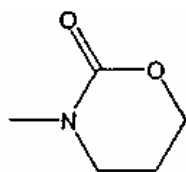
У випадку, де R⁵⁵ являє собою атом водню або C₁₋₆ алкіл, і R⁵⁶ являє собою C₁₋₆ алкіл, "-N(R⁵⁵)-C(O)-O-R⁵⁶" конкретно включає, наприклад, -NH-C(O)-O-метил, -NH-C(O)-O-етил, -NH-C(O)-O-ізопропіл, -NH-C(O)-O-пропіл, -N(метил)-C(O)-O-метил, -N(етил)-C(O)-O-метил.

У випадку, де -N-C(O)-O- і C₁₋₆ алкілі для R⁵⁵ і R⁵⁶ разом утворюють 4-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце, "-N(R⁵³)-C(O)-R⁵⁴" конкретно включає, наприклад, групи наступних формул (V):

29



або



(V)

"-C(O)-арил" для R^4 означає групу з карбонілу, який об'єднаний з вказаним арилом і конкретно включає, наприклад, бензоїл, нафтилкарбоніл.

Арил в "-C(O)-арилі" може бути заміщеним 1-3 вказаними вище атомами галогенів.

У випадку, коли група має 2 або 3 атоми галогену для замісників, тоді вони можуть бути однаковими або різними.

"-C(O)-ароматичне гетерокільце" для R^4 означає групу з карбонілу, який об'єднаний з вказаним 5- або 6-членним моноциклічним ароматичним гетерокільцем або 9- або 10-членним біциклічним ароматичним гетерокільцем і конкретно включає, наприклад, -C(O)піроліл, -C(O)-фурил, -C(O)-тієніл, -C(O)-, -C(O)піразоліл, -C(O)-ізоксазоліл, -C(O)-ізотіазоліл, -C(O)-імідазоліл, -C(O)-оксазоліл, -C(O)-тіазоліл, -C(O)-триазоліл, -C(O)-оксадіазоліл, -C(O)-тіадіазоліл, -C(O)-тетразоліл, -C(O)піридил, -C(O)піразиніл, -C(O)примідиніл, C(O)піридазиніл.

"-C(O)-ароматичне гетерокільце" для R^4 означає групу з карбонілу, який об'єднаний з вказаним 4-7-членним моноциклічним аліфатичним гетерокільцем і конкретно включає, наприклад, -C(O)-азетидиніл, -C(O)піролідиніл, -C(O)-піперидино, -C(O)-піперидиніл, -C(O)-азепаніл, -C(O)-піперазиніл, -C(O)-морфоліно, -C(O)-тіоморфоліно, -C(O)-гомопіперазиніл, -C(O)-імідазолідиніл, -C(O)-піразолідиніл.

"Гетерокільце" для R^4 може бути таким же як "гетерокільце" для R^1 .

Гетерокільце може бути заміщеним 1-3 C_{1-6} алкілами, галогенами або -O- C_{1-6} алкілами.

У випадку, де кільце є заміщеним 2 або 3 такими замісниками, вони можуть бути однаковими або різними.

- C_{1-6} алкіл, галоген і -O- C_{1-6} алкіл для замісників можуть бути такими ж, як вказані для груп.

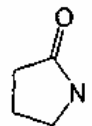
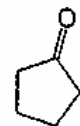
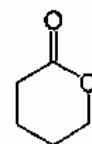
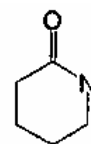
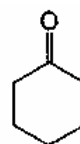
"Галоген" для R^4 може бути таким же як вказаний вище "галоген".

"Феніл" для R^4 може бути заміщеним галогеном, - C_{1-6} алкілом або -O- C_{1-6} алкілом.

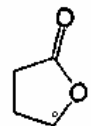
У випадку, де R^1 має 2 або 3 R^4 , тоді однакові або різні два R^4 можуть разом утворювати 4-6-членне кільце, яке конкретно включає, наприклад, групи наступних формул (VI):

87483

30



або



(VI)

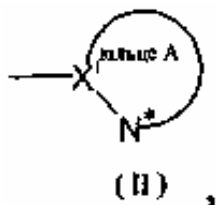
- X_5 - являє собою -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, одинарний зв'язок або -O- C_{1-6} алкіл.

Переважаю, - X_5 - являє собою -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- або одинарний зв'язок.

R^1 - X_5 - (R^1 може бути заміщеним 1-3 R^4) конкретно включає, наприклад, феніл сульфаніл, фенокси, бензилокси, фенетилокси, 2-ціанофенокси, 3-ціанофенокси, 4-ціанофенокси, 2-ціано-6-фторфенокси, 2-карбамоїлфенокси, 3-карбамоїлфенокси, 4-карбамоїлфенокси, 2-фтор-6-карбамоїлфенокси, 2-метилкарбамоїлфенокси, 3-метилкарбамоїлфенокси, 4-метилкарбамоїлфенокси, 2-диметилкарбамоїлфенокси, 3-диметилкарбамоїлфенокси, 4-диметилкарбамоїлфенокси, 2-метоксифенокси, 3-метоксифенокси, 4-метоксифенокси, 2-метоксиметилфенокси, 3-ізопропілфенокси, 4-ізопропілфенокси-2-метилфенокси, 3-метилфенокси, 4-метилфенокси, 2-етилфенокси, 3-етилфенокси, 4-етилфенокси, 2-ацетилфенокси, 3-ацетилфенокси, 4-ацетилфенокси, 2-метансульфонілфенокси, 3-метансульфонілфенокси, 4-метансульфонілфенокси, 3-хлор-4-метансульфонілфенокси, 4-метансульфонілфенокси, 2-етансульфонілфенокси, 3-етансульфонілфенокси, 4-етансульфонілфенокси, 2-метоксикарбонілфенокси, 3-метоксикарбонілфенокси, 4-метоксикарбонілфенокси, 2-етоксикарбонілфенокси, 3-етоксикарбонілфенокси, 4-етоксикарбонілфенокси, 2-гідроксифенокси, 3-гідроксифенокси, 4-гідроксифенокси, 2-гідроксиметилфенокси, 3-гідроксиметилфенокси, 4-гідроксиметилфенокси, 2-гідроксіетилфенокси, 3-гідроксіетилфенокси, 4-гідроксіетилфенокси, 2-формілфенокси, 3-формілфенокси, 4-формілфенокси, 2-(1-гідроксіетил)фенокси, 3-(1-гідроксіетил)фенокси, 4-(1-гідроксіетил)фенокси, 2,3-дифторфенокси, 2,5-дифторфенокси, 2,4-дифторфенокси, 2,6-дифторфенокси, 2-фторфенокси, 3-фторфенокси, 4-фторфенокси, 2-ди-фторметоксифенокси, 3-ди-фторметоксифенокси, 4-ди-фторметоксифенокси, 2-трифторметоксифенокси, 3-трифторметоксифенокси, 4-трифторметоксифенокси, 2-(1H-тетразол-5-

трифторметилкарбоніл-піперидин-2-іл,
гідроксіацетилпіролідін-2-іл,
гідроксіацетилпіролідін-1-іл,
гідроксіацетилпіперидин-2-іл,
метиламіноацетилпіролідін-2-іл,
метиламіноацетилпіролідін-1-іл,
метиламіноацетилпіперидин-2-іл,
диметиламіноацетилпіролідін-2-іл,
диметиламіноацетилпіролідін-1-іл,
диметиламіноацетилпіперидин-2-іл,
пропіламіноацетилпіролідін-2-іл,
пропіламіноацетилпіролідін-1-іл,
пропіламіноацетилпіперидин-2-іл,
ізопропіламіноацетилпіролідін-2-іл,
ізопропіламіноацетилпіролідін-1-іл,
ізопропіламіноацетилпіперидин-2-іл.

Кільце А являє собою 5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце формули (II), що необов'язково має в кільці від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню (виключаючи атом азоту N* у формулі II):



або являє собою групу з 5- або 6-членного ароматичного гетерокільця, конденсованого з фенілом або піридилом.

X являє собою атом вуглецю або атом азоту.

Більш конкретно, 5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце для кільця А включає, наприклад, тiazоліл, імідазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридил, піридазиніл, піразоліл, піримідиніл. З них переважні тiazоліл, тіадіазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридил, піридазиніл, триазоліл або піразоліл, і більш переважними є піридил, піразиніл, тiazоліл, тіадіазоліл, ізоксазоліл або піразоліл.

Більш конкретно, здвоєне кільце з 5- або 6-членного азотовмісного ароматичних кільця, конденсованого з фенілом або піридилом, для кільця А включає, наприклад, індоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, піридотіазоліл, бензотіазоліл.

Кільце А являє собою переважно 5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце.

Кільце А може мати в кільці 1 або 2 замісники, вказаному вище для R³. У випадку, де кільце А має два таких замісники, вони можуть бути однаковими або різними.

Конкретно R³ включає, наприклад, метил, етокси, гідроксиметил, метоксикарбоніл, метоксиметил, амінометил, ціано, ацетил, фтор, хлор, бром і диформетил.

З вказаного вище, кільце А (кільце А може бути заміщеним 1-3 R³) більш конкретно включає, наприклад, 3H-імідазол-4-іл, 1H-імідазол-2-іл, [1,2,4]триазол-3-іл, [1,2,3]триазол-4-іл, піразол-3-іл, піразол-1-іл, піридин-2-іл, піразин-2-іл, оксазол-

2-іл, оксазол-4-іл, [1,2,4]тіадіазол-5-іл, [1,2,4]тіадіазол-3-іл, тiazол-2-іл, тiazол-4-іл, [1,2,5]тіадіазол-3-іл, пірол-2-іл, ізотіазол-3-іл, ізоксазол-3-іл, 4-метил-тiazол-2-іл, 4-гідроксиметил-тiazол-2-іл, 4-метоксикарбоніл-тiazол-2-іл, 4-метоксиметил-тiazол-2-іл, 4-амінометил-тiazол-2-іл, 4-ціано-тiazол-2-іл, 4-ціано-тiazол-2-іл, 4-фтор-тiazол-2-іл, імідазол-2-іл, 4-метил-імідазол-2-іл, 4-метоксикарбоніл-імідазол-2-іл, ізотіазол-3-іл, 4-гідроксиметил-ізотіазол-3-іл, [1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-ацетил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, [1,2,4]триазол-2-іл, 5-гідроксиметил-[1,2,4]триазол-3-іл, 4-метил-піридин-2-іл, 4-метоксиметил-імідазол-2-іл, 4-ацетил-імідазол-2-іл, 5-гідроксиметил-імідазол-2-іл, 5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-фтор[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метил-[1,2,4]триазол-2-іл, 5-ацетил-[1,2,4]триазол-3-іл, 4-метоксиметил-ізоксазол-2-іл, 5-метил-ізоксазол-3-іл, 5-гідроксиметил-ізоксазол-3-іл, 1-окси-піразин-2-іл, 1-окси-піразин-2-іл, 5-метоксиметил-ізоксазол-3-іл, 5-метилкарбоніл-ізоксазол-3-іл, 5-хлор-ізоксазол-3-іл, 5-амінометил-ізоксазол-3-іл, 4-метил-1H-піразол-3-іл, піримідин-2-іл, піримідин-4-іл, піридазин-3-іл, 6-метил-піридазин-3-іл, 2-метил-тiazол-4-іл, тiazоло[5,4-b]піридин-2-іл, 3-метил[1,2,4]тіадіазоліл-5-іл, 1-метил-1H-піразол-3-іл.

R² означає гідрокси, форміл, -CH_{3-a}F_a, -OCH_{3-a}F_a, аміно, CN, галоген, C₁₋₆ алкіл або -(CH₂)₁₋₄ОН.

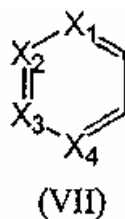
R² являє собою переважно гідрокси, форміл, -CH_{3-a}F_a (переважно трифторметил), -CH_{3-a}F_a, галоген, C₁₋₆ алкіл, аміно, CN, -(CH₂)₁₋₄ОН; більш переважно гідрокси, форміл, -CH_{3-a}F_a (переважно трифторметил), -OCH_{3-a}F_a (переважно трифторметокси), аміно, галоген, -C₁₋₆ алкіл, CN або -(CH₂)₁₋₄ОН, ще більш переважно гідрокси, форміл, аміно, галоген (переважно фтор, хлор), -C₁₋₆ алкіл або -(CH₂)₁₋₄ОН.

q означає ціле число від 0 до 2.

Коли q дорівнює 2, тоді R² можуть бути однаковими або різними.

Зі сполук формули (I-0), однак, сполуки, де один X₅ являє собою атом кисню або атом сірки і інший X₅ являє собою одинарний зв'язок, і сполуки, де обидва X₅ являють собою одинарні зв'язки, і R¹ являє собою арил або 4-10-членне моноциклічне або біциклічне гетерокільце, що має в кільці від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, (R¹ може бути заміщеним незалежно 1-3 R¹, і, коли гетерокільце є аліфатичним гетерокільцем, тоді він може мати 1 або 2 подвійні зв'язки), виключені зі сполук за винаходом.

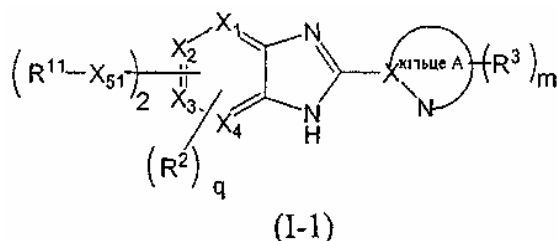
З вказаної формули (I) описана група часткової структури, представленої наступною формулою (VII).



У формулі (VII) X_1 - X_4 , кожний, являють собою атом вуглецю або атом азоту, і з X_1 - X_4 щонайменше два являють собою атоми вуглецю.

Більш переважно, всі X_1 - X_4 у формулі (VII) представлені атомами вуглецю.

У переважному втіленні винаходу сполуки формули (I-0) є сполуками, представленими наступною формулою (I-1):



[У формулі R^{11} являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 R^4 , або являє собою 5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце, що має в кільці від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, (азотовмісне ароматичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4), і X_{51} являє собою -O-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂-, і інші символи мають вказані вище значення].

"Феніл, необов'язково заміщений 1-3 R^4 " для R^{11} являє собою феніл, який може бути заміщеним 1-3 вказаними R^4 .

"5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце, що має в кільці від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню" для R^{11} означає 5- або 6-членне моноциклічне ароматичне гетерокільце, вказане для R^1 , яке має щонайменше один атом азоту в кільці як складаючий гетерокільце атом, і воно конкретно включає, наприклад, піроліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл.

X_1 , X_2 , X_3 і X_4 у формулі (I-1) мають значення, вказані у формулі (I-0), і переважно, всі X_1 , X_2 , X_3 і X_4 являють собою атоми вуглецю.

R^4 у формулі (I-1) має ті ж значення, що і R^4 у формулі (I-0).

X_{51} являє собою -O-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂-, переважно -O- або -S-, більш переважно -O-.

Формула (I-1) має дві групи, кожна з яких представлена $-X_{51}R^{11}$, і вони можуть бути однако-вими або різними.

$R^{11}-X_{51}$ у формулі (I-1) (R^{11} може бути заміщеним 1-3 R^4) конкретно включає, наприклад, фенілсульфаніл, фенокси, бензилокси, 2-ціанофенокси, 3-ціанофенокси, 4-ціанофенокси, 2-карбамоїлфенокси, 3-карбамоїлфенокси, 4-карбамоїлфенокси, 2-метилкарбамоїлфенокси, 3-метилкарбамоїлфенокси, 4-метилкарбамоїлфенокси, диметилкарбамоїлфенокси, 2-диметилкарбамоїлфенокси, 3-диметилкарбамоїлфенокси, 4-диметилкарбамоїлфенокси, 2-(піролідін-1-карбоніл)фенокси, 3-(піролідін-1-карбоніл)фенокси, 4-(піролідін-1-

карбоніл)фенокси, 2-метоксифенокси, 3-метоксифенокси, 4-метоксифенокси, 2-ізопропілфенокси, 3-ізопропілфенокси, 4-ізопропілфенокси, 2-метилфенокси, 3-метилфенокси, 4-метилфенокси, 2-етилфенокси, 3-етилфенокси, 4-етилфенокси, 2-ацетилфенокси, 3-ацетилфенокси, 4-ацетилфенокси, 2-метансульфонілфенокси, 3-метансульфонілфенокси, 4-метансульфонілфенокси, 2-метоксикарбонілфенокси, 3-метоксикарбонілфенокси, 4-метоксикарбонілфенокси, 2-етоксикарбонілфенокси, 3-етоксикарбонілфенокси, 4-етоксикарбонілфенокси, 2-гідроксифенокси, 3-гідроксифенокси, 4-гідроксифенокси, 2-гідроксиметилфенокси, 3-гідроксиметилфенокси, 4-гідроксиметилфенокси, 2-гідроксietилфенокси, 3-гідроксietилфенокси, 4-гідроксietилфенокси, 2-формілфенокси, 3-формілфенокси, 4-формілфенокси, 2-(1-гідроксietил)фенокси, 3-(1-гідроксietил)фенокси, 4-(1-гідроксietил)фенокси, 2,5-дифторфенокси, 2,4-дифторфенокси, 2,3-дифторфенокси, 2,6-дифторфенокси, 2-фторфенокси, 3-фторфенокси, 4-фторфенокси, 2-фтор-6-карбамоїлфенокси, 2-дифторметоксифенокси, 3-дифторметоксифенокси, 4-дифторметоксифенокси, 2-трифторметоксифенокси, 3-трифторметоксифенокси, 4-трифторметоксифенокси, 2-ціано-6-фторфенокси, 2-(1H-тетразол-5-іл)фенокси, 3-(1H-тетразол-5-іл)фенокси, 4-(1H-тетразол-5-іл)фенокси, 2-(оксадіазол-3-іл)фенокси, 3-(оксадіазол-3-іл)фенокси, 4-(оксадіазол-3-іл)фенокси, 2-(5-метилоксадіазол-3-іл)фенокси, 3-(5-метилоксадіазол-3-іл)фенокси, 4-(5-метилоксадіазол-3-іл)фенокси, 2-метоксифенілсульфаніл, 3-метоксифенілсульфаніл, 4-метоксифенілсульфаніл, 2-метоксифенілметилсульфаніл, 3-метоксифенілметилсульфаніл, 4-метоксифенілметилсульфаніл, 2-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси, 3-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси, 4-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси, 2-(N-гідроксіамідино)фенокси, 3-(N-гідроксіамідино)фенокси, 4-(N-гідроксіамідино)фенокси, піридин-2-ілсульфаніл, піридин-3-ілсульфаніл, піридин-4-ілсульфаніл, піридин-2-ілокси, піридин-3-ілокси, піридин-4-ілокси, 2-метоксипіридин-3-ілокси, 3-метоксипіридин-4-ілокси, 6-метоксипіридин-3-ілокси, 6-метоксипіридин-2-ілокси, 3-метоксипіридин-2-ілокси, 4-метоксипіридин-2-ілокси, 5-метоксипіридин-2-ілокси, 2-дифторметоксипіридин-3-ілокси, 6-метилпіридин-2-ілсульфаніл, 5-метилпіридин-2-ілсульфаніл, 4-метилпіридин-2-ілсульфаніл, 3-метилпіридин-2-ілсульфаніл, 4-ціано-піридин-3-ілокси, 4-диметилкарбамоїл-піридин-3-ілокси, 4-метансульфоніл-піридин-3-ілокси, 2-ціано-піридин-3-ілокси, 2-диметилкарбамоїл-піридин-3-ілокси, 2-метансульфоніл-піридин-3-ілокси, 2-метилпіридин-

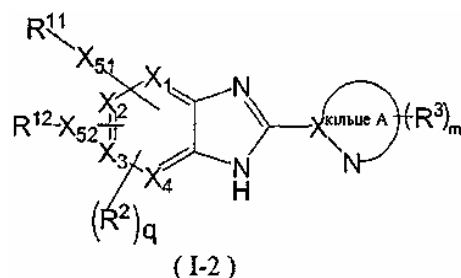
3-ісульфаніл, 4-метилпіридин-3-ісульфаніл, 5-метилпіридин-3-ісульфаніл, 6-метилпіридин-3-ісульфаніл, 2-метилпіридин-4-ісульфаніл, 3-метилпіридин-4-ісульфаніл, 4-метилпіридин-3-ісульфоніл, 5-метилпіридин-3-ісульфоніл, 6-метилпіридин-3-ісульфоніл, 2-метилпіридин-3-ісульфоніл, 3-метилпіридин-2-ісульфоніл, 4-метилпіридин-2-ісульфоніл, 5-метилпіридин-2-ісульфоніл, 6-метилпіридин-2-ісульфоніл, 2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-ілокси, 1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-ілокси, 1-етил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-ілокси, 1Н-імідазол-2-ісульфаніл, 1-метил-1Н-імідазол-2-ісульфаніл, 4Н-[1,2,4]триазол-3-ісульфаніл або 4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-ісульфаніл.

У переважному варіанті сполук за винаходом обидва R^{11} у формулі (I-1) являють собою фенілі, необов'язково заміщені 1-3 R^4 .

В іншому переважному варіанті сполук за винаходом, обидва R^{11} у формулі (I-1) являють собою 5- або 6-членні моноциклічні азотовмісні ароматичні гетерокільця, кожне з яких має в кільці від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, (азотовмісне гетероароматичне кільце може бути заміщеним 1-3 R^4).

У ще одному переважному варіанті сполук за винаходом, один R^{11} у формулі (I-1) являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 R^4 , і інший R^{11} являє собою 5-або 6-членне моноциклічне азотовмісне ароматичне гетерокільце, що має в кільці від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню (азотовмісне ароматичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4).

В іншому переважному варіанті винаходу сполуки формули (I-0) є сполуками, представленими наступною формулою (I-2):



[У формулі R^{12} являє собою 5-7-членне азотовмісне гетерокільце, що має як атом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню (R^{12} може бути заміщеним 1-3 R^4 , і, коли R^{12} являє собою аліфатичне гетерокільце, тоді він може мати 1 або 2 подвійні зв'язки в кільці); X_{52} являє собою -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- або одинарний зв'язок, і інші символи мають вказані вище значення].

"4-7-членне азотовмісне гетерокільце, що має як атом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома

кисню" для R^{12} може бути 4-7-членним моноциклічним гетерокільцем для R^1 , яке має щонайменше один атом азоту в гетерокільці, і воно конкретно включає, наприклад, азетидиніл, піролідинш, піперидиніл, азепаніл, піперазиніл, морфоліно, тіоморфоліно, гомопіперазиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піроліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл або піридазиніл.

R^{12} може мати від 1 до 3 R^4 як замісники.

Коли R^{12} має 2 або 3 R^4 як замісники, тоді вони можуть бути однаковими або різними.

3 груп, вказаних тут вище для R^4 , групи, переважні як замісники для R^{12} , являють собою -C(O)-C₁₋₆ алкіл (C₁₋₆ алкіл може бути заміщеним галогеном, гідрокси, -N(R⁵¹)R⁵², -O-C₁₋₆ алкілом або фенілом), -C(O)-феніл, -C(O)-C₃₋₇ циклоалкіл -C(O)-O-C₁₋₆ алкіл, -C(O)-N(R⁵¹)R⁵², -C₁₋₆ алкіл, ароматичне гетерокільце, -S(O)₂-N(R⁵¹)R⁵² або -S(O)₂-C₁₋₆ алкіл.

Замісники для R^{12} конкретно включають, наприклад, ацетил, етилкарбоніл, пропілкарбоніл, ізопропілкарбоніл, гідроксietилкарбоніл, гідроксиметилкарбоніл, метоксиметилкарбоніл, етоксиметилкарбоніл, метил, етил, фенілкарбоніл, фенетилкарбоніл, бензилкарбоніл, диметиламінометилкарбоніл, метиламінометилкарбоніл, циклогексилкарбоніл, циклопентилкарбоніл, 1-метил-3-оксобутилкарбоніл, метансульфоніл, етансульфоніл, ізопропілсульфоніл, карбамоїл, карбамоїлметил, карбамоїлетил, піролідин-2-карбоніл, піримідиніл, піразиніл, піридил, трифторметилкарбоніл, 2-гідроксіяцетил, 2-метиламіноацетил, 2-диметиламіноацетил, 2-етиламіноацетил, н-пропіламіноацетил, ізопропіламіноацетил, оксо, метил, етил, ізопропіл.

X_{51} у формулі (I-2) являє собою переважно -O- або -S- з вказаних тут вище для X_{51} , більш переважно -O-.

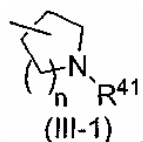
X_{52} у формулі (I-2) являє собою -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- або одинарний зв'язок.

У випадку, де R^{12} являє собою 4-7-членне насичене азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як атом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, (азотовмісне аліфатичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4), тоді X_{52} являє собою переважно одинарний зв'язок.

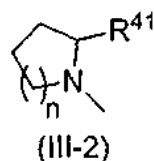
У випадку, де R^{12} являє собою 5-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як атом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що має в кільці 1 або 2 подвійні зв'язки, (5-7-членне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4), тоді X_{52} являє собою переважно -O-, -S-, -S(O)- або -S(O)₂-, більш переважно -O-.

"4-7-членне насичене азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як атом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню," для R^{12} конкрет-

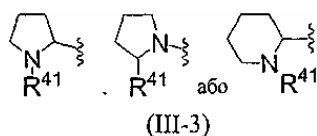
но включає, наприклад, азетидиніл, піролідиніл, піперидино, піперидиніл, гомопіперидиніл, азапанил, піперазиніл, морфоліно, тіоморфоліно, гомопіперазиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл. З них переважні азетидиніл, піролідиніл або піперидиніл; також переважні піролідиніл, піперидиніл, гомопіперидиніл; і більш переважна група формули (III-1):



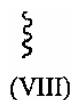
або формули (III-2):



[у формулі n означає ціле число від 1 до 3, і R⁴¹ має ті ж значення, що і R⁴]; і ще більш переважна група формул (III-3):



[у формулах R⁴ має вказані вище значення, і наступна формула (VIII):

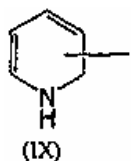


означає місце зв'язування, при якому група зв'язується з X₅₃].

"4-7- членне насичене азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як атом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, (азотовмісне аліфатичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R⁴)" для R¹² включає конкретно, наприклад, 1-ацетилпіролідин-2-іл, 2-ацетилпіролідин-1-іл, 1-ацетил-3-фторпіролідин-2-іл, 1-ацетил-5-метилпіролідин-2-іл, 1-ацетилпіперидин-2-іл, 1-етилкарбоніл-піролідин-2-іл, 2-етилкарбоніл-піролідин-1-іл, 1-етилкарбоніл-піперидин-2-іл, 1-н-пропілкарбоніл-піролідин-2-іл, 2-н-пропілкарбоніл-піролідин-2-іл, 1-н-пропілкарбоніл-піперидин-2-іл, 1-ізопропіл-піролідин-2-іл, 2-ізопропіл-піролідин-1-іл, 1-ізопропіл-піперидин-2-іл, 1-гідроксietилкарбоніл-піролідин-2-іл, 2-гідроксietилкарбоніл-піролідин-1-іл, 1-гідроксietилкарбоніл-піперидин-2-іл, 1-гідроксиметилкарбоніл-піролідин-2-іл, 2-гідроксиметилкарбоніл-піролідин-1-іл, 1-гідроксиметилкарбоніл-піперидин-2-іл,

метоксиметилкарбоніл-піролідин-2-іл, 2-метоксиметилкарбоніл-піролідин-1-іл, 1-метиламінометилкарбоніл-піролідин-1-іл, 1-іл-піперидин-2-іл, 1-циклогексилкарбоніл-піролідин-2-іл, 1-циклогексилкарбоніл-піперидин-2-іл, 1-циклопентилкарбоніл-піролідин-2-іл, 2-циклопентилкарбоніл-піролідин-1-іл, 1-циклопентилкарбоніл-піперидин-2-іл, 1-(1-метил-3-оксобутилкарбоніл)піролідин-2-іл, 2-(1-метил-3-оксобутилкарбоніл)піролідин-1-іл, 1-(1-метил-3-оксобутилкарбоніл)піперидин-2-іл, 1-метансульфоніл-піролідин-2-іл, 2-метансульфоніл-піролідин-1-іл, 1-метансульфоніл-піперидин-2-іл, 1-етансульфоніл-піролідин-2-іл, 2-етансульфоніл-піролідин-1-іл, 1-етансульфоніл-піперидин-2-іл, 1-ізопропілсульфоніл-піролідин-2-іл, 2-ізопропілсульфоніл-піролідин-1-іл, 1-ізопропілсульфоніл-піперидин-2-іл, 1-карбамоїл-піролідин-2-іл, 2-карбамоїл-піролідин-1-іл, 1-карбамоїл-піперидин-2-іл, 1-карбамоїлметил-піролідин-2-іл, 2-карбамоїлметил-піролідин-1-іл, 1-карбамоїлметил-піперидин-2-іл, 1-карбамоїлетил-піролідин-2-іл, 2-карбамоїлетил-піролідин-1-іл, 1-карбамоїлетил-піперидин-2-іл, 1-(піролідин-2-іл)карбоніл-піролідин-2-іл, 2-(піролідин-2-іл)карбоніл-піролідин-1-іл, 1-(піролідин-2-іл)карбоніл-піперидин-2-іл, 1-(піримідиніл-2-іл)піролідин-2-іл, 2-(піримідиніл-2-іл)піролідин-1-іл, 1-(піримідиніл-2-іл)піперидин-2-іл, 1-(піразиніл-2-іл)піролідин-2-іл, 2-(піразиніл-2-іл)піролідин-1-іл, 1-(піразиніл-2-іл)піперидин-2-іл, 1-(піридин-2-іл)піролідин-2-іл, 2-(піридин-2-іл)піролідин-1-іл, 1-(піридин-2-іл)піперидин-2-іл, 1-(піридин-3-іл)піролідин-2-іл, 2-(піридин-3-іл)піролідин-1-іл, 1-(піридин-3-іл)піперидин-2-іл, 1-трифторметилкарбоніл-піридин-2-іл, 2-трифторметилкарбоніл-піролідин-1-іл, 1-трифторметилкарбоніл-піперидин-2-іл, 1-(2-гідроксіяцетил)піролідин-2-іл, 2-(2-гідроксіяцетил)піролідин-1-іл, 1-(2-гідроксіяцетил)піперидин-2-іл, 1-(2-метиламіноацетил)піролідин-2-іл, 2-(2-метиламіноацетил)піролідин-1-іл, 1-(2-метиламіноацетил)піперидин-2-іл, 1-(2-диметиламіноацетил)піролідин-2-іл, 2-(2-диметиламіноацетил)піролідин-1-іл, 1-(2-диметиламіноацетил)піперидин-2-іл, 1-н-пропіламіноацетил-піролідин-2-іл, 2-н-пропіламіноацетил-піролідин-1-іл, 1-н-пропіламіноацетил-піперидин-2-іл, 1-ізопропіламіноацетил-піролідин-2-іл, 2-ізопропіламіноацетил-піролідин-1-іл, 1-ізопропіламіноацетил-піперидин-2-іл.

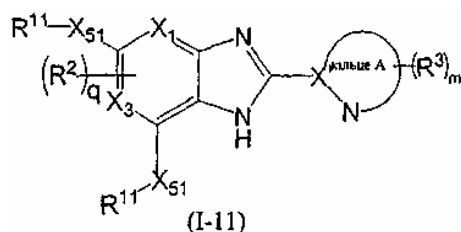
"5-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як атом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що має в кільці 1 або 2 подвійні зв'язки" для R¹² включає конкретно, наприклад, групи формули (IX):



"5-7-членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце, що має як атом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, і що має в кільці 1 або 2 подвійні зв'язки, (азотовмісне аліфатичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4)" для R^{12} включає конкретно, наприклад, 1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин, 2-оксо-1,2-дигідропіридин, 1-етил-2-оксо-1,2-дигідропіридин, 1-ізопропіл-2-оксо-1,2-дигідропіридин, 1-пропіл-2-оксо-1,2-дигідропіридин.

R^{11} - X_{51} - (R^{11} може бути заміщеним 1-3 R^4) у формулі (I-2) може мати ті ж значення, як у формулі (I-1). З них конкретно переважні, наприклад, 5-бромпіридин-2-ілокси, 6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси, 2-хлорпіридин-3-ілокси, 4-гідроксиметоксиметил-фенокси, 4-метансульфонілфенокси, 6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси, 6-ціанопіридин-3-ілокси, 6-ацетиламіно-піридин-3-ілокси, 4-метоксиметилфенокси, 4-(2-оксо-2H-піридин-1-іл)фенокси, 6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-ілокси, 2'-фторбіфеніл-4-ілокси, 6-([1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-ілокси, 6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-ілокси, 4-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)фенокси, 6-метоксиметил-піридин-3-ілокси, 2-оксо-2H-[1,3']біпіридин-6'-ілокси, 5-(2-оксо-оксазолідинон-3-іл)піридин-2-ілокси, 6-метилпіридин-3-ілокси, 6-піразин-2-ілпіридин-3-ілокси, 4-ацетилфенокси.

У переважному втіленні винаходу сполуки формули (I-1) є сполуками, представленими наступною формулою (I-11):



[у формулі символи мають вказані вище значення].

У формулі (I-11), R^{11} (R^{11} може бути заміщеним 1-3 R^4) може бути таким же, як R^{11} у формулі (I-1).

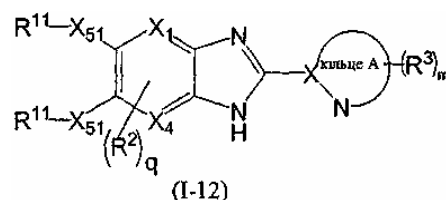
У формулі (I-11) X_{51} являє собою переважно -О- або -S-, більш переважно -О-.

У формулі (I-11) X_1 і X_3 , кожний незалежно, являють собою атом вуглецю або атом азоту, але переважно обидва X_1 і X_3 являють собою атоми вуглецю.

У формулі (I-11) R^{11} - X_{51} - (R^{11} може бути заміщеним 1-3 R^4) включає конкретно, наприклад, метансульфонілфенокси, 3-метансульфонілфенокси,

2-метоксифенокси, 3-метоксифенокси, 2-ацетилфенокси, 3-ацетил фенокси, 2-карбамоїлфенокси, 3-карбамоїлфенокси, фенокси, 2-ціано-6-фторфенокси, 2-метилфенокси, 3-метилфенокси, 2-фторфенокси, 3-фторфенокси, 2,3-дифторфенокси, 2,4-дифторфенокси, 2,5-дифторфенокси, 2,6-дифторфенокси, піридин-2-ілокси, піридин-3-ілокси, 2-метоксипіридин-3-ілокси, 2-диформетоксипіридин-3-ілокси. З них переважні 2-метансульфонілфенокси, 2-метоксифенокси, 2-ацетилфенокси, 2-карбамоїлфенокси, фенокси, 2-ціано-6-фторфенокси, 2-метилфенокси, 2-фторфенокси, 2,3-дифторфенокси, 2,6-дифторфенокси, піридин-3-ілокси, 2-метоксипіридин-3-ілокси, 2-диформетоксипіридин-3-ілокси.

В іншому переважному варіанті винаходу сполуки формули (I-1) є сполуками, представленими наступною формулою (I-12):



[у формулі символи мають вказані вище значення].

У формулі (I-12), R^{11} (R^{11} може бути заміщеним 1-3 R^4) може бути таким же, як R^{11} у формулі (I-1).

У формулі (I-12) X_{51} являє собою переважно -О- або -S-, більш переважно -О-.

У формулі (I-12) X_1 і X_3 , кожному незалежно, являють собою атом вуглецю або атом азоту, але переважно обидва X_1 і X_3 являють собою атоми вуглецю.

У формулі (I-12) R^{11} - X_{51} - (R^{11} може бути заміщеним 1-3 R^4) включає конкретно, 2-карбамоїлфенокси, 3-карбамоїлфенокси, 4-карбамоїлфенокси, 2-ціанофенокси, 3-ціанофенокси, 4-ціанофенокси, 2-метоксифенокси, 3-метоксифенокси, 4-метоксифенокси, 2-метансульфонілфенокси, 3-метансульфонілфенокси, 4-метансульфонілфенокси, 2-(піролідін-1-карбоніл)фенокси, 3-(піролідін-1-карбоніл)фенокси, 4-(піролідін-1-карбоніл)фенокси, піридин-2-ілокси, піридин-3-ілокси, піридин-4-ілокси, 2-метилкарбамоїлфенокси, 3-метилкарбамоїлфенокси, 4-метилкарбамоїлфенокси, 2-диметилкарбамоїлфенокси, 3-диметилкарбамоїлфенокси, 4-диметилкарбамоїлфенокси, 2-(оксадіазол-3-іл)фенокси, 2-метоксикарбонілфенокси, 3-метоксикарбонілфенокси, 4-метоксикарбонілфенокси, 2-ацетилфенокси, 3-ацетилфенокси, 4-ацетилфенокси, 2-етоксикарбонілфенокси, 3-етоксикарбонілфенокси, 4-етоксикарбонілфенокси, 2-н-гідроксіамідино-фенокси, 3-н-гідроксіамідино-фенокси, 4-н-гідроксіамідино-фенокси, 2-гідроксиметил-

фенокси, 3-гідроксиметил-фенокси, 4-гідроксиметил-фенокси, 2-(2Н-тетразол-5-іл)фенокси, 3-(2Н-тетразол-5-іл)фенокси, 4-(2Н-тетразол-5-іл)фенокси, 2-ціано-піридин-3-ілокси, 4-ціано-піридин-3-ілокси, 2-карбамоїл-піридин-3-іл, 2-дифторметокси-піридин-3-ілокси, 4-карбамоїл-піридин-3-іл, 2-(5-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси, 3-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси, 4-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси, 2-формілфенокси, 3-формілфенокси, 4-формілфенокси.

З них, наприклад, один $R^{11}-X_{51}$ являє собою переважно 2-карбамоїлфенокси, 4-карбамоїлфенокси, 2-ціанофенокси, 4-ціанофенокси, 2-метоксифенокси, 4-метоксифенокси, 2-метансульфонілфенокси, 4-метансульфонілфенокси, піридин-2-ілокси, піридин-3-ілокси, піридин-4-ілокси, 2-ціано-піридин-3-ілокси, 2-дифторметокси-піридин-3-ілокси, 4-ціано-піридин-3-ілокси, 2-карбамоїл-піридин-3-ілокси, 4-карбамоїл-піридин-3-ілокси, 5-ціано-піридин-3-ілокси, 4-ціано-піридин-3-ілокси, 5-карбамоїл-піридин-3-ілокси, 4-карбамоїл-піридин-3-ілокси, 2-метилкарбамоїлфенокси, 4-метилкарбамоїлфенокси, 2-диметилкарбамоїлфенокси, 4-диметилкарбамоїлфенокси, 2-(оксадіазол-3-іл)фенокси, 2-метоксикарбонілфенокси, 4-метоксикарбонілфенокси, 2-ацетилфенокси, 4-ацетилфенокси, 2-етоксикарбонілфенокси, 4-етоксикарбонілфенокси, 2-N-гідроксидіамідино-фенокси, 4-N-гідроксидіамідино-фенокси, 2-гідроксиметил-фенокси, 4-гідроксиметил-фенокси, 2-дифторметокси-піридин-3-ілокси, 2-(2Н-тетразол-5-іл)фенокси, 4-(2Н-тетразол-5-іл)фенокси, 2-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси, 4-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси, 2-формілфенокси, 4-формілфенокси; більш переважне 2-карбамоїлфенокси, 2-ціанофенокси, 2-метоксифенокси, 2-метансульфонілфенокси, піридин-3-ілокси, 2-дифторметокси-піридин-3-ілокси, 2-метилкарбамоїлфенокси, 2-диметилкарбамоїлфенокси, 2-(оксадіазол-3-іл)фенокси, 2-метоксикарбонілфенокси, 2-ацетилфенокси, 2-етоксикарбонілфенокси, 2-н-гідроксидіамідино-фенокси, 2-ціано-піридин-3-ілокси, 2-дифторметокси-піридин-3-ілокси, 2-карбамоїл-піридин-3-ілокси, 2-гідроксиметил-фенокси, 2-(2Н-тетразол-5-іл)фенокси, 2-дифторметокси-піридин-3-ілокси, 2-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси, 2-формілфенокси.

Наприклад, інший $R^{11}-X_{51}$ являє собою переважно 3-карбамоїлфенокси, 4-карбамоїлфенокси, 3-ціанофенокси, 4-ціанофенокси, 3-метоксифенокси, 4-метоксифенокси, 3-(піролідін-1-карбоніл)фенокси, 4-(піролідін-1-карбоніл)фенокси, 3-метансульфонілфенокси, 4-метансульфонілфенокси, піридин-2-ілокси, піридин-3-ілокси, піридин-4-ілокси, 2-дифторметокси-піридин-3-ілокси, 3-метилкарбамоїлфенокси, 4-метилкарбамоїлфенокси, 5-ціано-піридин-3-ілокси, 4-ціано-піридин-3-ілокси, 5-карбамоїл-піридин-3-ілокси, 4-карбамоїл-піридин-3-ілокси, 3-диметилкарбамоїлфенокси, 4-диметилкарбамоїлфенокси, 4-(оксадіазол-3-

іл)фенокси, 3-метоксикарбонілфенокси, 4-метоксикарбонілфенокси, 3-ацетилфенокси, 4-ацетилфенокси, 3-етоксикарбонілфенокси, 4-етоксикарбоніл фенокси, 3-N-гідроксидіамідино-фенокси, 4-N-гідроксидіамідино-фенокси, 3-гідроксиметил-фенокси, 4-гідроксиметил-фенокси, 3-(2Н-тетразол-5-іл)фенокси, 4-(2Н-тетразол-5-іл)фенокси, 3-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси, 4-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси, 3-формілфенокси, 4-формілфенокси; більш переважне 4-карбамоїлфенокси, 4-ціанофенокси, 4-метоксифенокси, 4-метансульфонілфенокси, піридин-3-ілокси, 4-метилкарбамоїлфенокси, 4-диметилкарбамоїлфенокси, 4-(оксадіазол-3-іл)фенокси, 4-метоксикарбонілфенокси, 4-ацетилфенокси, 4-етоксикарбонілфенокси, 4-N-гідроксидіамідино-фенокси, 4-гідроксиметил-фенокси, 4-ціано-піридин-3-ілокси, 2-дифторметокси-піридин-3-ілокси, 4-карбамоїл-піридин-3-ілокси, 4-(2Н-тетразол-5-іл)фенокси, 4-(5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси, 4-формілфенокси.

У ще одному переважному варіанті сполук за винаходом один R^1 у формулі (I-0) являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 R^4 , або являє собою 5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, (азотовмісне ароматичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4), і інший R^1 являє собою 5-7-членне азотовмісне гетерокільце, що має, як гетероатом, який складає гетерокільце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атома азоту, атома сірки і атома кисню.

5-7-членне азотовмісне гетерокільце може бути 5- або 6-членним азотовмісним ароматичним гетерокільцем або 5-7-членним азотовмісним аліфатичним гетерокільцем.

5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце включає конкретно, наприклад, піролідін, фурил, тієніл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, триазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, тетразоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл.

5-7- членне азотовмісне аліфатичне гетерокільце включає конкретно, наприклад, азетидиніл, піролідиніл, піперидино, піперидиніл, азепаніл, піперазиніл, морфоліно, тіоморфоліно, гомопіперазиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл.

Гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4 , і, коли гетерокільце являє собою аліфатичне гетерокільце, воно може мати 1 або 2 подвійні зв'язки.

У ще одному переважному варіанті за винаходом сполуки за винаходом представлені формулою (I-0), і один R^1 являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 R^4 , або являє собою 5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетерокільце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, (азотовмісне ароматичне гетерокільце може бути заміщеним 1-3 R^4), і інший R^1 являє собою 5- або 6-членне азотовмісне гетеро-ароматичне кільце, що має як гетероатом, який складає гете-

роکیلце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атома азоту, атома сірки і атома кисню.

5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетероکیلце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, може бути таким же, як вказані тут вище.

У ще одному переважному варіанті винаходу сполуки за винаходом представлені формулою (I-0), і один R¹ являє собою феніл, необов'язково заміщений 1-3 R⁴, або являє собою 5- або 6-членне азотовмісне ароматичне гетероکیلце, що має від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з атома азоту, атома сірки і атома кисню, (азотовмісне ароматичне гетероکیلце може бути заміщеним 1-3 R⁴), і інший R¹ являє собою 5-7-членне азотовмісне аліфатичне гетероکیلце, що має як гетероатом, який складає гетероکیلце, щонайменше один атом азоту і необов'язково має як інші гетероатоми 1 або 2 гетероатоми, вибраних з атома азоту, атома сірки і атома кисню, (азотовмісне аліфатичне гетероکیلце може бути заміщеним 1-3 R і може мати в кільці 1 або 2 подвійні зв'язки).

Зі сполук формули (I-0) конкретно переважні, наприклад:

5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(2-карбамоіл-фенокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2-карбамоіл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2-карбамоіл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-1Н-бензімідазол,

5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2-фтор-фенокси)-2-(1Н-піразол-3-іл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2,3-дифтор-фенокси)-2-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-6-(6-ілокси-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2,4-дифтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2,5-дифтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2,6-дифтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2,6-дифтор-фенокси)-2-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2-фторпіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,

5-(2-фторпіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,

5-(2-хлорпіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,

5-(2-хлорпіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,

5-(2-ціанопіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфонілпіридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,

5-(2,6-дифтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол;

5-(2-карбамоіл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2-фтор-6-карбамоіл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2-фтор-6-карбамоіл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2-фтор-6-(тетразол-5-іл)фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол,

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(3-хлор-4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,

4-(2-фтор-фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1Н-бензімідазол,

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,

4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол,

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-(1Н-піразол-3-іл)-1Н-бензімідазол,

4-(2-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол,

1-(1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон,

1-(1-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон,

1-(1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон або

1-(1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)-4-фтор-піролідін-2-іл)етанон або їх фармацевтично прийнятні солі.

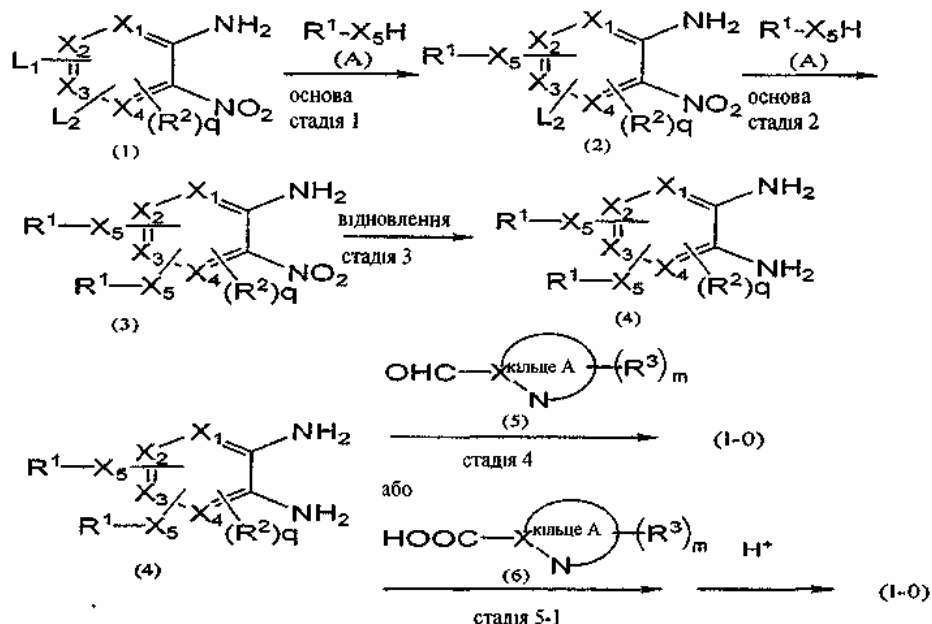
Нові 2-гетероарил-заміщені похідні бензімідазолу за винаходом можуть бути у формі їх фармацевтично прийнятних солей. Солі включають адитивні солі з кислотами і адитивні солі з основами.

В залежності від типу замісників в них сполуки за винаходом містять стереоізомери і таутмери, такі як оптичні ізомери, діастереомерні ізомери і геометричні ізомери. Немає необхідності говорити, що сполуки за винаходом охоплюють всі ці ізомери. Крім того, немає необхідності говорити, що сполуки за винаходом охоплюють всі суміші таких ізомерів.

Оскільки сполуки за винаходом мають ефект активування глюकोкінази, вони застосовні як лікарські і/або профілактичні засоби проти діабету і додатково як лікарські і/або профілактичні засоби проти ускладнень діабету.

Ускладнення діабету, що згадуються тут, означають хвороби, ускладнені діабетом, включаючи, наприклад, діабетичну нефропатію, діабетичну ретинопатію, діабетичний артеріосклероз.

Сполуки за винаходом застосовні при обох типах діабету, інсулінзалежному цукровому діабеті (IDDM) і інсуліннезалежному цукровому діабеті (NIDDM).



(у формулі L_1 і L_2 , кожний, являють собою відповідну групу, таку як галоген. Інші символи мають вказані вище значення.)

(Стадія 1)

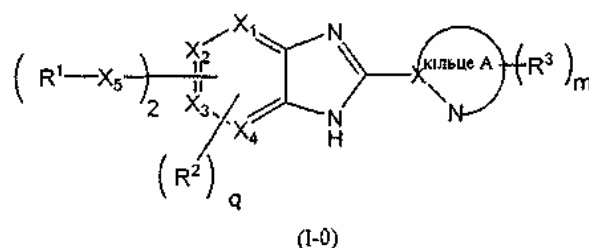
Інсулінзалежний цукровий діабет (IDDM) розвивається через схильність до генетичного зменшення секреції інсуліну і резистентності до інсуліну скелетної мускулатури, яка промотується резистентністю до інсуліну, що викликає ожиріння, і по суті розглядається як діабет дорослих.

Сполуки за винаходом вважаються застосовними не тільки при інсулінзалежному цукровому діабеті типу I, але також при діабеті типу II, при якому звичайні ліки є неефективними для достатнього зниження рівня вмісту цукру в крові.

При діабеті типу II положення високого рівня вмісту цукру в крові після прийому їжі зберігається помітно триваліше, ніж у здорових персон, але сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі за винаходом застосовні також при діабеті типу II.

Додатково сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі за винаходом застосовні для лікування і/або профілактики ожиріння.

Сполуки наступної формули (I-0) за винаходом:



(у формулі символи мають вказані вище значення) можуть бути одержані, наприклад, згідно з наступним способом:

Ця стадія є процесом взаємодії сполуки (1) зі сполукою (A), представленою формулою $\text{R}^1\text{X}_5\text{H}$, у присутності основи до утворення сполуки (2).

L_1 і L_2 , більш конкретно, означають, наприклад, галогени, такі як фтор, хлор, бром. L_1 і L_2 можуть бути однаковими або різними.

Сполукою (1) для застосування на цій стадії є, наприклад, 3,5-дифтор-2-нітроанілін, 3,5-дихлор-2-нітроанілін, 3,5-дибром-2-нітроанілін, 4-бром-5-фтор-2-нітроанілін, 4,5-дифтор-2-нітроанілін.

Кількість сполуки (A), яка повинна бути використана, змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів на один еквівалент сполуки (1).

Кількість основи, яка повинна бути використана, також змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів.

Основою, яка повинна бути використана, може бути будь-яка основа, сприяюча утворенню сполуки (2) при взаємодії сполуки (1) з $R^1 X_5N$ на цій стадії, включаючи, наприклад, гідрид натрію, карбонат цезію, карбонат натрію, карбонат калію, фосфат калію, ацетат калію, трет-бутират калію, триетиламін. Коли $R^1 X_5N$ означає первинний або вторинний амін, тоді основу можна не використовувати.

Розчинником реакції, який повинен бути використаний, може бути інертний розчинник, не охарактеризований спеціально, оскільки він не вступає в реакцію. Конкретно, наприклад, це може бути піридин, толуол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, 1-метил-2-піролідинон.

Температура реакції на цій стадії може бути звичайно від 0 до 250°C, переважно від 0 до 150°C.

Час реакції на цій стадії може бути звичайно від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 5 годин.

Одержана таким чином сполука (2) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом виділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 2)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (3) при взаємодії сполуки (2), одержаної на попередній стадії 1, зі сполукою (A), яка є тією ж самою, що і на стадії 1 або іншою, у присутності основи.

Ця стадія може бути проведена також, як і стадія 1, або згідно зі способом стадії 1 або об'єднанням її зі звичайним способом.

(Стадія 3)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (4) відновленням нітрогрупи в сполуці (3), одержаній на попередній стадії 2.

Для відновлення на цій стадії застосовний будь-який спосіб, добре відомий фахівцям в цій галузі. Відновлення на цій стадії конкретно передбачає, наприклад, каталітичне відновлення з використанням водню, мурашиної кислоти, форміату амонію, гідразингідрату і паладієвого, платинового, нікелевого каталізатора; відновлення з викори-

станням соляної кислоти, хлориду амонію і заліза, і відновлення з використанням метанолу і хлориду олова.

Кількість відновника, яка повинна бути використана, змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 1 до 50 еквівалентів, переважно від 2 до 20 еквівалентів на один еквівалент сполуки (3).

Розчинник реакції, який повинен бути використаний, спеціально не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Як розчинник тут застосовні, наприклад, метанол, N,N-диметилформамід, етилацетат, тетрагідрофуран і їх змішані розчинники.

Температура реакції і час реакції спеціально не визначені. При температурі реакції від 10 до 100°C або близько, переважно від 0 до 50°C або близько, реакція може бути здійснена протягом 1-20 годин або близько, переважно 1-5 годин або близько.

Одержана таким чином сполука (4) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом виділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією, або без розділення і очищення.

(Стадія 4)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (1) взаємодією сполуки (4), одержаної на попередній стадії 3, зі сполукою (5).

Циклізація на цій стадії може бути здійснена будь-яким способом, описаним в посиланнях [наприклад, Synthesis, 2000, Vol. 10, pp. 1380-1390], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом.

Сполукою (5), яка повинна бути використана, може бути, наприклад, піридинкарбоксальдегід, піразинкарбоксальдегід, 1H-піразол-3-карбоксальдегід.

Кількість сполуки (5), яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,1 до 100 еквівалентів, переважно від 0,1 до 3 еквівалентів.

Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, спеціально не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Як розчинник тут застосовні, наприклад, нітробензол, метанол, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, толуол і суміші таких розчинників.

Температура реакції звичайно може бути від 0°C до температури кипіння розчинника.

Час реакції звичайно може бути від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,1 до 24 годин.

Одержана таким чином сполука (1) за винаходом може бути виділена і очищена будь-яким відомим способом виділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією.

(Стадія 5-1)

Ця стадія є процесом одержання конденсованого продукту взаємодією сполуки (4), одержаної на стадії 3, зі сполукою (6).

Амідування на цій стадії може бути проведене з використанням карбонової кислоти або її реакційноздатного похідного для сполуки (6) і сполуки (4).

Кількість сполуки (6) або її реакційноздатного похідного, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,1 до 100 еквівалентів, переважно від 0,1 до 3 еквівалентів.

"Реакційноздатне похідне" сполуки (6) включає, наприклад, змішані ангідриди кислот, активні складні ефіри, активні амід, і вони можуть бути одержані, наприклад, згідно зі способом, описаним у WO 098/05641.

У вказаній реакції, коли використовують карбонову кислоту для сполуки (6), тоді реакцію переважно проводять у присутності агента конденсації, наприклад, такого як карбонілдіімідазол, N,N'-дициклогексилкарбодіімід, 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід, дифенілфосфориламід, дипіридилдисульфід-трифенілфосфін, переважний карбонілдіімідазол.

Конкретно не обмежена, кількість агента конденсації, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,1 до 100 еквівалентів, переважно від 0,1 до 10 еквівалентів по відношенню до сполуки (6).

Реакція може бути здійснена, як правило, в інертному розчиннику. Інертний розчинник включає, наприклад, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, 1,4-діоксан, бензол, толуол, метиленхлорид, хлороформ, тетрагліцерид вуглецю, 1,2-дихлоретан, піридин або суміші таких розчинників.

Температура реакції звичайно може бути від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується.

Час реакції звичайно може бути від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 24 годин.

Для помірного промотування реакцію проводять у присутності основи і промотора конденсації.

Основа включає 4-диметиламінопіридин, триетиламін.

Кількість основи, яка повинна бути використана, звичайно може бути від ОД до 100 еквівалентів, переважно від 0,1 до 1 еквівалента на один моль карбонової кислоти або її реакційноздатного похідного для сполуки (6).

Промотор конденсації включає гідрат N-гідроксибензотриазолу, N-гідроксисукцинімід.

Кількість промотора конденсації, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 1 до

100 еквівалентів, переважно від 1 до 5 еквівалентів на один моль карбонової кислоти або її реакційноздатного похідного для сполуки (6).

У реакції, коли аміногрупа або іміногрупа, що не бере участі в реакції, є в реагентах, бажано, щоб аміногрупа або іміногрупа була відповідно захищена відповідним чином, тоді реакцію проводять і захисну групу видаляють після реакції.

Одержаний таким чином продукт конденсації, може бути підданий наступній стадії після розділення і очищення будь-яким відомим способом виділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 5-2)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (I-0) циклізацією продукту конденсації, одержаного на попередній стадії 5-1.

Циклізація на цій стадії може бути здійснена будь-яким способом, описаним в посиланнях [наприклад, способом, описаним в Tetrahedron, 2001, Vol. 57, No. 9, pp. 1793-1800], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом.

Коли п-толуолсульфонову кислоту використовують в циклізації, тоді кількість п-толуолсульфонової кислоти, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,1 до 100 еквівалентів, переважно від 0,1 до 1 еквівалента.

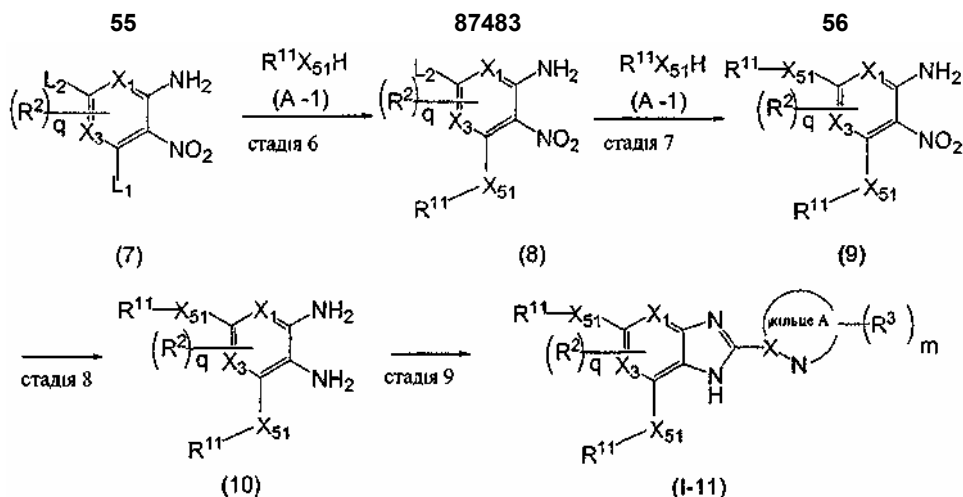
Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, спеціально не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Як розчинник тут застосовні, наприклад, толуол, N,N-диметилформамід, 1,4-діоксан, N-метилпіролідон і суміші таких розчинників.

Температура реакції звичайно може бути від 0 до 200°C, переважно від кімнатної температури до температури кипіння розчинника реакції, що використовується.

Час реакції звичайно може бути від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 12 годин.

Одержана таким чином сполука (I-0) за винаходом може бути виділена і очищена будь-яким відомим способом виділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією.

Сполуки (I-11) за винаходом можуть бути також одержані згідно з наступним способом:



(у формулі L_1 і L_2 , кожному, являють собою відхідну групу, таку як галоген. Інші символи мають вказані вище значення.)

(Стадія 6)

Ця стадія є процесом взаємодії сполуки (7) зі сполукою (A-1) у присутності основи до утворення сполуки (8).

L_1 і L_2 , більш конкретно, означають, наприклад, галогени, такі як фтор, хлор, бром.

Кількість сполуки (A-1), яка повинна бути використана, змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів на один еквівалент сполуки (7).

Кількість основи, яка повинна бути використана, також змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів.

Основою, яка повинна бути використана, може бути будь-яка основа, сприяюча утворенню сполуки (8) при взаємодії сполуки (7) зі сполукою (A-1) на цій стадії, включаючи, наприклад, гідрид натрію, карбонат цезію, карбонат натрію, карбонат калію, фосфат калію, ацетат калію, трет-бутират калію, триетиламін.

Розчинником реакції, який повинен бути використаний, може бути інертний розчинник, не охарактеризований спеціально, оскільки він не вступає в реакцію. Конкретно, наприклад, це може бути піридин, толуол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, 1-метил-2-піролідинон.

Температура реакції на цій стадії може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, переважно від 0 до 250°C .

Час реакції на цій стадії може бути звичайний від $0,1$ до 72 годин, переважно від $0,1$ до 5 годин.

Одержана таким чином сполука (8) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом виділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 7)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (9) при взаємодії сполуки (8) з тією ж сполукою (A-1), як на попередній стадії 1, у присутності основи.

Ця стадія може бути проведена також, як і стадія 6, або згідно зі способом стадії 1 або об'єднанням її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (9) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом виділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 8)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (10) відновленням нітрогрупи в сполуці (9).

Ця стадія може бути проведена також, як і стадія 3, або відповідно до неї або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (10) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом виділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 9)

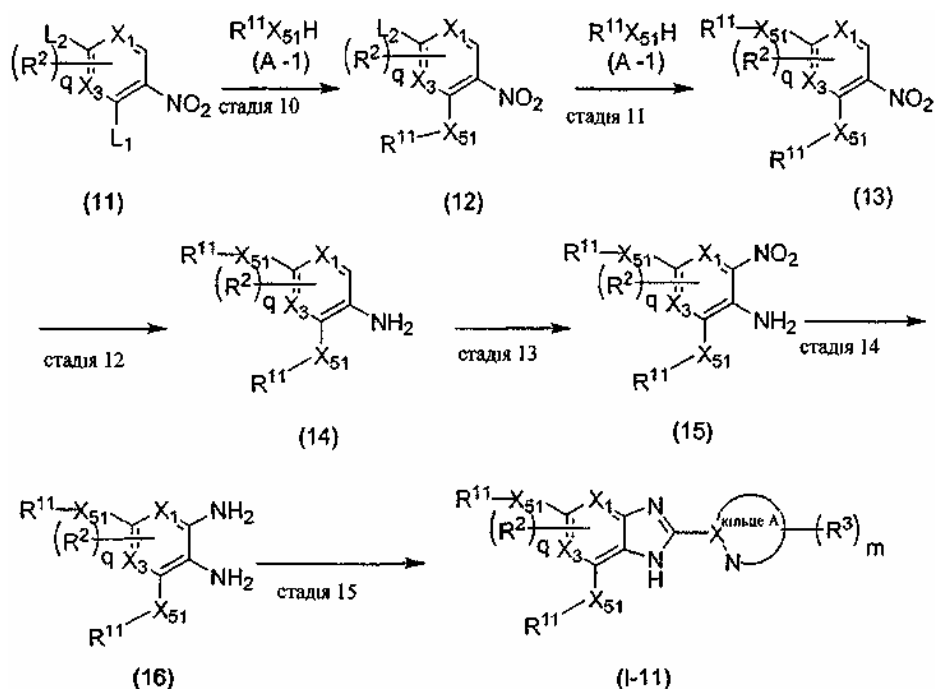
Ця стадія є процесом одержання сполуки (I-11) за винаходом взаємодією сполуки (10) з вказаною вище сполукою (5) або (6).

Взаємодія сполуки (10) зі сполукою (5) може бути здійснена також, як і на стадії 4, або відповідно до неї або об'єднання її зі звичайним способом.

Взаємодія сполуки (10) зі сполукою (6) може бути здійснена також, як і на стадії 5-1 або 5-2, або відповідно до неї або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (I-11) за винаходом може бути виділена і очищена яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією.

Сполуки (I-11) за винаходом можуть бути також одержані згідно з наступним способом:



(у формулі L_1 і L_2 , кожному, являють собою відхідну групу, таку як галоген. Інші символи мають вказані вище значення.)

(Стадія 10)

Ця стадія є процесом взаємодії сполуки (11) з вказаною вище сполукою (A-1) до утворення сполуки (12).

Ця стадія може бути проведена також, як і стадія 6, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (12) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 11)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (13) взаємодією сполуки (12) з вказаною вище сполукою (A-1).

Ця стадія може бути проведена також, як і стадія 6, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (13) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 12)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (14) відновленням нітрогрупи в сполуці (13).

Ця стадія може бути проведена також, як і стадія 3, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (14) може бути піддана наступній стадії після розділення і очи-

щення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 13)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (15) введенням нітрогрупи в сполуку (14), одержану на попередній стадії.

Нітрування на цій стадії може бути здійснено яким-небудь способом, описаним в посиланнях [наприклад, Synthetic Communication, 2001, Vol. 31, No. 7, pp. 1123-1128], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом. Якщо необхідно, нітрування може бути проведено після захисту аміногрупи сполуки (14).

Коли нітрат калію використовують для нітрування, кількість нітрату калію, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,1 до 100 еквівалентів, переважно від 0,1 до 2 еквівалентів.

Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, спеціально не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Як розчинник тут застосовні, наприклад, трифтороцтова кислота, ангідрид трифтороцтової кислоти, соляна кислота, сірчана кислота, азотна кислота.

Температура реакції звичайно може бути від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, переважно від кімнатної температури до 70°C.

Час реакції звичайно може бути від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 12 годин.

Одержана таким чином сполука (15) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 14)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (16) відновленням нітрогрупи в сполуці (15).

Ця стадія може бути проведена також, як і стадія 3, або відповідно до неї або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (16) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 15)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (I-11) за винаходом взаємодією сполуки (16) з вказаною вище сполукою (5) або (6).

Взаємодія сполуки (16) зі сполукою (5) може бути здійснена також, як і на стадії 4, або відповідно до неї або об'єднання її зі звичайним способом.

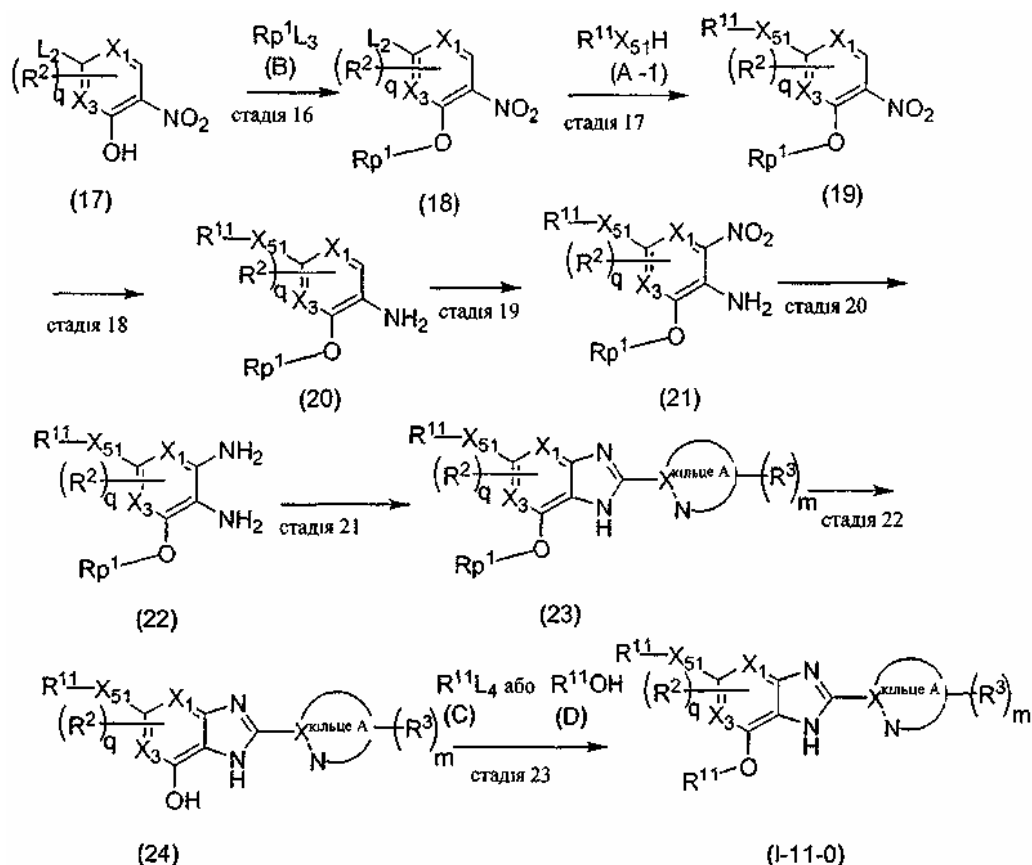
Взаємодія сполуки (16) зі сполукою (6) може бути здійснена також, як і на стадії 5-1 або 5-2, або відповідно до неї або об'єднання її зі звичайним способом.

