



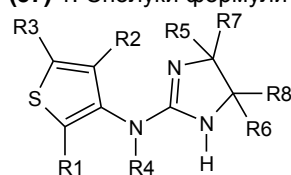
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77551** (13) **C2**(51) **МПК****A61K 31/4184** (2006.01)**A61K 31/454** (2006.01)**A61P 1/04** (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)**A61P 3/10** (2006.01)**A61P 9/04** (2006.01)**A61P 9/06** (2006.01)**A61P 9/10** (2006.01)**A61P 9/12** (2006.01)**A61P 11/00** (2006.01)**A61P 13/08** (2006.01)**A61P 13/12** (2006.01)**A61P 25/00** (2006.01)**A61P 25/08** (2006.01)**A61P 25/22** (2006.01)**A61P 25/24** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**A61P 33/00** (2006.01)**A61P 33/06** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)**A61P 39/02** (2006.01)**A61P 43/00** (2006.01)**C07D 409/12** (2006.01)

(54) ЗАМІЩЕНІ ТІОФЕНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКІВ АБО ДІАГНОСТИЧНИХ РЕАГЕНТІВ ТА ЛІКИ, ЩО ЇХ ВМІЩУЮТЬ

1

2

(21) 20041211000**(22)** 26.05.2003**(24)** 15.12.2006**(86)** PCT/EP03/05465, 26.05.2003**(31)** 102 24 892.3**(32)** 04.06.2002**(33)** DE**(46)** 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.**(72)** Ланг Ханс-Йохен, DE, Хайнелт Уве, DE, Хофмайстер Армін, DE, Вірт Клаус, DE, Гекле Міхель, DE, Бляйх Маркус, DE**(73)** САНОФІ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ, DE**(56)** US-A-3 758 476**(57)** 1. Сполуки формули (I):

, I

де

R1 і R2, незалежно один від одного, означають H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(X)_n-C_qH_{2q}-Z, циклоалкіл з 3,

4, 5 або 6 атомами вуглецю, алкеніл з 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкенілакіл з 3 або 4 атомами вуглецю, етиніл або алкілакіл з 3 або 4 атомами вуглецю;

п означає нуль або 1;

X означає атом кисню, NH, N-CH₃ або S(O)_k;

k означає нуль, 1 або 2;

q означає нуль, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

Z означає атом водню або C_mF_{2m+1};

m означає нуль, 1, 2, 3 або 4;

R3 означає атом водню, метил, F, Cl, Br, I, CN, S(O)_k-CH₃, -NO₂ або -O-CH₃;

k означає нуль, 1 або 2;

R4 означає атом водню, циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю, алкеніл з 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкенілакіл з 3 або 4 атомами вуглецю, етиніл або алкілакіл з 3 або 4 атомами вуглецю або -C_rH_{2r}-Y;

r означає нуль, 1, 2, 3 або 4;

Y означає атом водню або трифторметил;

R5 і R6 означають атом водню або разом означають зв'язок;

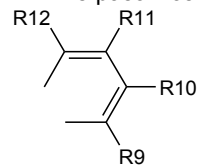
R7 і R8, незалежно один від одного, означають (C₃-C₅)-алкіл-, (C₂-C₅)-алкеніл-, (C₂-C₅)-алкініл-, (C₃-C₆)-циклоалкіл або (C₄-C₆)-циклоалкеніл;**(13) C2****(11) 77551****(19) UA**

або

R7 і R8 разом означають алкіленовий ланцюг, що складається з 3-8 атомів вуглецю, причому його атоми водню можуть бути не заміщені, частково або повністю заміщені атомами фтору;

або

R7 і R8 разом означають залишок



причому R5 і R6 разом утворюють зв'язок;

R10 і R11, незалежно один від одного, означають атом водню, фтору, хлору, бром, метил, CN, OH, -O-CH₃, NO₂, NH₂ або -CF₃;

R9 і R12 означають атом водню або F;

або

один із замісників R9 і R12 означає атом водню, а інший означає F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COOH, CO-NR₁₃R₁₄, SO₂-NR₁₃R₁₄, алкеніл з 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкенілалкіл з 3 або 4 атомами вуглецю, етиніл, алкілалкініл з 3 або 4 атомами вуглецю або -(X)_n-C_qH_{2q}-Z;

R13 і R14, однакові або різні, означають атом водню або алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю;

або

R13 і R14 разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють насичений 5-, 6- або 7-членний цикл;

n означає нуль або 1;

X означає атом кисню, NH, N-CH₃ або S(O)_k;

k означає нуль, 1 або 2;

q означає нуль, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

i

Z означає атом водню або C_mF_{2m+1};

m означає нуль, 1, 2, 3 або 4;

а також їх фармацевтично прийнятні солі, а також їх солі трифтороцтової кислоти.

2. Сполуки за п. 1, в яких

R1 і R2, незалежно один від одного, означають H, F, Cl, Br, CH₃, CF₃, SO₂CH₃ або SO₂NH₂, причому, щонайбільше один із замісників R1 і R2 означає атом водню;

R3 означає атом водню, F або Cl;

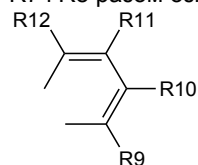
R4 означає атом водню, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю або циклопропіл;

R5 і R6 означають атом водню або разом означають зв'язок;

R7 і R8 разом означають алкіленовий ланцюг, що складається з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю;

або

R7 і R8 разом означають залишок



причому R5 і R6 разом утворюють зв'язок;

R10 і R11, незалежно один від одного, означають атом водню, OH, атом фтору або хлору;

R9 і R12 означають атом водню;

або

один із замісників R9 і R12 означає атом водню, а інший означає F, Cl, Br, CN, COOH, CO-NR₁₃R₁₄, SO₂-NR₁₃R₁₄ або -(X)_n-C_qH_{2q}-Z;

R13 і R14, однакові або різні, означають атом водню або метил;

n означає нуль або 1;

X означає атом кисню, NH, N-CH₃ або S(O)_k;

k означає нуль, 1 або 2;

q означає нуль, 1, 2, 3 або 4;

Z означає атом водню або CF₃;

а також їх фармацевтично прийнятні солі, а також їх солі трифтороцтової кислоти.

3. Сполуки за п. 1 і/або 2, в яких

R1 і R2, незалежно один від одного, означають F, Cl, Br, CH₃ або CF₃;

R3 означає атом водню;

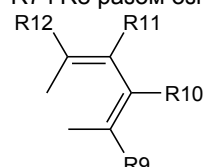
R4 означає атом водню, метил або етил;

R5 і R6 означають атом водню або разом означають зв'язок;

R7 і R8 разом означають алкіленовий ланцюг, що складається з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю;

або

R7 і R8 разом означають залишок



причому R5 і R6 разом утворюють зв'язок;

R10 і R11, незалежно один від одного, означають атом водню, OH або атом фтору;

R9 і R12 означають атом водню;

або

один із замісників R9 і R12 означає атом водню, а інший означає F, Cl, Br або -(X)_n-C_qH_{2q}-Z;

n означає нуль або 1;

X означає атом кисню, NH, N-CH₃ або S(O)_k;

k означає нуль, 1 або 2;

q означає нуль або 1;

Z означає атом водню або CF₃;

а також їх фармацевтично прийнятні солі, а також їх солі трифтороцтової кислоти.

4. Сполуки формули (I) за одним або декількома з

пп. 1, 2 і 3, вибрані з групи, що включає

транс-R,R-2-хлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-

2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламін;

транс-R,R-2-бром-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-

2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламін;

2-хлор-3N-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламін;

2-бром-3N-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламін;

2-хлор-3N-(4-метил-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-

тієніламін;

2-хлор-3N-(5-фтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-

тієніламін;

2-хлор-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)-4-

метилтіофен;

2-бром-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)-4-

метилтіофен;

2-бром-3N-(4-фтор-2-бензімідазоліламіно)-4-

метилтіофен;

2-хлор-3N-(4-фтор-2-бензімідазоліламіно)-4-

метилтіофен;

2-хлор-3N-(4-гідрокси-2-бензімідазоліламіно)-4-

метилтіофен;

(1H-бензімідазол-2-іл)-(2-хлор-4-метилтіофен-3-іл)метиламін;
 (2-бром-4-метилтіофен-3-іл)-(5-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)амін;
 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофен;
 2,4-дихлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)тіофен;
 2-бром-4-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)тіофен;
 2,4-дихлор-3N-(4-метил-2-бензімідазоліламіно)тіофен;
 транс-R,R-2,4-дихлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-3-тієніламін і
 2,4-дихлор-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)тіофен;
 а також їх фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполуки формули (I) і/або їх фармацевтично прийнятні солі за одним або декількома з пп. 1-4, придатні як лікарський засіб.

6. Застосування сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятних солей за одним або декількома з пп. 1-4 для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики порушень дихального імпульсу, особливо зумовлених сном порушень дихання, таких як зупинки дихання увісні, або хропіння; для лікування або профілактики гострих і хронічних захворювань нирок, особливо гострої ниркової недостатності або хронічної ниркової недостатності, або порушень функції кишечника; для лікування або профілактики високого кров'яного тиску, особливо есенціальної гіпертонії, захворювань центральної нервової системи, особливо захворювань, які є результатом підвищеної збудливості центральної нервової системи, таких як епілепсія або судоми, що провокуються центральною нервовою системою, і захворювань центральної нервової системи, особливо станів страху, депресій і психозів; для лікування або профілактики гострих і хронічних ушкоджень, захворювань і опосередкованих подальших захворювань органів або тканин, зумовлених явищами ішемії або реперфузії, аритмій, атеросклерозу, гіперхолестеринемії, захворювань, первинною або вторинною причиною яких є проліферація клітин раку, гіпертрофії або гіперплазії простати, фіброзних захворювань внутрішніх органів, серцевої недостатності або застійної серцевої недостатності, тромбозів, порушень функції жовчного міхура, ураження ектопаразитами, захворювань внаслідок ендотеліальної дисфункції, синдрому Шарко, протозойних захворювань, особливо малярії; для лікування станів шоку, діабету і діабетичних пізніх ушкоджень, гострих або хронічних запальних захворювань; а також для отримання лікарського засобу для консервації і зберігання трансплантатів для хірургічних заходів, для отримання лікарського засобу для використання при хірургічних операціях і трансплантаціях органів; для отримання лікарського засобу для запобігання зумовленій старінням зміні тканин, для збереження здоров'я і збільшення тривалості життя, для зменшення цитотоксичних ефектів або для застосування як діагностичні засоби.

7. Застосування за п. 6 сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятних солей для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики порушень дихального імпульсу, особливо зумов-

влених сном порушень дихання, таких як зупинки дихання увісні.

8. Застосування за п. 6 сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятних солей для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики хропіння.

9. Застосування за п. 6 сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятних солей для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики гострих і хронічних захворювань нирок, особливо гострої ниркової недостатності або хронічної ниркової недостатності.

10. Застосування за п. 6 сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятних солей для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики порушень функцій кишечника.

11. Застосування сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятних солей за одним або декількома з пп.1-4 в комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики порушень дихального імпульсу, особливо зумовлених сном порушень дихання, таких як зупинки дихання увісні, або хропіння; для лікування або профілактики гострих і хронічних захворювань нирок, особливо гострої ниркової недостатності або хронічної ниркової недостатності, або порушень функції кишечника; для лікування або профілактики високого кров'яного тиску, особливо есенціальної гіпертонії, захворювань центральної нервової системи, особливо захворювань, які є результатом підвищеної збудливості центральної нервової системи, таких як епілепсія або судоми, що провокуються центральною нервовою системою, і захворювань центральної нервової системи, особливо станів страху, депресій і психозів; для лікування або профілактики гострих і хронічних ушкоджень, захворювань і опосередкованих подальших захворювань органів або тканин, зумовлених явищами ішемії або реперфузії, аритмій, атеросклерозу, гіперхолестеринемії, захворювань, первинною або вторинною причиною яких є проліферація клітин раку, гіпертрофії або гіперплазії простати, фіброзних захворювань внутрішніх органів, серцевої недостатності або застійної серцевої недостатності, тромбозів, порушень функції жовчного міхура, ураження ектопаразитами, захворювань внаслідок ендотеліальної дисфункції, синдрому Шарко, протозойних захворювань, особливо малярії; для лікування станів шоку, діабету і діабетичних пізніх ушкоджень, гострих або хронічних запальних захворювань; або для отримання лікарського засобу для консервації і зберігання трансплантатів для хірургічних заходів, для отримання лікарського засобу для використання при хірургічних операціях і трансплантаціях органів; для отримання лікарського засобу для запобігання зумовленій старінням зміні тканин, для збереження здоров'я і збільшення тривалості життя і для зменшення цитотоксичних ефектів.

12. Застосування за п. 11 сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятних солей в комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики порушень дихального імпульсу, особливо зумов-

лених сном порушень дихання, таких як зупинки дихання увісні.

13. Застосування за п. 11 сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятних солей в комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики хропіння.

14. Застосування за п. 11 сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятних солей в комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики гострих і хронічних захворювань нирок, особливо гострої ниркової недостатності або хронічної ниркової недостатності.

15. Застосування за п. 11 сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятних солей в комбі-

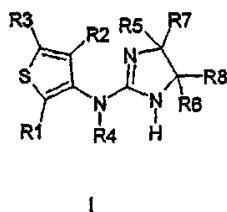
нації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики порушень функції кишечника.

16. Лікарський засіб, призначений для людини, тварини або для фітозахисту, що містить ефективну кількість сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятної солі за одним або декількома з пп. 1-4 разом з фармацевтично прийнятними носіями і домішками.

17. Лікарський засіб за п. 16, який **відрізняється** тим, що містить ефективну кількість сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятної солі за одним або декількома з пп. 1-4 разом з фармацевтично прийнятними носіями і домішками в комбінації з іншими фармакологічними біологічно активними речовинами або лікарськими засобами.

Винахід відноситься до сполук типу заміщених похідних тіофену формули (I). Лікарські засоби, що містять сполуки цього типу, корисні при попередженні або лікуванні різних захворювань. Так, сполуки можна застосовувати, зокрема, для лікування порушень дихання і хропіння, а також для поліпшення дихального імпульсу, для лікування гострих і хронічних захворювань, для лікування захворювань, що викликаються ішемічними і/або реперфузійними явищами, а також проліферативними або фіброзними явищами, для лікування або профілактики захворювань центральної нервової системи, жирового обміну і діабету, згортання крові і ураження паразитами.

Винахід відноситься до сполук формули (I):



де

R1 і R2, незалежно один від одного, означають H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(X)_n-C_qH_{2q}-Z, циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю, алкенілалкіл з 2, 3 або 4 атомами вуглецю, етиніл або алкілалкініл з 3 або 4 атомами вуглецю;

n означає нуль або 1;

X означає атом кисню, NH, N-CH₃, S(O)_k;

k означає нуль, 1 або 2;

q означає нуль, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

Z означає атом водню або C_mF_{2m+1};

m означає нуль, 1, 2, 3 або 4;

R3 означає атом водню, метил, F, Cl, Br, I, CN, S(O)_k-CH₃, -NO₂, -O-CH₃;

k означає нуль, 1 або 2;

R4 означає атом водню, циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю, алкеніл з 2, 3 або 4 ато-

мами вуглецю, алкенілалкіл з 3 або 4 атомами вуглецю, етиніл або алкілалкініл з 3 або 4 атомами вуглецю, -C_rH_{2r}-Y;

r означає нуль, 1, 2, 3 або 4;

Y означає атом водню або трифторметил;

R5 і R6 означають атом водню або разом означають зв'язок;

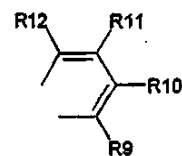
R7 і R8, незалежно один від одного, означають (C₃-C₅)-алкіл, (C₂-C₅)-алкеніл, (C₂-C₅)-алкініл, (C₃-C₆)-циклоалкіл або (C₄-C₆)-циклоалкеніл;

або

R7 і R8 разом означають алкіленовий ланцюг, що складається з 3-8 атомів вуглецю, причому атоми водню в ланцюгу можуть бути не заміщені, частково або повністю заміщені атомами фтору;

або

R7 і R8 разом означають залишок



причому R5 і R6 разом утворюють зв'язок;

R10 і R11, незалежно один від одного, означають атом водню, фтору, хлору, бром, метил, CN, OH, -O-CH₃, NO₂, NH₂ або -CF₃;

R9 і R12 означають атом водню або F;

або

один із замісників R9 і R12 означає атом водню, а інший означає F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COOH, CO-NR₁₃R₁₄, SO₂-NR₁₃R₁₄, алкеніл з 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкенілалкіл з 3 або 4 атомами вуглецю, етиніл, алкілалкініл з 3 або 4 атомами вуглецю або -(X)_n-C_qH_{2q}-Z;

R13 і R14, однакові або різні, означають атом водню або алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю;

або

R13 і R14 разом з атомом азоту, з яким вони пов'язані, утворюють насичений

5-, 6- або 7-членний цикл;

п означає нуль або 1;
 X означає атом кисню, NH, N-CH₃, S(O)_k;
 k означає нуль, 1 або 2;
 q означає нуль, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;
 i
 Z означає атом водню або C_mF_{2m+1};
 m означає нуль, 1, 2, 3 або 4;
 а також до їх фармацевтично прийнятих солей, як і до їх солей трифтороцтової кислоти.

