



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76743** (13) **C2**  
(51) **МПК**

**C07D 235/12** (2006.01)  
**C07D 235/30** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**C07D 409/06** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/06** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 521/00** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

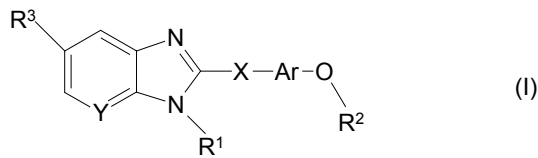
**(54) ПОХІДНІ КОНДЕНСОВАНОГО ІМІДАЗОЛУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ**

1

(21) 2003108942  
(22) 18.04.2002  
(24) 15.09.2006  
(86) PCT/SE02/00769, 18.04.2002  
(31) 0101387-9  
(32) 20.04.2001  
(33) SE  
(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.  
(72) Чен Юн-Шін, СА, Томашевські Мірослав, СА, Волпоул Крістофер, СА, Ян Хуа, СА  
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE  
(56) CHEMICAL ABSTRACTS, Vol: 71, Nr. 13, 29.09.19969, (COLUMBUS, Ohio, USA), SEKI, TERUYA; ET AL, "2-Benzimidazolethiol derivatives. IV. Synthesis and analgesic effect of 1-(2-diethylaminoethyl)-2-(p-ethoxyphenylthio)-5-substituted, benzimidazole", p. 445, THE ABSTRACT №61291h  
CHEMICAL ABSTRACTS, Vol: 78, Nr. 1, 08.01.1973, (COLUMBUS, Ohio, USA), PAGLIETTI G; SPARATORE F, "Dialkylaminoalkylbenzimidazoles of pharmacological interest", p. 84, THE ABSTRACT №87u  
CHEMICAL ABSTRACTS, Vol: 77, Nr. 7, 14.08.1972, (COLUMBUS, Ohio, USA), PAGLIETTI, G. et al, "Dialkylaminoalkylbenzimidazoles of pharmacological interest.III", p. 479, THE ABSTRACT №48338h  
CHIM. THER., Vol: 2, Nr. 1, 1967, LECOLIER S; TROUILLER G, "New benzimidazoles with morphine activity. Nouveaux benzimidazoles doues d'activite morphinique", pp. 16-24  
FR1481049 A, 10.04.1967

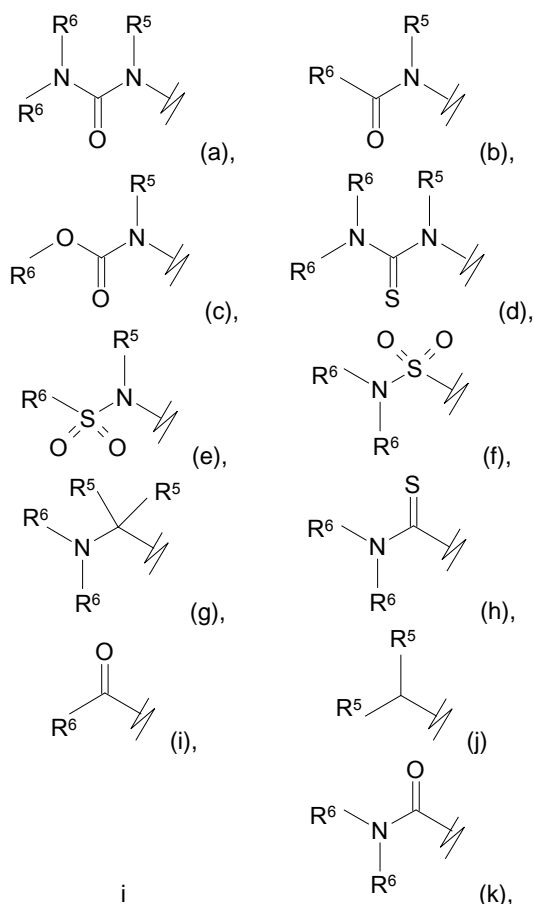
2

(57) 1. Сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль:



де  
R<sup>1</sup> вибрано з групи, яку складають -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкеніл, R<sup>2</sup><sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>2</sup><sub>2</sub>NC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup>O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup>OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup>C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>4</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup><sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup>CSO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>2</sup><sub>2</sub>NC(=O)NR<sup>4</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup><sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, ароіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гетероароїл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)гетероциклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, біциклічний гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл і біциклічний гетероароїл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;  
компоненти R<sup>1</sup> включають незаміщений -(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкеніл і -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, незаміщений або заміщений одним або декількома компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, ціаногрупа, ацетоксиметил і нітрогрупа;  
Ar - як варіант, є заміщеним арильним компонентом;  
R<sup>2</sup> є -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, незаміщеним або заміщеним (на 1-6 карбонах) одним або декількома флуоринними замісниками, або є (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкілом;  
R<sup>3</sup> вибрано з групи, яку складають:

(13) **C2**(11) **76743**(19) **UA**



R<sup>4</sup> - компонент, незалежно вибраний з групи, яку складають -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл і -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкініл;

компоненти R<sup>5</sup> незалежно вибрано з групи, яку складають -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл і гетероциклі;

компоненти R<sup>6</sup> незалежно вибрано з групи, яку складають -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл і -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканол, гетероциклі, гетероциклі(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, арил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, гетероарил, гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл, біциклічний гетероарил і біциклічний гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> можуть разом утворювати 5-7-членний гетероцикл;

X вибрано з групи, яку складають -C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-, -NR<sup>5</sup>-, C(=O)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -O-, -C(R)(R')- і -S(O)<sub>n</sub>- (де n = 0, 1 або 2), де R і R' = (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, OR" або H, R" = H або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; і

Y - C або N,

причому, якщо R<sup>1</sup> є R<sup>4</sup><sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, де у обох випадках R<sup>4</sup> - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, то тоді R<sub>3</sub> не є ацетилом, -NH<sub>2</sub> або ацетамідо.

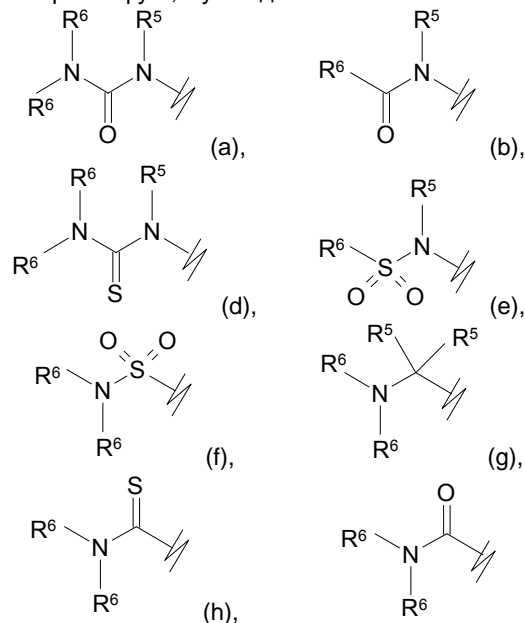
2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що:

R<sup>1</sup> вибрано з групи, яку складають -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкеніл, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, R<sup>4</sup><sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, R<sup>4</sup>O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -гетероциклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл (де гетероциклі є 4-8-членним кільцем з одним або більше гетероатомами, вибраними з нітрогену або кисню) і гетеро-арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

причому арильний і гетероарильний компоненти R<sup>1</sup> є незаміщеними або заміщеними -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом або галогеном;

R<sup>2</sup> вибрано з групи, яку складають -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> та CF<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> вибрано з групи, яку складають:



(k),

Ar - арильний компонент, незаміщений або заміщений одним або декількома компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, галоген, трифлуорметил, ціано-, нітро-, гідроксигрупа і -OR<sup>4</sup>;

X вибрано з групи, яку складають -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, NH-, N(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -S- та -O-;

коли Ar є фенілом або 6-членною гетероароматичною кільцевою системою, X розташовано на кільці Ar у співвідношенні 1,4 відносно групи -O-R<sup>2</sup>;

коли Ar є 5-членною гетероароматичною кільцевою системою, X розташовано на кільці Ar у співвідношенні 1,3 відносно групи -O-R<sup>2</sup>;

R<sup>4</sup> незалежно вибрано з групи, яку складають -H і -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

R<sup>5</sup> незалежно вибрано з групи, яку складають -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл і -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл; і

R<sup>6</sup> незалежно вибрано з групи, яку складають -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл і гетероарил;

причому зазначений гетероарил є незаміщеним або заміщеним -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом.

3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що:

R<sup>1</sup> вибрано з групи, яку складають циклопропілметил, етил, пропіл, аліл, ізопентил, бензил, метоксіетил, диметиламіноетил, 4-піридилметил, 2-

піридилметил, 1-піролілетил, 1-морфоліноетил, 5-(2-метилтіазоліл), циклогексилметил, 2-

піролідилметил, N-метил-2-піролідилметил, 2-піперидилметил, N-метил-2-піперидилметил, 3-

тієнілметил, 2-тетрагідрофуранілметил, (2-нітротіофен-5-іл)метил, (1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил, (5-(ацетоксиметил)-2-фураніл)метил, (2,3-

дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)метил і 5-(2-метилтіазоліл);

R<sup>2</sup> вибрано з групи, яку складають -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і CF<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

R<sup>5</sup> вибрано з групи, яку складають -H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub> і -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> вибрано з групи, яку складають -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і 5-метил-3-ізоксазол;

Ar - феніл або 6-членна гетероароматична кільцева система, кожний з яких може бути незаміщеним або заміщений одним або декількома компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, галоген, трифлуорметил, ціано-, нітро-, гідроксигрупа і -OR<sup>4</sup>;

X вибрано з групи, яку складають -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -S-, -O-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)-, та -C(=O)-; та

X розташовано на кільці Ar у співвідношенні 1,4 відносно групи -O-R<sup>2</sup>.

4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що:

R<sup>2</sup> - -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

Ar - незаміщений феніл або піридил;

X вибрано з групи, яку складають -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -S-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, -NH-, -N(CH<sub>3</sub>)- і -O-;

X розташовано на кільці Ar у співвідношенні 1,4 відносно групи -O-R<sup>2</sup>, і R<sup>4</sup> - метил.

5. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1 - 4, яка відрізняється тим, що її призначено для використання у терапії.

6. Сполука за п. 5, яка відрізняється тим, що терапією є терапія болю.

7. Використання сполуки за п. 1 для виготовлення медикаменту, призначеного для терапії болю.

8. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 як активний інгредієнт разом з фармацевтично прийнятним носієм.

9. Спосіб терапії болю у теплокровної тварини, який включає введення зазначеній тварині, що потребує такої терапії, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, визначеної у п. 1.

Винахід стосується нових сполук та їх солей, які є агоністами рецептора CB2. Ці сполуки можуть бути використані у терапії, зокрема, у терапії болю. Винахід стосується також способів виготовлення цих нових сполук, фармацевтичних композицій, що містять їх, і використання цих сполук у терапії, зокрема, у терапії болю.

Відомими є два канабіоїдні рецептори: один з них експресується, головним чином, у центральній нервовій системі (CB1), а другий локалізується на периферії, головним чином, у клітинах і тканинах, що походять від імунної системи (CB2) [див. Abood і Martin Int. Rev. of Neu-robio. 39, 197-221, 1996].

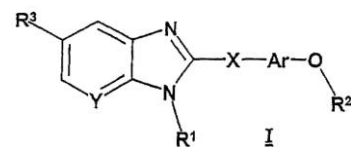
В той час, як агоністи рецептора CB1 і змішані агоністи є високоефективними у антиноцицептичних моделях на тваринах, не було знайдено можливості у будь-якій мірі відділити бажану анальгезійну дію від небажаної побічної дії на центральну нервову систему (ЦНС). Відомо, що медіатором цієї дії є рецептор CB1.

Деякі дослідження вказують на важливу роль CB2 у патофізіології. Зокрема, Munro et.al. [Nature 365 61-65 (1993)] виявили, що експресія CB2 індукується в умовах активації імунних клітин. Hanus et. al [PNAS 96M4228-14233 (1999)] нещодавно показали, що агоніст CB2 має антизапальну і периферійну анальгезійну дію. Крім того, Mazzari et. al. [Soc. Neurosci. Abstr. 23 652 (1995)] показали, що активування CB2 інгібує механічну гіпералгезію, пов'язану з травмою нерва. Ці результати показують, що рецептор CB2 є цінним об'єктом досліджень, спрямованих на відкриття нових анальгетиків, вільних від побічної дії, пов'язаної з звичайними канабіоїдними агоністами (наприклад, тетрагідроканабінолом (ТГК)), і медіатором якої є CB1. Крім того, оскільки локалізація рецепторів CB2 обмежується периферією, можна сподіватись, що селективні агоністи CB2 можуть послаблювати біль психоактивної побічної дії і без потенційно відчутної центральної дії, притаманної канабіміметикам або опіатам.

Ідентифіковані існуючі анальгетики мають багато вад, серед яких слід відзначити низьку фарма-

кокінетику і втрату анальгезійної активності при введенні системічними шляхами.

Об'єктом винаходу є сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі, діастереомери, енантіомери і їх суміші.



де

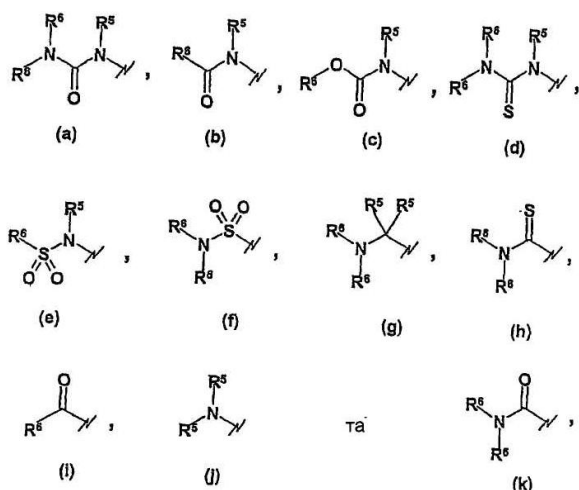
R<sup>1</sup> обрано з групи, яку складають -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, -(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкеніл, R<sup>4</sup><sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup><sub>2</sub>MC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup>O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup>OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup>C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>4</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup>NSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup>CSO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup><sub>2</sub>NC(=O)NR<sup>4</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, R<sup>4</sup><sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-, ароїл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гетероароїл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гетероциклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, біциклічний гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл і біциклічний гетероароїл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

Компоненти R<sup>1</sup> включають незаміщений -(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкеніл і -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкіл, незаміщений або заміщений одним або декількома компонентами, незалежно обраними з групи, яку складають галоген, ціаногрупа, ацетоксиметил і нітрогрупа;

Ar - як варіант, заміщений арильний компонент;

R<sup>2</sup> - -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, незаміщений або заміщений (на 1-6 карбонах) одним або декількома флуоринними замісниками, або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл;

R<sup>3</sup> обрано з групи, яку складають:



$R^4$  - компонент, незалежно обраний з групи, яку складають -H,  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_2-C_6)$ алкеніл і  $-(C_2-C_6)$ алкініл;

$NR^4_2$  включає сполуки, у яких  $NR^4_2$  утворює гетероциклічну кільцеву систему, наприклад, пірол, піперидин, піперазин або піролідинон;

Компонент  $R^5$  незалежно обрано з групи, яку складають -H,  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_2-C_6)$ алкеніл і гетероцикліл;

$NR^5_2$  включає сполуки, у яких  $NR^5_2$  утворює гетероциклічну кільцеву систему, наприклад, пірол, піперидин, піперазин або піролідинон;

Компонент  $R^6$  незалежно обрано з групи, яку складають: -H,  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_2-C_6)$ алкеніл і  $-(C_1-C_6)$ алканоліл, гетероцикліл, гетероцикліл $(C_1-C_3)$ алкіл, арил, арил $(C_1-C_3)$ алкіл, гетероарил, гетероарил $(C_1-C_3)$ алкіл, біциклічний гетероарил і біциклічний гетероарил $(C_1-C_3)$ алкіл;

$R^5$  і  $R^6$  можуть разом утворювати 5-7-членний гетероцикл, наприклад, пірол, піперидин, піперазин, піролідинон, гомопіперазин або гексаметиленимін;

X обрано з групи, яку складають  $-C(R^5)_2-$ ,  $-NR^5-$ ,  $C(=O)-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-O-$ ,  $-C(R)(R')-$  і  $-S(O)_n-$  (де  $n=0, 1$  або  $2$ ),  $R$  і  $R'$  -  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $OR''$  або H,  $R''$  - H або  $(C_1-C_6)$ алкіл; і Y - C або N.

Термін алкіл тут включає прямий ланцюг, розгалужений ланцюг і циклічні замісники, наприклад, метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, t-бутил, циклопропілметил і циклопентил, а компоненти можуть знаходитись будь-де на алкільному ланцюгу, і, таким чином, аміно $(C_1-C_6)$ алкіл включає 1-амінопропіл і 2-амінопропіл.

Термін галоген включає флуор, хлор, бром і іод. Термін арильний компонент включає ароматичні карбоцикли, 5-членні гетероароматичні кільцеві системи, 6-членні гетероароматичні кільцеві системи і біциклічні гетероароматичні кільцеві системи.

Ароматичний карбоцикл включає феніл і нафтил.

5-членною гетероароматичною кільцевою системою є

Бажано вибирати 5-членні гетероароматичні кільцеві системи з групи, яку складають тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-тріазоліл, тет-

разоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-тріазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, і 1,3,4-оксадіазоліл.

6-членною гетероароматичною кільцевою системою є моноциклічна ароматична кільцева система, яка має на кільці 6 атомів і 1, 2 або 3 з цих атомів є N.

Бажано обирати 6-членні гетероароматичні кільцеві системи з групи, яку складають піридил, піразиніл, піримідиніл, тіазиніл і пірадазиніл.

Біциклічною гетероароматичною кільцевою системою є кільцева система з двома 5- або 6-членними гетероароматичними кільцями або феніл і 5- або 6-членне гетеро-ароматичне кільце, або феніл і гетероциклічне кільце, або 5- або 6-членне гетероароматичне кільце і гетероциклічне кільце; з'єднана кільцевим злиттям зазначена біциклічна гетероароматична кільцева система включає 8-12 кільцевих атомів, з яких 1, 2 або 3 незалежно обрані серед N, O і S.

Біциклічні гетероароматичні кільцеві системи бажано вибирати з групи, яку складають індол, індолін, хінолін, тетрагідрохінолін, ізохінолін, тетрагідроізохінолін, 1,4-бензодіоксан, кумарин, дигідрокумарин, бензофуран, 2,3-дигідробензофуран, 1,2-бензізоксазол, бензотіофен, бензоксазол, бензтіазол, бензімідазол, бензотріазол, піролізидин і хінолізидин.

Гетероциклічний або гетероциклічний компонент є насиченою або частково насиченою кільцевою системою з 3-7 кільцевими атомами, серед яких 1, 2 або 3 незалежно вибрані серед N, O і S.

Гетероциклічний компонент бажано вибирати з групи, яку складають азиридин, оксиран, тіран, ацетидин, оксетан, тіетан, піролідин, піролін, імідазотидин, піразотидин, діоксолан, сульфолан 2,3-дигідрофураніл, 2,5-дигідрофураніл, тетрагідрофураніл, тіофаніл, піперидин, піперазин, морфолін, 2,3-дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, 1,4-дигідропіридиніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-діоксаніл, діоксаніл, гомопіперидиніл, гомопіперазиніл, 1,3-діоксепан, 4,7-дигідро-1,3-діоксепін, і гексаметиленоксид.

Ароматичні, гетероароматичні, гетероциклічні і біциклічні гетероароматичні компоненти є незаміщеними або заміщеними на карбонах кільця, бажано, компонентом, незалежно вибраним з групи, яку складають галоген, трифлуорметил, ціано-, нітро-, гідроксигрупа,  $-NR^4_2$ ,  $-C(=O)OR^4$ ,  $-C(=O)R^4$ ,  $-C(=O)NR^4$ ,  $-NR^4C(=O)R^4$ ,  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_2-C_6)$ алкеніл,  $-(C_2-C_6)$ алкініл,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-SO_2R^4$ , оксо $(=O)$ , іміно $(=NR^4)$ , тіо $(=S)$  і оксимино $(=N-OR^4)$ .

Атоми нітрогену кільця у 5-членних гетероароматичних, гетероциклічних або біциклічних гетероароматичних кільцевих системах є незаміщеними або заміщеними, якщо таке заміщення є хімічно можливим без кватернізації зазначеного нітрогену кільця, бажано, компонентом, незалежно обраним з групи, яку складають  $-(C_1-C_6)$ алкіл і  $-C(=O)R^4$ .

Замісники  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_2-C_6)$ алкеніл і  $-(C_1-C_6)$ алканоліл є незаміщеними або заміщеними на одному або більше карбонах компонентами, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідроксил,  $-OR^4$  і  $-NR^4_2$ .

Зрозуміло, що, коли сполуки винаходу містять

один або більше хіральних центрів, вони можуть існувати і бути ізолювані як енантіомерична або діастереомерична форма, або як рацемічна суміш сполук формули I, яка діє як агоніст СВ2. Синтез оптично активних форм може бути здійснений з використанням стандартних методів органічної хімії, наприклад, хіральним хроматографічним розділенням рацематів, синтезом з оптично активних вихідних матеріалів або асиметричним синтезом.

Слід відзначити, що певні сполуки винаходу можуть існувати як геометричні ізомери, наприклад, E- і Z-ізомери алкенів. Винахід включає також будь-який геометричний ізомер сполуки формули I, який діє як агоніст СВ2, і таутомери сполуки формули I.

Зрозуміло, що певні сполуки винаходу можуть існувати у сольватованій, наприклад, гідрованій, і у несольватованій формі. Зрозуміло також, що винахід включає всі такі сольватовані форми сполуки формули I, які діють як агоністи СВ2.

У бажаному втіленні формули I, якщо  $R_1$  -  $R^4_2N(C_1-C_6)$ алкіл-, де у обох випадках  $R_4$  -  $-(C_1-C_6)$ алкіл, то  $R_3$  має бути обрана серед компонентів (див. вище) (a), (c), (d), (e), (f), (g), (h), i, як варіант, (b) і (i) (за винятком випадку, коли  $R_6$  -  $-(C_1-C_6)$ алкіл (зокрема, метил, наприклад,  $R_3$  - ацетил або ацетамід) і (j) (за винятком варіанту, коли  $R_5$  - H у обох випадках, наприклад, коли  $R_3$  - первинний амін).

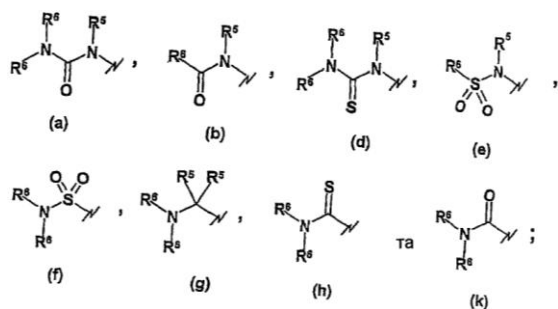
Бажаними є сполуки винаходу, у яких:

$R^1$  обрано з групи, яку складають  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_2-C_6)$ алкеніл, арил $(C_1-C_6)$ алкіл,  $R^4_2N(C_1-C_6)$ алкіл-,  $R^4O(C_1-C_6)$ алкіл-, гетероциклоалкіл $((C_1-C_6)$ алкіл (4-8-членний) і гетероарил $(C_1-C_6)$ ,

причому арильна і гетероарильна компоненти  $R^1$  є незаміщеними або заміщеними  $-(C_1-C_6)$ алкілом, ацетоксиметилом або галогеном;

$R^2$  обрано з групи, яку складають  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $(C_3-C_5)$ циклоалкіл і  $CF_3$ ;

$R^3$  обрано з групи, яку складають:



Ag - арильний компонент, незаміщений або заміщений одним або декількома компонентами, незалежно обраними з групи, яку складають  $(C_1-C_6)$ алкіл, галоген, трифлуорметил, ціано-, нітро-, гідроксигрупа і  $-OR^4$ ;

X обрано з групи, яку складають  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-C(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-O-$ ,  $-C(R)(R')$  і  $-N(R)-$ , де R і  $R^1$  -  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $OR''$  або H і  $R''$  - H або  $(C_1-C_6)$ алкіл;

коли Ag - феніл або 6-членна гетероароматична кільцева система, X розташовано на кільці Ag у співвідношенні 1,4 відносно групи  $-OR^2$ ;

коли Ag - 5-членна гетероароматична кільцева система, X розташовано на кільці Ag у співвідношенні 1,3 відносно групи  $-OR^2$ ;

$R^4$  незалежно обрано з групи, яку складають - H і  $-(C_1-C_6)$ алкіл;

$R^5$  незалежно обрано з групи, яку складають - H,  $-(C_1-C_6)$ алкіл і  $-(C_2-C_6)$ алкеніл; і

$R^6$  незалежно обрано з групи, яку складають - H,  $-(C_1-C_6)$ алкіл,  $-(C_2-C_6)$ алкеніл і гетероарил; причому зазначений гетероарил є незаміщеним або заміщеним  $-(C_1-C_6)$ алкілом.

Більш бажаними є сполуки винаходу формули I, у яких:

$R^1$  обрано з групи, яку складають циклопропілметил, етил, пропіл, аліл, ізопентил, бензил, метоксиетил, диметиламіноетил, 4-піридилметил, 2-піридилметил, 1-піролілетил, 1-морфоліноетил, циклогексилметил, 2-піролідилметил, N-метил-2-піролідилметил, 2-піперидилметил, N-метил-2-піперидилметил, 3-тієнілметил, 2-тетрагідрофуранілметил, (2-нітротіофен-5-іл)метил, (1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил, (5-ацетоксиметил)-2-фуранілметил, (2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)метил і 5-(2-метилтіазоліл);

$R^2$  обрано з групи, яку складають  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$  і  $CF_3$ ;

$R^4$  -  $-(C_1-C_6)$ алкіл;

$R^5$  обрано з групи, яку складають - H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH=CH_2$  і  $-CH_2-CH=CH_2$ ;

$R^6$  обрано з групи, яку складають  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-CH_2-CH_2-CH=CH_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$  і 5-метил-3-ізоксазол;

Ag - феніл або 6-членна гетероароматична кільцева система, кожний з яких може бути незаміщеним або заміщений одним або декількома компонентами, незалежно обраними з групи, яку складають  $(C_1-C_6)$ алкіл, галоген, трифлуорметил, ціано-, нітро-, гідроксигрупа і  $-OR^4$ ;

X обрано з групи, яку складають  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-O-$ ,  $-C(R)(R')$  і  $-N(R)-$ , де R і  $R^1$  -  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $OR''$  або H і  $R''$  - H або  $(C_1-C_6)$ алкіл; причому

X розташовано на кільці Ag у співвідношенні 1,4 відносно групи  $-OR^2$ .

Найбільш бажаними є сполуки винаходу формули I, у яких:

R -  $CH_2CH_3$ ;

Ag - незаміщений феніл або піридил;

X обрано з групи, яку складають  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-O-$ ,  $-C(R)(R')$  і  $-N(R)-$ , де R і  $R^1$  -  $(C_1-C_6)$ алкіл,  $OR''$  або H, і  $R''$  - H або  $(C_1-C_6)$ алкіл;

X розташовано на кільці Ag у співвідношенні 1,4 відносно групи  $-OR^2$  і  $R^4$  - метил.