Сполуки (I-11) за винаходом можуть бути також одержані іншим способом, в якому після того, як сполуки (14) і (6) прореагують, в продукт реакції вводять нітрогрупу і в кінці нітрогрупу відновлюють до аміногрупи одночасно з циклізацією сполуки, що одержується, або, якщо бажано, сполуки окремо піддають циклізації.

Амідування сполуки (14) і сполуки (6), нітрування, відновлення нітрогрупи до аміногрупи і циклізація можуть бути здійснені також, як і на стадії 5-1, стадії 13, стадії 3 і стадіях 5-1, відповідно, або відповідно до них або об'єднання їх зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (I-11) за винаходом може бути виділена і очищена яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією.

Сполуки (I-11-0) за винаходом можуть бути також одержані згідно з наступним способом:



(у формулі L_1 , L_2 , L_3 і L_4 , кожний, являють собою відхідну групу, таку як галоген. Rp^1 являє собою гідрокси-захисну групу. Інші символи мають вказані вище значення).

(Стадія 16)

Ця стадія є реакцією введення захисної групи в сполуку (17). Введення захисної групи Rp^1 у сполуку (17) на цій стадії може бути здійснене яким-небудь способом, описаним в посиланнях [напри-

клад, Protective Groups in Organic Synthesis, by T.W. Green, 2nd Ed., John Wiley & Sons, 1991], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом.

Rp^1 включає більш конкретно, наприклад, метоксиметил, метил, бензил, 4-метоксibenзил, 2-(триметоксисиліл)етоксиметил, 2-(триметилсиліл)етил, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутил-карбоніл.

Кількість сполуки (B), яка повинна бути використана, змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів на один еквівалент сполуки (17).

Кількість основи, яка повинна бути використана, також змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів.

Основою, яка повинна бути використана, може бути будь-яка основа, сприяюча утворенню сполуки (18) при взаємодії сполуки (17) зі сполукою (B) на цій стадії, включаючи, наприклад, карбонат цезію, карбонат натрію, карбонат калію, фосфат калію, ацетат калію, трет-бутират калію, триетиламін, імідазол.

Температура реакції може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, але переважно від 0 до 80°C.

Час реакції може бути звичайно від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 12 годин.

Розчинником реакції, який повинен бути використаний, може бути інертний розчинник, не охарактеризований спеціально, оскільки він не вступає в реакцію. Конкретно, наприклад, це може бути піридин, толуол, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, диметил сульфоксид, 1-метил-2-піролідінон.

Одержана таким чином сполука (8) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 17)

Ця стадія є процесом взаємодії сполуки (18) з вказаною вище сполукою (A-1) до одержання сполуки (19).

Ця стадія може бути проведена також, як і стадія 10, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (19) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 18)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (20) відновленням нітрогрупи в сполуці (19).

Ця стадія може бути проведена також, як і стадія 12, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (20) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 19)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (21) введенням нітрогрупи в сполуки (20).

Ця стадія може бути проведена також, як і стадія 13, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (21) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 20)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (22) відновленням нітрогрупи в сполуці (21).

Ця стадія може бути проведена також, як і стадія 14, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (22) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 21)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (23) при взаємодії сполуки (22) з вказаною вище сполукою (5) або (6).

Взаємодія сполуки (22) зі сполукою (5) може бути проведена також, як і на стадії 4, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Взаємодія сполуки (22) зі сполукою (6) може бути проведена також, як і на стадії 5-1 або 5-2, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (23) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 22)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (24) видаленням гідрокси-захисної групи в сполуці (23).

Видалення захисної групи на цій стадії може бути здійснене яким-небудь способом, описаним в посиланнях [наприклад, *Protective Groups in Organic Synthesis*, by T.W. Green, 2nd Ed., John Wiley & Sons, 1991], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом. Коли Rp^1 означає бензил, тоді захисна група може бути видалена, наприклад, каталітичним гідруванням з каталізатором паладієм на вугіллі.

У випадку, коли використовують каталізатор гідроксид паладію на вугіллі для видалення Rp^1 , тоді кількість каталізатора, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,1 до 1000 еквівалентів, переважно від 0,1 до 10 еквівалентів.

Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, не охарактеризований спеціально, оскільки він не вступає в реакцію. Як розчинник тут застосовний, наприклад, метанол, етанол.

Температура реакції може бути звичайно від кімнатної температури до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, переважно від кімнатної температури до 100°C.

Час реакції може бути звичайно від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 12 годин.

Одержана таким чином сполука (24) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 23)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (I-2) за винаходом згідно зі стадією (стадія 23-1) взаємодії сполуки (24) зі сполукою (C) або згідно зі стадією (стадія 23-2) взаємодії сполуки (24) зі сполукою (D).

(Стадія 23-1)

L₄ в сполуці (C) конкретно означає, наприклад, галоген, такий як хлор, бром, йод.

Кількість сполуки (C), яка повинна бути використана, змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів на один еквівалент сполуки (24).

Реакція на цій стадії може бути проведена у присутності основи.

Кількість основи, яка повинна бути використана, змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів на один еквівалент сполуки (24).

Основою, яка повинна бути використана, може бути будь-яка основа, сприяюча утворенню сполуки (I-2) при взаємодії сполуки (24) зі сполукою (C), включаючи, наприклад, гідрид натрію, карбонат цезію, карбонат натрію, карбонат калію, фосфат калію, ацетат калію, трет-бутират калію, триетиламін.

Розчинником реакції, який повинен бути використаний, може бути інертний розчинник, не охарактеризований спеціально, оскільки він не вступає в реакцію. Конкретно, наприклад, це може бути піридин, толуол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, 1-метил-2-піролідинон.

Температура реакції на цій стадії може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, переважно від 0 до 150°C.

Час реакції на цій стадії може бути звичайний від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 5 годин.

Одержана таким чином сполука (I-2) за винаходом може бути виділена і очищена яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією.

(Стадія 23-2)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (I-2) за винаходом при взаємодії сполуки (24), одержаної на попередній стадії 24, зі сполукою (D) з подальшим необов'язковим введенням захисної групи і видаленням захисної групи з продукту.

Взаємодія сполуки (24) зі сполукою (D) є так званою реакцією Mitsunobu, яка може бути проведена у присутності сполуки фосфіну і азосполуки згідно зі способом, описаним в посиланнях [наприклад, "The of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products", by Mitsunobu Про.; Synthesis, Vol. 1, 1981, pp. 1-28], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом.

Кількість сполуки спирту (D), яка повинна бути використана на цій стадії, звичайно може бути від 0,5 до 10 еквівалентів, переважно від 1 до 3 еквівалентів на 1 еквівалент сполуки (24).

Сполукою фосфіну, яка повинна бути використана, звичайно може бути трифенілфосфін або триетилфосфін.

Кількість сполуки фосфіну, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,5 до 10 еквівалентів, переважно від 1 до 3 еквівалентів на 1 еквівалент сполуки (24).

Азосполукою, яка повинна бути використана, може бути, наприклад, діетил-азодикарбоксилат, діізопропіл-азодикарбоксилат.

Кількість азосполуки, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,5 до 10 еквівалентів, переважно від 1 до 3 еквівалентів на 1 еквівалент сполуки (24).

Час реакції на цій стадії може бути звичайний від 1 до 48 годин, переважно від 4 до 12 годин.

Температура реакції на цій стадії може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, переважно від 15 до 30°C.

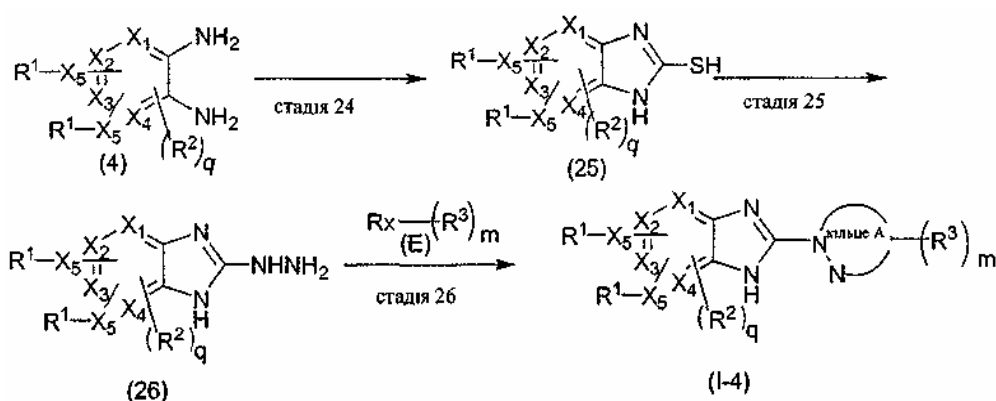
Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, не охарактеризований спеціально, оскільки він не вступає в реакцію. Конкретно, наприклад, тут застосовні тетрагідрофуран, толуол.

Сполука (I-11-0) за винаходом може бути також одержана іншим способом, в якому після взаємодії сполук (20) і (6) в продукт реакції вводять нітрогрупу і в кінці нітрогрупу відновлюють до аміногрупи одночасно з циклізацією сполуки, що одержується, або, якщо бажано, сполуки окремо піддають циклізації.

Амідування сполуки (20) і сполуки (6), нітрування, відновлення нітрогрупи до аміногрупи і циклізація можуть бути здійснені також, як і на стадії 5-1, стадії 13, стадії 3 і стадіях 5-1, відповідно, або відповідно до них або об'єднання їх зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (I-11-0) за винаходом може бути виділена і очищена яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією.

Зі сполук (I) за винаходом сполуки (I-4), де X означає атом азоту, можуть бути також одержані згідно з наступним способом:



(У цих формулах R^x являє собою C_{1-6} алкіл, що має 2 замісники з галогенів, альдегідів, складних ефірів, CN або їх гомологів, і інші символи мають вказані вище значення).

(Стадія 24)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (25) зі сполуки (4).

Ця реакція може бути здійснена у присутності основи яким-небудь способом, описаним в посиланнях [наприклад, Indian J. Chem. Sect. Y; 32; 2; 1993; 262-265], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом.

Наприклад, коли реакцію проводять з використанням діоксиду сірки, кількість діоксиду сірки, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,1 до 500 еквівалентів, переважно від 0,5 до 10 еквівалентів.

Основою, яка повинна бути використана, може бути будь-яка основа, сприяюча утворенню сполуки (25) при взаємодії зі сполукою (4), включаючи, наприклад, гідроксид натрію, гідрид натрію, карбонат цезію, карбонат натрію, карбонат калію, фосфат калію, ацетат калію, трет-бутират калію, триетиламін.

Час реакції на цій стадії може бути звичайний від 1 до 48 годин, переважно від 4 до 12 годин.

Температура реакції на цій стадії може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, але переважно від 0 до температури кипіння.

Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, конкретно не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Конкретно, тут застосовні етанол, вода, толуол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, 1-метил-2-піролідинон.

Одержана таким чином сполука (25) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 25)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (26) із сполуки (25). При використанні моногідрату гідразину реакція на цій стадії може бути здійснена яким-небудь способом, описаним в посиланнях [наприклад, Indian J. Chem. Sect. Y; EN; 32; 2;

1993; 262-265], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом.

Кількість моногідрату гідразину, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,1 до 1000 еквівалентів, переважно від 1 до 100 еквівалентів.

Час реакції на цій стадії може бути звичайний від 1 до 48 годин, переважно від 4 до 24 годин.

Температура реакції на цій стадії може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується.

Переважно, реакцію на цій стадії проводять за відсутності розчинника, але розчинник може бути використаний, оскільки він не вступає в реакцію. До застосовних розчинників реакції відносяться етанол, вода, толуол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, 1-метил-2-піролідинон.

Одержана таким чином сполука (26) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 26)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (I-4) за винаходом при взаємодії сполуки (26) зі сполукою (E).

Ця реакція може бути здійснена яким-небудь способом, описаним в посиланнях [наприклад, Indian J. Chem. Sect. B; EN; 32; 2; 1993; 262-265], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом.

Наприклад, коли створюють піразол, він може бути синтезований реакцією з тетраметоксипропаном.

Кількість тетраметоксипропану, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,1 до 500 еквівалентів, переважно від 0,5 до 100 еквівалентів.

Час реакції на цій стадії може бути звичайний від 1 до 48 годин, переважно від 4 до 24 годин.

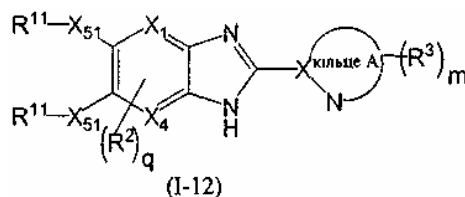
Температура реакції на цій стадії може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується.

Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, конкретно не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Конкретно,

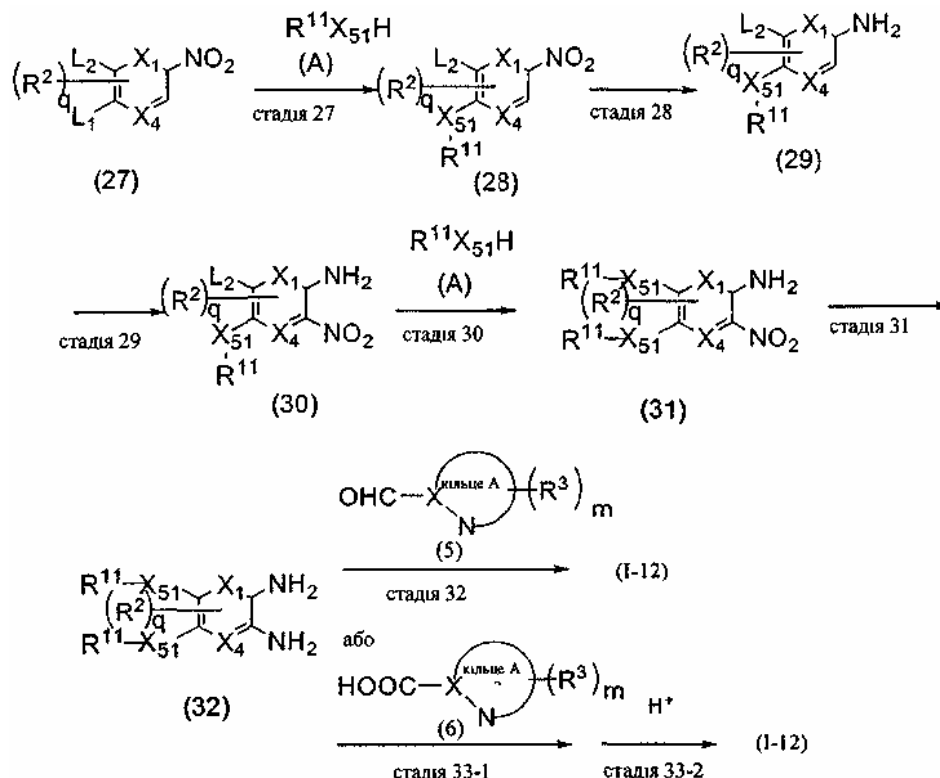
наприклад, тут застосовні етанол, вода, толуол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, 1-метил-2-піролідион.

Одержана таким чином сполука (I-4) за винаходом може бути виділена і очищена яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією.

Сполуки наступної формули (I-12) за винаходом:



(у формулі символи мають вказані вище значення) можуть бути також одержані, наприклад, згідно з наступним способом:



(у формулі L_1 і L_2 , кожний, являють собою відхідну групу, таку як галоген, і інші символи мають вказані вище значення).

(Стадія 27)

Ця стадія є процесом взаємодії сполуки (27) з вказаною вище сполукою (A-1) у присутності основи до утворення сполуки (28).

L_1 і L_2 , більш конкретно, означають, наприклад, галогени, такі як фтор, хлор, бром.

Кількість сполуки (A-1), яка повинна бути використана, змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів на один еквівалент сполуки (27).

Кількість основи, яка повинна бути використана, також змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів.

Основою, яка повинна бути використана, може бути будь-яка основа, яка сприяє утворенню сполуки (28) при взаємодії сполуки (27) зі сполукою

(A-1) на цій стадії, включаючи, наприклад, гідрид натрію, карбонат цезію, карбонат натрію, карбонат калію, фосфат калію, ацетат калію, трет-бутират калію, триетиламін.

Розчинником реакції, який повинен бути використаний, може бути інертний розчинник, не охарактеризований спеціально, оскільки він не вступає в реакцію. Конкретно, наприклад, це може бути піридин, толуол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, диметилсульфоксид, 1-метил-2-піролідион.

Температура реакції на цій стадії може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, переважно від кімнатної температури до 150°C.

Час реакції на цій стадії може бути звичайно від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 5 годин.

Одержана таким чином сполука (28) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією,

екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 28)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (29) відновленням нітрогрупи в сполуці (28), одержаній на попередній стадії.

Для відновлення на цій стадії застосовний будь-який спосіб, добре відомий фахівцям в цій галузі. Відновлення на цій стадії конкретно передбачає, наприклад, каталітичне відновлення з використанням водню, мурашиної кислоти, форміату амонію, гідразингідрату і паладієвого, платинового, нікелевого каталізатора; відновлення з використанням соляної кислоти, хлориду амонію і заліза, і відновлення з використанням метанолу і хлориду олова.

У випадку, коли використовують каталізатор 10% паладій на вугіллі для відновлення нітрогрупи, кількість каталізатора 10% паладію на вугіллі, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,01 до 10 еквівалентів, переважно від 0,1 до 1 еквівалента.

Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, конкретно не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Як розчинник тут застосовний, наприклад, метанол, етанол, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід.

Температура реакції може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується.

Час реакції може бути звичайно від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 12 годин.

Одержана таким чином сполука (29) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 29)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (30) введенням нітрогрупи в сполуку (29), одержану на попередній стадії.

Нітрування на цій стадії може бути здійснено, після необов'язкового захисту аніліном, яким-небудь способом, описаним в посиланнях [наприклад, *Synthetic Communication*, 2001, Vol. 31, No. 7, pp. 1123-1128], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом.

Коли нітрат калію використовують для нітрування, кількість нітрату калію, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,1 до 100 еквівалентів, переважно від 0,1 до 1 еквівалента.

Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, конкретно не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Як розчинник тут застосовні, наприклад, трифтороцтова кислота, ангідрид трифтороцтової кислоти, соляна кислота, сірчана кислота, азотна кислота.

Температура реакції звичайно може бути від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується.

Час реакції звичайно може бути від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 12 годин.

Одержана таким чином сполука (30) може бути піддана наступній стадії після розділення і очи-

щення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 30)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (31) відновленням сполуки (30), одержаного на попередній стадії, з вказаною вище сполукою (A-1).

Цією стадією може бути здійснена, після необов'язкового захисту аніліном, також, як і на стадії 27, або відповідно до неї або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (31) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 31)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (32) відновленням нітрогрупи в сполуці (31), одержаній на попередній стадії 30.

Реакція на цій стадії може бути здійснена також, як і на стадії 8, або відповідно до неї або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (32) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 32)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (I-2) за винаходом взаємодією сполуки (32), одержаної на попередній стадії, зі сполукою (5).

Реакція на цій стадії може бути здійснена також, як і на стадії 4, або відповідно до неї або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (I-2) може бути виділена і очищена яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією.

(Стадія 33-1)

Ця стадія є процесом одержання конденсованого продукту взаємодією сполуки (32), одержаної на попередній стадії 31, зі сполукою (6).

Реакція на цій стадії може бути здійснена також, як і на стадії 5-1, або відповідно до неї або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержаним таким чином продукт конденсації може бути підданий наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 33-2)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (I-12) циклізацією продукту конденсації, одержаного на попередній стадії 33-1.

Циклізація на цій стадії може бути здійснена також, як і на стадії 5-2, або відповідно до неї або об'єднання її зі звичайним способом.

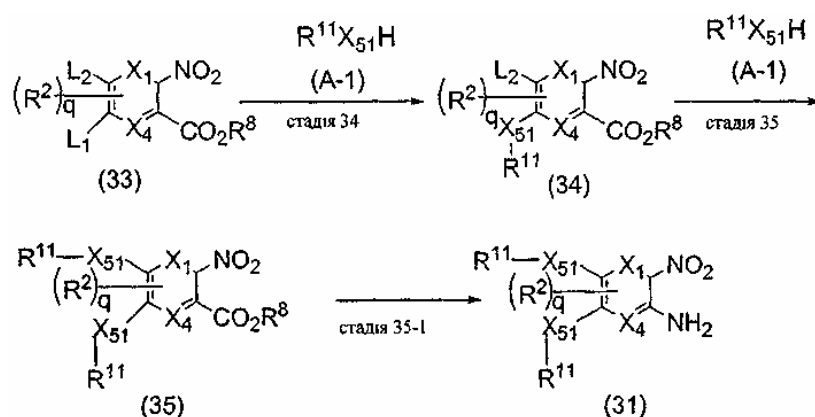
Сполуки (I-11) за винаходом можуть бути також одержані іншим способом, в якому після того, як сполуки (29) і (6) прореагують, в продукт реакції вводять нітрогрупу і в кінці нітрогрупу відновлюють до аміногрупи одночасно з циклізацією сполуки, що одержується, або, якщо бажано, сполуку окремо піддають циклізації, або після циклізації або перед циклізацією сполуку піддають реакції зі сполукою (A).

Амідування сполуки (29) і сполуки (6), нітрування, відновлення нітрогрупи до аміногрупи, реа-

кція зі сполукою (A) і циклізація можуть бути здійснені також, як і на стадії 5-1, стадії 13, стадії 3, стадії 30 і стадіях 5-1, відповідно, або відповідно до них або об'єднання їх зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (I-12) за винаходом може бути розділена і очищена яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією.

Сполуки (I-12) за винаходом можуть бути також одержані із сполуки (31), яку одержують згідно з наступним способом:



(у формулах символи мають вказані вище значення.)

(Стадія 34)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (34) взаємодією сполуки (33) з вказаною вище сполукою (A-1). Реакція на цій стадії може бути проведена також, як і на стадії 27, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (34) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 35)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (35) взаємодією сполуки (34) з вказаною вище сполукою (A-1). Реакція на цій стадії може бути проведена також, як і на стадії 30, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (35) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концен-

труванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

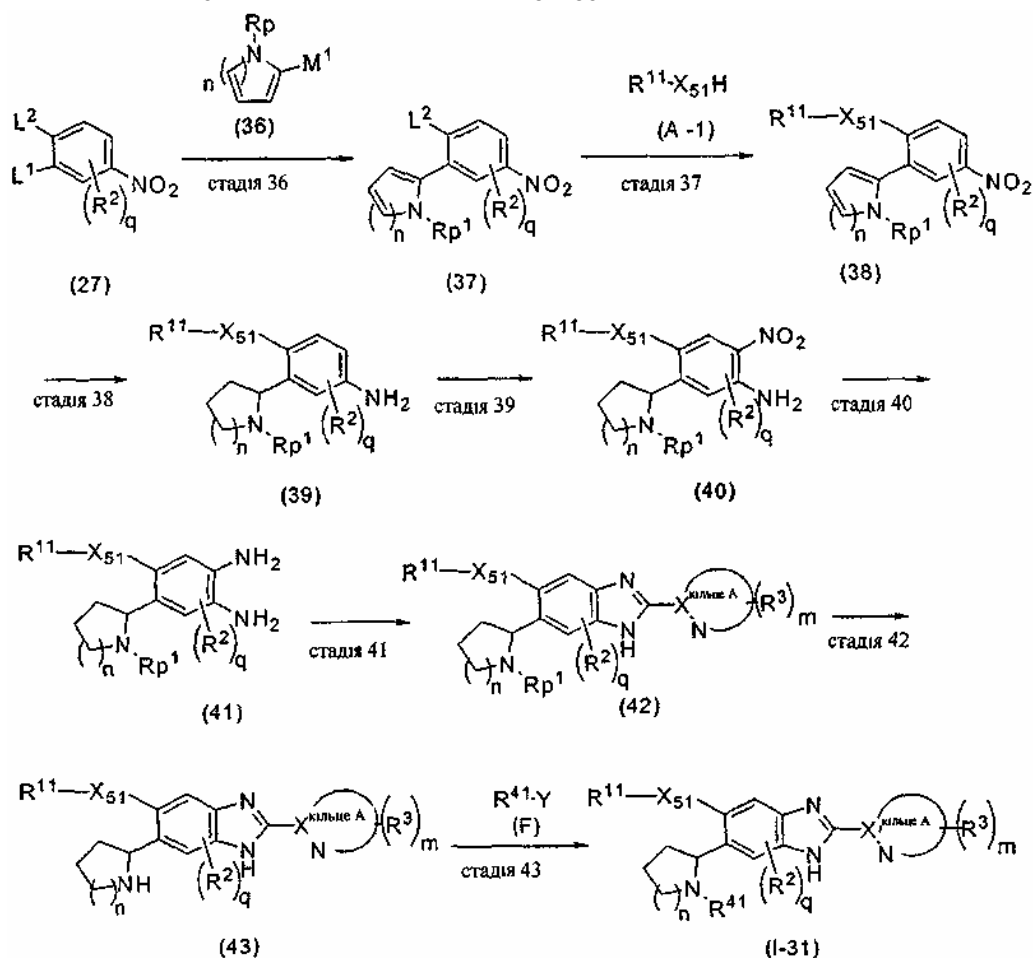
(Стадія 33-1)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (31) перетворенням C(O)OR^8 в сполуці (35), одержаній на попередній стадії, в аміногрупу, наприклад, шляхом так званої реакції перетворення Курціусу. Реакція на цій стадії може бути проведена також, як і на стадії 48, яка буде описана тут далі, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (31) може бути виділена і очищена яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією.

Використовуючи одержану таким чином сполуку (31), відповідно до процесу вказаних вище стадій 31, 32, 33-1 або 33-2 можуть бути одержані сполуки (I-12) за винаходом.

Сполуки (I-31) за винаходом можуть бути також одержані згідно з наступним способом:



(у формулах n означає 1 або 2, Y являє собою відхідну групу, і інші символи мають вказані вище значення.)

(Стадія 36)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (37) взаємодією сполуки (27) зі сполукою (36) у присутності основи і металевого каталізатора.

L^1 і L^2 , більш конкретно, означають, наприклад, галогени, такі як фтор, хлор, бром.

M^1 може бути речовина, яка сприяє утворенню сполуки (37) взаємодією сполуки (27) зі сполукою (36). Конкретно, наприклад, це може бути триалкілово, боронова кислота, боронат. Більш конкретно, сполука (36) включає, наприклад, триметил-(піридин-2-іл)олово або 1-(трет-бутоксикарбоніл)пірол-2-боронову кислоту.

У випадку, коли як сполуку (36) використовують триметил-(піридин-2-іл)олово, наприклад, реакція може бути так званою реакцією Stille.

У випадку, коли як сполуку (36) використовують 1-(трет-бутоксикарбоніл)пірол-2-боронову кислоту, наприклад, реакція може бути так званою реакцією Suzuki.

Кількість сполуки (36), яка повинна бути використана, змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 50 еквівалентів, переважно від 0,2 до 10 еквівалентів на один еквівалент сполуки (27).

Кількість основи, яка повинна бути використана, також змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів.

Основою, яка повинна бути використана, може бути будь-яка основа, сприяюча утворенню сполуки (37) при взаємодії сполуки (27) зі сполукою (36) на цій стадії, включаючи, наприклад, гідрид натрію, карбонат цезію, карбонат натрію, карбонат калію, фосфат калію, ацетат калію, трет-бутират калію, триетиламін.

Кількість металевого каталізатора, яка повинна бути використана, також змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,01 до 10 еквівалентів, переважно від 0,05 до 5 еквівалентів.

Металевим каталізатором, який повинен бути використаний, може бути будь-який, що сприяє утворенню сполуки (37) при взаємодії сполуки (27) зі сполукою (36) на цій стадії, включаючи, наприклад, тетракистрифенілфосфін паладій, дихлорбистрифенілфосфін паладій, дихлор(1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен)паладій.

Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, конкретно не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Як розчинник тут застосовні, наприклад, диметилловий простий ефір етиленгліколю, вода, толуол, тетра-

гідрофуран, N,N-диметилформамід, 1,4-діоксан, бензол, ацетон.

Температура реакції на цій стадії може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, переважно від кімнатної температури до 150°C.

Час реакції на цій стадії може бути звичайно від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 12 годин.

Одержана таким чином сполука (37) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 37)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (38) взаємодією сполуки (37) з вказаною вище сполукою (A-1).

Реакція на цій стадії може бути проведена також, як і на стадії 27, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (38) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 38)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (39) відновленням гетероароматичного кільця і нітрогрупи в сполуці (38) з металевим каталізатором в атмосфері водню і, необов'язково, введенням захисної групи в продукт реакції.

Кількість відновника, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,01 до 10 еквівалентів, переважно від 0,1 до 1 еквівалента.

Відновником, який повинен бути використаний, може бути будь-який, що сприяє утворенню сполуки (39) зі сполуки (38) на цій стадії. Як відновник тут застосовний, наприклад, 10% паладій на вугіллі або платинова чернь.

Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, конкретно не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Як розчинник тут застосовний, наприклад, метанол, етанол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, етилацетат.

Температура реакції на цій стадії може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, переважно від кімнатної температури до 150°C.

Час реакції на цій стадії може бути звичайно від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 12 годин.

Тиск реакції на цій стадії може бути звичайно від нормального тиску до 100 атмосфер, переважно від нормального тиску до 20 атмосфер.

Одержана таким чином сполука (39) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 39)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (40) введенням нітрогрупи в сполуку (39). Реакція на цій стадії може бути проведена також, як і на стадії 29, або відповідно до неї, або об'єднання його зі звичайним способом. Якщо бажано, Rp^1 може бути перетворений.

Одержана таким чином сполука (40) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 40)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (41) відновленням нітрогрупи в сполуці (40). Реакція на цій стадії може бути проведена також, як і на стадії 31, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (41) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 41)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (42) при взаємодії сполуки (41) з вказаною вище сполукою (5) або при взаємодії сполуки (41) з вказаною вище сполукою (6) з подальшою циклізацією одержаного продукту.

Взаємодія сполуки (41) зі сполукою (5) може бути проведена також, як і на стадії 32, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Взаємодія сполуки (41) зі сполукою (6) може бути проведена також, як і на стадіях 33-1 і 33-2, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (42) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 42)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (43) видаленням аміно-захисної групи Rp^1 в одержаній сполуці (42).

Видалення захисної групи Rp^1 може бути здійснене як в способі, описаному в посиланнях [наприклад, Protective Groups in Organic Synthesis, by T.W. Green, 2nd Ed., John Wiley & Sons, 1991], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (43) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 43)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (I-3) за винаходом при взаємодії сполуки (43) зі сполукою (F). Введення аміно-захисної групи R^4 на цій стадії може бути здійснене подібно тому, як в способі, описаному в посиланнях [наприклад, *Protective Groups in Organic Synthesis*, by T.W. Green, 2nd Ed., John Wiley & Sons, 1991], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом.

Більш конкретно, R^4 означає алкіл, алкіламід, карбамоїл, алкілкарбамоїл, алкіл карбамат.

Сполука (F) включає конкретно, наприклад, оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид, пропіонову кислоту, хлороцтову кислоту, етилакрилат, метансульфонілхлорид, бензилхлорид.

Кількість сполуки (F), яка повинна бути використана, залежить від типу сполуки і розчинника, що використовується, і інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів на один еквівалент сполуки (43).

Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, конкретно не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Як він, наприклад, тут застосовні дихлорметан, хлороформ, тетрагідрофуран, ацетонітрил, диметилформамід, бензол, ацетон, етанол, 2-пропанол.

Температура реакції на цій стадії може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, переважно від кімнатної температури до 150°C .

Час реакції на цій стадії може бути звичайно від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 12 годин.

Сполука (I-31) за винаходом може бути також одержана іншим способом, в якому після взаємодії сполук (39) і (6) в одержаний продукт вводять нітрогрупу і в кінці нітрогрупу відновлюють до аміногрупи одночасно з циклізацією сполуки, що одержується, або, якщо бажано, сполуку окремо піддають циклізації.

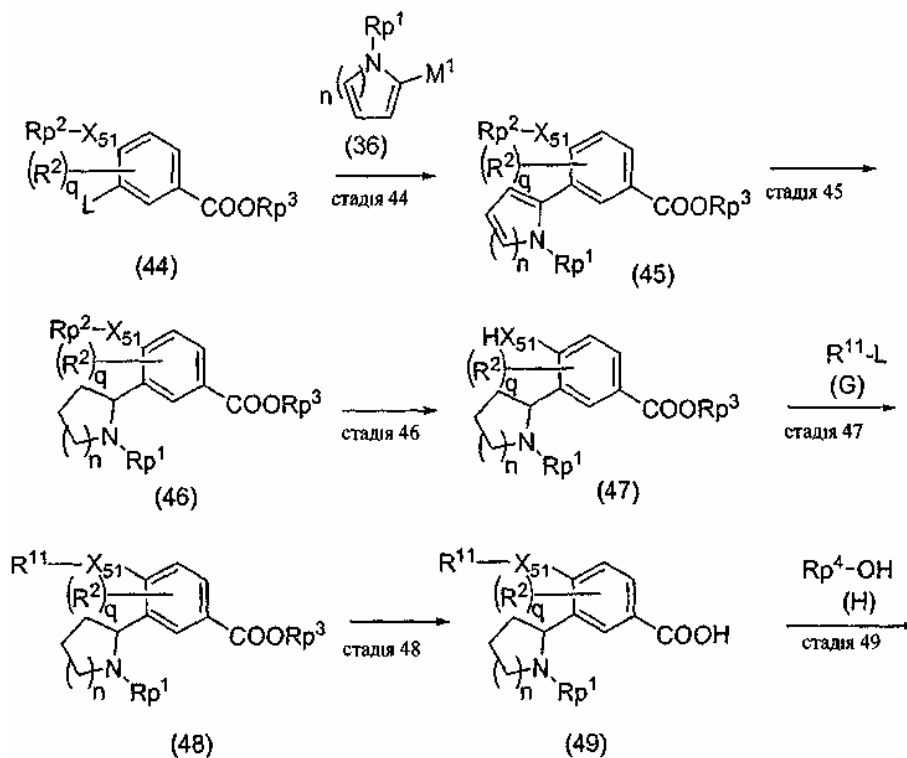
Амідування сполуки (39) і сполуки (6), нітрування, відновлення нітрогрупи до аміногрупи і циклізація можуть бути здійснені також, як і на стадії 5-1, стадії 13, стадії 3 і стадіях 5-1, відповідно, або відповідно до них або об'єднання їх зі звичайним способом.

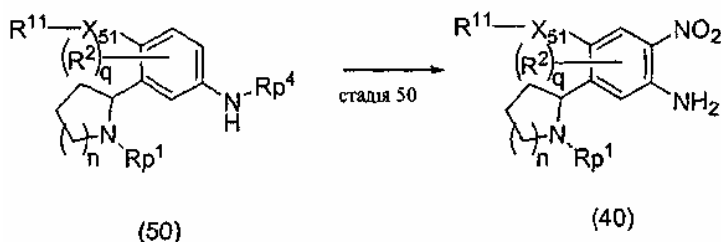
Одержана таким чином сполука (I-31) за винаходом може бути розділена і очищена яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією.

У випадку, коли аміно-захисна група Rp^1 в сполуці (42) відповідає бажаній R^4 , тоді подальші стадії 42 і 43 не є необхідними, тобто, сполука (42) може бути безпосередньо сполукою за винаходом.

У випадку, коли сполука (43) є бажаною сполукою, тоді стадія 43 не є необхідною, тобто, сполука (43) може бути безпосередньо сполукою за винаходом.

Сполуки (I-31) за винаходом можуть бути також одержані згідно з наступним способом:





(у формулах Rp^2 , Rp^3 і Rp^4 , кожний, являють собою захисну групу, L являє собою відхідну групу, і інші символи мають вказані вище значення).

(Стадія 44)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (45) при взаємодії сполуки (44) з вказаною вище сполукою (36). Rp^2 являє собою X_{51} -захисну групу, конкретно включаючи, наприклад, такі як метоксиметил, метил, бензил, 4-метокси-бензил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, 2-(триметилсиліл)етил, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилкарбоніл. Rp^3 являє собою карбоксил-захисну групу, конкретно включаючи, наприклад, такі як метил, етил, трет-бутил, бензил, 4-метокси-бензил, 2-(триметилсиліл)етил, трет-бутилдиметилсиліл. Rp^4 являє собою інертну алкіл-групу, конкретно включаючи, наприклад, метил, етил, трет-бутил, бензил, 4-метокси-бензил, 2-(триметилсиліл)етил. Взаємодія на цій стадії може бути проведена також, як і на стадії 36, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом. Одержана таким чином сполука (45) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 45)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (46) відновленням гетероароматичного кільця в сполуці (45), одержаній на попередній стадії, з металевим каталізатором в атмосфері водню.

Кількість відновника, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,01 до 10 еквівалентів, переважно від 0,05 до 1 еквівалента.

Відновником, який повинен бути використаний, може бути будь-який, що сприяє утворенню сполуки (46) зі сполуки (45) на цій стадії. Як відновник тут застосовний, наприклад, 10% паладій на вугіллі або платинова чернь.

Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, конкретно не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Як розчинник тут застосовний, наприклад, метанол, етанол, тетрагідрофуран, N,N -диметилформамід, 1,4-діоксан, етилацетат.

Температура реакції на цій стадії може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, переважно від кімнатної температури до 150°C .

Час реакції на цій стадії може бути звичайно від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 12 годин.

Тиск реакції на цій стадії може бути звичайно від нормального тиску до 100 атмосфер, переважно від нормального тиску до 20 атмосфер.

Одержана таким чином сполука (46) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 46)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (47) видаленням захисної групи Rp^2 в сполуці (46). Видалення захисної групи на цій стадії може бути здійснене способом, описаним в посиланнях [наприклад, *Protective Groups in Organic Synthesis*, by T.W. Green, 2nd Ed., John Wiley & Sons, 1991], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом. Коли Rp^2 являє собою метоксиметил, тоді видалення захисної групи може бути здійснене, наприклад, за допомогою трифтороцтової кислоти.

У випадку, коли використовують трифтороцтову кислоту для видалення Rp^1 , тоді кількість каталізатора, яка повинна бути використана, звичайно може бути від 0,01 до 1000 еквівалентів, переважно від 0,1 до 10 еквівалентів.

Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, конкретно не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Як розчинник тут застосовний, наприклад, хлороформ.

Температура реакції може бути звичайно від кімнатної температури до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, переважно від кімнатної температури до 100°C .

Час реакції може бути звичайно від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 12 годин.

Одержана таким чином сполука (47) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення. Якщо бажано, Rp^1 може бути перетворений.

(Стадія 47)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (48) взаємодією сполуки (47) зі сполукою (G). L являє собою відхідну групу і може бути такою ж, як вказані вище L^1 і L^2 . Сполука (G) конкретно включає, наприклад, бензил-бромід, 4-фтор-бензонітрил, 4-фтор-бензальдегід. Реакція на цій стадії може бути проведена також, як і на стадії 27, або відповідно до неї або об'єднання її зі звичайним способом. Одержана таким чином сполука (48) може бути

піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 48)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (49) видаленням карбоксил-захисної групи Rp^3 в сполуці (48). Карбоксил-захисною групою в сполуці (48) може бути будь-яка, здатна діяти як захисна група для карбоксилу на попередніх стадіях 44-47 і що легко видаляється на стадії 48. Наприклад, вона включає лінійний або розгалужений нижчий алкіл, такий як метил, етил, трет-бутил; нижчий галогеналкіл, такий як 2-йодметил, 2,2,2-трихлоретил; нижчий алкеніл, такий як аліл, 2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, і аралкіл, такий як бензил, п-метоксibenзил.

Введення і видалення карбоксил-захисної групи Rp^3 може бути здійснене будь-яким способом, описаним в посиланнях [наприклад, *Protective Groups in Organic Synthesis*, by T.W. Green, 2nd Ed., John Wiley & Sons, 1991], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом.

Одержана таким чином сполука (49) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення. Якщо бажано, Rp^1 може бути перетворений.

(Стадія 49)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (50) при взаємодії сполуки (49) зі сполукою (Н), і, наприклад, це так звана реакція перетворення Курціусу. Використовуючи сполуку азиду фосфорної кислоти і спиртову сполуку (17-1) у присутності основи, реакція може бути здійснена будь-яким способом, описаним в посиланнях [наприклад, *Tetrahedron*, Vol. 31, 1974, pp. 2151-2157], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом.

Кількість спиртової сполуки спирту (Н), яка повинна бути використана, змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів на один еквівалент сполуки (49).

Кількість основи, яка повинна бути використана, змінюється в залежності від типу сполуки і розчинника, що використовується, і від інших умов реакції, але звичайно може бути від 0,1 до 20 еквівалентів, переважно від 0,5 до 5 еквівалентів.

Сполука азиду фосфорної кислоти може бути будь-якою, що сприяє утворенню сполуки (50) при взаємодії сполуки (49) зі сполукою (Н) на цій стадії. Наприклад, це може бути азид діетилфосфорної кислоти, азид дифенілфосфорної кислоти.

Основою, яка повинна бути використана, може бути будь-яка основа, яка сприяє утворенню сполуки (50) при взаємодії сполуки (49) зі сполукою (Н) на цій стадії. Наприклад, це може бути гідрид натрію, карбонат цезію, карбонат натрію, карбонат

калію, фосфат калію, ацетат калію, трет-бутоксид калію, триетиламін.

Розчинник реакції, який повинен бути використаний на цій стадії, конкретно не охарактеризований, оскільки він не вступає в реакцію. Наприклад, це може бути толуол, тетрагідрофуран, метиленхлорид, хлороформ, 1,4-діоксан, бензол.

Температура реакції на цій стадії може бути звичайно від 0°C до температури кипіння розчинника реакції, що використовується, переважно від кімнатної температури до 150°C.

Час реакції на цій стадії може бути звичайно від 0,1 до 72 годин, переважно від 0,5 до 12 годин.

Одержана таким чином сполука (50) може бути піддана наступній стадії після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією або без розділення і очищення.

(Стадія 50)

Ця стадія є процесом одержання сполуки (40) введенням нітрогрупи в сполуку (50). Реакція на цій стадії може бути проведена також, як і на стадії 29, або відповідно до неї, або об'єднання її зі звичайним способом.

Без розділення і очищення або після розділення і очищення яким-небудь відомим способом розділення і очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, кристалізацією, екстракцією розчинником, повторним осадженням, хроматографією, одержаним таким чином сполуки (40) може бути перероблено відповідно до вказаних вище стадій 40-43 для одержання тим самим сполуки (I-3) за винаходом.

Сполуки (I-31) за винаходом можуть бути також одержані іншим способом, в якому після того, як Rp^4 видаляють зі сполуки (50) з утворенням похідного аніліну і потім похідне аніліну піддають взаємодії зі сполукою (6), в продукт реакції вводять нітрогрупу і відновлюють останню до аміногрупи одночасно з циклізацією сполуки, що одержується, або, якщо бажано, сполуку окремо піддають циклізації.

Амідування сполуки (50) і сполуки (6), нітрування, відновлення нітрогрупи до аміногрупи і циклізація можуть бути здійснені також, як і на стадії 5-1, стадії 13, стадії 3 і стадіях 5-1, відповідно, або відповідно до них або об'єднання їх зі звичайним способом. Видалення Rp^4 може бути здійснене таким же способом, як вказаний вище спосіб [Protective Groups in Organic Synthesis, by T.W. Green, 2nd Ed., John Wiley & Sons, 1991], або відповідно до нього, або об'єднання його зі звичайним способом.

Нові 2-гетероарил-заміщені похідні бензімідазолу за винаходом можуть бути у формі їх фармацевтично прийнятних солей. Солі можуть бути одержані будь-яким традиційним способом із сполук (I-0) за винаходом і зі сполук вказаних формул (I-1), (I-11), (I-12), (I-2), (I-11-0), (I-31) і (I-4), всі вони входять в число сполук (I-0).

Конкретно, коли сполуки (I-0), (I-1), (I-11), (I-12), (I-2), (I-11-0), (I-31) і (I-4) мають групу основного характеру, одержану, наприклад, з аміногрупи або піридилгрупи, в молекулі, тоді сполуки можуть

бути оброблені кислотою з тим, щоб перетворити їх у відповідні фармацевтично прийнятні солі.

Адитивні солі з кислотами включають, наприклад, гідрогалогеніди, такі як гідрохлориди, гідрофториди, гідроброміди, гідройодиди; солі з неорганічними кислотами, такі як нітрат, перхлорати, сульфати, фосфати, карбонати; нижчі алкілсульфонати, такі як метансульфонати, трифторметансульфонати, етансульфонати; арилсульфонати, такі як бензолсульфонати, п-толуолсульфонати; солі з органічними кислотами, такі як fumarати, сукцинати, цитрати, тартрати, оксалати, малеати; інші адитивні солі з органічними кислотами, з амінокислотами, такі як глутамати, аспартати. Коли сполуки за винаходом мають кислотну групу в молекулі, наприклад, коли вони мають карбоксильну групу, тоді сполуки можуть бути оброблені основою з тим, щоб перетворити їх у відповідні фармацевтично прийнятні солі. Адитивні солі з основами включають, наприклад, солі лужних металів з натрієм або калієм; солі лужноземельних металів з кальцієм або магнієм; солі амонію; адитивні солі з органічними основами з гуанідином, триетиламіном, дициклогексиламіном і т.п. В доповнення, сполуки за винаходом можуть бути також в якій-небудь іншій формі гідратів або сольватів їх вільних сполук або їх солей.

При виробництві лікарських засобів для профілактики і лікування діабету типу II або пов'язаних з ним хвороб або симптомів сполуки формули (I) за винаходом можуть бути об'єднані з речовинами, що мають функцію носія.

Доза сполук формули (I) за винаходом для профілактики або лікування хвороб природно змінюється в залежності від особливості симптомів, у вимагаючого лікування пацієнта, конкретної сполуки, вибраної для цього, і шляху введення.

В доповнення, доза також змінюється в залежності від віку, маси тіла і чутливості пацієнтів. Як правило, добова доза для одноразового або багаторазового введення може бути від близько 0,001мг/кг маси тіла до близько 100мг/кг маси тіла, переважно від близько 0,01мг/кг маси тіла до близько 500мг/кг маси тіла, ще більш переважно від близько 0,1мг/кг маси тіла до близько 10мг/кг маси тіла. Можливі випадки, коли може бути необхідно введення дози більш високого діапазону.

Приклад відповідної дози для перорального введення описаний нижче. Добова доза для одноразового або від двох- до чотирьохразового введення може бути щонайменше від близько 0,01мг до саме більше 2,0мг. Переважно, частота введення на добу один або два рази на добу, і добова доза дорівнює від близько 1,0мг до близько 200мг. Більш переважно, добова доза дорівнює від близько 10мг до близько 100мг для введення один раз на добу.

Для внутрішньовенного введення або перорального введення типова доза сполуки (I) може бути від близько 0,001мг/кг маси тіла на добу до близько 100мг/кг маси тіла на добу (переважно від близько 0,01мг/кг маси тіла на добу до близько 10мг/кг маси тіла на добу), більш переважно від близько 0,1мг/кг маси тіла на добу до близько 10мг/кг маси тіла на добу.

Як згадувалось тут вище, фармацевтичний склад за винаходом містить сполуку формули (I) і фармацевтично прийнятний носій. Термін "склад" означає, що він містить не тільки продукт, одержаний безпосереднім або не безпосереднім об'єднанням, гібридизацією або агрегуванням двох або більш яких-небудь інгредієнтів, продукт, одержаний в результаті дисоціації одного або декількох інгредієнтів, або сполуку, одержану внаслідок реакції або взаємодії різних типів інгредієнтів, але також активний і неактивний інгредієнт, що складає носій (фармацевтично прийнятний носій).

Поєднання з фармацевтично прийнятим носієм, склад за винаходом переважно містить сполуку формули (I) в кількості, ефективній для лікування і профілактики діабету типу II і для затримки початку хвороби.

Для введення ефективної дози сполуки за винаходом ссавцям, особливо людям, застосовним є будь-який прийнятний шлях введення. Наприклад, шляхом може бути пероральне введення, ректальне введення, місцеве введення, внутрішньовенне введення, офтальмічне введення, введення через легені або назальне введення. Прикладами форм для введення є таблетки, пілюлі, порошки, суспензії, розчини, капсули, креми, аерозолі. Переважні таблетки для перорального введення.

При приготуванні складів для перорального введення застосовне яке-небудь традиційне фармацевтичне середовище. Її прикладами є вода, гліколь, масляний спирт, ароматизуючі домішки, консерванти, барвники. При приготуванні рідких складів для перорального введення, наприклад, згадані суспензії, еліксири і розчини. Їх носіями є, наприклад, крохмаль, цукор, мікрокристалічна целюлоза, розріджувач, промотор гранулювання, змазка, зв'язувальне, дезинтегруючий агент. При приготуванні твердих складів для перорального введення, наприклад, згадані порошки, капсули і таблетки. Головним чином, переважні такі тверді склади для перорального введення.

У зв'язку з легкістю їх введення таблетки і капсули є найбільш зручними формами для перорального введення. Якщо бажано, таблетки можуть бути покриті згідно з стандартними технологіями водним і неводним покриттям.

У доповнення до вказаних традиційних шляхів їх введення сполуки формули (I) можуть бути також введені з системами з регульованим вивільненням і/або з системами з регульованою доставкою, наприклад, як патентах США 3845770, 3916899, 3563809, 3598123, 3630200 і 4008719.

Фармацевтичний склад за винаходом, прийнятний для перорального введення, включає капсули, облатки і таблетки, які містять заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта у формі його порошку або гранул або у вигляді розчинних у воді рідин, нерозчинних у воді рідин, емульсій типу масло у воді або емульсій типу вода в маслі. Такі склади можуть бути приготовані будь-якими фармацевтичними методами, і всі методи включають процес об'єднання активного інгредієнта з носієм з одного або декількох необхідних інгредієнтів.

Як правило, активний інгредієнт рівномірно і повністю змішують з рідким носієм або добре роздробленим твердим носієм або з обома і потім,

якщо бажано, продукту додають відповідні форми, щоб одержати склад. Наприклад, таблетки одержують пресуванням і формуванням, необов'язково нарівні з одним або декількома додатковими компонентами. За допомогою відповідної машини пресовані таблетки можуть бути одержані змішуванням активного інгредієнта, необов'язково, зі зв'язувальним, змазкою, інертним носієм, поверхнево-активною речовиною або диспергатором і пресуванням одержаної суміші будь-яким бажаним чином в порошок або гранули.

Формовані таблетки одержують формуванням суміші порошкоподібної вологої сполуки та інертного рідкого розріджувача за допомогою відповідної машини.

Переважаю, кожна таблетка містить від близько 1мг до 1г активного інгредієнта, і облатки і капсули, кожна, містять від близько 1мг до 500мг активного інгредієнта.

Приклади форм для введення сполук формули (I) для фармацевтичного застосування є наступними:

Таблиця 1

Суспензія для ін'єкції (I.M.)

	мг/мл
сполука формули (I)	10
метилцелюлоза	5,0
Tween 80	0,5
бензиловий спирт	9,0
хлорид бензалконію	1,0

воду для ін'єкцій додають до 1,0мл

Таблиця 2

Таблетки

	мг/таблетка
сполука формули (I)	25
метилцелюлоза	415
Tween 80	14,0
бензиловий спирт	43,5
стеарат магнію	2,5

всього 500мг

Таблиця 3

Капсули

	мг/капсула
сполука формули (I)	25
порошок лактози	573,5
стеарат магнію	1,5

всього 600мг

Таблиця 4

Аерозоль

	на один контейнер
сполука формули (I)	24мг
лецитин, NF Liq. Cone.	1,2мг
трихлорфторметан, NF	4,025г
дихлордифторметан, NF	12,15г

Сполуки формули (I) можуть бути використані в поєднанні з іншими лікарськими засобами, застосовними не тільки при хворобах і симптомах, пов'язаних з діабетом типу II, але також для лікування/профілактики/затримки початку діабету типу II. Додаткові лікарські засоби можуть бути введені будь-яким шляхом введення і в дозі, що звичайно використовується в медицині, одночасно зі сполукою формули (I) або окремо.

У випадку, коли сполуку формули (I) використовують нарівні з одним або декількома іншими лікарськими засобами, тоді переважний фармацевтичний склад, що містить сполуку формули (I) і додаткові лікарські засоби. Відповідно, фармацевтичний склад за винаходом може містити не тільки сполуку формули (I), але також один або декілька таких активних інгредієнтів. Приклади активних інгредієнтів, які можуть бути об'єднані зі сполуками формули (I), названі нижчими, які, однак, не є обмежувальними. Вони можуть бути введені окремо або можуть бути введені одночасно як такі, що містяться в одному і тому ж фармацевтичному складі.

(а) біс-гуаніди (напр, буформін, метоформін, фенформін),

(б) агоністи PPAR (напр, триглітазон, піоглітазон, носиглітазон),

(с) інсулін,

(д) соматостатин,

(е) інгібітори α -глюкозидази (напр. боплібоза, міглітол, акарбоза),

(ф) промотори секреції інсуліну (напр. ацетогексамід, калбутамід, хлорпропамід, лгібомлід, глікразид, глімерпід, гліпідид, гліхідин, глізоксепід, глібурид, глігексамід, гліпінамід, фенбутамід, тразамід, толбутамід, толцикламід, натеглілід, репаглілід) і

(г) інгібітори DPP-IV (дипептидил-пептидази IV).

Масове відношення сполуки формули (I) до другого активного інгредієнта може змінюватись в широких межах і залежить від ефективної кількості окремих активних інгредієнтів. Відповідно, наприклад, коли сполуку формули (I) об'єднують з агоністом PPAR, тоді масове відношення сполуки формули (I) до агоністу PPAR може бути звичайно від близько 1000/1 до 1/1000, переважно від близько 200/1 до 1/200. Поєднання сполуки формули (I) та іншого активного інгредієнта може знаходитись в широких межах.

Ефективність активування глюकोкінази сполуками формули (I) за винаходом і спосіб її випробування описані нижче.

Чудова активуюча глюкокіназу дія сполук формули (I) може бути визначена способом, описа-

ним в посиланнях [наприклад, Diabetes, Vol. 45, pp. 1671-1677, 1996], або відповідно до нього.

Активність глюкокінази не може бути визначена безпосереднім вимірюванням глюкоза-6-фосфату, але може бути виміряна за рівнем вмісту Thio-NADH, який утворюється, коли фермент-репортер, а саме дегідрогеназа глюкоза-6-фосфату, виробляє фосфоглюконолактон з глюкоза-6-фосфату, і на основі його вмісту може бути визначена міра активності глюкокінази випробуваної сполуки.

У цьому аналізі була використана рекомбінантна GK печінки людини, яка була експресована E. coli як FLAG злитий білок і очищена гелем ANTIFLAG M2 AFFINITY GEL (Sigma).

Використовуючи 96-ямковий планшет, аналіз проводили при 30°C. 69 мкл буфера для аналізу (25мМ буфера Hepes/pH=7,2, 2мМ MgCl₂, 1мМ ATP, 0,5мМ TNAD, 1мМ дитіотреїтолу) вміщували на планшет і додавали до нього 1мкл розчину в DMSO сполуки або одного DMSO як контроль. Потім додавали 20мкл суміші ферменту (FLAG-GK, 20од./мл G6PDH), охолодженої в льоді, і до цього додавали 10мкл субстрату, 25мМ глюкози та ініціювали реакцію (кінцева концентрація глюкози 25мМ).

Після початку реакції вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 405нм протягом 10 хвилин з інтервалами 30 секунд і її збільшення за перші 5 хвилин використали для оцінки сполуки, що тестується. FLAG-GK додавали так, щоб збільшення оптичної щільності після 5 хвилин у присутності 1% DMSO було від 0,05 до 1,0.

Рівень OD контролю DMSO приймали за 100% і рівень OD випробуваної сполуки визначали при різних концентраціях. З рівня OD при кожній концентрації розраховували на комп'ютері Emax (%) і EC50 (мкМ) і використали як показник ефективності GK-активування сполукою.

Ефективність GK-активування сполуками за винаходом вимірювали згідно зі способом, вказаним вище, і результати представлені в таблиці 5 нижче.

Таблиця 5

(Ефективність
GK-активування сполуками за винаходом)

Сполука №	Emax (%)	EC50 (мкМ)
Приклад 67	832	1,4
Приклад 26	768	2,3
Приклад 122	664	1,9

Як показано в таблиці 5 вище, сполуки за винаходом мають чудову ефективність GK-активування, показану Emax і EC50.

Приклади

Винахід описаний більш конкретно з посиланням на наступні приклади, якими, однак, винахід взагалі не повинен обмежуватися.

Приклад приготування 1:

10 частин сполуки прикладу приготування 1, 15 частин непилячого оксиду магнію і 75 частин лактози однорідно змішують, щоб одержати порошкоподібний препарат або частинки розміром

найбільше 350мкм. Препарат інкапсулюють, щоб одержати капсули.

Приклад приготування 2:

45 частин сполуки прикладу приготування 1, 15 частин крохмалю, 16 частин лактози, 21 частину кристалічної целюлози, 3 частини полівінілового спирту і 30 частин дистильованої води однорідно змішують, потім подрібнюють, гранулюють і сушать і потім просівають, щоб одержати гранули, що мають розміри від 1410 до 177мкм в діаметрі.

Приклад приготування 3:

Гранули одержують таким же способом, як у прикладі приготування 2. 3 частини стеарату кальцію додають до 96 частин гранул і формують під тиском, щоб одержати таблетки, що мають діаметр 10мм.

Приклад приготування 4:

10 частин кристалічної целюлози і 3 частини стеарату кальцію додають до 90 частин гранул, одержаних згідно зі способом прикладу приготування 2, і формують під тиском, щоб одержати таблетки, які мають діаметр 8мм. Їх покривають суспензією суміші жельованого сиропу і осадженого карбонату кальцію, щоб одержати покриті цукром таблетки.

Далі винахід описаний більш конкретно з посиланням на приклади приготування, приклади одержання і порівняльні приклади, якими, однак, винахід взагалі не повинен обмежуватися.

У тонкошаровій хроматографії у прикладах силікагель 60F₂₄₅ (Merck) використали для пластини і УФ детектор використали для виявлення. Як силікагель для колонки використали Wakogel™ C-300 (Wako Pure Chemical) і як силікагель для колонки з оберненою фазою використали LC-SORB™ SP-B-ODS (Chemco) або YMC-GEL™ ODS-AQ 120-S50 (Yamamura Chemical Laboratory).