Один варіант здійснення відноситься до сполук формули (I), де

R1 і R2, незалежно один від одного, означають H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -(X)_n-C_qH_{2q}-Z, циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю, алкеніл з 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкенілалкіл з 3 або 4 атомами вуглецю, етиніл або алкілалкініл з 3 або 4 атомами вуглецю;

п означає нуль або 1;
 X означає атом кисню, NH, N-CH₃, S(O)_k;
 k означає нуль, 1 або 2;
 q означає нуль, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;
 Z означає атом водню або C_mF_{2m+1};
 m означає нуль, 1, 2, 3 або 4;
 R3 означає атом водню, метил, F, Cl, Br, I, CN, S(O)_k-CH₃, -NO₂, -O-CH₃;

R4 означає атом водню, циклоалкіл з 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю, алкеніл з 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкенілалкіл з 3 або 4 атомами вуглецю, етиніл або алкілалкініл з 3 або 4 атомами вуглецю, -C_qH_{2q}-Z;

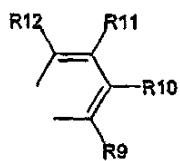
q означає нуль, 1, 2, 3 або 4;
 Z означає атом водню або трифторметил;
 R5 і R6 означають атом водню або разом означають зв'язок;

R7 і R8, незалежно один від одного, означають (C₃-C₅)-алкіл-, (C₂-C₅)-алкеніл, (C₂-C₅)-алкініл, (C₃-C₆)-циклоалкіл або (C₄-C₆)-циклоалкеніл;

або
 R7 і R8 разом означають алкіленовий ланцюг, що складається з 3-8 атомів вуглецю, причому атоми водню можуть бути не заміщені, частково або повністю заміщені атомами фтору;

або

R7 і R8 разом означають залишок



причому R5 і R6 разом утворюють зв'язок;
 R9, R10 і R11, незалежно один від одного, означають атом водню, фтору, хлору, броду, метил, CN, OH, -O-CH₃, NO₂, NH₂ або -CF₃;

R9 і R12 означають атом водню;

або

один із замісників R9 і R12 означає атом водню, а інший означає F, Cl, Br, I, CN, NO₂, COOH, CO-NR₁₃R₁₄, SO₂-NR₁₃R₁₄, алкеніл з 2, 3 або 4 атомами вуглецю, алкенілалкіл з 3 або 4 атомами вуглецю, етиніл, алкілалкініл з 3 або 4 атомами вуглецю або -(X)_n-C_qH_{2q}-Z;

R13 і R14, однакові або різні, означають атом водню або алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю;

п означає нуль або 1;
 X означає атом кисню, NH, N-CH₃, S(O)_k;
 k означає нуль, 1 або 2;
 q означає нуль, 1, 2, 3, 4, 5 або 6;

i

Z означає атом водню або C_mF_{2m+1};
 m означає нуль, 1, 2, 3 або 4;
 а також до їх фармацевтично прийнятих солей, як і до їх солей трифтороцтової кислоти.

Переважають сполуки формули (I), де

R1 і R2, незалежно один від одного, означають H, F, Cl, Br, CH₃, CF₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂, однак, що-найбільше один із замісників R1 і R2 означає атом водню;

R3 означає атом водню, F або Cl;

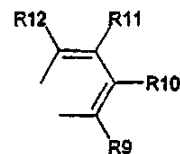
R4 означає атом водню, алкіл з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю або циклопропіл;

R5 і R6 означають атом водню або разом означають зв'язок;

R7 і R8 разом означають алкіленовий ланцюг, що складається з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю;

або

R7 і R8 разом означають залишок



причому R5 і R6 разом утворюють зв'язок;
 R10 і R11, незалежно один від одного, означають атом водню, OH, атом фтору або хлору;
 R9 і R12 означають атом водню;

або

один із замісників R9 і R12 означає атом водню, а інший означає F, Cl, Br, CN, COOH, CO-NR₁₃R₁₄, SO₂-NR₁₃R₁₄ або -(X)_n-C_qH_{2q}-Z;

R13 і R14, однакові або різні, означають атом водню або метил;

п означає нуль або 1;

X означає атом кисню, NH, N-CH₃ або S(O)_k;

k означає нуль, 1 або 2;

q означає нуль, 1, 2, 3 або 4;

Z означає атом водню або CF₃;

а також їх фармацевтично прийнятні солі, як і їх солі трифтороцтової кислоти.

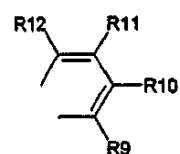
Особливо переважають сполуки формули (I), де R1 і R2, незалежно один від одного, означають F, Cl, Br, CH₃ або CF₃;

R3 означає атом водню;

R4 означає атом водню, метил, етил;

R5 і R6 означають атом водню або разом означають зв'язок;

R7 і R8 разом означають алкіленовий ланцюг, що складається з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю; або R7 і R8 разом означають залишок



причому R5 і R6 разом утворюють зв'язок;

R10 і R11, незалежно один від одного, означають атом водню, OH або атом фтору;

R9 і R12 означають атом водню;

або

один із замісників R9 і R12 означає атом водню, а інший означає F, Cl, Br або $-(X)_n-C_qH_{2q}-Z$;

n означає нуль або 1;

X означає атом кисню, NH, N-CH₃ або S(O)_k;

k означає нуль, 1 або 2;

q означає нуль або 1;

Z означає атом водню або CF₃;

а також їх фармацевтично прийнятні солі, як і їх солі трифтороцтової кислоти.

Особливо переважні наступні сполуки формули (I), вибрані з групи, що включає

транс-R,R-2-хлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламін;

транс-R,R-2-бром-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламін;

2-хлор-3N-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламін;

2-бром-3N-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламін;

2-хлор-3N-(4-метил-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламін;

2-хлор-3N-(5-фтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламін;

2-хлор-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофен;

2-бром-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофен;

2-бром-3N-(4-фтор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофен;

2-хлор-3N-(4-фтор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофен;

2-хлор-3N-(4-гідрокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофен;

(1H-бензімідазол-2-іл)-(2-хлор-4-метилтіофен-3-іл)метиламін;

(2-бром-4-метилтіофен-3-іл)-(5-фтор-1H-бензімідазол-2-іл)амін;

2-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофен;

2,4-дихлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)тіофен;

2-бром-4-хлор-3N-(2-

бензімідазоліламіно)тіофен;

2,4-дихлор-3N-(4-метил-2-

бензімідазоліламіно)тіофен;

транс-R,R-2,4-дихлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-3-тієніламін; або

2,4-дихлор-3N-(4-хлор-2-

бензімідазоліламіно)тіофен;

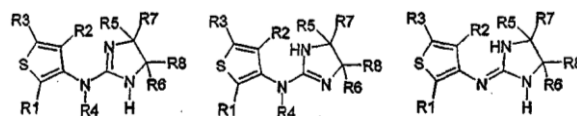
а також їх фармацевтично прийнятні солі, наприклад, гідрохлорид або гідробромід або метансульфонат кожної із сполук.

Сполуки формули (I) можуть знаходитися в формі солей. Як адитивні солі кислот при цьому можна використати солі всіх фармакологічно прийнятних кислот, наприклад, галогеніди, особливо гідрохлориди, гідроброміди, лактати, сульфати, цитрати, тартрати, ацетати, фосфати, метилсульфонати, бензолсульфонати, п-толуолсульфонати, адипінати, фумарати, глюконати, глутамати, гліцеринфосфати, малеїнати, бензоати, оксалати і памоати. Ця група відповідає також фізіологічно прийнятним аніонам; однак, також трифторацетатам.

Якщо сполуки містять кислотну групу, вони можуть утворювати солі з основами, наприклад, можуть бути у вигляді солей лужних металів, переважно натрієвих або калієвих солей, або у вигляді амонієвих солей, наприклад, у вигляді солей з аміаком або органічними амінами або амінокислотами. Вони також можуть знаходитися у вигляді цвітеріону.

Якщо сполуки формули (I) містять один або декілька центрів асиметрії, то, незалежно один від одного, вони можуть знаходитися як в S-, так і в R-конфігурації. Сполуки можуть знаходитися у вигляді оптичних ізомерів, діастереомерів, рацематів або у вигляді їх сумішей.

Сполуки формули (I), далі, можуть знаходитися у вигляді таутомерів або у вигляді суміші таутомерних структур. При цьому, наприклад, мають на увазі наступні таутомери:



(якщо R4=H)

Алкільні залишки можуть бути лінійними або розгалуженими. Це відноситься також до тих випадків, коли вони містять замісники або знаходяться у вигляді замісників інших залишків, наприклад, у фторалкільних або алкоксильних залишках. Прикладами алкільних залишків є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл (= 1-метилетил), н-бутил, ізобутил (= 2-метилпропіл), втор-бутил (= 1-метилпропіл), трет-бутил (= 1,1-диметилетил), н-пентил, ізопентил, трет-пентил, неопентил або гексил. Переважними алкільними залишками є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил. В алкільних залишках один або декілька, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9, атомів водню можуть бути заміщені атомами фтору. Прикладами таких фторалкільних залишків є трифторметил, 2,2,2-трифторетил, пентафторетил, гептафторізопропіл. Заміщені алкільні залишки можуть бути заміщені в будь-яких положеннях.

Алкенільні залишки можуть бути лінійними або розгалуженими. Це відноситься також до тих випадків, коли вони знаходяться як замісники, наприклад, в алкеніалкіленах. Алкенільні залишки можуть бути ненасиченими в різних положеннях. Прикладами алкенільних залишків є етеніл, пропеніл або бутеніл.

Алкінільні залишки можуть бути лінійними або розгалуженими. Це відноситься також до тих випадків, якщо вони знаходяться як замісники, наприклад, в алкінілалкіленах. Алкінільні залишки можуть бути ненасиченими в різних положеннях. Прикладами алкінільних залишків є етиніл, пропініл або бутиніл.

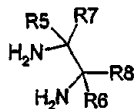
Прикладами циклоалкільних залишків є циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. Заміщені циклоалкільні залишки можуть бути заміщені в будь-яких положеннях. Циклоалкільні залишки також можуть бути розгалуженими, як алкілциклоалкіл або циклоалкілалкіл.

Описуються також способи отримання сполук,

що пропонуються згідно з винаходом. Так, сполуки формули (I) можна отримувати відомим фахівцями способом з вихідних ізотіоціанатів формули (II) і відповідних діамінів формули (III).



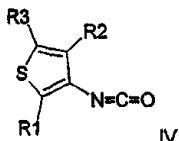
II



III

Проміжне похідне тіосечовини, що утворюється при цьому, з допомогою метилйодиду [Synthesis, 41-42 (1974)] або карбодііміду [Synthesis, 864-865 (1977)] або з допомогою хлорангідриду п-толуолсульфокислоти циклізують з отриманням відповідної сполуки формули (I). Ізотіоціанати формули (II), що використовуються при цьому, якщо вони комерційно недоступні, можна отримувати відомим з літератури способом з відповідних похідних амініотіофену відомими фахівцями способами, наприклад, шляхом обробки тіофосгеном [J. Med. Chem., 18, 90-99 (1975)] або тіокарбонілдімідазолом [Justus Liebigs Ann, Chem., 657, 104 (1962)].

Поряд з вищезгаданими ізотіоціанатами формули (II) також ізоціанати формули (IV)



IV

успішно можна вводити у взаємодію з амінами типу амінів формули (III), отримуючи сполуки формули (I). При цьому проміжне похідне сечовини, що утворюється, циклізують за допомогою оксихлориду фосфору з отриманням відповідних сполук формули (I).

Згідно з даним винаходом несподівано було показано, що описані сполуки являють собою ефективні інгібітори натрій/протонного обміну (NHE), особливо натрій/протонного обміну підтипу 3 (NHE3).

Відомі досі інгібітори NHE3 є похідними сполук типу ацилгуанідину [європейський патент 825178], типу норборніламіну [патент ФРН 19960204], типу 2-гуанідинхіназоліну [заявка WO 0179186] або типу бензамідину [заявки WO 0121582, WO 0172742]. Описаний також як інгібітор NHE3 скваламін [M. Donowitz і інш., Am. J. Physiol., 276 (Cell Physiol. 45): C136-C144], згідно з рівнем техніки, діє не безпосередньо, як сполука формули (I), а через опосередкований механізм і, таким чином, досягає своєї максимальної активності тільки через годину. Такі діючі по механізму іншого роду інгібітори NHE3 придатні тому як компонент комбінації з представленими згідно з винаходом сполуками.

Подібним описаним в даному контексті сполукам клонідин відомий як слабкий інгібітор NHE. Правда, його вплив на NHE3 щура при напівмаксимальній інгібуючій концентрації (IC₅₀), що складає 620мкмоль, є надто посереднім. Замість цього

він володіє відомою селективністю відносно NHE2 [J. Orłowski і інш., J. Biol. Chem., 268, 25-36]. Тому його, швидше, треба називати інгібітором NHE2. Поряд зі слабким впливом на NHE клонідин володіє високою спорідненістю до адренергенного альфа2-рецептору і імідазолін-11-рецептору, завдяки чому виникає сильна дія, що знижує кров'яний тиск [Ernsberger і інш., Eur. J. Pharmacol., 134, 1 (1987)].

Подібні до клонідину сполуки з тіофеновим циклом замість фенільного циклу відомі з [патенту ФРН 1941761]. Ці відомі сполуки відрізняються від описаних в даному контексті структур формули (I) значно меншими залишками R7 і R8 і особливо тим, що R7 і R8 не можуть утворювати ніякого спільного циклу.

За рахунок цієї відмінності в замісниках R7 і R8 можна виключати описані, вище подібні до клонідину, небажані, опосередковані альфа-адренорецепторним впливом серцево-судинні ефекти цих похідних тіофену. Одночасно, внаслідок цієї відмінності в заміщенні посилюються інгібуючі NHE властивості описаних в даному контексті сполук аж до мікромолярної і субмікромолярної ділянки, в той час як відомі з [патенту ФРН 1941761] сполуки не виявляють або виявляють тільки дуже слабо виражені інгібуючі NHE ефекти. Так, основний представник згідно з [патентом ФРН 1941761], вибраний як розроблений препарат для зниження кров'яного тиску тіаменідин, в кількості, відповідно, 300мкмоль не володіє жодними інгібуючими впливами на досліджені підтипи NHE: NHE1, NHE2, NHE3 і NHE5.

Сполуки формули (I) відрізняються інгібуванням натрій-протонного обміну і особливо інгібуючою NHE3 дією.

NHE3 в організмі різних видів відбувається в жовчі, кишечнику і в нирках [Larry Fliegel і інш., Biochem. Cell. Biol., 76, 735-741 (1998)], однак може виявлятися також в головному мозку [E. Ma і інш., Neuroscience, 79, 591-603].

Завдяки інгібуючим NHE властивостям сполуки формули (I) придатні для попередження і лікування захворювань, які провокуються активацією NHE або, відповідно, активованим NHE, а також виникаючих повторно захворювань, зумовлених NHE порушеннями.

Оскільки інгібітори NHE переважно діють через регуляцію значення pH в клітинах, їх можна сприятливим чином комбінувати з іншими, також регулююче внутрішньоклітинне значення pH сполуками, причому як компонент комбінації враховують інгібітори ферментної групи карбоангідратаз, інгібітори транспортуючих бікарбонат-іонів систем, як спільного натрій-бікарбонатного перенесення (NBC) або натрійзалежного хлорид-бікарбонатного обміну (NCBE), а також інгібітори NHE з інгібуючим впливом на інші підтипи NHE, оскільки за рахунок них можна посилювати або модулювати фармакологічно релевантні, регулюючі значення pH ефекти описаних в даному контексті інгібіторів NHE.

Застосування сполук, що пропонуються згідно з винаходом, відноситься до попередження і лікування гострих і хронічних захворювань в медицині людини і тварини.

Фармакологічна дія сполук формули (I) відрізняється тим, що вони приводять до поліпшення дихального імпульсу. Тому їх можна використовувати для лікування порушених станів дихання, які можуть виникати, наприклад, у випадку наступних клінічних станів і захворювань: порушений центральний дихальний імпульс (наприклад, центральна зупинка дихання у сні, раптова смерть дитини, постоперативна гіпоксія), м'язово обумовлені порушення дихання, порушення дихання після тривалої штучної вентиляції легенів, порушення дихання при адаптації у високогір'ї, обструктивна або змішана форма зупинки дихання у сні, гострі і хронічні захворювання легенів з гіпоксією і гіперкапнією. Додатково сполуки підвищують м'язовий тонус верхніх дихальних шляхів, так що придушується хропіння. Вказані сполуки тому знаходять переважно застосування для отримання лікарського засобу для попередження і лікування зупинок дихання у сні і м'язовообумовлених порушень дихання, для отримання лікарського засобу для попередження і лікування хропіння.

Може виявитися корисною комбінація інгібітору NHE формули (I) з інгібітором карбоангідази (як, наприклад, ацетазоламід), причому останній викликає метаболічний ацидоз і завдяки цьому вже підвищує дихальну діяльність, так що можна досягати посиленої дії при зниженому введенні біологічно активної речовини.

Сполуки, що пропонуються згідно з винаходом, внаслідок їх інгібуючої NHE3 дії зберігають клітинні енергоресурси, які швидко вичерпуються при токсичних і патогенних явищах і, таким чином, приводять до ушкодження або загибелі клітини. При цьому енергоємної АТФ, що споживає резорбції натрію в проксимальному каналці під впливом сполук формули (I), тимчасово не відбувається і клітина, таким чином, може пережити гостру патогенну, ішемічну або токсичну ситуацію. Сполуки тому придатні, наприклад, як лікарські засоби для лікування ішемічних патогенних факторів, наприклад, гострої ниркової недостатності.

Далі, сполуки також придатні для лікування всіх хронічних захворювань нирок і форм нефриту, які внаслідок підвищеного виділення протеїнів приводять до хронічної ниркової недостатності. Відповідно цьому сполуки формули (I) придатні для отримання лікарського засобу для лікування діабетичних пізніх ушкоджень, діабетичної нефропатії і хронічних захворювань нирок, особливо всіх запалень нирок (нефрити), які пов'язані з підвищеним виділенням протеїну/альбуміну.