У деяких бажаних сполуках X обрано з групи, яку складають  $CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-NH-$  і  $-N(CH_3)-$ , найкраще  $CH(CH_3)_2$ .

Було виявлено, що сполуки винаходу проявляють селективну активність на боці рецептора СВ2 і можуть бути використані для полегшення болю, зокрема, хронічного болю, наприклад, хронічного запального болю, нейропатичного болю, спинного болю, ракового болю і cancer pain і висцерального болю.

Сполуки винаходу можуть бути використані також для лікування гострого болю і для полег-

шення інших хворобливих станів, у яких має місце дегенерація або дисфункція рецепторів CB2.

В об'єм винаходу входять також солі сполук формули I. Взагалі, фармацевтично прийнятні солі сполук винаходу можна одержати, використовуючи стандартні процедури, наприклад, реакцією сполук достатньої лужності, наприклад, алкіламіну, з відповідною кислотою, наприклад, HCl або оцтовою кислотою, з одержанням фізіологічно прийнятного аніону. Можна також одержати сіль лужного металу (наприклад, натрію, калію або літію) або лужноземельного металу (наприклад, кальцію), обробляючи сполуку винаходу, що має придатний кислотний протон, наприклад, карбонову кислоту або фенол, одним еквівалентом гідроксиду (наприклад, етоксиду або алкоксиду) лужного або лужноземельного металу або відповідним лужним органічним аміном (наприклад, холіном або меглуміном), у водному середовищі, з подальшим звичайним очищенням. Винахід включає також використання сполук винаходу у терапії.

Нові сполуки винаходу можуть бути використані у терапії, зокрема, у терапії різних болісних станів, включаючи (але не лише) гострий біль, хронічний біль, нейропатичний біль, спинний біль, раковий біль і вісцеральний біль.

При використанні у терапії теплокровних тварин, наприклад, людини, агоніст CB2 має бути введений у формі звичайної фармацевтичної композиції, звичайно придатної для орального або під'язичного введення, наприклад, у вигляді таблетки або капсули, для парентеральної ін'єкції (включаючи внутрішньовенні, підшкірні, внутрішньом'язові і внутрішньосудинні ін'єкції і інфузії), наприклад, у вигляді стерильних розчину, суспензії або емульсії для локального введення у мазі або кремі, або для ректального введення у вигляді, наприклад, супозиторію. Взагалі згадані вище композиції можуть бути приготовлені звичайними методами з використанням звичайних носіїв. Композиції винаходу бажано виготовляти у формі одиничних доз.

На практиці терапевтично ефективна кількість сполуки винаходу може бути визначена фахівцями за такими відомими критеріями, як вік, маса і індивідуальна реакція пацієнта з урахуванням особливостей захворювання, яке підлягає лікуванню і або профілактиці.

Винахід включає також використання описаних вище сполук формули I для виготовлення медикаментів для терапії болю.

Крім того, винахід включає використання сполук формули I для виготовлення медикаментів, призначених для терапії різних болісних станів, включаючи (але не лише) гострий біль, хронічний біль, нейропатичний біль, спинний біль, раковий біль і вісцеральний біль.

Ще одним об'єктом винаходу є спосіб лікування пацієнта, що страждає від будь-яких описаних вище станів, згідно з яким пацієнту, що потребує такого лікування, вводять ефективну кількість сполуки формули I. Крім того, винахід включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль разом фармацевтично прийнятним носієм.

Зокрема, винахід включає фармацевтичну

композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль разом фармацевтично прийнятним носієм, призначену, зокрема, для терапії болю.

Крім того, передбачено фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль разом фармацевтично прийнятним носієм, призначену для використання при наявності описаних вище станів. Терапія у контексті винаходу означає введення ефективної кількості сполуки винаходу для полегшення наявного болісного стану, гострого або хронічного, або повторного виникнення цього стану. Це визначення включає також профілактичні терапії для запобігання повторенню станів і продовження терапії у випадку хронічних розладів.

Фармацевтичні композиції

Нові сполуки винаходу можна вводити орально, під'язично, внутрішньом'язово, підшкірно, локально інтраназально, внутрішньовенно, внутрішньочеревно, внутрішньогрудинно, епідурально, інтратекально, інтрацеребровентрикулярно і ін'єкцією у суглоби.

Бажаними шляхами введення є оральний, внутрішньовенний або внутрішньом'язовий. Дозування залежить від способу введення, гостроти захворювання, віку і маси пацієнта і інших факторів, які звичайно беруться до уваги лікарем при призначенні режиму і дозування для даного конкретного пацієнта.

Для приготування фармацевтичних композицій з сполук винаходу можуть бути використані тверді або рідкі фармацевтично прийнятні носи. Тверді композиції включають порошки, таблетки, дисперсні гранули, капсули, облатки і супозиторії.

Твердим носієм може бути одна або декілька речовин, які можуть також діяти як розчинники, смакові добавки, солюбілізатори, змашувачі, суспендуючі агенти, зв'язуючі, або дезінтератори таблетки, а також матеріалом, що утворює оболонку.

У порошках тонко подрібнений носій разом з тонко подрібненим активним компонентом утворює суміш з необхідними зв'язуючими якими і належними пропорціями, компактних форми і розмірів.

Для приготування супозиторію легкоплавкий віск, наприклад, суміш жирної кислоти, гліцеридів і масла какао спочатку розплавляють і диспергують активний інгредієнт з перемішуванням. Розплавлену гомогенну суміш впливають у форми належних розмірів і залишають для охолодження і ствердження.

Придатними носіями можуть бути карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, лактоза, цукор, пектин, декстрин, крохмаль, трагакант, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, легкоплавкий віск, масло какао тощо.

Солі включають (але не лише) фармацевтично прийнятні солі. Прикладами фармацевтично прийнятних солей згідно з винаходом є: ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бітартрат, карбонат, цитрат, фумарат, глюконат, глютамат, гідробромід, гідрохлорид, лактат, малеат, манделат, мезилат, фосфат/дифосфат, саліцилат, сукцинат, сульфат, тартрат, холін, діетаноламін, ети-

лендіамін, меглумін, алюміній, кальцій, магній, калій, натрій і цинк.

Прикладами фармацевтично неприйнятних солей є гідродрид, перхлорат, тетрафлуорборат, літій.

Бажаними фармацевтично прийнятними солями є гідрохлориди, сульфати і бітартрати. Особливо бажаними є гідрохлориди і сульфати. Термін композиція включає суміш активного компонента з матеріалом-носієм, що утворює оболонку з формуванням капсули, яка містить активний компонент (з носієм або без нього). Композицією може бути також облатка.

Таблетки, порошки, облатки і капсули можна використовувати як тверді дозовані форми для орального введення.

Рідкі композиції включають розчини, суспензії і емульсії. Прикладом рідкої композиції для парентерального введення можуть бути стерильні водні або водо-пропіленгліколеві розчини активної сполуки. Рідкі композиції можуть бути приготовлені у поліетиленгліколевому розчині.

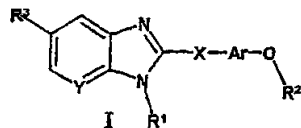
Водні розчини для орального введення можна приготувати, розчиняючи активний компонент у воді з додаванням належних забарвлювачів, смакових агентів, стабілізаторів і загущувачів за бажанням. Водні суспензії для орального використання можна приготувати диспергуванням тонкоподібною активною компонентом у воді разом з в'язким матеріалом, наприклад, природними або синтетичними гумами, смолами, метилцелюлозою, натрійкарбоксиметилцелюлозою і іншими суспензуючими агентами, відомими у фармацевтиці.

Бажано виготовляти фармацевтичні композиції у формі одиничних доз, які містять належну кількість активного компонента. Такими формами можуть бути пакетовані композиції, з пакетами, що містять дискретні кількості композиції, наприклад, пакетовані таблетки, капсули, і порошки в ампулах або пляшках. Одинична доза може бути капсулою, облаткою або таблеткою, або бути утвореною належною кількістю таких пакетів.

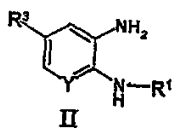
Способи приготування

Процес A1

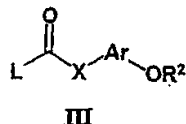
Процес A1 виготовлення сполуки загальної формули I



включає такі операції: Сполуки загальної формули II



де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і Y, подібні визначенням для формули I, можуть бути введені у реакцію з сполуками загальної формули III



де R<sup>2</sup>, Ar, і X подібні визначенням для формули I, а L - -OH або відщеплювальна група, наприклад, галогенід, О-тозил або О-мезил. Цю реакцію зручно проводити в інертному розчиннику, наприклад, толуолі при кімнатній температурі протягом 20хв. Після цього додають каталітичну кількість концентрованої HCl і суміш гріють 12 год. при 85°C. Операція завершується екстрагуванням водою і очищенням продукту нормальною або зворотно-фазовою хроматографією.

Процес A2

Процес A2 виготовлення сполуки загальної формули II включає такі операції:

Сполуки загальної формули IV

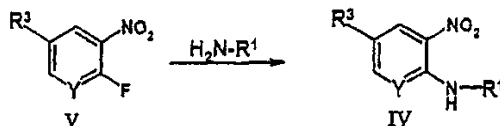


де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і Y подібні визначенням для формули I, можуть бути відновлені до відповідного аніліну (формули II) реакцією з гідрогеном під тиском 10-50 фунтів/кв. дюйм (0,7-3,5 ат). Цю реакцію зручно проводити у інертному розчиннику, наприклад, етанолі, метанолі або ТГФ при кімнатній температурі. Реакцію каталізують каталізатором - перехідним металом, звичайно, 5-10%-м паладієм на тонкодисперсному вугіллі.

Процес A3

Процес A3 виготовлення сполуки загальної формули IV включає такі операції:

Сполуки загальної формули V:



де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і Y є подібними визначенням для формули I, вводять у реакцію з первинним аміном. Цю реакцію зручно проводити у протонному розчиннику, наприклад, 80%-му етанолі при температурі 50-100°C. Процедура завершується екстрагуванням водою і очищенням нормальною хроматографією.

Процес A4

Процес A4 виготовлення сполуки загальної формули III включає такі операції:

Сполуки загальної формули VI:



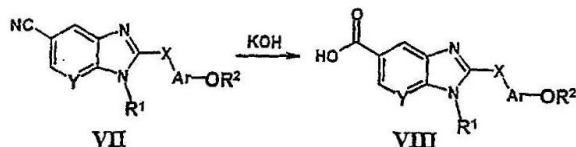
де R<sup>2</sup>, Ar, і X подібні визначенням для формули I, а L - -OH або відщеплювальна група, наприклад, галогенід, О-тозил або О-мезил, вводять в

реакцію з галогенуючим агентом, наприклад, тіонілхлоридом. Цю реакцію зручно проводити у інертному розчиннику, наприклад, бензолі або толуолі при температурі 25-100°C. Операція завершується видаленням розчинника під зниженим тиском і очищенням дистиляцією.

#### Процес A5

Процес A5 виготовлення сполуки загальної формули VI включає такі операції:

Сполуки загальної формули VII (приготовлені у процесі A1)

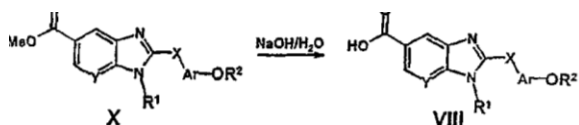


де  $R^1$ ,  $R^2$ , Ar, X і Y, подібні визначенням для формули I і виготовлені, виготовлені, як це було описано вище, гідролізують, використовуючи KOH. Цю реакцію зручно проводити у водній розчиняючій суміші, наприклад, етанол/воду при температурі флегми. Після нейтралізації продукт ізолюють фільтруванням охолодженої реакційної суміші.

#### Процес A6

У іншому варіанті Процес A6 виготовлення сполуки загальної формули V включає такі операції:

Сполуки загальної формули X (див. процес A1)

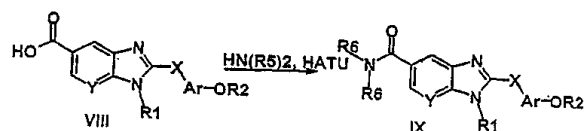


де  $R^1$ ,  $R^2$ , Ar, X і Y, подібні визначенням для формули I і приготовлені, виготовлені, як це було описано вище, перетворюють у відповідну карбонову кислоту VIII гідролізом естеру X, з використанням водної основи, наприклад, гідроксиду натрію.

#### Процес A7

Процес A7 виготовлення сполуки загальної формули IX включає такі операції:

Сполуки формули VIII



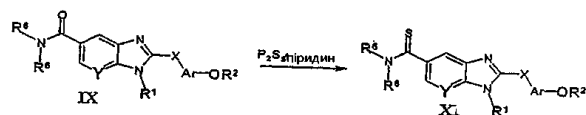
де R,  $R^2$ , Ar, X і Y, подібні визначенням для формули I і приготовлені, як описано вище, перетворюють у відповідний амід реакцією з первинним або вторинним аміном у присутності кислотного активатора, наприклад, ГАТУ (гексафлуорфосфат О-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію), ГБТУ (гексафлуорфосфат О-бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію або ТБТУ (тетрафлуорборат О-(1H-бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-пентаметилуронію). Реакцію зручно проводити у полярному апротонному розчиннику, наприклад, диметилформаміді (ДМФ), при кімнат-

ній температурі разом з третинним аміном, наприклад, тріетиламіном або діізопропілетиламіном, який слугує для нейтралізації частоти. Продукт зручно ізолювати екстракцією водою і очищувати нормальною хроматографією.

#### Процес A8

Процес A8 виготовлення сполуки загальної формули XI включає такі операції:

Сполуки формули IX (Процес A1 або A7)



де  $R^1$ ,  $R^2$ , R, Ar, X і Y, подібні визначенням для формули I і приготовлені, виготовлені, як це було описано, перетворюють у відповідний тіоамід (Формули XI) реакцією з  $P_2S_5$ . Реакцію бажано проводити у піридині при температурі 100°. Продукт бажано ізолювати екстрагуванням водою декантованої частини реакційної суміші і очищувати нормальною хроматографією.

#### Процес A9

Процес A9 виготовлення сполуки загальної формули XII включає такі операції:

Сполуки формули VII (Процес A1)

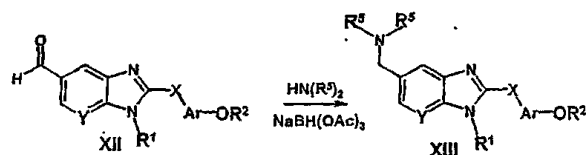


де  $R^1$ ,  $R^2$ , Ar, X і Y, подібні визначенням для формули I і приготовлені, виготовлені, як це було описано, каталітично відновлюють, використовуючи каталітичну кількість нікелю Рейні у 50%-ій водній мурашиній кислоті. Цю реакцію бажано проводити у кислотно-водній розчиняючій суміші, наприклад, у 50%-ій водній мурашиній кислоті при 90°C. Продукт бажано ізолювати фільтруванням охолодженої реакційної суміші через діатомову землю, концентрувати і очищувати нормальною хроматографією.

#### Процес A10

Процес A10 виготовлення сполуки загальної формули XIII включає такі операції:

Сполуки формули XII



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ , Ar, X і Y, подібні визначенням для формули I і приготовлені, виготовлені, як це було описано, піддають відновлювальному амінуванню, використовуючи первинний або вторинний амін у присутності належного відновлювача, наприклад, триацетоксиборгідриду натрію. Цю реакцію бажано проводити у ТГФ з 1-1,5 еквівалентами оцтової кислоти і 1-1,5 еквівалентами триацетоксиборгідриду натрію при кімнатній температурі. Продукт бажано ізолювати розкладанням боратного естеру

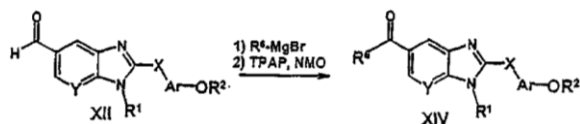


дією 1N HCl з подальшим екстрагуванням водою. Концентрування органічного екстракту дає сирий продукт, очищення виконується нормальною хроматографією.

#### Процес A11

Процес A11 виготовлення сполуки загальної формули XIV включає такі операції:

Сполуки формули XII

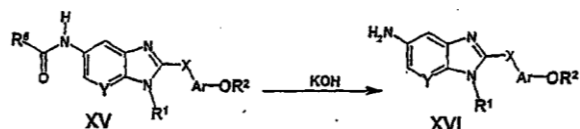


де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ , Ar, і X, подібні визначенням для формули I і виготовлені, як це було описано вище, з'єднують з металоорганічним агентом, наприклад, реагентом Грин'єра з подальшим окисненням проміжного спирту до кетону. Реакцію Грин'єра бажано проводити у ТГФ з 6 еквівалентами органігалогеніду магнію, наприклад, метилброміду магнію при 0°C. Продукт бажано ізолювати розкладанням надлишку металоорганічного агента доданням води з подальшим екстрагуванням водою і концентруванням органічного екстракту. Окиснення цього проміжного спирту проводять реакцією з каталітичною кількістю (прибл. 5моль%) перрутенату тетрапропіламонію (TPAP) і 1-1,5 еквівалентами N-метилморфолін-N-оксиду (НМО) у присутності 4A молекулярних сит. Цю реакцію бажано проводити у ДХМ при кімнатній температурі. Продукт зручно ізолювати концентруванням реакційної суміші і очищувати нормальною хроматографією.

#### Процес A12

Процес A12 виготовлення сполуки загальної формули XVI включає такі операції:

Сполуки формули XV (процес A1)

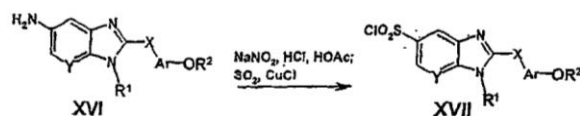


де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ , при, X і Y, подібні визначенням для формули I і виготовлені, як це було описано вище, перетворюють у відповідний анілін гідролізом з використанням основи, наприклад, гідроксиду калію у водному розчиннику, наприклад, 5%-му водному етанолі. Реакцію бажано проводити при температурі флегми протягом 8-16 год. Продукт бажано ізолювати, охолоджуючи суміш до кімнатної температури, підкислюючи її доданням 1N HCl і відбираючи осад фільтруванням.

#### Процес A13

Процес A13 виготовлення сполуки загальної формули XVII включає такі операції:

Сполуки формули XVI



де  $R^1$ ,  $R^2$ , Ar, X і Y, подібні визначенням для

формули I і виготовлені, як це було описано вище, перетворюють у відповідний сульфонілхлорид реакцією з нітритом натрію у водній HCl і оцтовій кислоті з одержанням проміжної діазонієвої солі. Цю реакцію бажано проводити при <10°C. Цю діазонієву сіль негайно перетворюють у сульфонілхлорид доданням краплями щойно приготовленого насиченого розчину діоксиду сульфуру у оцтовій кислоті у присутності хлориду міді (I). Цю реакцію бажано проводити при -10 - -5°C. Продукт бажано ізолювати, вливаючи реакційну суміш у льодяну воду і екстрагуючи ДХМ. Після концентрування під вакуумом сульфонілхлорид формули XVII використовують без подальшого очищення.

#### Процес A14

Процес A14 виготовлення сполуки загальної формули XVIII включає такі операції:

Сполуки формули XVII

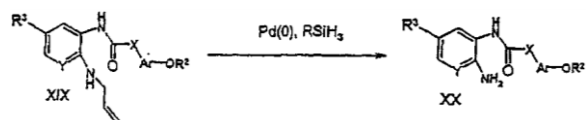


де R, R', R, Ar, і X, визначені, як для формули I і виготовлені, як це було описано вище, перетворюють у відповідний сульфонамід реакцією з первинним або вторинним аміном. Реакцію бажано проводити, у неполярному розчиннику, наприклад, ДХМ при кімнатній температурі у присутності, наприклад, піридину. Продукт бажано ізолювати екстрагуванням водою і очищувати нормальною хроматографією.

#### Процес A15

Процес A15 виготовлення сполуки загальної формули XX включає такі операції:

Сполуки формули XIX

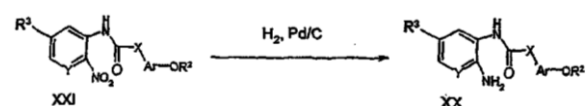


де  $R^2$ ,  $R^3$ , при, X і Y, подібні визначенням для формули I і приготовлені у Процесі A1, перетворюють у сполуку формули XX реакцією деалілування з медіатором паладієм (0) у присутності поглиначів катіонів, наприклад, фенілсилану. Продукт бажано ізолювати екстрагуванням водою і очищувати нормальною хроматографією.

#### Процес A16

Процес A16 виготовлення сполуки загальної формули XX включає такі операції:

Сполуки формули XXI



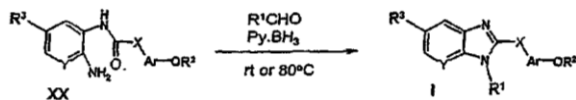
де  $R^2$ ,  $R^3$ , при, X і Y, подібні визначенням для формули I і приготовлені у Процесі A2, перетворюють у сполуку формули XX в умовах гідрогенування, каталізованих паладієм. Продукт бажано ізолювати фільтруванням і очищувати нормаль-

ною хроматографією або використовувати без такого очищення.

#### Процес A17

Процес A17 виготовлення сполуки загальної формули I включає такі операції:

Сполуки формули XX



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , при, X і Y, визначені як для формули I, перетворюють у відповідні сполуки загальної формули I реакцією з альдегідом і подальшим відновленням бораном у одній посудині. Реакцію бажано проводити у змішаному розчиннику, наприклад, 1,2-дихлоретані і оцтовій кислоті при кімнатній або підвищеній температурі. Продукт бажано ізолювати екстрагуванням водою і очищувати нормальною або зворотно фазовою хроматографією.

#### Процес A18

Іншим об'єктом винаходу є спосіб селективного відновлення нітрокомпонента орто до амінового

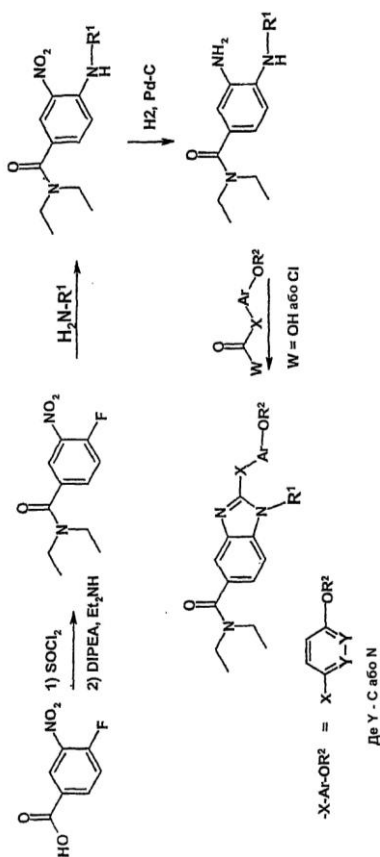
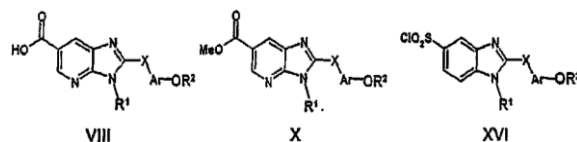


Схема 1: Шлях синтезу для Прикладів 2-12 і 14-17

замісника на фенільному або піридиньному кільці сполуки у присутності нітрокомпонента пара у аміновий замісник, який включає обробку розчину сполуки у розчиннику, бажано, неполярному, наприклад, етилацетаті, з каталізатором паладієм, наприклад, Pd/C, у присутності водню. Як варіант, під тиском (наприклад, 1-10 ат, бажано, 1-5 ат, найкраще 2-4 ат). У деяких втіленнях обидва нітрозамісники знаходяться у позиції пара відносно нітрогену піридинового кільця. Див. Приклад 58В.

Ще одним об'єктом винаходу є інтермедіати загальних формул VIII, X і XIII, і їх використання у синтезі сполуки формули I.



Сполуки винаходу можуть бути синтезовані згідно з процедурами, описаними нижче (Схеми 1-15).

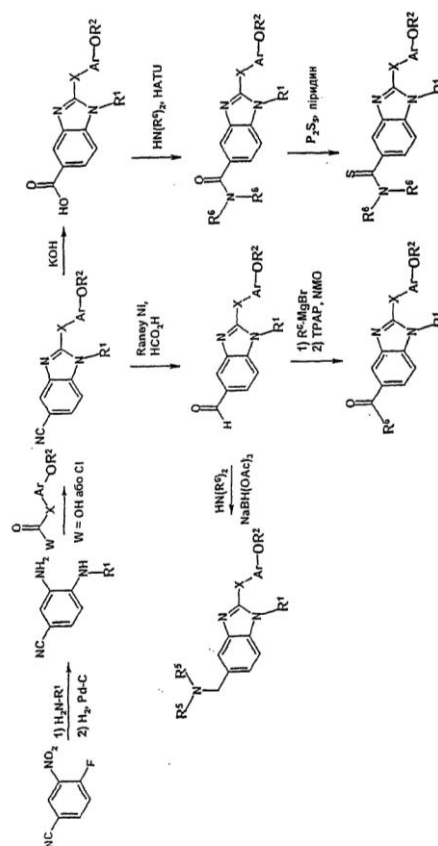


Схема 2: Шлях синтезу для Прикладів 20-22 і 24-25.



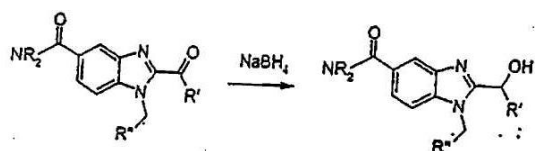


Схема 7: Шлях синтезу для Прикладу 46.

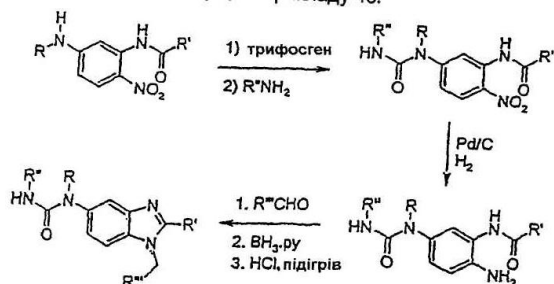


Схема 9: Шлях синтезу для Прикладу 50

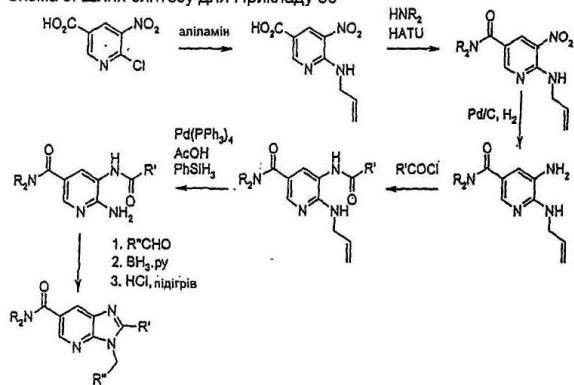


Схема 11: Шлях синтезу для Прикладу 57

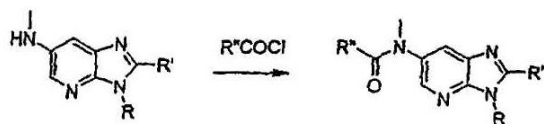


Схема 13: Шлях синтезу для Прикладу 59.