Значення аббревіатур в наступних прикладах показані нижче.

i-Bu: ізобутил

n-Bu: н-бутил

t-Bu: трет-бутил

Me: метил

Et: етил

Ph: феніл

i-Pr: ізопропіл

n-Pr: н-пропіл

CDCl₃: важкий хлороформ

CD₃OD: важкий метанол

DMSO-d₆: важкий диметилсульфоксид

Значення аббревіатур в наступних спектрах ядерного магнітного резонансу показані нижче.

s: синглет

d: дублет

dd: подвійний дублет

t: триплет

m: мультиплет

br: широкий

q: квартет

J: константа взаємодії

Hz: Герц

Приклад 1:

2-піридин-2-іл-5,6-біс(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 3-(2-фтор-4-нітрофенокси)піридину:

2,09г 3-гідроксипіридину і 5,52г карбонату калію додають до розчину в диметилформаміді (20мл) 3,18г 3,4-дифторнітробензолу і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 1 години. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі, і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 2) Одержання 5-фтор-2-нітро-4-(піридин-3-ілокси)-феніламіну:

1,0г каталізатора 20% гідроксиду паладію на вугіллі додають до розчину в метанолі (30мл) 4,72г 3-(2-фтор-4-нітро-феноксипіридину і реакційну рідину перемішують в атмосфері водню протягом 5 годин. Каталізатор видаляють фільтруванням і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 1,88г нітрату калію додають до розчину в трифтороцтовій кислоті (40мл) одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок розбавляють етилацетатом, промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі і потім сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=4/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 3) Одержання 4,5-біс(піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну:

285мг 3-гідроксипіридину і 829мг карбонату калію додають до розчину в диметилформаміді (8мл) 680мг 3-(2-фтор-4-нітро-феноксипіридину і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 2 годин. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі і потім сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1 до етилацетату), одержуючи сирий продукт. 500мг каталізатора нікелю Ренея з розвиненою поверхнею додають до розчину в етанолі (10мл) одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують в атмосфері водню протягом 2 годин. Каталізатор видаляють фільтруванням і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 4) Одержання 2-піридин-2-іл-5,6-біс(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу

0,01мл піридин-2-карбоксальдегіду додають до розчину в нітробензолі (0,3мл) 30мг 4,5-біс(піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну при 120°C і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш очищають рідинною хроматографією зі зверненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції випаровують при зниженому тиску і очищають її, розділяючи

тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=20/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,10-7,40 (4H, м), 7,28 (1H, с), 7,38 (1H, дд, J=1,2Гц, 4,8Гц, 7,6Гц), 7,62 (1H, с), 7,87 (1H, тд, J=7,6Гц, 1,2Гц), 8,12-8,40 (4H, м), 8,38 (1H, д, J=7, Гц), 8,63 (1H, д, J=4,8Гц), 10,8 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 382 [M+H]

Приклад 2:

5-(2-гідроксиметил-феноксипіридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 1 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням

5-фтор-2-нітро-4-(піридин-3-ілокси)феніламіну, одержаного у прикладі 1 (стадія 2), і 2-гідроксиметил-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 4,45 (2H, с), 6,76 (1H, д, J=8,0Гц), 7,04 (1H, т, J=6,8Гц), 7,08-7,30 (5H, м), 7,30-7,43 (2H, м), 7,86 (1H, тд, J=8,0Гц, 2,4Гц), 8,18-8,32 (1H, м), 8,22 (1H, с), 7,36 (1H, д, J=7,6Гц), 8,62 (1H, д, J=8,4Гц), 10,54 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 411 [M+H]

Приклад 3:

5-(2-(1-гідрокси-етил)феноксипіридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 2 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-(1-гідрокси-етил)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,25-1,34 (6H, м), 4,80-4,96 (1H, м), 7,76 (1H, дд, J=4,4Гц, 8,0Гц), 7,02-7,34 (6H, м), 7,38 (1H, т, J=6,4Гц), 7,42-7,60 (1H, м), 7,87 (1H, тд, J=7,6Гц, 1,6Гц), 8,20-8,34 (2H, м), 8,39 (1H, д, J=7,6Гц), 8,60-8,64 (1H, м), 10,72 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 425 [M+H]

Приклад 4:

5-(2-ацетил-феноксипіридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 2 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-ацетил-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,22-2,50 (3H, м), 6,81 (1H, д, J=8,4Гц), 7,00-7,45 (4H, м), 7,45-7,95 (5H, м), 8,20-8,35 (2H, м), 8,37 (1H, д, J=7,6Гц), 8,60-8,70 (1H, м), 10,49 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 423 [M+H]

Приклад 5:

5-(2-ціано-феноксипіридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 2 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-гідрокси-бензонітрилу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,80 (1H, т, J=8,0Гц), 7,06 (1H, т, J=7,6Гц), 7,25-7,35 (2H, м), 7,35-7,747 (1H, м), 7,56 (1H, д, J=7,6Гц), 7,58-7,70 (1H, м), 7,87 (1H, т, J=7,6Гц), 8,12-8,25 (1H, м), 8,31 (1H,

ушир.с), 8,38 (1H, д, J=8,0Гц), 8,58-8,68 (1H, м), 10,80-11,08 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 406 [M+H]

Приклад 6:

5-(3-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 2 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-гідрокси-бензонітрилу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,02-7,08 (2H, м), 7,14 (1H, д, J=7,5Гц), 7,20 (1H, дд, J=4,4Гц, 7,5Гц), 7,28-7,36 (3H, м), 7,39 (1H, т, J=5,9Гц), 7,42-7,52 (1H, м), 7,88 (1H, дт, J=1,6Гц, 7,9 Гц), 8,22 (1H, д, J=3,6Гц), 8,30 (1H, д, J=3,6Гц), 8,39 (1H, д, J=7,9Гц), 8,62 (1H, д, J=5,9Гц)

ESI-MS (m/e): 406 [M+H]

Приклад 7:

5-(4-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 2 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-гідрокси-бензонітрилу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,84 (2H, д, J=7,0Гц), 7,04-7,12 (1H, м), 7,12-7,26 (1H, м), 7,26-7,43 (1H, м), 7,30-7,43 (1H, м), 7,51 (2H, д, J=7,0Гц), 7,44-7,76 (1H, м), 7,78-7,90 (1H, м), 8,12-8,21 (1H, м), 8,21-8,30 (1H, м), 8,30-8,40 (1H, м), 8,43-8,65 (1H, м), 10,88 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 406 [M+H]

Приклад 8:

5-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 2 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням диметиламід 4-гідрокси-бензойної кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,00 (3H, ушир.с), 3,08 (3H, ушир.с), 6,83 (1H, д, J=8,8Гц), 6,86 (1H, д, J=8,8Гц), 7,18-7,23 (2H, м), 7,26-7,36 (3H, м), 7,38-7,42 (1H, м), 7,61 (1H, д, J=2,5Гц), 7,89 (1H, дд, J=7,7, 7,7Гц), 8,19-8,38 (2H, м), 8,36 (1H, д, J=7,7Гц), 8,63 (1H, д, J=4,8Гц)

ESI-MS (m/e): 452 [M+H]

Приклад 9:

5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 2 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-метансульфоніл-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,40 (3H, с), 6,96 (2H, д, J=8,8Гц), 7,10-7,16 (1H, м), 7,17-7,25 (1H, м), 7,32 (1/2H, с), 7,38 (1/2H, с), 7,39-7,43 (1H, м), 7,65 (1/2H, с), 7,70 (1/2H, с), 7,83 (2H, дд, J=8,8, 3-1Гц); 7,90 (1H, ддд, J=7,8, 7,8, 1,7Гц), 8,23 (1H, ушир.с), 8,32 (1H, ушир.с), 8,39 (1H, д, J=7,8Гц), 8,65 (1H, д, J=4,7Гц), 10,84 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 459 [M+H]

Приклад 10:

5-(4-Метоксикарбоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 2 або згідно зі спосо-

бом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням метил 4-гідроксибензоату.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,88 (3H, с), 6,82 (2H, д, J=8,8Гц), 7,12 (1H, ддд, J=8,6, 2,9, 1,5Гц), 7,18 (1H, дд, J=8,6, 4,8Гц), 7,28 (1H, ушир.с), 7,32 (1H, ушир.с), 7,87 (1H, ддд, J=7,7, 7,7, 1,8Гц), 7,92 (2H, д, J=8,8Гц), 8,20 (1H, д, J=2,9Гц), 8,27 (1H, д, J=4,8Гц), 8,37 (1H, дд, J=7,7, 1,8 Гц), 8,61 (1H, дд, J=5,1, 1,8Гц), 10,80 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 439 [M+H]

Приклад 11:

5-(2-Форміл-фенокси)-2-тридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 2 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-гідрокси-бензальдегіду.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,80 (1H, д, J=8,4Гц), 6,92-7,58 (6H, м), 7,83 (1H, д, J=8,0Гц), 7,87 (1H, тд, J=7,6Гц, 1,2Гц), 8,12-8,34 (3H, м), 8,39 (1H, д, J=8,4Гц), 8,55-8,67 (1H, м), 10,06 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 409 [M+H]

Приклад 12:

5-(2-Карбокси-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 2 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-гідроксибензойної кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 6,83 (2H, д, J=8,8Гц), 7,31 (1H, ддд, J=8,6, 2,9, 1-5Гц), 7,34 (1H, ддд, J=8,6, 4,8, 0,7Гц), 7,48 (1H, дд, J=7,7, 4,8Гц), 7,54 (1H, с), 7,56 (1H, с), 7,92 (2H, д, J=8,8Гц), 7,96 (1H, ддд, J=7,7, 7,7, 1,5Гц), 8,09 (1H, дд, J=2,9, 0,7Гц), 8,20 (1H, дд, J=4,8, 1,5Гц), 8,27 (1H, д, J=7,7Гц), 8,72 (1H, д, J=4,8Гц)

ESI-MS (m/e): 425 [M+H]

Приклад 13:

5-(2-метил-піридин-5-ілсульфаніл)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 2 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-метил-піридин-3-тіолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,53 (3H, с), 7,05 (1H, д, J=7,6Гц), 7,05, 7,36 (таутомер, 1H, с), 7,12-7,24 (2H, м), 7,32-7,36 (1H, м), 7,44, 7,76 (таутомер, 1H, с), 7,50-7,56 (1H, м), 7,83 (1H, т, J=8,0Гц), 8,26-8,36 (3H, м), 8,45 (1H, с), 8,56 (1H, д, J=4,4Гц), 11,28-11,40, 11,40-11,50 (таутомер, 1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 412 [M+H]

Приклад 14:

5-(2-Етоксикарбоніл-фенокси)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 1 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-метансульфоніл-фенолу і етил 2-гідроксибензоату.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,19 (3H, т, J=7,0Гц), 3,03 (3H, с), 4,14 (2H, кв., J=7,0Гц), 6,87 (1H, дд, J=7,4, 6,3Гц), 7,00 (2H, дд, J=9,0, 2,2Гц), 7,10-7,17 (1H, м), 7,14 (1/2H, ушир.с), 7,32 (1/2H, ушир.с), 7,37-7,43

(2H, м), 7,49 (1/2H, ушир.с), 7,67 (1/2H, ушир.с), 7,81 (2H, дд, J=9,0, 2,2Гц), 7,82-7,90 (2H, м), 8,36-8,40 (1H, м), 8,62-8,64 (1H, м), 10,85 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 530 [M+H]

Приклад 15:

5-(2-Диметилкарбамоїл-фенокси)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 14 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-фтор-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 14, і диметиламід 2-гідроксибензойної кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,58-3,06 (9H, м), 6,83 (1/3H, д, J=8,6Гц), 6,86 (2/3H, д, J=8,4Гц), 7,02-7,11 (3H, м), 7,12-7,18 (2H, м), 7,12-7,18 (1/2H, м), 7,23-7,33 (1H, м), 7,23-7,33 (1/2H, м), 7,36-7,40 (1H, м), 7,58 (1/3H, с), 7,64 (2/3H, с), 7,83-7,90 (3H, м), 8,34-8,38 (1H, м), 8,62-8,64 (1H, м), 10,58 (2/3H, ушир.с), 10,61 (1/3H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 529 [M+H]

Приклад 16:

5-(2-Метокси-фенокси)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-метокси-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,03 (3H, с), 3,69 (3H, с), 6,87-6,95 (3H, м), 7,00 (1/2H, с), 7,08 (2H, дд, J=8,9, 2,8Гц), 7,08-7,38 (1H, м), 7,31 (1/2H, с), 7,35 (1/2H, с), 7,35-7,38 (1H, м), 7,64 (1/2H, с), 7,83 (2H, дд, J=8,9, 2,8Гц), 7,87 (1H, дд, J=7,8, 1,6Гц), 8,33-8,38 (1H, м), 8,60-8,62 (1H, м), 10,62 (1/2H, ушир.с), 10,73 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 488 [M+H]

Приклад 17:

5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-гідрокси-бензонітрилу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,78 (1H, д, J=8,4Гц), 6,86 (2H, т, J=9,6Гц), 7,09 (1H, дд, J=8,4Гц, 12,8Гц), 7,37-7,55 (4H, м), 7,62-7,92 (4H, м), 8,40 (1H, д, J=8,4Гц), 8,64 (1H, д, J=4,0Гц)

ESI-MS (m/e): 483 [M+H]

Приклад 18:

5-(4-Диметилкарбамоїл-фенокси)-6-фенокси-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 1 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням диметиламіну 4-гідроксибензойної кислоти і фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,99 (3H, ушир.с), 3,07 (3H, ушир.с), 6,85-6,88 (4H, м), 6,97-7,14 (1H, м), 7,21-7,27 (3H, м), 7,31-7,37 (3H, м), 7,55 (1/2H, ушир.с), 7,61 (1/2H, ушир.с), 7,84 (1H, дд, J=7,7, 1,5Гц), 8,35 (1H, д, J=7,7Гц), 8,61 (1H, ушир.с), 10,48 (1/2H, ушир.с), 10,51 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 451 [M+H]

Приклад 19:

5-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-6-(4-метилсульфаніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 1 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-фтор-5-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 18, і 4-метилмеркапто-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,44 (3H, с), 2,99 (3H, ушир.с), 3,07 (3H, ушир.с), 6,81 (2H, д, J=8,4Гц), 6,87 (2H, д, J=8,4Гц), 7,18 (2H, д, J=8,4Гц), 7,10-7,28 (1H, м), 7,32-7,35 (1H, м), 7,33 (2H, д, J=8,4Гц), 7,54 (1/2H, ушир.с), 7,60 (1/2H, ушир.с), 7,84 (1H, дд, J=7,7, 7,7Гц), 8,34 (1H, д, J=7,7Гц), 8,59-8,61 (1H, м), 10,55 (1/2H, ушир.с), 10,60 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 497 [M+H]

Приклад 20:

5-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-6-(2-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 19 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-метансульфоніл-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,94 (3/2H, с), 2,99 (3H, ушир.с), 3,03 (3/2H, ушир.с), 3,08 (3H, ушир.с), 6,88-6,93 (3H, м), 7,15-7,22 (1H, м), 7,24 (1/2H, с), 7,34-7,42 (3H, м), 7,39 (1/2H, с), 7,45-7,52 (1H, м), 7,64 (1/2H, с), 7,70 (1/2H, с), 7,86-7,90 (1H, м), 8,00 (1H, д, J=7,8Гц), 8,38 (1H, д, J=7,8Гц), 8,65 (1H, д, J=3,9Гц), 10,72 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 529 [M+H]

Приклад 21:

5-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 19 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-метансульфоніл-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,00 (3H, ушир.с), 3,03 (3H, с), 3,08 (3H, ушир.с), 6,81 (2H, д, J=8,1Гц), 6,95 (2H, д, J=8,4Гц), 7,26 (1/2H, ушир.с), 7,32 (2H, д, J=8,1Гц), 7,39 (1H, дд, J=7,7, 4,9Гц), 7,64 (1/2H, ушир.с), 7,66 (1/2H, ушир.с), 7,79 (2H, д, J=8,4Гц), 7,87 (1H, дд, J=7,7, 7,7, 1,8Гц), 8,37 (1H, д, J=7,7Гц), 8,63 (1H, д, J=4,9Гц), 10,77 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 529 [M+H]

Приклад 22:

5-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-6-(4-метокси-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 19 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-метокси-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,00-3,07 (6H, м), 3,76 (3/2H, с), 3,77 (3/2H, с), 6,74-6,86 (4H, м), 6,91 (2H, д, J=8,4Гц), 7,05 (1/2H, ушир.с), 7,19 (1/2H, ушир.с), 7,32-7,36 (1H, м), 7,35 (2H, д, J=8,4Гц), 7,43 (1/2H, ушир.с), 7,58 (1/2H, ушир.с), 7,83 (1H, дд, J=7,7, 7,7Гц), 8,33 (1H, дд, J=7,7, 3,7Гц), 8,58-8,61 (1H, м), 10,58 (1/2H, ушир.с), 10,79 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

Приклад 23:

5-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-2-ілокси)-1Н-бензімідазол-дитрифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 19 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-гідроксипіридину.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 6,93-7,13 (4H, м), 7,37-7,45 (2H, м), 7,41 (1Hx1/2, с), 7,56 (1Hx1/2, с), 7,64 (1Hx1/2, с), 7,67-7,75 (1H, м), 7,77-7,84 (1H, м), 7,81 (1Hx1/2, с), 8,02-8,06 (1H, м), 8,12-8,20 (1H, м), 8,27-8,33 (1H, м), 8,82-8,87 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 452 [M+H]

Приклад 24:

5-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-6-(2-етоксикарбоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 19 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням етил 2-гідроксибензоату.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20 (3H, т, J=7,0Гц), 3,01 (3H, ушир.с), 3,07 (3H, ушир.с), 4,17 (2H, кв., J=7,0Гц), 6,80-6,91 (3H, м), 7,08-7,14 (1H, м), 7,12 (1/2H, ушир.с), 7,18 (1/2H, ушир.с), 7,26-7,41 (4H, м), 7,49 (1/2H, ушир.с), 7,61 (1/2H, ушир.с), 7,84-7,87 (2H, м), 8,34-8,38 (1H, м), 8,61-8,62 (1H, м), 10,85 (1/2H, ушир.с), 10,95 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 523 [M+H]

Приклад 25:

5-(2-диметилкарбамоїл-фенокси)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 19 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням диметиламідів 2-гідроксибензойної кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,64-3,08 (12H, м), 6,81 (1/2H, с), 6,85 (1/2H, с), 6,94 (1H, дд, J=8,8, 2,7Гц), 7,08 (1/2H, с), 7,12 (1/2H, с), 7,21 (1/2H, с), 7,24 (1/2H, с), 7,25-7,29 (2H, м), 7,30-7,34 (1H, м), 7,35-7,53 (2H, м), 7,59 (1H, д, J=3,1Гц), 7,83-7,88 (1H, м), 8,33-8,38 (1H, м), 8,63 (1H, д, J=4,9Гц), 10,52 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 522 [M+H]

Приклад 26:

5-(2-Ацетил-фенокси)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 19 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-ацетил-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,36 (3/2H, с), 2,40 (3/2H, с), 3,00 (3H, ушир.с), 3,08 (3H, ушир.с), 6,76-6,84 (3H, м), 7,05-7,11 (1H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,26-7,28 (1H, м), 7,32-7,35 (2H, м), 7,38-7,42 (1H, м), 7,63 (1/2H, с), 7,68 (1/2H, с), 7,78 (1H, д, J=7,4Гц), 7,86-7,90 (1H, м), 8,39 (1H, д, J=7,0Гц), 8,65 (1H, с), 10,73 (1Hx1/2, ушир.с), 10,88 (1Hx1/2, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 27:

5-(4-Ацетил-фенокси)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 19 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-ацетил-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,55 (3H, с), 2,98 (3H, ушир.с), 3,09 (3H, ушир.с), 6,70-6,90 (4H, м), 7,23 (1/2H, с), 7,34 (1/2H, с), 7,26 (1/2H, с), 7,33-7,35 (2H, м), 7,38-7,42 (1H, м), 7,65 (1/2H, с), 7,68 (1/2H, с), 7,86-7,91 (3H, м), 8,40 (1H, д, J=7,8Гц), 8,65 (1H, д, J=3,5Гц), 10,85 (1/2H, ушир.с), 10,95 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 28:

5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(4-ціано-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 1 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-гідрокси-бензонітрилу і 4-гідрокси-бензонітрилу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,80 (1H, т, J=8,8Гц), 6,86 (1H, д, J=8,8Гц), 6,89 (1H, д, J=8,8Гц), 7,08 (1H, тд, J=7,6Гц, 7,4Гц), 7,34-7,47 (3H, м), 7,47-7,58 (3H, м), 7,67 (1H, д, J=5,2Гц), 7,88 (1H, т, J=7,6Гц), 8,38 (1H, д, J=7,6Гц), 8,65 (1H, д, J=4,0Гц), 10,58 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 430 [M+H]

Приклад 29:

5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(3-ціано-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 28 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-фтор-5-(2-ціано-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 28, і 3-гідрокси-бензонітрилу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,93-6,84 (1H, м), 6,96-7,12 (3H, м), 7,27-7,38 (3H, м), 7,38-7,48 (2H, м), 7,54 (1H, дд, J=1,6Гц, 7,6Гц), 7,68 (1H, д, J=13,2Гц), 7,89 (1H, т, J=7,6Гц), 8,42 (1H, д, J=7,6Гц), 8,65 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 430 [M+H]

Приклад 30:

5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(4-(2-гідроксietил)фенокси)-1Н-бензімідазол-монотрифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 29 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-гідроксietил-фенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 2,78 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,72 (2H, т, J=7,0Гц), 6,83 (2H, д, J=8,6Гц), 6,94 (1H, д, J=8,6Гц), 7,19-7,21 (3H, м), 7,41 (1H, с), 7,56 (1H, т, J=8,6Гц), 7,63-7,73 (3H, м), 8,11 (1H, т, J=7,8Гц), 8,26 (1H, д, J=7,8Гц), 8,85 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 449 [M+H]

Приклад 31:

5-(4-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(1-оксипіридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 1 або згідно зі спосо-

бом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-окси-піридин-3-іл і 4-ціано-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,86-6,90 (2H, м), 7,11 (1/2H, ддд, J=7,3, 2,8, 1,5Гц), 7,13 (1/2H, ддд, J=7,3, 2,8, 1,5Гц), 7,18 (1/2H, дд, J=7,3, 4,8Гц), 7,20 (1/2H, дд, J=7,3, 4,8Гц), 7,36-7,41 (1H, м), 7,37 (1/2H, с), 7,44 (1/2H, с), 7,48-7,57 (3H, м), 7,60 (1/2H, с), 7,66 (1/2H, с), 8,20 (1/2H, д, J=2,8Гц), 8,21 (1/2H, д, J=2,8Гц), 8,30 (1/2H, дд, J=4,8, 1,5Гц), 8,32 (1/2H, дд, J=4,8, 1,5Гц), 8,37 (1H, д, J=7,0Гц), 8,65-8,70 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 422 [M+H]

Приклад 32:

Одержання 2-піразин-2-іл-5,6-біс(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу

7,7мг піразин-2-карбонової кислоти і 20мг моногідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду додають до розчину в піридині (1мл) 15мг 4,5-біс(піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 1 (стадія 3), і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок суспендують в 1мл оксихлориду фосфору і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 100°C. Оксихлорид фосфору випаровують при зниженому тиску та інше розбавляють етилацетатом, промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=15/1+0,1% водного аміаку), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 7,20-7,82 (6H, м), 8,11 (2H, с), 8,20-8,28 (2H, м), 8,67 (1H, с), 8,75 (1H, с), 9,47 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 383 [M+H]

Приклад 33:

5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 32 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(4-метансульфоніл-фенокси)-5-(піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 9.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,91 (3H, с), 3,04 (3H, д, J=1,6Гц), 6,96 (2H, д, J=9,0Гц), 7,14-7,18 (1H, м), 7,19-7,25 (1H, м), 7,35 (1/2H, с), 7,41 (1/2H, с), 7,68 (1/2H, с), 7,73 (1/2H, с), 7,84 (2H, дд, J=9,0, 1,6Гц), 8,24 (1H, дд, J=7,1, 2,7Гц), 8,32-8,35 (1H, м), 8,59-8,62 (1H, м), 8,69 (1H, д, J=2,5Гц), 9,63-9,64 (1H, м), 10,91 (1Hx1/2, ушир.с), 10,8 (1Hx1/2, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 460 [M+H]

Приклад 34:

5-(4-Диметилкарбамоїл-фенокси)-6-(2-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 32 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-5-(2-метансульфоніл-фенокси)-бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 20.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,95 (3/2H, с), 2,99 (3H, ушир.с), 3,05 (3/2H, ушир.с), 3,08 (3H, ушир.с), 6,80-6,91 (3H, м), 6,89-6,95 (3H, с), 7,17-7,24 (1H, м), 7,20 (1/2H, с), 7,35-7,39 (2H, м), 7,35-7,39 (1/2H, м), 7,46-7,54 (1H, м), 7,66 (1/2H, с), 7,70 (1/2H, с), 8,02 (1H, д, J=7,8Гц), 8,60 (1H, д, J=2,4Гц), 8,67 (1H, дд, J=2,4, 2,0Гц), 9,61 (1H, д, J=2,0Гц), 10,65 (1/2H, ушир.с), 10,74 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 530 [M+H]

Приклад 35:

5-(2-ціано-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 32 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-ціано-фенокси)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 17.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,09 (3H, с), 6,91 (1H, д, J=7,8Гц), 6,96-7,00 (2H, м), 7,15 (1H, тд, J=7,6Гц, 1,0Гц), 7,54-7,58 (1H, м), 7,64 (1H, дд, J=1,6Гц, 7,8Гц), 7,72 (2H, д, J=3,5Гц), 7,87 (2H, дJ=8,6Гц), 8,77 (1H, д, J=2,7Гц), 8,81-8,85 (1H, дд, J=1,6Гц, 2,7Гц), 8,52 (1H, д, J=1,6Гц)

ESI-MS (m/e): 484 [M+H]

Приклад 36:

5-(2-Метокси-фенокси)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 32 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-метокси-фенокси)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 16.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,04 (3H, с), 3,71 (3H, д, J=3,1Гц), 6,86-6,97 (3H, м), 7,00 (1/2H, с), 7,06-7,14 (3H, м), 7,34 (1/2H, с), 7,36 (1/2H, с), 7,68 (1/2H, с), 7,85 (2H, дд, J=9,0, 3,1Гц), 8,56-8,59 (1H, м), 8,65 (1H, дд, J=4,3, 2,7Гц), 9,57-9,61 (1H, м), 10,24 (1Hx1/2, ушир.с), 10,34 (1Hx1/2, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 489 [M+H]

Приклад 37

5-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-6-(2-метансульфоніл-фенокси)-2-тіазол-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 1 (стадія 4) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-5-(2-метансульфоніл-фенокси)-бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 20, і тіазол-2-карбоксальдегіду.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,94 (3/2H, с), 2,96 (3H, ушир.с), 3,05 (3/2H, ушир.с), 3,08 (3H, ушир.с), 6,87-6,93 (3H, м), 7,13 (1/2H, ушир.с), 7,16-7,23 (1H, м), 7,34-7,38 (2H, м), 7,45-7,53 (1H, м), 7,51 (1/2H, ушир.с), 7,54-7,56 (1H, м), 7,62 (1/2H, с), 7,66 (1/2H, с), 7,94 (1H, д, J=3,1Гц), 8,01 (1H, дд, J=7,8, 1,6Гц)

ESI-MS (m/e): 535 [M+H]

Приклад 38:

5-(2-ціано-фенокси)-2-піридазин-3-іл-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1Н-бензімідазол

3,3мг піридазин-3-карбонової кислоти, 15мг 1-гідроксибензотриазолу і 15мг моногідриду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду додають до розчину в N-метилпіролідоні (0,3мл) 15мг 4-(2-ціано-фенокси)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 17, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом і промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію і розчинник випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняють в 0,2мл N-метилпіролідону і додають до нього 5мг трифторметансульфонату ітербію і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 140°C. Реакційну суміш очищають рідиною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,10 (3H, c), 6,92 (1H, d, J=7,6Гц), 6,99 (2H, d, J=8,6Гц), 7,20 (1H, t, J=7,6Гц), 7,58 (1H, t, J=7,6Гц), 7,64 (1H, d, J=7,6Гц), 7,70-7,80 (2H, m), 7,87 (2H, d, J=8,6Гц), 7,96-8,02 (1H, m), 8,58 (1H, ушир.с), 9,36 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 484 [M+H]

Приклад 39:

5-(2-ціано-фенокси)-2-[1,2,5]-тіадіазол-3-іл-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 38 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням [1,2,5]-тіадіазол-3-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,09 (3H, c), 6,90 (1H, d, J=7,8Гц), 6,98 (2H, d, J=8,6Гц), 7,19 (1H, t, J=7,7Гц), 7,56 (1H, t, J=7,8Гц), 7,64 (1H, d, J=7,8Гц), 7,72 (1H, c), 7,73 (1H, c), 7,87 (2H, d, J=8,6Гц), 9,39 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 490 [M+H]

Приклад 40:

5-(2-ціано-фенокси)-2-(2H-[1,2,3]-триазол-4-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 38 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2H-[1,2,3]-триазол-4-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,12 (3H, c), 6,91 (1H, d, J=7,6Гц), 6,98 (2H, d, J=8,6Гц), 7,20 (1H, t, J=7,6Гц), 7,56 (1H, t, J=7,6Гц), 7,64 (1H, d, J=7,6Гц), 7,70 (1H, d, J=2,7Гц), 7,87 (2H, d, J=8,6Гц), 8,52 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 473 [M+H]

Приклад 41:

5-(2-ціано-фенокси)-2-фуразан-3-іл-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 38 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням фуразан-3-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,06 (3H, c), 6,84 (1H, d, J=7,8Гц), 6,92 (2H, d, J=8,6Гц), 7,15 (1H, t, J=7,8Гц), 7,52 (1H, u=7-8Гц), 7,57-7,62 (2H, m), 7,82 (2H, d, J=8,6Гц)

ESI-MS (m/e): 474 [M+H]

Приклад 42:

5-(2-ціано-фенокси)-2-(4H-[1,2,4]-триазол-3-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 38 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням [1,2,4]-триазол-3-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,07 (3H, c), 6,92 (1H, d, J=7,8Гц), 6,98 (2H, d, J=8,6Гц), 7,19 (1H, t, J=7,8Гц), 7,55 (1H, t, J=7,8Гц), 7,63 (1H, d, J=7,8Гц), 7,74 (2H, d, J=6,3Гц), 7,85 (2H, d, J=8,6Гц), 8,73 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 473 [M+H]

Приклад 43:

5-(2-карбамоіл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Розчин в 80% сірчаній кислоті 3,5мг 5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 5, перемішують протягом ночі при 50°C. Реакційну суміш очищають рідиною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 5,59 (1H, ушир.с), 6,80 (1H, dd, J=8,4Гц, 0,8Гц), 7,01-7,48 (7H, m), 7,88 (1H, td, J=8,0Гц, 2,0Гц), 8,16 (1H, dd, J=8,4Гц, 2,0Гц), 8,21 (1H, c), 8,27-8,85 (1H, m), 8,38 (1H, d, J=8,0Гц), 8,63 (1H, d, J=8,4Гц)

ESI-MS (m/e): 424 [M+H]

Приклад 44:

5-(4-карбамоіл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(4-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 7.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,82 (2H, d, J=8,8Гц), 7,13 (1H, ddd, J=8,4, 2,6, 1,5Гц), 7,17 (1H, dd, J=8,4, 4,8Гц), 7,13-7,20 (1H, m), 7,30-7,37 (1H, m), 7,38 (1H, ddd, J=7,7, 4,4, 1,1Гц), 7,71 (2H, d, J=8,8Гц), 7,87 (1H, ddd, J=7,7, 7,7, 1,8Гц), 8,16 (1H, dd, J=2,6, 0,7Гц), 8,25 (1H, dd, J=4,8, 1,5Гц), 8,39 (1H, ddd, J=7,7, 1,1, 0,7Гц), 8,61 (1H, ddd, J=4,4, 1,8, 0,7Гц)

ESI-MS (m/e): 424 [M+H]

Приклад 45:

5-(4-карбамоіл-фенокси)-6-(піридин-3-ілокси)-2-тіазол-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 37 і прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(4,5-діаміно-2-(піридин-3-ілокси)фенокси)бензонітрилу, одержаного у прикладі 7.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 6,01 (2H, ушир.с), 6,82-6,86 (2H, м), 7,13 (1H, ддд, $J=8,4$, 2,9, 1,5Гц), 7,18 (1H, дд, $J=8,4$, 4,6Гц), 7,29 (1/2H, с), 7,30 (1/2H, с), 7,52-7,54 (1H, м), 7,92 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 7,61 (1/2H, с), 7,64 (1/2H, с), 7,70-7,75 (2H, м), 7,92 (1H, д, $J=2,9$ Гц), 8,21 (1H, д, $J=2,9$ Гц), 8,29 (1H, дд, $J=4,6$, 1,5Гц)

ESI-MS (m/e): 430 [$M+H$]

Приклад 46:

5-(4-карбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(2-карбамоїл-фенокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(4-ціано-фенокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 28.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 7,86 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 7,13 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 7,39 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 7,45-7,74 (4H, м), 7,78 (2H, д, $J=8,8$ Гц), 7,91 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,99 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 8,30 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 8,74 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 466 [$M+H$]

Приклад 47:

5-(3-карбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(2-карбамоїл-фенокси)-1H-бензімідазол монотрифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(3-ціано-фенокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 29.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 6,78-6,96 (1H, м), 6,96-7,08 (1H, м), 7,08-7,20 (1H, м), 7,30-7,70 (7H, м), 7,88-8,08 (2H, м), 8,29 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 8,73 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 466 [$M+H$]

Приклад 48:

5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(2-карбамоїл-фенокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 17.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,12 (3H, с), 6,85 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 6,98 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,15 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 7,42 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 7,52 (1H, дд, $J=4,3$ Гц, 7,0Гц), 7,64 (2H, ушир.с), 7,83 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,91 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 8,01 (1H, дд, $J=7,0$ Гц, 7,8Гц), 8,32 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 8,76 (1H, д, $J=4,3$ Гц)

ESI-MS (m/e): 501 [$M+H$]

Приклад 49:

5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(2-карбамоїл-фенокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-ціано-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 35.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,05 (3H, с), 5,80 (1H, ушир.с), 6,82 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 6,95-7,00 (3H, м), 7,17 (2H, кв., $J=8,2$ Гц), 7,36-7,39 (2H, м), 7,76 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,81-7,85 (2H, м), 8,15 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 8,63 (1H, с), 8,72 (1H, с), 9,66 (1H, с), 10,80 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 502 [$M+H$]

Приклад 50:

5-(4-карбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(1-окси-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(4-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(1-окси-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 31.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 6,82-6,86 (2H, м), 7,15-7,26 (2H, м), 7,38-7,42 (1H, м), 7,41 (1/2H, с), 7,44 (1/2H, с), 7,54-7,58 (1H, м), 7,62 (1/2H, с), 7,65 (1/2H, с), 7,71-7,75 (2H, м), 8,12-8,16 (1H, м), 8,22-8,27 (1H, м), 8,37 (1H, д, $J=7,0$ Гц), 8,64-8,67 (1H, м),

ESI-MS (m/e): 440 [$M+H$]

Приклад 51:

5-(3-карбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(3-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 6.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,07 (1H, ддд, $J=0,8$, 3-4, 10,3Гц), 7,36 (1H, дд, $J=1,9$, 3,4Гц), 7,40 (1H, т, $J=10,3$ Гц), 7,56 (1H, с), 7,57-7,62 (2H, м), 7,69 (1H, дд, $J=7,2$, 10,3Гц), 7,73 (1H, с), 7,78 (1H, ддд, $J=0,8$, 3,8, 11,4Гц), 8,16 (1H, дт, $J=3,0$, 11,0Гц), 8,29 (1H, дт, $J=0,4$, 11,0Гц), 8,37-8,41 (2H, м), 8,80 (1H, дт, $J=0,4$, 3,8Гц)

ESI-MS (m/e): 424 [$M+H$]⁺

Приклад 52:

5-(2-карбамоїл-фенокси)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 1 і прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-фтор-5-(2-ціано-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 28, і диметиламід 4-гідроксibenзойної кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,98 (3H, ушир.с), 3,07 (3H, ушир.с), 5,72 (1H, ушир.с), 6,76-6,83 (3H, м), 6,97 (1/2H, ушир.с), 7,09 (1/2H, дд, $J=7,7$, 7,7Гц), 7,11 (1/2H, дд, $J=7,7$, 7,7Гц), 7,14 (1/2H, с), 7,30-7,35 (3H, м), 7,37-7,40 (1H, м), 7,67 (1H, д, $J=7,7$ Гц), 7,86 (1H, ддд, $J=7,7$, 7,7, 1-5Гц), 8,12 (1H, дд, $J=7,7$, 1-8Гц), 8,14 (1H, дд, $J=7,7$, 1,8Гц), 8,38 (1H, д, $J=7,7$ Гц), 8,61-8,62 (1H, м), 10,99 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 494 [$M+H$]

Приклад 53:

5-(2-карбамоїл-фенокси)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 37 і прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-ціано-фенокси)-5-біс-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 52.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,97 (3H, ушир.с), 3,08 (3H, ушир.с), 5,91 (1/2H, ушир.с), 6,00 (1/2H, ушир.с), 6,75-6,82 (3H, м), 6,93 (1/2H, ушир.с), 7,07-7,13 (1H, м), 7,17 (1H, ушир.с), 7,25 (1/2H, ушир.с), 7,32 (2H, д, J=8,8Гц), 7,53 (1H, д, J=2,9Гц), 7,65 (2H, д, J=8,8Гц), 7,37-7,40 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=7,0Гц), 7,92-7,93 (1H, м), 8,11 (1/2H, д, J=6,6Гц), 8,13 (1/2H, д, J=6,6Гц)

ESI-MS (m/e): 500 [M+H]

Приклад 54:

5-(2-карбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(4-(2,2,2-трифтор-ацетокси)-етил)фенокси)-1Н-бензімідазол монотрифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(4-(2-гідроксietил)фенокси)-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 30, реакційну суміш очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 2,94 (2H, т, J=6,7Гц), 4,17 (2H, т, J=6,7Гц), 6,84 (2H, д, J=8,6Гц), 6,90 (1H, д, J=8,6Гц), 7,19 (1H, д, J=8,6Гц), 7,25 (1H, д, J=8,6Гц), 7,41 (1H, с), 7,42-7,48 (1H, м), 7,58 (1H, с), 7,61-7,66 (1H, м), 8,09 (1H, т, J=7,8Гц), 8,25 (1H, д, J=7,8Гц), 8,83 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 563 [M+H]

Приклад 55:

5-(4-карбамоїл-фенокси)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 1 і прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-фтор-5-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 18, і 4-гідроксибензонітрилу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 2,97 (3H, ушир.с), 3,08 (3H, ушир.с), 6,80-6,86 (4H, м), 7,26-7,29 (2H, м), 7,31 (1/2H, с), 7,35 (1/2H, с), 7,38-7,41 (1H, м), 7,66-7,70 (3H, м), 7,86-7,91 (1H, м), 8,40 (1H, д, J=7,8Гц), 8,65 (1H, д, J=4,7Гц), 10,89 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

Приклад 56:

5-(4-метилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

0,05мл розчину 40% метиламін/метанол додають до розчину в метанолі (1мл) 3,0мг 5-(4-

метоксикарбоніл-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 10, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровують при зниженому тиску та інше очищають розподільною тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=20/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,96 (3/2H, с), 2,97 (3/2H, с), 6,80 (1H, д, J=8,4Гц), 7,14-7,23 (2H, м), 7,36 (1H, ушир.с), 7,40 (1H, дд, J=7,7, 4,7Гц), 7,62 (1H, ушир.с), 7,66 (2H, д, J=8,4Гц), 7,90 (1H, дд, J=7,7, 7,7Гц), 8,10 (1H, ушир.с), 8,20 (1H, ушир.с), 8,37 (1H, д, J=7,7Гц), 8,63 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 438 [M+H]

Приклад 57:

5-(4-метансульфоніл-фенокси)-6-(2-метилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 56 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-етоксикарбоніл-фенокси)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 14.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,73 (3/2H, с), 2,74 (3/2H, с), 3,03 (3H, с), 6,74-6,79 (1H, м), 6,89-7,6,96 (2H, м), 7,01 (1/2H, ушир.с), 7,09-7,15 (1H, м), 7,17 (1/2H, ушир.с), 7,30 (1/2H, ушир.с), 7,40 (1/2H, ушир.с), 7,40-7,44 (1H, м), 7,72 (1H, с), 7,82 (2H, дд, J=8,2, 6,7Гц), 7,88-7,93 (1H, м), 8,10-8,15 (1H, м), 8,41 (1H, д, J=6,8Гц), 8,66 (1H, с), 11,09 (1/2H, ушир.с), 11,12 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 515 [M+H]

Приклад 58:

5-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-6-(2-метилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 56 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-етоксикарбоніл-фенокси)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 24.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,77 (3H, д, J=3,5Гц), 2,99 (3H, ушир.с), 3,08 (3H, ушир.с), 6,75-6,86 (3H, м), 7,00-7,14 (1H, м), 7,15-7,27 (1/2H, м), 7,27-7,32 (2H, м), 7,27-7,32 (1/2H, м), 7,35-7,42 (2H, м), 7,69 (1H, с), 7,87-7,91 (1H, м), 8,11-8,17 (1H, м), 8,40 (1H, д, J=7,4Гц), 8,66 (1H, с), 11,01 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 508 [M+H]

Приклад 59:

5-(2-метилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 1 і прикладі 56 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2-фтор-4-нітро-фенокси)піридину, одержаного у прикладі 1 (стадія 2), і метил 2-гідроксибензоату.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,70-8,80 (3H, м), 6,77 (1H, д, J=7,6Гц), 7,25-7,44 (7H, м), 7,67 (1H, с), 7,82 (1H, т, J=7,6Гц), 8,15 (1H, т, J=7,6Гц), 8,18-8,26 (1H, м),

8,26-8,36 (1H, м), 8,38 (1H, д, J=7,6Гц), 8,64 (1H, д, J=2,4Гц), 10,6 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 438 [M+H]

Приклад 60:

5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(2-(2H-тетразол-5-іл)фенокси)-1H-бензімідазол монотрифторацетат

30мг азиду натрію і 32мг хлориду магнію додають до розчину в диметилформаміді (1мл) 30мг 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(2-ціано-фенокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 17, і реакційну рідину перемішують при 170°C протягом 24 годин. Реакційну суміш очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота] і розчинник одержаної фракції випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,11 (3H, с), 6,75 (2H, д, J=8,6Гц), 6,96 (1H, д, J=7,6Гц), 7,29 (1H, т, J=7,6Гц), 7,51 (1H, т, J=7,6Гц), 7,62 (2H, д, J=8,6Гц), 7,58-7,69 (1H, м), 7,73 (1H, с), 7,93 (1H, с), 8,13 (1H, д, J=7,6Гц), 8,08-8,16 (1H, м), 8,33-8,38 (1H, м), 8,84-8,88 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 526 [M+H]

Приклад 61:

5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(2-(2-(N-гідроксикабаїмідоїл)фенокси)-1H-бензімідазол

0,1мл 50% водного розчину гідроксиламіну додають до розчину в етанолі (2мл) 25мг 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(2-ціано-фенокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 17, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 50°C. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=5/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,06 (3H, с), 5,12 (2H, с), 6,52 (1H, с), 6,80 (1H, д, J=7,6Гц), 7,11 (2H, д, J=8,6Гц), 7,28 (1H, т, J=7,6Гц), 7,47 (1H, дд, J=7,8Гц, 4,3Гц), 7,66 (1H, д, J=7,6Гц), 7,66 (1H, с), 7,89 (2H, д, J=8,6Гц), 7,96 (1H, т, J=7,8Гц), 8,55 (1H, д, J=7,8Гц), 8,65 (1H, д, J=4,3Гц)

ESI-MS (m/e): 516 [M+H]

Приклад 62:

5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(2-(2-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)фенокси)-1H-бензімідазол

10мг 1,1'-карбонілдіімідазолу додають до розчину в N-метилпіролідиноні (0,25мл) 8мг 5-(2-(N-гідроксикабаїмідоїл)фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 61, і реакційну рідину перемішують при 70°C протягом 4 годин. Реакційну суміш очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота], і одержану фракцію розбавляють етилацетатом, промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі і потім сушать безводним сульфа-

том натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,12 (3H, с), 6,84 (2H, д, J=8,6Гц), 6,82-6,88 (1H, м), 7,19 (1H, т, J=7,2Гц), 7,41-7,47 (2H, м), 7,82 (2H, д, J=8,6Гц), 7,91-7,97 (2H, м), 8,44 (1H, д, J=7,8Гц), 8,69 (1H, д, J=4,3Гц)

ESI-MS (m/e): 542 [M+H]

Приклад 63:

5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(2-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл-фенокси)-1H-бензімідазол

0,5мл етил-ортоформіату додають до розчину в N-метилпіролідиноні (0,25мл) 8мг 5-(2-(N-гідроксикабаїмідоїл)фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 61, і реакційну рідину перемішують при 100°C протягом 3 годин. Реакційну суміш очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота], і розчинник одержаної фракції випаровують при зниженому тиску і це очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,03 (3H, с), 6,85-6,97 (3H, м), 7,23 (1H, т, J=7,8Гц), 7,40-7,45 (3H, м), 7,68-7,74 (3H, м), 7,91 (1H, т, J=7,8Гц), 8,03 (1H, д, J=7,8Гц), 8,42 (1H, д, J=7,8Гц), 8,65-8,68 (2H, м)

ESI-MS (m/e): 526 [M+H]

Приклад 64:

5-(Піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-6-(2-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси)-1H-бензімідазол

0,3мл оцтового ангідриду додають до розчину в піридині (0,5мл) 20мг 5-(2-(N-гідроксикабаїмідоїл)фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного так само як у прикладі 61, але з використанням 5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 5, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 60°C. Розчинник випаровують при зниженому тиску і це очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,80-7,00 (1H, м), 7,00-7,30 (4H, м), 7,30-7,44 (2H, м), 7,44-7,68 (1H, м), 7,86 (1H, тд, J=7,6Гц, 2,0Гц), 7,97 (1H, дд, J=2,0Гц, 7,6Гц), 8,38 (1H, д, J=7,6Гц), 8,60 (1H, д, J=4,8Гц)

ESI-MS (m/e): 463 [M+H]

Приклад 65:

5-(4-метил-піридин-3-сульфоніл)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

92мг OXONE і 0,1мл води додають до розчину в тетрагідрофурані (1,5мл) 42мг 5-(2-метил-піридин-5-ілсульфаніл)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 13, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очи-

щують рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Насичений водний розчин гідрокарбонату натрію додають до одержаної фракції і це екстрагують хлороформом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,63 (3H, c), 7,23 (1H, c), 7,32 (1H, d, J=7,6Гц), 7,44-7,50 (3H, m), 7,93 (1H, t, J=7,6Гц), 8,09-8,14 (1H, m), 8,28 (1H, d, J=2,8Гц), 8,36-8,41 (2H, m), 8,60, 8,61 (таутомер, 1H, c), 8,68 (1H, d, J=4,8Гц), 8,93, 8,95 (таутомер, 1H, d, J=2,0Гц)

ESI-MS (m/e): 444 [M+H]

Приклад 66:

5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-(1-оксопиридин-2-іл)-6-(2-карбамоїл-фенокси)-1H-бензімідазол

15мг метаклорпербензойної кислоти додають до розчину в хлороформі (2мл) 8,0мг 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-пиридин-2-іл-6-(2-карбамоїл-фенокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 48, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,12 (3H, c), 6,87 (1H, d, J=7,8Гц), 7,00 (2H, d, J=7,8Гц), 7,18 (1H, t, J=7,8Гц), 7,43 (1H, t, J=7,8Гц), 7,69-7,76 (2H, m), 7,84-7,86 (3H, m), 7,92 (1H, d, J=7,8Гц), 8,52 (1H, d, J=7,0Гц), 8,64 (1H, d, J=7,8Гц)

ESI-MS (m/e): 517 [M+H]

Приклад 67:

4-(2-Метокси-фенокси)-2-пиридин-2-іл-6-(пиридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 5-фтор-3-(2-метоксифенокси)-2-нітроаніліну:

528мг гідриду натрію додають до розчину в тетрагідрофурані (30мл) 1,64г 2-метоксифенолу при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують протягом 30 хвилин при тій же температурі. Потім додають 1,91г 3,5-дифтор-2-нітроаніліну, який був одержаний згідно зі способом, описаним в [Journal of Organic Chemistry, 1978, Vol. 43, No. 6, pp. 1241-1243], і реакційну рідину перемішують протягом 2 діб при кімнатній температурі. Реакційну рідину вливають у воду, екстрагують етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=5/1 до 4/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

(Стадія 2) Одержання 3-(2-метоксифенокси)-2-нітро-5-(пиридин-3-ілокси)-аніліну:

1,24г 3-гідроксипіридину і 5,42г карбонату калію додають до розчину в диметилформаміді (30мл) 3,03г 5-фтор-3-(2-метоксифенокси)-2-нітроаніліну і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 90°C. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі і потім сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=2/1 до 1/1 до 1/2), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

(Стадія 3) Одержання 3-(2-метоксифенокси)-5-(пиридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну:

1г каталізатора 20% гідроксиду паладію на вугіллі додають до розчину в метанолі (20мл) 1,33г 3-(2-метоксифенокси)-2-нітро-5-(пиридин-3-ілокси)аніліну і реакційну рідину перемішують протягом 4 годин в атмосфері водню. Каталізатор видаляють фільтруванням, розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/2 до етилацетату), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини світло-оранжевого кольору.

(Стадія 4) Одержання 4-(2-метокси-фенокси)-2-пиридин-2-іл-6-(пиридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу:

0,026мл пиридин-2-карбоксальдегіду додають до розчину в нітробензолі (0,5мл) 59мг 3-(2-метоксифенокси)-5-(пиридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну при 120°C і реакційну рідину перемішують протягом 1 години при тій же температурі. Реакційну суміш очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1 до етилацетату до суміші хлороформ/метанол=20/1). Розчинник одержаної фракції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподільною тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=20/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,79 і 3,83 (всього 3H, кожний c), 6,20-7,40 (9H, m), 7,80-7,88 (1H, m), 8,24-8,65 (4H, m), 10,68-10,94 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 411 [M+H]

Приклад 68:

4-(4-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(пиридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

18,6мг піразин-2-карбонової кислоти і 57,5мг гідрохлориду 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодііміду додають до розчину в пиридині (2мл) 46,7мг 3-(4-фторфенокси)-5-(пиридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного таким же способом, як у прикладі 67, але з використанням 4-фторфенолу і 3-гідроксипіридину, і реакційну рідину перемішують протягом ночі і потім пиридин випаровують при зниженому тиску. Залишок розбавляють етилацетатом, промивають водою і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи суміш амідів у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору. Одержану суміш амідів

розчиняють в 3мл толуолу і додають до неї 28мг моногідрату п-толуолсульфонової кислоти і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 120°C. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=20/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,35 і 6,53 (всього 1H, кожний д, J=2,0Гц), 6,77-7,31 (7H, м), 8,32-8,40 (2H, м), 8,54 і 8,56 (всього 1H, кожний д, J=1,8Гц), 8,61 і 8,64 (всього 1H, кожний д, J=2,6Гц), 9,59 і 9,69 (всього 1H, кожний д, J=1,5Гц), 10,60 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 400 [M+H]

Приклад 69:

6-(4-Метокси-фенокси)-4-(1-метил-1H-імідазол-2-ілсульфаніл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-метил-1H-імідазол-2-тіолу і 4-метоксифенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,73 і 3,74 (всього 3H, кожний с), 3,81 (3H, с), 6,31-7,39 (9H, м), 7,78-7,88 (1H, м), 8,30 і 8,41 (всього 1H, кожний д, J=7,8Гц), 8,59 і 8,73 (всього 1H, кожний д, J=4,5Гц)

ESI-MS (m/e): 430 [M+H]

Приклад 70:

6-(4-Метокси-фенокси)-2-піридин-2-іл-4-(піридин-2-ілсульфаніл)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням піридин-2-тіолу і 4-метоксифенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,80 і 3,81 (всього 3H, кожний с), 6,86-7,50 (10H, м), 7,75-7,88 (1H, м), 8,32-8,62 (3H, м)

ESI-MS (m/e): 427 [M+H]

Приклад 71:

6-(3-Метокси-фенокси)-4-(2-метокси-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2-метоксифенокси)-2-нітро-5-(піридин-3-ілокси)аніліну, одержаного у прикладі 67 (стадія 2), і 3-метоксифенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,75 (3H, с), 3,79 і 3,84 (всього 3H, кожний с), 6,24-7,23 (10H, м), 7,29-7,39 (1H, м), 7,79-7,89 (1H, м), 8,37 і 8,53 (всього 1H, кожний д, J=7,5Гц), 8,56-8,65 (1H, м), 10,53-10,83 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 440 [M+H]

Приклад 72:

4-(2-Метокси-фенокси)-6-(піридин-3-ілокси)-2-тіазол-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2-метоксифенокси)-5-(піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 67 (стадія 3), і 2-тіазолкарбоксальдегіду.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,78 і 3,82 (всього 3H, кожний с), 6,20 і 6,44 (всього 1H, кожний с), 6,68-7,28 (7H, м), 7,43-7,53 (1H, м), 7,88-7,98 (1H, м), 8,29-8,41 (2H, м), 10,90-11,10 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 417 [M+H]

Приклад 73:

4-(2-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-фторфенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,18-6,78 (2H, м), 6,98-7,42 (8H, м), 7,72-7,90 (1H, м), 8,22-8,66 (3H, м), 11,3 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 399 [M+H]

Приклад 74:

4-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-фторфенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,39 (1H, д, J=2,1Гц), 6,84 (1H, д, J=2,1Гц), 7,17-7,25 (4H, м), 7,39 (1H, дд, J=8,4, 4,7Гц), 7,45 (1H, ддд, J=8,4, 2,8, 1,5Гц), 7,50 (1H, дд, J=7,7, 4-9Гц), 7,96 (1H, ддд, J=7,7, 7,7, 1,8Гц), 8,22 (1H, д, J=7,7Гц), 8,33 (1H, дд, J=4,7, 1,5Гц), 8,38 (1H, д, J=2,8Гц), 8,69 (1H, ддд, J=4,9, 1,8, 1,1Гц)

ESI-MS (m/e): 399 [M+H]

Приклад 75:

4-(3-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-фторфенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,47-6,98 (5H, м), 7,19-7,39 (4H, м), 7,78-7,89 (1H, м), 8,29-8,48 (3H, м), 8,58 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 399 [M+H]

Приклад 76:

2-піридин-2-іл-4,6-біс(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-гідроксипіридину.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 7,07 (1H, д, J=2,0Гц), 7,30 (1H, д, J=2,0Гц), 7,54 (1H, ддд, J=7,6Гц, 4,8Гц, 1,2Гц), 7,85-7,95 (2H, м), 7,98 (1H, тд, J=7,6Гц, 2,0Гц), 8,10-8,40 (2H, м), 8,22 (1H, д, J=8,8Гц), 8,48-8,60 (2H, м), 8,66 (1H, д, J=2Гц), 8,70-8,82 (2H, м)

ESI-MS (m/e): 382 [M+H]

Приклад 77:

4-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-2-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-ціанофенолу і 2-гідроксипіридину, відповідним чином.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 6,60-7,40 (3H, м), 6,92 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 6,99 (1H, дд, $J=6,4\text{Гц}$, $5,2\text{Гц}$), 7,15 (1H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 7,46 (1H, дд, $J=8,0\text{Гц}$, $2,4\text{Гц}$), 7,58-7,70 (2H, м), 7,70-7,90 (1H, м), 8,18 (1H, дд, $J=4,8\text{Гц}$, $1,2\text{Гц}$), 8,38 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 8,60 (1H, д, $J=4,0\text{Гц}$), 10,40-11,00 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 406 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 78:

4-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-ціанофенолу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 6,55 (1/2H, с), 6,69 (1/2H, с), 6,70-7,55 (8H, м), 7,58-7,72 (1H, м), 7,76-7,80 (1H, м), 8,26-8,48 (3H, м), 8,55-8,64 (1H, м), 10,8-11,4 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 406 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 79:

4-(2-Метоксикарбоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол дитрифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням метил 2-гідроксибензоату.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,70 (3H, с), 6,38 (1H, с), 7,14 (1H, с), 7,34 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 7,39 (1H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 7,50-7,75 (3H, м), 7,75-7,88 (1H, м), 7,99 (1H, дд, $J=7,6\text{Гц}$, $1,2\text{Гц}$), 8,07 (1H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 8,27-8,58 (3H, м), 8,72-8,88 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 439 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 80:

4-(2-Ацетил-фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням метил 2-гідроксіацетофенону.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,68 (3H, с), 6,58 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 7,19 (1H, дд, $J=1,2$, $8,2\text{Гц}$), 7,31 (1H, дд, $J=1,2$, $7,5\text{Гц}$), 7,35 (1H, дд, $J=1,0$, $7,5\text{Гц}$), 7,53-7,62 (2H, м), 7,69 (1H, дд, $J=4,7$, $7,8\text{Гц}$), 7,76-7,82 (1H, м), 7,87 (1H, дд, $J=1,0$, $8,2\text{Гц}$), 8,10 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 8,50-8,52 (1H, м), 8,54 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 8,62 (1H, д, $J=7,0\text{Гц}$), 8,74 (1H, д, $J=4,7\text{Гц}$)

ESI-MS (m/e): 423 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 81:

4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-гідрокси-1-метил-1H-піридин-2-ону.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,62 (3H, с), 6,02-7,40 (8H, м), 7,84 (1H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 8,33 (1H, д, $J=4,4\text{Гц}$), 8,33-8,50 (2H, м), 8,52-8,70 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 412 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 82:

6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-гідрокси-1-метил-1H-піридин-2-ону і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,03 і 3,09 (всього 6H, кожний с), 3,60 і 3,64 (всього 3H, кожний с), 6,08-6,15 (1H, м), 6,42 і 6,64 (всього 1H, кожний с), 6,82-7,41 (8H, м), 7,80-7,88 (1H, м), 8,36 і 8,45 (всього 1H, кожний д, $J=8,2\text{Гц}$), 8,59 і 8,64 (всього 1H, кожний д, $J=4,5\text{Гц}$)

ESI-MS (m/e): 482 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 83:

4-(2-диформетокси-піридин-3-ілокси)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-диформетокси-3-гідроксипіридину і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,02 і 3,09 (всього 6H, кожний с), 6,36 і 6,48 (всього 1H, кожний с), 6,84-7,67 (9H, м), 7,83 і 7,88 (всього 1H, кожний т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,99 і 8,00 (всього 1H, кожний д, $J=5,0\text{Гц}$), 8,40 і 8,42 (всього 1H, кожний д, $J=8,4\text{Гц}$), 8,61 і 8,64 (всього 1H, кожний д, $J=4,3\text{Гц}$)

ESI-MS (m/e): 518 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 84:

6-(2-метил-піридин-5-ілсульфаніл)-2-(піридин-2-іл)-4-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-гідроксипіридину і 6-метилпіридин-3-тіолу, відповідним чином.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,52 (3H, с), 6,66-6,80 (1H, ушир.с), 7,05 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 7,20-7,28 (3H, м), 7,32 (1H, м), 7,49 (1H, дд, $J=2,0\text{Гц}$, $8,0\text{Гц}$), 7,81 (1H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 8,32-8,40 (3H, м), 8,44 (1H, д, $J=2,0\text{Гц}$), 8,52 (1H, д, $J=4,8\text{Гц}$), 11,70-12,0 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 412 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 85:

4-(2-ціано-фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-ціанофенолу і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,05 (3H, с), 3,18 (3H, с), 6,62 (1H, с), 6,92-7,08 (3H, м), 7,00 (2H, д, $J=8,8\text{Гц}$), 7,10-7,20 (2H, м), 7,36-7,50 (4H, м), 7,40 (2H, д, $J=8,8\text{Гц}$), 7,63 (1H, д, $J=6,3\text{Гц}$), 7,89 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 8,44 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 8,61 (1H, д, $J=3,9\text{Гц}$)

ESI-MS (m/e): 476 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 86:

4-(2-фтор-фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-фторфенолу і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,02 (3H, с), 3,10 (3H, с), 6,39 (1H, с), 6,92-7,00 (3H, м), 6,96 (2H, д, J=9,0Гц), 7,10-7,24 (4H, м), 7,36-7,42 (3H, м), 7,39 (2H, д, J=9,0Гц), 7,88 (1H, д, J=7,7Гц), 8,51 (1H, д, J=8,0Гц), 8,63 (1H, д, J=7,7Гц)

ESI-MS (m/e): 469 [M+H]

Приклад 87:

4-(2-фтор-фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-фторфенолу і 4-(метансульфоніл)фенолу, відповідним чином.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,08 (3H, с), 6,44 (1H, с), 7,08 (2H, д, J=9,0Гц), 7,18-7,57 (5H, м), 7,59 (1H, дд, J=3,1, 8,2Гц), 7,90 (2H, д, J=9,0Гц), 8,06 (1H, т, J=7,6Гц), 8,64 (1H, д, J=8,2Гц), 8,71 (1H, д, J=7,6Гц)

ESI-MS (m/e): 476 [M+H]

Приклад 88:

4-(2-(1-гідрокси-етил)фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-(1-гідроксietил)фенолу і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,48 (3H, д, J=6,4Гц), 3,05 (3H, с), 3,10 (3H, с), 5,26 (1H, кв., J=6,4Гц), 6,34 (1H, с), 7,04 (2H, д, J=9,0Гц), 7,05-7,10 (2H, м), 7,29-7,33 (2H, м), 7,44 (2H, д, J=9,0Гц), 7,57 (1H, дд, J=4,7, 7,6Гц), 7,68 (1H, дд, J=2,0, 7,4Гц), 8,04 (1H, дт, J=1,6, 7,8Гц), 8,37 (1H, д, J=7,8Гц), 8,80 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 89:

4-(2-метансульфоніл-фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-(метансульфоніл)фенолу і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,06 (3H, с), 3,14 (3H, с), 3,49 (3H, с), 7,03 (1H, д, J=2,0Гц), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,22 (1H, д, J=8,0Гц), 7,32-7,40 (2H, м), 7,42 (1H, д, J=2,0Гц), 7,48 (2H, д, J=9,0Гц), 7,57 (1H, дд, J=4,9, 7,8Гц), 7,63 (1H, дд, J=1,8, 7,9Гц), 8,00 (1H, дт, J=1,6, 7,8Гц), 8,14 (1H, дд, J=1,8, 8,0Гц), 8,52 (1H, д, J=8,0Гц), 8,75 (1H, д, J=4,9Гц)

ESI-MS (m/e): 529 [M+H]

Приклад 90:

4-(2-Ацетил-фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-гідрокси-ацетофенону і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,68 (3H, с), 3,10 (3H, с), 3,20 (3H, с), 6,67 (1H, с), 7,05 (2H, д, J=8,2Гц), 7,15-7,22 (2H, м), 7,35 (1H, т, J=7,0Гц), 7,45 (2H, д, J=8,2Гц), 7,55 (1H, т, J=7,0Гц), 7,60-7,64 (1H, м), 7,86 (1H, д, J=7,4Гц), 8,08-8,14 (1H, м), 8,64 (1H, д, J=7,4Гц), 8,75-8,77 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 91:

4-(2-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-гідрокси-N,N-диметилбензаміду і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,99 (3H, с), 3,06 (6H, с), 3,17 (3H, с), 6,91-6,94 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=8,6Гц), 7,06-7,10 (1H, м), 7,17 (1H, т, J=7,4Гц), 7,28-7,39 (4H, м), 7,42 (2H, д, J=8,6Гц), 7,84 (1H, т, J=7,8Гц), 8,41 (1H, д, J=7,8Гц), 8,68 (1H, д, J=3,9Гц)

ESI-MS (m/e): 522 [M+H]

Приклад 92:

4-(2,5-дифтор-фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,5-дифторфенолу і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,02 (3H, с), 3,14 (3H, с), 6,52-6,55 (1H, м), 6,90-6,99 (2H, м), 7,02 (2H, д, J=8,2Гц), 7,10 (1H, д, J=2,0Гц), 7,16-7,24 (1H, м), 7,42 (2H, д, J=8,2Гц), 7,54-7,60 (1H, м), 8,06 (1H, дт, J=1,6, 7,8Гц), 8,61 (1H, д, J=7,8Гц), 8,72 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 487 [M+H]

Приклад 93:

4-(2,4-дифтор-фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,4-дифторфенолу і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,00 (3H, с), 3,09 (3H, с), 6,31 (1H, с), 6,99 (1H, с), 7,02 (2H, д, J=8,6Гц), 7,10-7,25 (2H, м), 7,28-7,40 (1H, м), 7,43 (2H, д, J=8,6Гц), 7,49-7,52 (1H, м), 7,98 (1H, д, J=7,8Гц), 8,34 (1H, д, J=7,9Гц), 8,74 (1H, д, J=3,9Гц)

ESI-MS (m/e): 487 [M+H]

Приклад 94:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але

з використанням 2,6-дифторфенолу і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,02 (3H, c), 3,14 (3H, c), 6,39 (1H, c), 7,00 (2H, д, J=8,6Гц), 7,06-7,18 (3H, м), 7,20-7,25 (1H, м), 7,41 (2H, д, J=8,6Гц), 7,48-7,51 (1H, м), 7,99 (1H, дт, J=1,6, 7,8Гц), 8,59 (1H, д, J=8,2Гц), 8,70 (1H, д, J=4,3Гц)

ESI-MS (m/e): 487 [M+H]

Приклад 95:

4-(2-Метокси-фенокси)-2-(тридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 71 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(метансульфоніл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,03 (3H, c), 3,79 (3H, c), 6,32 (1H, c), 6,92-6,99 (1H, м), 7,00 (1H, c), 7,06 (2H, д, J=8,6Гц), 7,10-7,22 (3H, м), 7,38-7,43 (1H, м), 7,83 (2H, д, J=8,6Гц), 7,90 (1H, т, J=7,8Гц), 8,50 (1H, д, J=7,8Гц), 8,64 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 488 [M+H]

Приклад 96:

6-(4-диметилкарбамоіл-фенокси)-4-(1-етил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-етил-3-гідрокси-1H-піридин-2-ону і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,38 (3H, т, J=6,8Гц), 3,02 і 3,09 (всього 6H, кожний c), 4,06 (2H, кв., J=6,8Гц), 6,15 (1H, т, J=7,0Гц), 6,40-7,42 (9H, м), 7,78-7,86 (1H, м), 8,32-8,42 (1H, м), 8,57-8,66 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 496 [M+H]

Приклад 97:

6-(6-метил-піридин-3-ілфеніл)-4-(4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-ілсульфаніл)-2-(піридин-2-іл)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-тіолу і 6-метил-піридин-3-тіолу, відповідним чином.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,55 (3H, c), 3,71 (3H, c), 7,17 (1H, д, J=8,0Гц), 7,20-7,24 (1H, ушир.с), 7,42-7,46 (1H, м), 7,59 (1H, дд, J=2,4Гц, 8,0Гц), 7,66-7,68 (1H, ушир.с), 7,91 (1H, т, J=8,0Гц), 8,32-8,38 (3H, м), 8,70 (1H, д, J=4,8Гц)

ESI-MS (m/e): 432 [M+H]

Приклад 98:

4-(4-фтор-фенокси)-2-(5-метил-ізоксазол-3-іл)-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 68 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-метилизоксазол-3-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,50 (3H, c), 6,40 (1H, c), 6,80 (1H, c), 6,82 (1H, ушир.с), 7,14-7,24 (4H, м), 7,38 (1H, дд, J=8,2, 4,7Гц), 7,44 (1H, д, J=7,7Гц), 8,32 (1H, д, J=4,7Гц), 8,36 (1H, д, J=2,5Гц)

ESI-MS (m/e): 403 [M+H]

Приклад 99:

4-(4-фтор-фенокси)-2-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 68 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,72 (3H, c), 6,38 (1H, д, J=1,8Гц), 6,81 (1H, д, J=1,8Гц), 7,05-7,13 (2H, м), 7,17 (2H, т, J=8,8Гц), 7,36-7,43 (2H, м), 7,75 (1H, c), 7,78 (1H, д, J=1,1Гц), 8,28 (1H, c), 8,35 (1H, д, J=2,2Гц)

ESI-MS (m/e): 402 [M+H]

Приклад 100:

4-(4-фтор-фенокси)-2-(3-метил-[1,2,4]тіадіазол-5-іл)-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол монотрифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 68 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-метил[1,2,4]тіадіазол-5-карбонової кислоти, одержаної згідно зі способом з EP 0726260 або об'єднанням зі звичайним способом.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,70 (3H, c), 6,44 (1H, д, J=2,2Гц), 6,87 (1H, c), 7,15-7,27 (4H, м), 8,39 (1H, дд, J=4,5, 1,5Гц), 8,44 (1H, д, J=2,5Гц)

ESI-MS (m/e): 420 [M+H]

Приклад 101:

4-(4-фтор-фенокси)-2-ізоксазол-3-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 68 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням ізоксазол-3-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 6,41 (1H, д, J=2,4Гц), 7,01 (1H, д, J=2,4Гц), 7,02-7,20 (5H, м), 7,51 (1H, дд, J=4,4Гц, 8,4Гц), 7,59 (1H, дд, J=2,4Гц, 8,4Гц), 8,32 (1H, д, J=4,4Гц), 8,35 (1H, д, J=2,4Гц), 8,84 (1H, д, J=2,4Гц)

ESI-MS (m/e): 389 [M+H]

Приклад 102:

4-(4-фтор-фенокси)-2-піримідин-4-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 68 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням піримідин-4-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,60 (3H, c), 6,98-7,40 (8H, м), 8,30-8,50 (2H, м), 8,63 (1H, c), 10,40-11,00 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 400 [M+H]

Приклад 103:

4-(4-фтор-фенокси)-2-піримідин-2-іл-6-(піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 68 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням піримідин-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 6,42 (1H, c), 6,98 (1H, c), 7,10-7,30 (5H, м), 7,36-7,60 (2H, м), 8,22-8,42 (2H, м), 8,90-9,10 (1H, м), 9,20 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 400 [M+H]

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 110 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-ціано-фенокси)-2-

(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 85.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,99 (3H, c), 3,08 (3H, c), 6,56 (1H, c), 6,86-6,92 (1H, м), 6,95 (2H, J=8,9Гц), 7,04-7,08 (2H, м), 7,30-7,38 (4H, м), 7,36 (2H, д, J=8,9Гц), 7,52 (1H, д, J=7,6Гц), 7,80 (1H, т, J=7,9Гц), 8,36 (1H, д, J=7,9Гц), 8,52 (1H, д, J=3,7Гц)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

Приклад 112:

4-(2-(N-гідроксикарбаїмідоїл)фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 61 або згідно зі способом або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-ціано-фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 85.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,02 (3H, c), 3,16 (3H, c), 6,61 (1H, д, J=2,0Гц), 6,95 (1H, д, J=2,0Гц), 6,97 (2H, д, J=8,6Гц), 7,14-7,22 (2H, м), 7,38 (2H, д, J=8,6Гц), 7,52 (1H, дд, J=4,9, 7,6Гц), 7,56-7,62 (1H, м), 7,63-7,67 (1H, м), 7,97 (1H, дт, J=1,6, 7,8Гц), 8,48 (1H, д, J=7,8Гц), 8,68 (1H, д, J=4,9Гц)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 113:

4-(2-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 64 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-(N-гідроксикарбаїмідоїл)фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 112.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,70 (3H, c), 3,02 (3H, c), 3,15 (3H, c), 6,91 (1H, c), 7,04 (2H, д, J=8,6Гц), 7,30-7,38 (3H, м), 7,44 (2H, д, J=8,6Гц), 7,50-7,58 (2H, м), 7,95 (1H, д, J=7,8Гц), 8,02 (1H, т, J=7,8Гц), 8,63 (1H, д, J=8,6Гц), 8,71 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 533 [M+H]

Приклад 114:

4-(2-(5-Оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 62 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-(N-гідроксикарбаїмідоїл)фенокси)-2-(піридин-2-іл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 112.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,04 (3H, c), 3,15 (3H, c), 6,74 (1H, c), 6,99 (2H, д, J=8,6Гц), 7,10 (1H, c), 7,28-7,36 (2H, м), 7,44 (2H, д, J=8,6Гц), 7,50-7,58 (2H, м), 7,89 (1H, д, J=7,8Гц), 8,00-8,07 (1H, м), 8,56-8,64 (2H, м)

ESI-MS (m/e): 535 [M+H]

Приклад 115:

4-(4-фтор-фенокси)-2-(піразол-1-іл)-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 4-(4-фтор-фенокси)-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол-2-тіолу:

0,06мл дисульфиду вуглецю і 54мг гідроксиду калію додають до розчину в етанолі (2,0мл) 273мг 3-(4-фтор-фенокси)-5-(піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 68, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 80°C. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі, і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 2) Одержання 4-(4-фтор-фенокси)-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол-2-іл)гідразину:

1,0мл моногідрату гідразину додають до 130мг 4-(4-фтор-фенокси)-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол-2-тіолу і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 130°C. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищують розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), гексан/етилацетат=1/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 3) Одержання 4-(4-фтор-фенокси)-2-(піразол-1-іл)-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу:

0,012мл тетраметоксипропан додають до розчину в етанолі (0,3мл) 8,3мг 4-(4-фтор-фенокси)-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол-2-іл)гідразину і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 80°C. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищують розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,36 (1H, д, J=2,6Гц), 6,48-6,51 (2H, м), 6,77 (1H, д, J=2,6Гц), 7,05 (2H, д, J=6,9Гц), 7,11-7,18 (1H, м), 7,22-7,28 (2H, м), 7,72-7,75 (1H, м), 8,30-8,38 (2H, м), 8,48 (1H, д, J=3,8Гц)

ESI-MS (m/e): 388 [M+H]

Приклад 116:

4-(4-фтор-фенокси)-6-(піридин-3-ілокси)-2-[1,2,4]тріазол-1-іл-1Н-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 4-(4-фтор-фенокси)-2-метилсульфаніл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу:

30мг карбонату калію і 0,014мл метилйодиду додають до розчину в диметилформаміді (1,0мл) 78мг 4-(4-фтор-фенокси)-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол-2-тіолу, одержаного у прикладі 115, і реакційну рідину перемішують при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 2) Одержання 4-(4-фтор-фенокси)-2-метансульфоніл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу:

84мг метаклорпербензойної кислоти додають до розчину в хлороформі (1,0мл) 80мг 4-(4-фтор-фенокси)-2-метилсульфаніл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу і реакційну рідину перемішують

при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), етилацетат), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 3) Одержання 4-(4-фтор-фенокси)-6-(піридин-3-ілокси)-2-[1,2,4]триазол-1-іл-1Н-бензімідазолу:

5,0мг гідриду натрію додають до розчину в диметилформаміді (0,5мл) 16мг 4-(4-фтор-фенокси)-2-метансульфоніл-6-(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу і потім до цього додають 10,4мг [1,2,4]-триазолу і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 160°C. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), етилацетат), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 6,42 (1H, c), 7,03-7,15 (3H, m), 7,19 (1H, c), 7,27-7,32 (3H, m), 8,12 (1H, c), 8,32-8,38 (2H, m), 9,15 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 389 [M+H]

Приклад 117:

5-хлор-2-піридин-2-іл-4,6-біс(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 3-хлор-2,4-біс(піридин-3-ілокси)нітробензолу:

628мг 3-гідроксипіридину і 1,82г карбонату калію додають до розчину в диметилформаміді (8мл) 679мг [1,2,3]-трихлор-4-нітробензолу і реакційну рідину перемішують при 100°C протягом 2 годин. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1 до етилацетату), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 2) Одержання 3-хлор-2,4-біс(піридин-3-ілокси)аніліну:

963мг хлориду амонію і 503мг порошку заліза додають до суспензії 1,2г 3-хлор-2,4-біс(піридин-3-ілокси)нітробензолу в 15мл метанолу і 7,5мл води і реакційну рідину нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну рідину фільтрують і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок розбавляють етилацетатом, промивають водою і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1 до етилацетату), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 3) Одержання 3-хлор-2,4-біс(піридин-3-ілокси)-6-нітроаніліну:

315мг нітрату калію додають до розчину в трифтороцтовій кислоті (20мл) 891мг 3-хлор-2,4-біс(піридин-3-ілокси)аніліну і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі і потім розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1 до етилацетату), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

(Стадія 4) Одержання 4-хлор-3,5-біс(піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну:

128мг хлориду амонію і 67мг порошку заліза додають до суспензії 143мг 3-хлор-2,4-біс(піридин-3-ілокси)-6-нітроаніліну в 8мл метанолу і 4мл води і реакційну рідину нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну рідину фільтрують і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок розбавляють етилацетатом, промивають водою і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору.

(Стадія 5) Одержання 5-хлор-2-піридин-2-іл-4,6-біс(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу:

Таким же чином як у прикладі 68, але з використанням 4-хлор-3,5-біс(піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну і піколінової кислоти, вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,18-7,62 (6H, m), 7,92 і 7,99 (всього 1H, кожний дт, J=8,0, 1,8Гц), 8,10-8,44 (5H, m), 8,66-8,72 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 416, 418 [M+H]

Приклад 118:

5-метил-2-піридин-2-іл-4,6-біс(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 117 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,4-дифтор-3-метилнітробензолу, одержаного згідно зі способом, описаним в [Chemical i Pharmaceutical Bulletin, 1982, Vol. 30, No. 10, pp. 3530-3543].

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,03 і 2,10 (всього 3H, кожний c), 7,01-7,50 (6H, m), 7,88 і 7,87 (всього 1H, кожний дт, J=7,7, 1,6Гц), 8,06-8,41 (5H, m), 8,63-8,70 (1H, m)

ESI-MS (m/e): 396 [M+H]

Приклад 119:

5-фтор-2-піридин-2-іл-4,6-біс(піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 117 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням [1,2,3]-трифтор-4-нітробензолу.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,21-7,63 (6H, м), 7,90-8,01 (1H, м), 8,12-8,39 (3H, м), 8,43-8,50 (2H, м), 8,63-8,73 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 400 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 120:

4-(2-ціано-фенокси)-6-(4-N,N-диметилкарбамоїл-фенілсульфоніл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 5-(4-карбокси-фенілсульфаніл)-3-(2-ціанофенокси)-2-нітро-феніламіну:

31мг 4-меркаптобензойної кислоти і 55мг карбонату калію додають до розчину в диметилформаміді (2мл) 47мг 3-(2-ціанофенокси)-5-фтор-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 78, і реакційну рідину перемішують при 60°C протягом 2 годин. Реакційну рідину концентрують і 1мл трифтороцтової кислоти додають до залишку і розчинник випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

(Стадія 2) Одержання 3-(2-ціанофенокси)-5-(4-N,N-диметилкарбамоїл-фенілсульфаніл)-2-нітро-феніламіну:

0,059мл диметиламіну (2,0М розчин в тетрагідрофурані), 28мг гідрохлориду 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодііміду і 20мг гідрату N-гідроксибензотриазолу додають до розчину в дихлорметані (2мл) 40мг 5-(4-карбокси-фенілсульфаніл)-3-(2-ціанофенокси)-2-нітро-феніламіну і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі і потім сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=15/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді порошку жовтого кольору.