Виявлено, що сполуки, що використовуються згідно з винаходом, володіють помірною послаблювальною дією і внаслідок цього також можуть переважно застосовуватися як проносний засіб або при загрозливій закупорці кишечника.

Далі, сполуки, що пропонуються згідно з винаходом, можна застосовувати переважно для попередження і лікування гострих і хронічних захворювань кишечника, наприклад, що провокуються ішемічними станами в кишковій зоні і/або подальшою реперфузією або запальними станами і явищами. Такі ускладнення можливі, наприклад, за рахунок недостатньої перистальтики кишечника, яку, наприклад, можна часто спостерігати після

хірургічних втручань, при закупорці кишечника або при сильно зниженій діяльності кишечника.

За допомогою сполук, що пропонуються згідно з винаходом, існує можливість запобігання утворенню жовчних каменів.

Інгібітори NHE, що пропонуються згідно з винаходом, придатні, загалом, для лікування захворювань, що провокуються ішемією і реперфузією.

Внаслідок своїх фармакологічних властивостей сполуки, що пропонуються згідно з винаходом, придатні як антиаритмічні лікарські засоби.

За рахунок свого кардіозахисного компонента інгібітори NHE формули (I) чудово придатні для профілактики інфаркту і лікування інфаркту, а також для лікування стенокардії, причому вони також профілактично інгібують або сильно зменшують патофізіологічні процеси при виникненні ішемічно індукованих ушкоджень, особливо при вияві ішемічно індукованих аритмій серця. Через їх захищаючу дію проти патологічних гіпоксичних і ішемічних ситуацій сполуки формули (I), що використовуються згідно з винаходом, внаслідок інгібування механізму клітинного Na^+/H^+ -обміну, можна застосовувати як лікарські засоби для лікування всіх гострих або хронічних, провокованих ішемією ушкоджень або індукованих за рахунок цього первинних або повторних захворювань. Це стосується їх застосування як лікарських засобів при хірургічних втручаннях. Так, сполуки, що пропонуються згідно з винаходом, можна використовувати при трансплантаціях органів, причому сполуки можна застосовувати як для захисту органів у донора до і під час вилучення, для захисту вилучених органів, наприклад, при обробці за допомогою фізіологічних розчинів електролітів або при їх зберіганні в фізіологічних розчинах електролітів, так і при перенесенні в заздалегідь оброблений сполуками формули (I) організм реципієнта.

Сполуки також являють собою цінні, протективно діючі лікарські засоби при здійсненні ангіопластичних оперативних втручань, наприклад, у випадку серця, а також у випадку периферичних органів і судин.

Оскільки інгібітори NHE не тільки ефективно захищають людську тканину і органи від ушкоджень, які провокуються ішемією і реперфузією, але і від цитотоксичної дії лікарських засобів, які знаходять застосування, особливо, при терапії раку і аутоімунних захворювань, придатним є комбіноване введення разом із сполуками формули (I) для зменшення або придушення цитотоксичних ефектів терапії. За рахунок зменшення цитотоксичних ефектів, особливо кардіотоксичності, внаслідок спільної лікарської терапії за допомогою інгібіторів NHE, крім того, можна підвищувати дозу цитотоксичного терапевтичного засобу і/або продовжувати лікарську терапію за допомогою таких лікарських засобів. Терапевтичну ефективність такої цитотоксичної терапії можна значно підвищувати за рахунок комбінації з інгібіторами NHE. Сполуки формули (I) особливо придатні для поліпшення терапії за допомогою лікарських засобів, що володіють небажаним кардіотоксичним компонентом.

Відповідно до їх захисної дії проти ішемічно індукованих ушкоджень сполуки згідно з винахо-

дом також придатні як лікарські засоби для лікування ішемії нервової системи, особливо центральної нервової системи, причому вони придатні, наприклад, для лікування інсульту або набряку мозку.

Сполуки формули (I) придатні також для лікування і профілактики захворювань і порушень, що виникають за рахунок підвищеної збудливості центральної нервової системи, особливо для лікування захворювань групи епілептичних нозологічних форм, центрально провокованих клонічних і тонічних спазмів, психічних депресивних станів, пов'язаних зі страхом захворювань і психозів. При цьому інгібітори NHE, що пропонуються згідно з винаходом, можна використовувати індивідуально або в комбінації з іншими антиепілептично діючими речовинами або антипсихотичними біологічно активними речовинами або інгібіторами карбоангідрати, наприклад, з ацетазоламідом, а також з іншими інгібіторами NHE або натрійзалежного хлорид-бікарбонатного обміну (NCBE).

Більше того, сполуки формули (I), що пропонуються згідно з винаходом, також придатні для лікування форм шоку, як, наприклад, алергічного, кардіогенного, гіповолемічного і бактерійного шоку.

Сполуки формули (I) також можна використовувати для попередження і для лікування тромботичних захворювань, оскільки вони як інгібітори NHE можуть інгібувати навіть агрегацію тромбоцитів. Більше того, вони можуть інгібувати, відповідно, запобігати тому, що відбувається після ішемії і реперфузії вивільненню медіаторів запалення, що відхиляється від встановленого значення і згортання, особливо фактора Віллебранда і тромбогенних селективних протеїнів. Тим самим можна зменшувати або виключати патогенний вплив тромбогенних і істотних у випадку запалення факторів. Інгібітори NHE згідно з даним винаходом тому комбінують з іншими антикоагулятивними і/або тромболітичними біологічно активними речовинами, як, наприклад, з рекомбінантним або природним тканинним плазміногенним активатором, стрептокіназою, урокіназою, ацетилсаліциловою кислотою, антагоністами тромбіну, антагоністами фактора Ха, фібринолітично діючими лікарськими речовинами, антагоністами рецептора тромбоксану, інгібіторами фосфодіестерази, антагоністами фактора VIIa, клопідогрелем, тиклопідиним і т.д. Особливо сприятливе комбіноване застосування даних інгібіторів NHE з інгібіторами NCBE і/або з інгібіторами карбоангідрати, як, наприклад, з ацетазоламидами.

Більше того, сполуки формули (I), що пропонуються згідно з винаходом, відрізняються сильним інгібуючим впливом відносно проліферації клітин, наприклад, проліферації фібробластів або проліферації гладком'язових судинних клітин. Тому сполуки формули (I) розглядаються як цінні терапевтичні засоби від захворювань, первинною або вторинною причиною яких є проліферація клітин, і внаслідок цього їх можна застосовувати як антиатеросклеротичні засоби, засоби проти хронічної ниркової недостатності, онкологічних захворювань. Таким чином, їх можна використовувати для лікування гіпертрофії і гіперплазії органів, наприклад, серця і простати. Сполуки формули (I)

тому придатні для запобігання і для лікування серцевої недостатності (застійна серцева недостатність = CHF), а також при лікуванні і профілактиці гіперплазії, відповідно, гіпертрофії простати.

Сполуки формули (I) відрізняються, далі, сповільненням або запобіганням фіброзним захворюванням. Вони придатні, таким чином, як засоби для лікування фіброзів серця, а також фіброзу легенів, печінки, нирок і інших фіброзних захворювань.

Оскільки NHE в есенціальних гіпертоніків значно підвищений, сполуки формули (I) придатні для попередження і лікування високого кров'яного тиску і серцево-судинних захворювань.

При цьому їх можна застосовувати індивідуально або разом з придатним компонентом комбінацій і препаративних форм для лікування високого кров'яного тиску і серцево-судинних захворювань. Так, наприклад, один або декілька тіазидоподібно діючих діуретиків, байпасних діуретиків, антагоністів альдостерону і псевдоальдостерону, як гідрохлортіазид, індапамід, політіазид, фуросемід, піретанід, торасемід, буметанід, амilorид, триамтерен, спіронолактон або еплерон, можна комбінувати із сполуками формули (I). Далі, інгібітори NHE згідно з винаходом, можна застосовувати в комбінації з антагоністами кальцію, як верапаміл, дилтіазем, амлодипін або ніфедипін, а також з інгібіторами ACE, як, наприклад, раміприл, еналаприл, лізиноприл, фозіноприл або каптоприл. Іншими сприятливими компонентами комбінацій є також β-блокатори, як метопролол, альбутерол і т.д., антагоністи рецептора ангіотензину і його рецепторних підтипів, як лосартан, ірбесартан, валсартан, омапатрилат, гемопатрилат, антагоністи ендотеліну, інгібітори реніну, агоністи рецептора аденозину, інгібітори і активатори калієвих каналів, як глібенкламід, гліметіпід, діазоксид, кромокалім, міноксидил і його похідні, активатори мітохондріального АТФ-чутливого калієвого каналу (мітоK(ATФ)канал), інгібітори інших калієвих каналів, як Kv1.5, і т.д.

Внаслідок їх протизапальної дії, інгібітори NHE можна використовувати як протизапальні засоби. З точки зору механізму при цьому виділяють інгібування вивільнення медіаторів запалення. Сполуки, таким чином, можна використовувати індивідуально або в комбінації з протизапальним засобом для попередження або лікування хронічних і гострих запальних захворювань. Як компоненти комбінації використовують переважно стероїдні і нестероїдні протизапальні засоби.

Крім того, показано, що сполуки формули (I) впливають сприятливим чином на сироваткові ліпопротеїни. Тому їх можна використовувати для профілактики і регресії атеросклеротичних змін, оскільки вони виключають каузальний фактор ризику, до якого прираховують не тільки первинні гіперліпідемії, але і також відомі вторинні гіперліпідемії, які є, наприклад, при діабеті. Більше того, сполуки формули (I) приводять до виразного зниження аномалій обміну речовин, що індукуються за рахунок інфарктів і, особливо, до значного зменшення розміру інфаркту, що індукується, і міри його тяжкості.

Вказані сполуки тому знаходять застосування

переважно для отримання лікарського засобу для лікування гіперхолестеринемії; для попередження атерогенезу; для попередження і лікування атеросклерозу; для попередження і лікування захворювань, які провокуються підвищеним рівнем холестерину; для попередження і лікування захворювань, які провокуються ендотеліальною дисфункцією; для попередження і лікування гіпертонії, що індукується атеросклерозом; для попередження і лікування тромбозів, що індукуються атеросклерозом; для попередження і лікування ішемічних ушкоджень і постішемічних реперфузійних ушкоджень, що індукуються гіперхолестеринемією і ендотеліальною дисфункцією; для попередження і лікування кардіальних гіпертрофій і кардіоміопатій і застійної серцевої недостатності (CHF); для попередження і лікування коронарних спазмів судин і інфарктів міокарда, що індукуються гіперхолестеринемією і ендотеліальною дисфункцією; для попередження і лікування вказаних хвороб в комбінації зі знижувачами кров'яний тиск речовинами, переважно з інгібіторами ангіотензинконвертуючих ферментів (ACE) і антагоністами рецептора ангіотензину. Комбінація інгібітору NHE формули (I) зі знижуючою кров'яний тиск біологічно активною речовиною, переважно з інгібітором HMG-CoA-редуктази (наприклад, як ловастатин або правастатин), причому останній надає гіполіпідемічну дію і завдяки цьому поліпшує гіполіпідемічні властивості інгібітору NHE формули (I), виявляється сприятливою комбінацією з посиленою дією і зменшеним використанням біологічно активної речовини.

Таким чином, сполуки формули (I) приводять до ефективного захисту відносно ушкоджень ендотелію різного генезу. За рахунок захисту судин проти синдрому ендотеліальної дисфункції сполуки формули (I) є цінними лікарськими засобами для попередження і лікування коронарних спазмів судин, периферичних судинних захворювань, особливо синдрому Шарко, атерогенезу і атеросклерозу, лівошлуночкової гіпертрофії і дилатованої кардіоміопатії, і тромботичних захворювань.

Крім того, інгібітори NHE формули (I) придатні для лікування інсуліннезалежного діабету (NIDDM), при цьому, наприклад, придушується резистентність до інсуліну. Для посилення антидіабетичної ефективності і підвищення якості дії сполук, що пропонуються згідно з винаходом, може виявитися сприятливим комбінування їх з бігуанідом, як метформін, з антидіабетичною сульфонілсечовиною, як глібурид, глімепірид, толбутамід і т.д., з інгібітором глюкозидази, агоністом PPAR, як росіглітазон, піоглітазон і т.д., з інсуліновим препаратом різної форми введення, з інгібітором DB4, з чутливим до інсуліну засобом або з меглітинідом.

Нарівні з безпосередніми антидіабетичними ефектами сполуки формули (I) протидіють виникненню діабетичного пізнього ускладнення і тому їх можна застосовувати як лікарські засоби для попередження і лікування діабетичних пізніх ушкоджень, як діабетичної нефропатії, діабетичної невропатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної кардіоміопатії і інших захворювань, які виникають як наслідок діабету. При цьому їх можна переважно комбінувати з вказаними нижче при лікуванні

NIDDM антидіабетичними лікарськими засобами. При цьому особливе значення надають комбінації з сприятливою формою введення інсуліну.

Інгібітори NHE формули (I), що пропонуються згідно з винаходом, нарівні із захисними ефектами проти гострих ішемічних виявів і подальших також гострих загострюючих явищ реперфузії, також виявляють ще прямі терапевтично придатні дії проти захворювань і порушень у випадку всього організму ссавця, які пов'язані з явищами хронічно протікаючого процесу старіння і які також незалежні від гострих ішемічних станів і також можуть виникати в нормальних неішемічних умовах. У випадку цих патологічних, виникаючих протягом тривалого часу старіння і зумовлених старінням явищ, як захворювання, ведуча до повного виснаження хвороба і смерть, які віднедавна змогли стати доступними для лікування за допомогою інгібіторів NHE, мова йде про захворювання і порушення, які значною мірою провокуються зумовленими старінням змінами життєво необхідних органів і їх функції і в старіючому організмі набувають зростаючого значення. Захворюваннями, які пов'язані із зумовленим старінням порушенням функції, із зумовленими старінням явищами "зносу" органів, є, наприклад, недостатня чутливість і реагування кровоносних судин по відношенню до скорочень і реакцій релаксації. Це зумовлене старінням погіршення реакції судин на стискаючі і релаксуючі подразнення, які являють собою есенціальний процес серцево-судинної системи і, таким чином, погіршення якості життя і здоров'я, можна значною мірою загальмувати або зменшити за допомогою інгібіторів NHE. Важливою функцією і мірою підтримання реагованості судин є блокада, відповідно, ретардація зумовленої старінням прогресуючої ендотеліальної дисфункції, яку можна значною мірою ліквідувати за допомогою інгібіторів NHE. Сполуки формули (I), таким чином, придатні для лікування і попередження зумовленої старінням прогресуючої ендотеліальної дисфункції, особливо синдрому Шарко. Крім того, сполуки формули (I), таким чином, придатні для лікування і попередження серцевої недостатності, застійної серцевої недостатності (CHF), а також для лікування і, особливо для попередження зумовлених старінням форм раку.

Крім того, можна використати комбінацію зі знижувачами кров'яний тиск лікарськими засобами, як з інгібіторами ACE, антагоністами рецептора ангіотензину, діуретиками, антагоністами Ca^{2+} і т.д., або з нормалізуючими обмін речовин лікарськими засобами, як знижувачі рівень холестерину засоби. Сполуки формули (I) придатні, таким чином, для попередження зумовлених старінням змін тканини і для продовження життя при досягненні високої якості життя.

Сполуки, що пропонуються згідно з винаходом, є ефективними інгібіторами клітинного натрій-протонного антипорту (Na/H -обмін), який у випадку численних захворювань (есенціальна гіпертонія, атеросклероз, діабет і т.д.) підвищений також в таких клітинах, які легко доступні для вимірювань, як, наприклад, в еритроцитах, тромбоцитах або лейкоцитах. Сполуки, що використовуються згідно з винаходом, придатні тому як чудові і прості нау-

кові засоби, наприклад, при їх застосуванні як діагностичні засоби для визначення і розпізнавання певних форм гіпертонії, однак, також атеросклерозу, діабету і діабетичних пізніх ускладнень, проліферативних захворювань і т.д.

Далі, інгібітори ННЗ є придатні для лікування захворювань, що викликаються бактеріями, а також найпростішими (у людини і тварини). У випадку викликаних найпростішими захворювань особливо треба назвати малярійні захворювання людини і курячий кокцидіоз.

Крім того, сполуки придатні як засоби для боротьби з сисними паразитами в медицині людини і тварини, а також при захисті рослин. При цьому в медицині і ветеринарії переважним є застосування як засоби проти кровосисних паразитів.

Сполуки формули (I), поряд зі своїми високими показниками відносно інгібування ННЗ, своїми фармакологічними властивостями і відсутністю небажаних біологічних дій, також відрізняються сприятливими фармакокінетичними властивостями, які дозволяють особливо сприятливо здійснювати їх застосування як лікарських засобів.

Таким чином, винахід відноситься до лікарського засобу для застосування в медицині людини, ветеринарії або для фітотоксичного застосування, що містить ефективну кількість сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятних солей індивідуально або в комбінації з іншими фармакологічними біологічно активними речовинами або лікарськими засобами.

Лікарські засоби, що містять сполуки формули (I), можна вводити, наприклад, перорально, парентерально, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ректально, назально, шляхом інгаляції, підшкірно або шляхом придатної черезшкірної форми введення, причому переважне введення залежить від відповідної картини захворювання. Сполуки формули (I) при цьому можна застосовувати індивідуально або разом з галеновими допоміжними речовинами, а саме як у ветеринарії, так і в медицині людини і при захисті рослин.

Які допоміжні речовини придатні для бажаної готової лікарської форми, фахівцеві відомо на основі його спеціального знання. Нарівні з розчинниками, гелеутворювачами, основами супозиторіїв, допоміжними речовинами для таблеток і іншими носіями біологічно активних речовин можна застосовувати, наприклад, антиоксиданти, диспергатори, емульгатори, антиспінювачі, поліпшувачі смаку речовини, консерванти, сприяючі розчиненню речовини або барвники.