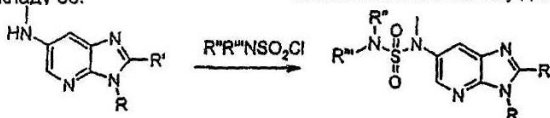


Схема 15: Шлях синтезу для Прикладів 61 і 62

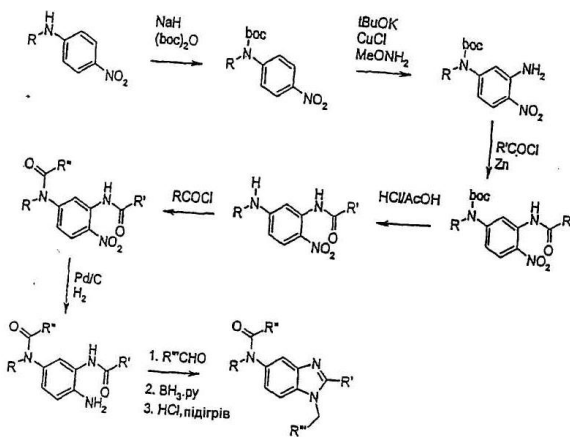


Схема 8: Шлях синтезу для Прикладів 47-49.

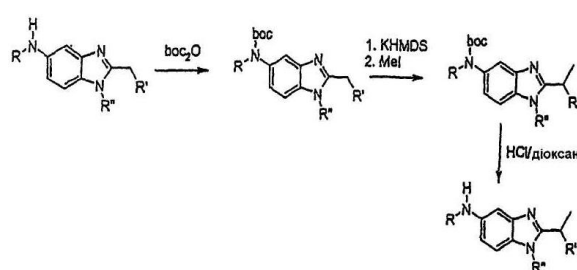


Схема 10: Шлях синтезу для Прикладу 51.

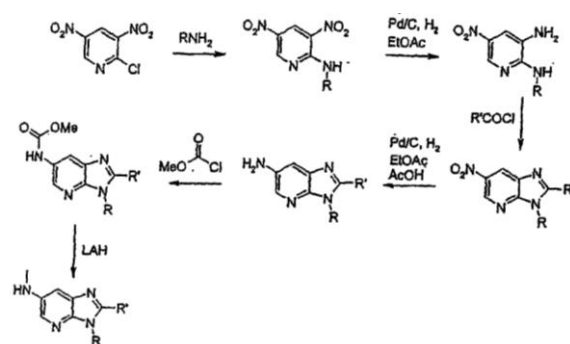


Схема 12: Шлях синтезу для Прикладу 58

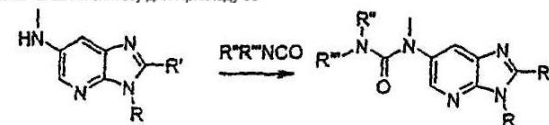


Схема 14: Шлях синтезу для Прикладу 60.

Приклади  
Винахід ілюструється наведеними далі необмежуваними прикладами, які описують способи приготування, очищення, аналізу і біологічного тестування сполук винаходу.

Приклад 1: Біологічна оцінка зв'язування рецепторів hCB1 і hCB2

Мембрани людського CB1 (вщ Receptor Biology) або CB2 (від BioSignal) були розморожені при 37°C, пропущені тричі через голку калібру 25 з тупим кінцем, розведені у канабіодіному зв'язуючому буфері (50mM Iris, 2,5mM EDTA, 5mM MgCl<sub>2</sub> і 0,5мг/мл BSA, вільного від жирних кислот, pH 7,4) і аліквоти з належною кількістю протеїну були роз-

міщені у 96-коміркових платах у hCB1 і hCB2 були оцінені за допомогою 10-точкових кривих реакції на дозу, побудованих для  $^3\text{H}$ -CP55,940 при 20000-25000dpm на комірку (0,17-0,21нМ) у остаточному об'ємі 300мкл. Повне і неспецифічне зв'язування визначали при відсутності і присутності 0,2мкМ HU210 відповідно. Після струшування плати були інкубовані протягом 60хвил. при кімнатній температурі, профільтовані через фільтри Unifilters GF/B (з попереднім просоченням 0,1%-м поліетиленіном) з збірником Tomtec або Packard з використанням 3мл промивного буфера (50мМ Tris, 5мМ  $\text{MgCl}_2$ , 0,5мг BSA, pH 7,0). Фільтри сушили 1год. при 55°C. Радіоактивність (срм) визначали за допомогою TopCount (Packard) після додання 65мкл/well сцинтиляційної рідини MS-20.

зв'язування hCB1 і hCB2 GTP $\gamma$ S

Мембрани людського CB1 (від Receptor Biology) або CB2 (від BioSignal) були розморожені при 37°C, пропущені тричі через голку калібру 25 з тупим кінцем, розведені у зв'язуючому буфері GTP $\gamma$ S (50мМ Hepes, 20мМ NaOH, 100мМ NaCl, 1мМ EDTA, 5мМ  $\text{MgCl}_2$ , 0,1% BSA, pH 7,4). IC<sub>50</sub> і E<sub>max</sub> сполук були оцінені за допомогою 10-точкових кривих реакції на дозу, побудованих для 100000-

130000 dpm GTP $\gamma$ S на комірку (0,11-0,14нМ) у об'ємі 300мкл.

Базове і максимальне стимульоване зв'язування визначали у присутності і відсутності 1мкМ (CB2) або 10мкМ (CB1) Win 55,212-2 відповідно. Мембрани інкубували протягом 5хвил. з 56,25мкМ (CB2) або 112,5мкМ (CB1) GDP перед розподіленням у платах (15мкМ (CB2) або 30мкМ (CB1) GDP остаточно). Після струшування плати були інкубовані протягом 60хвил. при кімнатній температурі, профільтовані через фільтри Unifilters GF/B (просочені водою) з збірником Tomtec або Packard з використанням 3мл промивного буфера (50мМ Tris, 5мМ  $\text{MgCl}_2$ , 0,5мг BSA, pH 7,0). Радіоактивність (срм) визначали за допомогою TopCount (Packard) після додання 65мкл/well сцинтиляційної рідини MS-20.

Визначення усунення антагоніста було виконане у подібний спосіб за винятком того, що (а) криву реакції на дозу агоніста будували у присутності антагоніста у постійній концентрації або (б) криву реакції на дозу антагоніста будували у присутності агоніста у постійній концентрації. Біологічні дані для вибраних сполук наведені у табл.1.

Таблиця 1

Біологічні дані для вибраних сполук з Прикладів 1-39

Експ.	Назва	Ki(hCB) нМ	EC50, hCB2; нМ (%Emax)
5	Метил 3-[5-[(діетиламіно)карбоніл]-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-1-іл]-пропаноат	142	65(53%)
7	1-[2-[ацетил(метил)аміно]етил]-2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід	858	380(63%)
11	1-[2-(диметиламіно)-1-метилетил]-2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід	751	85(64%)
13	1-(циклопропілметил)-2-[(6-етокси-3-піридиніл)метил]-N,N-діетил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід	133	97(93%)
24	1-(циклопропіл метил)-2-(4-етоксибензил)-5-(4-морфолінілметил)-1Н-бензімідазол	178	81(62%)
26	Метил-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-ілкарбоксамід	430	295(41%)
33	N-аліл-1-(циклопропілметил)-2-[4-етоксибензил]-1Н-бензімідазол-5-амін	308	146(54%)
39	2-(4-етоксианілін)-N,N-діетил-1-ізопентил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід	98	64(64%)

Приклад 2:

2-(4-метоксибензил)-N,N-діетил-1-[2-(4-морфолініл)етил]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід  
2А: N,N-діетил-4-флуор-3-нітробензамід

Перемішану 4-флуор-3-нітробензойну кислоту (25,0г, 135ммоль) і тіонілхлорид (40,0мл, 548ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40мл) витримують під зворотним холодильником до поглинання вихідних матеріалів. Розчинник випарюють у вакуумі, випарюють разом з толуолом, (2×20мл), одержаний ацилхлорид розчиняють у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60мл) і охолоджують до 0°C. З енергійним перемішуванням додають діізопропілетиламін (ДІПЕА) (28,2мл, 162ммоль) і діетиламін (14,0мл, 135ммоль). Через 2год. при кімнатній температурі розчинник випарюють у вакуумі і одержане масло розчиняють у  $\text{Et}_2\text{O}$  (200мл), промивають 5%-м NaOH (3×100мл),

5%-м  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (100мл) і розсолем (100мл). Органічний шар сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і випарюють у вакуумі. Сире масло розчиняють у EtOAc (10мл) і через ніч (О/Н) при -20°C яскравооранжеву тверду речовину фільтрують, промивають холодним EtOAc (5мл) і холодними гексанами (10мл), одержуючи бажану сполуку (19,6г). Фільтрат випарюють і кристалізують у EtOAc (2мл), одержуючи ще 6,7г бажаної сполуки (80,5%) у вигляді яскравооранжевої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,11 (dd, J=7,6Гц, J=1,8Гц, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,36 (del, J=10,8Гц, J=8,4Гц, 1H), 3,56 (br s, 2H), 3,28 (br s, 2H), 1,22 (brs, 6H).

2В: N,N-діетил-4-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]-3-нітробензамід

Суміш N,N-діетил-4-флуор-3-нітробензаміду (1,00г, 4,16ммоль), 2-(4-морфолініл)етанаміну

(0,600мл, 4,58ммоль) у 80%-му водному EtOH (50мл) витримують під зворотним холодильником 4год. Реакцію концентрують у вакуумі і залишок вносять у EtOAc (40мл). Органічну фазу промивають насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2×10мл) і об'єднані водні фази екстрагують EtOAc (2×20мл). Об'єднані органічні фази сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують, і концентрують у вакуумі, одержуючи бажану сполуку. Сирий продукт очищують хроматографією на колонці силікагелю (100% EtOAc до 5% триетиламіну/EtOAc) і одержують бажану сполуку (1,12г, 77%) у вигляді яскравожовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,28 (d, J=1,2Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,8Гц, J=1,6Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,8Гц, 1H), 3,77 (t, J=5,2Гц, 4H), 3,55-3,20 (br m, 6H), 2,74 (t, J=6,4Гц, 2H), 2,53 (br s, 4H), 1,22 (t, J=6,8Гц, 6H). MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ =351.

2C: 3-аміно-N,N-діетил-4-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]бензамід

Суміш N,N-діетил-4-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]нітробензаміду (1,10г, 3,14ммоль) і 10% Pd/C у MeOH (50мл) гідрогенують 2год. при 40фунт/кв. дюйм (2,8ат). Після завершення реакції реакційну суміш фільтрують через діатомову землю. Видалення розчинника дає бажану сполуку (0,958г, 95%), яку використовують без подальшого очищення. MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ =321.

2D: 2-(4-метоксибензил)-N,N-діетил-Н2-(4-т карбоксамід).

(4-етоксифеніл)ацетилхлорид (0,063г, 0,343ммоль) додають 3-аміно-N,N-діетил-[[2-(4-морфолініл)етил]аміно]бензаміду (0,100г, 0,312ммоль) у оцтовій кислоті (2мл) і суміш перемішують при 95°C протягом ночі. Реакцію концентрують у вакуумі і залишок вносять у EtOAc (15мл). Органічну фазу промивають 1N NaOH (2×8мл) і об'єднані водні фази екстрагують EtOAc (2×15мл). Об'єднані органічні фази сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують зворотно-фазовою рідинною хроматографією під високим тиском (HPLC - BTPX) і одержують бажану сполуку у вигляді солі трифлуороцтової кислоти (ТФК) (0,132г, 53%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,74 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,0Гц, 2H), 6,91 (d, J=8,0Гц, 2H), 4,64 (t, J=7,6Гц, 2H), 4,36 (s, 2H) 3,76 (brs, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (br s, 4H), 3,20 (br s, 6H), 1,07 (br s, 6H). MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ =451. Аналіз: Обчислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3+3,0\text{ТФК}+0,6\text{H}_2\text{O}$ : C, 47,84; H, 4,79; N, 6,97. Одержано: C, 47,83; H, 4,83; N, 6,96.

Приклад 3:

2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1-(2-метоксиетил)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід.

3A: N,N-діетил-4-[[2-метоксиетил]аміно]-3-нітробензамід

За загальною процедурою 2B суміш N,N-діетил-4-флуор-3-нітробензаміду (0,200г, 0,833ммоль), 2-метоксиетанаміну (0,065мл, 0,757ммоль) у 80%-му водному EtOH (5мл) гріють при 90°C протягом ночі. Далі сирий продукт очищують хроматографією на колонці силікагелю (33% EtOAc/гексани до 50% EtOAc/гексани) і одержують бажану сполуку (0,191г, 85%) у вигляді яскравожовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,34 (s, 1H), 8,28 (d, J=2,8Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,4Гц, J=1,6Гц, 1H), 6,91 (d, J=9,2Гц, 1H), 3,69 (t,

J=5,6Гц, 2H), 3,53 (q, J=5,6Гц, 2H), 3,44 (s перекриває br s, 7H), 1,22 (t, J=6,4Гц, 6H). MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ =296.

3B: 3-аміно-N,N-діетил-[[2-метоксиетил]аміно]

За процедурою 2C суміш N,N-діетил-4-[[2-метоксиетил]аміно]-3-нітробензаміду (0,150г, 0,508ммоль) і 10% Pd/C у EtOAc (15мл) гідрогенують протягом ночі при 40фунт/кв. дюйм (2,8ат). Звичайна обробка дає бажану сполуку (0,159г), яку використовують без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,86 (dd, J=8,4Гц, J=2,0Гц, 1H), 6,80 (d, J=1,6Гц, 1H), 6,60 (d, J=8,0Гц, 1H), 3,66 (t, J=5,6Гц, 2H), 3,41 (s перекриває br s, 7H), 3,31 (t, J=5,6Гц, 2H), 1,18 (t, J=7,6Гц, 6H). MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ =266.

3C: (4-етоксифеніл)ацетилхлорид

До перемішаного розчину (4-етоксифеніл)оцтової кислоти (10,0г, 55,5ммоль) у бензолі (100мл) додають тіонілхлорид (50мл, 68,5ммоль) і реакційну суміш перемішують при 80°C 2год. Розчинник випарюють у вакуумі і сирий продукт очищують дистиляцією (86°C, тиск 0,4Торр), одержуючи бажану сполуку (10,39г, 94%) у вигляді жовтого масла. MS метилестеру: MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ =194.

3D: 2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1-(2-метоксиетил)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід.

За процедурою 2D (4-етоксифеніл)ацетилхлорид (0,107г, 0,539ммоль) додають до 3-аміно-N,N-діетил-4-[[2-метоксиетил]аміно]бензаміду (0,130г, 0,490ммоль) у толуолі (2,5мл). Через 20хвил. додають одну краплю конц. HCl і суміш гріють при 85°C 12год. Після звичайної обробки, сирий продукт очищують зворотно-фазовою ВТРХ і одержують бажану сполуку як сіль ТФК (0,120г, 36%) у вигляді масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,86 (d, J=9,2Гц, 1H), 7,63 (s, 1), 7,43 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,90 (d, J=9,2Гц, 2H), 4,60 (t, J=4,8Гц, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,97 (q, J=7,6Гц, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,20 (br s, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,07 (br s, 6H). MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ =411. Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3+2,2\text{ТФК}+0,6\text{H}_2\text{O}$ : C, 50,82; H, 5,17; N, 6,26. Одержано: C, 50,85; H, 5,30; N, 6,06.

Приклад 4:

1-[[2-(ацетиламіно)етил]-2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

4A: 4-[[2-(ацетиламіно)етил]аміно]-N,N-діетил-3-нітробензамід

За загальною процедурою 2B суміш N,N-діетилфлуор-5-нітробензаміду (0,200г, 0,833ммоль), N-(2-аміноетил)ацетаміду (0,077г, 0,757ммоль) у 80%-му водному EtOH (5мл) гріють при 90°C протягом ночі. Після обробки сирий продукт очищують хроматографією на колонці силікагелю (100% EtOAc до 5% MeOH/EtOAc) і одержують бажану сполуку (0,152г, 63%) у вигляді яскравожовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,27 (d перекриває br s, J=2,0Гц, 2H), 7,55 (del, J=8,4Гц, J=2,0Гц, 1H), 6,99 (d, J=9,2Гц, 1H), 6,06 (br s, 1H), 3,58-3,50 (m, 4H), 3,44 (br s, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,2Гц, 6H). MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ =323.

4B: 4-[[2-(ацетиламіно)етил]аміно]-3-аміно-N,N-діетилбензамід

За процедурою 2C суміш 4-((2-(ацетиламіно)етил]аміно)-N,N-діетил-3-

нітробензаміду (0,150г, 0,465ммоль) і 10% Pd/C у EtOAc (15мл) гідрогенують протягом ночі при 40фунт/кв. дюйм (2,8ат). Звичайна обробка дає бажану сполуку (0,164г, 100%), яку використовують без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,83 (dd,  $J=8,0\text{Гц}$ ,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 6,76 (d,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 6,53 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 6,26 (br t, 1H), 3,53 (q,  $J=5,6\text{Гц}$ , 2H), 3,43 (br s, 4H), 3,23 (t,  $J=5,6\text{Гц}$ , 2H), 1,99 (s, 3H), 1,17 (t,  $J=6,4\text{Гц}$ , 6H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=293$ .

4C: 1-[2-(ацетиламіно)етил]-2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

За загальною процедурою 2D (4-етоксифеніл)ацетилхлорид (0,097г, 0,490ммоль) додають до 4-[[2-(ацетиламіно)етил]аміно]-3-аміно-N,N-діетилбензаміду (0,130г, 0,445ммоль) у толуолі (2,5мл). Через 20хв. додають одну краплю конц. HCl і суміш гріють при 85°C 12год. Після звичайної обробки сирий продукт очищують зворотньо-фазовою ВТРХ і одержують бажану сполуку як сіль ТФК (0,042г, 14%) (тверда речовина).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,01 (t,  $J=5,6\text{Гц}$ , 1H), 7,81 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,63 (s, 1), 7,45 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,26 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 6,90 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 4,43 (m, 4H), 3,97 (q,  $J=7,2\text{Гц}$ , 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,38 (t,  $J=4,8\text{Гц}$ , 2H), 3,20 (br s, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,28 (t,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H), 1,06 (br s, 6H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=437$ . Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3+2,1\text{ТФК}+0,8\text{H}_2\text{O}$ : С, 50,80; Н, 5,21; N, 8,11. Одержано: С, 50,87; Н, 5,87; N, 8,09.

Приклад 5:

Метил-3-[5-[(діетиламіно)карбоніл]-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-1-іл]-пропаноат

5A: Етил 3-[4-[(діетиламіно)карбоніл]-2-нітроанілін]пропаноат

За загальною процедурою 2B суміш N,N-діетил-4-флуор-3-нітробензаміду (0,200г, 0,833ммоль) і етил 3-амінопропаноату (0,116г, 0,757ммоль) у 80%-му водному EtOH (5мл) гріють при 90°C протягом ночі. Після обробки сирий продукт очищують хроматографією на колонці силікагелю (50% EtOAc/гексани до 100% EtOAc) і одержують бажану сполуку (0,162г, 63%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,34 (br t,  $J=5,6\text{Гц}$ , 1H), 8,29 (d,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 7,58 (dd,  $J=8,4\text{Гц}$ ,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 6,92 (d,  $J=9,2\text{Гц}$ , 1H), 4,21 (q,  $J=7,2\text{Гц}$ , 2H), 3,69 (q,  $J=6,4\text{Гц}$ , 2H), 3,44 (br s, 4H), 2,72 (t,  $J=6,4\text{Гц}$ , 2H), 1,30 (t,  $J=6,4\text{Гц}$ , 3H), 1,22 (t,  $J=6,8\text{Гц}$ , 6H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=338$ .

5B: Етил-3-{2-аміно-4-[(діетиламіно)карбоніл]аніліно}пропаноат

За загальною процедурою 2C суміш етил 3-{4-[(діетиламіно)карбоніл]-2-нітроаніліно}пропаноату (0,150г, 0,445ммоль) і 10% Pd/C у EtOAc (15мл) гідрогенують протягом ночі при 40фунт/кв. дюйм (2,8ат). Звичайна обробка дає бажану сполуку (0,158г), яку використовують без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,86 (dd,  $J=8,4\text{Гц}$ ,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 6,80 (d,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 6,62 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 4,18 (q,  $J=7,2\text{Гц}$ , 2H), 3,46 (t, перекриває br s,  $J=5,6\text{Гц}$ , 6H), 2,66 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 1,28 (t,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H), 1,18 (t,  $J=6,8\text{Гц}$ , 6H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=308$ .

5C: Метил 3-[5-[(діетиламіно)карбоніл]-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-1-іл]-пропаноат

За загальною процедурою 2D (4-

етоксифеніл)ацетилхлорид (0,092г, 0,465ммоль) додають до етил-3-{2-аміно-4-[(діетиламіно)карбоніл]анілін}пропаноату (0,130г, 0,423ммоль) у толуолі (2,5мл). Через 20 хв. додають одну краплю конц. HCl і суміш гріють при 85°C 12год. Після обробки сирий продукт очищують зворотньо-фазовою ВТРХ (разом з трансестерифікацією MeOH) і одержують бажану сполуку як сіль ТФК (0,084г, 30%) у вигляді масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,88 (d,  $J=9,2\text{Гц}$ , 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (d,  $J=5,4\text{Гц}$ , 1H), 7,25 (d,  $J=8,0\text{Гц}$ , 2H), 6,90 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 4,59 (t,  $J=6,4\text{Гц}$ , 2H), 4,49 (s, 2H), 3,97 (q,  $J=6,4\text{Гц}$ , 2H), 3,55 (s, 3H), 3,40 (brs, 2H), 3,16 (brs, 2H), 2,77 (t,  $J=6,4\text{Гц}$ , 2H), 1,28 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,07 (br s, 6H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=438$ . Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4+1,8\text{ТФК}+0,8\text{H}_2\text{O}$ : С, 52,27; Н, 5,28; N, 6,39. Одержано: С, 52,31; Н, 5,22; N, 6,37.

Приклад 6:

1-(2-аміноетил)-2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

6A: Трет-бутил 2-{4-[(діетиламіно)карбоніл]-2-нітроаніліно}етилкарбамат

За загальною процедурою 2B суміш N,N-діетил-4-флуор-5-нітробензаміду (0,200г, 0,833ммоль) і трет-бутил 2-аміноетилкарбамату (0,121г, 0,757ммоль) у 80%-му водному EtOH (3мл) гріють при 85°C протягом ночі. Після обробки сирий продукт очищують рекристалізацією з EtOAc і одержують бажану сполуку (0,165г, 57%) у вигляді яскравожовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,31 (br s, 1H), 8,29 (d,  $J=1,6\text{Гц}$ , 1H), 7,57 (dd,  $J=9,6\text{Гц}$ ,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 6,97 (d,  $J=9,6\text{Гц}$ , 1H), 4,83 (br s, 1H), 3,55-3,40 (m, SH), 1,47 (s, 9H), 1,22 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 6H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=381$ .

6B: Трет-бутил 2-{2-аміно-4-[(діетиламіно)карбоніл]аніліно}етилкарбамат

За загальною процедурою 2C суміш трет-бутил 2-{4-[(діетиламіно)карбоніл]-2-нітроаніліно}етилкарбамату (0,155г, 0,407ммоль) і 10% Pd/C у EtOAc (15мл) гідрогенують протягом ночі при 40фунт/кв. дюйм (2,8ат). Звичайна обробка дає бажану сполуку (0,164г), яку використовують без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,85 (dd,  $J=8,4\text{Гц}$ ,  $J=1,6\text{Гц}$ , 1H), 6,80 (d,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 6,57 (d,  $J=7,6\text{Гц}$ , 1H), 4,87 (brs, 1H), 3,48-3,38 (br s, 6H), 3,27 (t,  $J=5,6\text{Гц}$ , 2H), 1,46 (s, 9H), 1,18 (t,  $J=6,8\text{Гц}$ , 6H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=351$ .

6C: 1-(2-аміноетил)-2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

За загальною процедурою 2D (4-етоксифеніл)ацетилхлорид (0,085г, 0,424ммоль) додають до трет-бутил 2-{2-аміно-4-[(діетиламіно)карбоніл]аніліно}етилкарбамату (0,135г, 0,385ммоль) у толуолі (2,5мл). Через 20хв. додають одну краплю конц. HCl і суміш гріють при 85°C 12год. Після обробки сирий продукт очищують зворотньо-фазовою ВТРХ і одержують бажану сполуку як сіль ТФК (0,123г, 44%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,91 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (dd,  $J=8,4\text{Гц}$ ,  $J=2,0\text{Гц}$ , 2H), 7,30 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 6,97 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 4,75 (t,  $J=6,8\text{Гц}$ , 2H), 4,55 (s, 2H), 4,03 (q,  $J=6,8\text{Гц}$ , 2H), 3,58 (br s, 2H), 3,36 (t,  $J=6,4\text{Гц}$ , 3H), 3,29 (br s, 2H), 1,37 (t,  $J=6,4\text{Гц}$ , 3H), 1,27 (br s, 2H), 1,12 (br s, 3H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=395$ . Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2+2,8\text{ТФК}+0,8\text{H}_2\text{O}$ : С, 47,17; Н,

4,76; N, 7,69. Одержано С, 47,16; Н, 4,80; N, 7,52.

Приклад 7:

1-[2-[ацетил(метил)аміно]етил]-2-(4-етоксibenзил)-N,N-діетил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

До розчину продукту 6С, ТФК солі 1-(2-аміноетил)-2-(4-етоксibenзил)-N,N-діетил-1Н-бензімідазол-5-карбоксаміду (0,085г, 0,117ммоль) і тріетиламіну (0,070мл, 0,50ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3мл) додають ацетилхлорид (0,015г, 0,200ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі 15хв. Суміш промивають насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$ , розсолом і органічну фазу сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі.

Сирий продукт розчиняють у ДМФ (2мл), додають  $\text{NaN}$  (60%-а дисперсія у маслі, 0,005г, 0,217ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі 20хв. Розчинник випарюють у вакуумі і залишок вносять у  $\text{EtOAc}$ . Органічну фазу промивають насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  і розсолом, сушать над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують зворотно-фазовою ВТРХ і одержують бажану сполуку як сіль ТФК (0,017г, 26%) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,97 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,2Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,96 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,66 (t, J=6,0Гц, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,02 (q, J=7,1Гц, 2H), 3,72 (t, J=6,0Гц, 2H), 3,56 (br, 2H), 3,28 (br, 4H), 3,06 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 1,36 (t, J=8,6Гц, 3H), 1,25 (br, 3H), 1,10 (br, 3H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=451.

Приклад 8:

2-(4-етоксibenзил)-N,N-діетил-1-метил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

8A: N,N-діетил-4-(метиламіно)-3-нітробензамід

За загальною процедурою 2В суміш N,N-діетил-4-флуор-3-нітробензаміду (0,125г, 0,521ммоль), і метиламіногідрохлориду (0,035г, 0,521ммоль) у 80%-му водному EtOH (3мл) гріють при 85°C 4год. Звичайна обробка дає бажану сполуку (0,130г, 100%), яку використовують без подальшого очищення. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=252.

8B: 3-аміно-N,N-діетил-4-

(метиламіно)бензамід

За загальною процедурою 2С суміш N,N-діетил-4-(метиламіно)-3-нітробензаміду (0,130г, 0,517ммоль) і 10% Pd/C у EtOAc (10мл) гідрогенують при 40фунт/кв. дюйм (2,8ат). Звичайна обробка дає бажану сполуку (0,124г), яку використовують без подальшого очищення. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=222.