(Стадія 3) Одержання 3-(2-ціанофенокси)-5-(4-N,N-диметилкарбамоїл-фенілсульфаніл)бензол-1,2-діаміну:

19мг електролітичного порошку і 0,2мл водного насиченого розчину хлориду амонію додають до розчину в ізопропіловому спирті (2мл) 32мг 3-(2-ціанофенокси)-5-(4-N,N-диметилкарбамоїл-фенілсульфаніл)-2-нітро-феніламіну і реакційну рідину нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Каталізатор видаляють фільтруванням і розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

(Стадія 4) Одержання 3-(2-ціанофенокси)-5-(4-N,N-диметилкарбамоїл-фенілсульфоніл)бензол-1,2-діаміну:

38мг метахлорпербензойної кислоти додають до розчину в дихлорметані (2мл) 25мг 3-(2-ціанофенокси)-5-(4-N,N-диметиламінокарбамоїл-фенілсульфаніл)-бензол-1,2-діаміну і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді порошку жовтого кольору.

(Стадія 5) Одержання 4-(2-ціано-фенокси)-6-(4-N,N-диметиламінокарбоніл-фенілсульфоніл)-2-(піридин-2-іл)-1H-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 67 (стадія 4) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2-ціанофенокси)-5-(4-N,N-диметиламінокарбамоїл-фенілсульфоніл)бензол-1,2-діаміну.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,91 і 2,92 (всього 3H, кожний с), 3,10 (3H, с), 6,99 (1H, м), 7,23-7,30 (1H, м), 7,39-7,46 (2H, м), 7,50-7,58 (3H, м), 7,68-7,78 (1H, м), 7,75 і 8,33 (всього 1H, кожний с), 7,85 і 7,92 (всього 1H, кожний т, J=8,4Гц), 7,95-8,20 (2H, м), 8,39 і 8,42 (всього 1H, кожний д, J=8,4Гц), 8,63-8,67 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 524 $[\text{M}+\text{H}]$

Приклад 121:

1-(2-(6-(4-Оксазол-5-іл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

(Стадія 1) Одержання етил 3-бром-4-метоксиметоксибензоату:

5,5г гідриду натрію додають до розчину в тетрагідрофурані (300мл) 20,5г етил 3-бром-4-гідроксибензоату, одержаного згідно зі способом, описаним в [Monatsh. Chem.; 22; 1901; 437], при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують протягом 30 хвилин і потім при тій же температурі 10мл хлорметил-метилового простого ефіру додають в реакційну рідину і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом і промивають водою і водний шар екстрагують етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержану тверду речовину суспендують в гексані і потім збирають фільтруванням, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

(Стадія 2) Одержання трет-бутил 2-(5-етоксикарбоніл-2-метоксиметокси-феніл)пірол-1-карбоксилату:

21г 1-(трет-бутоксикарбоніл)пірол-2-боронової кислоти, 4,2г тетракистрифенілфосфін паладію і 153мл водного розчину карбонату натрію (2М) додають відповідним чином до розчину в диметоксітані (350мл) 21г етил 3-бром-4-метоксиметоксибензоату і реакційну рідину нагрівають протягом ночі при кипінні зі зворотним хо-

лодильником в атмосфері азоту. Після охолодження реакційну рідину розбавляють водою, екстрагують хлороформом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=12/1 до 10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

(Стадія 3) Одержання трет-бутил 2-(5-етоксикарбоніл-2-метоксиметокси-феніл)піролідін-1-карбоксилату:

8,2г каталізатора 5% платини на вугіллі додають до розчину в етанолі (400мл) 28,4г трет-бутил 2-(5-етоксикарбоніл-2-метоксиметокси-феніл)пірол-1-карбоксилату і реакційну рідину перемішують протягом 3 діб в атмосфері водню. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/6,5 до 1/6), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

(Стадія 4) Одержання етил 3-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-4-гідроксибензоату:

13г моногідрату п-толуолсульфонової кислоти додають до розчину 26г трет-бутил 2-(5-етоксикарбоніл-2-метоксиметокси-феніл)піролідін-1-карбоксилату в суміші з 250мл етанолу і 50мл води і реакційну рідину нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 діб. Після охолодження реакційну рідину розбавляють водою, нейтралізують водним гідрокарбонатом натрію, екстрагують змішаним розчинником хлороформ/метанол (10/1) і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 13мл оцтового ангідриду додають до розчину в піридині (200мл) одержаного сирого продукту і перемішують. Через 2 години, додають 6 мл оцтового ангідриду. Через ще 1 годину, додають 150мл піридину і ще через 40 хвилин туди додають 5мл триетиламіну. Ще через 30 хвилин додають 3мл оцтового ангідриду і реакційну рідину перемішують протягом 30 хвилин. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом і промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і водний шар екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушать безводним сульфатом магнію і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 10г карбонату калію додають до розчину в метанолі (200мл) одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну рідину переганяють при зниженому тиску і одержаний залишок розбавляють насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагують етилацетатом. Цей екстракт сушать безводним сульфатом магнію, потім розчинник випаровують при зниженому тиску і одержану тверду речовину збирають фільтруванням з етилацетатом, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

(Стадія 5) Одержання етил 3-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-4-бензилоксибензоату:

15г карбонату калію і 6,4мл бензилброміду додають до розчину в диметилформаміді (100мл) 12,4г етил 3-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-4-гідроксибензоату і реакційну рідину перемішують при 50°C протягом 1 години. Реакційну рідину охолоджують, розбавляють насиченим водним розчином хлориду амонію і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=10/1 до 1/2 до 1/3), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

(Стадія 6) Одержання 3-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-4-бензилоксибензойної кислоти:

23мл водного 4н розчину гідроксиду натрію додають до розчину в етанолі (200мл) 18,7г етил 3-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-4-бензилоксибензоату і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. 15мл водного 4н розчину гідроксиду натрію додають до реакційної рідини і реакційну рідину перемішують протягом 7 годин. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок розбавляють водою і промивають простим ефіром. Водний шар підкисляють доданням 6н соляної кислоти, потім екстрагують хлороформом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

(Стадія 7) Одержання трет-бутил (3-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-4-бензилокси-феніл)карбамату:

3,0мл діізопропілетиламіну і 3,8мл дифенілфосфорил азиду додають до розчину 5г 3-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-4-бензилоксибензойної кислоти в суміші з 15мл толуолу і 15мл 2-метил-2-пропанолу і реакційну рідину нагрівають протягом ночі при кипінні зі зворотним холодильником. Після охолодження насичений розчин солі і водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають в реакційну рідину і це екстрагують етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/0 до 1/1 до 0/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної речовини.

(Стадія 8) Одержання 1-(2-(4,5-діаміно-2-бензилокси-феніл)піролідін-1-іл)-етанону:

1,1г нітрату калію додають до розчину в трифтороцтовій кислоті (50мл) 4,1г трет-бутил (3-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-4-бензилокси-феніл)карбамату і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і додають воду з льодом до одержаного залишку. Потім нейтралізують водним аміаком і розбавляють етилацетатом. Осад збирають фільтруванням, одержуючи сирий продукт у вигляді твердої речовини коричневого кольору. Фільтрат розбавляють водним насиченим розчином хлориду натрію, екстрагують етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують

при зниженому тиску, одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: етилацетат) і одержану тверду речовину суспендують в етилацетаті і збирають фільтруванням, одержуючи сирий продукт у вигляді твердої речовини коричневого кольору. 1,5мл моногідрату гідразину і 1 г каталізатора нікелю Ренея з розвиненою поверхнею додають відповідним чином до розчину в етанолі (100мл) 2,8г одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляють насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, екстрагують етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=100/0 до 99/1 до 98/2 до 97/3 до 96/4 до 93/7), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді зеленої аморфної речовини.

(Стадія 9) Одержання 1-(2-(6-бензилокси-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

3мл розчину в толуолі 460мг піридин-2-карбоксальдегіду додають до розчину в толуолі (43мл) 1,39г 1-(2-(4,5-діаміно-2-бензилокси-феніл)піролідін-1-іл-етанону і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі. Через 2 години, додають 46мг піридин-2-карбоксальдегіду і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 2 годин. Додатково додають 46мг піридин-2-карбоксальдегіду і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 10 годин. Після охолодження осаджену тверду речовину збирають фільтруванням, одержуючи сирий продукт у вигляді твердої речовини коричневого кольору. 144мг гідриду натрію і 667мг 2-(хлорметокси)етилтриметилсилану додають до розчину в тетрагідрофурані (20мл) 1,1г одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Водний насичений гідрокарбонат натрію додають в реакційну рідину і екстрагують її етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: етилацетат), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді аморфної речовини коричневого кольору.

(Стадія 10) Одержання 1-(2-(6-гідрокси-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

713мг форміату амонію і 119мг каталізатора 20% гідроксиду паладію на вугіллі додають до розчину в етанолі (20мл) 1,18г 1-(2-(6-бензилокси-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону і реакційну рідину нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом 5 годин. 157мг форміату амонію і 56мг каталізатора 20% гідроксиду паладію на вугіллі додають в реакційну рідину і реакційну рідину додатково нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після

охолодження каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляють 1н соляною кислотою, екстрагують етилацетатом і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=100/0 до 99/1 до 98/2), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді аморфної речовини коричневого кольору.

(Стадія 11) Одержання 1-(2-(6-(4-оксазол-5-іл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

30мг 5-(4-бром-феніл)оксазол, 56мг карбонату цезію і 15мг оксиду міді (II) додають до розчину в піридині (1мл) 29мг 1-(2-(6-гідрокси-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону і реакційну рідину перемішують протягом ночі в герметизованій пробірці при 120°C. Після охолодження водний насичений розчин хлориду амонію і насичений розчин солі додають відповідним чином в реакційну рідину і це екстрагують етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=12/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

(Стадія 12) Одержання 1-(2-(6-(4-оксазол-5-іл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

24мг 1-(2-(6-(4-оксазол-5-іл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону розчиняють в 1мл трифтороцтової кислоти і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску (ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,73-2,69 (7H, м), 3,54-3,91 (2H, м), 5,21-5,48 (1H, м), 6,91-7,98, 8,30-8,51, 8,57-8,73 (13H, кожний м)

ESI-MS (m/e): 466 [M+H]

Приклад 122:

3-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)-бензонітрил:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 121 (стадія 11), (стадія 12) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-(2-(6-гідрокси-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 121 (стадія 10) і 3-ціанобромбензолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,42 (7H, м), 3,56-3,93 (2H, м), 5,14-5,45 (1H, м), 6,91-7,73 (7H, м), 7,80-

7,96 (1H, м), 8,30-8,43 (1H, м), 8,58-8,70 (1H, м), 10,58-10,82 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 424 [M+H]

Приклад 123:

3-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-бензамід:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)бензонітрилу, одержаного у прикладі 122.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,70-2,39 (7H, м), 3,39-3,89 (2H, м), 5,17-6,24 (3H, м), 6,97-7,92 (8H, м), 8,26-8,42 (1H, м), 8,52-8,67 (1H, м), 10,42-10,72 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 442 [M+H]

Приклад 124:

5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-піридин-2-карбонітрил:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-бром-піридин-2-карбонітрилу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,50-2,42 (7H, м), 3,56-3,88 (2H, м), 5,09-5,40 (1H, м), 6,89-7,92 (6H, м), 8,26-8,70 (3H, м), 10,63-11,05 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 425 [M+H]

Приклад 125:

Амід 5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)піридин-2-карбонової кислоти:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)піридин-2-карбонітрилу, одержаного у прикладі 124.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,60-2,42 (7H, м), 3,42-3,90 (2H, м), 4,99-5,80 (2H, м), 6,74-8,67 (10H, м), 10,42-10,85 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 443 [M+H]

Приклади 126-1, 126-2:

1-(2-(6-(5-бром-піридин-2-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

1-(2-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказані в заголовку сполуки одержують таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-бром-2-метансульфоніл-піридину.

1-(2-(6-(5-бром-піридин-2-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,50-2,40 (7H, м), 3,50-3,87 (2H, м), 5,03-5,14, 5,31-5,42 (1H, кожний м), 6,71-7,88, 10,48-11,15 (7H, кожний м), 8,08-8,40 (2H, м), 8,50-8,69 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 478, 480 [M+H]

1-(2-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іа)піролідін-1-іл)етанон

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,57-2,59 (7H, м), 3,08-3,27 (3H, м), 3,57-3,89 (2H, м), 5,14-5,40 (1H, м), 6,94-7,64 (4H, м), 7,82-8,15 (2H, м), 8,33-8,75 (3H, м)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 127:

1-(2-(2-піридин-2-іл-6-(хінолін-6-ілокси)-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-бром-хіноліну.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,67-2,69 (7H, м), 3,40-4,04 (2H, м), 5,25-5,63 (1H, м), 6,80-9,13 (12H, м), 10,22-11,44 (1H, ушир.)

ESI-MS (m/e): 450 [M+H]

Приклад 128:

4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-2-метил-бензонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-бром-2-метил-бензонітрилу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,48-2,54 (10H, м), 3,20-3,89 (2H, м), 5,06-5,41 (1H, м), 6,80-8,87 (10H, м)

ESI-MS (m/e): 438 [M+H]

Приклад 129:

1-(2-(2-піридин-2-іл-6-(4-трифторметокси-фенокси)-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-бром-4-трифторметокси-бензолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,43-2,69 (7H, м), 3,32-3,91 (2H, м), 5,20-5,59 (1H, м), 6,23-8,97 (11H, м)

ESI-MS (m/e): 483 [M+H]

Приклад 130:

1-(2-(2-піридин-2-іл-6-(хінолін-3-ілокси)-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-бром-хіноліну.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,00-2,47 (7H, м), 3,37-4,00 (2H, м), 5,26-5,54 (1H, м), 6,98-9,10 (12H, м), 10,44-10,73 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 450 [M+H]

Приклад 131:

1-(2-(6-(4-ацетил-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-(4-йод-феніл)етанону.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,47-2,60 (10H, м), 3,52-3,88 (2H, м), 5,12-5,41 (1H, м), 6,97-7,74 (6H, м), 7,80-8,02 (3H, м), 8,30-8,44 (1H, м), 8,57-8,70 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 441 [M+H]

Приклад 132:

1-(2-(6-(Біфеніл-4-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-бром-біфенілу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,13-2,47 (7H, м), 3,40-3,91 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,72-7,89 (13H, м), 8,25-8,42 (1H, м), 8,42-8,67 (1H, м), 10,29-10,60 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 475 [M+H]

Приклад 133:

4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-N,N-диметил-бензолсульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-йод-N,N-диметил-бензолсульфонамід.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,50-3,00 (13H, м), 3,40-3,92 (2H, м), 5,14-5,50 (1H, м), 6,40-8,80 (11H, м)

ESI-MS (m/e): 506 [M+H]

Приклад 134:

1-(2-(6-Біфеніл-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-бром-біфенілу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,80-2,50 (7H, м), 3,40-3,91 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,80-7,95 (13H, м), 8,25-8,45 (1H, м), 8,50-8,70 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 475 [M+H]

Приклад 135:

1-(2-(6-(4-Пропан-2-сульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-йод-4-(пропан-2-сульфоніл)бензолу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,10-2,50 (13H, м), 3,05-3,30 (1H, м), 3,50-3,95 (2H, м), 5,05-5,50 (1H, м), 7,00-7,95 (8H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,58-8,75 (1H, м), 10,60-10,95 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 505 [M+H]

Приклад 136:

4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-2-трифторметил-бензонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-бром-2-трифторметил-бензонітрилу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,10-2,45 (7H, м), 3,50-3,95 (2H, м), 5,00-5,45 (1H, м), 6,60-7,95 (7H, м), 8,30-8,45 (1H, м), 8,55-8,75 (1H, м), 10,80-11,60 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 492 [M+H]

Приклади 137-1, 137-2:

4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-2-трифторметил-бензамід

4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-N-етил-2-трифторметил-бензамід

Вказані в заголовку сполуки одержують таким же способом, як у прикладі 43 і прикладі 121 (стадія 12) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-2-трифторметил-бензонітрилу, одержаного у прикладі 136.

4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-2-трифторметил-бензамід

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,05-2,80 (7H, м), 3,50-4,20 (2H, м), 5,30-5,45 (1H, м), 7,30-7,80 (6H, м), 8,05-8,20 (1H, м), 8,20-8,38 (1H, м), 8,80-8,90 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-N-етил-2-трифторметил-бензамід

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,05-2,80 (10H, м), 3,60-4,05 (2H, м), 4,80-5,00 (2H, м), 5,30-5,45 (1H, м), 7,30-7,80 (5H, м), 8,05-8,20 (1H, м), 8,20-8,38 (1H, м), 8,80-8,90 (1H, м), 9,10-9,30 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 538 [M+H]

Приклад 138:

1-(2-(6-(4-(2-диметиламіно-етокси)фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням (2-(4-йод-фенокси)етил)диметиламіну.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,05-2,90 (13H, м), 3,00-4,45 (6H, м), 5,20-5,45 (1H, м), 6,80-8,00 (8H, м), 8,25-8,40 (1H, м), 8,50-8,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 486 [M+H]

Приклад 139:

1-(2-(6-(4-Гідроксиметил-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-бром-бензилового спирту.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,68-2,40 (7H, м), 3,53-3,88 (2H, м), 4,62-4,72 (2H, м), 5,22-5,56 (1H, м), 6,82-7,62 (7H, м), 7,80-7,89 (1H, м), 8,32-8,40 (1H, м), 8,55-8,64 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 429 [M+H]

Приклад 140:

4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-N,N-диметил-бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням диметиламіду 4-бромбензойної кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,81-2,40 (7H, м), 2,98-3,17 (6H, м), 3,56-3,87 (2H, м), 5,20-5,53 (1H, м), 6,93-7,65 (7H, м), 7,81-7,89 (1H, м), 8,33-8,41 (1H, м), 8,60-8,67 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 470 [M+H]

Приклад 141:

4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-N-метил-бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-бром-N-метилбензаміду.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,80-2,39 (4H, м), 1,84 і 2,16 (всього 13H, кожний с), 2,98-3,02 (3H, м), 3,58-3,74 (1H, м), 3,78-3,87 (1H, м), 5,16-5,43 (1H, м), 6,74-7,89 (8H, м), 8,36-8,39 (1H, м), 8,63-8,66 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 456 [M+H]

Приклад 142:

1-(2-(2-піридин-2-іл-6-(4-(піролідін-1-карбоніл)фенокси)-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням (4-бром-феніл)піролідін-1-іл-етанону.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,80-2,40 (8H, м), 1,87 і 2,21 (всього 13H, кожний с), 3,43-3,52 (2H, м), 3,60-3,71 (3H, м), 3,81-3,90 (1H, м), 5,21-5,50 (1H, м), 6,84-7,02 (2H, м), 7,25-7,58 (5H, м), 7,83-7,93 (1H, м), 8,36-8,45 (1H, м), 8,62-8,67 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 496 [M+H]

Приклад 143:

1-(2-(6-(4-(морфолін-4-карбоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням (4-бром-феніл)морфолін-4-іл-метанону.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,78-2,62 (7H, м), 3,40-3,90 (10H, м), 5,23-5,50 (1H, м), 6,82-7,54 (7H, м), 7,86-7,94 (1H, м), 8,38-8,46 (1H, м), 8,64-8,69 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 512 [M+H]

Приклад 144:

Монотрифторацетат 4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)бензойної кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-бром-бензойної кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,86 і 2,10 (всього 3H, кожний с), 1,92-2,48 (4H, м), 3,41-3,90 (2H, м), 5,36-5,39 (1H, м), 7,13-7,72 (5H, м), 8,00-8,07 (3H, м), 8,22-8,26 (1H, м), 8,73-8,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 443 [M+H]

Приклад 145:

1-(2-(6-(4-(Піперидин-1-карбоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням (4-бром-феніл)-піперидин-1-іл-метанону.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,45-2,40 (10H, м), 1,88 і 2,20 (всього 3H, кожний с), 3,30-3,90 (6H, м), 5,23-

5,53 (1H, м), 6,83-7,55 (7H, м), 7,84-7,94 (1H, м), 8,37-8,46 (1H, м), 8,63-8,68 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

Приклад 146:

1-(2-(6-(4-(4-Ацетил-піперазин-1-карбоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-(4-(4-бром-бензоїл)-піперазин-1-іл)етанону.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,84-2,40 (10H, м), 3,24-3,88 (10H, м), 5,22-5,48 (1H, м), 6,94-7,09 (2H, м), 7,22-7,48 (5H, м), 7,84-7,93 (1H, м), 8,37-8,43 (1H, м), 8,63-8,66 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 553 [M+H]

Приклад 147:

4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-бензонітрил
(Стадія 1) Одержання 4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-бензімідазол-5-ілокси)бензонітрилу:

5,8мг гідриду натрію додають до розчину в N-метил-піролідиноні (1мл) 30мг 1-(2-(6-гідрокси-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 121 (стадія 10), і 20мг 4-фторціанобензолу і реакційну рідину перемішують протягом ночі в герметизованій пробірці при 100°C. Після охолодження водний насичений гідрокарбонат натрію додають в реакційну рідину, потім її екстрагують етилацетатом, органічний шар промивають водою і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

(Стадія 2) Одержання 4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)бензонітрилу:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 121 (стадія 12) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-бензімідазол-5-ілокси)бензонітрилу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,52-2,42 (7H, м), 3,42-3,92 (2H, м), 5,02-5,40 (1H, м), 6,77-7,75 (7H, м), 7,75-7,94 (1H, м), 8,20-8,46 (1H, м), 8,50-8,69 (1H, м), 10,67-11,06 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 424 [M+H]

Приклад 148:

4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-

піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-

ілокси)бензонітрилу, одержаного у прикладі 147.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,05-2,40 (7H, м), 3,43-3,89 (2H, м), 5,10-6,32 (3H, м), 6,88-7,90 (8H, м), 8,27-8,42 (1H, м), 8,53-8,68 (1H, м), 10,47-11,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 442 [M+H]

Приклад 149:

2-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)бензонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 147 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-фтор-бензонітрилу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,50-2,49 (7H, м), 3,43-3,89 (2H, м), 5,10-5,34 (1H, м), 6,83-7,92 (8H, м), 8,31-8,42 (1H, м), 8,53-8,68 (1H, м), 10,80-11,23 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 424 [M+H]

Приклад 150:

2-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)бензонітрилу, одержаного у прикладі 149.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,52-2,46 (7H, м), 3,43-3,91 (2H, м), 5,10-5,51 (1H, м), 5,99 (1H, ушир.с), 6,72-7,98 (8H, м), 8,26-8,43 (2H, м), 8,59-8,70 (1H, м), 10,58-10,94 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 442 [M+H]

Приклад 151:

1-(2-(6-(4-нітро-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 147 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-фтор-нітробензолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,40-2,50 (7H, м), 3,50-3,95 (2H, м), 5,05-5,40 (1H, м), 7,00-7,80 (5H, м), 7,80-7,95 (1H, м), 8,15-8,30 (2H, м), 8,30-8,45 (1H, м), 8,60-8,70 (1H, м), 10,60-11,00 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 444 [M+H]

Приклад 152:

1-(2-(2-піридин-2-іл-6-(4-(2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 60 і прикладі 121 (стадія 12) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-бензімідазол-5-ілокси)бензонітрилу, одержаного у прикладі 147 (стадія 1).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,51-2,58 (7H, м), 3,43-3,90 (2H, м), 5,09-5,55 (1H, м), 6,73-7,60, 7,69-8,04, 8,29-8,69 (10H, кожний м)

ESI-MS (m/e): 467 [M+H]

Приклад 153:

1-(2-(6-(4-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 61, прикладі 64 і прикладі 121 (стадія 12) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-феніл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-бензімідазол-5-ілокси)бензонітрилу, одержаного у прикладі 147 (стадія 1).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,49-2,7 (10H, м), 3,39-3,90 (2H, м), 5,17-5,52 (1H, м), 6,26-8,89 (11H, м)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

Приклад 154:

3-(4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 61, прикладі 62 і прикладі 121 (стадія 12) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1Н-бензімідазол-5-ілокси)бензонітрилу, одержаного у прикладі 147 (стадія 1).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,82-2,47 (7H, м), 3,60-3,3,94 (2H, м), 5,24-5,43 (1H, м), 7,15-8,05 (8H, м), 8,23-8,31 (1H, м), 8,71-8,78 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 483 [M+H]

Приклад 155:

5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)-1,3-дигідро-бензімідазол-2-он

(Стадія 1) Одержання 1-(2-(6-(3,4-динітро-фенокси)-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини червоного кольору таким же способом, як у прикладі 147 (стадія 1) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-фтор-1,2-динітро-бензолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,80-2,57 (7H, м), 3,61-4,02 (2H, м), 5,27-5,60 (1H, м), 6,77-7,60 (6H, м), 7,91-8,06 (1H, м), 8,17-8,33 (1H, м), 8,72 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 455 [M+H]

(Стадія 2) Одержання 1-(2-(6-(3,4-діаміно-фенокси)-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

0,030мл моногідрату гідразину і 20мг каталізатора нікелю Ренея з розвинутою поверхнею додають до розчину в етанолі (1мл) 72мг 1-(2-(6-(3,4-динітро-фенокси)-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок очищають розподільною тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору.

(Стадія 3) Одержання 5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1-(2-

триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-бензімідазол-5-ілокси)-1,3-дигідро-бензімідазол-2-ону:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 62 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-(2-(6-(3,4-діаміно-фенокси)-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону.

(Стадія 4) Одержання 5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)-1,3-дигідро-бензімідазол-2-ону:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді аморфної речовини таким же способом, як у прикладі 121 (стадія 12) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-1H-бензімідазол-5-ілокси)-1,3-дигідро-бензімідазол-2-ону.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,80-2,57 (7H, м), 3,61-4,02 (2H, м), 5,27-5,60 (1H, м), 6,77-7,60 (6H, м), 7,91-8,06 (1H, м), 8,17-8,33 (1H, м), 8,72 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 455 [M+H]

Приклад 156:

1-(2-(6-(3H-бензімідазол-5-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

19мг 1-(2-(6-(3,4-діаміно-фенокси)-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 155 (стадія 2), розчиняють в 1мл мурашиної кислоти і реакційну рідину перемішують при 100°C протягом 2 годин. Реакційну рідину концентрують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота], одержуючи вказану у заголовку сполуку.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,80-2,2,55 (7H, м), 3,60-4,00 (2H, м), 5,33-5,69 (1H, м), 7,00-7,80, 7,91-8,04, 8,16-8,30, 8,67-8,80 (10H, кожний м)

ESI-MS (m/e): 439 [M+H]

Приклад 157:

1-(2-(6-(2-метил-3H-бензімідазол-5-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 156 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням оцтової кислоти.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,69-2,63 (10H, м), 3,42-3,91 (2H, м), 5,20-5,64 (1H, м), 6,58-7,87 (9H, м), 8,22-8,66 (2H, м)

ESI-MS (m/e): 453 [M+H]

Приклад 158:

5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)піримідин-2-карбонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 147 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-бром-піримідин-2-карбонітрилу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,81-2,40 (7H, м), 3,56-3,88 (2H, м), 5,08-5,34 (1H, м), 6,75-7,70 (3H, м), 7,81-7,90 (1H, м), 8,33-8,63 (4H, м)

ESI-MS (m/e): 426 [M+H]

Приклад 159:

5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)піримідин-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)піримідин-2-карбонітрилу, одержаного у прикладі 158.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,79-2,42 (7H, м), 3,60-3,90 (2H, м), 5,18-5,39 (1H, м), 6,99-7,71 (3H, м), 7,82-7,92 (1H, м), 8,34-8,42 (1H, м), 8,55-8,65 (3H, м)

ESI-MS (m/e): 444 [M-H]

Приклад 160:

Етил 4-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 147 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням етил 4-фторбензоату.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,24-1,41 (3H, м), 1,70-2,38 (7H, м), 3,53-3,87 (2H, м), 4,32-4,41 (2H, м), 5,14-5,45 (1H, м), 6,96-7,67 (5H, м), 7,82-7,91 (1H, м), 7,98-8,06 (2H, м), 8,34-8,43 (1H, м), 8,61-8,68 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 471 [M+H]

Приклад 161:

1-(2-(6-Фенетилокси-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

(Стадія 1) Одержання 1-(2-(6-фенетилокси-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

0,019мл діізопропіламіну, 27,6мг трифенілфосфіну і 0,011мл 2-феніл-етанолу додають відповідним чином до розчину в тетрагідрофурані (1мл) 29,2мг

1-(2-(6-гідрокси-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 121 (стадія 10), і реакційну рідину перемішують протягом 6 годин при кімнатній температурі. 0,040мл діізопропіламіну, 53,2мг трифенілфосфіну і 0,023мл 2-феніл-етанолу додають відповідним чином в реакційну рідину і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Водну насичену гідрокарбонат натрію додають в реакційну рідину і екстрагують її етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), етилацетат), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору.

(Стадія 2) Одержання 1-(2-(6-фенетилокси-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 121 (стадія 12) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з

використанням 1-(2-(6-фенетилокси-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,59-2,23 (7H, м), 2,87-3,10, 3,50-3,86, 3,96-4,35 (6H, кожний м), 5,04-5,13, 5,46-5,57 (1H, кожний м), 6,53-7,55 (8H, м), 7,77-7,89 (1H, м), 8,32-8,40 (1H, м), 8,54-8,65 (1H, м), 10,73-11,14 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 427 [M+H]

Приклад 162:

1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

(Стадія 1) Одержання трет-бутил 2-(2-фтор-5-нітро-феніл)пірол-1-карбоксилату:

1,1г тетракис-трифенілфосфін паладію і 4,2г карбонату натрію додають до розчину 4,3г 3-бром-4-фтор-нітробензолу і 5,0г 1-(трет-бутоксикарбоніл)пірол-2-боронової кислоти в суміші з 130мл диметоксietану і 22мл води і реакційну рідину нагрівають протягом ночі при кипінні зі зворотним холодильником. Водну насичену гідрокарбонат натрію додають в реакційну рідину і екстрагують її етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=20/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

(Стадія 2) Одержання трет-бутил 2-((2-(4-метансульфоніл-фенокси)-5-нітро-феніл)пірол-1-карбоксилату:

3,38г карбонату калію додають до розчину в диметилформаміді (20мл) 2,5г трет-бутил 2-(2-фтор-5-нітро-феніл)пірол-1-карбоксилату і 1,55г 4-метансульфоніл-фенолу і реакційну рідину перемішують при 100°C протягом 2 годин. Після охолодження додають воду в реакційну масу і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=2/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 3) Одержання трет-бутил 2-(5-аміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)феніл)піролідін-1-карбоксилату:

1,0г каталізатора 5% платини на вугіллі додають до 120мл розчину в етанолі 2,87г трет-бутил 2-((2-(4-метансульфоніл-фенокси)-5-нітро-феніл)пірол-1-карбоксилату і реакційну рідину перемішують протягом ночі в атмосфері водню. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1 до етилацетату), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

(Стадія 4) Одержання 1-(2-(5-аміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)-феніл)піролідін-1-іл)-2,2,2-трифтор-етанону:

342мг порошку цинку і 650мг бензил хлорформіату додають до розчину в бензолі (25мл) 1,51г трет-бутил 2-(5-аміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)феніл)піролідін-1-карбоксилату і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину фільтрують через Celite і водний насичений гідрокарбонат натрію додають до фільтрату. Це екстрагують етилацетатом і органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і екстракт сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний сирий продукт розчиняють в 20мл розчину 4н соляна кислота/1,4-діоксан і реакційну масу перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну рідину переганяють при зниженому тиску і одержаний сирий продукт розчиняють в 30мл хлороформу. При охолодженні льодом туди додають 2мл піридину і 0,5мл ангідриду трифтороцтової кислоти і реакційну рідину перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. 1н соляну кислоту додають до реакційної рідини і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою, водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 50мг каталізатора 10% паладію на вугіллі додають до розчину в метанолі (100мл) одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують протягом ночі в атмосфері водню. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1 до 1/3), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

(Стадія 5) Одержання 1-(2-(5-аміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)-4-нітро-феніл)піролідін-1-іл)-2,2,2-трифтор-етанону:

153мг нітрату калію додають до розчину в трифтороцтовій кислоті (2мл) 588мг 1-(2-(5-аміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)феніл)піролідін-1-іл)-2,2,2-трифтор-етанону і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини, щоб нейтралізувати її, і це потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 6) Одержання 2,2,2-трифтор-1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

100мг каталізатора нікелю Ренея з розвинею поверхнею додають до розчину в етанолі (10мл) 521мг 1-(2-(5-аміно-2-(4-метансульфоніл-

фенокси)-4-нітро-феніл)піролідін-1-іл)-2,2,2-трифтор-етанону і реакційну рідину перемішують протягом ночі в атмосфері водню. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 226мг піридин-2-карбоксальдегіду додають до розчину в метанолі (10мл) 448мг одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 50°C. Воду додають до реакційної рідини і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=20/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 7) Одержання 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу:

500мг карбонату калію додають до розчину 375мг 2,2,2-трифтор-1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону в суміші з 16мл метанолу і 3мл води і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину переганяють при зниженому тиску, розбавляють насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, що додається до неї, і потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол/водний аміак=10/1/0,1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 8) Одержання 1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

0,003мл оцтового ангідриду додають до розчину в метиленхлориді (1мл) 10мг 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,40 (7H, м), 3,05 і 3,08 (всього 3H, кожний с), 3,52-3,90 (2H, м), 5,13-5,37 (1H, м), 7,08-7,69 (5H, м), 7,83-7,97 (3H, м), 8,32-8,40 (1H, м), 8,61-8,70 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 477 [M+H]

Приклад 163:

1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон, енантіомер А і енантіомер В

230мг 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу,

одержаного у прикладі 162 (стадія 7), розділяють, використовуючи колонку для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK AD 2смφ×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза: гексан/2-пропанол/діетиламін=20/80/0,1, швидкість потоку: 10мл/хв.), на енантіомер А (час утримання: 19,0хв.) і енантіомер В (час утримання: 32,2хв.), кожний, у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

Приклад 164:

1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон А 0,003мл оцтового ангідриду додають до розчину в метиленхлориді (1мл) 12мг енантіомеру А 1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 163, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи одну хіральну форму вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,40 (7H, м), 3,05 і 3,08 (всього 3H, кожний с), 3,52-3,90 (2H, м), 5,13-5,37 (1H, м), 7,08-7,69 (5H, м), 7,83-7,97 (3H, м), 8,35-8,43 (1H, м), 8,61-8,70 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 477 [M+H]

Показник обертання площини поляризації світла: [α]_D²⁴(с=0,100, етанол) -46,9°

Приклад 165:

1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон В 0,011мл оцтового ангідриду додають до розчину в метиленхлориді (1мл) 44мг енантіомеру В 1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 163, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи одну хіральну форму вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

ESI-MS (m/e): 477 [M+H]

Показник обертання площини поляризації світла: [α]_D²⁴(с=0,100, етанол) +47,7°

Приклад 166:

2,2,2-Трифтор-1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 162 (стадія 2)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-фторфенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,96-2,21 (3H, м), 2,31-2,43 (1H, м), 3,77-4,08 (2H, м), 5,47-5,70 (1H, м), 6,88-6,91 (1H, м), 7,00-7,08 (4H, м), 7,26-7,50 (2H, м), 7,82-7,85 (1H, м), 8,31-8,35 (1H, м), 8,57-8,61 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 471 [M+H]

Приклад 167:

1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 162 (стадія 2)-(стадія 8) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-фторфенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,83-2,03 (6H, м), 2,32-2,41 (1H, м), 3,58-3,86 (2H, м), 5,26-5,57 (1H, м), 6,96-7,06 (5H, м), 7,24-7,35 (2H, м), 7,80-7,88 (1H, м), 8,30-8,37 (1H, м), 8,56-8,62 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 417 [M+H]

Приклад 168:

1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-2-гідрокси-етанол

4,5мг гліколевої кислоти, 12,3мг гідрата N-гідроксибензотриазолу і 15,4мг гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду додають відповідним чином до розчину в хлороформі (1мл) 20мг 5-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного таким же способом, як у прикладі 162 (стадія 2)-(стадія 7), але з використанням 4-фторфенолу, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник реакції випаровують і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,88-2,13 (3H, м), 2,20-2,43 (1H, м), 3,40-4,21 (4H, м), 5,14-5,60 (1H, м), 6,85-7,54 (7H, м), 7,78-7,86 (1H, м), 8,29-8,37 (1H, м), 8,56-8,61 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 433 [M+H]

Приклад 169:

1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-2-метокси-етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 168 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням метоксіоцтової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,41 (4H, м), 3,26-3,46 (3H, м), 3,52-4,16 (4H, м), 5,28-5,60 (1H, м), 6,79-7,57 (7H, м), 7,77-7,85 (1H, м), 8,28-8,38 (1H, м), 8,56-8,62 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 447 [M+H]

Приклад 170:

1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-3-феніл-пропан-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 168 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-феніл-пропіонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,82-3,03 (8H, м), 3,48-3,93 (2H, м), 5,13-5,99 (1H, м), 6,82-7,60 (12H, м), 7,80-7,08 (1H, м), 8,09-8,39 (1H, м), 8,56-8,66 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 507 [M+H]

Приклад 171:

2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-(2R)піролідін-2-іл-метанол

13,8мг 1-трет-бутоксикарбоніл-D-проліну, 12,3мг гідрату N-гідроксибензотриазолу і 15,4мг гідрохлориду

1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду додають до розчину в хлороформі (1мл) 20мг 5-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 168, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок розчиняють в 1мл 4н розчину соляної кислоти в етилацетаті і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають тонкошаровою хроматографією (NH ТШХ пластина (Fuji Silysia Chemical), хлороформ/метанол=30/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,82-4,00 (13H, м), 5,23-5,61 (1H, м), 6,82-7,59 (7H, м), 7,78-7,88 (1H, м), 8,32-8,39 (1H, м), 8,57-8,64 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 472 [M+H]

Приклад 172:

2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-(2S)піролідін-2-іл-метанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 171 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-трет-бутоксикарбоніл-1-проліну.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,82-4,00 (13H, м), 5,23-5,61 (1H, м), 6,82-7,59 (7H, м), 7,78-7,88 (1H, м), 8,30-8,39 (1H, м), 8,57-8,64 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 472 [M+H]

Приклад 173:

2-диметиламіно-1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 168 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням гідрохлориду N,N-диметилгліцину.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,81-2,57 (10H, м), 2,76-3,96 (4H, м), 5,41-5,62 (1H, м), 6,94-7,37 (7H, м), 7,81-7,89 (1H, м), 8,33-8,38 (1H, м), 8,59-8,68 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 460 [M+H]

Приклад 174:

1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-пропан-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 168 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням пропіонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,95-1,24 (3H, м), 1,70-2,60 (6H, м), 3,52-3,94 (2H, м), 5,24-5,62 (1H, м), 6,75-7,66 (7H, м), 7,77-7,92 (1H, м), 8,27-8,44 (1H, м), 8,52-8,68 (1H, м), 10,66-11,08 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 431 [M+H]

Приклад 175:

1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-бутан-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 168 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням н-масляної кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,70-1,07 (3H, м), 1,40-2,44 (8H, м), 3,53-3,91 (2H, м), 5,25-5,60 (1H, м), 6,72-7,66 (7H, м), 7,80-7,93 (1H, м), 8,30-8,44 (1H, м), 8,53-8,68 (1H, м), 10,68-11,18 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 445 [M+H]

Приклад 176:

1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-3-гідрокси-пропан-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 168 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-гідроксипропіонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,43-2,73 (6H, м), 3,24-4,27 (5H, м), 5,24-5,60 (1H, м), 6,75-7,60 (7H, м), 7,76-7,88 (1H, м), 8,27-8,40 (1H, м), 8,53-8,66 (1H, м), 10,44-11,01 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 447 [M+H]

Приклад 177:

1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-2-метиламіно-етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 171 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням N-трет-бутоксикарбоніл-N-метилгліцину.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,82-2,01 (3H, м), 2,43-2,56 (4H, м), 3,25-4,15 (4H, м), 5,32-5,37 (1H, м), 7,00-7,31 (4H, м), 7,38-7,58 (2H, м), 8,03-8,08 (1H, м), 8,37-8,43 (1H, м), 8,69-8,79 (1H, м), 8,80-8,94 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 446 [M+H]

Приклад 178:

5-(4-фтор-фенокси)-6-(1-метансульфоніл-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

0,01мл триетиламіну і 0,005мл метансульфонілхлориду додають до розчину в етилацетаті (1мл) 20мг 5-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 168, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,08 (3H, м), 2,28-2,42 (1H, м), 2,81 і 2,84 (всього 13H, кожний с), 3,47-3,74 (2H, м), 5,17-5,37 (1H, м), 6,79-7,93 (8H, м), 8,30-8,37 (1H, м), 8,57-8,61 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 453 [M+H]

Приклад 179:

5-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(1-піримідин-2-іл-тролідін-2-іл)-1Н-бензімідазол

0,013мл триетиламіну і 6,3мг 2-хлор-піримідину додають до розчину в етанолі (2мл)

17,1мг 5-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 168, і реакційну рідину нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають рідиною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота], одержану фракцію розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,98-2,15 (3H, м), 2,34-2,42 (1H, м), 3,68-3,78 (1H, м), 3,90-4,07 (1H, м), 5,63 (1H, д, J=8,0Гц), 6,43 (1H, ушир.с), 6,87-7,55 (7H, м), 7,79-7,84 (1H, м), 8,15-8,34 (3H, м), 8,55-8,58 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 453 [M+H]

Приклад 180:

2-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)ацетамід

11,4мг карбонату калію і 11,1мг йодацетаміду додають до розчину в ацетонітрилі (1мл) 20мг 5-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 168, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину концентрують і одержаний залишок очищають рідиною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота], одержану фракцію розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,04 (3H, м), 2,20-2,13 (1H, м), 2,80-2,85 (1H, м), 3,37-3,44 (2H, м), 3,96-4,03 (1H, м), 5,41-5,52 (1H, м), 6,90-7,34 (5H, м), 7,36-7,39 (1H, м), 7,65 і 8,00 (всього 1H, кожний с), 7,83-7,87 (1H, м), 8,36-8,39 (1H, м), 8,59-8,64 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 432 [M+H]

Приклад 181:

Етил 2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксилат

5,2мг порошку цинку і 0,006мл етилхлорформіату додають до розчину в бензолі (1мл) 20мг 5-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 168, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,23-1,31 (3H, м), 1,80-2,00 (3H, м), 2,20-2,39 (1H, м), 3,50-3,79 (2H, м), 3,91-

4,17 (2H, м), 5,17-5,38 (1H, м), 6,81-7,63 (7H, м), 7,77-7,85 (1H, м), 8,28-8,39 (1H, м), 8,55-8,63 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 447 [M+H]

Приклад 182:

2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксамід

5мг диметиламінопіридину і 0,029мл триметилсиліл ізоціанату додають до розчину в метиленхлориді (1мл) 17,1мг 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 162 (стадія 7), і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Воду додають до реакційної рідини і екстрагують етилацетатом і потім промивають насиченим розчином солі. Після сушіння і концентрування одержаний залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота], одержану фракцію розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,83-2,09 (3H, м), 2,22-2,40 (1H, м), 3,07 (3H, с), 3,56-3,82 (2H, м), 4,35 і 4,62 (всього 2H, кожний у шир.с), 5,01-5,20 (1H, м), 7,08-7,95 (8H, м), 8,34-8,40 (1H, м), 8,62-8,64 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклади 183-1, 183-2:

2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксамід, енантиомер А і енантиомер В

10мг рацемічного 2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксаміду, одержаного у прикладі 182, розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK AD 2смф×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза: гексан/етанол=20/80, швидкість потоку: 10мл/хв.) на енантиомер А (час утримання: 17,9хв.) і енантиомер В (час утримання: 27,6хв.), кожний у вигляді твердої речовини білого кольору.

Енантиомер А:

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Показник обертання площини поляризації світла: $[\alpha]^{24}_D(c=0,100, \text{етанол}) -27,4^\circ$

Енантиомер В:

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Показник обертання площини поляризації світла: $[\alpha]^{24}_D(c=0,100, \text{етанол}) +28,4^\circ$

Приклад 184:

2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксамід

2мг диметиламінопіридину і 0,059мл триметилсиліл ізоціанату додають відповідним чином до розчину в метиленхлориді (1мл) 31,2мг 5-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 168, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Воду додають до реакційної рідини і екстрагують етилацетатом і потім

промивають насиченим розчином солі. Після сушіння і концентрування одержаний залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота], одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,88-2,08 (3H, м), 2,32-2,48 (1H, м), 3,62-3,87 (2H, м), 4,34 і 4,71 (всього 2H, кожний у шир.с), 5,15-5,30 (1H, м), 6,91-7,73 (7H, м), 7,81-7,87 (1H, м), 8,31-8,37 (1H, м), 8,59-8,61 (1H, м)

ESI-MS (m/e) 418 [M+H]

Приклади 185-1, 185-2:

2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксамід, енантиомер А і енантиомер В

9,0мг рацемічного 2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксаміду, одержаного у прикладі 184, розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK AD 2смф×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза: гексан/2-пропанол=50/50, швидкість потоку: 10мл/хв.), на енантиомер А (час утримання: 12,1хв.) і енантиомер В (час утримання: 26,9хв.), кожний у вигляді твердої речовини білого кольору.

Енантиомер А:

ESI-MS (m/e): 418 [M+H]

Енантиомер В:

ESI-MS (m/e): 418 [M+H]

Приклад 186:

2-(6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 162 (стадія 2)-(стадія 7) і прикладі 182 або згідно зі способом, або об'єднанням з звичайним способом, але з використанням 4-гідрокси-N,N-диметил-бензаміду.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,85-2,07 (3H, м), 2,28-2,43 (1H, м), 3,00-3,18 (6H, м), 3,60-3,80 (2H, м), 5,10-5,23 (1H, м), 7,01-7,76 (7H, м), 7,83-7,88 (1H, м), 8,33-8,39 (1H, м), 8,63-8,64 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 471 [M+H]

Приклади 187-1, 187-2:

2-(6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксамід, енантиомер А і енантиомер В

72,2мг рацемічного 2-(6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксаміду, одержаного у прикладі 186, розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK AD 2смф×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза: гексан/етанол=40/60, швидкість потоку: 10мл/хв.) на енантиомер А (час утримання: 18,1хв.) і енантиомер В (час утримання: 23,9хв.), кожний у вигляді твердої речовини білого кольору.

Енантиомер А:

ESI-MS (m/e): 471 [M+H]

Енантиомер В:

ESI-MS (m/e): 471 [M+H]

Приклад 188:

2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбонова кислота етил амід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 184 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням етилзоціанату.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,94-1,07 (3H, м), 1,80-2,03 (3H, м), 2,25-2,41 (1H, м), 3,10-3,26 (2H, м), 3,57-3,74 (2H, м), 4,02-4,14 (1H, м), 5,07-5,23 (1H, м), 6,85-7,66 (7H, м), 7,78-7,85 (1H, м), 8,30-8,38 (1H, м), 8,54-8,63 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 446 [M+H]

Приклад 189:

1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 162 (стадія 6)-(стадія 8) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням піразин-2-карбоксальдегіду.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,86-2,08 (7H, м), 3,37-3,90 (2H, м), 5,27-5,55 (1H, м), 6,76-7,64 (6H, м), 8,32-8,62 (2H, м), 9,53-9,56 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 418 [M+H]

Приклад 190:

1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-тіазол-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 162 (стадія 6)-(стадія 8) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням тіазол-2-карбоксальдегіду.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,23 (6H, м), 2,24-2,43 (1H, м), 3,50-3,88 (2H, м), 5,28-5,57 (1H, м), 6,64-7,62 (7H, м), 7,89-7,94 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 423 [M+H]

Приклад 191:

1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)метанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням D, 1-пролінолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,64-1,92 (3H, м), 1,97-2,06 (1H, м), 3,00-3,12 (1H, м), 3,04 (3H, с), 3,38-3,46 (1H, м), 3,53-3,64 (2H, м), 3,84 (1H, ушир.с), 6,98 (2H, д, J=8,6Гц), 7,10 і 7,22 (всього 1H, кожний с), 7,33-7,40 (1H, м), 7,50-7,57 (1H, м), 7,80-7,90 (3H, м), 8,34-8,41 (1H, м), 8,62-8,63 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 465 [M+H]

Приклад 192:

Метіл 1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням гідрохлориду метилового складного ефіру D, 1-проліну.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,83-2,03 (3H, м), 2,20-2,28 (1H, м), 3,05 (3H, с), 3,20-3,86 (2H, м), 3,54 (3H, с), 4,28-4,53 (1H, м), 6,91-7,37 (3H, м), 7,32-7,38 (2H, м), 7,81-7,87 (3H, м), 8,30-8,39 (1H, м), 8,61-8,62 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 193:

1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-карбонова кислота метил амід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням D, 1-пролін метил амід гідрохлориду.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,03 (3H, м), 2,25-2,40 (1H, м), 2,46-2,53 (3H, м), 3,06 (3H, с), 3,20-3,26 (1H, м), 3,60-3,78 (1H, м), 4,18-4,24 (1H, м), 7,02-7,60 (3H, м), 7,03 (2H, д, J=9,0Гц), 7,82-7,92 (1H, м), 7,89 (2H, д, J=9,0Гц), 8,35 (1H, д, J=7,4Гц), 8,63 (1H, д J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 492 [M+H]

Приклад 194:

1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням D, 1-пролін амід гідрохлориду.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,91-2,03 (3H, м), 2,26-2,50 (1H, м), 3,02 і 3,06 (всього 3H, кожний с), 3,18-3,28 (1H, м), 3,63-3,91 (1H, м), 4,13-4,29 (1H, м), 6,04-6,33 (1H, м), 6,86-7,28 (4H, м), 7,37-7,41 (1H, м), 7,48-7,54 (1H, м), 7,80-7,92 (3H, м), 8,34-8,38 (1H, м), 8,48-8,63 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 195:

1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)-піперидин-1-іл)етанол

(Стадія 1) Одержання 2-(2-фтор-5-нітро-феніл)піридин:

0,55г Тетракіс-трифенілфосфін паладію додають до розчину в 1,4-діоксані (20мл) 2,1г 3-бром-4-фтор-нітробензолу і 2,3г 2-триметилолово-піридину, і реакційну рідину нагрівають протягом ночі при кипінні зі зворотним холодильником. Водний насичений розчин гідроксиду натрію додають до реакційної рідини і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=7/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 2) Одержання 2-(2-(4-фтор-фенокси)-5-нітро-феніл)піридину:

713мг карбонату калію додають до розчину в диметилформаміді (10мл) 600мг 4-фтор-3-піридинітробензолу і 347мг 4-фтор-фенолу і реакційну рідину перемішують при 100°C протягом 1 години. Після охолодження воду додають до

реакційної рідини і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=5/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 3) Одержання трет-бутил (4-(4-фтор-фенокси)-3-піридин-2-іл-феніл)карбамату:

100мг каталізатора 10% паладію на вугіллі додають до розчину в етилацетаті (10мл) 840мг 2-(2-(4-фтор-фенокси)-5-нітро-феніл)піридину і реакційну рідину перемішують протягом ночі в атмосфері водню. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 1,5г ди-трет-бутил дикарбонату додають до розчину в тетрагідрофурані (10мл) одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 60°C. Реакційну рідину охолоджують, розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

(Стадія 4) Одержання 1-(2-(5-аміно-2-(4-фтор-фенокси)-феніл)піперидин-1-іл)етанолу:

0,3мл оцтового ангідриду і 100мг каталізатора 10% паладію на вугіллі додають до розчину в етанолі (20мл) 300мг трет-бутил (4-(4-фтор-фенокси)-3-піридин-2-іл-феніл)карбамату і реакційну рідину перемішують протягом ночі в атмосфері водню. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і фільтрат переганяють при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. Одержаний сирий продукт розчиняють в 5мл 4н розчину соляної кислоти в 1,4-діоксані, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Водний насичений гідрокарбонат натрію додають до реакційної рідини і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1 до етилацетату), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 5) Одержання 1-(2-(5-аміно-2-(4-фтор-фенокси)-4-нітро-феніл)-піперидин-1-іл)етанолу:

64мг нітрату калію додають до розчину в трифтороцтовій кислоті (1мл) 190мг 1-(2-(5-аміно-2-(4-фтор-фенокси)феніл)піперидин-1-іл)етанолу і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини, щоб нейтралізувати її, і потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1),

одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 6) Одержання 1-(2-(6-(4-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піперидин-1-іл)етанолу:

50мг каталізатора нікелю Ренея з розвиненою поверхнею додають до розчину в етанолі (10мл) 180мг 1-(2-(5-аміно-2-(4-фтор-фенокси)-4-нітро-феніл)піперидин-1-іл)етанолу і реакційну рідину перемішують протягом ночі в атмосфері водню. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і фільтрат переганяють при зниженому тиску, одержуючи 171мг сирого продукту. 50мг одержаного сирого продукту розчиняють в 1мл N-метилпіролідону і додають 16мг піридин-2-карбоксальдегіду, реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 3 діб. Воду додають до реакційної рідини і екстрагують етилацетатом і органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і екстракт сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і реакційну суміш очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота], одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-1,85 (3H, м), 1,92-2,09 (5H, м), 2,22-2,30 (1H, м), 3,50-3,78 (2H, м), 5,35-5,38 (1H, м), 6,94-7,08 (5H, м), 7,32-7,38 (2H, м), 7,84-7,89 (1H, м), 8,35-8,38 (1H, м), 8,62-8,67 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 431 [M+H]

Приклад 196:

5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол
(Стадія 1) Одержання трет-бутил (3-фтор-4-гідрокси-феніл)карбамату:

600мг каталізатора 10% паладію на вугіллі додають до розчину в метанолі (100мл) 6,15г 3-фтор-4-гідроксинітробензолу і 930мг ди-трет-бутил дикарбонату і реакційну рідину перемішують протягом ночі в атмосфері водню. Каталізатор видаляють фільтруванням, розчинник випаровують, і залишок збирають фільтруванням зі змішаним розчинником етилацетат/гексан, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 2) Одержання трет-бутил (3-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)феніл)карбамату:

4,00г 5-хлор-2-метансульфоніл-піридину і 8,80г карбонату цезію додають до розчину в N-метилпіролідоні (50мл) 4,74 г трет-бутил (3-фтор-4-гідрокси-феніл)карбамату, одержаного на (стадії 1), і реакційну рідину перемішують при 100°C протягом 2 годин. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 3) Одержання 5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну:

0,98г нітрату калію додають до розчину в трифтороцтовій кислоті (35мл) 3,38г трет-бутил (3-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)феніл)карбамату, одержаного на (стадії 2), реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і потім розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/2), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 4) Одержання 5-(2-ціано-фенокси)-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну:

60мг 2-гідрокси-бензонітрилу і 70мг карбонату калію додають до розчину в N-метилпіролідіноні (2мл) 150мг 5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного на (стадії 3), і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 5 годин. Воду додають до реакційної рідини і осад збирають фільтруванням, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 5) Одержання 4-(2-ціано-фенокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну:

20мг каталізатора нікелю Ренея з розвиненою поверхнею додають до розчину в метанолі (5мл) 161мг 5-(2-ціано-фенокси)-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного на (стадії 4), і реакційну рідину перемішують протягом ночі в атмосфері водню. Каталізатор видаляють фільтруванням і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 6) Одержання 5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу:

0,007мл піридин-2-карбоксальдегіду і 0,5мл нітробензолу додають до розчину в метанолі (1мл) 37мг 4-(2-ціано-фенокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного на (стадії 5), і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 120°C. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=20/1) і розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=15/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,20 (3H, c), 6,94 (1H, д, J=7,8Гц), 7,22 (1H, т, J=7,8Гц), 7,41-7,47 (1H, м), 7,47 (1H, т, J=7,8Гц), 7,53 (1H, дд, J=7,8, 2,3Гц), 7,56-7,61 (1H, м), 7,66 (1H, д, J=7,8Гц), 7,72 (1H, с), 7,78 (1H, с), 8,04 (1H, д, J=7,8Гц), 8,26 (1H, д, J=2,3Гц), 8,35 (1H, д, J=7,8Гц), 8,80 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 484 [M+H]

Приклад 197:

5-(2-ціано-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол
21мг піразин-2-карбонової кислоти, 52мг гідроксibenзотриазолу і 52мг 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду моногідриду додають до розчину в диметилформаміді (2мл) 72мг 4-(2-ціано-фенокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 196 (стадія 5), і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок розчиняють в 1мл N-метилпіролідінону і додають до нього 20мг трифторметансульфонату ітербію і реакційну рідину перемішують при 160°C протягом 2 годин. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=30/1) і розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,20 (3H, c), 6,93 (1H, д, J=7,6Гц), 7,21 (1H, т, J=7,6Гц), 7,43 (1H, дд, J=8,6, 2,3Гц), 7,58 (1H, т, J=7,6Гц), 7,66 (1H, д, J=7,6Гц), 7,67-7,90 (2H, м), 8,03 (1H, д, J=8,6Гц), 8,25 (1H, д, J=2,3Гц), 8,74 (1H, д, J=2,3Гц), 8,81 (1H, д, J=2,3Гц), 9,53 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 485 [M+H]

Приклад 198:

5-(2-карбамоіл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол
Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 196.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,23 (3H, c), 6,85-6,91 (1H, м), 7,17 (1H, т, J=7,8Гц), 7,40-7,45 (2H, м), 7,53 (1H, дд, J=7,8, 4,3Гц), 7,55-7,78 (1H, м), 7,88 (1H, дд, J=7,8, 2,3Гц), 7,99 (1H, д, J=8,6Гц), 8,02 (1H, тд, J=7,8, 2,3Гц), 8,27 (1H, д, J=2,3Гц), 8,34 (1H, д, J=7,8Гц), 8,78 (1H, д, J=4,3Гц)

ESI-MS (m/e): 502 [M+H]

Приклад 199:

5-(2-карбамоіл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол
Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-ціано-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-

метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 197.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,22 (3H, c), 6,87-6,91 (1H, м), 7,15-7,22 (1H, м), 7,41-7,46 (2H, м), 7,51-7,85 (2H, м), 7,87 (1H, дд, J=7,8, 2,3Гц), 7,99 (1H, д, J=7,8Гц), 8,25-8,28 (1H, м), 8,73-8,75 (1H, м), 8,80-8,82 (1H, м), 9,51-9,54 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 503 [M+H]

Приклад 200:

5-(2-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 196 (стадія 3) і 2-фторфенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,20 (3H, c), 6,97-7,04 (1H, м), 7,05-7,15 (3H, м), 7,33 (1/2H, дд, J=8,8, 2,8Гц), 7,34 (1/2H, дд, J=8,8, 2,8Гц), 7,36-7,42 (1H, м), 7,42 (1/2H, c), 7,70 (1/2H, c), 7,86-7,91 (1H, м), 7,99 (1/2H, д, J=8,8Гц), 8,00 (1/2H, д, J=8,8Гц), 8,34-8,40 (1H, м), 8,44 (1H, д, J=2,8Гц), 8,61-8,65 (1H, м), 10,85 (1/2H, ушир.с), 10,96 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 477 [M+H]

Приклад 201:

5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 197 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-фтор-фенокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 200, і піразин-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,21 (3H, c), 7,02-7,08 (1H, м), 7,09-7,17 (3H, м), 7,11 (1/2H, c), 7,34 (1/2H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,36 (1/2H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,42 (1/2H, c), 7,43 (1/2H, c), 7,74 (1/2H, c), 8,01 (1/2H, д, J=8,6Гц), 8,02 (1/2H, д, J=8,6Гц), 8,46 (1H, д, J=2,7Гц), 8,58 (1/2H, дд, J=2,7, 1,6Гц), 8,60 (1/2H, дд, J=2,7, 1,6Гц), 8,67 (1/2H, д, J=2,7Гц), 8,68 (1/2H, д, J=2,7Гц), 9,59 (1/2H, д, J=1,6Гц), 9,62 (1/2H, д, J=1,6Гц), 10,47 (1/2H, ушир.с), 10,61 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 202:

5-(2-фтор-фенокси)-2-(1Н-піразол-3-іл)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

3,9мг 1Н-піразол-3-карбоксальдегіду додають до розчину в диметилформаміді (0,5мл) 15мг 4-(2-фтор-фенокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 200, і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 30 хвилин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,20 (3H, c), 6,94-6,99 (1H, м), 7,01-7,15 (4H, м), 7,25-7,65 (2H, м), 7,31 (1H, дд, J=8,9, 2,7Гц), 7,66 (1H, д, J=2,3Гц), 7,98 (1H, д, J=8,9Гц), 8,40 (1H, д, J=2,7Гц)

ESI-MS (m/e): 466 [M+H]

Приклад 203:

5-(2-фтор-фенокси)-2-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

4,3мг 1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти, 6,0мг гідроксибензотриазолу і 8,5мг моногідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду додають до розчину в диметилформаміді (0,5мл) 15мг 4-(2-фтор-фенокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 200, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають водою і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і до одержаного залишку додають 3мг п-толуолсульфонової кислоти і реакційну рідину перемішують при 120°C протягом 2 годин. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=15/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,19 (3H, c), 3,97 (3H, c), 6,94-7,00 (1H, м), 6,99 (1/2H, ушир.с), 7,00-7,14 (4H, м), 7,27-7,33 (1H, м), 7,30 (1/2H, ушир.с), 7,40 (1/2H, ушир.с), 7,46 (1H, д, J=2,4Гц), 7,65 (1/2H, ушир.с), 7,98 (1H, д, J=8,8Гц), 8,42 (1H, д, J=2,7Гц)

ESI-MS (m/e): 480 [M+H]

Приклад 204:

5-(2-хлор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол (Стадія 1) Одержання 4-(2-хлорфенокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)-(стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 196 (стадія 3), і 2-хлорфенолу.

(Стадія 2) Одержання 5-(2-хлор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу:

0,26мл 1М метанольного розчину аніліну і піридин-2-карбоксальдегіду (1/1) додають до розчину в метанолі (1мл) 35мг 4-(2-хлорфенокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного на (стадії 1), і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 60°C. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції розбавляють етилацетатом, промива-

ють насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і потім сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,17 (3H, c), 6,92 (1H, д, J=8,0Гц), 7,07 (1H, т, J=8,0Гц), 7,22 (1H, т, J=8,0Гц), 7,26-7,66 (4H, м), 7,66-7,80 (1H, ушир.с), 7,90-8,08 (2H, м), 8,29 (1H, д, J=8,0Гц), 8,31 (1H, д, J=2,4Гц), 8,72 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 205:

5-(2-хлор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

15мг метил піразин-2-імідату (метильовий складний ефір піразин-2-карбоксимідокислоти) і 0,0065мл метансульфонової кислоти додають до розчину в N-метилпіролідиноні (0,5мл) 38мг 4-(2-хлор-фенокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 204 (стадія 1), і реакційну рідину перемішують при 120°C протягом 20 хвилин. Реакційну рідину очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і потім сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,20 (3H, c), 6,97 (1H, д, J=7,8Гц), 7,11 (1H, т, J=7,8Гц), 7,26 (1H, т, J=7,8Гц), 7,42 (1H, д, J=7,8Гц), 7,48 (1H, дд, J=8,6, 2,3Гц), 7,60-7,82 (2H, м), 8,02 (1H, д, J=8,6Гц), 8,35 (1H, д, J=2,3Гц), 8,71 (1H, c), 8,77 (1H, c), 9,48 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

Приклад 206:

5-(2-трифторметил-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 196 (стадія 3), і 2-трифторметилфенолу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,17 (3H, c), 6,93-6,98 (1H, м), 7,21 (1H, т, J=7,4Гц), 7,40-7,81 (6H, м), 7,97-8,05 (2H, м), 8,24-8,39 (2H, м), 8,73-8,87 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 527 [M+H]

Приклад 207:

5-(2-трифторметил-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-трифторметил-фенокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-

діаміну, одержаного у прикладі 206, і метил піразин-2-імідату.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,17 (3H, c), 6,97 (1H, д, J=7,8Гц), 7,22 (1H, т, J=7,8Гц), 7,46 (1H, дд, J=8,6, 2,3Гц), 7,54 (1H, т, J=7,8Гц), 7,44-7,60 (1H, м), 7,65 (1H, д, J=7,8Гц), 7,84-7,86 (1H, м), 8,01 (1H, д, J=8,6Гц), 8,31 (1H, д, J=2,3Гц), 8,73 (1H, д, J=2,3Гц), 8,80 (1H, д, J=2,3Гц), 9,50 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 528 [M+H]

Приклад 208:

5-(3-трифторметил-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 196 (стадія 3), і 3-трифторметилфенолу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,20 (3H, c), 7,00-7,15 (2H, м), 7,37 (1H, д, J=7,8Гц), 7,45-7,55 (3H, м), 7,66 (1H, д, J=10,0Гц), 7,76 (1H, ушир.с), 7,99-8,04 (2H, м), 8,30-8,35 (2H, м), 8,77 (1H, д, J=2,7Гц)

ESI-MS (m/e): 527 [M+H]

Приклад 209:

5-(4-трифторметил-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-тридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 196 (стадія 3), і 4-трифторметилфенолу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,20 (3H, c), 6,98 (2H, д, J=8,6Гц), 7,46-7,77 (4H, м), 7,60 (2H, д, J=8,6Гц), 8,00-8,04 (2H, м), 8,31 (1H, д, J=3,1Гц), 8,34 (1H, д, J=8,2Гц), 8,78 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 527 [M+H]

Приклад 210:

5-(2-дифторметил-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 196 (стадія 3), і 2-дифторметилфенолу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,17 (3H, c), 6,70 (1H, т, J=55,2Гц), 6,87 (1H, д, J=7,4Гц), 7,18 (1H, т, J=7,4Гц), 7,40-7,46 (2H, м), 7,50-7,59 (3H, м), 7,59-7,82 (1H, м), 7,98-8,04 (2H, м), 8,27-8,35 (2H, м), 8,76 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 211:

5-(2-фторпіридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 196 (стадія 3), і 2-фтор-піридин-3-олу, одержаного згідно зі способом, описаним в [Journal of Medicinal Chemistry, 1999, Vol. 42, No. 12, pp. 2251-2259].

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,21 (3H, c), 7,11-7,17 (1H, м), 7,22 (1/2H, c), 7,29-7,36 (2H, м), 7,29-7,36 (1/2H, м), 7,40-7,43 (1H, c), 7,53 (1/2H, c), 7,72 (1/2H, c), 7,88-7,93 (1H, м), 7,93-7,96 (1H, м), 7,99-8,03 (1H, м), 8,37-8,41 (2H, м), 8,65-8,67 (1H, м), 10,78 (1/2H, ушир.с), 10,82 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 212:

5-(2-фторпіридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 197 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-фтор-піридин-3-ілокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 211, і піразин-2-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,21 (3H, c), 7,14-7,19 (1H, м), 7,23 (1/2H, c), 7,26-7,40 (2H, м), 7,46 (1/2H, c), 7,54 (1/2H, c), 7,56 (1/2H, c), 7,96-8,00 (1H, м), 8,03 (1H, дд, J=8,6, 3,9Гц), 8,41 (1H, дд, J=2,7, 1,6Гц), 8,62 (1H, ддд, J=4,7, 2,7, 1,6Гц), 8,69-8,71 (1H, м), 9,62 (1H, дд, J=6,3, 1,6Гц), 10,48 (1/2H, ушир.с), 10,56 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 479 [M+H]

Приклад 213:

5-(2-фторпіридин-3-ілокси)-2-(1H-піразол-3-іл)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 202 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-фтор-піридин-3-ілокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 211, і 1H-піразол-3-карбоксальдегіду.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,21 (3H, c), 7,08 (1H, д, J=2,3Гц), 7,09-7,19 (1H, м), 7,19-7,49 (4H, м), 7,71 (1H, д, J=2,3Гц), 7,88-7,96 (1H, м), 7,97-8,03 (1H, м), 8,36 (1H, д, J=2,7Гц)

ESI-MS (m/e): 467 [M+H]

Приклад 214:

5-(2-фторпіридин-3-ілокси)-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 203 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-фтор-піридин-3-ілокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 211, і 1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,20 (3H, c), 4,00 (3H, c), 7,00 (1H, д, J=2,4Гц), 7,10-7,16 (1H, м), 7,19 (1/2H, ушир.с), 7,26-7,33 (2H, м), 7,35 (1/2H, ушир.с), 7,48 (1H, д, J=2,4Гц), 7,52 (1/2H, ушир.с), 7,67 (1/2H, ушир.с), 7,91-7,94 (1H, м), 8,00 (1H, д, J=8,6Гц), 8,37 (1H, д, J=2,5Гц), 10,13 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

Приклад 215:

5-(2-диформетокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 196 (стадія 3), і 2-диформетокси-піридин-3-олу, одержаного в порівняльному прикладі 2.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 3,22 (3H, c), 7,19-7,27 (1H, м), 7,29-7,86 (6H, м), 7,95-8,07 (3H, м), 8,33-8,35 (1H, м), 8,45-8,48 (1H, м), 8,77 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 526 [M+H]

Приклад 216:

5-(2-диформетокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-диформетокси-піридин-3-ілокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 215, і метил піразин-2-імідату.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 3,20 (3H, c), 7,21 (1H, дд, J=7,8, 4,9Гц), 7,30-7,90 (4H, м), 7,62 (1H, т, J=72,6Гц), 7,94 (1H, д, J=8,8Гц), 7,97 (1H, д, J=4,8Гц), 8,45 (1H, д, J=2,7Гц), 8,77-8,83 (2H, м), 9,48 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 527 [M+H]

Приклад 217:

5-(2-диформетокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 203 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-диформетокси-піридин-3-ілокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 215, і 1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 3,22 (3H, c), 4,00 (3H, c), 6,88 (1H, д, J=2,2Гц), 7,17-7,82 (6H, м), 7,90-7,99 (3H, м), 8,42-8,45 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 529 [M+H]

Приклад 218:

5-(2-ціанопіридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-5-(1-окси-піридин-3-ілокси)феніламіну:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 196 (стадія 3), і 1-окси-піридин-3-олу.