Для пероральної форми введення активні сполуки змішують з придатними для цієї мети домішками, такими як носії, стабілізатори або інертні розріджувачі, і звичайними способами доводять до придатних форм введення, таких як таблетки, драже, роз'ємні капсули, водні, спиртові або масляні розчини. Як інертні носії можна використати, наприклад, гуміарабік, магнезію, карбонат магнію,

фосфат калію, молочний цукор, глюкозу або крохмаль, особливо кукурудзяний крохмаль. При цьому приготування здійснюють як у вигляді сухого грануляту, так і у вигляді мокрого грануляту. Як масляні носії або як розчинники використовують, наприклад, рослинні олії або тваринні масла, такі як соняшникова олія або рибацький жир.

Для підшкірного, черезшкірного або внутрішньовенного введення з активних сполук, що використовуються, в бажаному випадку, разом із звичайними для цієї мети речовинами, такими як сприяючі розчиненню речовини, емульгатори або інші допоміжні речовини, приготування розчин, суспензію або емульсію. Як розчинники придатні, наприклад, вода, фізіологічний розчин хлориду натрію або спирти, наприклад, етанол, пропанол, гліцерин, нарівні з ними також розчини цукрів, такі як розчини глюкози і маніту, або також суміш з вказаних різних розчинників.

Як фармацевтична композиція для введення в формі аерозолів або спреїв придатні, наприклад, розчини, суспензії або емульсії біологічно активної речовини формули (I) в фармацевтично безпечному розчиннику, такому як, особливо, етанол або вода, або суміші таких розчинників. За необхідності композиція також може містити ще інші фармацевтичні допоміжні речовини, такі як поверхнево-активні речовини, емульгатори і стабілізатори, а також пропелент. Такий препарат містить біологічно активну речовину звичайно в концентрації від приблизно 0,1%мас. до 10%мас., особливо від приблизно 0,3%мас. до 3%мас.

Дозування біологічно активної речовини формули (I), що вводиться, і частота введення залежать від сили і тривалості дії сполук, що використовуються; крім того, від роду і інтенсивності захворювання, що лікується, а також від статі, віку, ваги і індивідуальної чутливості ссавця, що піддається лікуванню.

У середньому добова доза сполуки формули (I) у випадку пацієнта вагою приблизно 75кг становить, щонайменше 0,001мг/кг, переважно 0,1мг/кг, аж до найбільше 30мг/кг, переважно 1мг/кг ваги тіла. У гострих ситуаціях, наприклад, безпосередньо після перенесення станів зупинки дихання у високогір'ї, можуть також вимагатися ще більш високі дози. Особливо при внутрішньовенному введенні, наприклад, у випадку пацієнта з інфарктом у відділенні інтенсивної терапії, можуть вимагатися аж до 200мг/кг на добу. Добову дозу можна розділяти на одну або декілька, наприклад, аж до 4 разових доз.

Якщо мова йде про енантімерні сполуки, то вказується конфігурація і/або знак оптичного обертання. Якщо ці дані відсутні, то мова йде про рацемати або оптично неактивні сполуки.

Вказані нижче часи втримання (R_t) відносяться до вимірювань шляхом мас-спектрометрії з рідиною хроматографією (LCMS) з наступними параметрами:

Аналітичні методи:

А

нерухома фаза: Merck Purospher, 3 мікрони, 2x55мм
 рухома фаза: 95% H₂O (0,1% HCOOH) 95% ацетонітрил (0,1% HCOOH); 5хв. → 95% ацетонітрил (0,1% HCOOH); 2хв. → 95% H₂O (0,1% HCOOH); 1хв.; 0,45мл/хв.

В

нерухома фаза: YMC J' sphere H80, приблизно 4 мікрони, 2,1x33мм
 рухома фаза: 95% H₂O (0,1% HCOOH) 95% ацетонітрил (0,08% HCOOH); 2,5хв. → 95% ацетонітрил (0,08% HCOOH); 0,5хв. → 95% H₂O (0,1% HCOOH); 0,5мін; 1,3мл/хв.

С

нерухома фаза: YMC J' sphere H80, 4 мікрони, 2,1x20мм
 рухома фаза: 90% H₂O (0,05% ТФОК) 95% ацетонітрил; 1,9хв.; → 95% ацетонітрил; 0,5хв.; 1мл/хв.

D

нерухома фаза: Merck Purospher, 3 мікрони, 2x55мм
 рухома фаза: 95% H₂O (0,1% HCOOH) 95% ацетонітрил (0,1% HCOOH); 3,4хв. → 95% ацетонітрил (0,1% HCOOH); 1хв. → 95% H₂O (0,1% HCOOH); 0,2мін; 0,75мл/хв.

Е

нерухома фаза: Merck Purospher, 3 мікрони, 2x55мм
 рухома фаза: 95% H₂O (0,05% CF₃COOH) → 95% ацетонітрил (0,05% CF₃COOH); 3,4хв. → 95% ацетонітрил (0,05% CF₃COOH); 1хв.; 0,75мл/хв.

F

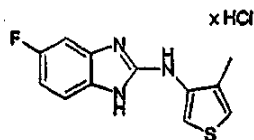
нерухома фаза: YMC J' sphere H80, 4 мікрони, 2,1x20мм
 рухома фаза: 96% H₂O (0,05% CF₃COOH) → 95% ацетонітрил; 2хв.; >95% ацетонітрил; 0,4хв.; 1мл/хв.

Препаративну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) здійснюють в наступних умовах:

Нерухома фаза: Merck Purospher RP18 (10мкМ) 250x25мм
 рухома фаза: 90% H₂O (0,05% ТФОК) 90% ацетонітрил; 40хв.; 25мл/хв.

Приклад 1

3Н-(5-Фтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид



а) 4-Метил-3-тієнілізотіоціанат

4-Метил-3-тієнілізотіоціанат отримують шляхом взаємодії еквімолярних кількостей 3-аміно-4-метилтіофену і N,N'-тіокарбонілдіімідазолу в безводному тетрагідрофурані (ТГФ) шляхом перемішування реакційної суміші протягом 5 годин при кімнатній температурі і подальшого витримання протягом ночі при кімнатній температурі. Виділення 4-метил-3-тієнілізотіоціанату здійснюють шляхом відгонки розчинника при зниженому тиску в ротаційному випарнику, розчинення залишку в етилацетаті і багаторазової промивки органічної фази водою. Після висушування органічної фази над сульфатом натрію органічний розчинник відганяють в ротаційному випарнику при зниженому тиску і отримують 4-метил-3-тієнілізотіоціанат у вигляді маслянистого залишку коричневого кольору. Подальше застосування 4-метил-3-тієнілізотіоціанату можна здійснювати без подальшого очищення.

б) N-(2-Аміно-5-фторфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

До розчину 0,02моль 4-метил-3-тієнілізотіоціанату в 60мл безводного тетрагідрофурану додають 0,02моль 4-фтор-1,2-діамінобензолу. Після перемішування реакційної

суміші протягом 2 годин при кімнатній температурі і витримання протягом ночі розчинник відганяють в ротаційному випарнику при зниженому тиску і маслянистий залишок очищають на колонці з силікагелем за допомогою суміші з рівних частин толуолу і етилацетату.

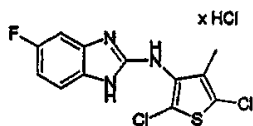
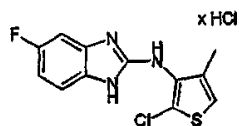
Забарвлена в коричневий колір кристалічна тверда речовина: т.пл.: 180°C.

с) 3М-(5-Фтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид

1,5г (0,0053моль) N-(2-аміно-5-фторфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини в 50мл безводного етанолу змішують з багаторазовою молярною кількістю (приблизно 1,5-4моль) метилйодиду і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 5 годин. Після витримання протягом ночі при кімнатній температурі етанол відганяють в ротаційному випарнику при зниженому тиску, залишок змішують з водою і за допомогою насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію встановлюють значення рН від 8 до 9. Екстрагують багато разів етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію, розчинник відганяють при зниженому тиску в ротаційному випарнику і залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші розчинників з рівними об'ємними частками етилацетату і толуолу (нижче позначають як "суміш 2") як елюючий засіб. Отриманий після відгонки органічного розчинника маслянистий продукт розчиняють в етилацетаті, сильно підкисляють за допомогою насиченого розчину хлороводню в безводному діетиловому ефірі і осад, що викристалізовується після тривалого витримання, відфільтровують. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 192°C±2°C.

Приклад 2

2-Хлор-3N-(5-фтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид і 2,5-дихлор-3N-(5-фтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид



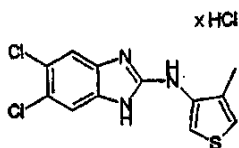
До розчину з 0,5г (0,0018моль) 3N-(5-фтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлориду в 25мл крижаної оцтової кислоти додають по краплях розчин з 0,24г (0,0018моль) N-хлорсукциніміду в 15мл крижаної оцтової кислоти, реакційну суміш перемішують протягом приблизно 2-3 годин при кімнатній температурі і розчинник відганяють при зниженому тиску в ротаційному випарнику. Після змішання залишку з водою підлюговують за допомогою 2н розчину NaOH, екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію і розчинник відганяють в ротаційному випарнику при зниженому тиску. Таким чином отриманий маслянистий залишок розділяють на колонці шляхом хроматографії середнього тиску і за допомогою суміші розчинників з 20 частин етилацетату, 10 частин н-гептану і 3 частин крижаної оцтової кислоти (нижче позначають як "суміш 17") як елююючий засіб, і після обробки за допомогою розчину газоподібного хлороводню в діетиловому ефірі отримують:

2-хлор-3N-(5-фтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид з фракції 1 і 2: безбарвний аж до злегка забарвленого в жовтий колір кристалічний продукт; т.пл.: 200-202°C;

2,5-дихлор-3N-(5-фтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид з фракції 3: безбарвний аж до злегка забарвленого в жовтий колір кристалічний продукт; т.пл.: 286-288°C.

Приклад 3

3N-(5,6-Дихлор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид



а) N-(2-Аміно-4,5-дихлорфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

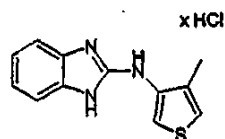
Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1b) реакції з 4-метил-3-тієнілізотіоціанату і 4,5-дихлор-1,2-діамінобензолу. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 310-320°C.

б) 3N-(5,6-Дихлор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1c) методиці з N-(2-аміно-4,5-дихлорфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини і метилйодиду. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 290-294°C.

Приклад 4

3N-(2-Бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид



а) N-(2-Амінофеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

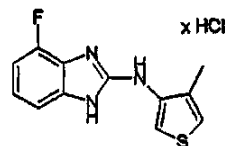
Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1b) реакції з 4-метил-3-тієнілізотіоціанату і 1,2-діамінобензолу. Кристалічна тверда речовина з (1) т.пл.: 177-182°C, після знову здійсненої кристалізації з (2) т.пл.: 285-290°C.

б) 3N-(2-Бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1c) методиці з N-(2-амінофеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини і метилйодиду. Кристалічна тверда речовина після перекристалізації з суміші етилацетат/етанол/т.пл.: 194-200°C.

Приклад 5

3N-(4-Фтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид



а) 3-Фтор-1,2-діамінобензол

Отримують у вигляді маслянистого аморфного продукту шляхом гідрування 3-фтор-2-нітрофенілгідазину (отримують шляхом реакції 2,6-дифторнітробензолу з гідазингідратом) за допомогою водню і каталізатора 10%-і паладій-на вугіллі в метанолі при кімнатній температурі і нормальному тиску.

б) N-(2-Аміно-3-фторфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

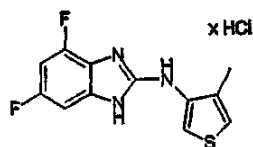
Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1b) реакції з 4-метил-3-тієнілізотіоціанату і 3-фтор-1,2-діамінобензолу. Кристалічна тверда речовина; температура розкладання >240°C.

с) 3N-(4-Фтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніл амінігдрохлорид

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1c) методиці з N-(2-аміно-3-фторфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини і метилйодиду. Аморфний осад речовина; т.пл.: 220-230°C.

Приклад 6

3N-(4,6-Дифтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніл амінігдрохлорид



а) N-(2-Аміно-3,5-дифторфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1b) реакції з 4-метил-3-тієнілізотіоціаната і 3,5-

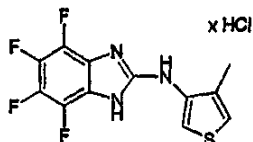
дифтор-1,2-діамінобензолу. Кристалічна тверда речовина з (1) т.пл.: 178-182°C, після знову здійсненої кристалізації з (2) т.пл.: 299-301°C.

б) 3N-(4,6-Дифтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1с) методиці з N-(2-аміно-3,5-дифторфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини і метилйодиду. Аморфний осад, який кристалізується з етилацетату. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 232-234°C.

Приклад 7

3N-(3,4,5,6-Тетрафтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид



а) N-(2-Аміно-3,4,5,6-тетрафторфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

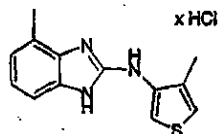
Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1б) реакції з 4-метил-3-тієнілізотіоціанату і 3,4,5,6-тетрафтор-1,2-діамінобензолу. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 286-290°C.

б) 3N-(3,4,5,6-Тетрафтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1с) методиці з N-(2-аміно-3,4,5,6-тетрафторфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини і метилйодиду. Аморфний осад, який кристалізується з етилацетату. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 225-228°C.

Приклад 8

3N-(4-Метил-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид



а) N-(2-Аміно-3-метилфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

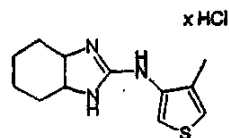
Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1б) реакції з 4-метил-3-тієнілізотіоціанату і 3-метил-1,2-діамінобензолу. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 184-186°C.

б) 3N-(4-Метил-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1с) методиці з N-(2-аміно-3-метилфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини і метилйодиду. Аморфний осад, який кристалізується з ацетону. Кристалічна тверда речовина; температура розкладання: 320°C.

Приклад 9

транс-3N-(3а,4,5,6,7,7а-Гексагідро-1Н-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид (рацемат)



а) транс-N-(2-Аміноциклогексил)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина (рацемат)

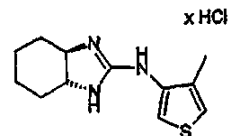
Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1б) реакції з 4-метил-3-тієнілізотіоціанату і рацемічного транс-1,2-діаміноциклогексану. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 205-210°C.

б) транс-3N-(3а,4,5,6,7,7а-Гексагідро-1Н-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид (рацемат)

0,6г рацемічної транс-N-(2-аміноциклогексил)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини суспендують в 60мл толуолу і розчиняють шляхом нагрівання до температури 90°C. Залишають охолоджуватися до температури 70°C, додають по краплях розчин 0,376г дициклогексилкарбодіїміду в 5мл безводного толуолу, перемішують загалом протягом приблизно 10 годин при температурі 70°C і протягом 2-3 днів при кімнатній температурі. Кристалічний осад відфільтровують, розчинник видаляють в ротаційному випарнику при зниженому тиску і таким чином отриманий маслянистий залишок розчиняють в невеликій кількості етилацетату. Після додавання безводного розчину хлороводню в діетиловому ефірі утворюється в'язкий осад, який після додавання невеликої кількості етанолу кристалізується. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 261-264°C.

Приклад 10

Транс-R,R-3N-(3а,4,5,6,7,7а-Гексагідро-1Н-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид



а) Транс-R,R-N-(2-Аміноциклогексил)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1б) реакції з 4-метил-3-тієнілізотіоціанату і транс-R,R-1,2-діаміноциклогексану шляхом розділення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю розчинників, що складається з 10 частин етилацетату, 5 частин n-гептану, 5 частин дихлорметану, 5 частин метанолу і 1 частини 26%-го водного розчину аміаку (надалі позначають як "суміш 4") у вигляді аморфного маслянистого продукту поряд з більш високомолекулярним кристалічним продуктом з т.пл. 94-100°C. Аморфний продукт піддають подальшому перетворенню без подальшого очищення.

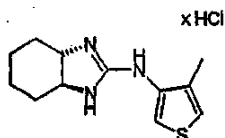
б) транс-R,R-3N-(3а,4,5,6,7,7а-Гексагідро-1Н-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1с) методиці шляхом введення у взаємодію R,R-N-(2-аміноциклогексил)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини і метилйодиду в безводному метанолі як розчиннику і реакційному середовищі. Аморфний осад, який піддають хроматографії на силікагелі за до-

помогою суміші 4 як елюючого засобу і кристалізують з ацетону. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 235-238°C.

Приклад 11

транс-S,S-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид



а) транс-S,S-3N-(2-Аміноциклогексил)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

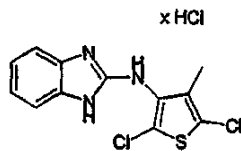
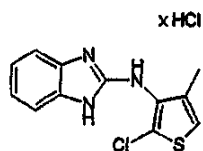
Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1b) реакції з 4-метил-3-тієнілізотіоціанату і транс-S,S-1,2-діаміноциклогексану шляхом розділення за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при використанні суміші 4 як елюючого засобу у вигляді аморфного маслянистого продукту поряд з більш високомолекулярним продуктом з т.пл. 94-102°C. Аморфний продукт піддають подальшому перетворенню без подальшого очищення.

б) транс-S,S-3N-(3a,4,5,6,7,7a-Гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1c) методиці шляхом введення у взаємодію S,S-N-(2-аміноциклогексил)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини і метилйодиду в безводному етанолі як розчиннику і реакційному середовищі. Аморфний осад, який піддають хроматографії на силікагелі за допомогою суміші 4 як елюючого засобу і кристалізують з ацетону. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 225-230°C.