8C: 2-(4-етоксibenзил)-N,N-діетил-1-метил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

За загальною процедурою 2D (4-етоксифеніл)ацетилхлорид (0,119г, 0,596ммоль) додають до 3-аміно-N,N-діетил-4-(метиламіно)бензаміду (0,120г, 0,542ммоль) у оцтовій кислоті (2мл) і суміш перемішують при 90°C протягом ночі. Після обробки сирий продукт очищують зворотно-фазовою ВТРХ і одержують бажану сполуку як сіль ТФК (0,057г, 26%) у вигляді червоного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,90 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,92 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,98 (q, J=7,6Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,42 (br, 2H), 3,14 (br s, 2H), 1,28 (t, J=6,8Гц, 3H), 1,11 (br s,

3H), 1,04 (br s, 3H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=366. Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 + 2,1\text{ТФК} + 0,2\text{H}_2\text{O}$ : С, 51,71; Н, 4,89; N, 631. Одержано С, 51,73; Н, 4,82; N, 6,93.

Приклад 9

2-(4-етоксibenзил)-N,N-діетил-1-(2-фенілетил)-1 Н-бензімідазол-5-карбоксамід

9A: N,N-діетил-3-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]бензамід

За загальною процедурою 2В суміш N,N-діетил-4-флуор-3-нітробензаміду (0,125г, 0,521ммоль) і 2-фенілетанаміну (0,065мл, 0,521ммоль) у 80%-му водному EtOH (3мл) гріють при 85°C 4год. Звичайна обробка дає бажану сполуку (0,170г, 96%), яку використовують без подальшого очищення. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=342.

9B: 3-аміно-N,N-діетил-[(2-фенілетил)аніліно]бензамід

За загальною процедурою 2С суміш N,N-діетил-3-нітро-4-[(2-фенілетил)аміно]-бензаміду (0,170г, 0,498ммоль) і 10% Pd/C у EtOAc (10мл) гідрогенують при 40фунт/кв. дюйм (2,8ат). Звичайна обробка дає бажану сполуку (0,156г), яку використовують без подальшого очищення. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=312.

9C: 2-(4-етоксibenзил)-N,N-діетил-1-(2-фенілетил)-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід.

За загальною процедурою 2Е (4-етоксифеніл)ацетилхлорид (0,105г, 0,530ммоль) додають до 3-аміно-N,N-діетил-4-[(2-фенілетил)аміно]бензаміду (0,150г, 0,482ммоль) у оцтовій кислоті (2мл) і суміш перемішують при 90°C протягом ночі. Після обробки сирий продукт очищують зворотно-фазовою ВТРХ і одержують бажану сполуку як сіль ТФК (0,100г, 36%) у вигляді пурпурової твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,74 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (d, J=7,2Гц, 1H), 7,24-7,19 (m, 5H), 7,10 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,91 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,56 (t, J=7,2Гц, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,97 (q, 6,8Гц, 2H), 3,40 (br s, 2H), 3,19 (br s, 2H), 2,86 (t, J=7,2Гц, 2H), 1,28 (t, J=6,8Гц, 3H), 1,08 (br s, 6H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=456. Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 + 1,0\text{ТФК} + 0,2\text{H}_2\text{O}$  С, 64,96; Н, 6,05; N, 7,33. Одержано С, 65,05; Н, 6,09; N, 7,29.

Приклад 10:

2-(4-етоксibenзил)-N,N-діетил-1-[2-(1-піперидиніл)етил]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

10A: N,N-діетил-3-нітро-4-[(2-(1-піперидиніл)етил)аміно]бензамід

За загальною процедурою 2В суміш N,N-діетил-флуор-5-нітробензаміду (1,0г, 4,2ммоль) і 2-(1-піперидиніл)етанаміну (0,564мл, 3,96ммоль) у 80%-му водному EtOH (30мл) гріють при 85°C 10год. Після звичайної обробки, сиру суміш розчиняють у 1N HCl (40мл) і промивають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×10мл). Водний шар підлужують 5N NaOH (10мл) і екстрагують  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×10мл). Об'єднані органічні фази сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрують і концентрують у вакуумі і одержують бажану сполуку (0,800г, 57%) у вигляді яскравожовтої твердої речовини, яку використовують без подальшого очищення.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,64 (br s, 1H), 8,25 (d, J=2,4Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,8Гц, 1H), 6,82 (d, J=8,8Гц, 1H), 3,41 (brs, 4H), 3,35 (brs, 2H), 2,64 (br s, 2H), 2,53 (br s, 4H), 1,61 (br s, 4H), 1,44 (br s, 2H), 1,19 (t, J=7,0Гц, 6H).



10В: 3-аміно-N,N-діетил-4-[[2-(1-піперидиніл)етил]аміно]бензамід

За загальною процедурою 2С суміш N,N-діетил-3-нітро-4-[[2-(1-піперидиніл)етил]аміно]бензаміду (0,800г, 2,30ммоль) і 10% Pd/C у EtOAc (30мл) гідрогенують 24год. при 30фунт/кв. дюйм (2,1ат). Звичайна обробка дає бажану сполуку (0,724г, 99%), яку використовують без подальшого очищення.

10С: 2-(4-етоксibenзил)-N,N-діетил-1-[2-(1-піперидиніл)етил]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

За загальною процедурою 2D розчин 1М (4-етоксифеніл)ацетилхлориду у толуолі (0,095мл, 0,095ммоль) додають 3-аміно-N,N-діетил-4-[[2-(1-піперидиніл)етил]аміно]бензаміду (0,027г, 0,856ммоль) у толуолі (1,0мл). Через 20хвил. додають одну краплю конц. HCl і суміш гріють при 85°C протягом ночі. Після обробки сирий продукт очищують зворотно-фазовою ВТРХ і одержують бажану сполуку як сіль ТФК (0,026г, 39%). <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,89 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,6Гц, 2H), 6,96 (d, J=7,2Гц, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,02 (q, J=7,6Гц, 2H), 3,56 (br s, 4H), 3,34 (t, J=7,6Гц, 2H), 3,28 (br s, 4H), 3,00 (br s, 2H), 1,88 (br s, 4H), 1,53 (br s, 2H), 1,36 (t, J=6,4Гц, 3H), 1,25 (br s, 3H), 1,11 (br s, 3H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=463. Аналіз: обчислено для C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+2,6ТФК+0,5Н<sub>2</sub>O: С, 51,92; Н, 5,46; N, 7,29. Одержано: С, 51,94; Н, 5,43; N, 7,25.

Приклад 11:

1-[2-(диметиламіно)-1-метилетил]-2-(4-етоксibenзил)-N,N-діетил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

11А: 4-[[2-(диметиламіно)-1-метилетил]аміно]-N,N-діетил-3-нітробензамід

Суміш N,N-діетил-4-флуор-3-нітробензаміду (0,500г, 2,08ммоль), N,N-диметил-1,2-пропандіаміну (0,636г, 6,24ммоль), ДІПЕА (2,2мл, 12,5ммоль) і ДМФ (12мл) перемішують 4год. при кімнатній температурі. Реакцію концентрують у вакуумі, залишок розчиняють у 2N NaOH (30мл) і екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×40мл). Об'єднані органічні фази промивають розсоллом (10мл), сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують у вакуумі. Сиру реакційну суміш очищують хроматографією на колонці силікагелю (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) і одержують бажану сполуку (0,621г, 93%) у вигляді яскравожовтої твердої речовини. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,33 (d, J=6,4Гц, 1H), 8,27 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,8Гц, J=2,0Гц, 1H), 6,91 (d, J=9,6Гц, 1H), 3,79 (heptet, J=7,2Гц, 1H), 3,45 (br d, J=5,2Гц, 4H), 2,55 (dd, 7 J=12,0Гц, J=7,6Гц, 1H), 2,39 (dd, J=12,4Гц, J=5,8Гц, 1H), 2,29 (s, 6H), 1,69 (br s, 1H), 1,31 (d, J=6,8Гц, 2H), 1,22 (t, J=7,4Гц, 6H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=323.

11 В: 3-аміно-4-[[2-(диметиламіно)4-метилетил]аміно]-N,N-діетилбензамід

За загальною процедурою 2С суміш 4-[[2-(диметиламіно)-1-метилетил]аміно]-N,N-діетил-5-нітробензамід (0,516г, 1,60ммоль) і 10% Pd/C у EtOAc (20мл) гідрогенують протягом ночі при 35фунт/кв. дюйм (2,45ат). Звичайна обробка дає бажану сполуку (0,408г, 87%), яку використовують без подальшого очищення. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,82 (dd, J=8,0Гц, J=2,0Гц, 1H), 6,77 (d, J=2,4Гц, 1H), 6,62 (d, J=8,0Гц, 1H), 3,52-3,36 (m, 6H), 2,52 (dd,

J=12,0Гц, J=9,6Гц, 2H), 2,28-2,19 (m, 7H), 1,17 (m, 8H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=293.

11С: 1-[2-(диметиламіно)-1-метилетил]-2-(4-етоксibenзил)-N,N-діетил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

За загальною процедурою 2D розчин 1М (4-етоксифеніл)ацетилхлориду у толуолі (0,095мл, 0,095ммоль) додають до 3-аміно-4-[[2-(диметиламіно)-1-метилетил]аміно]-N,N-діетилбензаміду (0,025г, 0,0856ммоль) у толуолі (1,0мл). Через 20хвил. додають одну краплю конц. HCl і суміш гріють при 85°C протягом ночі. Після обробки сирий продукт очищують зворотно-фазовою ВТРХ і одержують бажану сполуку як сіль ТФК (0,024г, 38%). <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,96 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d, J=7,6Гц, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 5,20 (br s, 1H), 4,50 (s 2H), 4,03-3,95 (m, 3H), 3,77 (dd, J=14,0Гц, J=5,6Гц, 1H), 3,56 (br s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 1,56 (d, J=6,8Гц, 3H), 1,35 (t, J=6,4Гц, 3H), 1,25 (br s, 3H), 1,14 (br s, 3H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=437. Аналіз: обчислено для C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+2,5ТФК+0,7Н<sub>2</sub>O: С, 50,71; Н, 5,48; N, 7,63. Одержано: С, 50,76; Н, 5,46; N, 7,61.

Приклад 12:

1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксibenзил)-N,N-діетил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

12А: 4-[[циклопропілметил]аміно]-N,N-діетил-3-нітробензамід

За загальною процедурою 2В N,N-діетил-4-флуор-3-нітробензамід (0,823г, 3,42ммоль) і циклопропілметанамін (0,39мл, 4,50ммоль) у 80%-му водному етанолі (17мл) перемішують при 85°C 16год. Сирий продукт (1,00г), оранжеву тверду речовину, використовують у подальших операціях. <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,23 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,55 (dd, J=9,2Гц, J=2,0Гц, 1H), 7,09 (d, J=9,2Гц, 1H), 3,47 (br s, 3H), 3,31 (q, J=2,0Гц, 2H), 3,27 (d, J=6,4Гц, 2H), 1,23 (перекриття t і m, J=7,0Гц, 7H), 0,68-0,60 (m, 2H), 0,40-0,34 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=292.

12В: 3-аміно[[циклопропілметил]аміно]-N,N-діетилбензамід

За загальною процедурою 2С 4-[[циклопропілметил]аміно]-N,N-діетил-3-нітробензамід (1,00г) гідрогенують 24год. і одержують бажану сполуку (0,889г) у вигляді зеленокоричневої твердої речовини. Сирий продукт використовують у подальших операціях. <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 6,72-6,78 (m, 2H), 6,58 (d, J=8,4Гц, 1H), 3,43 (br s, 4H), 2,99 (d, J=6,4Гц, 2H), 1,18 (перекриття br t і m, J=6,4Гц, 7H), 0,59-0,52 (m, 2H), 0,30-0,24 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=262.

12С: 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксibenзил)-N,N-діетил-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

За загальною процедурою 2D (4-етоксифеніл)ацетилхлорид (0,109г, 0,547ммоль) додають до 5-аміно-4-[[циклопропілметил]аміно]-N,N-діетилбензаміду (0,130г, 0,497ммоль) у оцтовій кислоті (2мл) і суміш перемішують при 90°C протягом ночі. Після обробки сирий продукт очищують зворотно-фазовою ВТРХ і одержують бажану сполуку як сіль ТФК (0,042г, 14%) у вигляді масла. <sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (d, J=7,2Гц, 1H), 6,91 (d, J=9,2Гц, 2H), 6,53 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,97 (d, J=7,2Гц, 2H), 3,60 (q, J=6,4Гц, 2H), 3,04 (br s, 2H),

2,80 (br s, 2H), 0,90 (t, J=6,4Гц, 3H), 0,78 (br m, 7H), 0,10-0,03 (m, 4H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=406. Аналіз: обчислено для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+1,9ТФК: С, 55,60; Н, 5,33; N, 6,75. Одержано: С, 55,51; Н, 5,25; N, 6,74.

Приклад 13:

1-(циклопропілметил)-2-[(6-етокси-3-пиридин)метил]-N,N-діетил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

13A: (6-етокси-3-пиридиніл)оцтова кислота

До розчину (6-хлор-3-пиридиніл)оцтової кислоти (0,094г, 0,545ммоль) у EtOH (1,6мл) додають 3,1М EtONa у EtOH (0,7мл, 2,17ммоль) і реакційну суміш перемішують при 100°C 24год., після чого додають з надлишком NaN (60%-на дисперсія у маслі) разом з 1мл EtOH і гріють при 100°C протягом 96год. Розчинник випарюють у вакуумі і залишок вносять у діетилетер (5мл). Органічну фазу промивають розбавленою HCl (2×2мл) і розсолем (2мл), сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують у вакуумі і одержують бажану сполуку (0,081г, 82%) у вигляді білоромової твердої речовини, яку використовують без подальшого очищення. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,06 (br s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,55 (d, J=9,2Гц, 1H), 6,72 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,30 (q, J=6,1Гц, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,38 (t, J=8,0, 3H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=182.

13B: 1-(циклопропілметил)-2-[(6-етокси-3-пиридиніл)метил]-N,N-діетил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

До перемішаного розчину (6-етокси-3-пиридиніл)оцтової кислоти (0,081г, 0,448ммоль) у ДМФ (2мл) додають O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилурионгексафлуорфосфату (ГАТУ) (0,178г, 0,468ммоль) і ДІПЕА (0,156мл, 0,895ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 10хв. Додають 3-аміно-4-[(циклопропілметил)аміно]-N,N-діетилбензамід (0,111г, 0,448ммоль) і суміш перемішують 1год. при кімнатній температурі. Суміш розбавляють EtOAc (15мл), промивають насиченим NaHCO<sub>3</sub> (8мл) і розсолем (8мл), сушать над MgSO<sub>4</sub> і концентрують у вакуумі, одержуючи сирий амід, який використовують без подальшого очищення.

Цей сирий інтермедіат розчиняють у оцтовій кислоті (5мл) і суміш гріють при 90°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрують і залишок вносять у EtOAc (15мл). Органічну фазу промивають 1N NaOH (2×8мл) і розсолем (8мл), сушать над MgSO<sub>4</sub> і концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують хроматографією на колонці силікагелю (2% MeOH/EtOAc) і одержують бажану сполуку (0,111г, 65%) у вигляді коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 6,68 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,32 (qd, J=7,2Гц, J=2,2Гц, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,55 (br s, 2H), 3,38 (br s, 2H), 1,38 (td, J=6,8Гц, J=2,0Гц, 3H), 1,22 (br s, 6H), 1,12-1,03 (m, 1H), 0,60-0,54 (m, 2H), 0-33-0,28 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=407. Аналіз: обчислено для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+0,2H<sub>2</sub>O: С, 70,63; Н, 7,01; N, 13,73. Одержано: С, 70,83; Н, 7,50; N, 13,67.

Приклад 14:

1-[2-(диметиламіно)етил]-2-[2-(4-етоксифеніл)етил]-N,N-діетил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

14A: 4-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-N,N-

діетил-3-нітробензамід

За загальною процедурою 2B N,N-діетил-4-флуор-3-нітробензамід (0,534г, 2,22ммоль) і N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-диметил-1,2-етандіамін (0,22мл, 2,02ммоль) перемішують при 85°C 14год. Сирий продукт очищують розчиненням у 1N HCl і екстрагуванням Et<sub>2</sub>O (2×15мл). Водну фазу доводять до pH 11 дією 5N NaOH і екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×15мл). Об'єднані фази CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують у вакуумі і одержують бажану сполуку (0,560г, 82%) у вигляді оранжевого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,22 (d, J=2,8Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,4Гц, J=2,8Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,4Гц, 1H), 3,53-3,40 (перекриття t, J=6,4Гц, і br s, 6H), 2,67 (t, J=6,4Гц, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,22 (t, J=7,6Гц, 6H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=309.

14B: 3-аміно-4-[[2-(диметиламіно)етилиаміно]-N,N-діетилбензамід

За загальною процедурою 2C 4-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-N,N-діетил-3-нітробензамід (0,560г, 1,82ммоль) гідрогенують 3гол. і одержують бажану сполуку (0,531г) у вигляді зелено-коричневої твердої речовини. Сирий продукт використовують у подальших операціях. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 6,77, 6,76 (перекриття s і dd, J=6,4Гц, J=2,0Гц, 2H), 6,61 (d, J=8,4Гц, 1H), 3,45 (br s, 4H), 3,29 (t, J=6,4Гц, 2H), 2,66 (t, J=6,4Гц, 2H), 2,34 (s, 6H), 1,19 (brt, J=6,8Гц, 6H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=279.

14C: 1-[2-(диметиламіно)етил]-2-[2-(4-етоксифеніл)етил]-N,N-діетил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

За загальною процедурою 13B змішують 3-(4-етоксифеніл)пропанову кислоту (0,0386г, 0,198ммоль), ГАТУ (0,0756г, 0,199ммоль), ДІПЕА (0,047мл, 0,27ммоль), і 4-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-N,N-діетил-3-амінобензамід (0,0503г, 0,180ммоль). Сирий продукт очищують хроматографією на силікагелі (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) і одержують бажану сполуку (0,0284г, 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,78 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,14 (t, J=8,0Гц, 2H), 3,96 (q, J=7,2Гц, 2H), 3,57 (br s, 2H), 3,35 (br s, 2H), 3,21-3,10 (m, 4H), 2,43 (t, J=7,6Гц, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,34 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,26, 1,16 (2 перекриття br s, 6H). <sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 174,03, 159,16, 158,09, 142,67, 136,55, 133,78, 132,24, 130,54, 122,10, 117,34, 115,65, 111,44, 64,43, 58,74, 45,80, 45,16, 42,64, 41,00, 34,46, 30,53, 15,18, 14,43, 13,12. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=437. Сіль HCl готують з Et<sub>2</sub>O, як білу тверду речовину після ліофілізації. Аналіз: обчислено для C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·2,8HCl·2,2H<sub>2</sub>O: С, 54,00; Н, 7,53; N, 9,69. Одержано: С, 54,12; Н, 7,53; N, 9,36.

Приклад 15:

1-(циклопропіл метил)-2-[2-(4-етоксифеніл)етил]-N,N-діетил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

За загальною процедурою 13B змішують 3-(4-етоксифеніл)пропанову кислоту (0,0409г, 0,211ммоль), ГАТУ (0,0801г, 0,211ммоль), ДІПЕА (0,050мл, 0,29ммоль), і 3-аміно-4-[(циклопропілметил)аміно]-N,N-діетилбензамід (0,0500г, 0,191ммоль). Сирий продукт очищують колонною хроматографією (19:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) і

одержують бажану сполуку (0,0457г, 57%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,64 (s, 1H), 7,55 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,27 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,08 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 6,77 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 3,97 (d,  $J=7,2\text{Гц}$ , 2H), 3,95 (q,  $J=6,8\text{Гц}$ , 2H), 3,57 (br s, 2H), 3,34 (br s, 2H), 3,23-3,07 (m, 4H), 1,34 (t,  $J=6,4\text{Гц}$ , 3H), 1,36-1,02 (надіаппілд 2 x br s i m, 7H), 0,55-0,46 (m, 2H), 0,40-0,32 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  174,08, 159,08, 157,72, 142,60, 136,95, 133,70, 132,03, 130,46, 121,97, 117,21, 115,59, 111,83, 64,41, 48,69, 45,15, 40,98, 34,38, 30,54, 15,18, 14,43, 13,12, 12,15, 4,54. MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=420$ . Сіль HCl готують з  $\text{Et}_2\text{O}$ , як білу тверду речовину після ліофілізації. Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,0\text{HCl} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$ : C, 66,38; H, 7,63; N, 8,93. Одержано: C, 66,35; H, 7,60; N, 8,81.

Приклад 16:

2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1-ізопентил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

16A: N,N-діетил-4-(ізопентиламіно)-3-нітробензамід

За загальною процедурою 2B N,N-діетил-4-флуоро-3-нітробензамід (1,077г, 4,48ммоль) і 3-метил-1-бутанамін (0,68мл, 5,83ммоль) перемішують при 85°C 14год. і одержують бажану сполуку (1,425г) у вигляді оранжевого масла. Сирий продукт використовують у подальших операціях.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,22 (d,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 7,56 (dd,  $J=9,2\text{Гц}$ ,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 7,09 (d,  $J=9,2\text{Гц}$ , 1H), 3,52-3,40 (br m, 6H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,64 (q,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 1,23 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 6H), 1,01 (d,  $J=6,8\text{Гц}$ , 6H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=308$ .

16B: 3-аміно-N,N-діетил-4-(ізопентиламіно)бензамід

За загальною процедурою 2C N,N-діетил-4-(ізопентиламіно)-3-нітробензамід (1,425г, 4,64ммоль) гідрогенують 41год. і одержують бажану сполуку (1,312г) у вигляді синьої твердої речовини. Сирий продукт використовують у подальших операціях.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6,78-6,74 (m, 2H), 6,58 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 3,45 (br s, 4H), 3,17 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,59 (q,  $J=12\text{Гц}$ , 2H), 1,19 (t,  $J=6,4\text{Гц}$ , 6H), 0,98 (d,  $J=6,4\text{Гц}$ , 6H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=278$ .

16C: 2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1-ізопентил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

За загальною процедурою 13B змішують (4-етоксифеніл)оцтову кислоту (0,110г, 0,612ммоль), ГАТУ (0,233г, 0,611ммоль), ДІПЕА (0,15мл, 0,86ммоль), і 3-аміно-N,N-діетил-4-(ізопентиламіно)бензамід (0,154г, 0,556ммоль). Сирий продукт очищують колонною хроматографією (19:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH) і одержують бажану сполуку (0,211г, 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,67 (s, 1H), 7,50 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,30 (dd,  $J=8,4\text{Гц}$ ,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 7,16 (d,  $J=9,2\text{Гц}$ , 2H), 6,86 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 4,28 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,98 (q,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 3,57 (brs, 2H), 3,34 (br s, 2H), 1,62-1,48 (m, 1H), 1,34 (t,  $J=7,6\text{Гц}$ , 3H), 1,36-1,07 (перекриття 2 x br s i m, 5H), 0,88 (d,  $J=6,8\text{Гц}$ , 6H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=422$ . Аналіз: обчислено для  $\text{O}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,7\text{ТФК} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ : C, 57,05; H, 6,04; N, 6,79. Одержано: C, 57,11; H, 6,09; N, 6,69.

Приклад 17:

2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1-(4-піридинілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

17A: N,N-діетил-3-нітро-4-[(4-

піридинілметил)аміно]бензамід

За загальною процедурою 2B N,N-діетил-4-флуоро-3-нітробензамід (0,272г, 1,13ммоль) і 4-піридинілметанамін (0,11мл, 1,12ммоль) перемішують при кімнатній температурі 87год. Сирий продукт очищують колонною хроматографією (100% EtOAc, 9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH) і одержують бажану сполуку (0,181г, 60%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,49 (d,  $J=6,4\text{Гц}$ , 2H), 8,27 (d,  $J=2,8\text{Гц}$ , 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 6,87 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 4,77 (s, 2H), 3,44 (br s, 4H), 1,21 (t,  $J=7,2\text{Гц}$ ; 6H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=329$ .

17B: 3-аміно-N,N-діетил-[(4-піридинілметил)аміно]бензамід

За загальною процедурою 2C N,N-діетил-3-нітро-4-[(4-піридинілметил)аміно]бензамід (0,181г, 0,551ммоль) гідрогенують 20год. і одержують бажану сполуку (0,172г) у вигляді в'язкого коричневого масла. Сирий продукт використовують у подальших операціях.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,45 (d,  $J=6,8\text{Гц}$ , 2H), 7,46 (d,  $J=6,4\text{Гц}$ , 2H), 6,79 (d,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 6,64 (dd,  $J=7,2\text{Гц}$ ,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 6,36 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 4,51 (s, 2H), 3,42 (brs, 4H), 1,17 (brt, 6H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=299$ .

17C: 2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1-(4-піридинілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід.

За загальною процедурою 13B змішують фенол)оцтову кислоту (0,0364г, 0,202ммоль), ГАТУ (0,0768г, 0,202ммоль), ДІПЕА (0,048мл, 0,28ммоль), і 3-аміно-N,N-діетил-4-[(4-піридинілметил)аміно]бензамід (0,0548г, 0,184ммоль). Сирий продукт очищують зворотно-фазовою HPLC (градієнт: 10-50%  $\text{CH}_3\text{CN}$  у  $\text{H}_2\text{O}$ ) і одержують бажану сполуку (0,0459г, 36%) як сіль ТФК. Цей матеріал ліофілізують з  $\text{H}_2\text{O}$ /діоксану і одержують білу тверду речовину.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,60 (br s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,52 (dd,  $J=8,4\text{Гц}$ ,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H), 7,42 (d,  $J=5,6\text{Гц}$ , 2H), 7,13 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 6,71 (d,  $J=9,6\text{Гц}$ , 2H), 6,06 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,93 (q,  $J=7,2\text{Гц}$ , 2H), 3,59 (br s, 2H), 3,31 (br s, 2H), 1,35 (t,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3H); 1,38-1,04 (2 x br s, 6H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+=443$ . Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2,1\text{ТФК} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$ : C, 53,81; H, 4,88; N, 8,04. Одержано: C, 53,74; H, 4,89; N, 8,07.

Приклад 18:

2-(4-етоксибензоїл)-N,N-діетил-1-ізопентил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

$\text{MnO}_2$  (0,641г, 7,37ммоль) додають з перемішуванням до розчину 2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1-ізопентил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду (0,211г, 0,500ммоль) у сухому діоксані (4мл) у атмосфері нітрогену. Реакцію розігрівають 50°C. Через 64год. додають ще  $\text{MnO}_2$  (0,600г, 6,90ммоль) і гріють при 50°C ще 24год., після чого охолоджують до кімнатної температури, розбавляють  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і фільтрують через діатомову землю. Тверді речовини промивають додатковим  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і фільтрат концентрують, одержуючи сирий продукт. Очищення колонною хроматографією (1:1 EtOAc:гептан) дає бажану сполуку (0,139г, 64%) у вигляді в'язкого безбарвного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,19 (d,  $J=9,6\text{Гц}$ , 2H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,48 (dd,  $J=8,4\text{Гц}$ ,  $J=1,6\text{Гц}$ , 1H), 7,01 (d,  $J=9,2\text{Гц}$ , 2H), 4,53 (dd,  $J=7,6\text{Гц}$ ,  $J=7,2\text{Гц}$ , 2H), 4,13 (q,  $J=6,4\text{Гц}$ , 2H), 3,58 (brs, 2H), 3,36 (brs,

2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 1H), 1,41 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,34-1,10 (2 x br s, 6H), 0,94 (d, J=6,8Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  fMP(CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  185,72, 173,32, 165,47, 149,57, 142,00, 137,18, 134,65, 133,57, 130,19, 124,88, 119,93, 115,31, 112,75, 65,10, 45,12, 44,94, 41,00, 40,13, 27,18, 22,79, 14,99, 14,46, 13,12. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=436. Аналіз: обчислено для C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·0,5H<sub>2</sub>O: C, 70,24; H, 7,71; N, 9,45. Одержано: C, 70,40; H, 7,64; N, 8,97.