(Стадія 2) Одержання 4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-5-(2-ціано-піридин-3-ілокси)феніламіну:

0,90мл триметилсилілнітрилу і 0,90мл триетиламіну додають до розчину в ацетонітрилі (6мл) 216мг 4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-5-(1-окси-піридин-3-ілокси)феніламіну і реакційну рідину перемішують протягом ночі з нагріванням при кипінні зі зворотним холодильником. Розчинник випаровують при зниженому тиску і додають 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан, реакційну рідину перемішують протягом 1 години з нагріванням при кипінні зі зворотним холодильником. Реакційну рідину очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=30/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 3) Одержання 5-(2-ціанопіридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 5) і (стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-5-(2-ціано-піридин-3-ілокси)феніламіну.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,22 (3/2H, c), 3,23 (3/2H, c), 7,18-7,23 (2H, м), 7,40-7,48 (2H, м), 7,50 (1H, c), 7,76-7,78 (1H, м), 7,91-7,95 (1H, м), 8,03-8,06 (1H, м), 8,20-8,23 (1H, м), 8,37-8,44 (2H, м), 8,58-8,67 (1H, м), 11,04 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 485 [M+H]

Приклад 219:

5-(2-ціанопіридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 197 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-ціанопіридин-3-ілокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 218 (стадія 3), і піразин-2-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,23 (3/2H, c), 3,24 (3/2H, c), 7,21-7,26 (2H, м), 7,42-7,48 (1H, м), 7,55 (1H, д, J=1,2Гц), 7,80 (1/2H, c), 7,82 (1/2H, c), 8,04 (1/2H, c), 8,06 (1/2H, c), 8,19-8,21 (1H, м), 8,41 (1H, дд, J=4,5, 1,2Гц), 8,65 (1H, дд, J=3,9, 2,3Гц), 8,73 (1H, д, J=2,3Гц), 9,65 (1H, д, J=1,2Гц), 10,99 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 486 [M+H]

Приклад 220:

5-(2-ціанопіридин-3-ілокси)-2-(1Н-піразол-3-іл)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же спо-

собом, як у прикладі 202 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-ціанопіридин-3-ілокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 218 (стадія 3), і 1Н-піразол-3-карбоксальдегіду.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,22 (3H, c), 7,12 (1H, д, J=2,3Гц), 7,17-7,25 (2H, м), 7,40-7,48 (2H, м), 7,71-7,74 (1H, м), 7,72 (1H, д, J=2,3Гц), 8,00-8,03 (1H, м), 8,17-8,21 (1H, м), 8,38-8,41 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 474 [M+H]

Приклад 221:

5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол (Стадія 1) Одержання 3-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)феніламіну:

10,9г 5-хлор-2-етансульфоніл-піридину і 1,6г карбонату цезію додають до розчину в диметилформаміді (150мл) 10,0г трет-бутил (3-фтор-4-гідрокси-феніл)-карбамату, одержаного у прикладі 196 (стадія 1), і реакційну рідину перемішують при 100°C протягом 3 годин. Розчинник випаровують при зниженому тиску, залишок розбавляють хлороформом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/9), одержуючи сирий продукт. Одержаний сирий продукт розчиняють в 4н розчині соляної кислоти в діоксані і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випаровують при зниженому тиску, залишок розбавляють хлороформом, промивають водою і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/9), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 2) Одержання 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіна:

3,8г нітрату калію додають до розчину в трифтороцтовій кислоті (100мл) 10,5г 3-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)феніламіну і реакційну рідину перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі і розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/2), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 3) Одержання 5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу:

60мг 2-гідрокси-бензонітрилу і 70мг карбонату калію додають до розчину в N-метилпіролідіноні (3мл) 150мг 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 5 годин. Воду додають до реакційної рідини і осад збирають фільт-

руванням, одержуючи сирий продукт. 10мг нікелю Ренея з розвиненою поверхнею і 0,12мл моногідрату гідразину додають до розчину в метанолі (5мл) одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують протягом 1 години. Каталізатор видаляють фільтруванням і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи 160мг сирих продуктів. 0,20мл 1М метанольного розчину аніліну і піридин-2-карбоксальдегіду (1/1) додають до розчину в метанолі (3мл) 35мг одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 80°C. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=15/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,27 (3H, т, J=7,4Гц), 3,37 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,91 (1H, д, J=7,8Гц), 7,19 (1H, т, J=7,8Гц), 7,43 (1H, д, J=7,8Гц), 7,50-7,60 (2H, м), 7,60-7,90 (3H, м), 7,99-8,04 (2H, м), 8,26 (1H, с), 8,34 (1H, д, J=7,8Гц), 8,77 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 498 [M+H]

Приклад 222:

5-(2-ціано-фенокси)-2-тразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-ціано-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 221 (стадія 3), і метил піразин-2-імідату.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,28 (3H, т, J=7,6Гц), 3,38 (2H, кв., J=7,6Гц), 6,94 (1H, д, J=7,6Гц), 7,21 (1H, т, J=7,6Гц), 7,45 (1H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,58 (1H, тд, J=1,6, 1,8Гц), 7,66 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,68-7,90 (2H, м), 8,03 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,28 (1H, д, J=2,1Гц), 8,75 (1H, д, J=2,0Гц), 8,82 (1H, дд, J=2,0, 1,2Гц), 9,54 (1H, д, J=1,2Гц)

ESI-MS (m/e): 499 [M+H]

Приклад 223:

5-(2-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 221 (стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 2), і 2-фтор-фенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,18-1,24 (3H, м), 3,02-3,41 (2H, м), 6,97-7,40 (5H, м), 7,47-7,77 (3H, м), 7,96-8,04 (2H, м), 8,30 (1H, д, J=7,8Гц), 8,39-8,42 (1H, м), 8,73-8,78 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

Приклад 224:

5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом,

але з використанням 4-(2-фтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 223, і метил піразин-2-імідату.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,22 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,52 (1H, дд, J=3,1, 8,6Гц), 7,00-7,80 (6H, м), 8,04 (1H, д, J=8,6Гц), 8,42 (1H, д, J=3,1Гц), 8,72 (1H, с), 8,79 (1H, с), 9,49 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 492 [M+H]

Приклад 225:

5-(2-фтор-фенокси)-2-(1H-піразол-3-іл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 202 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-фтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 223, і 1H-піразол-3-карбоксальдегіду.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,22 (3H, т, J=7,4Гц), 3,30-3,42 (2H, м), 6,88 (1H, д, J=1,6Гц), 6,99-7,04 (1H, м), 7,07-7,20 (3H, м), 7,22-7,43 (1H, м), 7,49 (1H, дд, J=7,8, 3,1Гц), 7,56-7,68 (1H, м), 7,83 (1H, д, J=1,6Гц), 8,02 (1H, д, J=7,8Гц), 8,39 (1H, д, J=3,206Гц)

ESI-MS (m/e): 480 [M+H]

Приклад 226:

5-(2,3-дифтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 221 (стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 2), і 2,3-дифтор-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,69-6,75 (1H, м), 6,91-7,02 (2H, м), 7,20 (1/2H, с), 7,27-7,34 (1H, м), 7,37-7,47 (1H, м), 7,41 (1/2H, с), 7,53 (1/2H, с), 7,72 (1/2H, с), 7,87-7,92 (1H, м), 8,00 (1/2H, д, J=8,7Гц), 8,01 (1/2H, д, J=8,7Гц), 8,36-8,41 (1H, м), 8,42 (1H, д, J=2,7Гц), 8,63-8,67 (1H, м), 10,75 (1/2H, ушир.с), 10,80 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 227:

5-(2,3-дифтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 197 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2,3-дифтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 226, і піразин-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (1H, кв., J=7,4Гц), 3,39 (1H, кв., J=7,4Гц), 6,72-6,78 (1H, м), 6,92-7,05 (2H, м), 7,22 (1/2H, с), 7,33 (1/2H, дд, J=8,8, 2,7Гц), 7,34 (1/2H, дд, J=8,8, 2,7Гц), 7,45 (1/2H, с), 7,53 (1/2H, с), 7,75 (1/2H, с), 01 (1/2H, д, J=8,8Гц), 02 (1/2H, д, J=8,8Гц), 43 (1H, д, J=2,7Гц), 60 (1/2H, дд, J=2,5, 1,6Гц), 62 (1/2H, дд, J=2,5, 1,6 Гц), 69 (1/2H, д, J=2,5Гц), 70 (1/2H, д, J=2,5Гц), 61

(1/2H, д, J=1,6Гц), 63 (1/2H, д, J=1,6Гц), 52 (1/2H, ушир.с), 10,62 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

Приклад 228:

5-(2,3-дифтор-фенокси)-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 203 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2,3-дифтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 226, і 1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,37 (1H, кв., J=7,4Гц), 3,38 (1H, кв., J=7,4Гц), 3,97 (2H, с), 3,98 (1H, с), 6,65-6,75 (1/3H, м), 6,87 (1/2H, ушир.с), 6,89-7,01 (3H, м), 7,10-7,19 (1H, м), 7,26-7,38 (1H, м), 7,30 (1/2H, с), 7,45 (2/3H, д, J=2,3Гц), 7,47 (1/3H, д, J=2,3Гц), 7,50-7,53 (1/6H, м), 7,62-7,67 (1/2H, м), 7,95-8,05 (1H, м), 8,39 (1/3H, д, J=2,5Гц), 8,54 (2/3H, д, J=2,5Гц), 10,00-10,25 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 512 [M+H]

Приклад 229:

5-(2,4-дифтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 221 (стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 2), і 2,4-дифтор-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,37 (1H, кв., J=7,4Гц), 3,38 (1H, кв., J=7,4Гц), 6,81-6,95 (2H, м), 6,95-7,05 (1H, м), 7,06 (1/2H, с), 7,33 (1/2H, с), 7,32 (1/2H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,34 (1/2H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,37-7,41 (1H, м), 7,40 (1/2H, с), 7,70 (1/2H, с), 7,86-7,91 (1H, м), 8,00 (1/2H, д, J=8,6Гц), 8,01 (1/2H, д, J=8,6Гц), 8,34-8,39 (1H, м), 8,46 (1H, д, J=2,7Гц), 8,62-8,67 (1H, м), 10,67 (1/2H, ушир.с), 10,76 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 230:

5-(2,4-дифтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 197 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2,4-дифтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 229, і піразин-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (1H, кв., J=7,4Гц), 3,39 (1H, кв., J=7,4Гц), 6,82-6,95 (2H, м), 6,98-7,05 (1H, м), 7,08 (1/2H, с), 7,34 (1/2H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,35 (1/2H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,38 (1/2H, с), 7,44 (1/2H, с), 7,74 (1/2H, с), 8,02 (1/2H, д, J=8,6Гц), 8,03 (1/2H, д, J=8,6Гц), 8,46 (1/2H, д, J=2,7Гц), 8,47 (1/2H, д, J=2,7Гц), 8,58 (1/2H, дд, J=2,7, 1,6Гц), 8,60 (1/2H, дд, J=2,7, 1,6Гц), 8,67 (1/2H, д, J=2,7Гц), 8,68 (1/2H, д, J=2,7Гц), 9,59

(1/2H, д, J=1,6Гц), 9,61 (1/2H, д, J=1,6Гц), 10,54 (1/2H, ушир.с), 10,69 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

Приклад 231:

5-(2,4-дифтор-фенокси)-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 203 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2,4-дифтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 229, і 1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,28 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (2H, кв., J=7,4Гц), 3,98 (3H, с), 6,78-6,85 (1H, м), 6,85-6,93 (1H, м), 6,93-6,98 (1H, м), 6,93-6,98 (1/2H, м), 6,99 (1H, д, J=2,3Гц), 7,02 (1/2H, ушир.с), 7,27-7,34 (1H, м), 7,36 (1/2H, ушир.с), 7,46 (1H, д, J=2,3Гц), 7,64 (1/2H, ушир.с), 7,99 (1H, д, J=8,6Гц), 8,43 (1H, д, J=2,7Гц), 10,19 (1/2H, ушир.с), 10,29 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 512 [M+H]

Приклад 232:

5-(2,5-дифтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 221 (стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 2), і 2,5-дифтор-фенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,23 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,76-6,89 (2H, м), 7,15-7,24 (1H, м), 7,49-7,55 (3H, м), 7,71 (1H, с), 8,01 (1H, тд, J=7,4, 2,3Гц), 8,04 (1H, д, J=7,4Гц), 8,32 (1H, д, J=7,4Гц), 8,40 (1H, д, J=2,3Гц), 8,77 (1H, д, J=4,3Гц)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 233:

5-(2,5-дифтор-фенокси)-2-піридин-1-оксидо-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

7,5мг м-хлорпербензойної кислоти додають до розчину в хлороформі (1,5мл) 7,5мг 5-(2,5-дифтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 232, і реакційну рідину перемішують при 45°C протягом 1 години. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищують рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,23 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,78-6,90 (2H, м), 7,20 (1H, тд, J=9,8, 5,1Гц), 7,52 (1H, дд, J=6,6, 3,1Гц), 7,56 (1H,

с), 7,62 (1H, т, J=8,2Гц), 7,73 (1H, т, J=8,2Гц), 7,78 (1H, с), 8,04 (1H, д, J=8,2Гц), 8,41 (1H, д, J=3,1Гц), 8,51 (1H, д, J=6,6Гц), 8,64 (1H, д, J=8,2Гц)

ESI-MS (m/e): 525 [M+H]

Приклад 234:

5-(2,5-дифтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2,5-дифтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 232, і метил піразин-2-імідату.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,24 (3H, т, J=6,9Гц), 3,38 (2H, кв., J=6,9Гц), 6,77-6,91 (2H, м), 7,17-7,24 (1H, м), 7,51 (1H, с), 7,52 (1H, дд, J=7,4, 4,3Гц), 7,74 (1H, с), 8,04 (1H, д, J=7,4Гц), 8,41 (1H, д, J=2,3Гц), 8,74 (1H, д, J=4,3Гц), 8,80 (1H, дд, J=2,3, 1-8Гц), 9,51 (1H, д, J=1,8Гц)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

Приклад 235:

5-(2,6-дифтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 221 (стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 2), і 2,6-дифтор-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (1H, кв., J=7,4Гц), 3,39 (1H, кв., J=7,4Гц), 6,68-6,75 (1/2H, м), 6,90-7,00 (2H, м), 7,12-7,26 (1H, м), 7,27-7,53 (3H, м), 7,68-7,72 (1/2H, м), 7,84-7,92 (1H, м), 7,98-8,04 (1H, м), 8,31-8,39 (1H, м), 8,41 (1/2H, д, J=2,3Гц), 8,56 (1/2H, д, J=2,3Гц), 8,57-8,63 (1H, м), 10,59-10,88 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 236:

5-(2,6-дифтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 197 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2,6-дифтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 235, і піразин-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (1/2H, кв., J=7,4Гц), 3,39 (1H, кв., J=7,4Гц), 3,40 (1/2H, кв., J=7,4Гц), 6,73-6,78 (1/2H, м), 6,93-7,04 (2H, м), 6,93-7,04 (1/2H, м), 7,14-7,20 (1/2H, м), 7,22 (1/4H, с), 7,31-7,42 (1H, м), 7,44 (1/4H, с), 7,45 (1/4H, с), 7,53 (1/4H, с), 7,74 (1/4H, с), 7,75 (1/4H, с), 8,00-8,05 (1H, м), 8,43 (1/2H, д, J=2,7Гц), 8,56 (1/4H, дд, J=2,5, 1,6Гц), 8,57 (1/2H, д, J=2,7Гц), 8,59 (1/4H, дд, J=2,5, 1,6Гц), 8,60 (1/4H, дд, J=2,5, 1,6Гц), 8,61 (1/4H, дд, J=2,5, 1,6Гц), 8,66 (1/4H, д, J=2,5Гц), 8,67 (1/4H, д, J=2,5Гц), 8,68 (1/4H, д, J=2,5Гц), 8,69 (1/4H, д, J=2,5Гц), 9,56 (1/4H, д, J=1,6Гц), 9,60 (1/4H, д, J=1,6Гц), 9,61 (1/4H, д, J=1,6Гц), 9,63 (1/4H, д, J=1,6Гц), 10,36 (1/4H,

ушир.с), 10,48 (1/4H, ушир.с), 10,51 (1/4H, ушир.с), 10,57 (1/4H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

Приклад 237:

5-(2,6-дифтор-фенокси)-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 203 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2,6-дифтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 235, і 1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (2H, кв., J=7,4Гц), 3,96 (3H, с), 6,87 (1/2H, ушир.с), 6,93-7,00 (3H, м), 7,10-7,17 (1H, м), 7,18 (1/2H, с), 7,30 (1/2H, с), 7,32-7,40 (1H, м), 7,34 (1H, д, J=2,5Гц), 7,63 (1/2H, ушир.с), 7,98-8,03 (1H, м), 8,54 (1H, д, J=2,7Гц), 10,18 (1/2H, ушир.с), 10,35 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 512 [M+H]

Приклад 238:

5-(2-трифторметокси-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4), (стадія 5) і прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 2), і 2-трифторметокси-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,27 (3H, т, J=7,4Гц), 3,36 і 3,37 (всього 2H, кожний кв., J=7,4Гц), 6,95-7,00 (1H, м), 7,12-7,46 (5H, м), 7,50 і 7,76 (всього 1H, кожний с), 7,98 і 8,00 (всього 1H, кожний д, J=8,8Гц), 8,41 (1H, д, J=2,7Гц), 8,59-8,62 (1H, м), 8,68 (1H, д, J=2,4Гц), 9,61 і 9,63 (всього 1H, кожний д, J=1,6Гц)

ESI-MS (m/e): 558 [M+H]

Приклад 239:

5-(2-фторпіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 221 (стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 2), і 2-фтор-піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,11-7,16 (1H, м), 7,24 (1/2H, с), 7,26-7,35 (2H, м), 7,41-7,45 (1H, м), 7,43 (1/2H, с), 7,55 (1/2H, с), 7,72 (1/2H, с), 7,88-7,94 (2H, м), 7,99-8,03 (1H, м), 8,38-8,41 (2H, м), 8,65-8,67 (1H, м), 10,94 (1/2H, ушир.с), 10,98 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 492 [M+H]

Приклад 240:

5-(2-фторпіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 197 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-фторпіридин-3-ілокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 239, і піразин-2-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (1H, кв., J=7,4Гц), 3,39 (1H, кв., J=7,4Гц), 7,13-7,24 (1H, м), 7,24 (1/2H, с), 7,26-7,39 (2H, м), 7,47 (1/2H, с), 7,56 (1/2H, с), 7,77 (1/2H, с), 7,95-8,05 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=2,3Гц), 7,62 (1/2H, дд, J=2,4, 1,6Гц), 8,63 (1/2H, дд, J=2,4, 1,6Гц), 8,70 (1/2H, д, J=2,4Гц), 8,71 (1/2H, д, J=2,4Гц), 9,62 (1/2H, д, J=1,6Гц), 9,63 (1/2H, д, J=1,6Гц), 10,45 (1/2H, ушир.с), 10,51 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 241:

5-(2-фторпіридин-3-ілокси)-2-(1H-піразол-3-іл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 202 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-фторпіридин-3-ілокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 239, і 1H-піразол-3-карбоксальдегіду.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,37 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,07 (1H, д, J=2,7Гц), 7,08-7,13 (1H, м), 7,20 (1/2H, ушир.с), 7,24-7,30 (2H, м), 7,34 (1/2H, ушир.с), 7,52 (1/2H, ушир.с), 7,65 (1/2H, ушир.с), 7,71 (1H, д, J=2,7Гц), 7,88-7,92 (1H, м), 7,99 (1H, д, J=8,6Гц), 8,33 (1H, д, J=2,7Гц)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

Приклад 242:

5-(2-хлортридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 221 (стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 2), і 2-хлор-піридин-3-олу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,14-7,20 (2H, м), 7,28 (1/2H, с), 7,20-7,31 (1H, м), 7,40-7,46 (1H, м), 7,46 (1/2H, с), 7,60 (1/2H, с), 7,76 (1/2H, с), 7,88-7,93 (1H, м), 8,00 (1/2H, д, J=8,6Гц), 8,01 (1/2H, д, J=8,6Гц), 8,11-8,16 (1H, м), 8,31-8,35 (1H, м), 8,38-8,42 (1H, м), 8,64-8,68 (1H, м), 10,82-10,95 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 508 [M+H]

Приклад 243:

5-(2-хлорпіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 197 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-хлорпіридин-3-ілокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-

діаміну, одержаного у прикладі 242, і піразин-2-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,37 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,18-7,24 (2H, м), 7,30 (1/2H, с), 7,31 (1/2H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,32 (1/2H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,51 (1/2H, с), 7,61 (1/2H, с), 7,81 (1/2H, с), 8,02 (1/2H, д, J=8,6Гц), 8,04 (1/2H, д, J=8,6Гц), 8,15-8,20 (1H, м), 8,35 (1/2H, д, J=2,7Гц), 8,36 (1/2H, д, J=2,7Гц), 8,63 (1/2H, дд, J=2,3, 1,6Гц), 8,64 (1/2H, дд, J=2,3, 1,6Гц), 8,72 (1/2H, д, J=2,3Гц), 8,73 (1/2H, д, J=2,3Гц), 9,64 (1/2H, д, J=1,6Гц), 9,65 (1/2H, д, J=1,6Гц), 10,60 (1/2H, ушир.с), 10,68 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 244:

5-(2-хлорпіридин-3-ілокси)-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 203 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-хлорпіридин-3-ілокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 242, і 1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,37 (2H, кв., J=7,4Гц), 4,01 (3H, с), 7,01 (1H, д, J=2,3Гц), 7,12-7,17 (2H, м), 7,26 (1H, дд, J=8,8, 2,7Гц), 7,39 (1/2H, ушир.с), 7,48 (1/2H, ушир.с), 7,49 (1H, д, J=2,3Гц), 7,58 (1/2H, ушир.с), 7,69 (1/2H, ушир.с), 7,99 (1H, д, J=8,8Гц), 8,10-8,15 (1H, м), 8,31 (1H, д, J=2,7Гц), 10,28 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 511 [M+H]

Приклад 245:

5-(2-ціанопіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 218 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 2), і 1-окси-піридин-3-олу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,30 (3H, т, J=7,4Гц), 3,37 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,12-7,26 (3H, м), 7,38-7,45 (2H, м), 7,45 (1/2H, с), 7,46 (1/2H, с), 7,75 (1H, с), 7,89-7,94 (1H, м), 7,99-8,05 (1H, м), 8,22-8,26 (1H, м), 8,39-8,43 (1H, м), 8,67-8,70 (1H, м), 10,88 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 499 [M+H]

Приклад 246:

5-(2-ціанопіридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 197 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-ціанопіридин-3-ілокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 245, і піразин-2-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,35 (3/2H, т, J=7,4Гц), 1,37 (3/2H, т, J=7,4Гц), 3,38 (1H, кв., J=7,4Гц), 3,39 (1H,

кв., J=7,4Гц), 7,19-7,26 (2H, м), 7,42-7,47 (1H, м), 7,53 (1/2H, с), 7,54 (1/2H, с), 7,80 (1/2H, с), 7,81 (1/2H, с), 8,04 (1/2H, д, J=8,6Гц), 8,05 (1/2H, д, J=8,6Гц), 8,22-8,25 (1H, м), 8,40-8,43 (1H, м), 8,64-8,66 (1H, м), 8,73 (1H, д, J=2,5Гц), 9,65 (1H, д, J=1,5Гц), 10,87 (1/2H, ушир.с), 10,90 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 500[M-H]

Приклад 247:

5-(2-диформетокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 221 (стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітрофеніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 2), і 2-диформетокси-піридин-3-олу.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,10 (3H, т, J=7,4Гц), 3,36 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,18-7,25 (1H, м), 7,31-7,87 (6H, м), 7,94-8,07 (3H, м), 8,32-8,36 (1H, м), 8,46-8,49 (1H, м), 8,77 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 540 [M+H]

Приклад 248:

5-(2-диформетокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-диформетокси-піридин-3-ілокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 247, і метил піразин-2-імідату.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, т, J=7,4Гц), 3,37 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,07-7,11 (1H, м), 7,17 і 7,76 (всього 1H, кожний с), 7,29-7,34 (2H, м), 7,37 (1H, т, J=7,2Гц), 7,46 (1H, с), 7,96-8,03 (2H, м), 8,43 (1H, с), 8,60 і 8,62 (всього 1H, кожний с), 8,69 (1H, с), 9,60 і 9,63 (всього 1H, кожний д, J=1,5Гц)

ESI-MS (m/e): 541 [M+H]

Приклад 249:

5-(2-диформетокси-піридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 203 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-диформетокси-піридин-3-ілокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 247, і 1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,10 (3H, т, J=7,4Гц), 3,36 (2H, кв., J=7,4Гц), 4,00 (3H, с), 6,88 (1H, д, J=2,3Гц), 7,19 (1H, ушир.с), 7,26-7,75 (4H, м), 7,63 (1H, т, J=7,2Гц), 7,90-7,99 (3H, м), 8,45 (1H, д, J=2,7Гц)

ESI-MS (m/e): 543 [M+H]

Приклад 250:

6-Бензилокси-5-(2-фторфенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 4-бензилокси-3-фтораніліну:

2,91мл моногідрату гідразину і близько 1г каталізатора нікелю Ренея з розвиненою поверхнею додають до розчину в метанолі (60мл) 4,94г 4-бензилокси-3-фторнітробензолу і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

(Стадія 2) Одержання N-(4-бензилокси-3-фторфеніл)піразинкарбоксаміду:

2,59г піразин-2-карбонової кислоти і 4,73г моногідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду додають до розчину в піридині (60мл) 4,13г 4-бензилокси-3-фтораніліну і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Піридин випаровують при зниженому тиску і потім додають воду. Одержаний осад збирають фільтруванням, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

(Стадія 3) Одержання N-(4-бензилокси-5-фтор-2-нітрофеніл)піразин-карбоксаміду:

40мл трифтороцтової кислоти і 1,99г нітрату калію додають до суспензії в хлороформі (40мл) 5,80г

N-(4-бензилокси-3-фторфеніл)піразинкарбоксаміду при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровують при зниженому тиску і додають водний насичений розчин гідрокарбонату натрію. Одержану тверду речовину промивають змішаним розчинником з етилацетату і гексану, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 4) Одержання N-(4-бензилокси-5-(2-фторфенокси)-2-нітрофеніл)піразинкарбоксаміду:

0,54мл 2-фторфенолу і 2,53г карбонату калію додають до розчину в диметилформаміді (16мл) 2,14г

N-(4-бензилокси-5-фтор-2-нітрофеніл)піразинкарбоксаміду і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 5 годин і потім додають воду. Одержаний осад збирають фільтруванням, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 5) Одержання 5-бензилокси-6-(2-фторфенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазолу:

3,72г дигідрату хлориду олова (II) додають до суспензії в диметилформаміді (16мл) 1,52г N-(4-бензилокси-5-(2-фторфенокси)-2-нітрофеніл)піразинкарбоксаміду і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 80°C. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок промивають змішаним розчинником з етилацетату і гексану, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 5,15 і 5,17 (всього 2H, кожний с), 6,78-6,93 (1H, м), 7,06-7,40 (9H, м), 7,54 і 7,57 (всього 1H, кожний с), 8,73 і 8,74 (всього 1H, кожний с), 8,76-8,79 (1H, м), 9,43 і 9,44 (всього 1H, кожний д, J=1,6Гц)

ESI-MS (m/e): 413 [M+H]

Приклад 251:

5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(2-ціано-піримідин-5-ілокси)-1Н-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 5-(2-фторфенокси)-6-гідрокси-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазолу:

500мг каталізатора 20% гідроксиду паладію на вугіллі додають до суспензії 697мг 5-бензілокси-6-(2-фторфенокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 250, в 10мл метанолу і 10мл тетрагідрофурану і реакційну рідину перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 1 години. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite, розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: етилацетат), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 2) Одержання 5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(2-ціано-піридин-5-ілокси)-1Н-бензімідазолу:

7,0мг 5-бром-2-ціано-піримідину і 15мг карбонату цезію додають до розчину в N-метилпіролідині (0,5мл) 7,0мг 5-(2-фторфенокси)-6-гідрокси-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного на стадії 1, і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Одержану фракцію розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 7,01-7,58 (5H, м), 7,64-7,82 (1H, м), 8,52 (2H, с), 8,67 (1H, с), 8,74 (1H, с), 9,44 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 426 [M+H]

Приклад 252:

5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-ціано-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 251 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-фторфенокси)-6-гідрокси-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 251 (стадія 1), і 5-бром-2-ціанопіридину.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 7,01-7,30 (5H, м), 7,42 (1H, дд, J=8,6, 3,1Гц), 7,55-7,77 (1H, м), 7,81 (1H, д, J=8,6Гц), 8,39 (1H, д, J=3,1Гц), 8,71 (1H, с), 8,77 (1H, с), 9,47 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 425 [M+H]

Приклад 253:

5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-трифторметил-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

16мг 5-бром-2-трифторметил-піридину, 50мг карбонату цезію і 10мг оксиду міді (II) додають до розчину в N-метилпіролідині (1мл) 21мг 5-(2-фторфенокси)-6-гідрокси-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 251 (стадія

1), і реакційну рідину перемішують при 130°C протягом 5 годин. Осад відділяють фільтруванням і розчин очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Одержану фракцію розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 6,70-7,84 (6H, м), 7,49 (1H, дд, J=8,8Гц, 2,8Гц), 7,78 (1H, д, J=8,8Гц), 8,39 (1H, д, J=2,8Гц), 8,73 (1H, с), 8,80 (1H, с), 9,49 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 468 [M+H]

Приклад 254:

5-(2,6-дифтор-фенокси)-4-фтор-2-піразин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 2,3-Дифтор-1-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-4-нітробензолу:

112мг 6-метансульфоніл-піридин-3-олу і 100мг карбонату калію додають до розчину в N-метилпіролідині (3мл) 135мг 2,3,4-трифторнітробензолу і реакційну рідину перемішують при 50°C протягом 1 години. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 2) Одержання N-2,3-дифтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-6-нітро-феніл)піразинкарбоксаміду:

0,2мл моногідрату гідазину і близько 0,01г нікелю Ренея з розвиненою поверхнею додають до розчину в метанолі (3мл) 22мг 2,3-дифтор-1-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-4-нітро-бензолу і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 12мг піразин-2-карбонової кислоти і 25мг моногідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду додають до розчину в піридині (1мл) одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 0,1мл димлячої азотної кислоти додають до розчину в трифтороцтовій кислоті (2мл) сирого продукту і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 45°C. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=20/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 3) Одержання 5-(2,6-дифтор-фенокси)-4-фтор-2-піразин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу:

8мг 2,6-дифторфенолу і 8мг карбонату калію додають до розчину в N-метилпіролідіноні (0,5мл) 8,6мг N-(2,3-Дифтор-4-(6-метансульфоніл-тридин-3-ілокси)-6-нітро-феніл)піразинкарбоксаміду і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 15 хвилин. Додають 75мг дигідрату хлориду олова (II) і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 90°C. Додатково 3мг п-толуолсульфонової кислоти додають і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 2 годин. Осад збирають фільтруванням і очищують рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (by YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,22 (3H, с), 6,93-6,99 (2H, м), 7,01-7,10 (1H, м), 7,30-7,45 (1H, м), 7,47-7,51 (1H, м), 8,02 (1H, д, J=8,6Гц), 8,37 (1H, д, J=2,3Гц), 8,75 (1H, д, J=2,3Гц), 8,80 (1H, с), 9,56 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 514 [M+H]

Приклад 255:

5-(2,6-дифтор-фенокси)-7-фтор-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-тридин-3-іл окси)-1Н-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 2,3-дифтор-1-(2,6-дифтор-фенокси)-4-нітробензолу:

470мг 2,6-дифтор-фенолу і 1,5г броміду тетрабутиламонію додають до розчину в N-метилпіролідіноні (13мл) 500мг 2,3,4-трифтор-нітробензолу і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 130°C. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=4/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 2) Одержання 5-(2,6-дифтор-фенокси)-7-фтор-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 254 (стадія 2), (стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,3-дифтор-1-(2,6-дифтор-фенокси)-4-нітро-бензолу і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу, одержаного в порівняльному прикладі 4, відповідним чином.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,25 (3H, т, J=7,4Гц), 3,41 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,91-6,96 (1H, м), 7,14 (2H, т, J=8,4Гц), 7,27-7,34 (1H, м), 7,48-7,54 (1H, м), 7,63 (1H, дд, J=8,8, 2,7Гц), 7,99 (1H, т, J=7,6Гц), 8,10 (1H, д, J=8,8Гц), 8,31-8,37 (1H, м), 8,59 (1H, д, J=2,7Гц), 8,70-8,76 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 527 [M+H]

Приклад 256:

5-(Піридин-2-ілокси)-2-піридин-2-іл-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 14 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 14, і 2-гідроксипіридину.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,09 (3H, с), 6,81 (1H, д, J=8,2Гц), 7,02 (2H, д, J=8,6Гц), 7,02-7,07 (1H, м), 7,49-7,54 (1H, м), 7,55 (1H, с), 7,63 (1H, с), 7,71-7,77 (1H, м), 7,83 (2H, д, J=8,6Гц), 7,98-8,03 (2H, м), 8,31 (1H, д, J=7,6Гц), 8,76 (1H, д, J=4, Гц)

ESI-MS (m/e): 459 [M+H]

Приклад 257:

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 14 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 14, і 2-дифторметокси-піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,10 (3H, с), 7,05 (2H, д, J=8,4Гц), 7,13-7,20 (1H, м), 7,33-7,70 (4H, м), 7,48 (1H, т, J=7,8Гц), 7,87 (2H, д, J=8,4Гц), 7,92 (1H, д, J=4,5Гц), 8,01 (1H, т, J=7,4Гц), 8,32 (1H, д, J=7,8Гц), 8,77 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 525 [M+H]

Приклад 258:

5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 14 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 14, і 1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,04 (3H, с), 3,56 (3H, с), 6,06 (1H, тд, J=7,0, 2,7Гц), 6,84 (1/2H, д, J=7,4Гц), 6,88 (1/2H, дд, J=7,4, 1,8Гц), 7,05-7,15 (3H, м), 7,20 (1/2H, с), 7,28 (1/2H, д, J=1,2Гц), 7,38 (1H, дд, J=6,6, 4,7Гц), 7,46 (1/2H, с), 7,60 (1/2H, с), 7,80-7,90 (3H, м), 8,36 (1H, т, J=7,2Гц), 8,62 (1H, д, J=4,4Гц)

ESI-MS (m/e): 489 [M+H]

Приклад 259:

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 5-фтор-4-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 14 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-етансульфоніл-піридин-3-олу.

(Стадія 2) Одержання 5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 14 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну і 2-дифторметокси-піридин-3-олу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,20 (3H, т, J=7,4Гц), 3,15 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,04 (2H, д, J=8,4Гц), 7,06-7,15 (1H, м), 7,30-7,70 (4H, м), 7,46 (1H, т, J=72,9Гц), 7,80 (2H, д, J=8,4Гц), 7,89 (1H, д, J=4,3Гц), 7,99 (1H, т, J=7,7Гц), 8,30 (1H, д, J=8,0Гц), 8,74 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 539 [M+H]

Приклад 260:

5-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 197 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-дифторметокси-піридин-3-ілокси)-5-(4-етансульфоніл-фенокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 259 (стадія 2).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,27 і 1,28 (всього 3H, кожний т, J=7,4Гц), 3,09 і 3,10 (всього 2H, кожний кв., J=7,4Гц), 6,98 і 6,99 (всього 2H, кожний д, J=9,0Гц), 7,04-7,10 (1H, м), 7,23 і 7,42 (всього 1H, кожний с), 7,25-7,30 (1H, м), 7,36 і 7,37 (всього 1H, кожний т, J=73,0Гц), 7,52 і 7,73 (всього 1H, кожний с), 7,80 і 7,81 (всього 2H, кожний д, J=9,0Гц), 7,90-7,96 (1H, м), 8,58-8,63 (1H, м), 8,68 і 8,69 (всього 1H, кожний д, J=2,4Гц), 9,61 і 9,63 (всього 1H, кожний д, J=1,5Гц)

ESI-MS (m/e): 540 [M+H]

Приклад 261:

5-(2,4-дифтор-фенокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 259 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-фтор-5-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 259 (стадія 1), і 2,4-дифтор-фенолу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,21 (3H, т, J=7,4Гц), 3,19 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,89-6,95 (1H, м), 7,01-7,12 (2H, м), 7,11 (2H, д, J=8,4Гц), 7,23-7,67 (3H, м), 7,84 (2H, д, J=8,4Гц), 7,99 (1H, т, J=7,4Гц), 8,29 (1H, д, J=8,2Гц), 8,75 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 508 [M+H]

Приклад 262:

4-(1-метил-1H-імідазол-2-ілсульфаніл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-метил-1H-імідазол-2-тіолу і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,09 (6H, с), 3,87 (3H, с), 6,69 (1H, с), 6,74 (1H, с), 6,79-6,89 (2H, м), 7,07 (2H,

д, J=8,4Гц), 7,16 (1H, д, J=2,0Гц), 7,42 (2H, д, J=8,4Гц), 7,53 (1H, т, J=7,6Гц), 7,64 (1H, д, J=2,0Гц), 8,17 (1H, д, J=7,4Гц)

ESI-MS (m/e): 471 [M+H]

Приклад 263:

4-(Піридин-2-ілсульфаніл)-6-(4-диметилкарбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням піридин-2-тіолу і 4-гідрокси-N,N-диметилбензаміду, відповідним чином.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,05 (3H, с), 3,09 (3H, с), 6,90-7,08 (4H, м), 7,30-7,65 (6H, м), 7,85 (1H, т, J=7,5Гц), 8,37 (1H, д, J=7,8Гц), 8,45 (1H, д, J=3,9Гц), 8,62 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 468 [M+H]

Приклад 264:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,6-дифтор-фенолу і 4-метансульфоніл-фенолу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,22 (3H, с), 6,25 (1H, с), 7,16-7,24 (3H, м), 7,49-7,54 (1H, м), 7,60-7,66 (1H, м), 7,70-7,78 (1H, м), 7,95 (2H, д, J=8,4Гц), 8,02 (1H, м), 8,40 (1H, д, J=4,7Гц), 8,70 (1H, д, J=2,3Гц), 8,78 (1H, д, J=2,3Гц)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

Приклад 265:

4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-гідрокси-1-метил-1H-піридин-2-ону і 4-метансульфоніл-фенолу, відповідним чином.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,10 (3H, с), 3,63 (3H, с), 6,35 (1H, т, J=7,1Гц), 6,39 (1H, с), 7,06 (1H, с), 7,16 (2H, д, J=8,0Гц), 7,34 (1H, д, J=7,2Гц), 7,42-7,52 (1H, м), 7,53 (1H, дд, J=6,8, 1,6Гц), 7,90 (2H, д, J=8,0Гц), 7,91-8,00 (1H, м), 8,28-8,38 (1H, м), 8,71 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 489 [M+H]

Приклад 266:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-тразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 68 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,6-дифтор-фенолу і 6-метансульфоніл-піридин-3-олу, одержаного в порівняльному прикладі 3 відповідним чином.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,22 (3H, с), 6,39 (1H, с), 7,16-7,24 (2H, м), 7,21 (1H, д, J=8,6Гц), 7,32-7,40 (1H, м), 7,54-7,58 (1H, м), 8,06 (1H, д, J=8,6Гц), 8,47 (1H, д, J=2,3Гц), 8,72 (1H, д, J=2,3Гц), 8,79 (1H, с), 9,56 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 496 [M+H]

Приклад 267:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2,6-дифтор-фенокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 266.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,32 (3H, c), 6,47 (1H, c), 7,19-7,26 (3H, м), 7,34-7,42 (1H, м), 7,56-7,63 (2H, м), 8,05-8,11 (2H, м), 8,41 (1H, д, J=8,6Гц), 8,48 (1H, д, J=2,3Гц), 8,83 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 268:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 68 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,6-дифтор-фенолу і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу, одержаного в порівняльному прикладі 4 відповідним чином.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,25 (3H, т, J=7,4Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,38 (1H, c), 7,10-7,25 (3H, м), 7,32-7,40 (1H, м), 7,56 (1H, дд, J=8,6, 2,3Гц), 8,06 (1H, д, J=9,0Гц), 8,48 (1H, д, J=2, Гц), 8,72 (1H, д, J=2,7Гц), 8,79 (1H, c), 9,56 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

Приклад 269:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2,6-дифтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 268.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,24 (3H, т, J=7,4Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,44 (1H, c), 7,18-7,25 (3H, м), 7,32-7,41 (1H, м), 7,55-7,62 (2H, м), 8,03-8,09 (2H, м), 8,41 (1H, д, J=7,8Гц), 8,49 (1H, д, J=2,3Гц), 8,81 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 270:

4-(2-фтор-піридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 68 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-фтор-піридин-3-олу і 6-метансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,23 (3H, c), 6,09 (1H, д, J=2,3Гц), 6,35 (1H, д, J=2,3Гц), 7,28 (1H, дд, J=7,8, 5,5Гц), 7,59-7,61 (1H, м), 7,66-7,67 (1H, м), 7,84-7,85 (1H, м), 8,06 (1H, д, J=8,6Гц), 8,70-8,74 (1H, м), 8,87 (1H, д, J=2,3Гц), 9,15 (1H, д, J=1,6Гц), 9,86 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 479 [M+H]

Приклади 271, 272:

4-(2-фтор-піридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол і 4-(2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-

ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказані в заголовку сполуки одержують також, як і в прикладах 108-1 і 108-2 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-фтор-піридин-3-олу і 6-метансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

4-(2-фтор-піридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,23 (3H, c), 6,19 (1H, д, J=2,3Гц), 6,55 (1H, д, J=2,3Гц), 7,23 (1H, дд, J=4,2, 2,1Гц), 7,61-7,64 (2H, м), 7,67 (1H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,84-7,85 (1H, м), 8,02 (1H, тд, J=7,8, 1,6Гц), 8,09 (1H, д, J=8,6Гц), 8,16 (1H, д, J=7,8Гц), 8,51 (1H, д, J=2,3Гц), 8,68 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-4-(2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 3,25 (3H, c), 6,61-6,62 (2H, м), 6,97-7,00 (2H, м), 7,63-7,67 (2H, м), 8,02-8,11 (4H, м), 8,56 (1H, д, J=2,3Гц), 8,74 (1H, д, J=4,7Гц), 10,33 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 476 [M+H]

Приклад 273:

4-(2-фтор-піридин-3-ілокси)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-фтор-піридин-3-олу і 4-метансульфоніл-фенолу відповідним чином.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,13 (3H, c), 6,67 (1H, д, J=2,0Гц), 7,21-7,25 (2H, м), 7,35-7,39 (2H, м), 7,60-7,63 (1H, м), 7,77-7,82 (1H, м), 7,95-7,97 (2H, м), 8,00-8,09 (2H, м), 8,36 (1H, д, J=8,2Гц), 8,83 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 477 [M+H]

Приклад 274:

4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 5-(4-етансульфоніл-фенокси)-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 67 (стадія 1)-(стадія 4) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-гідрокси-1-метил-1Н-піридин-2-ону і 4-етансульфоніл-фенолу відповідним чином.

(Стадія 2) Одержання 4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 204 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(4-етансульфоніл-фенокси)-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного на (стадії 1).

^1H ЯМР (CDCl_3) ^1H ЯМР: 1,24 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 3,21 (2H, кв., $J=7,4\text{Гц}$), 3,65 (3H, с), 6,37 (1H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 6,42 (1H, с), 7,09 (1H, с), 7,20 (2H, д, $J=8,8\text{Гц}$), 7,37 (1H, д, $J=6,6\text{Гц}$), 7,46-7,54 (1H, м), 7,55 (1H, д, $J=6,0\text{Гц}$), 7,88 (2H, д, $J=8,8\text{Гц}$), 7,94-8,02 (1H, м), 8,36 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 8,73 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 503 [$M+H$]

Приклад 275:

4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-6-(4-(пропан-2-сульфоніл)-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 274 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-гідрокси-1-метил-1H-піридин-2-ону і 4-(пропан-2-сульфоніл)фенолу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,27 (6H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 3,27-3,38 (1H, м), 3,65 (3H, с), 6,37 (1H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 6,42 (1H, с), 7,10 (1H, с), 7,20 (2H, д, $J=8,8\text{Гц}$), 7,35-7,45 (1H, м), 7,47-7,54 (1H, м), 7,55 (1H, д, $J=6,8\text{Гц}$), 7,85 (2H, д, $J=8,8\text{Гц}$), 7,27-8,03 (1H, м), 8,30-8,40 (1H, м), 8,74 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 517 [$M+H$]

Приклад 276:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-(1H-піразол-3-іл)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 202 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2,6-дифтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 268, і 1H-піразол-3-карбоксальдегіду.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,24 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 3,37 (2H, кв., $J=7,4\text{Гц}$), 6,28-6,32 (1H, м), 7,09 (1H, с), 7,19 (2H, т, $J=8,2\text{Гц}$), 7,34 (1H, с), 7,52 (1H, т, $J=4,5\text{Гц}$), 7,83 (1H, с), 8,04 (1H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 8,46 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$)

ESI-MS (m/e): 498 [$M+H$]

Приклад 277:

4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-6-(4-N,N-диметиламіно-сульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 274 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-гідрокси-1-метил-1H-піридин-2-ону і 4-(N,N-диметиламіносульфоніл)фенолу.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,58 (6H, с), 3,48 (3H, с), 6,21 (1H, т, $J=7,1\text{Гц}$), 6,31 (1H, с), 6,91 (1H, с), 7,16 (2H, д, $J=8,8\text{Гц}$), 7,30 (1H, д, $J=6,4\text{Гц}$), 7,52 (1H, дд, $J=7,5$, $5,7\text{Гц}$), 7,60 (1H, д, $J=5,1\text{Гц}$), 7,71 (2H, д, $J=8,8\text{Гц}$), 7,99 (1H, тд, $J=7,8$, $1,6\text{Гц}$), 8,27 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 8,73 (1H, д, $J=4,6\text{Гц}$)

ESI-MS (m/e): 518 [$M+H$]

Приклад 278:

4-(2-хлор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 3-(2-хлор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 67 (стадія 1)- (стадія 4) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-хлор-фенолу і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

(Стадія 2) Одержання 4-(2-хлор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2-хлор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного на (стадії 1).

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,24 (3H, т, $J=6,9\text{Гц}$), 3,39 (2H, кв., $J=6,9\text{Гц}$), 6,28 (1H, д, $J=2,0\text{Гц}$), 7,10-7,20 (1H, м), 7,28-7,31 (2H, м), 7,39-7,43 (1H, м), 7,57 (2H, тд, $J=8,3$, $4,2\text{Гц}$), 8,05 (1H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 8,48 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$), 8,72 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 8,79-8,80 (1H, м), 9,58 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 508 [$M+H$]

Приклад 279:

4-(2-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 278 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-фтор-фенолу і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,24 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 3,39 (2H, кв., $J=7,4\text{Гц}$), 6,40 (1H, с), 7,10-7,20 (1H, м), 7,28-7,34 (4H, м), 7,57 (1H, дд, $J=8,6$, $2,7\text{Гц}$), 8,06 (1H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 8,48 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$), 8,72 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 8,79-8,80 (1H, м), 9,56 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 492 [$M+H$]

Приклад 280:

4-(2-Трифторметил-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 278 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-трифторметил-фенолу і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,25 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 3,40 (2H, кв., $J=7,4\text{Гц}$), 6,50 (1H, д, $J=2,0\text{Гц}$), 7,24 (2H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,38 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,59 (1H, дд, $J=8,6$, $2,7\text{Гц}$), 7,64 (1H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 7,81 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 8,06 (1H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 8,50 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$), 8,71 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 8,78-8,79 (1H, м), 9,54-9,55 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 542 [$M+H$]

Приклад 281:

4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-6-(4-циклопропансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 274 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-гідрокси-1-метил-1H-піридин-2-ону і 4-циклопропансульфоніл-фенолу відповідним чином.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,01-1,15 (4H, м), 2,81-2,90 (1H, м), 3,51 (3H, с), 6,24 (1H, J=7,0Гц), 6,35 (1H, д, J=2,0Гц), 6,95 (1H, д, J=2,0Гц), 7,18 (2H, д, J=9,0Гц), 7,33 (1H, дд, J=7,5, 1,8Гц), 7,53-7,57 (1H, м), 7,63 (1H, дд, J=6,8, 1,8Гц), 7,87 (2H, д, J=9,0Гц), 8,02 (1H, тд, J=7,8, 1,8Гц), 8,31 (1H, д, J=8,0Гц), 8,75 (1H, д, J=4,1Гц)

ESI-MS (m/e): 515 [M+H]

Приклад 282:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-(1-метил-піразол-3-іл)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 203 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2,6-дифтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 268, і 1H-1-метил-піразол-3-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,24 (3H, т, J=7,4Гц), 3,41 (2H, кв., J=7,4Гц), 4,12 (3H, с), 6,61 (1H, с), 7,19 (1H, д, J=2,3Гц), 7,22 (1H, с), 7,25 (2H, дд, J=5,6, 2,3Гц), 7,37-7,43 (1H, м), 7,62 (1H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,93 (1H, д, J=2,3Гц), 8,08-8,09 (1H, м), 8,51 (1H, д, J=2,3Гц)

ESI-MS (m/e): 512 [M+H]

Приклад 283:

4-(3-трифторметил-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 278 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-трифторметил-фенолу і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,25 (3H, т, J=7,4Гц), 3,39 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,39 (1H, с), 7,25-7,37 (5H, м), 7,57 (1H, дд, J=4,3, 2,2Гц), 8,06 (1H, д, J=8,6Гц), 8,48 (1H, д, J=2,7Гц), 8,72 (1H, д, J=2,7Гц), 8,79 (1H, с), 9,56 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 542 [M+H]

Приклад 284:

4-(4-Трифторметил-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 278 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-трифторметил-фенолу і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,26 (3H, т, J=7,4Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,80 (1H, с), 7,32 (2H, д, J=8,6Гц), 7,66-7,64 (1H, м), 7,72 (2H, д, J=8,6Гц), 8,08 (1H, д, J=9,0Гц), 8,54-8,56 (1H, м), 8,70-8,73 (1H, м), 8,78 (1H, с), 9,50 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 542 [M+H]

Приклад 285:

4-(2,3-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 278 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,3-дифтор-фенолу і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,24 (3H, т, J=7,3Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,3Гц), 6,59 (1H, д, J=1,6Гц), 7,12-7,18

(4H, м), 7,60 (1H, дд, J=9,0, 2,7Гц), 8,07 (1H, дд, J=8,6, 0,8Гц), 8,51 (1H, д, J=2,3Гц), 8,71 (1H, д, J=2,3Гц), 8,79 (1H, дд, J=2,7, 1,4Гц), 9,53 (1H, д, J=1,6Гц)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

Приклад 286:

4-(2-ціано-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 274 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-ціано-фенолу і 6-метансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,23 (3H, с), 6,86 (1H, д, J=2,0Гц), 7,21 (1H, д, J=8,2Гц), 7,33-7,37 (2H, м), 7,62-7,67 (3H, м), 7,84 (1H, д, J=7,8Гц), 8,04-8,11 (2H, м), 8,36 (1H, д, J=7,8Гц), 8,54 (1H, д, J=2,7Гц), 8,82 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 484 [M+H]

Приклад 287:

4-(2,4-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 274 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,4-дифтор-фенолу і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,11 (3H, т, J=7,4Гц), 3,39 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,51 (1H, д, J=2,0Гц), 7,05-7,10 (2H, м), 7,37-7,39 (1H, м), 7,46-7,59 (3H, м), 7,98-8,02 (2H, м), 8,26 (1H, д, J=7,8Гц), 8,56 (1H, д, J=2,7Гц), 8,73 (1H, д, J=4,3Гц)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 288:

4-(Піридин-2-ілсульфаніл)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 274 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням піридин-2-тіолу і 6-метансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,22 (3H, с), 7,03 (1H, д, J=8,0Гц), 7,06-7,10 (1H, м), 7,34 (1H, д, J=2,1Гц), 7,37-7,41 (1H, м), 7,43 (1H, дд, J=8,8, 2,8Гц), 7,52 (1H, тд, J=7,8, 2,2Гц), 7,64 (1H, д, J=2,1Гц), 7,88 (1H, тд, J=7,8, 1, Гц), 8,03 (1H, д, J=8,8Гц), 8,39 (1H, д, J=7,8Гц), 8,45 (1H, дд, J=4,9, 1,0Гц), 8,51 (1H, д, J=2,3Гц), 8,64 (1H, д, J=4,1Гц)

ESI-MS (m/e): 476 [M+H]

Приклад 289:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-5-фтор-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 119 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,6-дифтор-фенолу, 6-етансульфоніл-піридин-3-олу і піразин-2-карбонової кислоти відповідним чином.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,30 і 1,32 (всього 3H, кожний т, J=7,4Гц), 3,38 і 3,40 (всього 2H, кожний кв., J=7,4Гц), 6,96-7,03 (2H, м), 7,10-7,20 (1H, м), 7,14 і 7,52 (всього 1H, кожний д, J=6,0Гц), 7,34 і 7,38

(всього 1H, кожний дд, J=8,6, 2,8Гц), 8,03 і 8,06 (всього 1H, кожний д, J=8,6Гц), 8,48 і 8,52 (всього 1H, кожний д, J=2,8Гц), 8,55-8,72 (2H, м), 9,38 і 9,62 (всього 1H, кожний д, J=1,5Гц)

ESI-MS (m/e): 528 [M+H]

Приклад 290:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-5-фтор-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2,6-дифтор-фенокси)-4-фтор-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 289.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,94-7,01 (2H, м), 7,04-7,50 (4H, м), 7,79-7,95 (1H, м), 7,99-8,07 (1H, м), 8,23 і 8,37 (всього 1H, кожний д, J=7,0Гц), 8,48 (1H, с), 8,60-8,68 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 527 [M+H]

Приклад 291:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-5-фтор-2-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 203 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2,6-дифтор-фенокси)-4-фтор-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 289 і 1H-1-метил-піразол-3-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,23 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (2H, кв., J=7,4Гц), 4,02 (3H, с), 6,94 (1H, с), 7,01-7,12 (2H, м), 7,14-7,23 (1H, м), 7,29 (1H, д, J=5,4Гц), 7,51 (1H, д, J=8,0Гц), 7,70 (1H, с), 8,06 (1H, д, J=8,6Гц), 8,50 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 530 [M+H]

Приклад 292:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-5-фтор-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 290 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,6-дифтор-фенолу і 6-метансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,21 (3H, с), 6,98 (2H, т, J=8,0Гц), 7,05-7,50 (4H, м), 7,80-7,93 (1H, м), 8,03 (1H, т, J=8,8Гц), 8,23 і 8,37 (всього 1H, кожний д, J=8,4Гц), 8,47 (1H, с), 8,61 і 8,67 (всього 1H, кожний с)

ESI-MS (m/e): 513 [M+H]

Приклад 293:

1-(2-(6-(4-(2-Гідрокси-етил)фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-бромфенетилового спирту.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,05-2,90 (10H, м), 3,00-4,45 (4H, м), 5,20-5,45 (1H, м), 6,80-7,70 (7H, м), 7,85-7,95 (1H, м), 8,20-8,45 (1H, м), 8,50-8,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 443 [M+H]

Приклад 294:

1-(2-(6-(4-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-(4-бром-феніл)-5-метил-[1,3,4]оксадіазолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,40-2,80 (10H, м), 3,50-3,95 (2H, м), 5,10-5,50 (1H, м), 6,90-7,60 (5H, м), 7,82-8,10 (3H, м), 8,35-8,45 (1H, м), 8,60-8,75 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

Приклад 295:

1-(2-(6-(4-(2-метил-оксазол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(4-бром-феніл)-2-метил-оксазолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,66-2,66 (10H, м), 3,53-3,94 (2H, м), 5,21-5,57 (1H, м), 6,93-7,92 (9H, м), 8,30-8,69 (2H, м), 10,61-10,97 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 480 [M+H]

Приклад 296:

2-Гідрокси-1-(2-(6-(4-метансульфоніл-1-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 168 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру В 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 163.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,84-2,16 (3H, м), 2,24-2,43 (1H, м), 3,12 і 3,14 (всього 3H, кожний с), 3,49-4,24 (4H, м), 5,17-5,38 (1H, м), 7,20-7,58 (5H, м), 7,93-8,04 (3H, м), 8,26-8,30 (1H, м), 8,73 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклади 297, 298:

1-(2-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

1-(2-(6-(5-хлор-піридин-2-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказані в заголовку сполуки одержують таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-хлор-2-етансульфоніл-піридину.

1-(2-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,00-1,34 (3H, м), 1,44-2,41 (7H, м), 3,11-3,89 (4H, м), 5,05-5,47 (1H, м), 6,73-8,72 (9H, м), 10,89-11,47 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 492 [M+H]

1-(2-(6-(5-хлор-піридин-2-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,51-2,33 (7H, м), 3,41-3,90 (2H, м), 5,03-5,45 (1H, м), 6,79-8,67 (9H, м), 10,80-11,00 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 434 [M+H]

Приклад 299:

5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазол, енантіомер А і енантіомер В

(Стадія 1) Одержання 2,2,2-трифтор-1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанолу:

14,5мг піразин-2-карбонової кислоти і 27,0мг моногідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду додають до розчину в піридині (1мл) 53мг 1-(2-(4,5-діаміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)феніл)піролідін-1-іл)-2,2,2-трифтор-етанолу, одержаного у прикладі 162 (стадія 6), і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну рідину розбавляють насиченим розчином солі і екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують, промивають водним насиченим розчином хлориду амонію і водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок розчиняють в 1мл толуолу. Додають 9,9мг моногідрату п-толуолсульфонової кислоти і реакційну рідину перемішують при 120°C протягом 6 годин. Після охолодження реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини.

(Стадія 2) Одержання 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу:

55мг карбонату калію додають до розчину 40мг 2,2,2-трифтор-1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанолу в суміші з 1,6мл метанолу і 0,4мл води і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину концентрують при зниженому тиску і до залишку додають водний насичений розчин хлориду амонію, потім екстрагують хлороформом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол/водний аміак=90/10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини.

(Стадія 3) Одержання енантіомеру А і енантіомеру В 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу:

7,2мг 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK AD 2смφ×25смL

(Daicel Chemical), рухома фаза: гексан/етанол/діетиламін=20/80/0,1, швидкість потоку: 10мл/хв.), на енантіомер А (час утримання: 21,5хв.) і енантіомер В (час утримання: 25,3хв.), кожний у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

Приклад 300:

1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол, енантіомер А

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 164 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру А 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 299.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,42 (7H, м), 3,00-3,09 (3H, м), 3,57-3,90 (2H, м), 5,10-5,43 (ш, м), 7,02-8,00 (6H, м), 8,57-8,73 (2H, м), 9,55-9,48 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 301:

1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол, енантіомер В

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 164 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру В 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 299.

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 302:

1-(2-(6-(6-(Пропан-2-сульфоніл)піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-хлор-2-(пропан-2-сульфоніл)піридину.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,11-1,40 (6H, м), 1,55-2,43 (7H, м), 3,54-3,89 (3H, м), 5,11-5,48 (1H, м), 6,67-8,72 (9H, м), 11,00-11,69 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 506 [M+H]

Приклад 303:

1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-3-фенілпропан-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 296 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-фенілпропіонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,10-3,10 (11H, м), 3,40-4,00 (2H, м), 4,90-5,30 (1H, м), 6,80-8,00 (13H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,60-8,75 (1H, м), 10,50-11,20 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 567 [M+H]

Приклад 304:

1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етантіон

0,010мл етил дітіоацетату додають до розчину в хлороформі (1мл) 20мг енантіомеру В 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у

прикладі 163, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,50-2,80 (7H, м), 3,00-3,20 (3H, м), 3,60-4,40 (2H, м), 5,30-5,50 (1H, м), 7,00-7,60 (5H, м), 7,80-8,00 (3H, м), 8,30 8,50 (1H, м), 8,60-8,75 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 305:

2-фтор-1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 168 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням фторацетату натрію.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,67-2,40 (4H, м), 3,00-3,13 (3H, м), 3,51-4,00 (2H, м), 4,48-5,06 (2H, м), 5,18-5,46 (1H, м), 7,02-7,69 (5H, м), 7,80-7,98 (3H, м), 8,34-8,44 (1H, м), 8,53-8,70 (1H, м), 10,82-11,12 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 306:

1-(2-(2-(5-бром-піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанон

(Стадія 1) Одержання 4-бром-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну:

5,2г 4-метансульфоніл-фенолу і 5,7г карбонату калію додають до розчину в N,N-диметилформаміді (50мл) 6,4г 4-бром-5-фтор-2-нітрофеніламіну і реакційну рідину перемішують при 120°C протягом 3 годин. 200мл води додають до реакційної рідини і осаджену тверду речовину збирають фільтруванням і сушать, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

(Стадія 2) Одержання трет-бутил 2-(4-аміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)-5-нітро-феніл)пірол-1-карбоксилату:

7,9г 1-(трет-бутоксикарбоніл)пірол-2-боронової кислоти, 1,8г дихлорбистрифенілфосфін паладію, 50мл водного насиченого розчину карбонату натрію і 50мл води додають до розчину в диметоксіетані (100мл) 10,3г 4-бром-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну і реакційну рідину перемішують в атмосфері азоту при 80°C протягом 1 години. Після охолодження реакційну рідину фільтрують через Celite, фільтрат розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і потім сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1), одержуючи вказану у заголо-

вку сполуку у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору.

(Стадія 3) Одержання трет-бутил 2-(4,5-діаміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)феніл)піролідин-1-карбоксилату:

20мл води і 4г каталізатора 5% платини на вугіллі додають до розчину в 2-пропанолі (200мл) 12г трет-бутил 2-(4-аміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)-5-нітро-феніл)пірол-1-карбоксилату і реакційну рідину перемішують в атмосфері водню 50кгс/см² при 70°C протягом 2 діб. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite, розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=50/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини темно-коричневого кольору.

(Стадія 4) Одержання 2-(5-бром-піридин-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-6-піролідин-2-іл-1Н-бензімідазолу:

220мг 5-бромпіридин-2-карбонової кислоти і 260мг моногідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду додають до розчину в піридині (10мл) 500мг трет-бутил 2-(4,5-діаміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)феніл)піролідин-1-карбоксилату і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержаний залишок розчиняють в 10мл трифтороцтової кислоти і реакційну рідину нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження реакційну рідину переганяють при зниженому тиску і одержаний залишок розбавляють хлороформом і потім підлугують насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, що додається до нього. Потім органічний шар промивають насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол/водний аміак=50/1/0,1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

(Стадія 5) Одержання 1-(2-(2-(5-бром-піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанону:

0,050мл оцтового ангідриду додають до розчину в піридині (2мл) 220мг 2-(5-бром-піридин-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-6-піролідин-2-іл-1Н-бензімідазолу і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол/водний аміак=50/1/0,1), одержуючи вказану у заголовку спо-

луку у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,60-2,40 (7H, м), 2,90-3,15 (3H, м), 3,50-3,90 (2H, м), 5,05-5,50 (1H, м), 6,80-7,80 (4H, м), 7,80-8,05 (3H, м), 8,20-8,35 (1H, м), 8,60-8,80 (1H, м), 10,50-11,05 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 555, 557 [M+H]

Приклад 307:

1-(2-(2-(6-фтор-піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 306 (стадія 4), (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням трет-бутил 2-(4,5-діаміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)феніл)піролідін-1-карбоксилату і 6-фтор-піридин-2-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,70-2,40 (7H, м), 2,98-3,11 (3H, м), 3,57-3,90 (2H, м), 5,07-5,51 (1H, м), 6,81-8,32 (9H, м), 10,64-11,36 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 308:

1-(2-(2-піридин-2-іл-6-(6-трифторметил-піридин-3-ілокси)-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-бром-2-трифторметил-піридину.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,89 і 2,14 (всього 3H, кожний с), 1,90-2,20 (3H, м), 2,24-2,50 (1H, м), 3,63-3,99 (2H, м), 5,26-5,40 (1H, м), 7,34-7,63 (4H, м), 7,80-7,86 (1H, м), 7,94-8,02 (1H, м), 8,29-8,37 (1H, м), 8,58-8,59 (1H, м), 8,73-8,78 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 468 [M+H]

Приклад 309:

1-(2-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон, енантіомер А

(Стадія 1) Одержання 1-(2-(4,5-діаміно-2-бензилокси-феніл)піролідін-1-іл)етанону, енантіомеру А і енантіомеру В:

2,2г

1-(2-(4,5-діаміно-2-бензилокси-феніл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 121 (стадія 8), розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK AS 2cmφ×25cmL (Daicel Chemical), рухома фаза: гексан/етанол=30/70, швидкість потоку: 15мл/хв.) на енантіомер А (час утримання: 11,43хв.) і енантіомер В (час утримання: 16,32хв.), кожний у вигляді твердої речовини чорного кольору.

(Стадія 2) Одержання енантіомеру А 1-(2-(6-(метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 121 (стадія 9)-(стадія 12) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру А 1-(2-(4,5-діаміно-2-бензилокси-феніл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 309 (стадія 1), і 5-хлор-2-метансульфоніл-піридину.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,80-2,42 (7H, м), 3,16-3,27 (3H, м), 3,57-3,91 (2H, м), 5,14-5,34 (1H, м), 7,04-8,10 (6H, м), 8,31-8,70 (3H, м), 10,59-10,94 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 310:

1-(2-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон, енантіомер В

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 309 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру В 1-(2-(4,5-діаміно-2-бензилокси-феніл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 309 (стадія 1).