Приклад 12

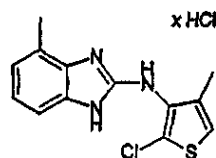
2-Хлор-3N-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид і 2,5-дихлор-3N-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид



Отримують аналогічно вказаній в прикладі 2 методиці з 3N-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлориду і N-хлорсукцинїміду в крижаній оцтовій кислоті. Колонкова хроматографія на силікагелі за допомогою суміші 17 як елюючого засобу приводить до відділення 2,5-дихлор-3N-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлориду (безбарвна кристалічна сполука; т.пл.: 291°C) від 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлориду (безбарвна кристалічна сполука; т.пл.: 257-259°C).

Приклад 13

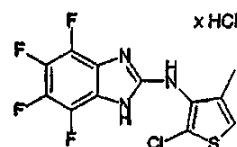
2-Хлор-3N-(4-метил-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид



Отримують аналогічно вказаній в прикладі 2 методиці з 3N-(4-метил-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлориду і N-хлорсукцинїміду в крижаній оцтовій кислоті. Після колонкової хроматографії на силікагелі при використанні суміші 17 як елюючого засобу отримують 2-хлор-3N-(4-метил-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид у вигляді безбарвного аж до забарвленого в слабо-жовтуватий колір кристалічного продукту, т.пл.: 255-259°C.

Приклад 14

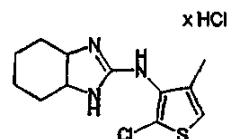
2-Хлор-3N-(4,5,6,7-тетрафтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид



Отримують аналогічно вказаній в прикладі 2 методиці з 3N-(4,5,6,7-тетрафтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлориду і N-хлорсукцинїміду в крижаній оцтовій кислоті. Кристалічний продукт; т.пл.: 233-235°C.

Приклад 15

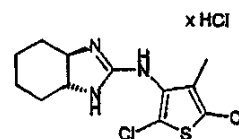
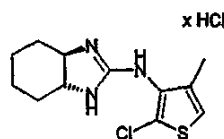
транс-2-Хлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид (рацемат)



Отримують аналогічно вказаній в прикладі 2 методиці з 3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлориду (рацемат) і N-хлорсукцинїміду в крижаній оцтовій кислоті. Кристалічний продукт; т.пл.: 258-260°C.

Приклад 16

Транс-R,R-2-Хлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид і транс-R,R-2,5-дихлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид



Отримують аналогічно вказаній в прикладі 2 методиці з Транс-R,R-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлориду і N-хлорсукцинїміду в крижаній оцтовій кислоті після хроматографічного

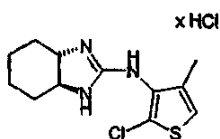
розділення обох кристалічних продуктів в нижченаведеній послідовності:

а) Транс-*R,R*-2,5-дихлор-3*N*-(3*a*,4,5,6,7,7*a*-гексагідро-1*H*-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлорид; розкладання при спіненні, починаючи з температури 80°C;

б) транс-*R,R*-2-хлор-3*N*-(3*a*,4,5,6,7,7*a*-гексагідро-1*H*-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлорид; кристалічний продукт; т.пл.: 260-262°C.

Приклад 17

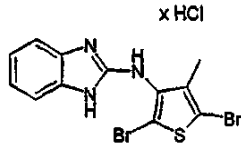
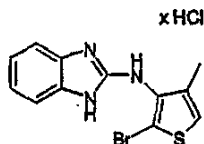
транс-*S,S*-2-Хлор-3*N*-(3*a*,4,5,6,7,7*a*-гексагідро-1*H*-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлорид



Отримують аналогічно вказаній в прикладі 2 методиці з Транс-*S,S*-3-*N*-(3*a*,4,5,6,7,7*a*-гексагідро-1*H*-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлориду і *N*-хлорсукциніміду в крижаній оцтовій кислоті після хроматографічного розділення. Безбарвний кристалічний продукт; т.пл.: 258-260°C.

Приклад 18

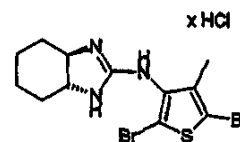
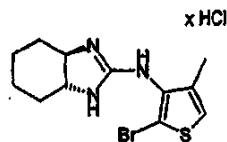
2-Бром-3*N*-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлорид і 2,5-дибром-3*N*-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлорид



Отримують аналогічно вказаній в прикладі 2 методиці з 3*N*-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлориду і *N*-бромсукциніміду (замість *N*-хлорсукциніміду) в крижаній оцтовій кислоті. Після колонкової хроматографії на силікагелі при використанні суміші з 5 частин дихлорметану, 3 частин *n*-гептану, 1 частини крижаної оцтової кислоти і 1 частини етанолу (в подальшому позначають як "суміш 1") як елюючий засіб і обробка розчином газоподібного хлороводню в діетиловому ефірі отримують, шляхом фракційної кристалізації з етилацетату, 2-бром-3*N*-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлорид, кристалічний продукт з т.пл.: 228-231°C, і 2,5-дибром-3*N*-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлорид, кристалічний продукт з т.пл. 208-210°C.

Приклад 19

транс-*R,R*-2-бром-3*N*-(3*a*,4,5,6,7,7*a*-гексагідро-1*H*-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлорид і транс-*R,R*-2,5-дибром-3*N*-(3*a*,4,5,6,7,7*a*-гексагідро-1*H*-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлорид



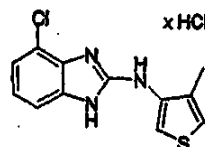
Отримують аналогічно вказаній в прикладі 18 методиці з транс-*R,R*-3*N*-(3*a*,4,5,6,7,7*a*-гексагідро-1*H*-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлориду і *N*-бромсукциніміду в крижаній оцтовій кислоті. Після колонкової хроматографії на силікагелі при використанні суміші 1 як елюючого засобу і обробки розчином газоподібного хлороводню в діетиловому ефірі, після фракційної кристалізації з етилацетату, отримують:

транс-*R,R*-2-бром-3*N*-(3*a*,4,5,6,7,7*a*-гексагідро-1*H*-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлорид; кристалічний продукт; т.пл.: 215-218°C; і

транс-*R,R*-2,5-дибром-3*N*-(3*a*,4,5,6,7,7*a*-гексагідро-1*H*-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлорид; кристалічний продукт; т.пл.: 218-220°C.

Приклад 20

3*N*-(4-Хлор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид



а) *N*-(2-Аміно-3-хлорфеніл)-*N'*-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

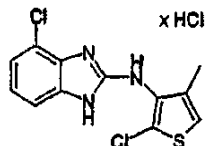
Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1б) реакції з 4-метил-3-тієнілізотіоціанату і 3-хлор-1,2-діамінобензолу (отримують шляхом каталітичного гідрювання 3-хлор-2-нітроаніліну за допомогою платини на активному вугіллі при нормальному тиску і при кімнатній температурі). Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 298-305°C.

б) 3*N*-(4-Хлор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1с) методиці з *N*-(2-аміно-3-хлорфеніл)-*N'*-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини і метилйодиду. Аморфний осад, який кристалізують з етилацетату. Кристалічна тверда речовина; температура розкладання: 240-245°C.

Приклад 21

2-Хлор-3*N*-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид

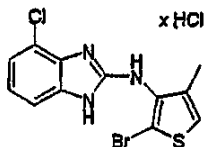


Отримують аналогічно вказаній в прикладі 2 методиці з 3*N*-(4-хлор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігідрохлориду і *N*-хлорсукциніміду в крижаній оцтовій кислоті. Після колонкової хроматографії на силікагелі при використанні суміші з 10

частин дихлорметану і 1 частини метанолу як елюючого засобу отримують 2-хлор-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид у вигляді безбарвної аж до забарвленої в слабо-жовтуватий колір твердої речовини після кристалізації з етилацетату; т.пл.: 270-272°C.

Приклад 22

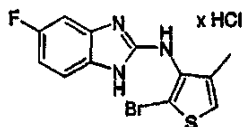
2-Бром-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид



Отримують аналогічно вказаній в прикладі 2 методиці з 3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлориду і N-бромсукциніміду (замість N-хлорсукциніміду) в крижаній оцтовій кислоті. Після колонкової хроматографії на силікагелі при використанні суміші з 20 частин етилацетату, 10 частин n-гептану і 3 частин крижаної оцтової кислоти як елюючого засобу і обробки розчином газоподібного хлороводню в діетиловому ефірі, шляхом фракційної кристалізації з етилацетату в присутності насиченого хлороводнем діетилового ефіру, отримують 2-бром-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид. Кристалічний продукт з т.пл. 278-280°C.

Приклад 23

(2-Бром-4-метилтіофен-3-іл)-(5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)амінгідрохлорид

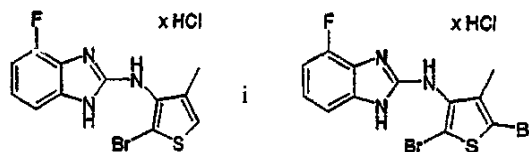


300мг (5-Фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-(4-метилтіофен-3-іл)аміну (приклад 1) розчиняють в 50мл крижаної оцтової кислоти. При кімнатній температурі і при інтенсивному перемішуванні повільно додають по краплях розчин 207мг N-бромсукциніміду в 10мл крижаної оцтової кислоти. По закінченні додавання ще додатково перемішують протягом 10 хвилин, потім крижану оцтову кислоту відганяють у вакуумі, залишок розчиняють в етилацетаті і промивають насиченим розчином карбонату калію. Після висушування над сульфатом магнію відфільтровують і концентрують. Залишок очищають препаративною хроматографією, фракції, що містять продукт, об'єднують, видаляють ацетонітрил, підлюговують і екстрагують три рази етилацетатом. Органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Після видалення розчинника залишок змішують з водою і 2н соляною кислотою і піддають сушінню виморожуванням. Отримують 245мг цільового продукту. LCMS, Rt (B): 0.95хв.; мас-спектрометрія (МС) (іонізація електронним розпиленням з утворенням позитивних іонів (ES^+ , $M+H^+$): 326,09.

Приклад 24

2-Бром-3N-(4-фтор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид і 2,5-дибром-3N-(4-фтор-

2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид



До роздану з 0,214г 3N-(4-фтор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлориду в 6мл крижаної оцтової кислоти додають розчин 0,161г N-бромсукциніміду в 6мл крижаної оцтової кислоти і суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Після відгонки розчинника залишок змішують з водою, підлюговують за допомогою 2н розчину NaOH і екстрагують етилацетатом. Органічні фази сушать, розчинник відганяють і залишок розділяють колонковою хроматографією на силікагелі при використанні суміші з 20 частин етилацетату, 10 частин n-гептану і 3 частин крижаної оцтової кислоти. Гідрохлориди обох сполук отримують шляхом відгонки розчинників з фракціонованих розчинів, розчинення в етилацетаті і осадження шляхом додавання насиченого хлороводнем діетилового ефіру. При цьому кристалізацію прискорюють за рахунок здійснюваного нагрівання.

Приклад 24a:

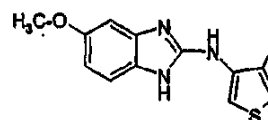
2-бром-3N-(4-фтор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид: безбарвні кристали; т.пл.: 212°C (розкладання).

Приклад 24b:

2,5-дибром-3N-(4-фтор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид: безбарвні кристали; т.пл.: 242-244°C (розкладання).

Приклад 25

3N-(5-Метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофен



а) N-(2-Аміно-4-метоксифеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

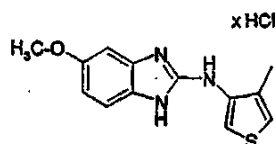
Суміш з 5,89г 4-метилтіофен-3-ізоціанату і 5г 4-метокси-1,2-діамінобензолу в 60мл безводного тетрагідрофурану перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі і розчинник відганяють. Залишок змішують з водою, екстрагують етилацетатом, розчин темного кольору обробляють активним вугіллям і знов випаровують органічний розчинник. Залишок багато разів обробляють діізопропіловим ефіром злегка при нагріванні і відфільтровують тверду речовину. Забарвлена в коричневий колір кристалічна тверда речовина; т.пл.: 143-146°C.

б) Суміш з 2,83г N-(2-аміно-4-метоксифеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини, 8,5г метилйодиду і 100мл безводного етанолу кип'ятять із зворотним холодильником протягом 5 годин, потім розчинник відганяють і залишок змішують з водою. Підлюговують за допомогою 2н розчину гідроксиду натрію,

екстрагують етилацетатом, органічну фазу обробляють водою і потім активним вугіллем і очищають колонковою хроматографією на силікагелі при використанні елююючої суміші з 20 частин етилацетату, 10 частин н-гептану і 3 частин крижаної оцтової кислоти. Отримують 3N-(5-метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофен у вигляді аморфного продукту.

Приклад 26

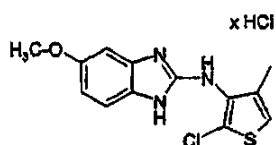
3N-(5-Метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид



Отримують шляхом осадження з розчину 0,2г 3N-(5-метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофену (приклад 25) в 10мл етилацетату за допомогою насиченого розчину газоподібного хлороводню в діетиловому ефірі у вигляді кристалічного осаду; т.пл.: 222-225°C.

Приклад 27

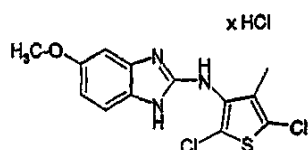
2-Хлор-3N-(5-метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид



Суміш з 0,519г 3N-(5-метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлориду, 0,046г N-хлорсукциніміду і 10-15мл крижаної оцтової кислоти нагрівають при температурі 45°C протягом приблизно 2-2,5 годин. Потім відганяють крижану оцтову кислоту, до залишку додають воду і за допомогою 2н розчину NaOH встановлюють значення pH на рівні 9-10. Екстрагують етилацетатом, розчинник випаровують і залишок хроматографують на силікагелі при використанні колонки середнього тиску за допомогою суміші з 20 частин етилацетату, 10 частин н-гептану і 3 частин крижаної оцтової кислоти. Отриману після відгонки розчинника основу в етилацетаті за допомогою насиченого розчину хлороводню в діетиловому ефірі перетворюють в гідрохлорид і кристалізують з етилацетату. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 182-186°C.

Приклад 28

2,5-Дихлор-3N-(5-метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид

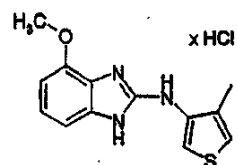


При аналогічній обробці реакційної суміші з 3N-(5-метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлориду, N-хлорсукциніміду і

крижаної оцтової кислоти протягом приблизно 2-2,5 годин при температурі 55°C отримують 2,5-дихлор-3N-(5-метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофен. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 278-282°C.

Приклад 29

3N-(4-Метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид



а) 3-Метокси-1,2-діамінобензол

Отримують у вигляді коричневої олії шляхом гідрування 2-метокси-6-нітроаніліну за допомогою газоподібного водню і нікелю Ренея як каталізатора при кімнатній температурі і тиску 3бар. Продукт без подальшого очищення перетворюють в тіосечовину.

б) N-(2-Аміно-3-метоксифеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

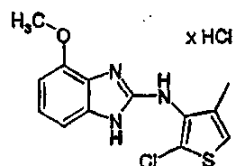
Отримують аналогічно описаній в прикладі 25а) методиці з 3-метокси-1,2-діамінобензолу, 4-метил-3-тієнілізотіоціанату в безводному тетрагідрофурані і шляхом подальшої хроматографії середнього тиску на силікагелі за допомогою суміші з 1 частини толуолу і 1 частини етилацетату. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 148-153°C. Затвердження розплаву і найближчої т.пл. при 260°C.

с) 3N-(4-Метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид

Отримують аналогічно описаній в прикладах 25 і 26 методиці з N-(2-аміно-3-метоксифеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини шляхом нагрівання з метилйодидом в тетрагідрофурані, аналогічної обробки і обробки бензімідазолу за допомогою HCl в діетиловому ефірі. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 230-235°C.

Приклад 30

2-Хлор-3N-(4-метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид

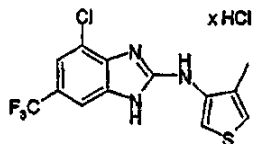


Суміш з 0,1г 3N-(4-метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлориду, 0,046г N-хлорсукциніміду і 10-15мл крижаної оцтової кислоти нагрівають при температурі 40°C протягом приблизно 2-2,5 годин. Потім відганяють крижану оцтову кислоту, до залишку додають воду і за допомогою 2н розчину NaOH встановлюють значення pH на рівні 9-10. Екстрагують етилацетатом, розчинник випаровують і залишок хроматографують на силікагелі при використанні колонки середнього тиску за допомогою суміші з 20 частин етилацетату, 10 частин н-гептану і 3 частин кри-

жаної оцтової кислоти. Таким чином отриману основу в етилацетаті за допомогою насиченого розчину хлороводню в діетиловому ефірі перетворюють в гідрохлорид. Безбарвна аж до забарвленої в ясно-жовтий колір кристалічна тверда речовина; т.пл.: 248-250°C.

Приклад 31

3N-(4-Хлор-6-трифторметил-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид



а) N-(2-Аміно-3-хлор-5-трифторметилфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

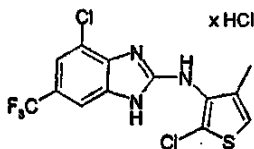
Отримують аналогічно описаній в прикладі 25а) методиці шляхом реакції 3-хлор-5-трифторметил-1,2-діамінобензолу і 4-метил-3-тієнілізотіоціанату в безводному тетрагідрофурані протягом 3 днів при кімнатній температурі. Після відгонки розчинника і додання до залишку води екстрагують етилацетатом, знов відганяють розчинник і аморфний залишок кристалізують з діізопропілового ефіру; т.пл.: >310°C.