Приклад 19:

2-(4-етоксибензоїл)-N,N-діетил-1-ізопентил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

Реагент Лоусона (0,0963г, 0,238ммоль) додають з перемішуванням до розчину 2-(4-етоксибензоїл)-N,N-діетил-1-ізопентил-1H-бензімідазол-5-карбоксаміду (0,0451г, 0,104ммоль) у сухому толуоле (5мл) у атмосфері нітрогену. Реакцію гріють під зворотним холодильником протягом 0,5год., охолоджують до кімнатної температури і концентрують. Залишок очищують колонною хроматографією (3:1 гексани: EtOAc) і одержують бажану сполуку (0,0137г, 29%) у вигляді склоподібної жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,19 (d, J=9,2Гц, 2H), 7,67 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,06 (d, J=9,2Гц, 2H), 4,55 (dd, J=8,4Гц, J=7,2Гц, 2H), 4,17 (q, J=7,6Гц, 4H), 3,53 (q, J=H,6Гц, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 1H), 1,44 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,41 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,17 (t, J=1,6Гц, 3H), 0,97 (d, J=6A Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  201,23, 185,95, 165,57, 149,55, 141,87, 141,18, 136,28, 134,64, 130,31, 124,56, 118,20, 115,41, 112,36, 65,15, 47,48, 44,89, 40,18, 27,20, 22,77, 14,95, 14,07, 11,44. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=452. Аналіз: обчислено для C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S·0,3H<sub>2</sub>O: C, 68,33; H, 7,41; N, 9,19. Одержано: C, 68,44; H, 7,52; N, 9,01.

Приклад 20:

N-циклогексил-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-метил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

20A: 4-[(циклопропілметил)аміно]-3-нітробензонітрил

За загальною процедурою 2B 733мг (4,42ммоль) 4-флуоро-3-нітробензонітрил у 80%-му водному етанолі (20мл) додають до циклопропілметиламіну (377мг, 5,3ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішують при 60°C 3год. перед обробкою. Сирий продукт (920мг, 96%) використовують без подальшого очищення у наступній операції.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,52 (s, 1H), 8,51-8,47 (br, 1H), 7,59 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,4Гц, 1H), 3,22-3,20 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 1H), 0,73-0,59 (m, 2H), 0,42-0,35 (m, 2H). MS (ESI)[2 x (M+H)<sup>+</sup>]:436.

20B: 3-аміно-4-[(циклопропілметил)аміно]бензонітрил

За загальною процедурою 2C сирий 4-[(циклопропілметил)аміно]-3-нітробензонітрил (920мг, 4,24ммоль) гідрогенують 2год. (35фунт/кв. дюйм = 2,45ат) у 40мл EtOAc і одержують 750мг сирого продукту (95%), який використовують без подальшого очищення у наступній операції. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=188.

20C: 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-карбонітрил

За загальною процедурою 2D щойно пригото-

влений (4-етоксибеніл)ацетилхлорид (з 793мг кислоти, 4,4 ммоль) і сирий 3-аміно-4-[(циклопропілметил)аміно]бензонітрил (750мг, 4,01ммоль) гріють у оцтовій кислоті (HOAc) протягом ночі. Після обробки сирий залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю і одержують чистий продукт (1,04г, 78%) у вигляді білуватої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,84 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,01 (d, J=7,6Гц, 2H), 3,96 (q, J=7,6Гц, 2H), 1,39 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,04-1,00 (m, 1H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,29-0,25 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=332. Аналіз. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O·0,1H<sub>2</sub>O: C, 75,50; H, 6,41; N, 12,61. Одержано: C, 75,76; H, 6,72; N, 12,45.

20D: 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-карбонова кислота.

До розчину 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-карбонітрилу (500мг, 1,51ммоль) у 1:1 EtOH:H<sub>2</sub>O (16мл) додають KOH (338мг, 6,04ммоль). Суміш витримують під зворотним холодильником 36год. і підкислюють 1N HCl до pH 6,0, осад збирають фільтруванням і одержують білу тверду речовину (520мг, 99%), яку використовують без подальшого очищення. Аналітично чисту сполуку одержують рекристалізацією з EtOH:H<sub>2</sub>O.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,2Гц, 2H), 6,82 (d, J=8,2Гц, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,06 (d, J=6,8Гц, 2H), 3,89 (q, J=7,6Гц, 2H), 1,32 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,06-0,92 (m, 1H), 0,50-0,48 (m, 2H), 0,32-0,26 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=351. Аналіз: обчислено для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·0,7HCl: C, 67,09; H, 6,09; N, 7,45. Одержано: C, 66,98; H, 6,31; N, 7,09.

20E: N-циклогексил-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-метил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-карбонову кислоту (80мг, 0,228ммоль) розчиняють у ДМФ (2мл) і додають ГАТУ (104мг, 0,274ммоль) і потім ДІПЕА (48мкл, 0,274ммоль). Після перемішування протягом 10хвил. додають циклогексилметиламін (0,456ммоль) і суміш перемішують протягом ночі. Суміш розбавляють EtOAc (50мл), промивають насиченим NaHCO<sub>3</sub> (2×10мл) і H<sub>2</sub>O (2×10мл), сушать над MgSO<sub>4</sub> і концентрують, одержуючи амід. Сирий залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю і одержують чистий продукт, який обробляють розчином 1M HCl у діетилетері для одержання солі HCl у вигляді білої твердої речовини (93мг, 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7,66 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,84 (d, J=8,6Гц, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,10-4,04 (m, 5H), 3,96 (q, J=7,6Гц, 2H), 3,66-3,54 (m, 1H), 1,90-1,50 (m, 10H), 1,33 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,10-0,98 (m, 1H), 0,50-0,42 (m, 2H), 0,32-0,27 (m, 2H). MS (ESI) (M-H)<sup>+</sup>=446. Аналіз: обчислено для C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·2,2HCl: C, 63,96; H, 7,13; N, 7,99. Одержано: C, 64,11; H, 7,24; N, 7,73.

Приклад 21:

1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-5-(1-піролідінілкарбоніл)-1H-бензімідазол

За загальною процедурою 20E 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-

бензімідазол-5-карбонову кислоту (80мг, 0,228ммоль) розчиняють у ДМФ (2мл) і додають ГАТУ (104мг, 0,274ммоль) і потім ДІПЕА (48мл, 0,274ммоль). Після перемішування (10мін) додають піролідін (0,456ммоль) і суміш перемішують протягом ночі. Сирий залишок після обробки очищують хроматографією на колонці силікагелю і одержують чистий продукт, який обробляють 1М розчином HCl розчином у діетилі для одержання солі HCl у вигляді твердої речовини (82мг, 79%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,6Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,6Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,1Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,1Гц, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,07 (d, J=6,8Гц, 2H), 4,00 (q, J=7,6Гц, 2H), 3,64 (t, J=7,2Гц, 2H), 3,53 (t, J=7,2Гц, 2H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,36 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,10-1,04 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,34-0,28 (m, 2H). MS (ESI) (M+H) $^+$ =404. Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,5\text{HCl}$ : C, 65,53; H, 6,71; N, 9,17. Одержано: C, 65,48; H, 6,77; N, 8,75.

Приклад 22:

1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-5-(1-піролідинілкарбонілі)-1H-бензімідазол

До розчину вільної бази 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-5-(1-піролідинілкарбонілі)-1H-бензімідазол (Приклад 21, з 80мг 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-карбонової кислоти) у піридині (2мл) додають  $\text{P}_2\text{S}_5$  (507мг, 1,14ммоль). Суміш гріють при 100°C 24год. і охолоджують до кімнатної температури. Після декантування надосадну рідину концентрують і залишок розбавляють EtOAc (20мл), промивають 1N NaOH (2×10мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (2×10мл). Органічний шар сушать над  $\text{MgSO}_4$  і випарюють. Сирий залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю і одержують масло (59мг, 62% для 2 операцій).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,70 (s, 1H), 7,39 (d, J=S.O Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,0Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,81 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,08-3,95 (m, 4H), 3,89 (d, J=6,8Гц, 2H), 3,57 (t, J=7,2Гц, 2H), 2,14-2,03 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,38 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,06-0,98 (m, 1H), 0,54-0,48 (m, 2H), 0,28-0,22 (m, 2H). MS (ESI) (M+H) $^+$ =420.

Приклад 23:

1-(циклопропілметил)-2-[(5-етокси-2-піридиніл)метил]-5-(1-піролідиніл-карбонілі)-1H-бензімідазол

23A: [5-(бензилокси)-2-піридиніл]оцтова кислота

До розчину 1,45г (6,46ммоль) [5-(бензилокси)-2-піридиніл]ацетонітрилу (одержаного у опер. 6 з 6-метил-3-пірилінолу [див. W.M. Golebiewski і J.T. Wrobel, Bull. Pol. Acad. Sci., 1990, 38, 17] у MeOH (9мл) додають 25%-q NaOH (3мл). Реакційну суміш перемішують під зворотним холодильником протягом 48год. Після охолодження більшу частину MeOH видаляють у вакуумі, додають воду (10мл) і водний розчин промивають діетилетером (2×10мл) і потім підкислюють (pH ~ 6,0). Суміш екстрагують EtOAc (3×20мл), сушать над  $\text{MgSO}_4$  і концентрують, одержуючи біло-жовті кристали (1,4г, 89%). MS (ESI) (M+H) $^+$ =244.

23B: 2-[(5-(бензилокси)-2-піридиніл)метил]-1-(циклопропілметил)-1H-бензімідазол-5-карбонітрил

За загальною процедурою 13B 360мг (1,48ммоль) [5-(бензилокси)-2-піридиніл]оцтової кислоти з'єднують з 3-аміно-4-[(циклопропілметил)аміно]-бензонітрилом, використовуючи ГАТУ. Цей інтермедіат гріють у HOAc (20мл) при 90°C протягом ночі. Після концентрації сирий залишок очищують хроматографією на силікагелі і одержують чистий продукт (230мг, 40% за 2 операції) у вигляді масла. MS (ESI) (M+H) $^+$ =395.

23C: 1-(циклопропілметил)-2-[(5-гідрокси-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-5-карбонітрил

До розчину 2-[(5-(бензилокси)-2-піридиніл)метил]-1-(циклопропілметил)-1H-бензімідазол-5-карбонітрилу (200мг, 0,51ммоль) у EtOH (10мл) додають 10% Pd/C (20мг). Суміш гідрогенують протягом ночі (40фунт/кв. дюйм = 2,8ат). Після фільтрування і концентрування одержують сирий продукт у вигляді біло-жовтого масла (120мг, 77%), яке використовують без подальшого очищення. MS (ESI) (M+H) $^+$ =305.

23D: 1-(циклопропілметил)-2-[(5-етокси-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-5-карбонітрил

До розчину 1-(циклопропілметил)-2-[(5-гідрокси-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-5-карбонітрилу (120мг, 0,394ммоль) у DMSO (1мл) додають MeONa (25%-й у MeOH/0,47ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30хвил. MeOH видаляють у вакуумі і додають EtI (0,47ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, розчин розбавляють  $\text{H}_2\text{O}$  (10мл), екстрагують EtOAc (2×20мл), промивають  $\text{H}_2\text{O}$  (2×10мл) і сушать над  $\text{MgSO}_4$ . Залишок після випарювання очищують хроматографією на колонці силікагелю і одержують чистий продукт у вигляді масла (84мг, 64%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,19 (d, J=3,0Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,13 (dd, J=10,0Гц, J=2,8Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,15 (d, J=6,8Гц, 2H), 4,04 (q, J=7,0Гц, 2H), 1,41 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,14-1,08 (m, 1H), 0,60-0,54 (m, 2H), 0,36-0,30 (m, 2H). MS (ESI) (M+H) $^+$ =333.

23E: 1-(циклопропілметил)-2-[(5-етокси-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-5-карбонова кислота.

До розчину 1-(циклопропілметил)-2-[(5-етокси-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-5-карбонітрилу (400мг, 1,203ммоль) у 1:1 EtOH: $\text{H}_2\text{O}$  (12мл) додають KOH (269мг, 4,81ммоль). Суміш витримують під зворотним холодильником 36год. і підкислюють 1N HCl до pH~6,0, осад (397мг, 94%) використовують у подальшій операції без подальшого очищення. MS (ESI) (M-H) $^+$ =352.

23F: 1-(циклопропілметил)-2-[(5-етокси-2-піридиніл)метил]-5-(1-піролідиніл-карбонілі)-1H-бензімідазол.

За загальною процедурою 20E, 1-(циклопропілметил)-2-[(5-етокси-2-піридиніл)метил]-1H-бензімідазол-5-карбонову кислоту (80мг, 0,228ммоль) розчиняють у ДМФ (2мл) і додають ГАТУ (104мг, 0,274ммоль) додають і потім ДІПЕА (48мл, 0,274ммоль). Після перемішування (10хвил.) додають піролідін і суміш перемішують протягом ночі. Сирий залишок після обробки очищують, використовуючи зворотньо-фазову препаративну ВТРХ, і одержують сіль ТФК у вигляді білої твердої речовини (42мг, 37%).  $^1\text{H}$  ЯМР

(400МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8,18 (d, J=2,8Гц, 1H), 7,98 (d, J=9,2Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (dd, J=9,2Гц, J=2,0Гц, 1H), 7,52 (d, J=9,2Гц, 1H), 7,46 (dd, J=9,2Гц, J=2,8Гц, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,43 (d, J=6,8Гц, 2H), 4,09 (q, J=7,2Гц, 2H), 3,60 (t, J=7,6Гц, 2H), 3,44 (t, J=7,6Гц, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,92-1,86 (гл, 2H), 1,37 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,30-1,22 (m, 1H), 0,64-0,58 (m, 2H), 0,48-0,44 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=405. Аналіз: обчислено для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0,8ТФК·0,2Н<sub>2</sub>О: С, 55,32; Н, 5,12; N, 9,49. Одержано: С, 55,30; Н, 4,91; N, 9,23.

Приклад 24:

1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-5-(4-морфолінілметил)-1Н-бензімідазол

24А: 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-карбальдегід

До розчину 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-карбонітрилу (0,049г, 0,149ммоль) у 50%-ій водній мурашиній кислоті (1мл) додають каталітичну кількість нікелю Рейні (50%-а суспензія у воді) і суміш гріють при 90°C 6год., суміш фільтрують через діатомову землю і промивають EtOAc. Розчинник випарюють у вакуумі і залишок вносять у EtOAc (5мл). Органічну фазу промивають 1N NaOH (2×2мл) і розсоллом (2мл), сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують хроматографією на колонці силікагелю (40% EtOAc/гексани) і одержують бажану сполуку (0,041г, 82%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10,16 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,94 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,24 (d, J=6А Гц, 2H) 4,07 (g, J=6,8Гц, 2H), 1,40 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,27-1,14 (m, 1H), 0,58-0,49 (m, 2H), 0,48-0,38 (m, 2H). MS(ESI)(M+H)<sup>+</sup>=335.

24В: 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-5-(4-морфолінілметил)-1Н-бензімідазол

До розчину 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-карбальдегіду (0,077г, 0,231ммоль) у ТГФ (0,25мл) додають триацетоксиборгидрид натрію (0,245г, 0,268ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі 6год. Додають воду (2мл) і 1N HCl (5мл) і суміш перемішують 10хвил. перед промиванням EtOAc (2×5мл). Водний шар підлужують 5N NaOH (5мл) і екстрагують EtOAc (3×10мл). Об'єднані органічні фази промивають розсоллом (5мл), сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують хроматографією на колонці силікагелю (5% MeOH/EtOAc) і одержують бажану сполуку (0,0445г, 47%), яку розчиняють у 1M HCl у діетилетері і одержують після випарювання розчинника сіль HCl у вигляді масла. <sup>1</sup>H ЯМР (вільна основа, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,68 (s, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,14 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,81 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,26(s, 2H), 3,98 (q, J=7,2Гц, 2H), 3,88 (d, 6,4H), 3,72-3,65 (m, 4H) 3,63 (s, 2H), 2,53-2,44 (m, 4H), 1,38 (t, J=8,6Гц, 3H), 1,07-1,00 (m, 1H), 0,53-0,48 (m, 2H), 0,29-0,22 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=406.

Приклад 25:

1-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-іл]етанол

25А: 1-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-іл]етанол

До розчину 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-карбальдегіду (2,32г, 6,94ммоль) у ТГФ (60мл) при 0°C додають 3М метилмагнійбромід у ТГФ (13,9мл, 41,7ммоль) і суміш перемішують при 0°C 90 хвил. Додають воду (50мл) і суміш перемішують 10хвил. перед екстрагуванням EtOAc (3×100мл). Об'єднані органічні фази промивають розсоллом (50мл), сушать над MgSO<sub>4</sub>, фільтрують і концентрують у вакуумі. Додають CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5мл), одержану суспензію фільтрують, тверду речовину промивають CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2мл), сушать і одержують бажану сполуку (1,915г, 79%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,74 (s, 1H), 7,31 (S, 2H), 7,12 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,79 (d, J=S.O Гц, 2H), 5,03 (q, J=6,3Гц, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,98 (q, J=6,8Гц, 2H) 3,90 (d, J=6,4112, 2H), 2,33 (br s, 1H), 1,56 (d, J=6,4Гц, 3H), 1,38 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,05-0,99 (m, 1H), 0,53-0,48 (m, 2H), 0,26-0,23 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=35,1. Аналіз: обчислено для C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: С, 75,40; Н, 7,48; N, 7,99. Одержано: С, 75,22; Н, 7,32; N, 7,99.

25В: 1-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-іл]етанол

До суміші 1-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-іл]етанолу (1,35г, 3,86ммоль), N-метилморфолін-N-оксиду (0,497г, 4,24ммоль) і 4А молекулярних сит (2,0г) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) додають перрутнат тетрапропіламонію (0,068г, 0,193ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі 90хвил. Додають N-метилморфолін-N-оксид (0,124г, 1,06ммоль) і ацетонітрил (1мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник концентрують у вакуумі і сирий продукт очищують хроматографією на колонці силікагелю (30% EtOAc/гексани до 60% EtOAc/гексани) і одержують бажану сполуку (0,880г, 65%) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,34 (s, 1H), 7,94 (dd, J=8,4Гц, J=2,0Гц, 1H), 7,35 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,91 (dd, J=6,4Гц, J=2,0Гц, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,98 (q, J=1,2Гц, 2H) 3,41 (d, J=6,8Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,07-1,00 (m, 1H), 0,55-0,51 (m, 2H), 0,29-0,26 (m, 2H). <sup>13</sup>C ЯМР(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  198,71, 159,01, 156,43, 143,29, 140,01, 132,68, 130,44, 128,67, 123,50, 121,95, 115,83, 110,73, 64,38, 49,23, 34,63, 27,63, 15,76, 11,99, 5,20. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=349. Аналіз: обчислено для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+0,1H<sub>2</sub>O: С, 75,44; Н, 6,96; N, 8,00. Одержано: С, 75,48; Н, 7,13; N, 8,01.

Приклад 26:

Метил-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-ілкарбамат

26А: Метил-4-флуор-3-нітрофенілкарбамат

До перемішаного розчину 4-флуор-3-нітроаніліну (10,30г, 65,97ммоль), ДІПЕА (15,00мл, 86,11ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150мл) додають краплями метилхлорформат (6,86г, 72,59ммоль) при 0°C. Реакцію залишають досягти кімнатної температури і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляють CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100мл), промивають 3N HCl (50мл), розсоллом (20мл) і сушать над сульфатом натрію. Видалення розчинника дає сирий карбамат у вигляді світлокоричневої твердої речовини (13,03г, 92%).

26В: Метил 4-[(циклопропілметил)аміно]-3-нітрофенілкарбамат

За загальною процедурою 2В до метил-4-флуор-3-нітрофенілкарбамату (6,50г, 30,35ммоль, з попередньої операції) у 80%-му водному етанолі (100мл) додають циклопропанметиламін (5,00мл, 57,65ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш гріють при 60°C протягом ночі. Після звичайної обробки осаджений сирий продукт збирають (8,21г). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=266.

26С: Метил-3-аміно-4-[(циклопропілметил)аміно]фенілкарбамат

За загальною процедурою 2С метил-4-[(циклопропілметил)аміно]-3-нітрофенілкарбамат (8,21г) гідрогенують у етилацетаті (100мл) з катализатором 10% Pd/C (500мг) при 15-25фунт/кв. дюйм у H<sub>2</sub> (1-2ат) протягом 1год. Реакційну суміш фільтрують через діатомову землю, і видалення розчинника дає бажаний діамін (4,0г, 56% для 2 опер.). Цей матеріал використовують без подальшого очищення. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=236.

26D: Метил-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-іл-карбамат.

За загальною процедурою 13В змішують метил-3-аміно-4-[(циклопропілметил)аміно]-фенілкарбамат (4,0г, 17,0ммоль), ДІПЕА (5мл), 4-етоксифенілоцтову кислоту (3,06г, 17,0ммоль) і ГАТУ (7,10г, 18,7ммоль). Бажаний продукт (3,34г, 52%) осаджують з реакційної суміші. <sup>1</sup>H ЯМР (CD): δ 7,65 (d, d=2,0Гц, 1H), 7,37 (br., 1H), 7,26 (d, J=4Гц, 1H), 7,12 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,81 (d, J=9,0Гц, 2H), 6,74 (br., 1H), 4,25 (s, 2H), 3,98 (q, J=7,4Гц, 2H), 3,87 (d, J=7,2Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,4Гц, 3H), 1,05-0,97 (m, 1H), 0,52-0,47 (m, 2H), 0,25-0,20 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=380.

Приклад 27:

N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-іл]-N,5-диметил-3-ізоксазолкарбоксамід

27A: 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-метил-1Н-бензімідазол-5-амін

Метил-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-ілкарбамат (1,65г, 4,35ммоль) додають порціями до холодного (0°C) розчину AlH<sub>3</sub> (~0,3М), щойно приготовленого доданням краплями конц. розчин H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,80г, 8,10ммоль) до 1М LiAlH<sub>4</sub> у ТГФ (16мл, 16ммоль), у ТГФ (30мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім гасять обережним доданням EtOAc (5мл), H<sub>2</sub>O (3мл) і Et<sub>2</sub>O (100мл) у Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (10г). Реакційну суміш перемішують до одержання прозорого розчину і тверду речовину відфільтрують. Фільтрат сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрують у вакуумі, одержуючи бажану сполуку, яку використовують без подальшого очищення.

27B: N'-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-іл]-N,5-диметил-3-ізоксазолкарбоксамід

До розчину 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-метил-1Н-бензімідазол-5-аміну (100мг, 0,30ммоль) і Et<sub>3</sub>N (200мг, 0,20ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5мл) додають 5-метил-3-ізоксазолкарбонілхлорид (0,1мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і гасять насиченим NaHCO<sub>3</sub> (1мл). Суміш розбавляють Et<sub>2</sub>O (30мл), промивають насиченим NaHCO<sub>3</sub> і розсо-

лом і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після концентрування залишок очищують препаративною ВТРХ і одержують бажаний матеріал як сіль ТФК (40мг, 24%), яку розчиняють у H<sub>2</sub>O (10мл), нейтралізують насиченим NaHCO<sub>3</sub> і екстрагують Et<sub>2</sub>O (2×20мл). Об'єднаний етерний розчин промивають розсоллом, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрують. Вільну основу перетворюють у її сіль з HCl (20мг). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,86 (br., 1H), 7,62 (br., 1H), 7,45 (br., 1H), 7,24 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,34 (d, J=6,8Гц, 2H), 4,00 (q, J=7,0Гц, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,34 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,26-1,16 (m, 1H), 0,62-0,55 (m, 2H), 0,46-0,40 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=445. Аналіз: обчислено для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·1,15HCl: C, 64,19; H, 5,92; N, 11,51. Одержано: C, 64,59; H, 5,74; N, 10,97.

Приклад 28:

Ізопропіл-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-іл-метилкарбамат

До розчину 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-метил-1Н-бензімідазол-5-аміну (67мг, 0,20ммоль) і Et<sub>3</sub>N (0,1мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3мл) додають ізопропілхлорформат (1М у толуолі, 0,24мл, 0,24ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і гасять насиченим NaHCO<sub>3</sub> (1мл). Суміш розбавляють Et<sub>2</sub>O (30мл), промивають насиченим NaHCO<sub>3</sub> і розсоллом, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрують. Залишок очищують препаративною ВТРХ і одержують сіль ТФК (10мг, 9%). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,87 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,62 (d, J=1,6Гц, 1H), 7,50 (dd, J=1,6, 8,4Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,95-4,85 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,35 (d, J=7,2Гц, 2H), 4,01 (q, J=6,8Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,343 (t, J=6,8Гц, 3H), 1,27-1,19 (m, 1H), 1,19 (d, J=5,6Гц, 6H), 0,63-0,56 (m, 2H), 0,47-0,42 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=422. Аналіз: обчислено для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·1,35ТФК·0,05H<sub>2</sub>O: C, 57,72; H, 5,67; N, 7,29. Одержано: C, 57,68; H, 5,33; N, 7,23.

Приклад 29:

(2S)-N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-іл]-N,1-диметил-2-піролідінкарбоксамід

До перемішаного розчину 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-метил-1Н-бензімідазол-5-аміну (80мг, 0,24ммоль) у ДМФ (3мл) додають ДІПЕА (0,2мл) і (2S)-1-метил-2-піролідінкарбонову кислоту (80мг, 0,62ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 5хвил. і додають ГАТУ (280мг, 0,73ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, додають насичений NaHCO<sub>3</sub> (1мл) і H<sub>2</sub>O (20мл) і суміш екстрагують EtOAc (2×20мл). Об'єднані екстракти промивають насиченим NaHCO<sub>3</sub> (5мл) і розсоллом, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрують у вакуумі. Одержаний амід очищують препаративною ВТРХ і одержують сіль ТФК (18мг, 13%). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=447.

Приклад 30:

N'-трет-бутил-N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-іл]-N-метилмочевина

Трет-бутилізоціанат (0,1мл) додають до роз-

чину 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-метил-1H-бензімідазол-5-аміну (34мг, 0,10ммоль) у етиленхлориді (5мл), і реакційну суміш гріють при 60°C протягом ночі. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc) і одержують бажану мочеви́ну (26мг, 59%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): Вільна основа δ 7,61 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,33 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,10 (dd, J=2,0, 8,4Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,00 (q, J=7,0Гц, 2H), 3,93 (d, J=6,8Гц, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,28-1,20 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 0,58-0,53 (m, 2H), 0,31-0,26 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=435. Сіль HCl готують, використовуючи HCl у діетилетері.

Аналіз: обчислено для C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·1,20HCl·1,10C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O: C, 64,03; H, 7,96; N, 10,59. Одержано: C, 64,10; H, 7,53; N, 10,30.