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 311:

(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)піридин-2-іл-метанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 296 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру В 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 163, і піридин-2-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,60-2,45 (4H, м), 2,91-3,09 (3H, м), 3,71-4,30 (2H, м), 5,44-5,60 і 5,91-6,03 (всього 1H, кожний м), 6,77-7,93 (11H, м), 8,10-8,66 (3H, м), 10,82-11,00 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 540 [M+H]

Приклад 312:

(2-фтор-феніл)-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)метанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 296 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру В 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 163, і 2-фторбензойної кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,80-2,51 (4H, м), 2,90-3,08 (3H, м), 3,40-4,08 (2H, м), 4,91-5,02 і 5,46-5,60 (всього 1H, кожний м), 6,55-8,69 (15H, м)

ESI-MS (m/e): 557 [M+H]

Приклад 313:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-фторфенокси)-2-ізоксазол-3-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 189 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням ізоксазол-3-карбальдегіду.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,80-2,46 (4H, м), 1,87 і 2,16 (всього 3H, кожний с), 3,58-3,88 (2H, м), 5,13-5,17 і 5,52-5,55 (всього 1H, кожний м), 6,85-7,40 (7H, м), 8,56 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 407 [M+H]

Приклад 314:

5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-ілокси)піридин-2-карбонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 309 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але

з використанням енантіомеру В 1-(2-(4,5-діаміно-2-бензилокси-феніл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 309 (стадія 1), і 2-ціано-5-бром-піридину.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,53-2,42 (7H, м), 3,40-3,50 (2H, м), 5,07-5,29 (1H, м), 7,00-7,94 (6H, м), 8,28-8,68 (3H, м), 11,00-11,52 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 425 [M+H]

Приклад 315:

Трет-бутил 2-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-2-оксо-етил-метил-карбамат

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 171 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру В 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 163, і N-трет-бутоксикарбоніл-гліцину.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20-1,69 (16H, м), 2,76-3,12 (7H, м), 5,15-5,26 (1H, м), 7,00-7,44 (5H, м), 7,76-8,00 (4H, м), 8,28-8,40 (1H, м), 8,58-8,73 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 606 [M+H]

Приклад 316:

1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-2-метиламіно-етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 171 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням трет-бутил 2-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-2-оксо-етил)метил-карбамату, одержаного у прикладі 315.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-1,97 (4H, м), 2,20-2,46 (3H, м), 2,94-3,08 (5H, м), 3,19-3,90 (2H, м), 5,15-5,43 (1H, м), 7,08-7,65 (5H, м), 7,87-7,94 (3H, м), 8,36-8,38 (1H, м), 8,64 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 506 [M+H]

Приклад 317:

1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-(1Н-піразол-3-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

(Стадія 1) Одержання трет-бутил 2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-(1Н-піразол-3-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксилату:

10,0мг 1Н-піразол-3-карбоксальдегіду додають до розчину в N,N-диметилформаміді (1мл) 49,0мг трет-бутил 2-(4,5-діаміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)феніл)піролідін-1-карбоксилату, одержаного у прикладі 306 (стадія 3), і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 90°C. Після охолодження реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

(Стадія 2) Одержання 1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-(1Н-піразол-3-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

49,2мг трет-бутил 2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-(1Н-піразол-3-іл)-3Н-бензімідазол-5-

іл)піролідін-1-карбоксилату розчиняють в 1мл 4н розчини соляної кислоти в діоксане і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і 0,012мл оцтового ангідриду додають до 2мл розчину в піридині одержаного залишку і перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,53-2,38 (7H, м), 2,97-3,10 (3H, с), 3,39-3,99 (2H, м), 5,06-5,31 (1H, м), 6,80-8,04 (8H, м)

ESI-MS (m/e): 466 [M+H]

Приклад 318:

1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 306 (стадія 4), (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням трет-бутил 2-(4,5-діаміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)феніл)піролідін-1-карбоксилату, одержаного у прикладі 306 (стадія 3), і 1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,70-2,37 (7H, м), 2,98-3,11 (3H, м), 3,52-4,02 (5H, м), 5,04-5,43 (1H, м), 6,74-7,67 (6H, м), 7,79-7,97 (2H, м), 10,38-11,00 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 480 [M+H]

Приклад 319:

1-(2-(2-(5-фтор-піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 318 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-піридин-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,50 (7H, м), 2,85-3,20 (3H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 5,00-5,50 (1H, м), 6,80-8,10 (7H, м), 8,20-8,60 (2H, м), 10,50-11,20 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 320:

(1-Аміно-циклопропіл)-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)метанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 168 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-аміно-циклопропанкарбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 0,80-1,10 (4H, м), 1,88-2,17 (3H, м), 2,32-2,40 (1H, м), 3,12 (3H, с), 4,06 (2H, ушир.с), 5,21 (1H, ушир.с), 7,18-7,54 (5H, м), 7,91-7,99 (3H, м), 8,27 (1H, д, J=8,0Гц), 8,73 (1H, д, J=4,3Гц)

ESI-MS (m/e): 518 [M+H]

Приклад 321:

5-(6-(1-ацетил-піролідин-2-іл)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)піридин-2-карбонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 121 (стадія 9)-(стадія 12) і прикладі 314 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру В 1-(2-(4,5-діаміно-2-бензилокси-феніл)піролідин-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 309 (стадія 1), і піразин-2-карбоксальдегіду.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,67-2,47 (7H, м), 3,60-3,92 (2H, м), 5,11-5,35 (1H, м), 7,00-7,77 (4H, м), 8,47-8,73 (3H, м), 9,52-9,68 (1H, м), 10,88-11,94 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 426 [M+H]

Приклад 322:

1-(2-(2-(5-ціано-піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 307 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,05-2,40 (7H, м), 2,80-3,20 (3H, м), 3,60-4,00 (2H, м), 5,05-5,45 (1H, м), 6,90-7,80 (4H, м), 7,80-8,00 (2H, м), 8,05-8,20 (1H, м), 8,40-8,60 (1H, м), 8,80-9,00 (1H, м), 10,40-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 502 [M+H]

Приклад 323:

1-(2-(2-(4-хлор-піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 307 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-хлор-піридин-2-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,67-2,40 (7H, м), 3,00-3,13 (3H, м), 3,54-3,91 (2H, м), 5,10-5,44 (1H, м), 6,79-7,52 (5H, м), 7,64-7,97 (2H, м), 8,36-8,57 (2H, м), 10,75-11,24 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 511 [M+H]

Приклад 324:

1-(2-(2-(5-Етокси-піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 307 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-етокси-піридин-2-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,00-3,40 (10H, м), 3,60-4,00 (3H, м), 4,20-5,20 (4H, м), 5,80-6,40 (1H, м), 7,20-9,20 (9H, м), 11,50-12,00 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 521 [M+H]

Приклад 325:

Транс-1-(4-ацетокси-2-(6-(4-метансульфонш-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-ил)етанон

(Стадія 1) Одержання 1-(2-фтор-4-нітро-феніл)-3-бутен-1-ол:

0,65мл тетрахлориду титану додають до розчину в хлороформі (12мл) 2,00г 4-нітро-2-фтор-бензальдегіду, одержаного згідно зі способом, описаним в US 6239152, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин і потім до неї додають 2,4мл аліл-триметил-силану і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=3/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини оранжевого кольору.

(Стадія 2) Одержання N-(1-(2-фтор-4-нітро-феніл)-3-бутеніл)ацетаміду: 0,29мл метансульфоніл хлориду і 0,63мл триетиламіну додають до розчину в хлороформі (10мл) 480мг 1-(2-фтор-4-нітро-феніл)-3-бутен-1-олу і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну рідину промивають водою і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирій продукт у вигляді маслянистої речовини світло-жовтого кольору. 310мг азиду натрію додають до розчину в диметилформаміді (10мл) сирого продукту і реакційну рідину перемішують при 45°C протягом 30 хвилин. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирій продукт у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору. 1,0г трифенілфосфіну і 2мл води додають до розчину в тетрагідрофурані (10мл) одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують протягом 12 годин з нагріванням при кипінні зі зворотним холодильником. 1н соляну кислоту додають до реакційної рідини і органічний шар видаляють. Водний шар підлугують водним 1н розчином гідроксиду натрію, що додається. Це екстрагують хлороформом і сушать безводним сульфатом натрію і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи 380мг сирого продукту у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору. 0,50мл триетиламіну, 0,25мл оцтового ангідриду і 20мг 4-диметиламінопіридину додають до розчину в хлороформі (10мл) 380мг сирого продукту і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=50/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору.

(Стадія 3) Одержання 1-ацетил-2-(2-фтор-4-нітро-феніл)-4-гідрокси-піролідину:

1мл води і 600мг йоду додають до розчину в тетрагідрофурані (4мл) 200мг N-(1-(2-фтор-4-нітро-феніл)-3-бутеніл)ацетаміду і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають насиченим водним розчином гідрока-

рбонату натрію, водним насиченим розчином тіо-сульфату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 0,25мл триетил-аміну, 0,13мл оцтового ангідриду і 10мг 4-диметиламінопіридину додають до розчину в хлороформі (5мл) сирого продукту і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Розчинник випаровують при зниженому тиску, 20мг карбонату калію додають до розчину в метанолі (5мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=30/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої діастереомерної суміші.

(Стадія 4) Одержання 1-ацетил-2-(2-фтор-4-((піридин-2-карбоніл)аміно)-феніл)-4-ацетокси-піролідину:

0,06мл оцтового ангідриду додають до розчину в піридині (2мл) 140мг 1-ацетил-2-(2-фтор-4-нітро-феніл)-4-гідрокси-піролідину і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 50°C. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: етилацетат), одержуючи 150мг продукту. Близько 50мг катализатора нікелю Ренея з розвиненою поверхнею додають до розчину в метанолі (3мл) 57мг продукту і реакційну рідину перемішують в атмосфері водню протягом 30 хвилин. Потім катализатор видаляють фільтруванням і розчинник випаровують при зниженому тиску. 30мг піридин-2-карбонової кислоти і 50мг моногідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду додають до розчину в піридині (2мл) залишку і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

(Стадія 5) Одержання транс-1-ацетил-2-(5-нітро-2-фтор-4-((піридин-2-карбоніл)аміно)феніл)-4-ацетокси-піролідину і цис-1-ацетил-2-(5-нітро-2-фтор-4-((піридин-2-карбоніл)аміно)феніл)-4-ацетокси-піролідину:

0,1мл димлячої азотної кислоти додають до розчину в трифтороцтовій кислоті (0,5мл) 36мг 1-ацетил-2-(2-фтор-4-((піридин-2-карбоніл)аміно)феніл)-4-ацетокси-піролідину і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=15/1), одержуючи 30мг суміші діастереомерів вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Одержану суміш діастереомерів очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією

(Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=15/1), щоб розділити суміш на окремі діастереомери вказаних в заголовку сполук, кожна у вигляді твердої речовини жовтого кольору (Rf показник: транс форма>цис форма.)

(Стадія 6) Одержання транс-1-(4-ацетокси-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)-піролідин-1-іл)етанону:

10мг 4-метансульфоніл-фенолу і 20мг карбонату цезію додають до розчину в диметилформаміді (0,5мл) 21мг транс-1-ацетил-2-(5-нітро-2-фтор-4-((піридин-2-карбоніл)аміно)феніл)-4-ацетокси-піролідину і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 1 години. Додають 100мг дигідрату хлориду олова (II) і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 5 годин. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,50-1,90 (3H, м), 2,10-2,53 (2H, м), 2,98 (3H, с), 3,60-3,90 (2H, м), 5,13-5,26 (2H, м), 7,03-7,65 (5H, м), 7,78-7,87 (3H, м), 8,10-8,18 (1H, м), 8,59 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 535 [M+H]

Приклад 326:

Транс-1-(4-гідрокси-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанон

0,015мл 25% метоксиду натрію додають до розчину в метанолі (2мл) 40мг транс-1-(4-ацетокси-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 325, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,48-2,80 (5H, м), 2,99-3,10 (3H, м), 3,48-4,10 (2H, м), 4,40-4,60 (1H, м), 5,25-5,50 (1H, м), 7,00-7,50 (5H, м), 7,75-8,00 (3H, м), 8,24-8,48 (1H, м), 8,48-8,70 (1H, м), 10,70-11,20 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 327:

Цис-1-(4-фтор-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанон

0,02мл трихлориду біс(2-метоксіетил)амінсульфату додають до розчину в хлороформі (1мл) 10мг транс-1-(4-гідрокси-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 326, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і

одержаний залишок очищують розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=15/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,92 (3Hx1/2, c), 2,22 (3Hx1/2, c), 2,22-2,80 (2H, м), 3,13 (3Hx1/2, c), 3,15 (3H(1/2, c), 3,80-4,40 (2H, м), 5,20-5,50 (2H, м), 7,20-7,80 (5H, м), 7,90-8,10 (3H, м), 8,28 (1H, т, J=7,8Гц), 8,74 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 328:

Цис-1-(4-ацетокси-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 325 (стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням цис-1-ацетил-2-(5-нітро-2-фтор-4-(піридин-2-карбоніл)аміно)феніл-4-ацетокси-піролідину, одержаного у прикладі 325 (стадія 5).

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,40-1,90 (3H, м), 2,20-2,55 (2H, м), 3,00 (3H, c), 3,62-3,90 (2H, м), 5,12-5,28 (2H, м), 6,98-7,75 (5H, м), 7,78-7,88 (3H, м), 8,11-8,19 (1H, м), 8,60 (1H, c)

ESI-MS (m/e): 535 [M+H]

Приклад 329:

Цис-1-(4-гідрокси-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 326 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням цис-1-(4-ацетокси-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 328.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,80-2,00 (3H, м), 2,04-2,75 (2H, м), 3,12-3,16 (3H, м), 3,40-4,00 (2H, м), 4,45-4,55 (1H, м), 5,25-5,43 (1H, м), 7,18-7,42 (3H, м), 7,50-7,59 (1H, м), 7,62-7,77 (1H, м), 7,90-8,08 (3H, м), 8,24-8,32 (1H, м), 8,75-8,81 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 330:

Транс-1-(4-фтор-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 327 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням цис-1-(4-гідрокси-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,70-2,73 (5H, м), 3,11-3,37 (3H, м), 3,62-4,51 (2H, м), 5,24-5,45 (2H, м), 7,13-7,76 (5H, м), 7,94-8,00 (3H, м), 8,28-8,33 (1H, м), 8,73-8,79 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 331:

1-(4-Оксо-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

0,003мл диметилсульфоксиду додають до розчину в хлороформі (1мл) 0,003мл оксалілхлориду при -50°C і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 5 хвилин. Розчин в хлороформі (1мл) 6,7мг транс-1-(4-гідрокси-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 326, додають до реакційної рідини і реакційну рідину перемішують при -50°C протягом 15 хвилин. Додають 0,02мл триетиламіну і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водним насиченим розчином хлориду амонію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищують рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 2,03 (3H, c), 2,68 (2H, c), 3,16 (3H, c), 4,09-4,22 (2H, м), 5,70-5,77 (1H, м), 7,05-7,80 (5H, м), 7,94-8,01 (3H, м), 8,24-8,32 (1H, м), 8,72-8,77 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

Приклад 332:

1-(4,4-Дифтор-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

(Стадія 1) Одержання 1-ацетил-2-(2-фтор-4-нітро-феніл)-4,4-дифтор-піролідину:

0,035мл диметил сульфоксиду додають до розчину в хлороформі (3мл) 0,035мл оксалілхлориду при -50°C і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 5 хвилин. Розчин в хлороформі (2мл) 40мг 1-ацетил-2-(2-фтор-4-нітро-феніл)-4-гідрокси-піролідину, одержаного у прикладі 325 (стадія 3), додають до реакційної рідини і реакційну рідину перемішують при -50°C протягом 10 хвилин. Додають 0,10мл триетиламіну і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, потім реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водним насиченим розчином хлориду амонію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і додають 0,06мл трихлориду біс(2-метоксіетил)аміносульфату до розчину в хлороформі (1мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 70°C. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 2) Одержання 1-(4,4-дифтор-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 325 (стадія 4)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-ацетил-2-(2-фтор-4-нітро-феніл)-4,4-дифтор-піролідину, одержаного на (стадії 1).

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 2,03 (3Hx1/2, с), 2,05 (3Hx1/2, с), 2,50-2,63 (1H, м), 2,85-3,15 (1H, м), 3,14 (3Hx1/2, с), 3,15 (3Hx1/2, с), 3,95-4,25 (2H, м), 5,44-5,58 (1H, м), 7,22-7,29 (2H, м), 7,26-7,42 (1H, м), 7,48-7,54 (1H, м), 7,61-7,68 (1H, м), 7,94-8,04 (3H, м), 8,26-8,32 (1H, м), 8,72-8,77 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 513 [M+H]

Приклад 333:

Цис-1-(4-фтор-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон, енантіомер А і енантіомер В

45мг рацемічного цис-1-(4-фтор-2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 327, розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK AD-H 2cmφ×25cmL (Daicel Chemical), рухома фаза: гексан/2-пропанол=30/70, швидкість потоку: 10мл/хв.) на енантіомер А (час утримання: 18хв.) і енантіомер В (час утримання: 22хв.), кожний у вигляді твердої речовини білого кольору.

Енантіомер А

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Енантіомер В

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 334:

Метил 6-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-1Н-бензімідазол-2-іл)нікотинат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 307 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-метилового складного ефіру піридин-2,5-дикарбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20-2,40 (7H, м), 2,80-3,20 (3H, м), 3,40-4,00 (2H, м), 3,99 (3H, с), 5,05-5,45 (1H, м), 6,80-7,80 (4H, м), 7,80-8,05 (2H, м), 8,35-8,60 (2H, м), 9,10-9,30 (1H, м), 10,60-11,30 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 535 [M+H]

Приклад 335:

6-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-1Н-бензімідазол-2-іл)нікотинова кислота

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 121 (стадія 6) або згідно зі способом або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням метил 6-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-1Н-бензімідазол-2-іл)нікотинату, одержаного у прикладі 334.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,60-2,60 (7H, м), 3,21 (3H, с), 3,60-4,00 (2H, м), 5,00-5,20 (1H, м), 6,90-7,60 (4H, м), 7,80-8,00 (2H, м), 8,30-8,60 (2H, м), 9,20 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 521 [M+H]

Приклад 336:

Диметиламід 2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбонової кислоти

(Стадія 1) Одержання 4-нітрофеніл 2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксилату:

0,060мл триетиламіну і 21мг 4-нітробензоилхлориду додають відповідним чином до розчину в тетрагідрофурани (1мл) 37мг енантіомеру В 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 163, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

(Стадія 2) Одержання диметиламід 2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбонової кислоти:

1мл диметиламіну (2,0М розчин в тетрагідрофурани) додають до розчину в тетрагідрофурани (1мл) 20мг 4-нітрофеніл 2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-карбоксилату і реакційну рідину перемішують протягом ночі в герметизованій пробірці при 100°C. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,80-1,92 (2H, м), 1,94-2,07 (1H, м), 2,33-2,42 (1H, м), 2,80 і 2,85 (всього 6H, кожний у шир.с), 3,12 (3H, с), 3,52-3,58 (1H, м), 3,62-3,78 (1H, м), 5,19-5,26 (1H, м), 7,16-7,80 (5H, м), 7,91-7,99 (3H, м), 8,27 (1H, д, J=7,6Гц), 8,73 (1H, у шир.с)

ESI-MS (m/e): 506 [M+H]

Приклад 337:

1-(2-(2-(6-Гідрокси-піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 307 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-гідрокси-піридин-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,75-2,47 (7H, м), 2,97-3,26 (4H, м), 3,44-3,96 (2H, м), 5,20-5,40 (1H, м), 6,60-8,05 (10H, м)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 338:

1-(2-(6-(4-фтор-фенілсульфаніл)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

(Стадія 1) Одержання трет-бутил 2-(4-аміно-2-фтор-феніл)пірол-1-карбоксилату:

1,6г 1-(трет-бутоксикарбоніл)пірол-2-боронової кислоти, 200мг тетракистрифенілфосфін паладію, 5мл водного насиченого розчину карбонату натрію і 5мл води додають відповідним чином до розчину в диметоксигетані (10мл) 1г 4-бром-3-фтор-феніламіну і реакційну рідину перемішують в атмосфері азоту при 70°C протягом 3 годин. Після охолодження реакційну рідину фільтрують через Celite і фільтрат розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=2/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору.

(Стадія 2) Одержання трет-бутил 2-(4-аміно-2-фтор-феніл)піролідін-1-карбоксилату:

5мл води і 660мг каталізатора 5% платини на вугіллі додають до розчину в 2-пропанолі (50мл) 2,2г трет-бутил 2-(4-аміно-2-фтор-феніл)пірол-1-карбоксилату і перемішують в атмосфері водню під тиском 50кгс/см при 50°C протягом 1 дня. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite, розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору.

(Стадія 3) Одержання 4-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-3-фтор-феніл)аміду піридин-2-карбонової кислоти:

90мг піридин-2-карбонової кислоти і 190мг моногідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду додають до розчину в піридині (2мл) 181мг трет-бутил 2-(4-аміно-2-фтор-феніл)піролідін-1-карбоксилату і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 2мл 4н. розчину соляної кислоти в діоксані додають до 300мг одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну рідину розбавляють хлороформом і підлюговують водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію, що додається, органічний шар промивають насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 0,020мл оцтового ангідриду додають до розчину в піридині (1мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=50/1), одержуючи

вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 4) Одержання 4-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітро-феніл)аміду піридин-2-карбонової кислоти:

94мг нітрату калію додають до розчину в трифтороцтовій кислоті (3мл) 4-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-3-фтор-феніл)аміду піридин-2-карбонової кислоти і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 2 діб. Реакційну рідину переганяють при зниженому тиску, розбавляють хлороформом і підлюговують водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і потім екстрагують хлороформом. Органічні шари об'єднують, промивають насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=50/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 5) Одержання 1-(2-(6-(4-фтор-фенілсульфаніл)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанолу:

20мг 4-фтор-бензолтіолу і 30мг карбонату калію додають до розчину в N,N-диметилформаміді (1мл) 50мг 4-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітро-феніл)аміду піридин-2-карбонової кислоти і реакційну рідину перемішують при 100°C протягом 2 годин. 30мг дигідрату хлориду олова (II) додають до реакційної рідини і реакційну рідину перемішують при 100°C протягом 3 годин. Після охолодження реакційну рідину розбавляють насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагують хлороформом, органічний шар сушать безводним сульфатом магнію і розчинник випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,50 (7H, м), 3,60-4,00 (2H, м), 5,20-5,80 (1H, м), 6,90-7,10 (2H, м), 7,15-7,80 (5H, м), 7,80-8,00 (1H, м), 8,30-8,45 (1H, м), 8,55-8,70 (1H, м), 10,60-11,20 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 433 [M+H]

Приклад 339:

1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенілсульфаніл)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-метансульфоніл-бензолтіолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,40-2,45 (7H, м), 2,80-3,20 (3H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 5,20-5,65 (1H, м), 7,10-8,25 (8H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,80 (1H, м), 10,60-11,40 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 340:

N-(5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)піридин-2-іл)ацетамід

(Стадія 1) Одержання 1-(2-(6-(6-аміно-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

53,5мг 5-бром-2-нітро-піридин, 84,2мг карбонату цезію і 25мг оксиду міді (II) додають до розчину в піридині (1мл) 55,0мг 1-(2-(6-гідрокси-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 121 (стадія 10), і реакційну рідину перемішують протягом ночі в герметизованій пробірці при 120°C. Після охолодження водний насичений розчин хлориду амонію і насичений розчин солі додають відповідним чином до реакційної рідини, екстрагують її етилацетатом і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 0,016мл моногідрату гідразину і 20мг каталізатора нікелю Ренея з розвиненою поверхнею додають до розчину в етанолі (2мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

(Стадія 2) Одержання N-(5-(6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)піридин-2-іл)ацетаміду:

0,005мл оцтового ангідриду додають до розчину в піридині (1мл) 13,7мг 1-(2-(6-(6-аміно-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну рідину випаровують при зниженому тиску, одержаний залишок розчиняють в 1мл трифтороцтової кислоти і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну рідину переганяють при зниженому тиску і одержаний залишок очищають рідиною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота] і колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,64-2,44 (10H, м), 3,57-3,91 (2H, м), 5,26-5,62 (1H, м), 6,76-8,74 (10H, м), 10,59-11,31 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 457 [M+H]

Приклад 341:

1-(2-(6-(6-Ацетил-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-(5-бром-піридин-2-іл)етанону.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,66-2,42 (7H, м), 2,59-2,74 (3H, м), 3,51-3,90 (2H, м), 5,12-5,45 (1H, м), 6,85-8,10 (6H, м), 8,30-8,70 (3H, м), 10,86-11,24 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 442 [M+H]

Приклад 342:

2-(5-бром-піридин-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазол, енантіомер А і енантіомер В

100мг рацемічного 2-(5-бром-піридин-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 306, розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK AD 2смφ×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза: гексан/ізопропанол/діетиламін=20/80/0,1, швидкість потоку: 10мл/хв.), на енантіомер А (час утримання: 24хв.) і енантіомер В (час утримання: 27хв.) кожний у вигляді маслянистої речовини.

Приклад 343:

1-(2-(2-(5-бром-піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон, енантіомер А

0,020мл оцтового ангідриду додають до розчину в піридині (1мл) 43мг енантіомер А 2-(5-бром-піридин-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 342, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини і екстрагують її хлороформом, органічний шар сушать безводним сульфатом магнію і розчинник випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,40 (7H, м), 2,80-3,20 (3H, м), 3,50-3,95 (2H, м), 5,05-5,45 (1H, м), 6,90-7,80 (5H, м), 7,80-8,00 (2H, м), 8,10-8,30 (1H, м), 8,60-8,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 555, 557 [M+H]

Приклад 344:

1-(2-(2-(5-бром-піридин-2-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон, енантіомер В

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 343 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру В 2-(5-бром-піридин-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 342.

Приклад 345:

1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-(5-вініл-піридин-2-іл)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 307 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-вініл-піридин-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20-2,40 (7H, м), 2,90-3,15 (3H, м), 3,50-3,90 (2H, м), 5,00-5,45 (1H, м), 5,48 (1H, дд, J=5,6, 11,2Гц), 5,94 (1H, дд, J=5,6, 17,6Гц), 6,70-6,85 (1H, м), 7,00-7,25 (2H, м), 7,25-7,80 (2H, м), 7,80-8,00 (3H, м), 8,30-8,40 (1H, м), 8,55-8,70 (1H, м), 10,50-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 503 [M+H]

Приклад 346:

1-(2-(6-(6-(1-Гідрокси-1-метил-етил)піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

0,1мл метиллітію (1,0М розчин в діетиловому простому ефірі) додають при -78°C до розчину в тетрагідрофурані (1,5мл) 15,0мг 1-(2-(6-(6-ацетил-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанолу, одержаного у прикладі 341, і реакційну рідину перемішують при -78°C протягом 30 хвилин. Реакційну рідину виливають у водний насичений розчин хлориду амонію, екстрагують хлороформом і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=7,5/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,46-1,63 (6H, м), 1,63-2,47 (7H, м), 2,87-2,99 і 3,34-3,91 (всього 3H, кожний м), 5,18-5,51 (1H, м), 6,72-7,91 (6H, м), 8,17-8,68 (3H, м), 10,54-10,94 (1H, ушир.)

ESI-MS (m/e): 458 [M+H]

Приклад 347:

Етил(5-(6-(1-ацетил-піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-ілокси)піридин-2-іл)карбамат

0,003мл етил-хлорформіату додають до розчину в піридині (1мл) 14,4мг 1-(2-(6-(6-аміно-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанолу, одержаного у прикладі 340 (стадія 1), і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну рідину переганяють при зниженому тиску і одержаний залишок розчиняють в 1мл трифтороцтової кислоти і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну рідину переганяють при зниженому тиску і одержаний залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота] і колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,14-1,51 (3H, м), 1,52-2,46 (7H, м), 2,78-2,93 і 3,51-3,88 (всього 3H, кожний м), 4,16-4,26 (2H, м), 5,27-5,63 (1H, м), 6,80-8,69 (10H, м)

ESI-MS (m/e): 487 [M+H]

Приклад 348:

1-(2-(6-(6-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-3-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 153 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-бром-2-ціано-піридину.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,49-2,42 (7H, м), 2,54-2,71 (3H, м), 3,50-3,88 (2H, м), 5,04-5,48 (1H, м), 7,00-8,67 (10H, м)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

Приклад 349:

3-(2-(6-(4-метансульфотл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-3-оксо-пропіонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 296 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням ціанооцтової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,05 (4H, м), 3,05-3,25 (4H, м), 3,47-3,93 (3H, м), 5,19-5,41 (1H, м), 7,00-7,59 (5H, м), 7,82-7,99 (3H, м), 8,35-8,41 (1H, м), 8,62-8,68 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 502 [M+H]

Приклад 350:

Циклопропіл-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-тридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-метанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 296 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням циклопропанкарбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,92-1,08 (4H, м), 1,60-1,66 (2H, м), 1,85-1,99 (2H, м), 2,20-2,38 (1H, м), 3,05-3,08 (3H, м), 3,63-4,00 (2H, м), 5,33-5,41 (1H, м), 7,12-7,44 (5H, м), 7,86-7,92 (3H, м), 8,40-8,44 (1H, м), 8,60-8,68 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 503 [M+H]

Приклад 351:

3,3,3-Трифтор-1-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)пропан-1-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 296 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3,3,3-трифтор-пропіонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,85-2,40 (4H, м), 2,90-3,27 (5H, м), 3,65-3,90 (2H, м), 5,15-5,43 (1H, м), 6,97-7,63 (5H, м), 7,84-7,96 (3H, м), 8,38-8,43 (1H, м), 8,60-8,68 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 545 [M+H]

Приклад 352:

(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-(тетрагідрофуран-2-іл)-метанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 296 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням тетрагідрофуран-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,85-2,33 (7H, м), 3,05-3,10 (3H, м), 3,63-4,08 (5H, м), 4,15-4,62 (1H, м), 5,33-5,62 (1H, м), 7,11-7,55 (5H, м), 7,84-7,95 (3H, м), 8,37-8,42 (1H, м), 8,60-8,67 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 533 [M+H]

Приклад 353:

N-(2-(2-(6-(4-Метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-2-оксо-етил)ацетамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 296 або згідно зі спосо-

бом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням ацетиламіно-оцтової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,90-2,05 (8H, м), 3,07-3,09 (3H, м), 3,47-4,01 (3H, м), 5,16-5,40 (1H, м), 6,52-6,70 (1H, м), 7,04-7,20 (2H, м), 7,33-7,57 (2H, м), 7,84-7,98 (3H, м), 8,35-8,38 (1H, м), 8,61-8,67 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 534 [M+H]

Приклади 354 (діастереомер А), 355 (діастереомер В):

1-(1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанол, діастереомер А і діастереомер В

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої суміші світло-жовтого кольору діастереомерів таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 14, і 1-піролідін-2-іл-етанолу. Одержану суміш діастереомерів очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1) на окремі діастереомери А і В, кожний у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

1-(1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанол, діастереомер А

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,09 (3H, д, J=6,7Гц), 1,66-1,78 (1H, м), 1,80-1,99 (3H, м), 3,06-3,18 (1H, м), 3,12 (3H, с), 3,61-3,69 (1H, м), 3,78-3,83 (1H, м), 3,90-3,99 (1H, м), 6,97-7,81 (5H, м), 7,89-8,00 (3H, м), 8,26 (1H, д, J=8,2Гц), 8,74 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 479 [M+H]

1-91-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанол, діастереомер В

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 0,76 (3H, д, J=6,3Гц), 1,70-1,82 (3H, м), 1,92-2,00 (1H, м), 3,06-3,13 (1H, м), 3,10 (3H, с), 3,61-3,69 (1H, м), 3,83-3,90 (1H, м), 3,95-4,03 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=8,9Гц), 7,37-7,44 (2H, м), 7,46-7,49 (1H, м), 7,89 (2H, д, J=8,9Гц), 7,93-7,99 (1H, м), 8,27 (1H, д, J=7,8Гц), 8,74 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 479 [M+H]

Приклад 356:

5-(2-(1-фтор-етил)-піролідін-1-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

0,007мл трифториду діетиламіносірки додають при -78°C до розчину в хлороформі (1мл) 21мг діастереомеру А 1-(1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанолу, одержаного у прикладі 354, і реакційну рідину перемішують при -78°C протягом 1 години. Реакційну рідину нагрівають до кімнатної температури і водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини і потім екстрагують її етилацетатом і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заго-

ловку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,18 і 1,24 (всього 3H, кожний д, J=6,3, 6,7Гц), 1,53-1,78 (1H, м), 1,83-2,00 (3H, м), 3,11 (3H, с), 3,11-3,20 (1H, м), 3,52-3,61 (1H, м), 3,89-4,01 (1H, м), 4,63-4,87 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=9,0Гц), 7,21-7,53 (3H, м), 7,89 (2H, д, J=9,0Гц), 7,96-8,02 (1H, м), 8,27 (1H, д, J=7,8Гц), 8,74 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

Приклад 357:

5-(2-(1-фтор-етил)піролідін-1-іл)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 356 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням діастереомеру В 1-(1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанолу, одержаного у прикладі 355.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 0,99 і 1,09 (всього 3H, кожний д, J=6,5, 6,2Гц), 1,59-1,83 (3H, м), 1,93-2,03 (1H, м), 3,00-3,10 (1H, м), 3,09 (3H, с), 3,54-3,67 (1H, м), 4,10-4,19 (1H, м), 4,37-4,54 (1H, м), 7,04 (2H, д, J=8,9Гц), 7,36-7,48 (3H, м), 7,86 (2H, д, J=8,9Гц), 7,94-7,98 (1H, м), 8,25 (1H, д, J=7,8Гц), 8,72 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

Приклад 358:

1-(1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон

0,080мл оксалілхлориду і 0,087мл диметилсульфоксиду додають до 3мл метиленхлориду при -78°C і реакційну рідину перемішують при -78°C протягом 10 хвилин і потім додають до розчину в метиленхлориді (2мл) 146мг суміші діастереомерів 1-(1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанолу, одержаних в прикладах 354 і 355, при -78°C. Реакційну рідину перемішують при -78°C протягом 30 хвилин і додають до неї 0,42мл триетиламіну і реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 10 хвилин, потім нагрівають до кімнатної температури. Водний насичений розчин хлориду амонію додають до реакційної рідини, екстрагують її етилацетатом і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,78-2,07 (3H, м), 1,94 (3H, с), 2,20-2,29 (1H, м), 3,06 (3H, с), 3,37-3,45 (1H, м), 3,64-3,77 (1H, м), 4,27-4,30 (1H, м), 6,80-7,44 (5H, м), 7,80-7,88 (3H, м), 8,27-8,40 (1H, м), 8,61-8,62 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 477 [M+H]

Приклади 362 (енантіомер А), 363 (енантіомер В):

1-(1-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон, енантіомер А і енантіомер В

34мг рацемічного 1-(1-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанону, одержаного у прикладі 361, розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK AD-H 2смφ×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза:етанол, швидкість потоку: 10мл/хв., на енантіомер А (час утримання:28,8хв.) і енантіомер В (час утримання:48,2хв.), кожний у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

1-(1-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон, енантіомер А

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

1-(1-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон, енантіомер В

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 361:

1-(1-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору також, як і в прикладах 354, 355 і 358 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 196 (стадія 3), і 1-метил-1-(2-піролідініл)етанолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,80-2,10 (3H, м), 2,08 (3H, с), 2,28-2,39 (1H, м), 3,24 (3H, с), 3,40-3,47 (1H, м), 3,66-3,73 (1H, м), 4,46 (1H, т, J=7,4Гц), 7,17 (1H, с), 7,40 (1H, с), 7,48 (1H, дд, J=2,7, 8,8Гц), 7,54 (1H, дд, J=4,9, 7,6Гц), 8,02 (1H, дт, J=0,8, 7,8Гц), 8,07 (1H, дд, J=0,6, 8,8Гц), 8,24 (1H, д, J=7,8Гц), 8,46 (1H, дд, J=0,6, 2,7Гц), 7,78 (1H, дт, J=0,8, 4,9Гц)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклади 362 (енантіомер А), 363 (енантіомер В):

1-(1-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон, енантіомер А і енантіомер В

34мг рацемічного 1-(1-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанону, одержаного у прикладі 361, розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK AD-H 2смφ×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза:етанол, швидкість потоку: 10мл/хв., на енантіомер А (час утримання:28,8хв.) і енантіомер В (час утримання:48,2хв.), кожний у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

1-(1-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон, енантіомер А

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

1-(1-(6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанон, енантіомер В

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 364:

(2S)-1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 14, і гідрохлориду 1-пролінаміду.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,91-2,03 (3H, м), 2,26-2,50 (1H, м), 3,02 і 3,06 (всього 3H, кожний с), 3,18-3,28 (1H, м), 3,63-3,91 (1H, м), 4,19-4,23 (1H, м), 6,04-6,13 (1H, м), 6,86-7,28 (4H, м), 7,37-7,41 (1H, м), 7,48-7,54 (1H, м), 7,80-7,92 (3H, м), 8,34-8,38 (1H, м), 8,48-8,63 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 365:

(2R)-1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 14, і D-пролінаміду.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,91-2,03 (3H, м), 2,26-2,50 (1H, м), 3,02 і 3,06 (всього 3H, кожний с), 3,18-3,28 (1H, м), 3,63-3,91 (1H, м), 4,19-4,23 (1H, м), 6,04-6,13 (1H, м), 6,86-7,28 (4H, м), 7,37-7,41 (1H, м), 7,48-7,54 (1H, м), 7,80-7,92 (3H, м), 8,34-8,38 (1H, м), 8,48-8,63 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 366:

6-((3R)-3-фтор-піролідін-1-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 14, і (R)-3-фторпіролідину.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,95-2,40 (2H, м), 3,10 (3H, с), 3,25-3,73 (4H, м), 5,14-5,40 (1H, м), 7,06 (2H, д, J=8,9Гц), 7,07-7,20 (1H, м), 7,32-7,40 (1H, м), 7,42-7,48 (1H, м), 7,89 (2H, д, J=8,9Гц), 7,93-7,99 (1H, м), 8,23 (1H, д, J=8,2Гц), 8,71 (1H, д, J=5,1Гц)

ESI-MS (m/e): 453 [M+H]

Приклад 367:

1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-3-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 14, і піролідін-3-карбоксаміду.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,03-2,30 (2H, м), 2,89-2,99 (1H, м), 3,06 (3H, с), 3,24-3,60 (4H, м), 5,70-5,86 (2H, м), 7,00-7,48 (5H, м), 7,80-7,90 (3H, м), 8,34-8,40 (1H, м), 8,57-8,64 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 368:

Метокси-метил-амід (2R)-1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 14, і (R)-N-метокси-N-метилпролінаміду.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,83-2,05 (3H, м), 2,25-2,40 (1H, м), 3,09 (3H, ушир.с), 3,13 (3H, с), 3,40-3,47 (1H, м), 3,68-3,78 (1H, м), 3,84 (3H, ушир.с), 4,90-5,09 (1H, м), 7,06-7,30 (4H, м), 7,42-7,50 (1H, м), 7,87-8,00 (3H, м), 8,19-8,28 (1H, м), 8,70-8,76 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 522 [M+H]

Приклад 369:

(2R)-1-(1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору також, як і в прикладах 354, 355 і 358 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-5-фтор-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 2), і 1-(R)піролідін-2-іл-етанолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,24 (3H, т, J=7,4Гц), 1,78-2,03 (3H, м), 2,03 (3H, с), 2,22-2,35 (1H, м), 3,30-3,43 (1H, м), 3,39 (2H, кв., J=7,4Гц), 3,64-3,75 (1H, м), 4,35-4,42 (1H, м), 7,03-7,48 (4H, м), 7,90-7,99 (1H, м), 8,03 (1H, д, J=8,6Гц), 8,17-8,28 (1H, м), 8,43-8,46 (1H, м), 8,70-8,75 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 492 [M+H]

Приклад 370:

(2R)-1-(1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору також, як і в прикладах 205 і 358 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-5-фтор-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 225 (стадія 2), і 1-(R)піролідін-2-іл-етанолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,24 (3H, т, J=7,4Гц), 1,80-2,03 (3H, м), 2,04 (3H, с), 2,24-2,34 (1H, м), 3,30-3,45 (1H, м), 3,39 (2H, кв., J=7,4Гц), 3,63-3,74 (1H, м), 4,37-4,44 (1H, м), 7,07 (1H, ушир.с), 7,22-7,50 (2H, м), 8,03-8,05 (1H, м), 8,42-8,46 (1H, м), 8,63-8,66 (1H, м), 8,73 (1H, д, J=1,6Гц), 9,37-9,43 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 371:

(2R)-1-(1-(6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 369 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(4-етансульфоніл-фенокси)-5-фтор-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 259 (стадія 1), і 1-(R)піролідін-2-іл-етанолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,25 (3H, т, J=7,4Гц), 1,81-2,03 (3H, м), 2,02 (3H, с), 2,24-2,33 (1H, м), 3,22 (2H, кв., J=7,4Гц), 3,38-3,46 (1H, м), 3,72-3,79 (1H, м), 4,40 (1H, т, J=7,5Гц), 7,10-7,12 (3H, м), 7,29 (1H, с), 7,45-7,48 (1H, м), 7,87-7,90 (2H, м), 7,90-7,98 (1H, м), 8,24 (1H, д, J=7,6Гц), 8,72 (1H, д, J=4,9Гц)

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

Приклад 372:

(2R)-1-(1-(6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 369 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(4-етансульфоніл-фенокси)-5-фтор-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 259 (стадія 1), і 1-(R)піролідін-2-іл-етанолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,25 (3H, т, J=7,4Гц), 1,82-2,04 (3H, м), 2,04 (3H, с), 2,24-2,34 (1H, м), 3,22 (2H, кв., J=7,4Гц), 3,34-3,50 (1H, м), 3,70-3,79 (1H, м), 4,38-4,48 (1H, м), 7,00-7,38 (4H, м), 7,89 (2H, д, J=9,0Гц), 8,66 (1H, ушир.с), 8,75 (1H, дд, J=1,6, 2,5Гц), 9,38-9,48 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 492 [M+H]

Приклад 373:

(2R)-1-(1-(6-(6-етансульфоніл-тридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)пропан-1-ол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 369 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 2), і 1-(R)піролідін-2-іл-пропанолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 0,93 (3H, т, J=7,2Гц), 1,25-1,27 (3H, м), 1,75-2,00 (3H, м), 2,23-2,53 (3H, м), 3,33-3,44 (3H, м), 3,71 (2H, кв., J=7,3Гц), 4,43 (1H, т, J=7,6Гц), 7,14 (1H, с), 7,38 (1H, с), 7,45-7,50 (2H, м), 7,93-8,00 (1H, м), 8,06 (1H, д, J=8,8Гц), 8,25 (1H, д, J=8,0Гц), 8,45 (1H, д, J=2,9Гц), 8,73 (1H, д, J=4,9Гц)

ESI-MS (m/e): 506 [M+H]

Приклад 374:

(2R)-2-(1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-іл)-ол-2-ол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 369 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 2), і (R)-1-метил-1-(2-піролідиніл)етанолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 0,85 і 0,87 (всього 6H, кожний с), 1,22 (3H, т, J=7,3Гц), 1,59-1,84 (3H, м), 1,93-2,05 (1H, м), 3,08-3,17 (1H, м), 3,31-3,40 (2H, м), 3,53-3,61 (1H, м), 4,00-4,03 (1H, м), 7,43-7,64 (4H, м), 7,91-7,98 (1H, м), 8,02 (1H, д, J=8,8Гц), 8,25 (1H, д, J=7,8Гц), 8,45 (1H, д, J=2,7Гц), 8,71-8,73 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 508 [M+H]

Приклад 375:

(2R,4R)-4-гідрокси-1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням цис-4-гідрокси-D-пролінамиду.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,94-2,00 (1H, м), 2,50-2,59 (1H, м), 3,11 (3H, с), 3,38-3,44 (1H, м), 3,73-3,77 (1H, м), 4,23-4,28 (1H, м), 4,36-4,42 (1H, м), 7,12 (2H, д, J=9,0Гц), 7,24 (1H, с), 7,33 (1H, с), 7,44-7,47 (1H, м), 7,89-7,97 (3H, м), 8,21-8,24 (1H, м), 8,70-8,72 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

Приклад 376:

(2R,4S)-4-фтор-1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 356 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням (2R,4R)-4-гідрокси-1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-карбоксаміду, одержаного у прикладі 375.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 2,01-2,21 (1H, м), 2,54-2,67 (1H, м), 3,13 (3H, с), 3,48 (1H, дд, J=12,8, 27,2Гц), 4,09 (1H, ддд, J=3,6, 12,8, 39,7Гц), 4,48 (1H, дд, J=6,4, 10,0Гц), 5,20-5,34 (1H, м), 7,15 (2H, д, J=8,8Гц), 7,25 (1H, ушир.с), 7,41 (1H, ушир.с), 7,46-7,49 (1H, м), 7,92-7,99 (3H, м), 8,26 (1H, д, J=8,0Гц), 8,73 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 496 [M+H]

Приклад 377:

(2R,4S)-4-гідрокси-1-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 15 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням транс-4-гідрокси-D-пролінамиду.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 2,00-2,07 (1H, м), 2,33-2,39 (1H, м), 3,13 (3H, с), 3,25 (1H, д, J=10,8Гц), 4,00 (1H, дд, J=4,1, 10,8Гц), 4,44-4,50 (2H, м), 7,14 (2H, д, J=9,0Гц), 7,23 (1H, ушир.с), 7,37 (1H, ушир.с), 7,46-7,49 (1H, м), 7,92-7,99 (3H, м), 8,25 (1H, д, J=8,0Гц), 8,73 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

Приклад 378:

1-((2R,4R)-1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)-4-гідрокси-піролідін-2-іл)етанон

(Стадія 1) Одержання метокси-метил-аміду (2R,4R)-1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)-4-гідрокси-піролідін-2-карбонової кислоти:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 369 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням метокси-метиламіду

(2R,4R)-4-гідрокси-тролідін-2-карбонової кислоти, одержаного в порівняльному прикладі 5.

(Стадія 2) Одержання 1-((2R,4R)-1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)-4-гідрокси-піролідін-2-іл)етанон:

0,360мл метиллітію (1,0М розчин в діетиловому простому ефірі) додають при -78°C до розчину в тетрагідрофурані (1мл) 20мг метокси-метиламіду (2R,4R)-1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)-4-гідрокси-піролідін-2-карбонової кислоти, одержаного на (стадії 1). Реакційну рідину перемішують при -78°C протягом 1 години, нагрівають до 0°C і перемішують протягом 1 години. Водний насичений розчин хлориду амонію додають до реакційної рідини, екстрагують її етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподільною тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,24 (3H, т, J=7,4Гц), 1,79-1,88 (1H, м), 2,08 (3H, с), 2,43-2,54 (1H, м), 3,33 (2H, кв., J=7,4Гц), 3,46-3,63 (2H, м), 4,34-4,43 (2H, м), 7,10 (1H, ушир.с), 7,39 (1H, ушир.с), 7,43-7,50 (2H, м), 7,93-7,97 (1H, м), 8,04 (1H, д, J=8,8Гц), 8,23 (1H, д, J=8,0Гц), 8,46 (1H, д, J=2,7Гц), 8,71 (1H, д, J=4,3Гц)

ESI-MS (m/e): 508 [M+H]

Приклад 379:

1-((2R,4S)-1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)-4-фтор-піролідін-2-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 356 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-((2R,4R)-1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)-4-гідрокси-піролідін-2-іл)етанону, одержаного у прикладі 378.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, т, J=7,4Гц), 1,80-2,05 (1H, м), 1,96 і 2,02 (всього 3H, кожний с), 2,26-2,60 (1H, м), 3,30-3,43 (2H, м), 3,43-3,66 (1H, м), 3,70-4,04 (1H, м), 4,50-4,64 (1H, м), 5,12-5,37 (1H, м), 6,90-7,56 (4H, м), 7,80-7,91 (1H, м), 7,93-8,02 (1H, м), 8,30-8,68 (3H, м)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

Приклад 380:

1-((2R,4S)-1-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)-4-фтор-піролідін-2-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 370, прикладі 378 (стадія 2) і прикладі 356 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням метокси-метиламіду (2R,4R)-4-гідрокси-піролідін-2-карбонової кислоти, одержаного в порівняльному прикладі 5.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,25 (3H, т, J=7,4Гц), 1,98-2,20 (1H, м), 2,05 (3H, с), 2,48-2,61 (1H, м), 3,41 (2H, кв., J=7,4Гц), 3,56 (1H, дд, J=11,9, 24,5Гц),

3,99 (1H, ддд, J=3,1, 11,9, 39,1Гц), 4,65 (1H, дд, J=6,6, 10,3Гц), 5,22-5,36 (1H, м), 7,13 (1H, ушир.с), 7,48-7,50 (2H, м), 8,05 (1H, дд, J=0,6, 8,8Гц), 8,52 (1H, д, J=2,8Гц), 8,67 (1H, д, J=2,5Гц), 8,76 (1H, дд, J=1,4, 2,5Гц), 9,43 (1H, д, J=1,4Гц)

ESI-MS (m/e): 511 [M+H]

Приклад 381:

5-(2-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-феніламіну, одержаного у прикладі 14, і 2-фторфенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,10 (3H, с), 6,98-7,05 (1H, м), 7,07-7,21 (5H, м), 7,21-7,66 (3H, м), 7,88 (2H, д, J=9,0Гц), 7,98 (1H, т, J=7,6Гц), 8,28 (1H, д, J=8,2Гц), 8,74 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 476 [M+H]

Приклад 382:

5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-4-(2-фтор-фенокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 381.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,11 (3H, с), 7,00-7,08 (1H, м), 7,08-7,70 (5H, м), 7,11 (2H, д, J=8,8Гц), 7,90 (2H, д, J=8,8Гц), 8,71 (1H, с), 8,78 (1H, с), 9,47 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 477 [M+H]

Приклад 383:

5-(2,3-дифтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,3-дифторфенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,20 (3H, с), 6,79-6,83 (1H, м), 6,98-7,12 (2H, м), 7,17-7,80 (4H, м), 7,98-8,05 (2H, м), 8,27-8,35 (1H, м), 8,39 (1H, д, J=2,7Гц), 8,64-8,79 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 384:

5-(2,4-дифтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,4-дифторфенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,21 (3H, с), 6,91-7,41 (4H, м), 7,47-7,75 (3H, м), 7,98-8,06 (2H, м), 8,27-8,33 (1H, м), 8,40-8,45 (1H, м), 8,66-8,76 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 385:

5-(2,5-дифтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,5-дифторфенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,20 (3H, с), 6,85-6,95 (2H, м), 7,24 (1H, тд, J=9,6, 5,1Гц), 7,53 (1H, с), 7,56 (1H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,64 (1H, дд, J=7,8, 4,7Гц), 7,81 (1H, с), 8,05 (1H, д, J=8,6Гц), 8,10 (1H, т, J=7,8Гц), 8,33 (1H, д, J=7,8Гц), 8,43 (1H, д, J=2,7Гц), 8,84 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 386:

5-(2,6-дифтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)-(стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,6-дифторфенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,22 (3H, с), 7,09-7,17 (2H, м), 7,14 (2H, т, J=8,2Гц), 7,26-7,32 (1H, м), 7,47-7,52 (1H, м), 7,55 (1H, дд, J=9,0, 2,3Гц), 7,98 (1H, т, J=7,8Гц), 8,07 (1H, д, J=9,0Гц), 8,27 (1H, д, J=7,8Гц), 8,51 (1H, д, J=2,3Гц), 8,72-8,74 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 387:

5-(2,5-дифтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2,5-дифтор-фенокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 385.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,21 (3H, с), 6,75-6,92 (2H, м), 7,17-7,24 (1H, м), 7,35-7,85 (2H, м), 7,52 (1H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 8,04 (1H, д, J=8,6Гц), 8,41 (1H, д, J=2,7Гц), 8,73 (1H, с), 8,79 (1H, с), 9,50 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 496 [M+H]

Приклад 388:

5-(3,4-дифтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 383 і прикладі 387 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3,4-дифторфенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,18 (3H, с), 6,65 (1H, ушир.с), 6,80 (1H, ушир.с), 7,17 (1H, кв., J=9,4Гц), 7,46 (1H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,49-7,80 (2H, м), 8,00 (1H, д, J=8,6Гц), 8,33 (1H, д, J=2,7Гц), 8,69 (1H, с), 8,76 (1H, с), 9,46 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 496 [M+H]

Приклад 389:

5-(3,5-дифтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 388 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3,5-дифторфенолу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,22 (3H, c), 6,41-6,49 (2H, м), 6,60-6,69 (1H, м), 7,50 (1H, дд, $J=8,6$, 2,7Гц), 7,54-7,82 (2H, м), 8,04 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,36 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 8,74 (1H, ушир.с), 8,80 (1H, ушир.с), 9,52 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 496 [M+H]

Приклад 390:

5-(2-Дифторметоксипіридин-3-ілокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-(5-метил-піразин-2-іл)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 38 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-дифторметоксипіридин-3-ілокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 215, і 5-метил-піразин-2-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 2,65 (3H, с), 3,18 (3H, с), 7,15 (1H, дд, $J=8,0$, 4,9Гц), 7,32-7,80 (2H, м), 7,40 (1H, д, $J=7,4$ Гц), 7,45 (1H, дд, $J=8,8$, 2,7Гц), 7,46 (1H, т, $J=72,6$ Гц), 7,93 (1H, дд, $J=4,9$, 1,4Гц), 8,01 (1H, дд, $J=8,8$, 0,6Гц), 8,35 (1H, дд, $J=2,7$, 0,6Гц), 8,67 (1H, д, $J=1,0$ Гц), 9,32 (1H, д, $J=1,3$ Гц)

ESI-MS (m/e): 541 [M+H]

Приклад 391:

5-Фенокси-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання (5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніл)-аміду піразин-2-карбонової кислоти:

3,8г піразин-2-карбонової кислоти, 4,1г 1-гідроксибензотриазолу і 5,8г моногідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіаміду додають до розчину в диметилформаміді (75мл) 7,5г 3-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)феніламіну, одержаного у прикладі 221 (стадія 1), і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної рідини додають воду і одержаний осад збирають фільтруванням, одержуючи 8,0г сирого продукту. 0,44мл димильної азотної кислоти додають до розчину в трифтороцтовій кислоті (35мл) 3,6г одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі і розчинник випаровують при зниженому тиску. До залишку додають воду і осад, що утворився, збирають фільтруванням, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 2) Одержання 5-(2,5-дифтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу:

15мг 2,5-дифтор-фенолу і 28мг карбонату цезію додають до розчину в N-метилпіролідиноні (0,5мл) 26мг (5-фтор-4-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніл)аміду піразин-2-карбонової кислоти, одержаного на (стадії 1), і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 15 хвилин, додають 100мг дигідрату хлориду олова (II) до реакційної маси. Реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 1 години, і додають до неї етилацетат і водний насичений розчин гідрокарбонату натрію. Осад видаляють фільтруванням, розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-

360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,23 (3H, U=7,2Гц), 3,24-3,44 (2H, м), 6,82-6,92 (2H, м), 7,04-7,18 (1H, м), 7,26-7,38 (3H, м), 7,48-7,56 (2H, м), 8,03 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 8,38 (1H, с), 8,74 (1H, с), 8,81 (1H, с), 9,51 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 474 [M+H]

Приклад 392:

5-(Нафталін-1-ілокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 391 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням (5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніл)аміду піразин-2-карбонової кислоти, одержаного у прикладі 391, і нафталін-1-олу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,17 (3H, т, $J=7,4$ Гц), 3,29 (2H, кв., $J=7,4$ Гц), 6,81 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,29-7,40 (3H, м), 7,45-7,49 (1H, м), 7,55 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,56 (1H, с), 7,72 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 7,75 (1H, с), 7,83 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 8,17 (1H, д, $J=3,0$ Гц), 8,70 (1H, дд, $J=2,3$, 1,2Гц), 8,77 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 9,48 (1H, д, $J=1,2$ Гц)

ESI-MS (m/e): 524 [M+H]

Приклад 393:

5-(Нафталін-2-ілокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 391 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням (5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніл)аміду піразин-2-карбонової кислоти, одержаного у прикладі 391, і нафталін-2-олу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,11 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 3,24 (2H, кв., $J=7,6$ Гц), 7,10 (1H, дд, $J=8,8$, 2,5Гц), 7,16 (1H, ушир.с), 7,35-7,46 (3H, м), 7,50 (1H, д, $J=3,1$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=2,5$ Гц), 7,67 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,81 (1H, с), 7,83 (1H, с), 7,95 (1H, д, $J=6,3$ Гц), 8,34 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 8,73 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 8,80 (1H, дд, $J=2,7$, 1,6Гц), 9,52 (1H, д, $J=1,6$ Гц)

ESI-MS (m/e): 524 [M+H]

Приклад 394:

5-(2-дифторметил-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 221 (стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-дифторметил-фенолу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,21 (3H, т, $J=8,4$ Гц), 3,37 (2H, кв., $J=8,4$ Гц), 6,72 (1H, т, $J=59,8$ Гц), 6,85-6,90 (1H, м), 7,17 (1H, т, $J=8,6$ Гц), 7,39-7,46 (3H, м),

7,51-7,84 (3H, м), 7,98-8,05 (2H, м), 8,31-8,39 (2H, м), 8,65-8,85 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 523 [M+H]

Приклад 395:

5-(2-карбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 196.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,25 (3H, т, J=7,3Гц), 3,37 (2H, кв., J=7,3Гц), 6,88 (1H, д, J=8,2Гц), 7,16 (1H, т, J=7,4Гц), 7,40-7,46 (2H, м), 7,51-7,54 (1H, м), 7,64 (1H, ушир.с), 7,70 (1H, ушир.с), 7,87 (1H, д, J=7,8Гц), 7,98 (1H, д, J=8,6Гц), 8,01 (1H, т, J=8,6Гц), 8,30 (1H, д, J=2,7Гц), 8,33 (1H, д, J=7,8Гц), 8,76 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 516 [M+H]

Приклад 396:

5-Бензилокси-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 250 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-бензилокси-3-фтораніліну, одержаного у прикладі 250 (стадія 1), піколінової кислоти і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, т, J=7,6Гц), 3,35 (2H, кв., J=7,6Гц), 5,07 (2H, с), 7,10-7,13 (2H, м), 7,15 (1H, с), 7,26-7,27 (4H, м), 7,34-7,39 (1H, м), 7,51 (1Hx1/2, с), 7,64 (1Hx1/2, с), 7,83-7,86 (1H, м), 7,95-7,96 (1H, м), 8,33-8,35 (1H, м), 8,45-8,46 (1H, м), 8,60-8,63 (1H, м), 10,43-10,46 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 487 [M+H]

Приклад 397:

5-(2-метансульфоніл-6-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 5-гідрокси-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-зеленого кольору таким же способом, як у прикладі 251 (стадія 1) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-бензилокси-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 396.

(Стадія 2) Одержання 5-(2-метансульфоніл-6-фтор-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-зеленого кольору таким же способом, як у прикладі 251 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-гідрокси-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного на (стадії 1), і 1,2-дифтор-3-метансульфоніл-бензолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,25 (3H, т, J=7,4Гц), 2,97 (3H, с), 3,41 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,11 (1H, с), 7,50-

7,57 (2H, м), 7,61-7,70 (2H, м), 7,70 (1H, с), 7,87 (1H, д, J=8,0Гц), 7,99 (1H, т, J=8,0Гц), 8,10 (1H, д, J=8,6Гц), 8,27 (1H, д, J=7,0Гц), 8,57 (1H, д, T=2,7Гц), 8,74 (1H, д, J=4,3Гц)

ESI-MS (m/e): 569 [M+H]

Приклад 398:

5-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-зеленого кольору таким же способом, як у прикладі 251 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-гідрокси-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 397, і 1,2-дифтор-3-ціано-бензолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,26 (3H, т, J=7,4Гц), 3,39 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,27-7,43 (1H, м), 7,40 (1H, тд, J=8,0, 4,6Гц), 7,49-7,55 (2H, м), 7,56-7,76 (3H, м), 7,99 (1H, т, J=7,6Гц), 8,06 (1H, д, J=9,0Гц), 8,30 (1H, д, J=7,6Гц), 8,46 (1H, д, J=2,7Гц), 8,75 (1H, д, J=4,3Гц)

ESI-MS (m/e): 516 [M+H]

Приклад 399:

5-(2-фтор-6-карбамоїл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 397.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,25 (3H, т, J=7,4Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,00-7,18 (1H, м), 7,34-7,43 (2H, м), 7,49 (1H, ушир.с), 7,54-7,56 (2H, м), 7,66 (1H, ушир.с), 7,97 (1H, т, J=8,0Гц), 8,07 (1H, д, J=8,6Гц), 8,20-8,30 (1H, м), 8,53 (1H, д, J=2,7Гц), 8,70-8,77 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 534 [M+H]

Приклад 400:

5-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 3-фтор-4-(2-фтор-6-ціано-фенокси)феніламіну:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 221 (стадія 1) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням трет-бутил (3-фтор-4-гідрокси-феніл)карбамату, одержаного у прикладі 196 (стадія 1), і 1,2-дифтор-3-ціано-бензолу.

(Стадія 2) Одержання (5-фтор-4-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-нітро-феніл)аміду піразин-2-карбонової кислоти:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 391 (стадія 1) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-фтор-4-(2-фтор-6-ціано-фенокси)феніламіну, одержаного на (стадії 1), і піразин-2-карбонової кислоти.

(Стадія 3) Одержання 5-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 391 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-нітро-феніл)аміду піразин-2-карбонової кислоти, одержаного на (стадії 2), і 4-етансульфоніл-фенолу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,24 (3H, т, J=7,4Гц), 3,20 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,12 (2H, д, J=9,0Гц), 7,33-7,40 (2H, м), 7,55-7,62 (3H, м), 7,86 (2H, д, J=9,0Гц), 8,72 (1H, с), 8,78 (1H, с), 9,48 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 516 [M+H]

Приклад 401:

5-(2-фтор-6-карбамоїл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол і

5-(2-фтор-6-ізопропілкарбамоїл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол

Вказані в заголовку сполуки одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору і твердої речовини світло-зеленого кольору, відповідно, таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 400.

5-(2-фтор-6-карбамоїл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,25 (3H, т, J=7,4Гц), 3,22 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,00-7,34 (1H, м), 7,23 (2H, д, J=8,8Гц), 7,34-7,70 (4H, м), 7,91 (2H, д, J=8,8Гц), 8,71 (1H, с), 8,77 (1H, с), 9,46 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 534 [M+H]

5-(2-фтор-6-ізопропілкарбамоїл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,10 (6H, д, J=9,6Гц), 1,24 (3H, т, J=7,4Гц), 3,01-3,11 (2H, м), 4,06-4,16 (1H, м), 6,80-7,87 (9H, м), 8,52-8,60 (2H, м), 9,51-9,54 (1H, м), 10,78-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 576 [M+H]

Приклад 402:

5-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 400 (стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(фтор-4-(2-ціано-6-фтор-фенокси)-2-нітро-феніл)аміду піразин-2-карбонової кислоти, одержаного у прикладі 400 (стадія 2), і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,10 (3H, т, J=7,4Гц), 3,27-3,36 (2H, м), 7,22-7,35 (1H, м), 7,38-7,50 (2H, м), 7,72-7,77 (3H, м), 7,98 (1H, д, J=9,0Гц), 8,50 (1H, д, J=2,7Гц), 8,76 (1H, с), 8,79 (1H, с), 9,45 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 517 [M+H]

Приклад 403:

5-(2-фтор-6-карбамоїл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол і 5-(2-фтор-6-ізопропілкарбамоїл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказані в заголовку сполуки одержують кожне у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 402.

5-(2-фтор-6-карбамоїл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,27 (3H, т, J=7,4Гц), 3,43 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,08-7,11 (1H, м), 7,38-7,46 (2H, м), 7,46-7,80 (3H, м), 8,10 (1H, д, J=4,7Гц), 8,55 (1H, д, J=2,7Гц), 8,71 (1H, с), 8,78 (1H, с), 9,47 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 535 [M+H]

5-(2-фтор-6-ізопропілкарбамоїл-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,08 (6H, д, J=6,6Гц), 1,25 (3H, т, J=7,4Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,4Гц), 3,94-4,02 (1H, м), 7,10 (1H, с), 7,36-7,46 (3H, м), 7,59 (1H, д, J=9,0Гц), 7,74 (1H, с), 8,08 (1H, д, J=9,0Гц), 8,56 (1H, с), 8,75 (1H, с), 8,80 (1H, с), 9,44 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 577 [M+H]

Приклад 404:

5-(2-фтор-6-(тетразол-5-іл)фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 60 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(2-фтор-6-ціано-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 402.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,27 (3H, т, J=7,4Гц), 3,39 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,37-7,46 (4H, м), 7,60 (1H, с), 7,84 (1H, д, J=5,9Гц), 7,94 (1H, д, J=9,0Гц), 8,32 (1H, д, J=2,0Гц), 8,71 (1H, с), 8,77 (1H, с), 9,47 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 560 [M+H]

Приклад 405:

5-(2-метилсульфаніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 221 (стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-метилсульфаніл-фенолу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, т, J=7,4Гц), 3,38 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,78 (1H, ддд, J=7,6, 7,6, 1,5Гц), 7,03-7,12 (2H, м), 7,08 (1/2H, с), 7,16 (1H, д, J=7,6Гц), 7,30 (1H, дд, J=8,7, 2,5Гц), 7,36 (1/2H, с), 7,37-7,41 (1H, м), 7,47 (1/2H, с), 7,72 (1/2H, с), 7,86-7,90 (1H, м), 7,97 (1H, д, J=8,7Гц), 8,38 (1H, д, J=2,5Гц), 8,38-8,41 (1H, м), 8,61-8,63 (1H, м), 11,16 (1/2H, ушир.с), 11,28 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 519 [M+H]

Приклад 406:

5-(2-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол і 5-(2-метансульфоніл-фенокси)-2-

піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

2мл води і 89мг Охоне додають до розчину в метанолі (3мл) 46мг 5-(2-метилсульфаніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 405, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=15/1), одержуючи вказані в заголовку сполуки, кожну у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

5-(2-метансульфініл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, т, J=7,6Гц), 2,59 (3/2H, с), 2,63 (3/2H, с), 3,38 (2H, кв., J=7,6Гц), 6,78-6,81 (1H, м), 7,25-7,33 (2H, м), 7,35-7,43 (1H, м), 7,08 (1/2H, с), 7,16 (1H, д, J=7,6Гц), 7,30 (1H, дд, J=8,7, 2,5Гц), 7,36 (1/2H, с), 7,37-7,41 (1H, м), 7,47 (1/2H, с), 7,72 (1/2H, с), 7,86-7,90 (1H, м), 7,97 (1H, д, J=8,7Гц), 8,38 (1H, д, J=2,5Гц), 8,38-8,41 (1H, м), 8,61-8,63 (1H, м), 11,16 (1/2H, ушир.с), 11,28 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 535 [M+H]

5-(2-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 2,95 (3/2H, с), 3,02 (3/2H, с), 3,36 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,92-6,97 (1H, д), 7,20-7,27 (1H, м), 7,31-7,35 (3/2H, м), 7,41-7,45 (3/2H, м), 7,51-7,57 (1H, м), 7,65 (1/2H, с), 7,72 (1/2H, с), 7,87-7,92 (1H, м), 7,97-8,04 (2H, м), 8,34-8,42 (2H, м), 8,65-8,67 (1H, м), 10,72 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 551 [M+H]

Приклад 407:

5-(2-бромпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 391 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням (5-фтор-4-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-нітро-феніл)аміду піразин-2-карбонової кислоти, одержаного у прикладі 391, і 2-бром-піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,30 (3H, т, J=7,4Гц), 3,39 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,03 (1H, дд, J=8,0, 1,6Гц), 7,19-7,22 (1H, м), 7,28-7,32 (1H, м), 7,34 (1/2H, ушир.с), 7,51 (1/2H, ушир.с), 7,62 (1/2H, ушир.с), 7,93 (1/2H, ушир.с), 8,00 (1H, д, J=8,6Гц), 8,14 (1H, ушир.с), 8,31-8,32 (1H, м), 8,62 (1H, ушир.с), 8,70 (1H, д, J=2,4Гц), 9,64 (1H, ушир.с), 10,91 (1/2H, ушир.с), 10,98 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 553 [M+H]

Приклад 408:

5-(2-Вінілпіридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 407 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-вініл-піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,27 (3H, т, J=7,5Гц), 3,37 (2H, кв., J=7,5Гц), 5,34 (1H, дд, J=10,9, 1,9Гц), 6,30 (1H, дд, J=17,4, 1,9Гц), 6,72 (1H, дд, J=17,4, 10,9Гц), 7,09 (1H, дд, J=8,2, 1,5Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,2, 4,3Гц), 7,27 (1H, дд, J=8,7, 2,9Гц), 8,00 (1H, д, J=8,7Гц), 8,31 (1H, д, J=2,9Гц), 8,33 (1H, дд, J=4,3, 1,5Гц), 8,61 (1H, дд, J=2,6, 1,6Гц), 8,69 (1H, д, J=2,6Гц), 10,60 (1/2H, ушир.с), 10,68 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 501 [M+H]

Приклад 409:

5-(2-Циклопропіл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 407 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-циклопропіл-піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,77-1,02 (2H, м), 1,24-1,31 (2H, м), 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,37 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,96 (2/5H, дд, J=8,2, 4,6Гц), 6,98 (3/5H, дд, J=8,2, 4,6Гц), 7,03 (2/5H, дд, J=8,2, 1,5Гц), 7,04 (3/5H, дд, J=8,2, 1,5Гц), 7,16 (1/2H, с), 7,33 (1H, дд, J=8,8, 3,0Гц), 7,48 (1/2H, с), 7,53 (1/2H, с), 7,78 (1/2H, с), 8,00 (1H, д, J=8,8Гц), 8,20 (2/5H, дд, J=4,6, 1,5Гц), 8,22 (3/5H, дд, J=4,6, 1,5 Гц), 8,39 (2/5H, д, J=3,0Гц), 8,40 (3/5H, д, J=3,0Гц), 8,59-8,62 (1H, м), 8,68-8,70 (1H, м), 9,62-9,64 (1H, м), 10,60 (3/5H, ушир.с), 10,66 (2/5H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 515 [M+H]

Приклад 410:

5-(2-Дифторметокси-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-6-(4-диметилсульфамойл-фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 221 (стадія 1)-(стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(N,N-диметиламіносальфоніл)фенолу і 2-дифторметокси-піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 2,66 (6H, с), 7,05 (2H, д, J=8,6Гц), 7,10-7,19 (1H, м), 7,32-7,62 (4H, м), 7,49 (1H, т, J=72,8Гц), 7,71 (2H, д, J=8,6Гц), 7,91 (1H, д, J=4,1Гц), 8,01 (1H, т, J=7,8Гц), 8,32 (1H, д, J=7,6Гц), 8,77 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 554 [M+H]

Приклад 411:

5-(2-Дифторметокси-піридин-3-ілокси)-6-(3-хлор-4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 221 (стадія 1)-(стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-метансульфоніл-3-хлор-фенолу і 2-дифторметокси-піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 3,25 (3H, с), 6,98 (1H, дд, J=8,6, 2,3Гц), 7,09 (1H, д, J=2,3Гц), 7,15 (1H, дд, J=7,8, 4,9Гц), 7,35-7,46 (2H, м), 7,46-7,74 (3H, м), 7,48 (1H, т, J=74,0Гц), 7,91-7,94 (1H, м), 8,02 (1H, д, J=8,6Гц), 8,32 (1H, д, J=7,8Гц), 8,75-8,77 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 552 [M-H]

Приклад 412:

5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-(N-гідроксикарбаїмідол)фенокси)-1H-бензімідазол

0,5мл гідроксіаміну (50% водний розчин) додають до розчину в етанолі (0,5мл) 6,0мг 5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-ціано-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 252, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 7,01-7,04 (1H, м), 7,10-7,22 (3H, м), 7,29-7,35 (2H, м), 7,60 (1H, с), 7,82 (1H, д, J=9,0Гц), 8,24 (1H, д, J=2,3Гц), 8,70 (1H, д, J=1,6Гц), 8,77 (1H, д, J=1,6Гц), 9,48 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 458 [M+H]

Приклад 413:

5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол)-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Розчин в оцтовому ангідриді (1мл) 3,6мг 5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-(N-гідроксикарбаїмідол)фенокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 412, перемішують протягом ночі при 60°C. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Розчинник одержаної фракції розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 2,69 (3H, с), 7,00-7,40 (5H, м), 7,48 (1H, дд, J=7,8, 2,3Гц), 7,52-7,85 (1H, м), 8,10 (1H, д, J=7,8Гц), 8,37 (1H, д, J=2,3Гц), 8,71 (1H, с), 8,78 (1H, с), 9,48 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

Приклад 414:

5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-(5-трифторметил-[1,2,4]оксадіазол)-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Розчин в трифтороцтовому ангідриді (1мл) 2,0мг 5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(4-(N-гідроксикарбаїмідол)фенокси)-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 412, перемішують при 60°C протягом 1 години. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=15/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 7,00-7,50 (5H, м), 7,55 (1H, дд, J=7,8Гц, 2,3Гц), 7,60-7,80 (1H, м), 8,22 (1H, д, J=7,8Гц), 8,45 (1H, д, J=2,3Гц), 8,73 (1H, с), 8,80 (1H, с), 9,50 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 536 [M+H]

Приклад 415:

5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(імідазо[1,2-а]піридин-6-ілокси)-1H-бензімідазол

Стадія (1) Одержання 5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-нітро-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 251 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-нітро-5-піридину.