б) 3N-(4-Хлор-6-трифторметил-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид

Отримують аналогічно описаним в прикладах 25 і 26 методикам з N-(2-аміно-3-хлор-5-трифторметилфеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини шляхом кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 5 годин з метилйодидом в тетрагідрофурані, аналогічної обробки і очищення колонковою хроматографією середнього тиску на силікагелі за допомогою суміші з рівних об'ємних частин етилацетату і толуолу. Після випаровування розчинника залишок розчиняють в етилацетаті і шляхом додання насиченого розчину хлороводню в діетиловому ефірі отримують 3N-(4-хлор-6-трифторметил-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид у вигляді кристалічного осаду; тверда речовина; т.пл.: 210-213°C.

Приклад 32

2-Хлор-3N-(4-хлор-6-трифторметил-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид

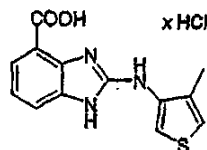


Суміш з 0,34г 3N-(4-метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлориду, 0,151г N-хлорсукциніміду і 20мл крижаної оцтової кислоти витримують протягом 0,5 години при кімнатній температурі і нагрівають протягом години при температурі 60°C. Потім відганяють крижану оцтову кислоту, до залишку додають воду і за допомогою 2н розчину NaOH встановлюють значення

рН на рівні 9-10. Екстрагують етилацетатом, розчинник випаровують і залишок хроматографують на силікагелі при використанні колонки середнього тиску за допомогою суміші з рівних частин толуолу і етилацетату. Таким чином отриману після відгонки розчинника основу в етилацетаті за допомогою насиченого розчину хлороводню в діетиловому ефірі перетворюють в гідрохлорид. Безбарвна аж до забарвленої в ясно-жовтий колір кристалічна тверда речовина; т.пл.: 247-250°C.

Приклад 33

3N-(4-Карбокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид



а)-N-(2-Аміно-3-карбоксифеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовина

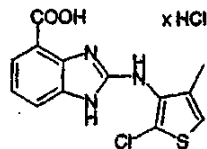
Отримують аналогічно описаній в прикладі 25а) методиці з 3-карбокси-1,2-діамінобензолу, 4-метил-3-тієнілізотіоціанату в безводному тетрагідрофурані і шляхом подальшої хроматографії середнього тиску на силікагелі за допомогою суміші з 12 частин дихлорметану і 1 частини метанолу. Аморфний продукт.

б) 3N-(4-Карбокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид

Отримують шляхом кип'ятіння із зворотним холодильником розчину з 1,12г N-(2-аміно-3-карбоксифеніл)-N'-(4-метил-3-тієніл)тіосечовини і 3,1г метилйодиду в 60мл етанолу. Розчинник випаровують, залишок змішують з водою, за допомогою 2н соляної кислоти встановлюють значення рН на рівні 5 і осад відфільтровують. Кристалічна тверда речовина; температура розкладання: 265-285°C.

Приклад 34

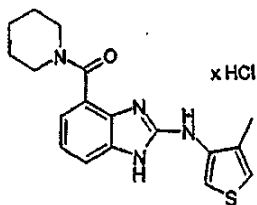
2-Хлор-3N-(4-карбокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид



Отримують аналогічно описаній в прикладі 32 методиці з 0,2г 3N-(4-карбокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлориду і 0,103г N-хлорсукциніміду в 20-25мл крижаної оцтової кислоти і осадження відповідного гідрохлориду в етилацетаті за допомогою насиченої HCl діетилового ефіру і подальшої кристалізації з діізопропілового ефіру і етилацетату. Температура розкладання: 170°C.

Приклад 35

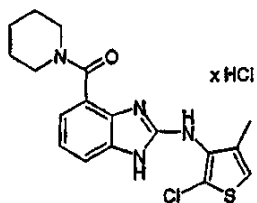
3N-[4-(1-Піперидинокарбоніл)-2-бензімідазоліламіно]-4-метилтіофенгідрохлорид



До суміші з 0,330г 3N-(4-карбокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлориду, 30мл безводного тетрагідрофурану і 5мл безводного диметилацетаміду додають 0,215г N,N'-карбонілдіімідазолу. Перемішують протягом приблизно 4 годин при кімнатній температурі, причому закінчується виділення діоксиду вуглецю, і після цього змішують з 0,411г піперидину. Розчин перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі і після подальшого втримання протягом ночі розчинник відганяють при зниженому тиску. Залишок перемішують з водою, тверду речовину відфільтровують, розчиняють її в етилацетаті, видаляють нерозчинну частину шляхом відфільтровування і розчинник відганяють при зниженому тиску. Пінистий аморфний продукт.

Приклад 36

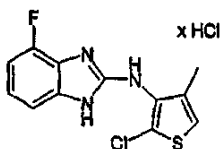
2-Хлор-4-метил-3N-[4-(1-піперидинокарбоніл)-2-бензімідазоліламіно]тіофенгідрохлорид



Суміш з 0,2г 3N-[4-(1-піперидинокарбоніл)-2-бензімідазоліламіно]-4-метилтіофенгідрохлориду і 0,086г N-хлорсукцинімиду приблизно в 20мл крижаної оцтової кислоти перемішують протягом 1,5 годин при кімнатній температурі і протягом приблизно 30 хвилин при температурі 35°C, розчинник відганяють і залишок після додання води підлугуюють за допомогою 2н розчину NaOH. Після екстракції етилацетатом розчинник випаровують і залишок очищують хроматографією середнього тиску на колонці з силікагелем за допомогою суміші з 20 частин етилацетату, 10 частин n-гептану і 3 частин крижаної оцтової кислоти. Розчинник відганяють, залишок розчиняють в етилацетаті і підкисляють за допомогою насиченого хлороводнем діетилового ефіру. Аморфний залишок кристалізують з суміші етилацетату з невеликою кількістю ацетону і невеликою кількістю етанолу. Аморфна тверда речовина; температура розкладання, починаючи з 100°C.

Приклад 37

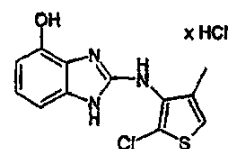
2-Хлор-3N-(4-фтор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид



0,234г 3N-(4-фтор-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлориду в приблизно 20мл крижаної оцтової кислоти змішують з 0,132г N-хлорсукцинімиду, перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі і протягом наступних 1,5 годин при температурі 50-60°C. Після відгонки оцтової кислоти при зниженому тиску залишок змішують з водою і за допомогою 2н розчину NaOH встановлюють значення pH приблизно 10-11, екстрагують етилацетатом, який потім відганяють. Залишок хроматографують на силікагелі при використанні колонки в умовах середнього тиску за допомогою суміші з 20 частин етилацетату, 10 частин n-гептану і 3 частин крижаної оцтової кислоти. Після концентрування залишок розчиняють в невеликій кількості етилацетату і гідрохлорид осаджують шляхом додання насиченого хлороводнем діетилового ефіру. Безбарвна аж до забарвленої в ясно-жовтий колір кристалічна тверда речовина; т.пл.: 268-270°C.

Приклад 38

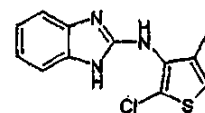
2-Хлор-3N-(4-гідрокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид



До суспензії 0,29г активного безводного хлориду алюмінію в 10мл безводного дихлорметану додають суспензію 0,13г 2-хлор-3N-(4-метокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлориду в приблизно 20мл безводного дихлорметану і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при температурі 55°C. Після охолодження реакційну суміш виливають у воду з льодом, екстрагують етилацетатом, органічну фазу сушать над сульфатом натрію і розчинник відганяють. Залишок хроматографують на колонці з силікагелем в умовах середнього тиску за допомогою суміші з 20 частин етилацетату, 10 частин n-гептану і 3 частин крижаної оцтової кислоти і елюат випаровують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в етилацетаті і гідрохлорид осаджують шляхом додання насиченого хлороводнем діетилового ефіру. Кристалічна тверда речовина; т.пл.: 246-248°C.

Приклад 39

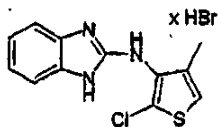
2-Хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофен



Отримують шляхом додання 2н розчину NaOH до розчину 3г 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлориду в 200мл води, встановлюючи значення pH аж до 10. Кристали відфільтровують і додатково промивають багато разів водою. Вихід: 2,52г. Безбарвний кристалічний порошок; т.пл.: 182-185°C.

Приклад 40

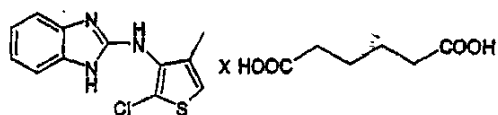
2-Хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідробромід



0,25г 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофену розчиняють в 10мл етанолу, потім змішують з 0,1мл 48% HBr і короткочасно перемішують при кімнатній температурі. Розчинник відганяють і залишок піддають кристалізації з етилацетату. Вихід: 0,29г. Безбарвні кристали; температура розкладання: 252-254°C.

Приклад 41

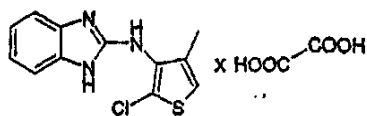
Сіль адипінової кислоти 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофену



Отримують аналогічно описаній в прикладі 40 методиці з 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофену з одним еквівалентом адипінової кислоти. Безбарвні кристали; т. пл.: 155-157°C.

Приклад 42

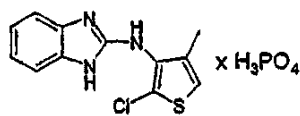
Сіль щавлевої кислоти 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофену



Отримують аналогічно описаній в прикладі 40 методиці шляхом введення у взаємодію 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофену з одним еквівалентом щавлевої кислоти в етилацетаті. Безбарвні кристали; т.пл.: 220-222°C.

Приклад 43

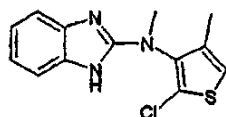
Сіль фосфорної кислоти 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофену



Отримують аналогічно описаній в прикладі 40 методиці з 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофену з одним еквівалентом фосфорної кислоти. Безбарвні кристали; температура розкладання: 113-175°C.

Приклад 44

(1Н-Бензімідазол-2-іл)-(2-хлор-4-метилтіофен-3-іл)метиламін

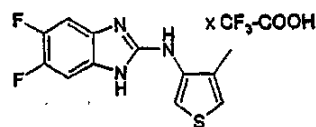


До розчину з 125мг 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламіну (з прикладу 39) і 20мл безводного метанолу додають 66мг порошкоподібного сухого карбонату калію. Потім за відсутності вологи і при інтенсивному перемішуванні додають по краплях 74мл метилйодиду і суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом трьох днів. Після видалення розчинника залишок розподіляють між етилацетатом і водою, етилацетатну фазу сушать над сульфатом магнію, сульфат магнію відфільтровують і фільтрат випаровують досуха. Після цього очищають за допомогою ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднують і після видалення ацетонітрилу піддають сушінню виморожуванням. З метою подальшої обробки потім хроматографують на силікагелі за допомогою суміші етилацетату і гептану (в співвідношенні 1:4). Після об'єднання фракцій, що містять продукт, концентрують досуха, обробляють за допомогою HCl і піддають сушінню виморожуванням. Отримують 5мг твердої речовини.

LCMS, Rt (A): 2,04хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 278,05.

Приклад 45

Сіль трифтороцтової кислоти (5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-(4-метилтіофен-3-іл)аміну



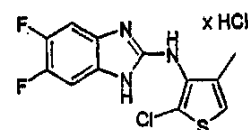
До розчину з 1г 1,2-діаміно-4,5-дифторбензолу в 20мл абсолютного тетрагідрофурану додають по краплях розчин 1,08г 3-ізоціанат-4-метилтіофену в 30мл абсолютного тетрагідрофурану. Потім перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі і залишають стояти протягом ночі. Після додання 0,44мл метилйодиду перемішують протягом 8 годин і залишають стояти протягом ночі. Після цього тетрагідрофуран видаляють, залишок розподіляють між етилацетатом і водою, фази розділяють і етилацетатну фазу сушать над сульфатом магнію. Залишок наносять на силікагель і хроматографують шляхом пропускання через силікагель за допомогою суміші n-гептану і етилацетату в співвідношенні 1:1 як елюючий засіб. Отримують 229мг цільової сполуки у вигляді вільної основи.

Забруднену фракцію, отриману в результаті вищезгаданої хроматографії, очищають за допомогою препаративної ВЕРХ. При цьому після сушіння виморожуванням виділяють 42,2мг цільової сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

LCMS, Rt (A): 1,98хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 266,13.

Приклад 46

(2-Хлор-4-метилтіофен-3-іл)-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл) амінгідрохлорид



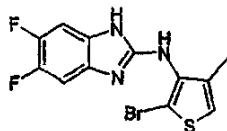
До розчину 225мг (5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-(4-метилтіофен-3-іл)аміну в 5мл

крижаної оцтової кислоти при кімнатній температурі додають по краплях розчин з 124,6мг N-хлорсукциніміду в 5мл крижаної оцтової кислоти. Потім перемішують протягом 3,5 годин при кімнатній температурі. Після цього крижану оцтову кислоту видаляють, залишок обробляють водою і за допомогою 2М розчину гідроксиду натрію встановлюють значення рН на рівні 10. Водну фазу екстрагують три рази етилацетатом, об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і розчинник видаляють. Залишок очищують препаративною хроматографією, фракції, що містять продукт, об'єднують, ацетонітрил видаляють, підлугують і екстрагують три рази етилацетатом. Органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом магнію, відфільтровують і концентрують. Залишок обробляють водою, підкисляють за допомогою 10%-ої соляної кислоти і піддають сушінню виморожуванням. Отримують 81мг цільового продукту у вигляді твердої речовини.

LCMS, Rt (A): 2,15хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 300,11.

Приклад 47

(2-Бром-4-метилтіофен-3-іл)-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)амін

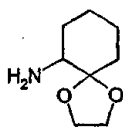


При кімнатній температурі, в реакційній посудині, до розчину з 15мг солі трифтороцтової кислоти (5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)-(4-метилтіофен-3-іл)аміну (приклад 45) в 0,5мл крижаної оцтової кислоти додають по краплях розчин з 8мг N-бромсукциніміду в 0,5мл крижаної оцтової кислоти і перемішують протягом 0,5 години при кімнатній температурі. Потім оцтову кислоту видаляють і залишок змішують з насиченим розчином карбонату калію і етилацетатом. Після відділення органічної фази екстрагують два рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію і потім осушувач відфільтровують. Залишок, що залишається після видалення розчинника, очищують препаративною хроматографією. Фракції, що містять продукт, об'єднують, видаляють ацетонітрил, змішують з насиченим розчином гідрокарбонату натрію і екстрагують три рази етилацетатом. Органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Після видалення етилацетату залишок обробляють толуолом і потім висушують у високому вакуумі. Отримують 8,1мг цільової сполуки.

LCMS, Rt (D): 1,45хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 343,96.

Приклад 48

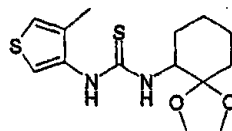
[(2-Хлор-4-метилтіофен-3-іл)-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензімідазол-2-іл)]амінгідрохлорид
а) 1,4-Діоксаспіро[4,5]дец-6-иламін



Необхідний як попередник амін отримують ві-

повідно до [патенту Великобританії 1131191]. При цьому 2-хлорциклогексанон вводять у взаємодію з фталімідом, отримуючи 2-(2-оксоциклогексил)ізоіндол-1,3-діон, який за допомогою етиленгліколю в присутності п-толуолсульфо кислоти каталізують з отриманням 2-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-6-ил)ізоіндол-1,3-діону. Після обробки гідразингідратом для відщеплення фталімідного залишку отримують вказаний в заголовку 1,4-діоксаспіро[4,5]дец-6-ил амін.

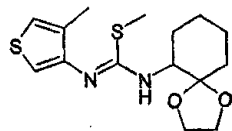
б) 1-(1,4-Діоксаспіро[4,5]дец-6-ил)-3-(4-метилтіофен-3-іл)тіосечовина



До розчину з 300мг 1,4-діоксаспіро[4,5]дец-6-иламіну в 10мл абсолютного тетрагідрофурану додають по краплях розчин з 296,2мг 3-ізоціанато-4-метилтіофену (див. приклад 1а) в 10мл абсолютного тетрагідрофурану, перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім розчинник видаляють. Залишок очищують препаративною хроматографією, фракції, що містять продукт, об'єднують, видаляють ацетонітрил, підлугують і екстрагують три рази етилацетатом. Органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Отримують 428мг цільового продукту.

LCMS, Rt (A): 3,57хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 313,19.

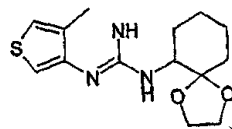
с) 1-(1,4-Діоксаспіро[4,5]дец-6-ил)-2-метил-3-(4-метилтіофен-3-іл)ізотіосечовина



393мг 1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-6-ил)-3-(4-метилтіофен-3-іл)ізотіосечовини розчиняють в 8,5мл абсолютного тетрагідрофурану і змішують з розчином з 179мг метилйодиду в 0,5мл абсолютного тетрагідрофурану. Потім перемішують протягом 2 днів на піщаній бані при температурі 70°C. Після цього реакційну суміш змішують з етилацетатом і промивають 2 рази водою. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і після відфільтровування видаляють розчинник. Залишок очищують препаративною хроматографією, фракції, що містять продукт, об'єднують, ацетонітрил видаляють, підлугують і екстрагують три рази етилацетатом. Органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Отримують 59мг цільового продукту, які використовують на найближчій стадії.