Приклад 31:

N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N'-(2-метоксифенілі)-N-метилтіомочевина

1-ізотіоціанат-2-метоксибензол (100мг, 0,61ммоль) додають до розчину 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-метил-1H-бензімідазол-5-аміну (100ммоль, 0,30ммоль) у ДМФ (5мл). Реакційну суміш гріють при 50°C протягом ночі. Сирий продукт ізолюють після видалення розчинника і очищують хроматографією на силікагелі (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1), одержуючи бажаний продукт (85мг, 57%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): вільна основа δ 8,26 (dd, J=2,0, 8,4Гц, 1H), 7,74 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,20 (dd, J=1,6, 8,4Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,83 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,75 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,00 (q, J=7,0Гц, 2H), 3,96 (d, J=6,8Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,37 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,59-0,52 (m, 2H), 0,32-0,25 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=501.

Приклад 32:

N-аліл-N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]ацетамід

32A: N-(4-флуор-3-нітрофеніл)ацетамід  
4-флуор-3-нітроанілін (45,0г) додають порціями до оцтового ангідриду (150мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 2год. Бажаний продукт осаджують, збирають і сушать у вакуумі (42,0г, 70%).

32B: N-[4-[(циклопропілметил)аміно]-3-нітрофеніл]ацетамід

За загальною процедурою 2B до розчину N-(4-флуор-3-нітрофеніл)ацетаміду (15,4г, 77,7ммоль) у 80%-му водному етанолі (150мл) додають циклопропанметиламін (10мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш гріють під зворотним холодильником протягом ночі і після охолодження до кімнатної температури додають H<sub>2</sub>O (300мл) і бажаний продукт осаджують у вигляді оранжевої твердої речовини (18г, 92%).

32C: N-{3-аміно-4-[(циклопропілметил)аміно]феніл}ацетамід

За загальною процедурою 2C N-[4-[(циклопропілметил)аміно]-3-нітрофеніл]ацетамід (7,0г, 28ммоль) гідрогенують у етилацетаті (300мл) з 10% Pd/C (0,8г) при 25фунт/кв. дюйм H<sub>2</sub> (2,1ат) у шейкері Парра. Після обробки бажаний продукт ізолюють (5,5г, 89%)

32D:

N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]ацетамід

За загальною процедурою 13B, N-{3-аміно-4-[(циклопропілметил)аміно]феніл}ацетамід (5,50г, 25,11ммоль), ДІПЕА (6,50мл, 37,5ммоль), 4-етоксифенілоцтову кислоту (5,40г, 30,0ммоль) і ГАТУ (11,40г, 30,0ммоль) у ДМФ (100мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і одержують бажаний продукт (4,5г, 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,89 (s, 1H), 7,44-7,16 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,83 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,03-3,94 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,34 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,06-0,96 (m, 1H), 0,48-0,41 (m, 2H), 0,29-0,22 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=364. Аналіз: обчислено для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·1,5H<sub>2</sub>O: C, 67,67; H, 7,23; N, 10,76. Одержано: C, 67,50; H, 7,12; N, 10,65.

32E: N-аліл-N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]ацетамід

Алілбромід (0,3мл) додають до добре перемішаного двофазного розчину 50%-го KOH (5мл), N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]ацетаміду (545мг, 1,50ммоль) і n-Bu<sub>4</sub>NBr (64мг, 0,2ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15мл) при кімнатній температурі під нітрогеном. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 2год., розбавляють H<sub>2</sub>O (30мл) і екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50мл). Екстракти об'єднують і промивають насиченим NaHCO<sub>3</sub>, розсолем і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Видалення розчинника дає жовтуватий залишок (530мг), який очищують флеш-хроматографією на силікагелі (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:10) і одержують продукт (510мг, 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,02 (dd, J=2,0, 8,4Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,4Гц, 2H), 5,98-5,84 (m, 1H), 5,12-5,04 (m, 2H), 4,34 (d, J=5,6Гц, 2H), 4,27 (a, 2H), 4,01 (q, J=7,6Гц, 2H), 3,93 (d, J=6,4Гц, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,39 (t, J=7,6Гц, 3H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,59-0,52 (m, 2H), 0,31-0,26 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=404. Сіль HCl готують з HCl у діетилетері. Аналіз: обчислено для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·1,5H<sub>2</sub>O: C, 64,24; H, 7,07; N, 8,99. Одержано: C, 63,96; H, 6,80; N, 8,84.

Приклад 33:

N-аліл-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-амін

До розчину N-аліл-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]ацетаміду (510мг) у EtOH (20мл) додають 20%-й KOH (20мл). Реакційну суміш гріють під зворотним холодильником протягом ночі і потім охолоджують до кімнатної температури. Суміш концентрують у вакуумі до приблизно 20мл і екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×100мл). Об'єднані екстракти промивають розсолем, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрують у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 25:1) і одержують блідожовте масло (400мг, 87%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,03 (br., 1H), 7,64 (br., 1H), 7,54 (br., 1H), 7,28 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,96 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,03-5,92 (m, 1H), 5,43 (d, J=24,8Гц, 1H), 5,40 (d, J=18,8Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,41 (d, J=7,6Гц, 2H), 4,04 (d, J=6,4Гц, 2H), 4,03 (q, J=6,4Гц, 2H), 1,36 (t, J=6,4Гц, 3H), 1,30-1,18 (m, 1H), 0,66-0,58 (m, 2H), 0,50-0,42 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=362. Сіль HCl готують з HCl у діетилетері. Аналіз: обчислено для C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O·2HCl·1,25H<sub>2</sub>O: C,



60,46; Н, 6,89; N, 9,19. Одержано: С, 60,53; Н, 6,64; N, 8,89.

Приклад 34:

1-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-іл]-2-піролідинон

34А: 1-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-амін

Розчин N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-іл-ацетаміду (727мг, 2ммоль) у 1:1 20% КОН:ЕтОН (20мл) перемішують під зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження суміш підкислюють 1Н НС1 до рН ~ 6,0 і осад збирають фільтруванням, одержуючи бажаний продукт у вигляді білої кристалічної твердої речовини (611мг 95%). MS(ESI)(M+H)<sup>+</sup>=322.

34В: 1-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-іл]-2-піролідинон

До 1-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1Н-бензімідазол-5-аміну (72мг, 0,22ммоль) і ДІПЕА (150мкл) у СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3мл) додають 4-бромбутирилхлорид (40мл, 0,35ммоль). Реакцію перемішують при кімнатній температурі 3год. і додають 50%-й КОН (3мл) і n-Bu<sub>4</sub>NBr (5мг). Реакцію енергійно перемішують 4год., розбавляють Н<sub>2</sub>O (10мл) і екстрагують СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×20мл). Об'єднані екстракти промивають Н<sub>2</sub>O, розсолом, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрують у вакуумі, одержуючи сирий лактам, який очищують препаративною рідинною хроматографією і потім препаративною ВТРХ і одержують бажаний продукт як сіль ТФК (11мг, 10%). <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,14 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,91 (d, J=9,2Гц, 1H), 7,80 (dd, J=2,0, 9,2Гц, 1H), 7,26 (d, J=9,2Гц, 2H), 6,95 (d, J=9,2Гц, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,37 (d, J=6,4Гц, 2H), 4,03 (t, J=7,6Гц, 2H), 4,01 (q, J=6,8Гц, 2H), 2,63 (t, J=8,4Гц, 2H), 2,20 (tt, J=7,6, 8,4Гц, 2H), 1,36 (t, J=6,8Гц, 3H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,64-0,57 (m, 2H), 0,49-0,42 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=390. Аналіз: обчислено для C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O·2ТФК·0,1Н<sub>2</sub>O: С, 61,80; Н, 5,63; N, 8,32. Одержано: С, 61,75; Н, 5,30; N, 7,99.

Приклад 35:

3-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-карбоксамід

35А: 6-[(циклопропілметил)аміно]-5-нітронікотинова кислота

Циклопропанметиламін (1,70г, 23,90ммоль) додають до розчину 6-хлор-5-нітронікотинової кислоти (1,12г, 5,53ммоль) у MeOH (25мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 2год. і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у Н<sub>2</sub>O (20мл) і розчин підкислюють доданням 3Н НС1 до рН=3. Суміш екстрагують EtOAc і СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×100мл) і об'єднані екстракти промивають розсолом, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрують у вакуумі і одержують жовту тверду речовину (1,30г), яку використовують без подальшого очищення.

35В: Метил 6-[(циклопропілметил)аміно]-5-нітронікотинат

6-[(циклопропілметил)аміно]-5-нітронікотинову кислоту (1,30г) розчиняють у MeOH/толуолі (1:1, 60мл) і краплями додають TMSCHN<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і концентрують у вакуумі, одержуючи сирий метил-естер (1,5г), який використовують без

подальшого очищення.

35С: Метил 5-аміно-6-[(циклопропілметил)аміно]нікотинат

За загальною процедурою 2С метил 6-[(циклопропілметил)аміно]-5-нітронікотинат (1,5г) гідрогенують у етилацетаті (50мл) з 10% Pd/C (100мг) при 20фунт/кв. дюйм (1,4ат) Н<sub>2</sub> у шейкері Парра протягом 2год. Реакційну суміш фільтрують через діатомову землю і розчинник видаляють, одержуючи діамін (1,12г), який використовують без подальшого очищення.

35D: Метил-3-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-карбоксилат

За загальною процедурою 13В змішують метил 5-аміно-6-[(циклопропілметил)аміно]нікотинат (950мг, 4,3ммоль), ДІПЕА (1,1мл), 4-етоксифенілоцтову кислоту (850мг, 4,72ммоль) і ГАТУ (1,80, 4,74ммоль) у ДМФ (15мл). Сирий продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc) і одержують бажаний продукт (530мг, 34%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 9,00 (d, J=2,0Гц, 1H), 8,61 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,0Гц, 2H), 6,84 (d, J=8,0Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,06 (d, J=7,2Гц, 2H), 4,00 (q, J=7,0Гц, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,39 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,16-1,06 (m, 1H), 0,52-0,45 (m, 2H), 0,44-0,38 (m, 2H).

35E: 3-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-карбонова кислота.

До розчину метил 3-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-карбоксилату (260мг, 0,71ммоль) у ТГФ/MeOH (1:1, 6мл) додають 1Н NaOH (3мл, 3ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 3год. і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у воді (10мл) і підкислюють доданням 1Н розчину НС1 до рН=5. Тверду речовину збирають (230мг) і фільтрат екстрагують EtOAc (2×50мл). Екстракти сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрують у вакуумі, одержуючи додаткову порцію продукту (20мг).

<sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,93 (d, J=1,6Гц, 1H), 8,50 (d, J=1,6Гц, 1H), 7,15 (d, J=9,2Гц, 2H), 6,82 (d, J=9,2Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,11 (d, J=6,4Гц, 2H), 3,95 (q, J=7,2Гц, 2H), 1,31 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,16-1,03 (m, 1H), 0,43-0,32 (m, 4H).

35F: 3-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-карбоксамід

До перемішаного розчину 3-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-карбонової кислоти (150мг, 0,43ммоль) у ДМФ (5мл) додають ДІПЕА (0,12мл, 0,69ммоль) і діетиламін (60мкл, 0,58ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 5хвил. і додають ГАТУ (200мг, 0,53ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім вливають у льодяну воду (20мл) з перемішуванням. Суміш екстрагують EtOAc (100мл) і екстракт промивають водою (20мл), сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і концентрують у вакуумі. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc/MeOH, 20:1) і одержують бажаний амід (115мг, 64%), який перетворюють у відповідну сіль НС1 у діетиленетері з метанолом як співрозчинником. <sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 8,46 (d,

$J=2,0$ Гц, 1H), 8,04 (d,  $J=2,0$ Гц, 1H), 7,21 (d,  $J=5,4$ Гц, 2H), 6,88 (d,  $J=8,4$ Гц, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,24 (d,  $J=7,2$ Гц, 2H), 3,98 (q,  $J=7,0$ Гц, 2H), 3,57 (br, 2H), 3,32 (br, 2H), 1,33 (t,  $J=7,0$ Гц, 3H), 1,32-1,10 (m, 7H), 0,56-0,44 (m, 4H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=423. Аналіз: обчислено для C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0,20CH<sub>3</sub>OH: C, 64,68; H, 7,07; N, 12,48. Одержано: C, 65,07; H, 7,13; N, 12,13.

Приклад 36:

N-циклопентил-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-сульфонамід

36A: 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-сульфонілхлорид

До суміші конц. HCl (0,6мл) і HOAc (0,18мл) додають 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-амін (193мг, 0,6ммоль). Суміш перемішують і охолоджують до -10°C, повільно додають розчин NaNO<sub>2</sub> (44,8мг, 0,65ммоль) у воді (0,065мл) і суміш перемішують між -10 °C і -5°C протягом 45хв. У окремі колби бульбашками протягом 30хв. вводять SO<sub>2</sub> у оцтову кислоту (0,6мл). Додають CuCl (15мг) і бульбашками вводять ще SO<sub>2</sub>, доки жовто-зелена суспензія не стане блакитно-жовтою. Суміш, що містить мідь, охолоджують до 10°C і краплями з перемішуванням додають діазотизаційну суміш. Після додання всієї солі діазонію суміш впливають у льодяну воду (1:1,4мл) і екстрагують ДХМ (3×15мл), промивають водою (2×10мл), сушать над MgSO<sub>4</sub> і концентрують, одержуючи жовте масло (190мг, 78%), яке використовують без подальшого очищення. MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=405.

36B: N-циклопентил-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-сульфонамід

До сирого розчину 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H'-бензімідазол-5-сульфонілхлориду (з 0,2ммоль анілінового пропрепарату) у ДХМ (4мл) додають . циклопентиламін (0,4ммоль) і потім піридин (0,5мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають воду (10мл) і суміш екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×10мл), сушать над MgSO<sub>4</sub> і концентрують. Залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю і одержують чистий продукт, який обробляють 1М розчином HCl у діетилетері і одержують сіль HCl (62мг, 81%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,29 (s, 1H), 7,78 (d,  $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (d,  $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16 (d,  $J=8,4$ Гц, 2H), 6,84 (d,  $J=8,4$ Гц, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 4H), 3,62-3,58 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,39 (t,  $J=8,2$ Гц, 3H), 1,42-1,34 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 1H), 0,58-0,54 (m, 2H), 0,30-0,25 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=454. Аналіз: обчислено для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>·3HCl: C, 64,64; H, 6,79; N, 9,05. Одержано: C, 64,45; H, 6,97; N, 8,66.

Приклад 37:

1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-5-[(4-метил-1-піперазиніл)сульфоніл]-1H-бензімідазол

За загальною процедурою 36B використовують 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-сульфонілхлорид (з 0,2ммоль анілінового пропрепарату), 1-метилпіперазин

(0,4ммоль) і піридин (0,5мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і ізолюють бажаний продукт як сіль HCl після колонної хроматографії і обробки 1М розчином HCl у діетилетері (59мг, 75%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,02 (s, 1H), 7,71 (d,  $J=8,6$ Гц, 1H), 7,64 (d,  $J=8,6$ Гц, 1H), 7,13 (d,  $J=8,8$ Гц, 2H), 6,83 (d,  $J=8,8$ Гц, 2H), 4,80 (s, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,10 (d,  $J=7,2$ Гц, 2H), 3,95 (q,  $J=8,0$ Гц, 2H), 3,04 -2,96 (m, 4H), 2,50-2,44 (m, 4H), 1,32 (t,  $J=8,0$ Гц, 3H), 1,08-0,98 (m, 1H), 0,47-0,43 (m, 2H), 0,31-0,26 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 469. Аналіз: обчислено для C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S·2,7HCl·0,4H<sub>2</sub>O·C: 52,29; H, 6,23; N, 9,76. Одержано: C, 52,54; H, 6,21; N, 8,67.

Приклад 38:

1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-етил-1H-бензімідазол-5-сульфонамід

За загальною процедурою 36B використовують 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-сульфонілхлорид (з 0,2ммоль анілінового пропрепарату), етиламін (2М розчин у ТГФ, 0,4ммоль) і піридин (0,5мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і ізолюють бажаний продукт як сіль HCl після колонної хроматографії і обробки 1М розчином HCl у діетилетері (61мг, 87%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,28 (s, 1H), 7,78 (d,  $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (d,  $J=8,0$ Гц, 1H), 7,15 (d,  $J=8,5$ Гц, 2H), 6,83 (d,  $J=8,8$ Гц, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,02-3,93 (m, 4H), 3,06-2,98 (m, 2H), 1,38 (t,  $J=7,6$ Гц, 3H), 1,10 (t,  $J=8,0$ Гц, 3H), 1,07-1,00 (m, 1H), 0,55-0,52 (m, 2H), 6,30-0,24 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=414. Аналіз: обчислено для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,1HCl: C, 58,25; H, 6,24; N, 9,26. Одержано: C, 58,19; H, 6,73; N, 8,62.

Приклад 39:

2-(4-етоксианіліно)-N,N-діетил-1-іопентил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

Розчин метил 4-етоксифенілдитіокарбамату (0,0274г, 0,121ммоль) у ДМФ (0,2мл) додають до суміші 3-аміно-N,N-діетил-4-(ізопентиламіно)бензаміду (0,0334г, 0,120ммоль) і оксиду червоної ртуті (II) (0,0261г, 0,121ммоль) у ДМФ (0,2мл). Суспензію енергійно перемішують протягом 5,5год. і додають ще порцію оксиду червоної ртуті (II) (0,0130г, 0,0600ммоль). Після перемішування протягом 16год. реакцію розбавляють 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, вносять у невелику пробку силікагелю і елюють тим же розчинником. Елюант концентрують і залишок очищують зворотноточно-фазовою ВТРХ (градієнт: 20-70% CH<sub>3</sub>CN у H<sub>2</sub>O), одержуючи бажану сполуку (0,0287г, 45%) як сіль ТФК. Цей матеріал ліофілізують з H<sub>2</sub>O/діоксан і одержують білу тверду речовину. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,60 (d,  $J=8,4$ Гц, 1H), 7,44-7,38 (2 надіарпід d, 3H), 7,35 (s, - 1H), 7,11 (d,  $J=9,2$ Гц, 2H), 4,32 (br t,  $J=7,2$ Гц, 2H), 4,12 (q,  $J=7,6$ Гц, 2H), 3,56(br s, 2H), 3,32 (br s, 2H), 1,85-1,76 (br m, 3H), 1,43 (t,  $J=7,6$ Гц, 3H), 1,25 (br s, 3H), 1,14 (br s, 3H), 1,08 (d,  $J=6,4$ Гц, 6H). <sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 172,51, 160,57, 151,15, 134,20, 132,87, 130,29, 128,70, 128,44, 123,46, 117,18, 111,54, 111,23, 65,02, 45,07, 43,16, 41,13, 37,49, 27,26, 22,76, 15,07, 14,35, 13,07. Аналіз: обчислено для MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=423.

Таблиця 2

Біологічні дані для Прикладів 40-62

Експеримент	hCB2 IC <sub>50</sub> (нМ)	hCB2 EC <sub>50</sub> (нМ)	E <sub>max</sub> (%)
40	2,8	1,2	74
41	100	21	52
42	23	5	76
43	26	2,8	100
44	18	1,7	106
45	448	123	101
46	100	69	70
47	3,3	1,4	70
48	27	9	33
49	32	6,8	67
50	832	-	-
52	22	7,8	41
53	36	6,7	46
54	15,5	3,4	66
55	715	-	-
56	5,4	1,5	88
57	9,5	2,8	72
59	328	64	67
60	970	-	-
61	Ki hCB2-Sf9 (n=2) 11,4	-	-
62	Ki hCB2-Sf9 (n=2): 4,5	-	-

Для експериментів 61 і 62 Ki виміряли з двох сполук у платі.

## Приклад 40

2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-діетил-1-(3-тієнілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

40A: N,N-діетил-3-флуор-4-нітробензамід 3-флуор-4-нітробензойну кислоту (5,0г, 27,0ммоль) витримують під зворотним холодильником у суміші 2:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/SOCl<sub>2</sub> (150мл) протягом ночі. Розчинник концентрують і залишок розчиняють у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50мл). Краплями додають CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> розчин (50мл) діетиламіну (3,35мл, 1,2екв.) і триетиламіну (7,5мл, 2екв.) у холодний розчин (0°C) хлоридної кислоти з перемішуванням. Розчин перемішують при кімнатній температурі 1год., промивають 5%-м розчином KHSO<sub>4</sub>, насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсоллом і сушать над безводним MgSO<sub>4</sub>. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (2:1/гекс:EtOAc на силікагелі) і одержують бажану сполуку (5,10г, 79%); <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 3,56 (br d, 2H), 3,23 (brd, 2H), 1,27 (brs, 3H), 1,15 (brs, 3H).

40B: 3-аміно-N,N-діетил-4-нітробензамід

N,N-діетил-3-флуор-4-нітробензамід (5,1г, 21,2ммоль) витримують під зворотним холодильником у суміші (1:2) NH<sub>4</sub>OH/EtOH (150мл) протягом 48год. Розчин охолоджують до кімнатної температури і розчинник концентрують. Розчин екстрагують (тричі) EtOAc. Об'єднані органічні фази промивають розсоллом і сушать над безводним MgSO<sub>4</sub>. Сирий продукт кристалізують з

EtOAc/гексани і одержують бажану сполуку (4,35г, 86%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (d, J=8,8Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,56 (d, J=8,8Гц, 1H), 3,51 (q, J=7,2Гц, 2H), 3,28 (m, 2H), 1,23 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,13 (t, J=7,2Гц, 3H).

40C: N-[5-[(діетиламіно)карбоніл]-2-нітрофеніл]-4-етоксибензолацетамід

До перемішаного розчину (100мл) 3-аміно-N,N-діетил-4-нітробензаміду у толуолі (1,00г, 4,21ммоль) додають 4-етоксифенілацетилхлорид (1,25г, 1,5екв.) і цинковий порошок (415мг, 1,5екв.). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають ще 0,5екв. кислотного хлориду і цинковий порошок і розчин перемішують при кімнатній температурі 24год. Розчин фільтрують через броунмілерит і промивають EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> і розсоллом і сушать над безводним MgSO<sub>4</sub>. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією, використовуючи 1:1/гекс:EtOAc на силікагелі і одержують бажаний продукт (1,52г, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400М Гц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,15 (d, J=8,8Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,06(q, J=7,2Гц, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,54 (q, J=6,8Гц, 2H), 3,24 (q, J=6,8Гц, 2H), 1,59 (brs, 1H), 1,42 (t, J=6,8Гц, 3H), 1,25 (t, J=6,8Гц, 3H), 1,16 (t, J=6,8Гц, 3H).

40D: N-[2-аміно-5-[(діетиламіно)карбоніл]феніл]-4-етоксибензолацетамід

N-[5-[(діетиламіно)карбоніл]-2-нітрофеніл]-4-етоксибензолацетамід (1,00г, 2,50ммоль) розчиняють у EtOAc (50мл) з каталітичною кількістю 10% Pd/C. Розчин струшують у атмосфері H<sub>2</sub> при тиску 35фунт/кв. дюйм (2,45ат) при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин фільтрують через броунмілерит і розчинник концентрують. Аналіз LC/MS підтверджує чистоту бажаної сполуки (>95%), яку можна використовувати у наступній операції. Вихід 927мг (99%); <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (s, 1H), 7,25 (d, J=7,6Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (d, J=8,0Гц, 1H), 6,91 (d, J=7,2Гц, 2H), 6,66 (d, J=8,4Гц, 1H), 4,04 (q, J=6,8Гц, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,39 (brs, 4H), 1,42 (t, J=6,8Гц, 3H), 1,15 (brs, 6H).

40E: 2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-діетил-1-(3-тієнілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

N-[2-аміно-5-[(діетиламіно)карбоніл]феніл]-4-етоксибензолацетамід (100мг, 0,271ммоль) розчиняють у 3мл 2:1 суміші DCE:AcOH. Додають тіофен-3-карбоксальдегід (37мл, 1,5екв.) і розчин перемішують при кімнатній температурі 15хвил. Додають розчин комплексу боран/піридин (55мл, 2екв.) і розчин перемішують при кімнатній температурі 1год. Додають 5 крапель конц. HCl і розчин перемішують при 85°C 3год. Розчин охолоджують до кімнатної температури і розчинник концентрують. Сирий продукт очищують зворотно-фазовою хроматографією (колонка CM 8) з градієнтом 15-65% CH<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O і ліофілізують. Бажаний продукт ізолюють як сіль ТФК (118мг, 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,78 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,4Гц 1H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (d, J=7,2Гц, 2H), 6,84 (m, 3H), 5,69 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,97 (q, J=7,2Гц, 2H), 3,54 (br s, 2H), 3,27 (brs, 2H), 1,34 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,23 (brs, 3H), 1,10

(br s, 3H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=448,32; Аналіз: обчислено для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S+1,7ТФК+0,1H<sub>2</sub>O: С, 54,90; Н, 4,84; N, 6,53. Одержано: С, 54,88; Н, 4,86; N, 6,53.

Приклад 41:

2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-діетил-1-[(2R)-2-піролідинілметил]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

За процедурою 40Е використовують N-[2-аміно-5-[(діетиламіно)карбоніл]феніл]-4-етоксибензолацетамід (100мг, 0,270ммоль) і N-(трет-бутоксикарбоніл)-D-пролінал (76мл, 1,5екв.). Сирий продукт очищують зворотно-фазовою хроматографією (колонка CM 18) з градієнтом 5-50% CH<sub>3</sub>N/H<sub>2</sub>O і ліофілізують. Бажаний продукт ізолюють як сіль ТФК (86мг, 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,94 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,94 (d, J=8,8Гц, 2H), 4,83 (d, J=7,2Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,02 (q, J=7,2Гц, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,56 (br s, 2H), 3,48 (no, 1H), 3,27 (m, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,36 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,26 (br s, 3H), 1,11 (br s, 3H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=435,45; Аналіз: обчислено для C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+2,2ТФК+1,6H<sub>2</sub>O: С, 51,12; Н, 5,56; N, 7,84. Одержано: С, 51,12; Н, 5,62; N, 7,82.

Приклад 42:

2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-діетил-1-[(2S)-тетрагідро-2-фуранілметил]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

Суміш N,N-діетил-4-флуор-3-нітробензаміду (120мг, 0,500ммоль), триетиламіну (0,105мл, 1,5екв.) і S-(+)-тетрагідрофуриламину (55мг, 1,1екв.) перемішують у 3мл EtOH при 85°С протягом 3год. Розчин охолоджують кімнатної температури і розчинник концентрують. Залишок розчиняють у EtOAc і промивають насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсоллом і сушать над безводним MgSO<sub>4</sub>. Продукт приєднання очищують флеш-хроматографією з 3:1/гекс:EtOAc на силікагелі. Вихід 147мг (92%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,8Гц, 1H), 6,89 (d, J=8,8Гц, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,08 (m, 5H), 2,05 (m, 1H), 1,93(m,2H), 1,69 (m,2H), 1,19 (t, J=6,8Гц, 3H).

Цю нітросполуку (125мг, 0,389ммоль) розчиняють у 20мл EtOAc з каталітичною кількістю 10% Pd/C. Розчин струшують у атмосфері водню під тиском 40фунт/кв. дюйм (2,8ат) при кімнатній температурі протягом 6год. Розчин фільтрують через броунмілерит і розчинник концентрують, одержуючи бажаний анілін (113мг, 99%); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=292,31.