(Стадія 2) Одержання 5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(імідазо[1,2-а]піридин-6-ілокси)-1H-бензімідазолу:

Каталізатор нікель Ренія з розвиненою поверхнею додають до розчину в метанолі (0,5мл) 12мг 5-(2-фтор-фенокси)-2-піразин-2-іл-6-(6-нітро-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазолу, одержаного на (стадії 1), і реакційну рідину перемішують в атмосфері водню протягом 1 години. Каталізатор видаляють фільтруванням і розчинник випаровують при зниженому тиску. 0,02мл хлорацетальдегіду (40% водний розчин) додають до розчину в етанолі (0,3мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (KieselgelTM 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=15/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, т, J=7,0Гц), 3,73 (2H, кв., J=7,0Гц), 7,00-7,22 (6H, м), 7,31-7,65 (4H, м), 7,82 (1/2H, с), 7,88 (1/2H, с), 8,57 (1H, дд, J=2,5, 1,5Гц), 8,64 (1H, с), 9,59 (1H, с), 10,57 (1/2H, ушир.с), 10,97 (1/2H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 439 [M+H]

Приклад 416:

5-(Піридин-2-ілсульфаніл)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 391 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням піридин-2-тіолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,23 (3H, т, J=7,4Гц), 3,36 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,07 (1H, д, J=8,2Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,4, 4,9Гц), 7,41 (1H, д, J=7,6Гц), 7,58-7,80 (1H, м), 7,60 (1H, тд, J=7,6, 1,8Гц), 7,95 (1H, дд, J=8,6, 0,6Гц), 8,00-8,25 (1H, м), 8,28 (1H, дд, J=5,1, 1,0Гц), 8,33 (1H, д, J=0,6Гц), 8,75 (1H, д, J=2,5Гц), 8,82 (1H, дд, J=2,5, 1,5Гц), 9,53 (1H, д, J=1,5Гц)

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

Приклад 417:

5-(3-ціано-піридин-2-ілсульфаніл)-2-піразин-2-іл-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 391 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-ціано-піридин-2-тіолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,29 (3H, т, J=7,4Гц), 3,36 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,08 (1H, дд, J=7,8, 4,9Гц), 7,35 (1H, дд, J=8,6, 2,8Гц), 7,35 і 7,65 (всього 1H, кожний с), 7,80 (1H, дд, J=7,8, 1,8Гц), 7,93 (1H, д, J=8,4Гц), 7,95 і 8,22 (всього 1H, кожний с), 8,36 (2H, д, J=2,5Гц), 8,63 (1H, с), 8,71 (1H, с), 9,65 (1H, д, J=1,4Гц)

ESI-MS (m/e): 516 [M+H]

Приклад 418:

5-(2-хлорфеніл-сульфаніл)-2-піридин-2-іл-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 196 (стадія 4)- (стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-хлор-тіофенулу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,20 (3H, c), 7,03-7,10 (1H, м), 7,13-7,20 (2H, м), 7,34-7,39 (2H, м), 7,50-7,86 (3H, м), 7,94 (1H, д, J=8,6Гц), 8,01 (1H, т, J=7,8Гц), 8,29-8,35 (2H, м), 8,77 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 419:

4-(2-ціано-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 274 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-ціано-фенолу і 6-етансульфоніл-піридин-3-ілу відповідним чином.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,25 (3H, т, J=7,4Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,78 (1H, с), 7,12 (1H, д, J=8,6Гц), 7,29-7,31 (2H, м), 7,50-7,51 (1H, м), 7,63-7,65 (2H, м), 7,82 (1H, д, J=7,4Гц), 7,95-7,97 (1H, м), 8,08 (1H, д, J=8,6Гц), 8,32 (1H, д, J=8,2Гц), 8,55 (1H, д, J=2,7Гц), 8,75 (1H, д, J=4,3Гц)

ESI-MS (m/e): 498 [M+H]

Приклад 420:

4-(2-ціано-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2-ціано-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 419.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,27 (3H, т, J=8,0Гц), 3,42 (2H, кв., J=8,0Гц), 6,79-6,84 (1H, м), 7,14-7,17 (1H, м), 7,31-7,35 (1H, м), 7,61-7,68 (2H, м), 7,80-7,85 (2H, м), 8,08 (1H, д, J=8,4Гц), 8,54-8,59 (1H, м), 8,70-8,73 (1H, м), 8,77-8,79 (1H, м), 9,48-9,50 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 499 [M+H]

Приклад 421:

4-(2-ціано-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2-ціано-фенокси)-5-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 286.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,24 (3H, с), 6,80-6,83 (1H, м), 7,72 (1H, д, J=8,6Гц), 7,30-7,50 (2H, м), 7,60-7,80 (2H, м), 7,88 (1H, д, J=7,8Гц), 8,11 (1H, д, J=9,0Гц), 8,56 (1H, с), 8,73 (1H, с), 8,79 (1H, с), 9,50 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 485 [M+H]

Приклад 422:

4-(2,3-Дифтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 274 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом,

але з використанням 2,3-дифтор-фенолу і 6-метансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,23 (3H, с), 6,70 (1H, д, J=2,3Гц), 7,12-7,25 (3H, м), 7,29 (1H, д, J=2,3Гц), 7,60-7,65 (2H, м), 8,07-8,10 (2H, м), 8,39 (1H, д, J=7,9Гц), 8,50 (1H, д, J=3,4Гц), 8,83-8,85 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 423:

4-(2,3-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 204 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2,3-дифтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 285.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,25 (3H, т, J=7,6Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,6Гц), 6,71 (1H, д, J=2,0Гц), 7,12-7,26 (3H, м), 7,30 (1H, д, J=2,0Гц), 7,60-7,68 (2H, м), 8,06-8,13 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=7,4Гц), 8,52 (1H, д, J=2,7Гц), 8,86 (1H, д, J=5,1Гц)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 424:

4-(2,5-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 278 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,5-дифтор-фенолу і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,25 (3H, т, J=8,2Гц), 3,41 (2H, кв., J=8,2Гц), 6,59 (1H, с), 6,99-7,05 (1H, м), 7,06-7,14 (1H, м), 7,22 (1H, ушир.с), 7,34 (1H, тд, J=9,8, 4,9Гц), 7,61 (1H, дд, J=8,6, 4,3Гц), 8,07 (1H, д, J=8,6Гц), 8,52 (1H, д, J=4,3Гц), 8,72 (1H, д, J=1,2Гц), 8,79 (1H, с), 9,54 (1H, д, J=1,2Гц)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

Приклад 425:

4-(2,5-дифтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 204 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2,5-дифтор-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 424.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,25 (3H, т, J=7,5Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,5Гц), 6,55 (1H, с), 6,96-7,05 (1H, м), 7,05-7,14 (1H, м), 7,21 (1H, с), 7,28-7,38 (1H, м), 7,50-7,56 (1H, м), 7,56-7,63 (1H, м), 7,97-8,03 (1H, м), 8,07 (1H, д, J=8,2Гц), 8,38 (1H, д, J=7,0Гц), 8,51 (1H, с), 8,76 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 426:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 278 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,6-дифтор-фенолу і 4-етансульфоніл-фенолу відповідним чином.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,26 (3H, т, J=7,4Гц), 3,21 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,37 (1H, ушир.с), 7,13-7,25 (5H, м), 7,34-7,39 (1H, м), 7,89 (2H, д, J=8,8Гц), 8,78

(1H, д, J=2,7Гц), 8,84 (1H, дд, J=1,6, 2,7Гц), 9,56 (1H, д, J=1,6Гц)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 427:

4-(2,6-дифтор-фенокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 204 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2,6-дифтор-фенокси)-5-(4-етансульфоніл-фенокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 426.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,24 (3H, т, J=7,4Гц), 3,21 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,23 (1H, ушир.с), 7,08 (1H, ушир.с), 7,15-7,22 (4H, м), 7,28-7,38 (1H, м), 7,51 (1H, т, J=5,9Гц), 7,87 (2H, д, J=9,0Гц), 8,00 (1H, т, J=7,4Гц), 8,41 (1H, д, J=7,4Гц), 8,76 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 508 [M+H]

Приклад 428:

4-(2-диформетил-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної твердої речовини таким же способом, як у прикладі 274 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-диформетил-фенолу і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,24 (3H, т, J=7,4Гц), 3,39 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,50 (1H, с), 7,15 (1H, д, J=7,4Гц), 7,22 (1H, т, J=5,5Гц), 7,34 (1H, т, J=7,4Гц), 7,49-7,62 (4H, м), 7,74 (1H, д, J=7,4Гц), 7,98 (1H, т, J=7,4Гц), 8,05 (1H, д, J=8,6Гц), 8,37 (1H, д, J=7,4Гц), 8,49 (1H, д, J=2,3Гц), 8,74-8,77 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 523 [M+H]

Приклад 429:

4-(2-диформетил-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(2-диформетил-фенокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 428.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,25 (3H, т, J=7,8Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,8Гц), 6,54 (1H, с), 7,17 (1H, д, J=7,4Гц), 7,21 (1H, т, J=5,5Гц), 7,36 (1H, т, J=7,4Гц), 7,50-7,65 (2H, м), 7,75 (1H, д, J=7,4Гц), 8,06 (1H, д, J=8,6Гц), 8,51 (1H, д, J=2,7Гц), 8,72 (1H, с), 8,79 (1H, с), 9,54 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 524 [M+H]

Приклад 430:

4-(2-диформетокси-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 274 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-диформетокси-піридин-3-олу і 4-етансульфоніл-фенолу відповідним чином.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,25 (3H, т, J=7,3Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,3Гц), 6,60 (1H, д, J=2,0Гц), 7,27-7,30 (2H, м), 7,57-7,61 (2H, м), 7,64 (1H, т, J=7,1Гц),

7,73 (1H, дд, J=7,8, 1,6Гц), 8,05-8,08 (2H, м), 8,10 (1H, дд, J=4,9, 1,6Гц), 8,37 (1H, д, J=8,2Гц), 8,51 (1H, д, J=2,7Гц), 8,81 (1H, д, J=4,9Гц)

ESI-MS (m/e): 540 [M+H]

Приклад 431:

4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-5-(4-етансульфоніл-фенокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 274 (стадія 1).

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,24 (3H, т, J=7,4Гц), 3,21 (2H, кв., J=7,4Гц), 3,65 (3H, с), 6,38 (1H, т, J=7,2Гц), 6,44 (1H, с), 7,07 (1H, с), 7,15-7,22 (2H, м), 7,40 (1H, д, J=7,0Гц), 7,57 (1H, дд, J=7,0, 1,8Гц), 7,84-7,90 (2H, м), 8,70 (1H, с), 8,76 (1H, с), 9,52 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 504 [M+H]

Приклад 432:

4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 274 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-олу і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,26 (3H, т, J=7,4Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,4Гц), 3,65 (3H, с), 6,36 (1H, т, J=6,7Гц), 6,46 (1H, с), 7,13 (1H, с), 7,38-7,60 (4H, м), 7,95-8,08 (2H, м), 8,35 (1H, с), 8,49 (1H, с), 8,73 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 504 [M+H]

Приклад 433:

4-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-ілокси)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 432.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,13 (3H, т, J=7,4Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,4Гц), 3,50 (3H, с), 6,24 (1H, т, J=6,8Гц), 6,46 (1H, с), 7,05 (1H, ушир.с), 7,32-7,40 (1H, м), 7,58 (1H, дд, J=8,8, 2,5Гц), 7,74 (1H, дд, J=6,8, 2,0Гц), 8,01 (1H, д, J=8,6Гц), 8,57 (1H, д, J=2,5Гц), 8,79 (1H, д, J=2,2Гц), 8,82 (1H, дд, J=2,5, 1,5Гц), 9,47 (1H, д, J=1,4Гц)

ESI-MS (m/e): 505 [M+H]

Приклад 434:

4-(2-ціано-піридин-3-ілокси)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-3-(1-окси-піридин-3-ілокси)феніламіну:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 67 (стадія 1) і (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-окси-піридин-3-олу і 6-метансульфоніл-піридин-3-олу.

(Стадія 2) Одержання 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-3-(2-ціано-піридин-3-ілокси)феніламіну:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 218 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-3-(1-окси-піридин-3-ілокси)-феніламіну.

(Стадія 3) Одержання 4-(2-ціано-піридин-3-ілокси)-6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують також, як і в прикладах 196 (стадія 5) і 204 (стадія 1) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-нітро-3-(2-ціано-піридин-3-ілокси)феніламіну.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,23 (3H, c), 7,07 (1H, ушир.с), 7,44 (1H, ушир.с), 7,56-7,69 (4H, м), 8,02 (1H, т, J=7,8Гц), 8,09 (1H, д, J=8,6Гц), 8,29 (1H, д, J=7,8Гц), 8,46-8,48 (1H, м), 8,55-8,57 (1H, м), 8,78-8,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 485 [M+H]

Приклад 435:

4-(2-ціано-піридин-3-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 434 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-етансульфоніл-фенолу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,25 (3H, т, J=7,3Гц), 3,22 (2H, кв., J=7,3Гц), 6,94 (1H, ушир.с), 7,27 (2H, д, J=8,6Гц), 7,33 (1H, ушир.с), 7,49 (2H, д, J=8,6Гц), 7,59-7,62 (1H, м), 7,91-7,98 (3H, м), 8,24 (1H, д, J=8,6Гц), 8,45 (1H, д, J=5,1Гц), 8,74 (1H, д, J=5,5Гц)

ESI-MS (m/e): 498 [M+H]

Приклад 436:

4-Бензилокси-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 274 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням бензилового спирту і 6-етансульфоніл-піридин-3-олу відповідним чином.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,24 (3H, т, J=7,6Гц), 3,45 (2H, кв., J=7,6Гц), 5,41 (2H, с), 7,02-7,05 (1H, м), 7,15-7,17 (1H, м), 7,39-7,45 (3H, м), 7,53-7,59 (4H, м), 8,07 (1H, д, J=8,6Гц), 8,11-8,14 (1H, м), 8,39 (1H, д, J=7,0Гц), 8,53 (1H, д, J=2,7Гц), 8,87-8,90 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 487 [M+H]

Приклад 437:

4-Бензилокси-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 205 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-бензил-5-(6-

етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 436.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,27 (3H, т, J=7,4Гц), 3,42 (2H, кв., J=7,4Гц), 5,38 (2H, с), 6,80 (1H, д, J=2,0Гц), 7,06 (1H, д, J=2,0Гц), 7,36-7,42 (3H, м), 7,49 (1H, дд, J=8,8, 2,9Гц), 7,54 (2H, д, J=6,7Гц), 8,03 (1H, д, J=8,8Гц), 8,49 (1H, д, J=2,7Гц), 8,72 (1H, д, J=2,7Гц), 8,78-8,80 (1H, м), 9,54-9,56 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 488 [M+H]

Приклад 438:

4-(2-ціано-6-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 4-гідрокси-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 251 (стадія 1) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-бензилокси-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 436.

(Стадія 2) Одержання 4-(2-ціано-6-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 251 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-гідрокси-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу і 2,3-дифторбензонітрилу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,26 (3H, т, J=7,4Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,61 (1H, д, J=2,0Гц), 7,28 (1H, д, J=2,0Гц), 7,36-7,42 (1H, м), 7,48-7,54 (1H, м), 7,58-7,63 (2H, м), 7,65-7,69 (1H, м), 8,07 (2H, д, J=8,2Гц), 8,38 (1H, д, J=7,8Гц), 8,51 (1H, д, J=2,7Гц), 8,82 (1H, д, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 516 [M+H]

Приклад 439:

4-(6-ціано-піридин-2-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 438 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-гідрокси-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 438 (стадія 1), і 2-хлор-3-ціанопіридину.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,26 (3H, т, J=7,4Гц), 3,42 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,21 (1H, д, J=2,0Гц), 7,30 (1H, дд, J=7,4, 5,1Гц), 7,48 (1H, д, J=2,0Гц), 7,58 (1H, дд, J=5,1, 7,8Гц), 7,71 (1H, дд, J=8,8, 2,9Гц), 8,00-8,05 (1H, м), 8,11 (1H, д, J=8,6Гц), 8,26-8,33 (3H, м), 8,60 (1H, д, J=2,7Гц), 8,78 (1H, д, J=5,1Гц)

ESI-MS (m/e): 499 [M+H]

Приклад 440:

4-(2-ціано-3-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 439 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,6-дифторбензонітрилу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,26 (3H, т, J=7,4Гц), 3,41 (2H, кв., J=7,4Гц), 6,91 (1H, д, J=8,6Гц), 7,04 (1H, д,

$J=1,8\text{Гц}$, 7,13 (1H, т, $J=8,6\text{Гц}$), 7,44 (1H, д, $J=1,8\text{Гц}$), 7,55-7,64 (2H, м), 7,67 (1H, дд, $J=8,6, 3,2\text{Гц}$), 8,00-8,06 (1H, м), 8,10 (1H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 8,33 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 8,57 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 8,78-8,81 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 516 [M+H]

Приклад 441:

4-(2-карбамоїл-6-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-ціано-6-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 438.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,24 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 3,40 (2H, кв., $J=7,4\text{Гц}$), 6,53 (1H, ушир.с), 7,26 (1H, ушир.с), 7,42-7,53 (2H, м), 7,57-7,62 (2H, м), 7,68 (1H, дд, $J=8,2, 3,9\text{Гц}$), 8,07 (1H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 8,11-8,16 (1H, м), 8,41 (1H, д, $J=8,2\text{Гц}$), 8,49 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$), 8,88 (1H, д, $J=3,9\text{Гц}$)

ESI-MS (m/e): 534 [M+H]

Приклад 442:

4-(2-ціано-6-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 438 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-бензилокси-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 437.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,25 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 3,40 (2H, кв., $J=7,4\text{Гц}$), 6,57 (1H, ушир.с), 7,23 (1H, ушир.с), 7,46-7,51 (1H, м), 7,57-7,61 (1H, м), 7,64-7,71 (2H, м), 8,06 (1H, д, $J=9,0\text{Гц}$), 8,51 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 8,71 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 8,78 (1H, с), 9,48 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 517 [M+H]

Приклад 443:

4-(2-ціано-5-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 438 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-гідрокси-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 442, і 2,4-дифтор-бензонітрилу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,20 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 3,41 (2H, кв., $J=7,4\text{Гц}$), 6,88 (1H, д, $J=10,2\text{Гц}$), 6,98 (1H, д, $J=2,0\text{Гц}$), 7,05-7,11 (1H, м), 7,39-7,44 (1H, м), 7,68 (1H, дд, $J=3,1, 8,0\text{Гц}$), 7,89 (1H, дд, $J=8,8, 6,1\text{Гц}$), 8,08-8,12 (1H, м), 8,57-8,60 (1H, м), 8,71 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 8,77-8,79 (1H, м), 9,46-9,48 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 517 [M+H]

Приклад 444:

4-(2-ціано-4-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 443 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,5-дифтор-бензонітрилу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,26 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 3,41 (2H, кв., $J=7,4\text{Гц}$), 6,81 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 7,22 (1H, дд, $J=4,6, 9,0\text{Гц}$), 7,35 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 7,45 (1H, дд, $J=8,6, 4,6, 7,4\text{Гц}$), 7,63-7,69 (2H, м), 7,72-7,75 (1H, м), 8,09 (1H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 8,55 (1H, д, $J=3,1\text{Гц}$), 8,72 (1H, д, $J=2,3\text{Гц}$), 8,79 (1H, дд, $J=2,0, 3,1\text{Гц}$), 9,49 (1H, д, $J=2,0\text{Гц}$)

ESI-MS (m/e): 517 [M+H]

Приклад 445:

4-(2-карбамоїл-6-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-ціано-6-фтор-фенокси)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 442.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,25 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 3,39 (2H, кв., $J=7,4\text{Гц}$), 6,39 (1H, с), 7,21 (1H, с), 7,42-7,51 (2H, м), 7,55 (1H, дд, $J=8,6, 2,7\text{Гц}$), 7,64 (1H, д, $J=7,4\text{Гц}$), 8,06 (1H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 8,47 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$), 8,75-8,78 (1H, м), 8,82-8,84 (1H, м), 9,54 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 535 [M+H]

Приклад 446:

4-(6-ціано-піридин-2-ілокси)-6-(4-етансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 443 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-хлор-3-ціанопіридину.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,25 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 3,41 (2H, кв., $J=7,4\text{Гц}$), 7,14 (1H, д, $J=2,0\text{Гц}$), 7,30 (1H, дд, $J=7,4, 5,1\text{Гц}$), 7,45 (1H, д, $J=2,0\text{Гц}$), 7,69 (1H, дд, $J=9,0, 2,7\text{Гц}$), 8,10 (1H, д, $J=9,0\text{Гц}$), 8,27-8,33 (2H, м), 8,59 (1H, д, $J=2,7\text{Гц}$), 8,70-8,72 (1H, м), 8,76-8,79 (1H, м), 9,41-9,43 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 500 [M+H]

Приклад 447:

4-(2-ціано-6-фтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 438 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-метансульфоніл-піридин-3-олу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,23 (3H, с), 6,50 (1H, с), 7,22 (1H, с), 7,45-7,62 (3H, м), 7,62-7,78 (2H, м), 7,95-8,05 (1H, м), 8,08 (1H, д, $J=8,8\text{Гц}$), 8,37 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 8,49 (1H, с), 8,77 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 502 [M+H]

Приклад 448:

4-(2-фтор-6-метансульфоніл-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 438 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-гідрокси-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-

іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 447, і 2,3-дифтор-метансульфонілбензолу.

¹Н ЯМР (CD₃OD) δ: 3,21 (3Н, с), 3,46 (3Н, с), 6,54 (1Н, д, J=2,0Гц), 7,27 (1Н, д, J=2,0Гц), 7,54-7,67 (3Н, м), 7,70-7,74 (1Н, м), 7,93 (1Н, д, J=7,8Гц), 8,04 (1Н, д, J=8,6Гц), 8,11 (1Н, дд, J=7,8, 8,6, 2,7Гц), 8,40 (1Н, д, J=7,8Гц), 8,46 (1Н, д, J=2,7Гц), 8,86 (1Н, д, J=5,1Гц)

ESI-MS (m/e): 555 [M+H]

Приклад 449:

4-(2-карбамоіл-6-фтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 43 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-ціано-6-фтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 447.

¹Н ЯМР (CD₃OD) δ: 3,22 (3Н, с), 6,53 (1Н, д, J=1,6Гц), 7,25 (1Н, д, J=1,6Гц), 7,42-7,53 (2Н, м), 7,57 (1Н, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,61 (1Н, д, J=7,4Гц), 7,68 (1Н, дд, J=7,6, 4,3Гц), 8,06 (1Н, д, J=9,0Гц), 8,10-8,16 (1Н, м), 8,41 (1Н, д, J=8,2Гц), 8,47 (1Н, д, J=2,7Гц), 8,87 (1Н, д, J=4,3Гц)

ESI-MS (m/e): 520 [M+H]

Приклад 450:

4-(2-ціано-6-фтор-фенокси)-6-(6-метансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 442 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-метансульфоніл-піридин-3-олу.

¹Н ЯМР (CD₃OD) δ: 3,23 (3Н, с), 6,57 (1Н, ушир.с), 7,23 (1Н, ушир.с), 7,49 (1Н, тд, J=8,0, 4,6Гц), 7,59 (1Н, дд, J=9,0, 3,2Гц), 7,65-7,71 (2Н, м), 8,07 (1Н, д, J=9,0Гц), 8,50 (1Н, д, J=2,3Гц), 8,71 (1Н, д, J=2,3Гц), 8,78 (1Н, ушир.с), 9,48 (1Н, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 503 [M+H]

Приклад 451:

4-(Піридин-2-ілсульфаніл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 288 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-етансульфоніл-піридин-3-олу.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,31 (3Н, т, J=7,4Гц), 3,39 (2Н, кв., J=7,4Гц), 7,03 (1Н, д, J=8,0Гц), 7,08 (1Н, дд, J=7,4, 4,7, 1,0Гц), 7,35 (1Н, д, J=2,2Гц), 7,38-7,44 (2Н, м), 7,52 (1Н, тд, J=7,8, 2,0Гц), 7,64 (1Н, д, J=2,1Гц), 7,88 (1Н, тд, J=7,8, 1,8Гц), 8,03 (1Н, д, J=8,8Гц), 8,38 (1Н, д, J=7,8Гц), 8,45 (1Н, дд, J=4,9, 1,0Гц), 8,53 (1Н, д, J=2,7Гц), 8,64 (1Н, д, J=4,9Гц)

ESI-MS (m/e): 490 [M+H]

Приклад 452:

4-(Піридин-2-ілсульфаніл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 68 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з

використанням 3-(піридин-2-ілсульфаніл)-5-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)бензол-1,2-діаміну, одержаного у прикладі 451.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,32 (3Н, т, J=7,4Гц), 3,39 (2Н, кв., J=7,4Гц), 7,08-7,19 (2Н, м), 7,38 (1Н, д, J=2,2Гц), 7,43 (1Н, дд, J=8,6, 2,8Гц), 7,57 (1Н, тд, J=7,8, 1,8Гц), 7,66 (1Н, д, J=2,2Гц), 8,04 (1Н, д, J=8,6Гц), 8,48 (1Н, д, J=4,7Гц), 8,53 (1Н, д, J=2,7Гц), 8,63 (1Н, т, J=2,0Гц), 8,69 (1Н, д, J=2,5Гц), 9,63 (1Н, д, J=1,4Гц)

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

Приклад 453:

4-(1-метил-1Н-імідазол-2-ілсульфаніл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 452 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-метил-1Н-імідазол-2-тіола.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,33 (3Н, т, J=7,4Гц), 3,41 (2Н, кв., J=7,4Гц), 3,94 (3Н, с), 6,65-6,69 (1Н, м), 6,77 (1Н, д, J=1,4Гц), 6,87 (1Н, д, J=1,6Гц), 7,23 (1Н, д, J=2,4Гц), 7,48 (1Н, дд, J=8,6, 2,8Гц), 7,72 (1Н, д, J=2,2Гц), 8,05 (1Н, дд, J=8,6, 0,6Гц), 8,16 (1Н, д, J=2,6Гц), 8,54 (1Н, дд, J=2,8, 0,6Гц), 9,42 (1Н, д, J=1,6Гц)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

Приклад 454:

4-(4-Метоксибензил-сульфаніл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 452 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням (4-метоксифеніл)метантіолу.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,32 (3Н, т, J=7,4Гц), 3,40 (2Н, кв., J=7,4Гц), 3,61 і 3,79 (всього 3Н, кожний с), 4,05 і 4,40 (всього 2Н, кожний с), 6,69 і 6,79 (всього 2Н, кожний д, J=8,6Гц), 6,88-7,52 (5Н, м), 7,98 і 8,01 (всього 1Н, кожний д, J=8,6Гц), 8,44 і 8,46 (всього 1Н, кожний д, J=2,9Гц), 8,58-8,65 (1Н, м), 8,68 і 8,70 (всього 1Н, кожний д, J=2,5Гц), 9,58 і 9,74 (всього 1Н, кожний д, J=1,4Гц), 10,05 і 10,46 (всього 1Н, кожний ушир.с)

ESI-MS (m/e): 534 [M+H]

Приклад 455:

4-(6-ціано-піридин-2-ілсульфаніл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 446 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-хлор-3-ціанопіридину.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,32 (3Н, т, J=7,4Гц), 3,39 (2Н, кв., J=7,4Гц), 7,20 (1Н, дд, J=7,8, 4,9Гц), 7,41 (1Н, д, J=2,2Гц), 7,45 (1Н, дд, J=8,8, 2,8Гц), 7,72 (1Н, д, J=2,2Гц), 7,93 (1Н, дд, J=7,8, 1,8Гц), 8,04 (1Н, д, J=8,6Гц), 8,44 (1Н, дд, J=4,9, 2,0Гц), 8,54 (1Н, д, J=2,8Гц), 8,62 (1Н, дд, J=2,5, 1,5Гц), 8,70 (1Н, д, J=2,5Гц), 9,64 (1Н, д, J=1,5Гц)

ESI-MS (m/e): 516 [M+H]

Приклад 456:

4-(2-ціано-піридин-3-ілсульфаніл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 438 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-меркапто-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 455, і 2-ціано-3-фторпіридину.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,13 (3H, т, J=7,4Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,22 (1H, с), 7,41 (1H, с), 7,64 (2H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,96-8,04 (2H, м), 8,59-8,66 (2H, м), 8,77-8,83 (2H, м), 9,32 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 516 [M+H]

Приклад 457.

4-(Піридин-2-ілсульфаніл)-5-хлор-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 117 і прикладі 290 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням піридин-2-тіолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,31 (3H, т, J=7,4Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,02 (1H, д, J=7,5Гц), 7,05-7,10 (1H, м), 7,31 (1H, дд, J=8,6, 2,7Гц), 7,41 (1H, т, J=6,0Гц), 7,53 (1H, т, J=7,4Гц), 7,75 (1H, с), 7,88 (1H, т, J=7,8Гц), 8,03 (1H, д, J=8,8Гц), 8,37 (1H, д, J=8,0Гц), 8,41 (1H, д, J=4,1Гц), 8,50 (1H, д, J=2,5Гц), 8,63 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 524, 526 [M+H]

Приклади 458-1, 458-2:

4-(Піридин-2-ілсульфаніл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол і 4-(піридин-2-ілсульфоніл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

50мг Охоне і 0,5мл води додають до розчину в метанолі (3мл) 20мг 4-(піридин-2-ілсульфаніл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 451, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок розбавляють етилацетатом, промивають водою і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота]. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до одержаної фракції, екстрагують етилацетатом і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

4-(Піридин-2-ілсульфаніл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, т, J=7,4Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,35 (1H, дд, J=8,8, 2,7Гц), 7,37-7,45 (2H, м), 7,55 (1H, д, J=2,1Гц), 7,61 (1H, д, J=2,1Гц), 7,89 (1H, т, J=7,8Гц), 7,96 (1H, т, J=7,8Гц), 8,02 (1H, д, J=8,6Гц), 8,15 (1H, д, J=8,2Гц), 8,37 (1H, д, J=7,8Гц), 8,49 (1H, д,

J=2,7Гц), 8,65 (1H, д, J=3,7Гц), 8,76 (1H, д, J=4,5Гц)

ESI-MS (m/e): 506 [M+H]

4-(піридин-2-ілсульфоніл)-6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,33 (3H, т, J=7,4Гц), 3,40 (2H, кв., J=7,4Гц), 7,37 (1H, дд, J=8,6, 2,8Гц), 7,44-7,49 (1H, м), 7,55 (1H, дд, J=7,4, 4,5Гц), 7,70 (1H, д, J=1,8Гц), 7,80 (1H, д, J=2,2Гц), 7,88-7,94 (1H, м), 7,96-8,02 (1H, м), 8,04 (1H, д, J=8,6Гц), 8,26 (1H, д, J=7,4Гц), 8,40 (1H, д, J=8,0Гц), 8,49 (1H, д, J=2,7Гц), 8,73 (1H, д, J=4,7Гц), 8,77 (1H, д, J=4,9Гц)

ESI-MS (m/e): 522 [M+H]

Приклад 459:

6-(1-ацетил піролідін-2-іл)-5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2'-фторбіфеніл-4-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,00-2,60 (7H, м), 3,40-4,00 (2H, м), 5,20-5,65 (1H, м), 7,00-7,70 (11H, м), 7,80-8,00 (1H, м), 8,25-8,45 (1H, м), 8,50-8,70 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 460:

6-(1-іл-2-іл)-5-(4-(диформетил)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол монотрифторацетат (Стадія 1) Одержання 4-(6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)бензальдегіду:

143мг карбонату цезію і 0,048мл п-фторбензальдегіду додають до розчину в N-метил-2-піролідиноні (1мл) 100мг 1-(2-(6-гідрокси-2-піридин-2-іл-3-(2-триметилсиланіл-етоксиметил)-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного у прикладі 121 (стадія 11), і реакційну рідину перемішують при нагріванні при 80°C протягом 3 годин. Реакційну рідину охолоджують до кімнатної температури і водний насичений розчин хлориду амонію додають до неї і екстрагують етилацетатом, органічний шар промивають насиченим розчином солі. Після сушіння розчинник випаровують і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=100/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини оранжевого кольору.

(Стадія 2) Одержання 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(диформетил)-фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу:

0,036мл трифториду біс(2-метоксietил)аміносірки додають до розчину в хлороформі (0,2мл) 22мг 4-(6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)бензальдегіду і реакційну рідину перемішують при нагріванні при 80°C протягом 8 годин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), гексан/етилацетат=1/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 3) Одержання монотрифторацетату 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-дифторметил)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу:

0,5мл трифтороцтової кислоти додають до 12мг 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-дифторметил)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Трифтороцтову кислоту випаровують при зниженому тиску і залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота] і розчинник одержаної фракції випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини червоного кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 0,78-0,95 (4H, м), 1,91-2,15 (2H, м), 2,69 (3H, с), 5,38-5,43 (1H, м), 7,21-7,34 (4H, м), 7,52-7,63 (6H, м), 8,27-8,29 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 449 [M+H]

Приклад 461:

1-(2-(6-(3-хлор-4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням (3-хлор-4-метансульфоніл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,85-2,40 (4H, м), 2,90-3,27 (5H, м), 3,65-3,90 (2H, м), 5,15-5,43 (1H, м), 6,90-7,45 (5H, м), 7,84-8,15 (2H, м), 8,35-8,42 (1H, м), 8,60-8,68 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 511 [M+H]

Приклад 462:

2-(6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(метансульфоніл)фенокси)-1Н-бензімідазол-2-іл)(1,3)тіазоло(5,4-в)піридин монотрифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 306 (стадія 4) і (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням трет-бутил 2-(4,5-діаміно-2-(4-метансульфоніл-фенокси)феніл)піролідін-1-карбоксилату, одержаного у прикладі 306 (стадія 3), і (1,3)тіазоло(5,4-в)піридин-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,60-2,40 (7H, м), 3,00-3,80 (5H, м), 5,00-5,60 (1H, м), 7,20-7,40 (2H, м), 7,25-7,80 (3H, м), 7,90-8,10 (2H, м), 8,40-8,80 (2H, м)

ESI-MS (m/e): 534 [M+H]

Приклад 463:

5-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-6-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-(5-(трифторметил)піридин-2-іл)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 462 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(трифторметил)піридин-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,89 (1H, м), 1,22 (2H, м), 1,88-2,11 (3H, м), 2,27 (1H, м), 3,08 (3H, м), 3,63-

3,76 (1H, м), 3,84 (1H, с), 5,38 (1H, дд, J=25,8, 8,6Гц), 7,11-7,20 (2H, м), 7,39 (1H, м), 7,54 (1H, м), 7,93 (2H, м), 8,11 (1H, м), 8,51 (1H, м), 8,93 (1H, м), 10,58-10,88 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 545 [M+H]

Приклад 464:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-(5-(дифторметил)піридин-2-іл)-5-(4-метансульфоніл)фенокси)-1Н-бензімідазол монотрифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 462 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(дифторметил)піридин-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 0,92 (1H, м), 1,32 (2H, м), 1,89 (1H, м), 1,97-2,08 (2H, м), 2,13-2,14 (1H, м), 2,69 (3H, с), 3,16-3,17 (3H, с), 5,35 (1H, м), 7,30-7,32 (1H, м), 7,41-7,58 (1H, м), 7,60-7,62 (1H, м), 8,00-8,02 (3H, м), 8,04-8,22 (2H, м), 9,04 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 527 [M+H]

Приклад 465:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(метоксиметил)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол монотрифторацетат

7мг боргідриду натрію додають до розчину в метанолі (0,5мл) 50мг 4-(6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)бензальдегіду, одержаного у прикладі 460 (стадія 1), при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують протягом 1 години. Водний насичений розчин хлориду амонію додають до реакційної рідини і екстрагують її етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать безводним сульфатом натрію і розчинник випаровують при зниженому тиску одержуючи, сирий продукт.

10мг гідриду натрію і 0,030мл метилйодиду додають до розчину в диметилформаміді (1мл) одержаного сирого продукту і перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Водний насичений розчин хлориду амонію додають до реакційної рідини і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію, розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 0,5 мл трифтороцтової кислоти додають до одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Трифтороцтову кислоту випаровують при зниженому тиску і залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота] і розчинник одержаної фракції випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,93 (1H, м), 2,07-2,11 (3H, м), 2,18 (2H, м), 2,45 (1H, м), 3,43 (3H, д, J=3,1Гц), 3,75-3,95 (2H, м), 4,50 (д, 2H, J=4,3Гц), 5,49-5,56 (1H, м), 7,16 (3H, м), 7,44-7,49 (2H, м), 7,57 (1H, м),

7,70-7,73 (1H, м), 8,15 (1H, м), 8,27-8,30 (1H, м), 8,89 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 443 [M+H]

Приклад 466:

1-(4-(6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)етанол монотрифторацетат

0,4мл метил-літію (1,0М розчин в діетиловому простому ефірі) додають при -78°C до розчину в тетрагідрофурані (1,3мл) 70мг 4-(6-(1-(ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1-(2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-бензімідазол-5-іл)окси)бензальдегіду, одержаного у прикладі 460 (стадія 1), і реакційну рідину перемішують при -78°C протягом 30 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію додають до реакційної рідини і екстрагують її етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать безводним сульфатом натрію і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 0,5мл трифтороцтової кислоти додають до одержаного сирого продукту і перемішують при кімнатній температурі протягом 90 хвилин і потім трифтороцтову кислоту випаровують і залишок очищають рідинною хроматографією з оберненою фазою при середньому тиску [ODS-AS-360-CC (YMC), рухома фаза: вода-ацетонітрил-0,1% трифтороцтова кислота], розчинник одержаної фракції випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 0,90-0,96 (1H, м), 1,31 (4H, м), 1,25-1,90 (3H, м), 2,42 (1H, м), 2,68 (3H, с), 3,89-3,91 (1H, м), 5,50 (1H, м), 7,02-7,33 (4H, м), 7,42-7,52 (2H, м), 7,59-7,67 (1H, м), 8,10-8,14 (1H, м), 8,22-8,26 (1H, м), 8,80-8,87 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 443 [M+H]

Приклад 467:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(3-метил-[1,2,4]-оксадіазол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини темно-коричневого кольору таким же способом, як у прикладі 122 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(4-йодфеніл)-3-метил-[1,2,4]-оксадіазолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,39-2,49 (10H, м), 3,42-3,88 (2H, м), 5,14-5,4 (1H, м), 6,70-8,96 (10H, м)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

Приклад 468:

(1-ацетил-2-(5-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-6-іл)піролідін-3-іл)ацетат, діастереомер А

(Стадія 1) Одержання 3-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)дигідрофуран-2(3H)-ону:

9,0г імідазолу і 15,9г трет-бутилдиметилсиліл хлориду додають до розчину в диметилформаміді (180мл) 9,0г 3-гідроксидигідрофуран-2-(3H)-ону і реакційну рідину перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією

на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=5/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

(Стадія 2) Одержання N-(4-(2-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-4-гідроксибутаноїл)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду:

3,1мл н-бутил-літію (2,66М розчин в гексані) додають краплями до розчину в тетрагідрофурані (100мл) 1,1г N-(4-бром-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду при -78°C і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 15 хвилин. 1,21г 3-((трет-

бутил(диметил)силіл)оксидигідрофуран-2(3H)-ону додають до реакційної рідини і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 1 години. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини при тій же температурі, потім нагрівають до кімнатної температури і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать безводним сульфатом натрію, розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=100/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

(Стадія 3) Одержання N-(4-(2-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-1,4-дигідроксибутил)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду:

114мг боргідриду натрію додають до розчину в метанолі (20мл) 860мг N-(4-(2-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-4-гідроксибутаноїл)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини, екстрагують її хлороформом і екстракт сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=100/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

(Стадія 4) Одержання N-(4-(3-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)піролідін-2-іл)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду:

155мг триетиламіну і 130мг метансульфоніл хлориду додають до розчину в хлороформі (8мл) 165мг N-(4-(2-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-1,4-дигідроксибутил)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 25мг азиду натрію додають до розчину в диметилформаміді (5мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при 40°C протягом 2 годин. Реакційну рідину охолоджують, додають до неї воду, екстрагують етилацетатом і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 50мг боргідриду натрію і 5мг

пентагідрату сульфату міді додають відповідним чином до розчину в метанолі (10мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при 40°C протягом 2 годин. Реакційну рідину охолоджують, додають до неї водний насичений розчин гідрокарбонату натрію, екстрагують її хлороформом і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=50/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

(Стадія 5) Одержання 1-ацетил-2-(2-фтор-4-((піридин-2-ілкарбоніл)аміно)-феніл)піролідін-3-іл ацетату:

2мл 4н розчину соляної кислоти в діоксані додають до розчину в метанолі (1мл) 59мг N-(4-(3-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)піролідін-2-іл)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 100мг триетиламіну, 90мг оцтового ангідриду і 5мг N,N-4-диметиламінопіридину додають відповідним чином до розчину в хлороформі (5мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=200/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

(Стадія 6) Одержання 1-ацетил-2-(2-фтор-5-нітро-4-((піридин-2-ілкарбоніл)аміно)феніл)піролідін-3-іл ацетату, діастереомеру А і діастереомеру В:

1мл димлячої азотної кислоти додають до 57мг N-(4-(3-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)піролідін-2-іл)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Реакційну рідину виливають в змішаний з льодом водний насичений розчин гідрокарбонату натрію, екстрагують хлороформом і екстракт сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=20/1), одержуючи діастереомер А і діастереомер В вказаної в заголовку сполуки, кожний у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

(Стадія 7) Одержання діастереомеру А 1-ацетил-2-(5-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-3-іл ацетату:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(метансульфоніл)фенолу і діастереомеру А (1-ацетил-2-(2-фтор-5-нітро-4-((піридин-2-ілкарбоніл)аміно)феніл)піролідін-3-іл ацетату.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,86-2,42 (8H, м), 3,04-3,10 (3H, м), 3,72-4,02 (2H, м), 5,06-5,38 (2H, м), 7,08-7,70 (5H, м), 7,83-7,97 (3H, м), 8,34-8,42 (1H, м), 8,61-8,68 (1H, м), 10,54-10,65 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 535 [M+H]

Приклад 469:

1-ацетил-2-(5-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-3-ол, діастереомер А

5мг карбонату калію додають до розчину в метанолі (2мл) 14мг діастереомеру А (1-ацетил-2-(5-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-3-іл ацетату, одержаного у прикладі 468, і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровують і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=15/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,82-2,47 (5H, м), 3,05 і 3,08 (3H, с), 3,70-3,97 (2H, м), 4,29-4,45 (1H, м), 5,00-5,32 (1H, м), 7,00-7,67 (5H, м), 7,81-7,96 (2H, м), 8,00-8,42 (1H, м), 8,60-8,69 (1H, м), 10,62-10,85 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 470:

6-(1-ацетил-4,5-дигідро-1Н-пірол-2-іл)-5-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

2мг трифторид біс(2-метоксіетил)аміносірки додають до розчину в хлороформі (1мл) 2мг діастереомеру А 1-ацетил-2-(5-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-3-олу, одержаного у прикладі 469, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=15/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,40-4,43 (10H, м), 7,03-7,80 (6H, м), 7,82-7,95 (3H, м), 8,32-8,46 (1H, м), 8,60-8,71 (1H, м), 10,38-10,60 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 475 [M+H]

Приклад 471:

1-ацетил-2-(5-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-3-іл ацетат, діастереомер В

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 468 (стадія 7) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням діастереомеру В (1-ацетил-2-(2-фтор-5-нітро-4-((піридин-2-ілкарбоніл)аміно)феніл)піролідін-3-іл ацетату, одержаного у прикладі 468 (стадія 6).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,72-2,30 (8H, м), 3,02-3,08 (3H, м), 3,64-3,99 (2H, м), 5,26-5,47 (1H, м), 5,58-5,72 (1H, м), 7,09-7,73 (5H, м), 7,82-7,94 (3H, м), 8,33-8,43 (1H, м), 8,60-8,70 (1H, м), 10,47-10,68 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 535 [M+H]

Приклад 472:

1-Ацетил-2-(5-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-3-ол, діастереомер В

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 469 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням діастереомеру В (1-ацетил-2-(5-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-3-іл ацетату, одержаного у прикладі 471.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,78-2,25 (5H, м), 3,03-3,10 (3H, м), 3,60-4,00 (2H, м), 4,50-4,68 (1H, м), 5,27-5,45 (1H, м), 7,03-7,73 (5H, м), 7,81-7,96 (3H, м), 8,32-8,45 (1H, м), 8,60-8,69 (1H, м), 10,51-10,82 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 473:

1-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)піперидин-2-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-(4-гідроксифеніл)піперидин-2-ону.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,74-2,62 (13H, м), 3,52-3,87 (4H, м), 5,18-5,36 (1H, м), 6,71-7,64 (7H, м), 7,76-7,90 (1H, м), 8,26-8,41 (1H, м), 8,56-8,68 (1H, м), 10,98-11,33 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 496 [M+H]

Приклад 474:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-фенілпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-фенілпіридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,40-2,50 (7H, м), 3,40-4,00 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,90-8,00 (11H, м), 8,20-8,45 (1H, м), 8,50-8,70 (2H, м), 10,60-10,90 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 476 [M+H]

Приклад 475:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(2-фторфеніл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(2-фторфеніл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,50 (7H, м), 3,45-4,00 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,80-8,05 (10H, м), 8,30-8,45 (1H, м), 8,50-8,70 (2H, м), 10,80-11,20 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

Приклад 476:

1-(2-(6-(3-фтор-4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням (3-фтор-4-метансульфоніл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,87-2,38 (4H, м), 2,85-3,27 (5H, м), 3,60-3,95 (2H, м), 5,20-5,41 (1H, м), 6,83-7,00 (1H, м), 7,28-7,40 (4H, м), 7,81-7,98 (2H, м), 8,35-8,42 (1H, м), 8,60-8,68 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 477:

1-(4-([6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл]окси)феніл)піролідін-2-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-(4-гідроксифеніл)піролідін-2-ону.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,40 (6H, м), 2,62 (2H, м), 3,55-3,95 (4H+1/2H, м), 5,28 (1/2H, м), 6,90-7,10 (3H, м), 7,35 (1H+1/2H, м), 7,45-7,65 (2H+1/2H, м), 7,85 (1H, м), 8,34 (1H, м), 8,61 (1H, м), 10,4-10,8 (1H, ушир.)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

Приклад 478:

1-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)піридин-2(1H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-(4-гідроксифеніл)піридин-2(1H)-ону

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,72-2,42 (7H, м), 3,48-3,86 (2H, м), 5,15-5,52 (1H, м), 6,19-6,32 (1H, м), 6,61-6,73 (1H, м), 6,80-7,66 (9H, м), 7,77-7,89 (1H, м), 8,32-8,41 (1H, м), 8,52-8,65 (1H, м), 11,07-11,48 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 492 [M+H]

Приклад 479:

5-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-2,2'-біпіридин моно-трифторацетат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді жовтої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2,2'-біпіридин-5-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,80-2,80 (7H, м), 3,60-4,05 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 7,50-7,90 (4H, м), 8,00-8,15 (1H, м), 8,15-8,25 (1H, м), 8,30-8,40 (1H, м), 8,45-8,60 (1H, м), 8,60-9,00 (5H, м)

ESI-MS (m/e): 477 [M+H]

Приклад 480:

N-(2-(2-(6-(4-Метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-2-оксо-етил)метансульфонамід

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 171 і 178 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 162 (стадія 7), і N-трет-бутоксикарбоніл-гліцину.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,93-2,14 (3H, м), 2,06-2,27 (1H, м), 2,86 і 2,95 (всього 3H, кожний с), 3,13 (3H, с), 3,43-4,08 (4H, м), 5,20-5,38 (1H, м), 7,20-7,60

(5H, м), 7,93-8,02 (3H, м), 8,23-8,30 (1H, м), 8,74 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 570 [M+H]

Приклад 481:

Етил (2-(2-(6-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)-2-оксо-етил)карбамат

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 171 і 181 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 162 (стадія 7), і N-трет-бутоксикарбоніл-гліцину.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,18 і 1,23 (всього 3H, кожний т, J=кожний 7,1Гц), 1,93-2,14 (3H, м), 2,22-2,44 (1H, м), 3,12 і 3,13 (всього 3H, кожний с), 3,30-4,13 (6H, м), 5,24-5,33 (1H, м), 7,20-7,60 (5H, м), 7,93-8,01 (3H, м), 8,28 (1H, т, J=8,2Гц), 8,73 (1H, у шир.с)

ESI-MS (m/e): 564 [M+H]

Приклад 482:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-бромфенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол енантіомер А

(Стадія 1) Одержання енантіомеру А і енантіомеру В N-(4-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду:

100мг N-(4-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду, одержаного у прикладі 338 (стадія 4), розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRAL CEL OD 2смф×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза:гексан/етанол/діетиламін=60/40/0,1, швидкість потоку: 10мл/хв.) на енантіомер А (час утримання: 17,8хв.) і енантіомер В (час утримання: 21,0хв.), кожний у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 2) Одержання енантіомеру А 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-бромфенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру А N-(4-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду, одержаного у прикладі 482 (стадія 1), і 4-бромфенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,56-2,41 (7H, м), 3,42-3,90 (2H, м), 5,16-5,51 (1H, м), 6,78-7,66 (7H, м), 7,80-7,93 (1H, м), 8,32-8,44 (1H, м), 8,54-8,67 (1H, м), 11,14-11,65 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 479 [M+H]

Приклад 483:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-бромфенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол, енантіомер В

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру В N-(4-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду, одержаного у прикладі 482 (стадія 1), і 4-бромфенолу.

ESI-MS (m/e): 479 [M+H]

Приклад 484:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 483 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,51-2,43 (7H, м), 2,59-2,74 (3H, м), 3,50-3,93 (2H, м), 5,17-5,46 (1H, м), 7,00-7,72 (4H, м), 7,82-8,13 (2H, м), 8,34-8,44 (1H, м), 8,57-8,69 (2H, м), 10,75-11,14 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

Приклад 485:

5-(1-ацетил-3-метилпіролідін-2-іл)-6-(4-(метилсульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання N-(3-фтор-4-(2-(2-гідроксіетил)акрилоїл)феніл)піридин-2-карбоксаміду:

136мг 60% гідриду натрію додають до розчину в тетрагідрофурані (20мл) 1,0г N-(4-бром-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 15 хвилин. Реакційну рідину охолоджують до -78°C і додають до неї краплями 1,53мл н-бутиллітію (2,66М розчин в гексані) і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 30 хвилин. 0,36мл 3-метилендигідрофуран-2(3H)-ону додають до реакційної рідини при тій же температурі і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 2 годин, потім нагрівають до 0°C і перемішують протягом 30 хвилин. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини при тій же температурі, екстрагують етилацетатом і органічний шар промивають насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=3/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

(Стадія 2) Одержання N-(4-(1,4-дигідрокси-2-метилбутил)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду:

150мг боргідриду натрію додають до розчину в метанолі (8мл) 320мг N-(3-фтор-4-(2-(2-гідроксіетил)акрилоїл)феніл)піридин-2-карбоксаміду і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини, екстрагують хлороформом і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=100/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

(Стадія 3) Одержання N-(4-(1-ацетил-3-метилпіролідін-2-іл)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду:

0,18мл триетиламіну і 0,07мл метансульфоніл хлориду додають до розчину в хлороформі (5мл)

100мг N-(4-(1,4-дигідрокси-2-метилбутил)-3-фторфеніл)-піридин-2-карбоксаміду і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини, екстрагують хлороформом і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 23мг азиду натрію додають до розчину в диметилформаміді (4мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при 40°C протягом 2 годин. Реакційну рідину охолоджують до кімнатної температури, додають до неї воду, екстрагують етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 50мг боргідриду натрію і 5мг пентагідрату сульфату міді додають до розчину в метанолі (5мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при 40°C протягом 15 хвилин. Реакційну рідину охолоджують до кімнатної температури і потім додають до неї водний насичений розчин гідрокарбонату натрію, екстрагують хлороформом і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 0,08мл триетиламіну, 0,07мл оцтового ангідриду і 5мг N,N-4-диметиламінопіридину додають до розчину в хлороформі (4мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини, екстрагують хлороформом, і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=100/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

(Стадія 4) Одержання N-(4-(1-ацетил-3-метилпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду:

1мл димлячої азотної кислоти додають до 70мг N-(4-(1-ацетил-3-метилпіролідін-2-іл)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну рідину виливають в суміш льоду і водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію, екстрагують хлороформом і екстракт сушать безводним карбонатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=20/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 5) Одержання 5-(1-ацетил-3-метилпіролідін-2-іл)-6-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням N-(4-(1-ацетил-3-метилпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду і 4-(метансульфоніл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,81-2,73 (9H, м), 3,03-3,11 (3H, м), 3,36-3,99 (2H, м), 4,65-5,43 (1H, м), 7,00-7,75 (5H,), 7,81-7,79 (3H, м), 8,32-8,45 (1H, м), 8,60-8,68 (1H, м), 10,51-10,82 (1H, ушир)

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

Приклад 486:

6-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-3,4-дигідронафталин-1(2H)-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-гідрокси-3,4-дигідронафталин-1(2H)-ону.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,00-3,00 (13H, м), 3,40-3,95 (2H, м), 5,00-5,50 (1H, м), 6,60-7,80 (5H, м), 7,80-8,20 (2H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,80 (1H, м), 10,80-11,20 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 467 [M+H]

Приклад 487:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(1Н-імідазол-1-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(1Н-імідазол-1-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,00-2,50 (7H, м), 3,50-4,50 (2H, м), 5,20-6,00 (1H, м), 6,80-8,80 (13H, м)

ESI-MS (m/e): 465 [M+H]

Приклад 488:

6-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-1-метил-[1,2,3,4]-тетрагідронафталин-1-ол

0,050мл броміду метилмагнію (5,0М розчин в тетрагідрофурані) додають при охолодженні льодом до розчину в тетрагідрофурані (0,5мл) 7мг 6-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-3,4-дигідронафталин-1(2H)-ону, одержаного у прикладі 486, і реакційну рідину перемішують при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають водним насиченим розчином хлориду амонію і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,10-2,80 (16H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 5,10-5,50 (1H, м), 6,60-7,90 (7H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-70 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 465 [M+H]

Приклад 489:

6-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-[1,2,3,4]-тетрагідронафталін-1-ол

5мг боргідриду натрію додають при охолодженні льодом до розчину в тетрагідрофурані (0,5мл) 7мг 6-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-3,4-дигідронафталин-1(2H)-ону, одержаного у прикладі 486, і реакційну рідину перемішують при кімнат-

ній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають водним насиченим розчином хлориду амонію і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують, і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,00-2,50 (14H, м), 4,00-6,00 (3H, м), 6,80-8,50 (9H, м)

ESI-MS (m/e): 469 [M+H]

Приклад 490:

5-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-6-(4-(метансульфоніл)феноксид)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол, діастереомер А

(Стадія 1) Одержання етил (2Z)-4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-2-фторбутан-2-оату:

Розчин в тетрагідрофурані (40мл) 2,0г етил (діетоксифосфорил)-(фтор)ацетату охолоджують при -78°C і потім до нього додають краплями 3,4мл н-бутил-літію (2,66М розчин в гексані) і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 15 хвилин. 2,1мл (трет-бутил(диметил)силіл)окси)-ацетальдегіду додають до реакційної рідини і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 2 годин. При тій же температурі водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини і нагрівають до кімнатної температури, потім екстрагують етилацетатом. Це сушать безводним сульфатом натрію, розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=50/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

(Стадія 2) Одержання N-(4-((2Z)-4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-2-фторбутан-2-оніл)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду:

136мг 60% гідриду натрію додають до розчину в тетрагідрофурані (40мл) 1,0г N-(4-бром-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 20 хвилин. Реакційну рідину охолоджують до -78°C, додають до неї краплями 1,53мл н-бутил-літію (2,66М розчин в гексані) і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 20 хвилин. При тій же температурі 1,07г етил (2Z)-4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-2-фторбутан-2-оату додають до реакційної рідини і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 4 годин. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини при тій же температурі, нагрівають до кімнатної температури і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=3/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

(Стадія 3) N-(4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-2-фтор-1-гідроксибутил)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксамід:

100мг каталізатора 10% паладію на вугіллі додають до розчину в метанолі (20мл) 300мг N-(4-((2Z)-4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-2-фторбутан-2-оніл)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду і в атмосфері водню реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Каталізатор видаляють фільтруванням, розчинник випаровують при зниженому тиску і 50мг боргідриду натрію додають до розчину в метанолі (4мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини, екстрагують етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=100/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

(Стадія 4) Одержання N-(4-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксамід, діастереомер А і діастереомер В:

46мг триетиламіну і 39мг метансульфоніл хлориду додають до розчину в хлороформі (5мл) 100мг N-(4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-2-фтор-1-гідроксибутил)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини, екстрагують хлороформом і екстракт сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 22мг азиду натрію додають до розчину в диметилформаміді (4мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при 40°C протягом 2 годин. Реакційну рідину охолоджують, додають до неї воду, екстрагують етилацетатом і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 0,3мл фториду тетрабутиламонію (1,0М розчин в тетрагідрофурані) додають до розчину в тетрагідрофурані (4мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Воду додають до реакційної рідини, екстрагують етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 46мг триетиламіну і 39мг метансульфоніл хлориду додають до розчину в хлороформі (5мл) одержаного залишку і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини, екстрагують етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і до розчину в метанолі (4мл) одержаного залишку додають 10мг пентагідрату сульфату міді і 50мг боргідриду натрію і реакційну рідину перемішують при 40°C протягом 1 години. Реакційну рідину охолоджують, додають до неї водний насичений розчин гідрокарбонату натрію, екстрагують хлороформом і сушать безводним сульфатом на-

трію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і 46мг триетиламіну, 35мг оцтового ангідриду і 5мг N,N-4-диметиламінопіридину додають до розчину в хлороформі (4мл) одержаного залишку, реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (хлороформ/метанол=30/1), одержуючи діастереомер А і діастереомер В вказаної в заголовку сполуки, кожний у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

(Стадія 5) Одержання 5-(1-ацетилип-3-фторпіролідін-2-іл)-6-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол, діастереомер А:

0,5мл димлячої азотної кислоти додають до 18мг діастереомеру А N-(4-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну рідину виливають в суміш льоду і водного насиченого розчину гідрокарбонату натрію, екстрагують хлороформом і потім екстракт сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням одержаного сирого продукту і 4-(метансульфоніл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,85-2,40 (5H, м), 3,06 і 3,09 (3H, с), 3,79-4,08 (2H, м), 4,96-5,62 (2H, м), 7,05-7,70 (5H, м), 7,83-7,99 (3H, м), 8,34-8,43 (1H, м), 8,61-8,69 (1H, м), 10,58-10,84 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 491:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-5-(4-(2-тієніл)фенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-тієніл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,05-2,45 (7H, м), 3,40-4,00 (2H, м), 5,10-5,60 (1H, м), 6,80-8,00 (1 H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

Приклад 492:

2-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-тридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)-1Н-ізоіндол-1,3(2H)-діон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-(4-гідроксифеніл)-1Н-ізоіндол-1,3-(2H)-діону.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,05-2,40 (7H, м), 3,40-4,05 (2H, м), 5,05-5,60 (1H, м), 6,80-8,20 (12H, м), 8,30-8,70 (2H, м)

ESI-MS (m/e): 544 [M+H]

Приклад 493:

5-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-6-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол, діастереомер В

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 490 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням діастереомеру В N-(4-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду, одержаного у прикладі 490 (стадія 4).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,45 (5H, м), 3,05 і 3,08 (3H, с), 3,61-4,31 (2H, м), 5,08-5,54 (2H, м), 7,03-7,80 (5H, м), 7,81-7,97 (3H, м), 8,33-8,43 (1H, м), 8,60-8,68 (1H, м), 10,52-10,75 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 494:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(5-метил-1Н-тетразол-1-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(5-метил-1Н-тетразол-1-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,91 і 2,15 (всього 3H, кожний с), 1,97-2,20 (3H, м), 2,22-2,58 (1H, м), 2,63 і 2,64 (всього 3H, кожний с), 3,62-4,00 (2H, м), 5,34-5,42 (1H, м), 7,22-7,68 (7H, м), 7,94-8,05 (1H, м), 8,30 (1H, т, J=7,8Гц), 8,76 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

Приклад 495:

Етил 5-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)піридин-2-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням етил 5-гідроксипіридин-2-карбоксилату.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,30-1,50 (3H, м), 1,50-2,50 (7H, м), 3,50-3,90 (2H, м), 4,35-4,60 (2H, м), 5,10-5,45 (1H, м), 6,90-7,70 (4H, м), 7,80-7,95 (1H, м), 8,00-8,20 (1H, м), 8,30-8,80 (3H, м), 10,60-11,20 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 472 [M+H]

Приклад 496:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-піразин-2-ілфенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-піразин-2-ілфенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,80-2,40 (7H, м), 3,60-3,90 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,80-8,05 (8H, м), 8,30-8,80 (4H, м), 8,90-9,10 (1H, м), 10,40-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 477 [M+H]

Приклад 497:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(1Н-індол-5-ілокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі

способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1Н-індол-5-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20-2,40 (7H, м), 3,60-4,00 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,40-6,60 (1H, м), 6,80-8,00 (7H, м), 8,20-8,50 (2H, м), 8,50-8,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 438 [M+H]

Приклад 498:

(2-(2-(5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)метиламін

(Стадія 1) Одержання дигідрохлориду (3-фтор-4-піролідін-2-ілфеніл)аміну:

100мл 4н розчин соляної кислоти в діоксані додають до розчину 19г трет-бутил 2-(4-аміно-2-фтор-феніл)піролідін-1-карбоксилату, одержаного у прикладі 338 (стадія 2), в суміші з 50мл етилацетату і 50мл метанолу при охолодженні льодом і реакційну масу перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

(Стадія 2) Одержання 2,2,2-трифтор-N-(3-фтор-4-(1-(трифторацетил)-піролідін-2-іл)феніл)ацетаміду:

39мл піридину і 24мл ангідриду трифтороцтової кислоти додають до розчину в хлороформі (200мл) 20г дигідрохлориду (3-фтор-4-піролідін-2-ілфеніл)аміну при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору.

(Стадія 3) Одержання 2,2,2-трифтор-N-(5-фтор-2-нітро-4-(1-(трифторацетил)піролідін-2-іл)феніл)ацетаміду:

100мл димлячої азотної кислоти додають до 28г 2,2,2-трифтор-N-(3-фтор-4-(1-(трифторацетил)піролідін-2-іл)феніл)ацетаміду при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Воду з льодом додають до реакційної рідини, щоб розбавити її, потім екстрагують етилацетатом, промивають насиченим розчином солі і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

(Стадія 4) Одержання трет-бутил 2-(4-аміно-2-фтор-5-нітрофеніл)піролідін-1-іл карбоксилату:

150мл водного 1н розчину гідроксиду натрію додають до розчину в тетрагідрофурані (150мл) 29г 2,2,2-трифтор-N-(5-фтор-2-нітро-4-(1-(трифторацетил)піролідін-2-іл)феніл)ацетаміду при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин. 23мл ди-трет-бутил дикарбонату додають до реакційної рідини і реакційну рідину перемішують протягом 30 хвилин. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиче-

ним розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=5/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 5) Одержання трет-бутил 2-(4-аміно-2-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-5-нітрофеніл)піролідін-1-карбоксилату:

200мг 2'-фторбіфеніл-4-олу і 184мг карбонату калію додають до розчину в N,N-диметилформаміді (3мл) 288мг трет-бутил 2-(4-аміно-2-фтор-5-нітрофеніл)піролідін-1-карбоксилату і реакційну рідину перемішують протягом ночі при 80°C. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=5/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 6) Одержання трет-бутил 2-(4,5-діаміно-2-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)феніл)піролідін-1-карбоксилату:

1мл нікелю Ренея з розвиненою поверхнею додають до розчину в метанолі (5мл) 410мг трет-бутил 2-(4-аміно-2-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-5-нітрофеніл)піролідін-1-карбоксилату і реакційну рідину перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 1 дня. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite, розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору.