LCMS, Rt (C): 1,05хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 327,4.

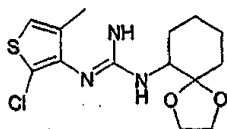
д) N-(1,4-Діоксаспіро[4,5]дец-6-ил)-N'-(4-метилтіофен-3-іл)гуанідин



У реакційній посудині 58,8мг 1-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-6-ил)-2-метил-3-(4-метилтіофен-3-іл)ізотіосечовини змішують з 2мл 7М розчину аміаку в метанолі і нагрівають протягом 16 годин при температурі приблизно 100°C на піщаній бані. Після видалення розчинника отримують 51мг маслянистого продукту, які прямо вводять у взаємодію далі.

LCMS, Rt (C): 1,00хв.; МС (ES⁺, М+Н⁺): 296,4.

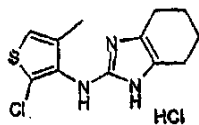
е) N-(2-Хлор-4-метилтіофен-3-іл)-N'-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-6-ил)гуанідин



49мг N-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-6-ил)-N'-(4-метилтіофен-3-іл)гуанідину розчиняють в 3мл крижаної оцтової кислоти і повільно змішують з розчином з 20,3мг N-хлорсукциніміду в 5мл крижаної оцтової кислоти. Після перемішування протягом декількох годин і витримування до кінця тижня при кімнатній температурі крижану оцтову кислоту видаляють, залишок обробляють водою і за допомогою 2н розчину гідроксиду натрію встановлюють значення рН на рівні 10. Лужну фазу екстрагують три рази етилацетатом, об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають препаративною хроматографією, фракції, що містять продукт, об'єднують, ацетонітрил видаляють, підлюговують і екстрагують три рази етилацетатом. Органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Після видалення розчинника отримують 24мг цільового продукту, які прямо використовують на найближчій стадії.

LCMS, Rt(C): 1,09хв.; МС(ES⁺, М+Н⁺): 330,4.

ф) (2-Хлор-4-метилтіофен-3-іл)-(4,5,6,7-тетрагідро-1Н-бензімідазол-2-іл)амінгідрохлорид

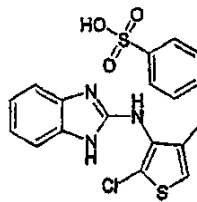


24мг N-(2-хлор-4-метилтіофен-3-іл)-N'-(1,4-діоксаспіро[4,5]дец-6-ил)гуанідину розчиняють в 1мл 2н соляної кислоти і перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Потім додають 1мл концентрованої соляної кислоти і перемішують наступні дві години. Після цього розбавляють невеликою кількістю води і піддають сушінню виморожуванням. Залишок змішують з толуолом, який відганяють у вакуумі. Після того, як цей процес повторюють двічі, залишаються 22мг цільового продукту у вигляді твердої речовини.

LCMS, Rt (B): 0,95хв.; МС (ES⁺, М+Н⁺): 268,07.

Приклад 49

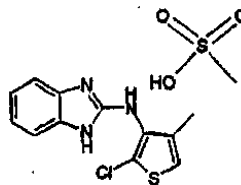
2-Хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенбензолсульфонат



250мг 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофену розчиняють в 5мл тетрагідрофурану і при перемішуванні змішують з розчином 150мг бензолсульфокислоти в 5мл тетрагідрофурану. Після відфільтровування під вакуумом осаду і висушування при температурі 75°C у високому вакуумі отримують цільовий продукт. Безбарвні кристали; т.пл.: 235°C.

Приклад 50

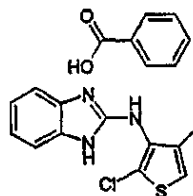
2-Хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенметансульфонат



Отримують аналогічно описаній в прикладі 49 методиці з 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофену з одним еквівалентом метансульфокислоти. Безбарвні кристали; т.пл.: 227°C.

Приклад 51

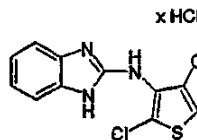
2-Хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенбензоат



Отримують аналогічно описаній в прикладі 49 методиці з 2-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофену з одним еквівалентом бензойної кислоти. Для виділення реакційну суміш концентрують до половини і потім змішують з 30мл діетилевого ефіру. Безбарвні кристали; т.пл.: 198°C.

Приклад 52

2,4-Дихлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)тіофенгідрохлорид



а) Метильовий ефір 3-ацетиламініотіофен-2-карбонової кислоти

До суміші з 942г метилового ефіру 3-амінотіофен-2-карбонової кислоти і 1000мл толуолу додають по краплях, при одночасному нагріванні на масляній бані, 567мл ацетангідриду, потім

протягом 1,5 годин кип'ятять із зворотним холодильником і після цього охолоджують на бані з льодом до температури приблизно 0°C. Кристали відфільтровують, промивають 2 рази невеликою кількістю холодного ізопропанолу і 2 рази діізопропіловим ефіром. З фільтрату шляхом подальшого концентрування і кристалізації можна отримати метиловий ефір 3-ацетиламінотіофен-2-карбонової кислоти. Т.пл.: 93-95°C.

b) Метиловий ефір 3-ацетиламіно-4,5-дихлортіофен-2-карбонової кислоти

До розчину 19,9г метилового ефіру 3-ацетиламінотіофен-2-карбонової кислоти в 100мл хлороформу при перемішуванні магнітною мішалкою і температурі реакції 20-30°C додають по краплях 17,9г сульфурилхлориду SO₂Cl₂. Потім перемішують наступні 2 людини при температурі 40°C і кип'ятять із зворотним холодильником протягом подальших 15 хвилин. Після відгонки розчинника при зниженому тиску залишок змішують з етилацетатом і після витримування при стоянній кристалі відфільтровують. Т.пл.: 136-138°C.

c) Метиловий ефір 3-ацетиламіно-4-хлортіофен-2-карбонової кислоти

Суміш з 25г метилового ефіру 3-ацетиламіно-4,5-дихлортіофен-2-карбонової кислоти, приблизно 10г триетиламіну, 300мл метанолу і 1г паладія на-вугіллі гідрують при кімнатній температурі і нормальному тиску аж до припинення поглинання водню. Після відфільтровування каталізатора фільтрат концентрують шляхом відгонки при зниженому тиску аж до кристалізації, що починається, потім змішують з водою і тверду речовину відфільтровують. Безбарвні кристали з ізопропанолу. Т.пл.: 142-147°C.

d) Метиловий ефір 3-аміно-4-хлортіофен-2-карбонової кислоти

7г метилового ефіру 3-ацетиламіно-4-хлортіофен-2-карбонової кислоти в суміші з 50мл метанолу і 50мл концентрованої соляної кислоти перемішують протягом 4 годин при температурі 60°C, протягом 5 годин при кип'ятінні із зворотним холодильником і протягом наступних 3 днів при кімнатній температурі. Відфільтровують осад, що можливо утворюється, і видаляють приблизно 1/3 об'єму розчинника шляхом відгонки при зниженому тиску. Після додання приблизно 100мл води перемішують подальші 15 хвилин при кімнатній температурі, безбарвні кристали відфільтровують і висушують їх в струмі повітря. Т.пл.: 62-64°C.

e) 3-Аміно-4-хлортіофен

18,02г метилового ефіру 3-аміно-4-хлортіофен-2-карбонової кислоти додають до розчину з 11,1г КОН і 160мл води, потім протягом 3 годин кип'ятять із зворотним холодильником і після охолодження додають по краплях до нагрітого до температури 60°C розчину з 15мл концентрованої соляної кислоти в 30мл води. При цьому приходять до виразного виділення CO₂. Після подальшого перемішування при температурі 60°C протягом приблизно 40 хвилин залишають охолоджуватися, потім наливають 50-100мл метил-трет-бутилового ефіру і підлюговують за допомогою концентрованого розчину гідроксиду натрію і водну фазу відділяють в ділильній лійці. Водну фазу екстрагують подальші 2 рази метил-трет-бутиловим

ефіром і об'єднані органічні фази після екстракції в ділильній лійці промивають один раз водою. Органічну фазу сушать, розчинник відганяють і маслянисто-аморфний залишок хроматографують на колонці з силікагелем за допомогою суміші з 1 частини етилацетату і 1 частини толуолу.

f) 4-Хлор-3-тієнілізотіоіанат

До розчину з 1,1г 3-аміно-4-хлортіофену в 20мл безводного тетрагідрофурану додають 1,46г тіокарбонілдіімідазолу і перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі. Розчинник відганяють при зниженому тиску, залишок розчиняють в етилацетаті, органічну фазу обробляють два рази водою в ділильній лійці, сушать і розчинник знов відганяють у вакуумі. Отримують 4-хлор-3-тієнілізотіоіанат у вигляді темної олії, яку потім без подальших операцій очищення вводять у взаємодію далі.

g) N-(2-Амінофеніл)-N'-(4-хлор-3-тієніл)тіосечовина

До розчину з 1,4г 4-хлор-3-тієнілізотіоіанату в 40мл безводного тетрагідрофурану додають 0,86г 1,2-діамінобензолу (о-фенілендіамін), перемішують протягом приблизно 20 годин при кімнатній температурі і розчинник відганяють при зниженому тиску. Залишок обробляють водою, екстрагують етилацетатом, розчинник знов відганяють і залишок очищають при застосуванні колонкової хроматографії середнього тиску на силікагелі за допомогою суміші етилацетату і толуолу в співвідношенні 1:1. Тверда речовина коричнювато-жовтого кольору.

h) 4-Хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)тіофен

До розчину 0,5г N-(2-амінофеніл)-N'-(4-хлор-3-тієніл)тіосечовини в 25мл безводного тетрагідрофурану додають розчин 0,169г гідроксиду натрію в 5мл води і потім розчин 0,363г хлорангідриду п-толуолсульфокислоти в 10мл тетрагідрофурану. Перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі, потім відганяють розчинник при зниженому тиску, залишок обробляють водою і екстрагують етилацетатом. Після відгонки розчинника продукт очищають хроматографією середнього тиску на силікагелі за допомогою суміші з 20 частин етилацетату, 10 частин n-гептану і 3 частин крижаної оцтової кислоти як елююючого засобу.

Невелику частину 4-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)тіофену, з метою охарактеризування, в етилацетаті за допомогою розчину хлороводню в діетиловому ефірі переводять в 4-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)тіофенгідрохлорид і охарактеризовують. Безбарвні кристали; т.пл.: 256-260°C.

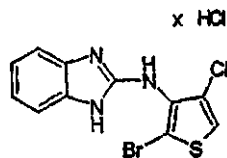
i) 2,4-Дихлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)тіофенгідрохлорид

Розчин 0,3г 4-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)тіофену в 10мл крижаної оцтової кислоти змішують з розчином 0,16г N-хлорсукцинїміду в 5мл крижаної оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин при температурі 40°C і протягом приблизно 4 годин при кімнатній температурі, потім крижану оцтову кислоту відганяють при зниженому тиску і залишок обробляють водою. Після підлюговування за допомогою розчину гідроксиду натрію екстрагують етилацетатом, промивають водою, органічну

фазу сушать і розчинник відганяють при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією в умовах середнього тиску за допомогою суміші з 20 частин етилацетату, 10 частин н-гептану і 3 частин крижаної оцтової кислоти як елююючого засобу і потім осаджують з етилацетату шляхом додання розчину хлороводню в діетиловому ефірі. Безбарвний кристалічний продукт; т.пл.: 264-268°C.

Приклад 53

2-Бром-4-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)тіофенгідрохлорид

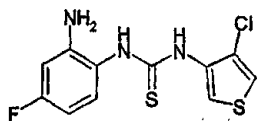


До розчину з 0,5г 4-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)тіофену в 15мл крижаної оцтової кислоти по краплях додають розчин з 0,356г N-бромсукциніміду в 6мл крижаної оцтової кислоти і перемішують наступні 15 хвилин при кімнатній температурі. Розчинник відганяють, залишок обробляють водою і підлугуюють за допомогою розчину гідроксиду натрію. Після екстракції етилацетатом органічну фазу промивають водою, сушать і випаровують при зниженому тиску. Залишок хроматографують в умовах середнього тиску на силікагелі за допомогою суміші з 20 частин етилацетату, 10 частин н-гептану і 3 частин крижаної оцтової кислоти як елююючого засобу. Після відгонки розчинника залишок обробляють етилацетатом і 2-бром-4-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно)тіофенгідрохлорид осаджують шляхом додання розчину газоподібного хлороводню в діетиловому ефірі. Безбарвний кристалічний продукт; т.пл.: 264-266°C.

Приклад 54

(2,4-Дихлортіофен-3-іл)-(5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)амінгідрохлорид

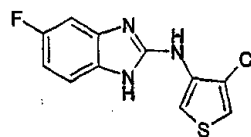
а) 1-(2-Аміно-4-фторфеніл)-3-(4-хлортіофен-3-іл)тіосечовина



900мг 4-фтор-1,2-фенілендіаміну розчиняють в 25мл тетрагідрофурану і при перемішуванні додають по краплях розчин 4-хлор-3-тієнілізотіоціанату (приклад 52с) в 15мл тетрагідрофурану. Розчин перемішують протягом приблизно 3 годин при кімнатній температурі і залишають стояти протягом ночі. Потім реакційну суміш концентрують і залишок очищають препаративною ВЕРХ. Фракції, що містять продукт, об'єднують, ацетонітрил видаляють, підлугуюють і екстрагують три рази етилацетатом. Органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Після видалення розчинника отримують 625мг цільового продукту.

LCMS, Rt (F): 1,28хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 302,0.

б) (4-Хлортіофен-3-іл)-(5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)амін

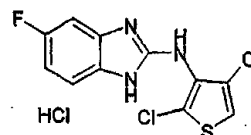


625мг

1-(2-аміно-4-фторфеніл)-3-(4-хлортіофен-3-іл)тіосечовини розчиняють в тетрагідрофурані і змішують з розчином з 0,207г NaOH в 9мл води. Протягом 5 хвилин додають по краплях розчин з 0,395г хлорангідриду п-толуїлової кислоти в 10мл тетрагідрофурану. По закінченні додатки перемішують протягом години при кімнатній температурі. Для обробки реакційну суміш змішують з водою і етилацетатом і фази розділяють в ділільній лійці. Водну фазу екстрагують три рази етилацетатом, об'єднані етилацетатні фази сушать над сульфатом магнію, освітлюють вугіллям, фільтрують і концентрують. Отримують 135мг цільового продукту.

LCMS, Rt (F): 0,90хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 268,0.

с) (2,4-Дихлортіофен-3-іл)-(5-Фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)амінгідрохлорид



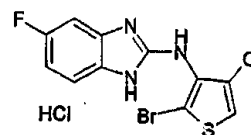
85мг

(4-хлортіофен-3-іл)-(5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)аміну розчиняють в 4мл крижаної оцтової кислоти і при кімнатній температурі і інтенсивному перемішуванні повільно змішують з розчином 42мг N-хлорсукциніміду в 4мл крижаної оцтової кислоти. По закінченні додатки перемішують протягом 45 хвилин при кімнатній температурі, потім 5 годин при температурі 50°C. Після додання наступних 4мг N-хлорсукциніміду перемішують ще протягом години при температурі 50°C. Потім реакційну суміш змішують з 20мл толуолу і крижану оцтову кислоту відганяють. Залишок розчиняють в етилацетаті і елюють за допомогою насиченого розчину карбонату калію. Етилацетатну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають препаративною ВЕРХ, фракції, що містять продукт, об'єднують, ацетонітрил видаляють, підлугуюють і екстрагують три рази етилацетатом. Органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Після видалення розчинника залишок змішують з водою і 2н соляною кислотою і піддають сушінню виморожуванням. Отримують 17мг цільового продукту.

LCMS, Rt (E): 2,65хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 301,93.

Приклад 55

(2-Бром-4-хлортіофен-3-іл)-(5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)амінгідрохлорид



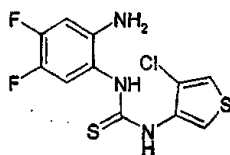
50мг (4-Хлортіофен-3-іл)-(5-фтор-1Н-бензімідазол-2-іл)аміну (приклад 54b) розчиняють в 4мл крижаної оцтової кислоти і при кімнатній температурі і інтенсивному перемішуванні повільно змішують з розчином 33мг N-бромсукциніміду в 4мл крижаної оцтової кислоти. По закінченні додатки перемішують протягом 45 хвилин при кімнатній температурі і потім реакційну суміш змішують з 20мл толуолу і крижану оцтову кислоту відганяють. Залишок розчиняють в етилацетаті і промивають насиченим розчином карбонату калію. Етил ацетатну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають препаративною хроматографією, фракції, що містять продукт, об'єднують, ацетонітрил видаляють, підлугуюють і екстрагують три рази етилацетатом. Органічні фази об'єднують, сушать над сульфатом магнію і фільтрують. Після видалення розчинника залишок змішують з водою і 2н соляною кислотою і піддають сушінню виморожуванням. Отримують 27мг цільового продукту.

LCMS, Rt (E): 2,29хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 347,87.

Приклад 56

(2,4-Дихлортіофен-3-іл)-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)амінгідрохлорид

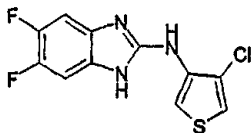
а) 1-(2-Аміно-4,5-дифторфеніл)-3-(4-хлортіофен-3-іл)тіосечовина



1,02г 1,2-діаміно-4,5-дифторбензолу вносять в 15мл абсолютного тетрагідрофурану і додають по краплях розчин 1,25г 4-хлор-3-тієнілізотіоціанату (приклад 52с) в 15мл абсолютного тетрагідрофурану. Подальше здійснення методики аналогічно прикладу 54а) приводить до отримання 773мг цільової сполуки.