Цей анілін (113мг, 0,388ммоль) разом з 4-етоксифенілацетилхлоридом (85мг, 1,1екв.) перемішують у 2мл дихлоретану при кімнатній температурі протягом 30хвил. Додають 5 краплин конц. HCl і розчин перемішують при 85°С 3год. Розчин охолоджують до кімнатної температури і розчинник концентрують. Сирий продукт очищують зворотно-фазовою хроматографією (колонка C-18) з градієнтом 15-65% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O і ліофілізують, одержуючи бажаний продукт, який ізолюють як сіль ТФК (48мг, 69%); <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,68 (S, 1H), 7,58 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,97 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,70 (d, J=14,8Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,51 (m, 1H),

4,21 (m, 1H), 4,02 (q, J=7,2Гц, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,57 (br d, 2H), 3,27 (br s, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,36 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,26 (brs, 3H), 1,11 (brs, 3H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=436,43; Аналіз: обчислено для C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>+2,5ТФК+0,4H<sub>2</sub>O: С, 52,64; Н, 5,23; N, 6,06. Одержано: С, 52,59; Н, 5,08; N, 6,33.

Приклад 43:

2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-діетил-1-[(2R)-1-метил-2-піролідинілметил]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

З'єднують

N-[2-аміно-5-

[(діетиламіно)карбоніл]феніл]-4-етоксибензолацетамід (85мг, 0,230ммоль) і N-(трет-бутоксикарбоніл)-D-пролінал (0,06мл, 1,5екв.) циклізують згідно з процедурою Прикладу 40Е. Розчинник концентрують, залишок розчиняють у MeOH і додають 37%-ий водний формальдегід (кілька крапель, з надлишком) і потім ціаноборгидрид натрію (43мг, 3екв.). Розчин перемішують при кімнатній температурі 1год. Сирий продукт очищують зворотно-фазовою хроматографією (колонка C-18) з градієнтом 15-65% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O і ліофілізують, одержуючи бажану сполуку (46мг, 36%) як сіль ТФК. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,80 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,92 (d, J=8,4Гц, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,01 (q, J=7,2Гц, 2H), 3,78 (br s, 2H), 3,56 (br s, 2H), 3,27 (br s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,02 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,35 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,25 (brs, 3H), 1,11 (brs, 3H); MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=449,45; Аналіз: обчислено для C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+2,4ТФК+1,1H<sub>2</sub>O: С, 51,47; Н, 5,51; N, 7,55. Одержано: С, 51,46; Н, 5,43; N, 7,67.

Приклади 44 і 45:

2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-діетил-1-[(1R)-1-метил-2-піперидинілметил]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід і 2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-діетил-1-[(2S)-1-метил-2-піперидинілметил]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід

За процедурою Прикладу 40Е використовують N-[2-аміно-5-[(діетиламіно)карбоніл]феніл]-4-етоксибензолацетамід (70мг, 0,189ммоль) і 2-N-(трет-бутоксикарбоніл)-1-піперидинкарбоксальдегід (52мг, 1,5екв.). Сирий продукт розчиняють у MeOH (3мл) з кількома краплями льодяної оцтової кислоти. Додають з надлишком 37% HCHO/H<sub>2</sub>O і потім NaCNBH<sub>3</sub> (24мг, 2екв.). Розчин перемішують при кімнатній температурі 30хвил., розчинник концентрують і сирий продукт очищують зворотно-фазовою хроматографією (колонка C-18) з градієнтом 5-50% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O і ліофілізують, одержуючи бажаний продукт як суміш двох енантіомерів. Продукт ізолюють як сіль ТФК (53мг, 50%). Два енантіомери розділяють хіральною хроматографією з хіральною колонкою AD з ізократним елюентом 30% iPrOH/гексани, що містить 0,1% діетиламіну, і одержують два енантіомери 2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-діетил-1-[(2R)-1-метил-2-піперидинілметил]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід (20мг, 50%) і 2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-діетил-1-[(2S)-1-метил-2-піперидинілметил]-1Н-бензімідазол-5-карбоксамід (20мг, 50%).

Енантіомер: 2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-діетил-1-[(2R)-1-метил-2-піперидинілметил]-1Н-

бензімідазол-5-карбоксамід:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,71 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,43 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,21 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 2H), 6,92 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 2H), 4,85 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,97 (q,  $J=7,2\text{Гц}$ , 2H), 3,55 (br s, 2H), 3,27 (m, 5H), 3,03 (s, 3H), 2,98 (br s, 1H), 1,85 (br s, 1H), 1,74 (m, 3H), 1,50 (br s, 1H), 1,34 (t,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H), 1,25 (brs, 3H), 1,11 (brs, 3H). MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+=463,51$ ; Аналіз:  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$  2,1ТФК+0,6 $\text{H}_2\text{O}$ : C, 54,25; H, 5,84; N, 7,86. Одержано: C, 54,24; H, 5,69; N, 8,17; ВТРХ к': 1,99 (колонка: Chiral AD, градієнт 30% В 25хвил., потік 1мл/хвил., 25°C; Розчинник А: 0,1% DEA у гексанах, розчинник В: 0,1% DBA у iPrOH).

Енантіомер: 2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-діетил-1-[[2S]-1-метил-2-піперидиніл]метил]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід:  $^1\text{H}$  ЯМР, MS і елементний аналіз, ідентичний до енантіомера; ВТРХ к': 4,97 (колонка: Chiral AD, градієнт 30% В 25хвил., потік 1мл/хвил., 25°C; Розчинник А: 0,1% DEA у гексанах, розчинник В: 0,1% DBA у iPrOH).

Приклад 46:

2-[(4-етоксифеніл)гідроксиметил]-N,N-діетил-1-(3-метилбутил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

2-[(4-етоксифеніл)-N,N-діетил-1-(3-метилбутил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід (110мг, 0,252ммоль) розчиняють у 3мл EtOH. Додають  $\text{NaBH}_4$  (12мг, 1,2екв.) і розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Розчинник концентрують і залишок розчиняють у EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом і сушать над безводним  $\text{MgSO}_4$ . Сирий продукт очищують зворотнотазовою хроматографією (колонка C-18) з градієнтом 10-65%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  і ліофілізують, одержуючи бажану сполуку. Продукт ізолюють як сіль ТФК (102мг, 73%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,85 (br s, 2H), 7,62 (br s, 1H), 7,40 (br s, 2H), 7,01 (br s, 2H), 6,33 (br s, 1H), 4,29 (br s, 2H), 4,06 (br s, 2H), 3,62 (br s, 2H), 3,32 (br s, 2H), 1,55 (br, 2H), 1,38 (brs, 3H), 1,30 (brs, 3H), 1,17 (brs, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,83 (s, 3H); MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+=438,30$ . Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3+1,2\text{TФК}$ : C, 59,38; H, 6,35; N, 7,32. Одержано: C, 59,36; H, 5,97; N, 7,37.

Приклад 47:

N-[2-[(4-етоксифеніл)метил]-1-(3-тієнілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N,3-диметил-бутанамід

47A: 1,1-ілетиловий естер метил-(4-нітрофеніл)карбамової кислоти

До перемішаного розчину NaH (1,15г, 1,5екв., 60% у маслі) у сухому ДМФ (100мл) додають розчин (25мл) N-метил-4-нітроаніліну (3,00г, 19,7ммоль) у ДМФ при 0°C. Розчин перемішують при 0°C 15хвил., додають розчин ди-трет-бутилдикарбонату (4,30г, 1,2екв.) у ДМФ (50мл) і розчин енергійно перемішують при кімнатній температурі 3год., потім гасять насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і розчинник концентрують. Залишок розчиняють у EtOAc і промивають насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом і сушать над безводним  $\text{MgSO}_4$ . Сирий продукт очищують флеш-хроматографією, використовуючи 4: 1/гекс:EtOAc на силікагелі, і одержують 4,50г (90%) бажаного 1,1-ілетилового естеру метил-(4-нітрофеніл)карбамової кислоти.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (d,  $J=8,8\text{Гц}$ , 2H), 7,46 (d,  $J=8,8\text{Гц}$ , 2H), 3,35 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

47B: 1,1-ілетиловий естер (3-аміно-4-нітрофеніл)метилкарбамової кислоти

До холодного розчину (0°C) t-BuOK (9,0г, 4,5екв.) і CuCl (176мг, 0,1екв.) у ДМФ (50мл) під  $\text{N}_2$  додають розчин 1,1-ілетилового естеру метил (4-нітрофеніл)карбамової кислоти (4,49г, 17,8ммоль) і метоксиламінгідрохлориду (1,85г, 1,25екв.) у ДМФ (100мл). Розчин протягом 1год. доводять до кімнатної температури, гасять насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і розчинник концентрують. Залишок розбавляють водою і екстрагують EtOAc. Органічну фазу промивають розсоллом і сушать над безводним  $\text{MgSO}_4$ . Сирий продукт очищують флеш-хроматографією, використовуючи 2:1/гекс:EtOAc на силікагелі і одержують бажаний продукт (1,1-ілетиловий естер (3-аміно-4-нітрофеніл)метил)карбамової кислоти, 1,10г, вихід 24%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (d,  $J=9,2\text{Гц}$ , 1H), 6,78 (s, 1H), 6,67 (d,  $J=9,2\text{Гц}$ , 1H), 6,10 (br s, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

47C: 1,1-диметилетиловий естер [3-[(4-етоксифеніл)ацетил]аміно]-4-нітрофеніл]-метилкарбамової кислоти

До перемішаного у толуолі розчину (100мл) 1,1-ілетилового естеру (3-аміно-4-нітрофеніл)метилкарбамової кислоти (1,10г, 4,12ммоль) додають 4-етоксифенілацетилхлорид (980мг, 1,2екв.) і цинковий порошок (400мг, 1,5екв.). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають ще 0,5екв. кислотного хлориду і цинкового порошку і розчин перемішують при кімнатній температурі 24год. Розчин фільтрують через броунмілерит і промивають EtOAc, органічну фазу промивають насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом і сушать над безводним  $\text{MgSO}_4$ . Сирий продукт очищують флеш-хроматографією з 2:1/гекс:EtOAc на силікагелі і одержують бажаний продукт (1,1-диметилетиловий естер [3-[(4-етоксифеніл)ацетил]аміно]-4-нітрофеніл]-метилкарбамової кислоти, 1,18г, вихід 67%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=9,2\text{Гц}$ , 1H), 7,22 (m, 3H), 6,93 (d,  $J=9,2\text{Гц}$ , 2H), 4,40 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,42 (t,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3H).

47D: 4-етокси-N-[5-(метиламіно)-2-нітрофеніл]-бензолацетамід

1,1-диметилетиловий естер [3-[(4-етоксифеніл)ацетил]аміно]-4-нітрофеніл]-метилкарбамової кислоти (1,10г, 2,56ммоль) перемішують у 15мл 1M HCl/AcOH при кімнатній температурі протягом 2год. і розчинник концентрують. Залишок розчиняють у EtOAc і промивають насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом і сушать над безводним  $\text{MgSO}_4$ . Продукт (845мг, 99%) використовують у наступній операції.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (d,  $J=9,2\text{Гц}$ , 1H), 8,02 (s, 1H), 7,25 (d,  $J=6,8\text{Гц}$ , 2H), 6,91 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 2H), 6,22 (d,  $J=9,2\text{Гц}$ , 1H), 4,74 (br d, 1H), 4,04 (q,  $J=7,2\text{Гц}$ , 2H), 3,73 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,41 (t,  $J=12\text{Гц}$ , 3H).

47E: 4-етокси-N-[5-[метил(3-метил-1-оксобутил)аміно]-2-нітрофеніл]бензолацетамід

До розчину 1:1/DCE: $\text{CH}_3\text{CN}$  розчин (50мл) 4-етокси-N-[5-(метиламіно)-2-нітрофеніл]-бензолацетаміде (845мг, 2,56ммоль) і DMAP

(470мг, 1,5екв.) додають ізовалерилхлорид (0,47мл, 1,5екв.). Розчин перемішують при кімнатній температурі 48год., розчин промивають 5%-м  $\text{KHSO}_4$ , насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом і сушать над безводним  $\text{MgSO}_4$ . Сирий продукт очищують флеш-хроматографією з 7:1/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :1 одержують бажаний продукт (4-етокси-N-[5-[метил(3-метил-1-оксобутил)аміно]-2-нітрофеніл]бензолацетамід, 1,06г, 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,96 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,15 (m, 3H), 1,42 (t, J=7,2Гц, 3H), 0,88 (d, J=6,8Гц, 6H).

47F: 4-етокси-N-[2-аміно-5-[метил(3-метил-1-оксобутил)аміно]феніл]бензолацетамід

4-етокси-N-[5-[метил(3-метил-1-оксобутил)аміно]-2-нітрофеніл]бензолацетамід (1,05г, 2,53ммоль) розчиняють у  $\text{EtOAc}$  (50мл) з каталітичною кількістю 10% Pd/C. Розчин струшують у атмосфері  $\text{H}_2$  під тиском 35фунт/кв. дюйм (2,8ат) при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин фільтрують через броунмілерит і розчинник концентрують. Аналіз LC/MS показав достатню чистоту бажаної сполуки (>95%, 965мг, 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,8Гц, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,01 (q, J=7,0Гц, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,93 (d, J=7,2Гц, 2H), 1,39 (t, J=7,2Гц, 3H), 0,78 (d, J=6,8Гц, 6H).

47G: N-[2-[(4-етоксифеніл)метил]-1-3-тієнілметил]-1H-(бензімідазол-5-іл)-N,3-диметилбутанамід

За процедурою Прикладу 40Е використовують 4-етокси-N-[2-аміно-5-[метил(3-метил-1-оксобутил)аміно]феніл]бензолацетамід (75мг, 0,196ммоль) і тіофен-3-карбоксальдегід (26мл, 1,5екв.). Сирий продукт очищують зворотно-фазовою хроматографією (колонка C-18) з градієнтом 15-65%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  і ліофілізують. Бажану сполуку ізолюють як сіль ТФК (55мг, 50%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,54 (m, 2H), 7,30 (d, J=4,8Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,4Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,80 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,70 (d, J=5,2Гц, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,95 (q, J=7,2Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,03 (br s, 1H), 1,94 (br s, 2H), 1,31 (t, J=7,2Гц, 3H), 0,76 (br s, 6H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}^+$ )=462,43; Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}+0,7\text{ТФК}+0,5\text{H}_2\text{O}$ : С, 61,97; Н, 5,99; N, 7,63. Одержано: С, 61,88; Н, 6,03; N, 7,62.

Приклад 48:

N-[2-[(4-етоксифеніл)метил]-1-[(2H)-піролідинілметил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N,3-диметилбутанамід

За процедурою Прикладу 40Е використовують 4-етокси-N-[2-аміно-5-[метил(3-метил-1-оксобутил)аміно]феніл]бензолацетамід (75мг, 0,196ммоль) і N-(трет-бутоксикарбоніл)-D-оролінал (55мл, 1,5екв.). Сирий продукт безпосередньо очищують: зворотно-фазовою хроматографією (колонка C-18), використовуючи градієнт 5-50%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , і далі ліофілізують. Бажану сполуку виділяють як відповідну сіль ТФК (81мг, 73%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,91 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (4 J=8,8Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,8Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,8Гц, 2H), 4,79 (d, J=7,2Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,98 (q, J=7,2Гц, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,05 (m, 2H),

1,98 (m, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,33 (t, J=7,2Гц, 3H), 0,78 (br s, 6H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}^+$ )=449,50; Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2+2,3\text{ТФК}+1,8\text{H}_2\text{O}$ : С, 51,06; Н, 5,68; N, 7,54. Одержано: С, 51,06; Н, 5,73; N, 7,26.

Приклад 49:

N-[1-[[5-[(ацетилокси)метил]-2-фураніл]метил]-2-[(4-етоксифеніл)метил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N,3-диметилбутанамід

За процедурою Прикладу 40Е використовують 4-етокси-N-[2-аміно-5-[метил(3-метил-1-оксобутил)аміно]феніл]бензолацетамід (75мг, 0,196ммоль) і 5-[(ацетилокси)метил]-2-фуранкарбоксальдегід (50мг, 1,5екв.). Сирий продукт безпосередньо очищують зворотно-фазовою хроматографією (колонка C-18), використовуючи градієнт 15-65%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , і ліофілізують. Бажану сполуку виділяють як відповідну сіль ТФК (63мг, 51%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,01 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,8Гц, 1H), 7,27 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,94 (d, J=8,4Гц, 2H), 6,50 (d, J=3,2Гц, 1H), 6,39 (d, J=3,2Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,00 (q, J=7,2Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,96 (brs, 5H), 1,36 (t, J=7,2Гц, 3H), 0,79 (s, 6H); MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}^+$ )=518,49; Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5+1,6\text{ТФК}+0,6\text{H}_2\text{O}$ : С, 56,10; Н, 5,36; N, 5,91. Одержано: С, 56,14; Н, 5,40; N, 5,95.

Приклад 50:

N-[2-(4-етоксибензил)-1-[(2S)-піролідинілметил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N'-N-ізопропіл)-мочевина

50A:

N-[5-

(метил[ізопропіламіно]карбоніл)аміно]-2-нітросреніл]-4-етоксибензолацетамід

Суміш 4-етокси-N-[5-(метиламіно)-2-нітрофеніл]бензолацетаміду (2,20г, 6,69ммоль) у 1,2-дихлоретані (100мл) перемішують при кімнатній температурі під нітрогеном як трифосген (1,99г, 6,69ммоль) і додають TEA (0,93мл, 6,69ммоль). Через 30хвил. додають DMAP (817мг, 6,69ммоль) і ізопропіламін (3,42мл, 40,0ммоль) і суміш перемішують протягом 16год. при 45°C. Суміш гасять насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (40мл) і шари розділяють. Водну фазу екстрагують ДХМ (2×50мл) і органічні шари об'єднують, промивають розсоллом (50мл) і сушать сульфатом натрію. Тверді продукти відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі до залишку, який очищують хроматографією на колонці (75%  $\text{EtOAc}$ , 25% гептану на силікагелі), отримуючи бажану сполуку (2,44г, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,14 (d, J=6,4, 6H), 1,38 (t, J=7,1Гц, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 4,01 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,70 (s, 1H), 6,90 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,00 (dd, J=2,5, 9,2Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,8Гц, 2H), 8,13 (d, J=9,2Гц, 1H), 8,61 (d, J=2,5Гц, 1H). MS (ESI) ( $\text{M}+\text{H}^+$ )=415.

50B:

N-[2-аміно-5-

[метил[ізопропіламіно]карбоніл]аміно]феніл]-4-етоксибензолацетамід

Суміш

N-[5-

[метил[ізопропіламіно]карбоніл]аміно]-2-нітрофеніл]-4-етоксибензолацетаміде (190мг, 0,46ммоль) і 10% Pd/C у  $\text{EtOAc}$  (5,0мл) гідрогенують протягом 4год. при тиску 30фунт/кв.дюйм (2,1ат). Суміш фільтрують через броунмілерит і броунмілерит промивають  $\text{EtOAc}$  (2×10,0мл). Розчинник видаляють у вакуумі, отримуючи бажану

сполуку (170мг, 99%), яку використовують без наступної очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,98 (d, J=6,5Гц, 6H), 1,38 (t, J=7,1Гц, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,86 (spt, J=6,7Гц, 1H), 3,99 (q, J=7,0Гц, 2H), 4,11-4,13 (m, 1H), 6,71 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,82 (dd, J=2,4Гц, J=8,4Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,96 (d, J=2,3Гц, 1H), 7,24 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,58 (s, 1H). MS (ESI) (M+H) $^+$ =385.

50C: N-[2-(4-етоксибензил)-1-[(2S)-2-піролідинілметил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N'-N-(1-ізопропіл)-мочевина

За процедурою Прикладу 40Е суміш N-[2-аміно-5-[метил[[ізопропіламіно]-карбоніл]аміно]феніл]-4-етоксибензолацетаміду (83мг, 0,22ммоль) і 2-(S)-N-Вос-проліналу (56мкл, 0,30ммоль) у суміші 1,2-дихлоретан/АсОН (2:1, 7,5мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5год. Шприцем додають комплекс  $\text{BH}_3$ -піридин (43мкл, 0,42ммоль) і суміш перемішують 6год., потім гріють при температурі кипіння під зворотним холодильником протягом 6год. Звичайна обробка дає залишок, який очищують зворотно-фазовою рідинною хроматографією високого тиску (ВТРХ, колонка C-18), отримуючи бажану сполуку як сіль ТФК (2-5мг, 26%).  $^1\text{H}$  ЯМР(400МГц, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  1,08 (d, J=6,6Гц, 6H), 1,36 (t, J=6,9Гц, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,85-3,93 (m, 2H), 4,01 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,70 (d, J=7,2Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,38 (dd, J=2,0, J=8,8Гц, 1H), 7,57 (d, J=2,0Гц), 7,77 (d, J=8,6Гц). MS (ESI)(M+H) $^+$ =450.

Приклад 51:

1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-N-метил-1H-бензімідазол-5-амін

Спосіб А:

51AA: 1-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-1H-бензімідазол-5-амін

До суспензії метил-[1-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-1H-бензімідазол-5-іл]карбамату (0,781г, 2,06ммоль) у ТГФ додають ЛАН (0,32г, 8,43ммоль) при 0°C. Суміш перемішують протягом 1год. при 0°C і 2,5год. при температурі кипіння під зворотним холодильником, охолоджують до -78°C і гасять MeOH (5мл) і водою (5мл). Після додавання  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (10г), утворену суміш перемішують протягом 1год. при кімнатній температурі. Після фільтрування і концентрування залишок очищують ВТРХ, використовуючи EtOAc на силікагелі і отримують 641,7мг (93%) бажаної сполуки, як білуватий твердий матеріал.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,22 (m, 2H), 0,48 (m, 2H), 1,26 (m, 1H), 1,38 (t, J=7,0Гц, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,83 (d, J=6,6Гц, 2H), 3,98 (q, J=7,0Гц, 2H), 4,23 (s, 2H), 6,64 (dd, J=8,6, 2,2Гц, 1H), 6,80 (d, J=8,6Гц, 2H), 6,99 (d, J=2,1Гц, 1H), 7,13 (m, 3H). MS (ESI) (M+H) $^+$ =336,42.

51AB: 1,1-диметилетил [1-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-1H-бензімідазол-5-іл]метилкарбамат

Розчин 1-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-1H-бензімідазол-5-аміну (816,9мг, 2,44ммоль) і Вос $_2$ O (930,1мг, 4,26ммоль) у ТГФ (60мл) перемішують протягом 2 діб при кімнатній температурі. Після випарювання

розчинника залишок очищують MPLC, використовуючи гексан/EtOAc (1:1) на силікагелі і отримують 917,7мг (87%) бажаної сполуки, як білий твердий матеріал. MS (ESI) (M+H) $^+$ =436,49.

51AC: 1,1-диметилетил, [1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1H-бензімідазол-5-іл] метилкарбамат

До розчину 1,1-диметилетил-[1-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-1H-бензімідазол-5-іл] метилкарбамату (654,3мг, 1,50ммоль) у ТГФ додають KHMDS (0,5М, 4мл, 2,0ммоль) при -78°C. Після перемішування протягом 40хвил. додають MeI (283,9мг, 2,0ммоль). Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, гасять MeOH (0,5мл) і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10мл). Дві фази розділяють, водну фазу екстрагують EtOAc (3×30мл). Поєднані органічні фази промивають розсолем (2×30мл) і сушать сульфатом натрію. Після концентрації залишок очищують MPLC, використовуючи гексан/EtOAc (1:1) на силікагелі і отримують 541,3мг (80%) бажаного продукту у вигляді жовтого сиропу. MS (ESI) (M+H) $^+$ =450,44

51AD: 1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-N-метил-1H-бензімідазол-5-амін

Суміш 1,1-диметилетилу і [1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1H-бензімідазол-5-іл]метилкарбамату (541,3мг, 1,20ммоль) у 4N HCl/діоксані (20мл) перемішують протягом 2,5год. при кімнатній температурі. Після випарювання розчинника, залишок розчиняють у воді (30мл), нейтралізують 2N NaOH і екстрагують EtOAc (4×30мл). Поєднані органічні фази промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і сушать безводним сульфатом натрію. Після фільтрування і концентрації одержують 523,0мг (100%) бажаної сполуки у вигляді сиропу. MS (ESI) (M+H) $^+$ =350,35.

Спосіб В:

51BA: етил 4-етоксифеніл-2-пропіонат

До розчину 4-гідроксифеніл-2-пропіонової кислоти (5,83г, 35,1ммоль) уДМФ (100мл.) додають  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,12г, 87,7ммоль) при 0°C. Після перемішування протягом 1год. додають EtI (7,0мл, 13,68г, 87,7ммоль). Суміш перемішують протягом двох діб при кімнатній температурі, розбавляють водою (400мл) і екстрагують EtOAc (4×100мл). Поєднані органічні фази промивають водою (2×100мл) і розсолем (100мл) і сушать сульфатом натрію. Після фільтрування і концентрації залишок очищують MPLC, використовуючи гексан/EtOAc (4:1) на силікагелі, і отримують 7,61г (98%) бажаної сполуки як безбарвної рідини.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,18 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,38 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,44 (d, J=7,0Гц, 3H), 3,62 (q, J=7,0Гц, 2H), 3,99 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,1 (m, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,2 (m, 2H).

51BB: 4-етоксифеніл-2-пропіонова кислота

До розчину етил 4-етоксифеніл-2-пропіонату (1,33г, 5,98ммоль) у 30мл ТГФ- $\text{H}_2\text{O}$  (7:3) додають LiOH (0,29г, 12,0ммоль). Суміш гріють протягом 24год. при 40°C і розбавляють водою (20мл). Водну фазу екстрагують етером підкислюють 2N HCl і далі екстрагують етером (4×20мл). Поєднані органічні фази промивають розсолем і сушать сульфатом натрію. Після фільтрування і концентрації одержують 1,14г (98%) бажаної сполуки у вигляді

білого твердого матеріалу.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,38 (t,  $J=7,0\text{Гц}$ , 3H), 1,47 (d,  $J=7,2\text{Гц}$ , 3H), 3,66 (q,  $J=7,2\text{Гц}$ , 1H), 3,99 (q,  $J=7,0\text{Гц}$ , 2H), 6,8 (m, 2H), 7,2 (m, 2H).

51BC: N-[1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1H-бензімідазол-5-іл]-ацетамід  
До розчину N-[3-аміно[(циклопропілметил)аміно]феніл]ацетаміду (1,28г, 5,82ммоль) і 4-етоксифеніл-2-пропіонової кислоти (1,13г, 5,82ммоль) у ДМФ (40мл) додають ДІПЕА (1,52мл, 1,13г, 8,73ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 10хв. додають одною порцією ГАТУ (2,66г, 6,98ммоль). Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, концентрують до невеликого об'єму (10мл), а потім доданням  $\text{H}_2\text{O}$  (100мл), і екстрагують  $\text{EtOAc}$  (4x50мл). Поєднані органічні фази промивають розсоллом і сушать сульфатом натрію. Після фільтрування і випарювання, залишок розчиняють в оцтовій кислоті (40мл) і далі гріють протягом 20год. при  $100^\circ\text{C}$ . Після випарювання розчинника залишок розчиняють у  $\text{EtOAc}$  (200мл), і промивають 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і сушать сульфатом натрію. Після концентрації сирий продукт очищують MPLC, використовуючи  $\text{EtOAc}$ , і отримують 2,14г (97%) бажаної сполуки, як світло-жовтий твердий матеріал.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,11 (m, 1H), 0,27 (m, 1H), 0,47 (m, 2H), 0,94 (m, 1H), 1,38 (t,  $J=7,0\text{Гц}$ , 3H), 1,81 (d,  $J=7,0\text{Гц}$ , 3H), 2,21 (s, 3H), 3,76 (dd,  $J=15,0$ , 6,8Гц, 1H), 3,86 (dd,  $J=15,0$ , 6,5Гц, 1H), 3,97 (q,  $J=6,8\text{Гц}$ , 2H), 4,28 (q,  $J=7,0\text{Гц}$ , 1H), 6,79 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 2H), 7,10 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 2H), 7,23 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H), 7,43 (s, 1H), 7,53 (dd,  $J=8,6$ , 1,9Гц, 1H), 7,78 (d,  $J=2,0\text{Гц}$ , 1H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+$ =378,38.