(Стадія 7) Одержання 5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу:

1,6мл N-((1E)піридин-2-ілметил)аніліну (1М розчин в метанолі) додають до розчину в метанолі (5мл) 255мг трет-бутил 2-(4,5-діаміно-2-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)феніл)піролідін-1-карбоксилату і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 1 дня. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, і до 332мг одержаного залишку додають 5мл 4н розчину соляної кислоти в діоксані і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник випаровують при зниженому тиску, розбавляють насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і екстрагують хлороформом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол/водний аміак=20/1/0,1), оде-

ржуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 8) Одержання 2-(2-(5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетил)метиламіну:

19мг N-(трет-бутоксикарбоніл)-N-метилгліцину і 24мг моногідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду додають до розчину в піридині (1мл) 37мг 5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-6-пірол ідин-2-іл-1Н-бензімідазолу і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. 2мл 4н розчину соляної кислоти в діоксані додають до реакційної рідини і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну рідину розбавляють хлороформом і підлюговують водним насиченим розчином карбонату натрію, що додається до неї, і органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,60-2,60 (6H, м), 2,80-3,05 (1H, м), 3,10-4,00 (4H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,95-7,70 (11H, м), 7,75-7,95 (1H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,70 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 522 [M+H]

Приклад 499:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(5-метил-[1,3,4]-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(5-метил-[1,3,4]-оксадіазол-2-іл)піридин-3-олу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,40-2,40 (7H, м), 2,50-2,80 (3H, м), 3,50-3,95 (2H, м), 5,05-5,50 (1H, м), 6,80-7,80 (4H, м), 7,80-8,00 (1H, м), 8,05-8,30 (1H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,80 (2H, м), 10,50-11,00 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

Приклад 500:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-([1,3,4]-оксадіазол-2-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-([1,3,4]-оксадіазол-2-іл)піридин-3-олу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,40-2,40 (7H, м), 3,50-3,95 (2H, м), 5,05-5,50 (1H, м), 6,80-7,80 (4H, м), 7,80-8,00 (1H, м), 8,05-8,80 (5H, м), 10,50-11,00 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 468 [M+H]

Приклад 501:

6-(1-ацетил піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-5-(4-піримідин-2-ілфенокси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-піримідин-2-ілфенолу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,90 і 2,13 (всього 3H, кожний с), 1,94-2,53 (4H, м), 3,62-3,80 (1H, м), 3,80-4,00 (1H, м), 5,38-5,46 (1H, м), 7,16-7,56 (6H, м), 7,95-8,04 (1H, м), 8,24-8,33 (1H, м), 8,46 (2H, д, J=9,0Гц), 8,70-8,79 (1H, м), 8,83-8,85 (2H, м)

ESI-MS (m/e): 477 [M+H]

Приклад 502:

1-((5-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)піридин-2-іл)метил)піролідін-2,5-діон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-((5-гідроксипіридин-2-іл)метил)піролідін-2,5-діону.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,80-2,46 (7H, м), 2,74-2,86 (4H, м), 3,53-3,90 (2H, м), 4,76-4,87 (2H, м), 5,18-5,48 (1H, м), 6,76-7,67 (5H, м), 7,80-7,91 (1H, м), 8,28-8,44 (2H, м), 8,57-8,67 (1H, м); 11,07-11,41 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 511 [M+H]

Приклад 503:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-5-((6-(5-(трифторметил)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-іл)окси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(5-(трифторметил)-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-олу.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 1,89-2,54 (7H, м), 3,84-4,01 (2H, м), 5,32-5,42 (1H, м), 7,20-7,80 (4H, м), 7,98-8,03 (1H, м), 8,24-8,37 (2H, м), 8,60-8,65 (1H, м), 8,73-8,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 536 [M+H]

Приклад 504:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-хлорпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-хлорпіридин-3-олу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,60-2,60 (7H, м), 3,50-3,95 (2H, м), 5,10-5,60 (1H, м), 6,80-7,70 (5H, м), 7,80-8,50 (3H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,60-11,00 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 434 [M+H]

Приклад 505:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-бромпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-бромпіридин-3-олу.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,60-2,60 (7H, м), 3,50-3,95 (2H, м), 5,10-5,60 (1H, м), 6,80-7,70 (5H, м), 7,70-8,00 (1H, м), 8,05-8,50 (2H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,60-11,00 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 478, 480 [M+H]

Приклад 506:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-метоксипіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-метоксипіридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,60 (7H, м), 3,50-4,10 (5H, м), 5,10-5,70 (1H, м), 6,60-7,70 (5H, м), 7,70-7,95 (1H, м), 7,95-8,10 (1H, м), 8,25-8,45 (1H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,60-11,00 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 430 [M+H]

Приклад 507:

5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-6-(1-(метансульфоніл)піролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 178 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 498 (стадія 7).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,20 (3H, м), 2,20-2,50 (1H, м), 2,70-3,00 (3H, м), 3,40-3,80 (2H, м), 5,10-5,40 (1H, м), 6,90-8,10 (12H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,50-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 529 [M+H]

Приклад 508:

Метил 2-(5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-карбоксилат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді безбарвної маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 181 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 498 (стадія 7).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,20 (3H, м), 2,20-2,50 (1H, м), 3,40-3,80 (5H, м), 5,10-5,40 (1H, м), 6,90-8,10 (12H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,50-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 509:

2-(5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 336 (стадія 1) і (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 498 (стадія 7).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,20 (3H, м), 2,20-2,50 (1H, м), 2,72 (3H, с), 2,84 (3H, с), 3,40-3,80 (2H, м), 5,10-5,40 (1H, м), 6,90-8,10 (12H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,50-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 522 [M+H]

Приклад 510:

1-((5-(6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)піридин-2-іл)метил)піролідін-2-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-((5-гідроксипіридин-2-іл)метил)піролідін-2-ону.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,57 (11H, м), 3,33-3,89 (4H, м), 4,48-4,64 (2H, м), 5,20-5,51 (1H, м), 6,77-7,67 (5H, м), 7,77-7,90 (1H, м), 8,27-8,42 (2H, м), 8,56-8,66 (1H, м), 11,16-11,53 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 497 [M+H]

Приклад 511:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(3-метил-1Н-[1,2,4]-триазол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(3-метил-1Н-[1,2,4]-триазол-5-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,76-2,82 (10H, м), 3,50-3,90 (2H, м), 5,13-5,59 (1H, м), 6,64-8,04 (8H, м), 8,23-8,64 (2H, м)

ESI-MS (m/e): 480 [M+H]

Приклад 512:

6-(1-(Дифторацетил)піролідін-2-іл)-5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 498 (стадія 8) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням дифтороцтової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,50 (4H, м), 3,60-4,20 (2H, м), 5,20-6,20 (2H, м), 6,90-8,10 (12H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,50-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 529 [M+H]

Приклад 513:

2-(2-(5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетилацетат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 498 (стадія 8) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням ацетоксіоцтової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,40 (7H, м), 3,40-4,00 (2H, м), 4,05-4,80 (2H, м), 5,10-5,60 (1H, м), 6,90-8,10 (12H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,50-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 551 [M+H]

Приклад 514:

5-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)піридин-2-іл)метанол

20мг змішаного гідриду літію і алюмінію додають при охолодженні льодом до розчину в тетрагідрофурани (2мл) 90мг етил 5-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)піридин-2-карбоксилату, одержаного у прикладі 495, і реакційну рідину перемішують при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну

рідину розбавляють хлороформом, промивають водним насиченим розчином хлориду амонію, водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,60 (7H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 4,70-4,85 (2H, м), 5,10-5,60 (1H, м), 6,80-7,70 (5H, м), 7,70-7,95 (1H, м), 8,30-8,50 (2H, м), 8,50-8,70 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 430 [M+H]

Приклад 515:

2-(2-(5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-іл-2-оксоетанол

10мг карбонату калію додають до розчину в метанолі (0,5мл) 11мг 2-(2-(5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетил ацетату, одержаного у прикладі 513, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 дні. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,40-2,50 (4H, м), 3,40-4,20 (4H, м), 5,05-5,70 (1H, м), 6,90-8,10 (12H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,50-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 516:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-фторметил)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

0,050мл трихлориду біс(2-метоксіетил)аміносірки додають до розчину в хлороформі (1мл) 17мг (5-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-іл)окси)піридин-2-іл)метанолу, одержаного у прикладі 514, при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують при 0°C протягом 2 годин. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,60 (7H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 5,05-5,60 (3H, м), 6,80-7,70 (5H, м), 7,70-7,95 (1H, м), 8,30-8,50 (2H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,60-11,00 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 432 [M+H]

Приклад 517:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(3-метил-[1,2,4]-оксадіазол-5-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(3-метил[1,2,4]-оксадіазол-5-іл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,65-2,57 (10H, м), 3,48-3,93 (5H, м), 5,17-5,52 (1H, м), 6,82-7,67 (7H, м), 7,80-7,91 (1H, м), 8,34-8,44 (1H, м), 8,57-8,67 (1H, м), 11,32-11,68 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

Приклад 518:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,83-2,40 (7H, м), 3,58-3,90 (2H, м), 4,15 і 4,19 (всього 3H, кожний с), 5,16-5,48 (1H, м), 6,93-7,78 (7H, м), 7,80-7,91 (1H, м), 8,34-8,42 (1H, м), 8,56-8,65 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

Приклад 519:

6-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-іл)окси)-N-метилпіридин-2-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-гідрокси-N-метилпіридин-2-карбоксаміду.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,50 (7H, м), 2,90-3,10 (3H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 5,05-5,50 (1H, м), 6,80-7,70 (3H, м), 7,70-8,00 (2H, м), 8,10-8,50 (3H, м), 8,50-8,70 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 457 [M+H]

Приклад 520:

3-(5-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-іл)окси)піридин-2-іл)-1,3-оксазолідін-2-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору, таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(5-гідроксипіридин-2-іл)-1,3-оксазолідін-2-ону.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,50 (7H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 4,10-4,35 (2H, м), 4,40-4,60 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,80-7,70 (4H, м), 7,70-8,00 (1H, м), 8,10-8,50 (3H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,70-11,10 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 485 [M+H]

Приклад 521:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(6-метилпіридин-3-ілсульфаніл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5)

або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-метилпіридин-3-тіолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20-2,50 (10H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,80-8,00 (6H, м), 8,20-8,70 (3H, м)

ESI-MS (m/e): 430 [M+H]

Приклад 522:

Метил 5-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-іл)окси)нікотинат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням метил 5-гідроксинікотинату.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,89 і 2,14 (всього 3H, кожний с), 1,96-2,20 (3H, м), 2,32-2,54 (1H, м), 3,63-3,90 (2H, м), 3,93 (3H, с), 5,37-5,41 (1H, м), 7,20-7,57 (3H, м), 7,92-8,03 (2H, м), 8,30 (1H, т, J=8,4Гц), 8,65-8,67 (1H, м), 8,74-8,78 (1H, м), 8,89-8,92 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 458 [M+H]

Приклад 523:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-метилтіо)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-метилтіопіридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,70 (10H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,80-8,10 (6H, м), 8,20-8,50 (2H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,70-11,10 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 446 [M+H]

Приклад 524:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(1,3-диметил-1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(1,3-диметил-1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,79-2,25 (10H, м), 3,50-3,90 (5H, м), 5,19-5,30 (1H, м), 6,87-7,66 (5H, м), 7,77-7,91 (1H, м), 7,96-8,10 (2H, м), 8,33-8,43 (1H, м), 8,56-8,67 (1H, м), 10,82-11,08 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

Приклад 525:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(1,5-диметил-1H-[1,2,4]-триазол-3-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(1,5-диметил-1H-[1,2,4]-триазол-3-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,79-2,53 (10H, м), 3,50-3,90 (5H, м), 5,19-5,30 (1H, м), 6,87-7,66 (5H, м), 7,77-7,91 (1H, м), 7,96-8,10 (2H, м), 8,33-8,43 (1H, м), 8,56-8,67 (1H, м), 10,82-11,08 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

Приклад 526:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 3)-(стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням трет-бутил 2-(4-аміно-2-фтор-феніл)піролідін-1-карбоксилату, одержаного у прикладі 338 (стадія 2), і піразин-2-карбонової кислоти і 2'-фторбіфеніл-4-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20-2,50 (7H, м), 3,50-3,95 (2H, м), 5,10-5,60 (1H, м), 6,80-7,80 (10H, м), 8,50-8,90 (2H, м), 9,40-10,00 (1H, м), 10,50-11,20 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

Приклад 527:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((5-хлорпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-хлор-3-піридинолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,89 і 2,15 (всього 3H, кожний с), 1,94-2,20 (3H, м), 2,29-2,49 (1H, м), 3,62-3,97 (2H, м), 5,32-5,40 (1H, м), 7,17-7,63 (4H, м), 7,94-8,04 (1H, м), 8,26-8,41 (3H, м), 8,73-8,79 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 434 [M+H]

Приклад 528:

1-(5-(6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-іл)окси)піридин-2-іл)піролідін-2-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-(5-гідроксипіридин-2-іл)піролідін-2-ону.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,79-2,43 (9H, м), 2,58-2,71 (2H, м), 3,53-3,89 (2H, м), 3,98-4,17 (2H, м), 5,21-5,57 (1H, м), 6,77-7,57 (4H, м), 7,74-8,66 (5H, м)

ESI-MS (m/e): 483 [M+H]

Приклад 529:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-метилпіридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 526 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-метилпіридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,60 (10H, м), 3,50-3,95 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,65-7,80 (4H, м), 8,20-8,40 (1H, м), 8,50-8,70 (2H, м), 9,50-9,70 (1H, м), 10,60-11,40 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 415 [M+H]

Приклад 530:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-([1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з

використанням 6-([1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,43 (7H, м), 3,57-3,92 (2H, м), 5,19-5,46 (1H, м), 6,98-8,43 (7H, м), 8,55-8,87 (3H, м), 10,53-10,74 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 468 [M+H]

Приклад 531:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(1,3-оксазол-4-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(1,3-оксазол-4-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,89-2,20 (6H, м), 2,28-2,50 (1H, м), 3,62-4,00 (2H, м), 5,39-5,50 (1H, м), 7,12-7,53 (5H, м), 7,80-7,89 (2H, м), 7,93-8,04 (1H, м), 8,24-8,33 (3H, м), 8,70-8,79 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 466 [M+H]

Приклад 532:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-хлорпіридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 526 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-хлорпіридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,60 (7H, м), 3,50-3,95 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,65-8,30 (5H, м), 8,40-8,70 (2H, м), 9,50-9,70 (1H, м), 10,60-11,60 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 435 [M+H]

Приклад 533:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 526 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,90-2,19 (6H, м), 2,27-2,51 (1H, м), 3,61-4,00 (2H, м), 4,43 і 4,44 (всього 3H, кожний с), 5,38-5,46 (1H, м), 7,23 (2H, д, J=8,6Гц), 7,24-7,60 (2H, м), 8,11-8,19 (2H, м), 8,67-8,70 (1H, м), 8,77 (1H, ушир.с), 9,46 (1H, д, J=8,6Гц)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

Приклад 534:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-бромпіридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 526 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-бромпіридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,50 (7H, м), 3,60-3,95 (2H, м), 5,20-5,50 (1H, м), 6,80-8,40 (5H, м), 8,50-8,80 (2H, м), 9,50-9,70 (1H, м), 10,40-11,10 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 479, 481 [M+H]

Приклад 535:

5-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-6-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол, енантіомер А і енантіомер В

10мг діастереомеру В 5-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-6-(4-

(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 493, розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK AD 2смφ×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза: гексан/етанол/діетиламін=40/60/0,1, швидкість потоку: 10мл/хв.) на енантіомер А (час утримання: 10,5хв.) і енантіомер В (час утримання: 19,0хв.), кожний у вигляді твердої речовини білого кольору.

Енантіомер А:

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Енантіомер В:

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 536:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,88 і 2,02 (всього 3H, кожний с), 1,93-2,20 (3H, м), 2,28-2,50 (1H, м), 3,60-4,00 (2H, м), 4,47 і 4,48 (всього 3H, кожний с), 5,32-5,42 (1H, м), 7,22-7,70 (4H, м), 7,95-8,02 (1H, м), 8,25-8,32 (2H, м), 8,61-8,64 (1H, м), 8,73 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

Приклад 537:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 526 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,91 і 2,16 (всього 3H, кожний с), 2,00-2,20 (3H, м), 2,38-2,55 (1H, м), 3,63-4,01 (2H, м), 4,50 і 4,51 (всього 3H, кожний с), 5,35-5,44 (1H, м), 7,33-7,60 (2H, м), 7,66-7,73 (1H, м), 8,27-8,34 (1H, м), 8,65-8,67 (1H, м), 8,71-8,73 (1H, м), 8,78-8,80 (1H, м), 9,48-9,50 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 483 [M+H]

Приклад 538:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,91-2,20 (6H, м), 2,33-2,52 (1H, м), 3,60-4,00 (2H, м), 4,48-4,90 (3H, м), 5,37-5,44 (1H, м), 7,22-7,68 (4H, м), 7,97-8,04 (1H, м), 8,19-8,23 (1H, м), 8,25-8,31 (1H, м), 8,55-8,59 (1H, м), 8,74 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

Приклад 539:

6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-5-(4-(5-метил-1Н-тетразол-1-іл)фенокси)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 526 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(5-метил-1Н-тетразол-1-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,91 і 2,16 (всього 3H, кожний с), 1,96-2,20 (3H, м), 2,33-2,54 (1H, м), 2,63 і 2,64 (всього 3H, кожний с), 3,64-4,00 (2H, м), 5,38-5,43 (1H, м), 7,32-7,57 (4H, м), 7,61-7,68 (2H, м), 8,70-8,73 (1H, м), 8,78-8,80 (1H, м), 9,47-9,49 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

Приклад 540:

6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-5-((6-(1Н-піразол-1-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(1Н-піразол-1-іл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,67-2,48 (7H, м), 3,50-3,92 (2H, м), 5,14-5,57 (1H, м), 6,41-6,50 (1H, м), 6,80-8,03 (7H, м), 8,17-8,67 (4H, м), 11,00-11,11,27 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 466 [M+H]

Приклад 541:

6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-2-піридин-2-іл-5-((6-(1Н-[1,2,4]-триазол-1-іл)піридин-3-іл)окси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(1Н-[1,2,4]-триазол-1-іл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,62-2,45 (7H, м), 3,52-3,90 (2H, м), 5,20-5,55 (1H, м), 6,79-8,68 (10H, м), 9,02-9,13 (1H, м), 11,17-11,52 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 467 [M+H]

Приклад 542:

5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідин-2-іл-1Н-бензімідазол, енантіомер А і енантіомер В

59,0мг 5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного таким же способом, як у прикладі 162 (стадія 2)-(стадія 7) з використанням 4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенолу, розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK AD 2 2смф×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза: етанол/2-пропанол/діетиламін=25/75/0,1, швидкість потоку: 12-18мл/хв.) на енантіомер А і енантіомер В. (Час утримання: енантіомер А 13,5хв.; енантіомер В 30,8хв., CHIRALPAK AD 4,6ммф×250ммL (Daicel Chemical), рухома фаза: етанол/2-пропанол/діетиламін=25/75/0,1, швидкість потоку: 1мл/хв.).

Приклад 543:

6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол, енантіомер А

0,006мл оцтового ангідриду додають до розчину в хлороформі (1мл) 24,7мг енантіомеру А 5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 542, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розділовою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи одну хіральну форму вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,90-2,20 (6H, м), 2,24-2,49 (1H, м), 3,66-4,00 (2H, м), 5,37-5,46 (1H, м), 7,12-7,60 (5H, м), 7,94-8,04 (1H, м), 8,04-8,20 (2H, м), 8,29 (1H, т, J=8,2Гц), 8,68-8,78 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

Приклад 544:

6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол, енантіомер В

0,007мл оцтового ангідриду додають до розчину в хлороформі (1мл) 30,9мг енантіомеру В 5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідин-2-іл-1Н-бензімідазолу, одержаного у прикладі 542, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Розчинник реакції випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розділовою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи одну хіральну форму вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

ESI-MS (m/e): 481 [M+H]

Приклад 545:

5-(1-ацетил-5-метилпіролідин-2-іл)-6-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол, енантіомери А, В, С і D

Суміш чотирьох компонентів вказаної в заголовку сполуки одержують таким же способом, як у прикладі 485 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-метилдигідрофуран-2(3H)-ону. 15мг одержаної суміші чотирьох компонентів розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRAL-CEL OD-H 2смф×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза: гексан/етанол/діетиламін=80/20/0,1) на енантіомер А (час утримання: 13,67 хв.), енантіомер В (час утримання: 15,24хв.), енантіомер С (час утримання: 18,96хв.) і енантіомер D (час утримання: 22,90хв.), кожний у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

Енантіомер А:

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,23-1,38 (3H, м), 1,50-2,57 (7H, м), 3,04 і 3,08 (3H, с), 4,24-4,60 (1H, м), 5,18-5,43 (1H, м), 6,92-7,83 (5H, м), 7,83-7,98 (3H, м), 8,34-8,43 (1H, м), 8,60-8,67(1H, м), 10,84-11,33 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

Енантіомер В:

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,22-2,20 (9H, м), 2,23-2,45 (1H, м), 3,04 і 3,08 (3H, с), 4,10-4,22 (1H, м), 5,09-5,23 (1H, м), 7,04-7,70 (5H, м), 7,83-7,97 (3H, м), 8,34-8,48 (1H, м), 8,61-8,69 (1H, м), 10,73-11,16 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

Енантіомер С:

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

Енантіомер D:

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

Приклад 546:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 526 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,88-2,20 (6H, м), 2,21-2,31 (1H, м), 3,61-4,00 (2H, м), 4,46 і 4,47 (всього 3H, кожний с), 5,34-5,44 (1H, м), 1,22-1,71 (3H, м), 8,18-8,25 (1H, м), 8,50-8,60 (1H, м), 8,65-8,70 (1H, м), 8,72-8,80 (1H, м), 9,44-9,47 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 483 [M+H]

Приклад 547:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(2-(метоксиметил)-2H-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-(метоксиметил)-2H-тетразол-5-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,90-2,20 (6H, м), 2,22-2,71 (1H, м), 3,53 (3H, с), 5,38-5,46 (1H, м), 5,96 і 5,97 (всього 3H, кожний с), 7,20-7,56 (5H, м), 7,95-8,03 (1H, м), 8,17-8,22 (2H, м), 8,29 (1H, т, J=8,0Гц), 8,73-8,79 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 511 [M+H]

Приклад 548:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(метоксиметил)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 483 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(метоксиметил)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,43 (7H, м), 3,34-3,91 (5H, м), 4,45-4,59 (2H, м), 5,20-5,52 (1H, м), 6,86-7,67 (5H, м), 7,80-7,90 (1H, м), 8,29-8,48 (2H, м), 8,55-8,67 (1H, м), 10,87-11,27 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 444 [M+H]

Приклад 549:

2-(2-(5-(4-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетанол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 168 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(4-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1H-

бензімідазолу, одержаного таким же способом, як у прикладі 162 (стадія 2)-(стадія 7), але з використанням 4-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,94-2,16 (3H, м), 2,23-2,48 (1H, м), 3,57-4,34 (4H, м), 4,43 і 4,44 (всього 3H, кожний с), 5,27-5,52 (1H, м), 7,17-7,57 (5H, м), 7,94-8,04 (1H, м), 8,09-8,20 (2H, м), 8,24-8,32 (1H, м), 8,69-8,81 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 497 [M+H]

Приклад 550:

6-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-5-((6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням діастереомеру В N-(4-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду, одержаного у прикладі 493, і 6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,82-2,43 (5H, м), 2,68 і 2,70 (3H, с), 3,64-4,40 (2H, м), 5,19-5,40 (1H, м), 5,42-5,64 (1H, м), 7,02-7,79 (4H, м), 7,80-7,92 (1H, м), 8,00-8,12 (1H, м), 8,35-8,42 (1H, м), 8,60-8,75 (2H, м), 10,50-10,68 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 500 [M+H]

Приклад 551:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(4-(2-етил-2H-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-етил-2H-тетразол-5-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,68 (3H, т, J=7,2Гц), 1,90 і 2,13 (всього 3H, кожний с), 1,97-2,20 (3H, м), 2,29-2,53 (1H, м), 3,62-4,00 (2H, м), 4,73-7,79 (2H, м), 5,37-5,47 (1H, м), 7,19-7,60 (5H, м), 7,93-8,03 (1H, м), 8,10-8,20 (2H, м), 8,23-8,33 (1H, м), 8,74 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 552:

2-(5-(4-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 184 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-(4-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1H-бензімідазолу, одержаного таким же способом, як у прикладі 162 (стадія 2)-(стадія 7), але з використанням 4-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,97-2,10 (3H, м), 2,28-2,41 (1H, м), 3,52-3,63 (1H, м), 3,74-3,62 (1H, м), 5,26-5,41 (1H, м), 7,10-7,33 (1H, м), 7,23 (2H, д, J=8,8Гц), 7,44-7,61 (2H, м), 7,95-7,99 (1H, м), 8,12 (2H, д, J=8,8Гц), 8,27 (1H, д, J=8,2Гц), 8,72-8,73 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

Приклад 553:

6-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 550 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенолу.

¹Н ЯМР (CD₃OD) δ: 1,83-2,17 (всього 3Н, кожний с), 2,10-2,40 (2Н, м), 3,62-4,21 (2Н, м), 4,41 і 4,42 (всього 3Н, кожний с), 5,23-5,43 (1Н, м), 5,46-5,73 (1Н, м), 7,10-7,65 (5Н, м), 7,94-8,02 (1Н, м), 8,03-8,17 (2Н, м), 8,27 (1Н, т, J=8,8Гц), 8,72 (1 Н, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 499 [M+H]

Приклад 554:

5'-((2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-2Н-1,2'-біпіридин-2-он, енантіомер А і енантіомер В

15,0мг 5'-((2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-2Н-1,2'-біпіридин-2-ону, одержаного таким же способом, як у прикладі 162 (стадія 2)-(стадія 7), але з використанням 5'-гідрокси-2Н-1,2'-біпіридин-2-ону, розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK AD 2смφ×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза: 2-пропанол, швидкість потоку: 10мл/хв.) на енантіомер А (час утримання: 23,6хв.) і енантіомер В (час утримання: 50,7хв.), кожний у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

Приклад 555:

5'-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-2Н-1,2'-біпіридин-2-он, енантіомер А

0,003мл оцтового ангідриду додають до розчину в хлороформі (1мл) 6,5мг енантіомеру А 5'-((2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-2Н-1,2'-біпіридин-2-ону, одержаного у прикладі 554, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник реакції випаровують і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи одну хіральну форму вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹Н ЯМР (CD₃OD) δ: 1,91 і 2,16 (всього 3Н, кожний с), 1,94-2,20 (3Н, м), 2,32-2,52 (1Н, м), 3,63-3,98 (2Н, м), 5,38-5,44 (1Н, м), 6,49-6,54 (1Н, м), 6,63-6,68 (1Н, м), 7,23-7,58 (3Н, м), 7,60-7,67 (2Н, м), 7,77 (1Н, дд, J=8,8, 15,8Гц), 7,87-7,93 (1Н, м), 7,95-8,01 (1Н, м), 8,27-8,31 (1Н, м), 8,41 (1Н, д, J=2,9Гц), 8,73 (1Н, т, J=4,7Гц)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 556:

5'-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-2Н-1,2'-біпіридин-2-он, енантіомер В

0,003мл оцтового ангідриду додають до розчину в хлороформі (1мл) 5,8мг енантіомеру В 5'-((2-піридин-2-іл-6-піролідін-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)-2Н-1,2'-біпіридин-2-ону, одержаного у прикладі 554, і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Роз-

чинник реакції випаровують і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи одну хіральну форму вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 557:

6-(Цис-1-ацетил-4-фторпіролідін-2-іл)-5-(4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 325 (стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням цис-1-ацетил-2-(5-нітро-2-фтор-4-((піридин-2-карбоніл)аміно)феніл)-4-ацетокси-піролідину, одержаного у прикладі 325 (стадія 5), і 4-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)фенолу.

¹Н ЯМР (CD₃OD) δ: 1,80-2,84 (2Н, м), 1,94 і 2,25 (всього 3Н, кожний с), 3,90-4,30 (2Н, м), 4,43 (3Н, с), 5,28-5,50 (1Н, м), 5,51-5,59 (1Н, м), 7,18-7,64 (5Н, м), 7,94-8,01 (1Н, м), 8,12-8,18 (2Н, м), 8,25-8,29 (1Н, м), 8,70-8,77 (1Н, м)

ESI-MS (m/e): 499 [M+H]

Приклад 558:

3-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)-1,3-оксазолідін-2-он

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 483 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(4-гідроксифеніл)-1,3-оксазолідін-2-ону.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20-2,50 (7Н, м), 3,50-4,00 (2Н, м), 3,90-4,25 (2Н, м), 4,40-4,60 (2Н, м), 5,20-5,60 (1Н, м), 6,80-7,70 (7Н, м), 7,80-8,00 (1Н, м), 8,25-8,50 (1Н, м), 8,50-8,80 (1Н, м), 10,50-10,80 (1Н, м)

ESI-MS (m/e): 484 [M+H]

Приклад 559:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-метилпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 483 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-метилпіридин-3-олу.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,72-2,59 (10Н, м), 3,53-3,90 (2Н, м), 5,20-5,55 (1Н, м), 6,81-7,66 (5Н, м), 7,78-7,92 (1Н, м), 8,28-8,43 (2Н, м), 8,55-8,66 (1Н, м), 11,07-11,55 (1Н, м)

ESI-MS (m/e): 414 [M+H]

Приклад 560:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-піразин-2-ілпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 483 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-піразин-2-ілпіридин-3-олу.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 0,80-2,40 (7Н, м), 3,60-3,90 (2Н, м), 5,20-5,60 (1Н, м), 7,00-7,80 (4Н, м), 7,80-

8,00 (1H, м), 8,30-8,50 (2H, м), 8,50-8,80 (4H, м), 9,50-9,70 (1H, м), 10,40-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 478M+H]

Приклад 561:

6-(Цис-1-ацетил-4-фторпіролідін-2-іл)-5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 325 (стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням цис-1-ацетил-2-(5-нітро-2-фтор-4-((піридин-2-карбоніл)аміно)феніл)-4-ацетокси-піролідину, одержаного у прикладі 325 (стадія 5), і 2'-фторбіфеніл-4-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,80-2,80 (6H, м), 3,80-4,40 (2H, м), 5,05-5,50 (1H, м), 7,00-7,70 (11H, м), 7,75-7,95 (1H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,75 (1H, м), 10,60-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 511 [M+H]

Приклад 562:

6-(Цис-1-ацетил-4-фторпіролідін-2-іл)-5-(4-піразин-2-ілфенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 325 (стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням цис-1-ацетил-2-(5-нітро-2-фтор-4-((піридин-2-карбоніл)аміно)феніл)-4-ацетокси-піролідину, одержаного у прикладі 325 (стадія 5), і 4-піразин-2-ілфенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20-2,80 (6H, м), 3,80-4,40 (2H, м), 5,20-5,50 (1H, м), 7,00-7,70 (5H, м), 7,80-7,95 (1H, м), 7,95-8,20 (2H, м), 8,30-8,50 (2H, м), 8,50-8,80 (2H, м), 8,95-9,20 (1H, м), 10,60-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 495 [M+H]

Приклад 563:

N-((5-((6-(1-Ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-іл)окси)піридин-2-іл)метил)ацетамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 483 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням N-((5-гідроксипіридин-2-іл)метил)ацетаміду.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,83-2,47 (10H, м), 3,54-3,90 (2H, м), 4,48-4,59 (2H, м), 5,21-5,50 (1H, м), 6,66-7,69 (6H, м), 7,79-7,91 (1H, м), 8,30-8,44 (2H, м), 8,54-8,69 (1H, м), 10,96-11,29 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 471 [M+H]

Приклад 564:

6-(1-ацетилтролідін-2-іл)-5-((6-фторпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-фторпіридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,40-2,50 (7H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 5,00-5,60 (1H, м), 6,80-7,70 (5H, м), 7,80-7,95 (1H, м), 8,00-8,15 (1H, м), 8,25-8,50 (1H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,60-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 418 [M+H]

Приклад 565:

Цис-1-(4-фтор-2-(6-(6-ціано-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанон, енантіомер А і енантіомер В

(Стадія 1) Одержання цис-1-(4-фтор-2-(6-(6-ціано-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 325 (стадія 6) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням цис-1-ацетил-2-(5-нітро-2-фтор-4-((піридин-2-карбоніл)аміно)-феніл)-4-ацетокси-піролідину, одержаного у прикладі 325 (стадія 5), і 6-ціано-піридин-3-олу.

(Стадія 2) Одержання енантіомеру А і енантіомеру В цис-1-(4-фтор-2-(6-(6-ціано-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 333 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням рацемічного цис-1-(4-фтор-2-(6-(6-ціано-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3H-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанону, одержаного на (стадії 1).

Енантіомер А

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,91 (3Hx1/2, с), 2,22 (3Hx1/2, с), 2,32-2,67 (2H, м), 3,95-4,30 (2H, м), 5,27-5,47 (2H, м), 7,35-7,64 (3H, м), 7,85-7,92 (1H, м), 7,97-7,99 (1H, м), 8,29 (1H, т, J=7,6Гц), 8,60 (1H, д, J=3,1Гц), 8,74 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 443 [M+H]

Енантіомер В

ESI-MS (m/e): 443 [M+H]

Приклад 566:

6-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол, енантіомер А

(Стадія 1) Одержання енантіомеру А і енантіомеру В N-(4-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду:

300мг діастереомеру В N-(4-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду, одержаного у прикладі 493, розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALCEL OD 2смф×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза: тексан/етанол/діетиламін=50/50/0,1, швидкість потоку: 10мл/хв.) на енантіомер А і енантіомер В, кожний у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 2) Одержання енантіомеру А 6-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу:

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру А N-(4-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду і 2'-фторбіфеніл-4-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,82-2,43 (5H, м), 3,63-4,36 (2H, м), 5,25-5,70 (2H, м), 7,07-7,58 (11H, м), 7,74-7,90 (1H, м), 8,35-8,43 (1H, м), 8,58-8,68 (1H, м), 10,37-10,60 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 511 [M+H]

Приклад 567:

6-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол, енантіомер В

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 566 (стадія 2) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру В N-(4-(1-ацетил-3-фторпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду, одержаного у прикладі 566 (стадія 1).

ESI-MS (m/e): 511 [M+H]

Приклад 568:

Цис-1-(4-фтор-2-(6-(4-етансульфоніл-феноксид)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідін-1-іл)етанол

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 565 (стадія 1) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-етансульфоніл-фенолу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,90 (3Hx0,5, с), 2,22 (3Hx0,5, с), 2,25-2,75 (2H, м), 3,88-4,39 (2H, м), 5,24-5,48 (2H, м), 7,23-7,75 (5H, м), 7,90-8,02 (3H, м), 8,27-8,30 (1H, м), 8,73-8,75 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 509 [M+H]

Приклад 569:

3-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)-1,3-оксазолідін-2-он, енантіомер А

(Стадія 1) Одержання трет-бутил 2-(2-фтор-4-((піразин-2-ілкарбоніл)аміно)-феніл)піролідін-1-карбоксилату:

1,5г піразин-2-карбонової кислоти і 3,1г моногідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду додають до розчину в піридині (50мл) 3г трет-бутил 2-(4-аміно-2-фторфеніл)піролідін-1-карбоксилату, одержаного у прикладі 338 (стадія 2), і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=50/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

(Стадія 2) Одержання дигідрохлориду N-(3-фтор-4-піролідін-2-ілфеніл)піразин-2-карбоксаміду:

50мл 4Н розчину соляної кислоти в діоксані додають до розчину в метанолі (50мл) 4,4г трет-бутил 2-(2-фтор-4-((піразин-2-ілкарбоніл)аміно)феніл)піролідін-1-карбоксилату і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 3) Одержання N-(4-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-3-фторфеніл)піразин-2-карбоксаміду:

1,5мл оцтового ангідриду додають до розчину в піридині (50мл) 4,3г дигідрохлориду N-(3-фтор-4-піролідін-2-ілфеніл)піразин-2-карбоксаміду і реакційну рідину перемішують при кімнатній темпера-

турі протягом 20 хвилин. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=50/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 4) Одержання N-(4-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піразин-2-карбоксаміду:

40мл димлячої азотної кислоти додають до 3,9г

N-(4-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-3-фторфеніл)піразин-2-карбоксаміду при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну рідину розбавляють водою з льодом, підлугують насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і потім екстрагують хлороформом. Органічний шар промивають насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=50/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

(Стадія 5) Одержання енантіомеру А і енантіомеру В N-(4-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піразин-2-карбоксаміду:

500мг N-(4-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піразин-2-карбоксаміду розділяють за допомогою колонки для розділення на оптичні ізомери (CHIRALPAK OD-H 2смφ×25смL (Daicel Chemical), рухома фаза: гексан/2-пропанол=1/1, швидкість потоку: 15мл/хв.) на енантіомер А (час утримання: 18хв.) і енантіомер В (час утримання: 25хв.), кожний у вигляді маслянистої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 6) Одержання енантіомеру А 3-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)-1,3-оксазолідін-2-ону:

Одну хіральну форму вказаної в заголовку сполуки одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(4-гідроксифеніл)-1,3-оксазолідін-2-ону і енантіомеру А N-(4-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піразин-2-карбоксаміду.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,00-2,40 (7H, м), 3,50-3,90 (2H, м), 3,90-4,20 (2H, м), 4,40-4,60 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,80-7,70 (6H, м), 8,50-8,75 (2H, м), 9,50-9,70 (1H, м), 10,30-10,60 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 485 [M+H]

Приклад 570:

3-(4-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піразин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)-1,3-оксазолідін-2-он, енантіомер В

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-(4-

гідроксифеніл)-1,3-оксазолідин-2-ону і енантіомеру В N-(4-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піразин-2-карбоксаміду, одержаного у прикладі 569 (стадія 5).

ESI-MS (m/e): 485 [M+H]

Приклад 571:

6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-5-(4-(циклопропілсульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 483 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(циклопропілсульфоніл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,90-1,20 (2H, м), 1,20-1,40 (3H, м), 1,60-2,60 (7H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 5,05-5,50 (1H, м), 7,00-8,20 (8H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,55-8,80 (1H, м), 10,70-11,20 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 503 [M+H]

Приклад 572:

6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-5-(4-(етансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 483 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(етансульфоніл)-фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20-1,40 (3H, м), 1,60-2,50 (7H, м), 3,00-3,20 (2H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 5,10-5,50 (1H, м), 6,90-7,80 (5H, м), 7,80-8,00 (3H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,75 (1H, м), 10,60-11,20 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

Приклад 573:

Цис-1-(4-фтор-2-(6-(6-етансульфоніл-піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 565 (стадія 1) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-етансульфоніл-піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,20-1,40 (3H, м), 1,90-2,30 (3H, м), 2,00-2,80 (2H, м), 3,20-3,50 (2H, м), 3,84-4,25 (2H, м), 5,27-5,45 (2H, м), 7,40-7,80 (4H, м), 8,00-8,20 (2H, м), 8,24-8,40 (1H, м), 8,66 (1H, с), 8,80 (1H, ушир.с)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

Приклад 574:

Цис-1-(4-фтор-2-(6-(6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-ілокси)-2-піридин-2-іл-3Н-бензімідазол-5-іл)піролідин-1-іл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують таким же способом, як у прикладі 565 (стадія 1) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,90-2,30 (3H, м), 2,00-2,80 (2H, м), 2,75 (3H, с), 3,84-4,40 (2H, м), 5,30-5,45 (2H, м), 7,25-7,80 (4H, м), 7,90-8,40 (3H, м), 8,55-8,68 (1H, м), 8,75 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 500 [M+H]

Приклад 575:

5-((6-(1-ацетил-3-фторпіролідин-2-іл)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол-5-іл)окси)піридин-2-карбонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням енантіомеру В N-(4-(1-ацетил-3-фторпіролідин-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду, одержаного у прикладі 566 (стадія 1), і 5-гідроксипіридин-2-карбонітрилу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,54-2,45 (5H, м), 3,61-4,34 (2H, м), 5,09-5,54 (2H, м), 7,01-7,95 (6H, м), 8,34-8,47 (1H, м), 8,54-8,73 (2H, м), 10,66-10,79 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 443 [M+H]

Приклад 576:

6-(1-ацетил-3-фторпіролідин-2-іл)-5-((6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 575 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,54-2,45 (5H, м), 3,61-4,34 (2H, м), 5,09-5,54 (2H, м), 7,01-7,95 (6H, м), 8,34-8,47 (1H, м), 8,54-8,73 (2H, м), 10,66-10,79 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 443 [M+H]

Приклад 577:

6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-2-піразин-2-іл-5-((6-піразин-2-ілпіридин-3-іл)окси)-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 570 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-піразин-2-ілпіридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,05-2,50 (7H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 7,00-7,80 (3H, м), 8,20-8,45 (1H, м), 8,45-8,80 (5H, м), 9,50-9,70 (2H, м), 10,40-11,30 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 479 [M+H]

Приклад 578:

6-(1-ацетил-5-метилпіролідин-2-іл)-5-((6-метилпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням N-(4-(1-ацетил-5-метилпіролідин-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду, одержаного у прикладі 545, і 6-метилпіридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20-2,30 (7H, м), 2,30-2,70 (6H, м), 4,05-4,60 (1H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,80-7,50 (4H, м), 7,70-7,90 (1H, м), 8,15-8,20 (1H, м), 8,25-8,40 (2H, м), 8,50-8,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 428 [M+H]

Приклад 579:

6-(1-ацетил-5-метилпіролідин-2-іл)-5-((6-хлорпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1Н-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 578 або згідно зі

способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-хлорпіридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,20-2,60 (10H, м), 4,05-4,65 (1H, м), 5,10-5,50 (1H, м), 6,80-7,70 (4H, м), 7,80-8,10 (2H, м), 8,15-8,50 (2H, м), 8,60-8,80 (1H, м), 10,80-11,30 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 448 [M+H]

Приклад 580:

2-(5-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-іл)окси)піридин-2-ілсульфаніл)етанол

20мг 2-меркаптоетанола і 10мг карбонату калію додають до розчину в N,N-диметилформаміді (1мл) 20мг 6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-(6-хлорпіридин-3-іл)окси-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу, одержаного у прикладі 504, і реакційну рідину перемішують при 120°C протягом 5 годин. Після охолодження реакційну рідину розбавляють насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, екстрагують хлороформом і органічний шар сушать безводним сульфатом магнію і розчинник випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,10-2,50 (7H, м), 3,20-3,40 (2H, м), 3,50-4,00 (4H, м), 5,20-5,50 (1H, м), 6,80-7,70 (5H, м), 7,80-7,95 (1H, м), 8,10-8,50 (2H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,60-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 476 [M+H]

Приклад 581:

3-(5-((6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-іл)окси)піридин-2-ілсульфаніл)ол-1-ол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 580 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-меркаптопропан-1-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,50 (7H, м), 3,20-3,40 (2H, м), 3,50-4,40 (6H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,80-7,70 (5H, м), 7,80-7,95 (1H, м), 8,20-8,50 (2H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 10,80-11,20 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 490 [M+H]

Приклад 582:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-(5-метилпіридин-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 462 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-метилпіколінової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,86 і 2,10 (всього 3H, кожний с), 1,92-2,43 (4H, м), 2,65 і 2,66 (всього 3H, кожний с), 3,14 і 3,16 (всього 3H, кожний с), 3,62-3,96 (2H, м), 5,25-5,32 (1H, м), 7,23 і 7,25 (всього 2H, кожний д, J=8,8Гц), 7,20-7,58 (3H, м), 7,95 і 7,99 (всього 2H, кожний д, J=8,8Гц), 8,38-8,42 (1H, м), 9,12-9,16 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

Приклад 583:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-(5-метилпіразин-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 462 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 5-метилпіразин-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,87-2,45 (7H, м), 2,66 і 2,67 (всього 3H, кожний с), 3,14 і 3,16 (всього 3H, кожний с), 3,63-4,00 (2H, м), 5,26-5,34 (1H, м), 7,20-7,61 (4H, м), 7,96 і 7,99 (всього 2H, кожний д, J=8,8Гц), 8,69 (1H, с), 9,32 і 9,34 (всього 1H, кожний с)

ESI-MS (m/e): 492 [M+H]

Приклад 584:

1-(4-((6-(1-ацетил-3-фторпіридин-2-іл)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 575 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-(4-гідроксифеніл)етанону.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,62-2,60 (8H, м), 3,60-3,98, 4,04-4,33 (всього 2H, кожний м), 5,11-5,56 (2H, м), 7,00-8,02 (8H, м), 8,33-8,48 (1H, м), 8,57-8,71 (1H, м), 10,76-11,09 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 459 [M+H]

Приклад 585:

6-(1-ацетил-3-фторпіридин-2-іл)-5-((6-хлорпіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 575 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-хлорпіридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,54-2,45 (5H, м), 3,60-4,35 (2H, м), 5,20-5,60 (2H, м), 6,90-7,00, 7,21-7,43, 7,60-7,93 (всього 6H, кожний м), 8,22-8,45 (2H, м), 8,58-8,70 (1H, м), 10,63-10,90 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 452 [M+H]

Приклад 586:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 570 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,47 (7H, м), 2,57-2,73 (3H, м), 3,57-3,93 (2H, м), 5,21-5,48 (1H, м), 7,00-7,76 (3H, м), 7,96-8,14 (1H, м), 8,52-8,68 (3H, м), 9,54-9,65 (1H, м), 10,70-11,02, 11,53-10,66 (всього 1H, кожний м)

ESI-MS (m/e): 483 [M+H]

Приклад 587:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((6-(метансульфоніл)піридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як

у прикладі 570 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(метансульфоніл)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,51-2,47 (7H, м), 3,14-3,27 (3H, м), 3,58-3,92 (2H, м), 5,14-5,40 (1H, м), 7,03-7,79 (4H, м), 7,95-8,11 (1H, м), 8,48-8,71 (2H, м), 9,56-9,66 (1H, м), 10,65-10,94, 11,34-11,49 (всього 1H, кожний м)

ESI-MS (m/e): 479 [M+H]

Приклад 588:

1-(4-((6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол-5-іл)окси)феніл)етанон

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини таким же способом, як у прикладі 570 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 1-(4-гідроксифеніл)етанону.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,53-2,61 (10H, м), 3,51-3,93 (2H, м), 5,14-5,47 (1H, м), 6,95-7,74 (4H, м), 7,88-8,02 (2H, м), 8,53-8,68 (2H, м), 9,54-9,66 (1H, м), 10,60-10,88, 11,43-11,54 (всього 1H, кожний м)

ESI-MS (m/e): 442 [M+H]

Приклад 589:

6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-5-((6-(дифторметокси)піридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 338 (стадія 5) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-(дифторметокси)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,92 і 2,18 (всього 3H, кожний с), 1,98-2,57 (4H, м), 3,65-4,00 (2H, м), 5,41-5,48 (1H, м), 7,03 і 7,07 (всього 1H, кожний д, J=8,8Гц), 7,00-7,72 (5H, м), 7,94-8,00 (1H, м), 8,08 (1H, с), 8,25 (1H, т, J=7,4Гц), 8,73 (1H, с)

ESI-MS (m/e): 466 [M+H]

Приклад 590:

6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-2-піразин-2-іл-5-(4-піразин-2-ілфенокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 526 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-піразин-2-ілфенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,10-2,60 (7H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 5,20-5,60 (1H, м), 6,70-7,80 (4H, м), 7,90-8,20 (2H, м), 8,50-8,80 (4H, м), 8,95-9,20 (1H, м), 9,50-9,75 (1H, м), 10,60-11,40 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 478 [M+H]

Приклад 591:

4-((6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол-5-іл)окси)бензонітрил

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 526 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-ціанофенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,50-2,50 (7H, м), 3,50-3,90 (2H, м), 5,05-5,50 (1H, м), 6,65-7,80 (6H, м), 8,50-8,80 (2H, м), 9,50-9,70 (1H, м), 10,40-11,20 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 425 [M+H]

Приклад 592:

Метил 4-((6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол-5-іл)окси)бензоат

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 526 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням метил 4-гідроксibenзоату.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,50 (7H, м), 3,50-4,00 (5H, м), 5,10-5,60 (1H, м), 6,70-7,80 (4H, м), 7,90-8,20 (2H, м), 8,50-8,70 (2H, м), 9,50-9,70 (1H, м), 10,60-11,60 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 458 [M+H]

Приклад 593:

2-(5-((2'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-6-іл)піролідин-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 182 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2'-фторбіфеніл-4-олу.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,60-2,60 (4H, м), 3,20-4,20 (2H, м), 5,10-5,30 (1H, м), 5,60-5,90 (2H, м), 6,90-7,70 (11H, м), 7,90-8,10 (1H, м), 8,20-8,40 (1H, м), 8,60-8,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 494 [M+H]

Приклад 594:

6-(1-ацетилпіролідин-2-іл)-5-(4-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)фенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 526 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-2,80 (10H, м), 3,50-4,00 (2H, м), 5,15-5,60 (1H, м), 6,70-7,80 (5H, м), 7,90-8,20 (2H, м), 8,50-8,70 (1H, м), 9,50-9,70 (1H, м), 10,60-11,50 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 482 [M+H]

Приклад 595:

6-((2R,5S)-1-ацетил-5-метилпіролідин-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання 2-фтор-N-метокси-N-метилбензаміду:

5,79г гідрохлориду N-метокси-N-метиламіну і 12,4г гідрохлориду 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодііміду додають до суспензії в піридині (80мл) 10г 2-фтор-4-нітробензойної кислоти і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Піридин випаровують при зниженому тиску і додають воду. Одержаний осад збирають фільтруванням, промивають водою і сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 2) Одержання 4-аміно-2-фтор-N-метокси-N-метилбензаміду:

15,2г хлориду амонію і 8г порошку заліза додають до суспензії 10,84г 2-фтор-N-метокси-N-метилбензаміду в 60мл метанолу і 30мл води і реакційну рідину кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну рідину фільтрують через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляють етилацетатом, промивають водою і сушать

безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=9/1 до 1/2), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору.

(Стадія 3) Одержання N-(3-фтор-4-((N-метокси-N-метиламіно)карбоніл)-феніл)піразин-2-карбоксаміду:

2,56г піразин-2-карбонової кислоти і 4,66г гідрохлориду 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодііміду додають до розчину в піридині (20мл) 3,7г 4-аміно-2-фтор-N-метокси-N-метилбензаміду і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Піридин випаровують при зниженому тиску, залишок розбавляють етилацетатом, промивають водою і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, і одержану тверду речовину промивають змішаним розчинником з етилацетату і гексану, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 4) Одержання N-(4-((4R)-4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-2-пентиноіл)-3-фторфеніл)піразин-2-карбоксаміду:

10,8мл н-бутил-літію (2,46М розчин в гексані) додають до розчину в тетрагідрофурані (80мл) 4,92г (3R)-3-(трет-бутил(диметил)силіл)окси-1-бутану при -78°C і реакційну рідину перемішують при тій же температурі протягом 1 години. Розчин в тетрагідрофурані (60мл) 2,7г N-(3-фтор-4-((N-метокси-N-метиламіно)карбоніл)феніл)піразин-2-карбоксаміду додають до неї при -78°C і реакційну рідину нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 2 годин. Воду додають до реакційної рідини, екстрагують етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=9/1-1/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

(Стадія 5) Одержання N-(4-((4R)-4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-пентаноіл)-3-фторфеніл)піразин-2-карбоксаміду:

100мг каталізатора 10% паладію на вугіллі додають до розчину 513мг N-(4-((4R)-4-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-2-пентиноіл)-3-фторфеніл)піразин-2-карбоксаміду в 5мл тетрагідрофурану і 20мл етанолу і реакційну рідину перемішують в атмосфері водню протягом 1,5 години. Каталізатор видаляють фільтруванням, розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=9/1 до 1/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 6) Одержання N-(4-((4R)-1,4-дигідропентил)-3-фторфеніл)піразин-2-карбоксаміду:

89мг боргідриду натрію додають до розчину 340мг N-(4-((4R)-4-((трет-

бутил(диметил)силіл)окси)пентаноіл)-3-фторфеніл)піразин-2-карбоксаміду в суміші з 10мл метанолу і 5мл тетрагідрофурану і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну рідину переганяють при зниженому тиску і залишок розбавляють етилацетатом, промивають водним насиченим розчином хлориду амонію і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 1,18мл фториду тетрабутиламонію (1М розчин в тетрагідрофурані) додають до розчину в тетрагідрофурані (6мл) одержаного сирого продукту при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1 до етилацетату), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 7) Одержання N-(4-((5S)-1-ацетил-5-метилпіролідін-2-іл)-3-фторфеніл)піразин-2-карбоксаміду:

0,26мл триетиламіну і 0,11мл метансульфоніл хлориду додають до суспензії в хлороформі (6мл) 147мг N-(4-((4R)-1,4-дигідропентил)-3-фторфеніл)піразин-2-карбоксаміду і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 30мг азиду натрію додають до розчину в диметилформаміді (4мл) одержаного сирого продукту при охолодженні льодом і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 15мг пентагідрату сульфату міді і 52мг боргідриду натрію додають до розчину в метанолі (5мл) одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додають 35мг боргідриду натрію і реакційну рідину перемішують протягом 30 хвилин. Ще 35мг боргідриду натрію додають і реакційну рідину перемішують протягом 30 хвилин. Розчинник випаровують і залишок розбавляють хлороформом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 0,043мл оцтового ангідриду додають до розчину в хлороформі (4мл) одержаного сирого продукту, розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F²⁵⁴, Art 5744 (Merck), етилацетат/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини світло-жовтого кольору.

(Стадія 8) Одержання N-(4-((2R,5S)-1-ацетил-5-метилпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піразин-2-карбоксаміду:

1мл димлячої азотної кислоти додають до 59мг N-(4-((5S)-1-ацетил-5-метилпіролідін-2-іл)-3-фторфеніл)піразин-2-карбоксаміду при кімнатній температурі і реакційну масу перемішують при тій же температурі протягом 30 хвилин. Реакційну рідину розбавляють хлороформом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і продукт очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), етилацетат), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини світло-жовтого кольору. (Rf: транс форма>цис форма)

(Стадія 9) Одержання 6-((2R,5S)-1-ацетил-5-метилпіролідін-2-іл)-5-(4-метансульфоніл-фенокси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол:

9,2мг 4-метансульфоніл-фенолу і 26,2мг карбонату цезію додають до розчину в N-метилпіролідиноні (1мл) 10,4мг N-(4-((2R,5S)-1-ацетил-5-метилпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піразин-2-карбоксаміду і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 1 години. Додають 60мг дигідрату хлориду олова (II) і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 1 години і при 100°C протягом 2 годин. Етилацетат і водний насичений розчин гідрокарбонату натрію додають до реакційної рідини, одержаний осад видаляють фільтруванням, рідину, що залишилась, екстрагують етилацетатом і органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і екстракт сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, і очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=10/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини світло-жовтого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,31 і 1,33 (всього 3H, кожний д, J=6,0Гц), 1,55-2,60 (7H, м), 3,03-3,10 (3H, м), 4,25-4,62 (1H, м), 5,20-5,44 (1H, м), 7,01-7,68 (4H, м), 7,85-7,97 (2H, м), 8,57-8,69 (2H, м), 9,56-9,63 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 492 [M+H]

Приклад 596:

N-метил-2-(2-(5-(4-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-іл)-2-оксоетанамін

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 498 (стадія 5)- (стадія 8) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 2-метил-2H-тетразол-5-ілфенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,80-2,50 (7H, м), 2,90-4,00 (4H, м), 4,30-4,50 (3H, м), 5,10-5,65 (1H, м), 7,10-(2H, м), 7,20-7,85 (3H, м), 7,80-7,95 (1H, м), 8,05-8,20 (2H, м), 8,30-8,50 (1H, м), 8,50-8,70 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 510 [M+H]

Приклад 597:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((4'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 483 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4'-фторфеніл-4-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,66-2,43 (7H, м), 3,44-3,92 (2H, м), 5,21-5,60 (1H, м), 6,80-7,67 (1 1H, м), 7,77-7,91 (1H, м), 8,30-8,43 (1H, м), 8,53-8,67 (1H, м), 10,89-11,43 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 598:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-5-((3'-фторбіфеніл-4-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 483 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3'-фторфеніл-4-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,67-2,44 (7H, м), 3,44-3,92 (2H, м), 5,22-5,58 (1H, м), 6,92-7,68 (11H, м), 7,78-7,93 (1H, м), 8,33-8,45 (1H, м), 8,56-8,68 (1H, м), 10,88-11,38 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 493 [M+H]

Приклад 599:

2-(5-((6-ціанопіридин-3-іл)окси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол-6-іл)піролідін-1-карбоксамід

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору таким же способом, як у прикладі 162 і прикладі 182 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 6-ціанопіридин-3-олу.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,80-2,20 (3H, м), 2,20-2,50 (1H, м), 3,40-3,60 (1H, м), 3,70-3,80 (1H, м), 4,80-5,30 (1H, м), 6,60-6,75 (2H, м), 7,20-7,70 (3H, м), 7,80-8,20 (3H, м), 8,20-8,30 (1H, м), 8,50-8,65 (1H, м), 8,70-8,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 426 [M+H]

Приклад 600:

6-((2R,5S)-1-ацетил-5-метилпіролідін-2-іл)-5-((6-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)піридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 595 (стадія 9) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням N-(4-((2R,5S)-1-ацетил-5-метилпіролідін-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піразин-2-карбоксаміду, одержаного у прикладі 595 (стадія 8), і 4-(5-метил-[1,2,4]-оксадіазол-3-іл)фенолу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,33 і 1,34 (всього 3H, кожний д, J=6,0Гц), 1,55-2,60 (7H, м), 2,68 і 2,70 (всього 3H, кожний с), 4,26-4,62 (1H, м), 5,28-5,49 (1H, м), 7,03-8,12 (4H, м), 8,40-8,69 (3H, м), 9,57-9,63 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 497 [M+H]

Приклад 601:

6-(1-ацетилпіролідін-2-іл)-2-(5-метилпіразин-2-іл)-5-(4-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)фенокси)-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 306 або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 4-(2-метил-2H-тетразол-

5-іл)фенолу і 5-метилпіразин-2-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 1,88-2,48 (7H, м), 2,63 і 2,64 (всього 3H, кожний с), 3,61-3,99 (2H, м), 4,41 і 4,42 (всього 3H, кожний с), 5,37-5,4 (1H, м), 7,15-7,55 (2H, м), 7,17 (2H, д, J=8,8Гц), 8,08 і 8,11 (всього 2H, кожний д, J=8,8Гц), 8,64 (1H, с), 9,27 і 9,29 (всього 1H, кожний с)

ESI-MS (m/e): 496 [M+H]

Приклад 602:

6-(1-ацетил-4-метилпіролідин-2-іл)-5-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазол

(Стадія 1) Одержання N-(3-фтор-4-(3-метил-3-бутеноил)феніл)піридин-2-карбоксаміду:

9,89мл хлориду (2-метил-2-пропен-1-іл)магнію (0,50M розчин в тетрагідрофурані) додають до розчину в тетрагідрофурані (10мл) 500мг N-(3-фтор-4-

((метокси(метил)аміно)карбоніл)феніл)піридин-2-карбоксаміду, одержаного таким же способом, як у прикладі 145 (стадія 3) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням піридин-2-карбонової кислоти при охолодженні льодом. Реакційну рідину перемішують протягом 3 годин при охолодженні льодом і потім воду виливають в реакційний розчин, екстрагують етилацетатом і екстракт сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=3/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 2) Одержання N-(3-фтор-4-(1-гідрокси-3-метил-3-бутен-1-іл)феніл)піридин-2-карбоксаміду:

88,8мг боргідриду натрію додають до розчину в метанолі (5мл) 280мг N-(3-фтор-4-(3-метил-3-бутеноил)феніл)піридин-2-карбоксаміду. Реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин і потім виливають у водний насичений розчин хлориду амонію, екстрагують етилацетатом і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=2/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 3) Одержання N-(4-(1,4-дигідрокси-3-метилбутил)-3-фторфеніл)-піридин-2-карбоксаміду:

1,20мл комплексу борану і метил сульфід (1M розчин в дихлорметані) додають до розчину в тетрагідрофурані (5мл) 0,082мл циклогексену при охолодженні льодом. Реакційну рідину перемішують протягом 10 хвилин при охолодженні льодом і додають до неї розчин в тетрагідрофурані (3мл) 301мг N-(3-фтор-4-(1-гідрокси-3-метил-3-бутен-1-іл)феніл)піридин-2-карбоксаміду і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. 0,50мл водного 5N розчину гідроксиду натрію і водного 35% розчину пероксиду водню додають до реакційної рідини і перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну рідину виливають у водний насичений розчин хлориду амонію, екстрагують

етилацетатом і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: хлороформ/метанол=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 4) Одержання N-(3-фтор-4-(4-метилпіролідин-2-іл)феніл)піридин-2-карбоксаміду:

0,62мл триетиламіну і 0,23мл метансульфоніл хлориду додають до розчину в хлороформі (5мл) 236мг

N-(4-(1,4-дигідрокси-3-метилбутил)-3-фторфеніл)піридин-2-карбоксаміду при охолодженні льодом і реакційну масу перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну рідину виливають у водний насичений розчин гідрокарбонату натрію, екстрагують хлороформом і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 53,0мг азиду натрію додають при охолодженні льодом до розчину в диметилформаміді (3мл) одержаного сирого продукту. Реакційну рідину перемішують протягом 30 хвилин при охолодженні льодом, і перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну масу розбавляють етилацетатом, промивають водою, і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 20мг пентагідрату сульфату міді і 168мг боргідриду натрію додають до розчину в метанолі (4мл) одержаного сирого продукту. Реакційну масу перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин і потім виливають у водний насичений розчин гідрокарбонату натрію, екстрагують хлороформом і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. 0,050мл оцтового ангідриду додають до розчину в хлороформі (3мл) одержаного сирого продукту і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/3), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 5) Одержання N-(4-(1-ацетил-4-метилпіролідин-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду:

1мл димлячої азотної кислоти додають до 70,7мг N-(3-фтор-4-(4-метилпіролідин-2-іл)феніл)піридин-2-карбоксаміду і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну рідину виливають у водний насичений розчин гідрокарбонату натрію, екстрагують етилацетатом і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/2), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 6) Одержання 6-(1-ацетил-4-метилпіролідин-2-іл)-5-(4-(метансульфоніл)фенокси)-2-піридин-2-іл-1H-бензімідазолу:

13,4мг 4-(метансульфоніл)фенолу і 44,9мг карбонату цезію додають до розчину в N-метилпіролідині (2мл) 15мг N-(4-(1-ацетил-4-

метилпіролідин-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піридин-2-карбоксаміду і реакційну рідину перемішують при 90°C протягом 1 години. 43,8мг дигідрату хлориду олова додають до реакційної рідини, потім нагрівають її до 100°C і перемішують протягом 2 годин. Реакційну рідину розчиняють в етилацетаті, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають розподіляючою тонкошаровою хроматографією (Kieselgel™ 60F₂₅₄, Art 5744 (Merck), хлороформ/метанол=9/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,80-2,63 (9H, м), 3,00-4,40 (2H, м), 3,05 і 3,08 (всього 3H, кожний с), 5,03-5,43 (1H, м), 7,00-7,73 (5H, м), 7,83-7,98 (3H, м), 8,33-8,43 (1H, м), 8,62-8,70 (1H, м), 10,62-10,80 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 491 [M+H]

Приклад 603:

6-((2R,5S)-1-ацетил-5-метилпіролідин-2-іл)-5-((6-(метоксиметил)піридин-3-іл)окси)-2-піразин-2-іл-1H-бензімідазол

Вказану в заголовку сполуку одержують у вигляді маслянистої речовини світло-жовтого кольору таким же способом, як у прикладі 595 (стадія 9) або згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням N-(4-((2R,5S)-1-ацетил-5-метилпіролідин-2-іл)-5-фтор-2-нітрофеніл)піразин-2-карбоксаміду, одержаного у прикладі 595 (стадія 8), і 6-(метоксиметил)піридин-3-олу.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,10-2,22 (10H, м), 3,48 і 3,50 (всього 3H, кожний с), 4,26-4,62 (1H, м), 4,57 і 4,59 (всього 2H, кожний с), 5,33-5,52 (1H, м), 7,20-7,50 (4H, м), 8,40-8,70 (3H, м), 9,57-9,63 (1H, м)

ESI-MS (m/e): 459 [M+H]

Порівняльний приклад 1:

[1,2,4]Тіадіазол-5-карбонова кислота

2мл диметилацетату N,N-диметилформаміду додають до розчину в хлороформі (10мл) 1г етилтіоксамату і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=9/1 до 1/2), одержуючи 1,1г сполуки амідину у вигляді маслянистої речовини червоного кольору.

Розчин в етанолі (20мл) 721мг гідроксиламін-О-сульфонової кислоти додають до розчину в етанолі (18мл) 1,09г сполуки амідину і 0,95 мл піридину і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровують при зниженому тиску і залишок розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=9/1), одержуючи етил [1,2,4]тіадіазол-5-карбоксилат у вигляді маслянистої речовини світло-жовтого кольору. 5,7мл водн 1н розчину гідроксиду натрію додають до розчину в метанолі (8мл) 300мг одержаного етил [1,2,4]тіадіазол-5-карбоксилату і реакційну

рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину переганяють при зниженому тиску і залишок нейтралізують 2н соляною кислотою. Реакційну рідину переганяють при зниженому тиску і залишок промивають сумішшю хлороформ/метанол=10/1, і одержаний органічний шар переганяють при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору.

Порівняльний приклад 2:

2-дифторметокси-піридин-3-ол

2,1г карбонату натрію і 1,24мл дифторфторсульфонілоцтової кислоти додають до суспензії в ацетонітрилі (40мл) 2г 3-бензилокси-2-гідроксипіридину і реакційну масу перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і потім розчинник випаровують при зниженому тиску. Залишок розбавляють етилацетатом, промивають водою і сушать безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=9/1 до 4/1), одержуючи дифторметокси-сполуку у вигляді маслянистої речовини світло-жовтого кольору. 500мг каталізатора 10% паладію на вугіллі додають до розчину в метанолі (25мл) 2,38г дифторметокси-сполуки і реакційну рідину перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 1 години. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини світло-пурпурного кольору.

Порівняльний приклад 3:

6-метансульфоніл-піридин-3-ол

6,6г біс(пінаколат)дибору, 5,9г ацетат калію і 980мг комплекси (1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен)дихлорпаладію (II) і дихлорметану додають до розчину в диметилсульфоксиді (80мл) 4,72г 3-бром-6-метансульфоніл-піридину і реакційну рідину перемішують при 80°C протягом 2 годин. Етилацетат і воду додають до реакційної рідини, нерозчинну речовину видаляють фільтруванням через Celite і органічний шар відділяють. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом магнію і розчинник випаровують при зниженому тиску. 60мл водного 5н розчину гідроксиду натрію і 30мл водного 30% розчину пероксиду водню додають до розчину в тетрагідрофурані (200мл) одержаного залишку при 0°C і реакційну масу перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляють діетиловим простим ефіром і промивають водою. Водний шар підкисляють 5н соляною кислотою і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать безводним сульфатом магнію і розчинник випаровують при зниженому тиску. Одержаний залишок промивають змішаним розчинником з хлороформу і гексану, одержуючи вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини коричневого кольору.

Порівняльний приклад 4:

6-етансульфоніл-піридин-3-ол

Вказану в заголовку сполуку одержують тим же способом як в порівняльному прикладі 3 або

згідно зі способом, або об'єднанням зі звичайним способом, але з використанням 3-хлор-6-етансульфоніл-піридину.

Порівняльний приклад 5:

Метокси-метиламід (2R,4R)-4-гідроксипіролідін-2-карбонової кислоти

(Стадія 1) Одержання 1-бензилового складного ефіру (2R,4R)-4-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти:

2,32г трет-бутилдифенілсиліл-хлориду і 2,32г імідазолу додають до розчину в диметилформаміді (60мл) 3,61г 1-бензилового складного ефіру (2R,4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну рідину розбавляють етилацетатом, промивають водним насиченим розчином хлориду амонію і насиченим розчином солі відповідним чином і сушать безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/2), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 2) Одержання бензил (2R,4R)-4-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2-(метокси-метил-карбамоїл)піролідін-1-карбоксилату:

1,50г гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду і 761мг гідрохлориду O,N-диметилгідроксиламіну додають відповідним чином до розчину в піридині (30мл) 2,62г 1-бензилового складного ефіру (2R,4R)-4-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти, одержаного на (стадії 1), і реакційну рідину перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник реакційної рідини випаровують при зниженому тиску і одержаний

залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/1), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 3) Одержання бензил (2R,4R)-4-гідрокси-2-метокси-метил-карбамоїл-піролідін-1-карбоксилату:

7,46мл фториду тетрабутиламонію (1М розчин в тетрагідрофурані) додають до розчину в тетрагідрофурані (30мл) 2,04г бензил (2R,4R)-4-(трет-бутил-дифеніл-силанілокси)-2-(метокси-метил-карбамоїл)піролідін-1-карбоксилату, одержаного на (стадії 2), і реакційну рідину перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Розчинник реакційної рідини випаровують при зниженому тиску і одержаний залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (проявляючий розчинник: гексан/етилацетат=1/3), одержуючи вказану у заголовку сполуку.

(Стадія 4) Одержання метокси-метиламіду (2R,4R)-4-гідроксипіролідін-2-карбонової кислоти:

100мг каталізатора 10% паладію на вугіллі додають до розчину в етанолі (20мл) 600мг бензил (2R,4R)-4-гідрокси-2-метокси-метил-карбамоїл-піролідін-1-карбоксилату, одержаного на (стадії 3), і реакційну рідину перемішують протягом ночі в атмосфері водню. Каталізатор видаляють фільтруванням через Celite і розчинник випаровують при зниженому тиску, одержуючи вказану у заголовку сполуку.

Заміщені похідні бензімідазолу формули (I-0) за винаходом мають чудову активність глюкостатичну і застосовні в галузі медицини для лікування і/або профілактики діабету, ускладнень діабету або ожиріння.