LCMS, Rt (F): 1,32хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 320,0.

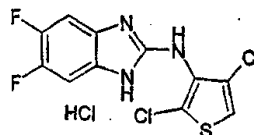
б) (4-Хлортіофен-3-іл)-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)амін



773мг 1-(2-аміно-4,5-дифторфеніл)-3-(4-хлортіофен-3-іл)тіосечовини вносять в 20мл тетрагідрофурану і змішують з розчином 240мг NaOH в 9мл води і після цього додають розчин 528мг тозилхлориду в 10мл тетрагідрофурану. Подальше здійснення методики аналогічно прикладу 54b) приводить до отримання 275мг цільової сполуки.

LCMS, Rt (F): 0,95хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 286.

с) (2,4-Дихлортіофен-3-іл)-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)амінгідрохлорид

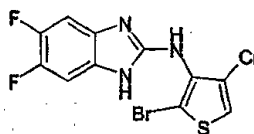


125мг (4-хлортіофен-3-іл)-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)аміну вносять в 8мл оцтової кислоти і додають по краплях розчин 59мг хлорсукциніміду в 2мл оцтової кислоти. Подальше здійснення методики аналогічно прикладу 54с) приводить до отримання 58мг цільового продукту.

LCMS, Rt (E): 2,97хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 319,88.

Приклад 57

(2-Бром-4-хлортіофен-3-іл)-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)амінгідрохлорид

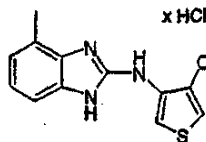


125мг (4-хлортіофен-3-іл)-(5,6-дифтор-1Н-бензімідазол-2-іл)аміну (приклад 55b) розчиняють в 8мл крижаної оцтової кислоти і при кімнатній температурі і інтенсивному перемішуванні повільно змішують з розчином 78мг N-бромсукциніміду в 2мл крижаної оцтової кислоти. Подальше здійснення методики аналогічно прикладу 55) приводить до отримання 77мг цільового продукту.

LCMS, Rt (E): 2,39хв.; MC (ES⁺, M+H⁺): 365,86.

Приклад 58

4-Хлор-3N-(4-метил-2-бензімідазоліламіно)тіофенгідрохлорид



а) N-(2-Аміно-3-метилфеніл)-N'-(4-хлор-3-тієніл)тіосечовина

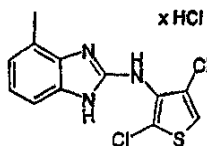
Отримують аналогічно вказаній в прикладі 52g) методиці з 4-хлор-3-тієнілізотіоціанату і 1,2-діаміно-3-метилбензолу і при застосуванні колонкової хроматографії середнього тиску на силікагелі за допомогою суміші з 20 частин етилацетату, 10 частин n-гептану і 1 частини етилацетату. Тверда речовина коричнево-жовтого кольору; т.пл.: 193-196°C.

б) 4-Хлор-3N-(4-метил-2-бензімідазоліламіно)тіофен

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 52h) методиці з N-(2-аміно-3-метилфеніл)-N'-(4-хлор-3-тієніл)тіосечовини і при застосуванні колонкової хроматографії середнього тиску на силікагелі за допомогою суміші з 10 частин дихлорметану і 1 частини метанолу у вигляді аморфного пінистого продукту. Отримання 4-хлор-3N-(4-метил-2-бензімідазоліламіно)тіофенгідрохлориду здійснюють в етилацетаті за допомогою насиченого газоподібним хлороводнем діетилового ефіру. Кристалічний продукт; т.пл.: 325-327°C.

Приклад 59

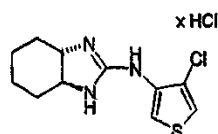
2,4-Дихлор-3N-(4-метил-2-бензімідазоліламіно)тіофенгідрохлорид



Отримують аналогічно вказаній в прикладі 521) методиці з 4-хлор-3N-(4-метил-2-бензімідазоліламіно)тіофену і N-хлорсукциніміду в крижаній оцтовій кислоті при аналогічній обробці. Кристалічний продукт; т.пл.: 296-298°C.

Приклад 60

Транс-(3aS, 7aS)-4-Хлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігідрохлорид



а) транс-S,S-3N-(2-Аміноциклогексил)-N'-(4-хлор-3-тієніл)тіосечовина

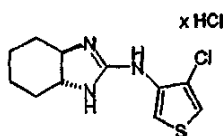
Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1b) реакції з 4-хлор-3-тієнілізотіоціанату і транс-S,S-1,2-діаміноциклогексану шляхом виділення колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші з 10 частин етилацетату, 5 частин дихлорметану, 5 частин н-гептану, 5 частин метанолу і 1 частини 35-37%-го водного розчину аміаку у вигляді аморфного продукту темного кольору, який без подальшого очищення використовують далі.

б) транс-(3aS,7aS)-4-Хлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-3-тієніламін

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 52h) методиці з транс-S,S-3N-(2-аміноциклогексил)-N'-(4-хлор-3-тієніл)тіосечовини, хлорангідриду п-толуолсульфокислоти і шляхом подальшого застосування колонкової хроматографії середнього тиску на силікагелі за допомогою суміші з 10 частин дихлорметану і 1 частини метанолу у вигляді аморфного пінистого продукту. Отримання транс-S,S-4-хлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігідрохлориду здійснюють в етилацетаті і невеликій кількості етанолу за допомогою насиченого газоподібним хлороводнем діетилового ефіру. Кристалічний продукт; т.пл.: 196-200°C.

Приклад 61

Транс-(3aR,7aR)-4-Хлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігідрохлорид



а) транс-(1R,2R)-3N-(2-Аміноциклогексил)-N'-(4-хлор-3-тієніл)тіосечовина

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1b)

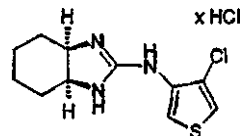
реакції з 4-хлор-3-тієнілізотіоціанату і транс-(1R,2R)-(-)-1,2-діаміноциклогексану шляхом подальшого виділення колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші з 10 частин етилацетату, 5 частин н-гептану, 5 частин дихлорметану, 5 частин метанолу і 1 частини 35-37%-го водного розчину аміаку у вигляді аморфного продукту темного кольору, який без подальшого очищення використовують далі.

б) транс-(3aR,7aR)-4-Хлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-3-тієніламін

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 52h) методиці з транс-R,R-3N-(2-аміноциклогексил)-N'-(4-хлор-3-тієніл)тіосечовини, хлорангідриду п-толуолсульфокислоти і шляхом подальшого застосування колонкової хроматографії середнього тиску на силікагелі за допомогою суміші з 10 частин етилацетату, 5 частин н-гептану, 5 частин дихлорметану, 5 частин метанолу і 1 частини 35-37%-го водного розчину аміаку у вигляді аморфного маслянистого продукту. Отримання транс-R,R-4-хлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігідрохлориду здійснюють в етилацетаті і невеликій кількості етанолу за допомогою насиченого газоподібним хлороводнем діетилового ефіру. Кристалічний продукт; т.пл.: 240-244°C.

Приклад 62

цис-4-Хлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігідрохлорид



а) цис-3N-(2-Аміноциклогексил)-N'-(4-хлор-3-тієніл)тіосечовина

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 1b) реакції з 4-хлор-3-тієнілізотіоціанату і цис-1,2-діаміноциклогексану шляхом подальшого виділення колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші з 10 частин етилацетату, 5 частин н-гептану, 5 частин дихлорметану, 5 частин метанолу і 1 частини 35-37%-го водного розчину аміаку у вигляді аморфного продукту темного кольору, який без подальшого очищення використовують далі.

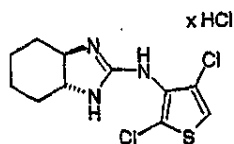
б) цис-4-Хлор-3N-(3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-3-тієніламін

Отримують аналогічно вказаній в прикладі 52h) методиці з цис-3N-(2-аміноциклогексил)-N'-(4-хлор-3-тієніл)тіосечовини, хлорангідриду п-толуолсульфокислоти і шляхом подальшого застосування колонкової хроматографії середнього тиску на силікагелі за допомогою суміші з 10 частин етилацетату, 5 частин н-гептану, 5 частин дихлорметану, 5 частин метанолу і 1 частини 35-37%-го водного розчину аміаку у вигляді маслянистого продукту коричневого кольору. Отримання 4-хлор-3N-(цис-3a,4,5,6,7,7a-гексагідро-1H-2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігідрохлориду здійснюють в етилацетаті і невеликій кількості етанолу за допомогою насиченого газоподібним хлороводнем діетилового ефіру. Кристалічний продукт; т.пл.:

228-231°C.

Приклад 63

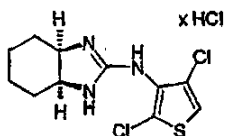
транс-R,R-2,4-Дихлор-3N-(3а,4,5,6,7,7а-гексагідро-1Н-2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігдрохлорид



Отримують аналогічно вказаній в прикладі 52i) методиці шляхом введення у взаємодію транс-R,R-4-хлор-3N-(3а,4,5,6,7,7а-гексагідро-1Н-2-бензімідазоліл)-3-тієніламіну з N-хлорсукцинімідом і аналогічної обробки. Кристалічний продукт. Спінення з сублимацією, починаючи з температури 165°C.

Приклад 64

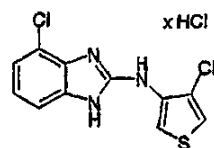
цис-2,4-Дихлор-3N-(3а,4,5,6,7,7а-гексагідро-1Н-2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігдрохлорид



Отримують аналогічно вказаній в прикладі 52i) методиці шляхом введення у взаємодію цис-4-хлор-3N-(3а,4,5,6,7,7а-гексагідро-1Н-2-бензімідазоліл)-3-тієніламіну з N-хлорсукцинімідом і шляхом аналогічної обробки. Кристалічний продукт; т.пл.: 270-274°C.

Приклад 65

4-Хлор-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)тіофенгдрохлорид



а) 1-N-(2-Аміно-3-хлорфеніл)-3-N-(4-хлор-3-тієніл)тіосечовина

Отримують з 3-хлор-1,2-діамінобензолу і 4-хлор-3-тієнілізотіоціанату аналогічно описаній в прикладі 1b) методиці і шляхом кристалізації з діізопропілового ефіру у вигляді твердої речовини з двома температурами плавлення: т.пл. 1: 152-155°C при перекристалізації; т.пл. 2: >310°C.

b)

4-Хлор-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)тіофен

Отримують аналогічно описаній в прикладі 52h) методиці шляхом взаємодії 1-N-(2-аміно-3-хлорфеніл)-3-N-(4-хлор-3-тієніл)тіосечовини з хлорангідридом п-толуолсульфокислоти і колонкової хроматографії на силікагелі за допомогою суміші з 3 частин толуолу і 1 частини етилацетату як елююючого засобу і подальшої відгонки розчинника при зниженому тиску у вигляді пінистого аморфного продукту, який потім перетворюють в гдрохлорид.

c)

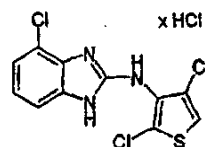
4-Хлор-3N-(4-хлор-2-

бензімідазоліламіно)тіофенгдрохлорид

Отримують шляхом обробки розчину 4-хлор-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)тіофену в етилацетаті за допомогою насиченого розчину газоподібного хлороводню в діетиловому ефірі у вигляді кристалічного осаду. Т.пл.: 276-280°C.

Приклад 66

2,4-Дихлор-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)тіофенгдрохлорид



Отримують аналогічно вказаній в прикладі 52i) методиці з 4-хлор-3N-(4-метил-2-бензімідазоліламіно)тіофену і N-хлорсукцинімідом в крижаній оцтовій кислоті при аналогічній обробці. Кристалічний продукт; т.пл.: 294-297°C.

Аналогічно вказаним в прикладах здійснення сполукам можна отримувати наступні похідні тіофену:

2-бром-4-хлор-3N-(4-метил-2-бензімідазоліламіно)тіофенгдрохлорид; т.пл.: 284-286°C;

2-бром-4-хлор-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)тіофенгдрохлорид; т.пл.: 304-306°C;

транс-R,R-2-бром-4-хлор-3N-(3а,4,5,6,7,7а-гексагідро-1Н-2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігдрохлорид; температура розкладання: 215°C;

транс-(3аS,7аS)-2-бром-4-хлор-3N-(3а,4,5,6,7,7а-гексагідро-1Н-2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігдрохлорид; т.пл.: 243-254°C;

2,4-дибром-3N-(2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігдрохлорид;

2,4-диметил-3N-(2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігдрохлорид;

2,4-диметил-3N-(4-метил-2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігдрохлорид;

2,4-диметил-3N-(5-фтор-2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігдрохлорид;

2-хлор-3N-(4-бутоксид-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид;

2-хлор-3N-(4-трифторметил-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид;

2-хлор-3N-(4-метилсульфоніл)-2-

бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид.

Фармакологічні дані

Опис тесту

У цьому тесті визначали відновлення внутрішньоклітинного значення рН (рН_i) після підкислення, яке застосовують у випадку нормально функціонуючого NHE також в умовах відсутності бікарбонатів. Для цього значення рН_i визначали за допомогою чутливого до рН флуоресцентного барвника BCECF (2',7'-біс(2-карбоксіетил)-5,6-карбоксифлуоресцеїн; Calbiochem; використовують у вигляді попередника BCECF-AM). Клітини спочатку навантажували з допомогою BCECF. Флуоресценцію BCECF визначали в "Ratio Fluorescence Spectrometer" (спектрометр для визначення міри флуоресценції) [Photon Technology

International, South Brunswick, N.J., США] при довжинах хвиль збудження 505нм і 440нм і довжині хвилі емісії 535нм і перераховували на pHj за допомогою калібрувальних кривих. Клітини вже при навантаженні за допомогою BCECF інкубували в NH₄Cl-буфері (pH 7,4) (NH₄Cl-буфер: 115мМ NaCl, 20мМ NH₄Cl, 5мМ KCl, 1мМ CaCl₂, 1мМ MgSO₄, 20мМ Hepes, 5мМ глюкози, 1мг/мл бичачого сироваткового альбуміну; за допомогою 1М розчину NaOH встановлюють значення pH на рівні 7,4). Внутрішньоклітинне підкислення індукували шляхом додання 975мкл буферу, що не містить NH₄Cl, (див. нижче) до аліквот 25мкл інкубованих в NH₄Cl-буфері клітин. Подальшу швидкість відновлення значення pH реєстрували у випадку NHE1 протягом двох хвилин, у випадку NHE2 протягом 5 хвилин і у випадку NHE3 протягом трьох хвилин. Для розрахунку інгібуючої здатності речовин, що тестуються, спочатку досліджували клітини в буферах, в яких відбувалося повне, або не відбувалося взагалі ніякого відновлення значення pH. Для

повного відновлення значення pH (100%) клітини інкубували в буфері, що містить Na⁺ (133,8мМ NaCl, 4,7мМ KCl, 1,25мМ CaCl₂, 1,25мМ MgCl₂, 0,97мМ Na₂HPO₄, 0,23мМ NaH₂PO₄, 5мМ Hepes, 5мМ глюкози; за допомогою 1М розчину NaOH встановлюють значення pH на рівні 7,0). Для визначення значення 0% клітини інкубували в буфері, що не містить Na⁺ (133,8мМ холінхлориду, 4,7мМ KCl, 1,25мМ CaCl₂, 1,25мМ MgCl₂, 0,97мМ K₂HPO₄, 0,23мМ KH₂PO₄, 5мМ Hepes, 5мМ глюкози; за допомогою 1М розчину KOH встановлюють значення pH на рівні 7,0). Речовини, що тестуються, вводили в буфер, що містить Na⁺. Відновлення внутрішньоклітинного значення pH у випадку кожної концентрації речовини, що тестується, виражали в процентах від максимального відновлення. З виражених в процентах значень відновлення значення pH за допомогою програми Sigma-Plot розраховували значення IC₅₀ відповідної речовини для окремих підтипів NHE.

Результати

Приклад	IC ₅₀ [мкмоль]
16 транс-R,R-2-хлор-3N-(3а,4,5,6,7,7а-гексагідро-1Н-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид	0,27 (rNHE3)
12 2-хлор-3N-(3-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид	0,12 (rNHE3)
54 2-бром-4-хлор-3N-(2-бензімідазоліламіно) тіофенгідрохлорид	0,22 (hNHE3)
53 2,4-дихлор-3N-(2-бензімідазоліламіно) тіофенгідрохлорид	0,14(hNHE3)
56 2,4-дихлор-3N-(4-метил-2-бензімідазоліламіно)тіофенгідрохлорид	0,22 (hNHE3)
60 транс-R,R-2,4-дихлор-3N-(3а,4,5,6,7,7а-гексагідро-1Н-2-бензімідазоліл)-3-тієніламінігдрохлорид	0,19 (hNHE3)
63 2,4-дихлор-3N-(4-хлор-2-бензімідазоліламіно)тіофенгідрохлорид	0,54 (hNHE3)
38 2-хлор-3N-(4-гідрокси-2-бензімідазоліламіно)-4-метилтіофенгідрохлорид	0,84 (hNHE3)
18 2-бром-3N-(2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид	0,12 (hNHE3)
19 Транс-R,R-2-бром-3N-(3а,4,5,6,7,7а-гексагідро-1Н-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид	0,56 (hNHE3)
2 2-хлор-3N-(5-фтор-2-бензімідазоліл)-4-метил-3-тієніламінігдрохлорид	0,62 (hNHE3)
44 (1Н-бензімідазол-2-іл)-(2-хлор-4-метилтіофен-3-іл)метиламін	1,59 (hNHE3)