51BD: N-[1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метилацетамід

До розчину N-[1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1H-бензімідазол-5-іл]-ацетаміду (2,13г, 5,64ммоль) у ТГФ (100мл) додають NaH (0,45г, 11,28ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Після перемішування протягом 2год. додають йодметан (1,60г, 11,28ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішують протягом ночі, гасять MeOH (2мл) і розбавляють етером (200мл), промивають насиченим розчином хлориду амонію (100мл) і сушать сульфатом натрію. Після фільтрування і випарювання, отримують бажану сполуку (2,43г, 100%) як сирий продукт. MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+$ =392,40.

51BE: 1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-1H-бензімідазол-5-амін

Суміш N-[1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N,N-метилацетаміду (2,43г, 5,64ммоль) і 40%-й KOH (50мл) у ЕЮН гріють протягом 20год. при температурі кипіння під зворотним холодильником. Після охолодження, суміш концентрують до невеликого об'єму (50мл) і розбавляють  $\text{H}_2\text{O}$  (50мл) і екстрагують ДХМ (4x50мл). Поєднані органічні фази сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Після фільтрування і випарювання розчинника залишок очищують MPLC, використовуючи  $\text{EtOAc}$  на силікагелі, і отримують 1,93г (99%) бажаної сполуки як білуватий твердий матеріал. MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+$ =350,37.

Приклад 52:

N-[1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N,N-диметилбутанамід

До розчину 1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-N-метил-1H-бензімідазол-5-аміну (349,5мг, 1,0ммоль) у MeCN (25мл) додають ДІПЕА (258,5мг, 2,0ммоль), DMAP (10мг) і ізовалерилхлорид (180,9мг, 1,5ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, гасять  $\text{H}_2\text{O}$  (150мл) і екстрагують  $\text{EtOAc}$  (4x50мл). Поєднані органічні фази промивають розсоллом і сушать сульфатом натрію. Після фільтрування і випарювання розчинника залишок очищують MPLC, використовуючи  $\text{EtOAc}$  на силікагелі, і отримують 431,9мг (99%) бажаного продукту у вигляді безбарвного сиропу, який перетворюють у сіль ТФК (білий твердий матеріал).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,22 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,57 (ne, 1H), 0,86 (d,  $J=5,9\text{Гц}$ , 6H), 1,02 (m, 1H), 1,38 (t,  $J=7,0\text{Гц}$ , 3H), 1,83 (d,  $J=7,0\text{Гц}$ , 3H), 2,06 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 4,02 (m, 3H), 4,21 (dd,  $J=15,0$ , 6,6Гц, 1H), 4,65 (q,  $J=7,0\text{Гц}$ , 1H), 6,90 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 2H), 7,21 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 2H), 7,28 (d,  $J=8,4\text{Гц}$ , 1H), 7,62 (s, 1H), 7,72 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 1H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+$ =434,42 ( $M+1$ ) $^+$ . Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2+0,80\text{ТФК}+0,90\text{MeOH}$ : C, 64,00; H, 7,17; N, 7,54. Одержано: C, 63,98; H, 7,02; N, 7,34.

Приклади 53, 54 і 55:

(rac)-N-[1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-N'-(1-метилетил)-мочевина, (-)-N-[1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-N'-(1-метилетил)-мочевина і (+)-N-[1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-N'-(1-метилетил)-мочевина

До розчину 1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-N-метил-1H-бензімідазол-5-аміну (523,0мг, 120ммоль) у 1,2-дихлоретані (25мл) додають ізопропілізоціанат (1,02г, 12ммоль) при кімнатній температурі. Суміш гріють протягом 14год. при  $60^\circ\text{C}$ . Після концентрації залишок очищують MPLC, використовуючи  $\text{EtOAc}$  на силікагелі, і отримують 477,9мг (92%) бажаного продукту (рацемічного), як світло-жовтого твердого матеріалу, перетворюють у сіль ТФК (білий твердий матеріал).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,27 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,60 (m, 1H), LOS (m, 1H), 1,15 (d,  $J=6,4\text{Гц}$ , 6H), 1,39 (t,  $J=7,0\text{Гц}$ , 3H), 1,90 (d,  $J=7,1\text{Гц}$ , 3H), 3,35 (s, 3H), 3,97 (sep,  $J=6,7\text{Гц}$ , 1H), 4,04 (q,  $J=7,0\text{Гц}$ , 2H), 4,26 (dd,  $J=14,8$ , 7,0Гц, 1H), 4,38 (dd,  $J=15,0$ , 7,2Гц, 1H), 4,89 (q,  $J=7,0\text{Гц}$ , 1H), 6,97 (d,  $J=8,8\text{Гц}$ , 2H), 7,26 (d,  $J=8,6\text{Гц}$ , 2H), 7,52 (dd,  $J=8,6$ , 1,8Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,91 (d,  $J=9,0\text{Гц}$ , 1H). MS (ESI) ( $M+H$ ) $^+$ =435,44 ( $M=1$ ) $^+$ . Аналіз: обчислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$  ТФК+0,10 $\text{H}_2\text{O}$ : C, 59,51; H, 6,22; N, 9,77. Одержано: C, 59,64; H, 6,22; N, 9,53.

Рацемічну суміш (rac)-N-[1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-N'-(1-метилетил)-мочевини розділяли AD-хіральною колонкою, використовуючи гексан/iPrOH (9:1).

Енантіомер: (-)-N-[1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-N'-(1-метилетил)-мочевина: 221,2мг (40%),



сіль ТФК, білий твердий матеріал.  $[a]_D -11,7^\circ$  (с 0,25, ВОН).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,27 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,60 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,15 (dd, J=6,6, 1,6Гц, 6H), 1,39 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,90 (d, J=7,2Гц, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,97 (sep, J=6,6Гц, 1H), 4,04 (q, J=7,0  $\text{H}_2$ , 2H), 4,26 (dd, J=15,2, 7,2Гц, 1H), 4,39 (dd, J=15,0, 6,8Гц, 1H), 4,90 (q, J=7,0Гц, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,51 (dd, J=8,8, 1,8Гц, 1H), 7,71 (d, J=1,8Гц, 1H), 7,91 (d, J=9,0Гц, 1H). MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+=435,47$   $(\text{M}+\text{H})^+$ . Аналіз, обчислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2+1,10\text{ТФК}+0,10\text{H}_2\text{O}$ : С, 60,29; Н, 6,33; N, 9,97. Одержано: С, 60,33; Н, 6,33; N, 10,02.

Енантіомер: (+)-N-[1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1Н-бензімідазол-5-іл]-N-метил-N'-(1-метилетил)-мочевина: 186,4мг (34%), сіль ТФК, білий твердий матеріал.  $[a]_D +12,2^\circ$  (с 0,27, EtOH).  $^1\text{H}$ ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,27 (m, 1H), 0,51 (m, 2H), 0,60 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,15 (dd, J=6,6, 1,6Гц, 6H), 1,39 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,90 (d, J=7,2Гц, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,97 (sep, J=6,6Гц, 1H), 4,04 (q, J=7,0Гц, 2H), 4,26 (dd, J=15,0, 7,2Гц, 1H), 4,39 (dd, J=15,0, 6,8Гц, 1H), 4,90 (q, J=7,2Гц, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,51 (dd, J=9,0, 2,0Гц, 1H), 7,71 (d, J=1,8, 1H), 7,91 (d, J=9,0Гц, 1H). MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+=435,46$   $(\text{M}+\text{H})^+$ . Аналіз, обчислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2+1,10\text{ТФК}+0,20\text{H}_2\text{O}$ : С, 60,10; Н, 6,35; N, 9,94. Одержано: С, 60,02; Н, 6,28; N, 10,07.

Приклад 56:

N-[1-(циклогексил)етил]-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1Н-бензімідазол-5-іл]-N-метил-N'-(1-метилетил)-мочевина

56A: [4-[(циклогексилметил)аміно]-3-нітрофеніл]-метиловий естер карбамової кислоти

До перемішаної суміші метил-4-флуор-3-нітрофенілкарбамату (3г, 14ммоль) у 4:1 етанол:вода (40мл+10мл) додають циклогексилметиламін (3,6мл, 28ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш гріють при  $60^\circ\text{C}$  протягом ночі, охолоджують до кімнатної температури. До суміші додають воду (20мл) і осаджений оранжевий твердий матеріал збирають як бажаний продукт (6г, 100%). MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 308,32  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

56B: [3-аміно-4-[(циклогексилметил)аміно]феніл]метиловий естер карбамової кислоти

[4-[(циклогексилметил)аміно]-3-нітрофеніл]-метиловий естер карбамової кислоти гідрогенують в етилацетаті, з каталізатором 10% Pd/C при 30-40фунт/кв.дюйм (2,1-2,8ат) протягом 6год. Реакційну суміш фільтрують через броунмілерит і розчинник видаляють, отримуючи бажаний продукт як темнопурпуровий твердий матеріал (2,02г, 37%). MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 278,30  $(\text{M}+1)^+$ .

56C: [1-(циклогексилметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1Н-бензімідазол-5-іл]-метиловий естер карбамової кислоти

До перемішаного розчину [3-аміно-4-[(циклогексилметил)аміно]феніл]метилового естеру карбамової кислоти (2,02г, 7,3ммоль), 4-етоксис-метилбензолатової кислоти (1,4г, 7,3ммоль) і діізопропілетиламіну (2,2мл, 12,4ммоль) у сухому ДМФ (24мл) додають ГАТУ (3,1г, 8,1ммоль) однією порцією при кімнатній температурі. Розчин розділяють між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і водою і екстрагують (3х30мл). Поєднані органічні шари промивають розсолем (30мл), сушать безводним сульфатом натрію, фі-

льтрують і концентрують. Залишок розчиняють в оцтовій кислоті (180мл) і гріють при  $80^\circ\text{C}$  протягом ночі. Розчинник випарюють, залишок розчиняють у EtOAc (200мл), промивають 2Н NaOH, розсолем і сушать безводним сульфатом натрію. Суміш фільтрують і концентрують, отримуючи бажану сполуку як жовту піну (2,44г, 77%). MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+=436,42$

56D: 1-(циклогексилметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-N-метил-1Н-бензімідазол-5-амін

До розчину [1-(циклогексилметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1Н-бензімідазол-5-іл]-метилового естеру карбамової кислоти (2,44г, 5,6ммоль) у Et<sub>2</sub>O-MeOH (100мл, достатня кількість MeOH для розчинення сполуки) додають 1М розчин HCl у Et<sub>2</sub>O, краплями, до припинення утворення осаду (6мл). Розчинник видаляють у вакуумі. Сіль HCl розчиняють у сухому діетиловому етері (120мл) і ТГФ (60мл), суміш охолоджують до  $0^\circ\text{C}$  і одною порцією додають LiAlH<sub>4</sub> (986мг, 25,2ммоль). Розчин повільно розігрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі, потім охолоджують до  $-78^\circ\text{C}$ , гасять MeOH (12мл) і водою (12мл), доводять до кімнатної температури, додають Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (25г) і перемішують при кімнатній температурі протягом 3год. Фільтрування через броунмілерит, промивання EtOAc і концентрація дають бажану сполуку як коричневу піну (2,1г, 96%). MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+=392,46$ .

56E: N-[1-(циклогексилметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1Н-бензімідазол-5-іл]-N-метил-N'-(1-метилетил)-мочевина

До розчину 1-(циклогексилметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-N-метил-1Н-бензімідазоламін (2,1г, 5,4ммоль) у 1,2-дихлоретані (270мл) додають ізопропілізоціанат (1,1мл, 10,8ммоль) при кімнатній температурі, і реакційну суміш гріють при  $60^\circ\text{C}$  протягом ночі. Розчин охолоджують до кімнатної температури, розчинник випарюють і коричневий залишок очищують MPLC (EtOAc на силікагелі), отримуючи бажану сполуку як бежеву піну (1,5г, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,95-1,18 (m, 11H), 1,36 (t, J=7,0Гц, 3H), 1,41-1,68 (m, 6H), 1,82 (d, J=7,0Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,89-3,95 (m, 1H), 4,01 (apq, J=7,0Гц, 2H), 4,13-4,18 (m, 1H), 4,68 (q, J=7,2Гц, 1H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,35 (dd, J=2,0, 8,8Гц, 1H), 7,63 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,8Гц, 1H). MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+=477,48$   $(\text{M}+1)^+$ . Аналіз, обчислено для  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2+0,5\text{HCl}+0,8\text{CH}_3\text{OH}$ : С, 68,76; Н, 8,46; N, 10,26. Одержано: С, 68,75; Н, 8,61; N, 10,98.

Приклад 57:

2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-діетил-3-[(5-нітро-2-тісініл)метил]-3Н-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбоксамід

57A: N,N-діетил-5-нітро-6-(2-пропеніламіно)-3-піридинкарбоксамід

До розчину 6-хлор-5-нітро-3-піридинкарбонової кислоти (4,72г, 23,30ммоль) у метанолі (70мл) при кімнатній температурі додають аліламін (5,25мл, 70,0ммоль) і суміш перемішують протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок переносять у воду (100мл). Розчин доводять до pH 3 доданням водного 1М розчину HCl. Утворену суспензію екстрагують EtOAc (50мл). Водну фазу екстрагують

EtOAc (2×50мл), органічні фази поєднують, сушать сульфатом магнію і фільтрують. Розчин концентрують у вакуумі і одержують 5-нітро-6-(2-пропеніламіно)-3-піридинкарбонову кислоту, яку використовують без подальшого очищення.

Цей залишок переносять у діетиламін (100мл). До розчину додають ГАТУ (9,30г, 24,47ммоль) і суміш перемішують протягом 48год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок переносять у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (100мл) і EtOAc (100мл). Фази розділяють і водну фазу знову екстрагують EtOAc (2×50мл). Органічні фази поєднують, сушать сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують силікагелевою флеш-хроматографією ([2% MeOH+1%-й водний NH<sub>4</sub>OH] у ДХМ), отримуючи 4,83г бажаної сполуки (N,N-діетил-5-нітро-6-(2-пропеніламіно)-3-піридинкарбоксамід, вихід 74,5% від 6-хлор-5-нітро-3-піридинкарбоної кислоти). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (m, 6H), 3,28 (br s, 1H), 3,47 (m, 4H), 4,26 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 7,40 (d, J=8,2Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,2Гц, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 279.

57B: 5-аміно-N,N-діетил-6-(2-пропеніламіно)-3-піридинкарбоксамід

До розчину N,N-діетил-5-нітро-6-(2-пропеніламіно)-3-піридинкарбоксаміду (4,83г, 17,25ммоль) у ДМФ (50мл) при кімнатній температурі додають дихлориддипрат (8,56г, 37,95ммоль). Суміш перемішують протягом ночі при 80°C. Реакційну суміш доводять до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Залишок переносять у насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (100мл) і EtOAc (100мл). Суспензію фільтрують і фази розділяють. Водну фазу знову екстрагують EtOAc (100мл). Органічні фази поєднують, сушать сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують флеш-хроматографією на [5% MeOH+1%-й водн. NH<sub>4</sub>OH] у ДХМ), отримуючи 2,10г бажаної сполуки (5-аміно-N,N-діетил-6-(2-пропеніламіно)-3-піридинкарбоксамід, вихід 49,0% від N,N-діетил-5-нітро-6-(2-пропеніламіно)-3-піридинкарбоксаміду). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,20 (t, J=7,2Гц, 6H), 3,23 (br s, 1H), 3,45 (m, 4H), 4,12 (m, 2H), 4,44 (brs, 2H), 5,17 (d, J=12,5Гц, 1H), 5,26 (d, J=17,2Гц, 1H), 6,04 (m, 1H), 7,00 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,83 (d, J=2,0Гц, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 2,49.

57C: 5-[[4-етоксифеніл]ацетил]аміно]-N,N-діетил-6-(2-пропеніламіно)-3-піридинкарбоксамід

До розчину 5-аміно-N,N-діетил-6-(2-пропеніламіно)-3-піридинкарбоксаміду (1,61г, 6,50ммоль) у ДХМ (50мл) при 0°C додають 4-етоксибензолацетилхлорид (1,35г, 6,80ммоль). Суміш перемішують протягом 3год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасять насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (100мл) і екстрагують дихлорметаном (50мл). Водну фазу знову екстрагують дихлорметаном (2×50мл), органічні фази поєднують, сушать сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують силікагелевою флеш-хроматографією ([2% MeOH+0,5%-й водн. NH<sub>4</sub>OH] у ДХМ), отримуючи 1,69г бажаної сполуки (5-[[4-етоксифеніл]ацетил]аміно]-N,N-діетил-6-(2-

пропеніламіно)-3-піридин-карбоксамід, вихід 63,3% від 5-аміно-N,N-діетил-6-(2-пропеніламіно)-3-піридин-карбоксаміду). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,18 (t, J=7,2Гц, 6H), 1,41 (t, J=7,8Гц, 3H), 3,42 (br s, 1H), 3,6 (s, 2H), 4,02 (m, 8H), 5,13 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 8,00 (m, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 411.

57D: 6-аміно-5-[[4-етоксифеніл]ацетил]аміно]-N,N-діетил-3-піридинкарбоксамід

До дегазованого розчину 5-[[4-етоксифеніл]ацетил]аміно]-N,N-діетил-6-(2-пропеніламіно)-3-піридинкарбоксаміду (1,04г, 2,53ммоль) у ДХМ (20мл) при кімнатній температурі додають тетракіспаладій (117мг, 0,10ммоль) і потім оцтову кислоту (580мк, 10,14ммоль) і фенолсилан (625мкл, 5,07ммоль). Суміш перемішують протягом 6год. Реакційну суміш гасять насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (50мл) і екстрагують EtOAc (20мл). Водну фазу екстрагують додатковим ДХМ (2×20мл), органічні фази поєднують, сушать сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують силікагелевою флеш-хроматографією ([3% MeOH+1%-й водн. NH<sub>4</sub>OH] у ДХМ), отримуючи 705мг бажаної сполуки (6-аміно-5-[[4-етоксифеніл]ацетил]аміно]-N,N-діетил-3-піридинкарбоксамід, вихід 75,2% від 5-[[4-етоксифеніл]ацетил]аміно]-N,N-діетил-6-(2-пропеніламіно)-3-піридинкарбоксаміду). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,18 (br s, 6H), 1,43 (t, J=7,0Гц, 3H), 3,42 (br s, 4H), 3,69 (s, 2H), 4,04 (q, J=7,0Гц, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,91 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,26 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,95 (m, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 372.

57E: 2-[[4-етоксифеніл]метил]-N,N-діетил-3-[[5-нітро-2-тієніл]метил]-3H-імідазо-[4,5-b]-піридин-6-карбоксамід

До розчину 6-аміно-5-[[4-етоксифеніл]ацетил]аміно]-N,N-діетил-3-піридинкарбоксаміду (30мг, 0,08ммоль) у дихлоретані (0,5мл) і оцтовій кислоті (0,5мл) при кімнатній температурі додають 5-нітро-2-тіофенкарбоксальдегід (19мг, 0,12ммоль). Суміш перемішують протягом 4,5год, додають BH<sub>3</sub>-піридин (8,2мкл, 0,08ммоль) і реакцію доводять до 84°C. Після перемішування протягом ночі суміш охолоджують до кімнатної температури і додають 5-нітро-2-тіофенкарбоксальдегід (19мг, 0,12ммоль). Суміш перемішують протягом 5год, додають BH<sub>3</sub>-піридин (8,2мкл, 0,08ммоль) і реакцію доводять до 84°C. Після перемішування протягом ночі, реакційну суміш гасять водним 1M розчином NaOH (20мл) і екстрагують EtOAc (20мл). Водну фазу екстрагують додатковим ДХМ (2×20мл), органічні фази поєднують, сушать сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують силікагелевою флеш-хроматографією ([3% MeOH+0,5%-й водн. NH<sub>4</sub>OH] у ДХМ), отримуючи бажану сполуку (2-[[4-етоксифеніл]метил]-N,N-діетил-3-[[5-нітро-2-тієніл]метил]-3H-імідазо[4,5-b]-піридин-6-карбоксамід (чистота вище 84% при 215нм, вище 81% при 254нм, вище 68% при 280нм). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23 (m, 6H), 1,40 (t, J=6,8Гц, 3H), 3,36 (br s, 2H), 3,60 (br s, 2H), 3,98 (q, J=6,8Гц, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 6,80 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,07 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,66 (d, J=4,1Гц, 1H), 7,77 (d, J=4,1Гц, 1H), 8,03 (d, J=2,0Гц,

1H), 8,03 (d, J=2,0Гц, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 494.

Приклад 58:

3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-3H-імідазо[4,5-b]-піридин-6-амін

58A: N<sup>2</sup>-(циклопропілметил)-3,5-динітро-2-піридинамін

До розчину 2-хлор-3,5-динітропіридину (1,00г, 4,91ммоль) у ДХМ (10мл), при підтриманні кімнатної температури водною ванною, додають краплями циклопропілметиламін (852мкл, 9,83ммоль). Після додання негайно виникають оранжеве забарвлення і осад. Суміш перемішують протягом 1год, гасять водним 1М розчином NaOH (10мл) і екстрагують EtOAc (20мл). Органічну фазу промивають розсолон, сушать сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи 1,117г бажаної сполуки (N-(циклопропілметил)-3,5-динітро-2-піридинамін, вихід 96% від 2-хлор-3,5-динітропіридину), з чистотою вище 96% (аналіз ВТРХ). Залишок використовують без подальшого очищення. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,36 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 3,61 (dd, J=5,3, 7,2Гц, 2H), 8,85 (m, 1H), 9,23 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 239.

58B: N<sup>2</sup>-(циклопропілметил)-5-нітро-2,3-піридиндіамін

До розчину N-(циклопропілметил)-3,5-динітро-2-піридинаміну (1,17г, 4,92ммоль) у EtOAc (50мл) при кімнатній температурі додають Pd/C (394мг, 0,25ммоль, 10%-го рівня). Суміш вносять у апарат Парра при тиску 35фунт/кв.дюйм (2,45ат) у H<sub>2</sub>. Суміш струшують протягом ночі, потім фільтрують через броунмілерит і концентрують у вакуумі. Залишок очищують силікагелевою флеш-хроматографією ([2,5% MeOH+1%-й водн. NH<sub>4</sub>OH] у ДХМ), отримуючи 792мг бажаної сполуки (N<sup>2</sup>-(циклопропілметил)-5-нітро-2,3-піридиндіамін, вихід 77,3% від N-(циклопропілметил)-3,5-динітро-2-піридинаміну). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,31 (m, 2H), 0,61 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 3,34 (br s, 2H), 3,42 (dd, J=5,3, 7,2Гц, 2H), 5,15 (br s, 1H), 7,62 (d, J=2,5Гц, 1H), 8,73 (d, J=2,5Гц, 2H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 209.

58C: 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-6-нітро-3H-імідазо[4,5-b]-піридин

До розчину N<sup>2</sup>-(циклопропілметил)-5-нітро-2,3-піридиндіаміну (792мг, 3,80ммоль) у ДХМ (50мл) при кімнатній температурі додають 4-етоксифенілоцетилхлорид (795мг, 4,00ммоль). Суміш перемішують протягом 10год, потім концентрують у вакуумі і залишок розчиняють у дихлоретані (25мл) і оцтовій кислоті (25мл). Суміш перемішують протягом 48год при 85°C, потім охолоджують до кімнатної температури і доводять до рН 1,0 доданням водного 1М розчину NaOH. Суміш екстрагують EtOAc (50мл), водну фазу екстрагують додатковим EtOAc (2×50мл), органічні фази поєднують, сушать сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують силікагелевою флеш-хроматографією ([2,5% MeOH+0,5%-й водн. NH<sub>4</sub>OH] у ДХМ), отримуючи 1,02г бажаної сполуки (3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-6-нітро-3H-імідазо[4,5-b]-піридин, вихід 76,0% від N<sup>2</sup>-(циклопропілметил)-5-

нітро-2,3-піридиндіаміну). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,44 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 1,10 (m, 1H), 1,40 (t, J=6,8Гц, 3H), 4,01 (q, J=6,8Гц, 2H), 4,10 (d, J=7,2Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,86 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,18 (d, J=8,8Гц, 2H), 8,80 (d, J=2,3Гц, 1H), 9,26 (d, J=2,3Гц, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 353.

58D: 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-амін

До розчину 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-6-нітро-3H-імідазо[4,5-b]піридину (1,35г, 3,84ммоль) у EtOAc (20мл) і оцтовій кислоті (1мл) при кімнатній температурі додають Pd/C (308мг, клас 10%). Суміш вносять у апарат Парра під тиском 35фунт/кв.дюйм (2,45ат) H<sub>2</sub>. Суміш струшують протягом 72год, суміш фільтрують через броунмілерит, фільтрат переносять у 1М водний розчин NaOH (25мл) і EtOAc (50мл) і фази розділяють. Водну фазу екстрагують додатковим EtOAc (2×50мл), органічні фази поєднують, сушать сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи 1,18г бажаної сполуки (3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-амін, вихід 95% від 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)-метил]-6-нітро-3H-імідазо[4,5-b]піридину) з чистотою вище 95% (аналіз ВТРХ). Залишок використовують без подальшого очищення. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,35 (m, 2H), 0,46 (m, 2H), 1,11 (m, 1H), 1,39 (t, J=6,8Гц, 3H), 3,26 (br s, 2H), 3,98 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 6,83 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,16 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,34 (d, J=2,3Гц, 1H), 7,87 (d, J=2,3Гц, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 323.

58E: Метилловий естер:[3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3H-імідазо-[4,5-b]карбамової кислоти

До розчину 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-аміну (1,18г, 3,66ммоль) у ДХМ (20мл) при 0°C додають основу Гуніга (869мкл, 4,99ммоль) і потім метилхлорформіат (326мкл, 4,22ммоль). Суміш доводять до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Реакційну суміш гасять насиченим водним розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагують ДХМ (50мл).

Водну фазу знову екстрагують додатковим ДХМ (2×50мл). Органічні фази поєднують, сушать сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують силікагелевою флеш-хроматографією ([3-7% MeOH+1%-й водний NH<sub>4</sub>Cl] у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), отримуючи 1,02г бажаної сполуки (метилловий естер: 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3H-імідазо[4,5-b]карбамової кислоти, вихід 73,3% від 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-аміну). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,38 (m, 2H), 0,45 (m, 2H), 1,11 (m, 1H), 1,39 (t, J=7,0Гц, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,00 (m, 4H), 4,29 (s, 2H), 6,69 (br s, 1H), 6,84 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,6Гц, 2H), 8,13 (br s, 1H), 8,26 (br s, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 381.

58F: 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-3H-імідазо[4,5-b]-6-амін

До розчину метилового естеру 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3H-імідазо-[4,5-b]піридин-6-іл]карбамової кислоти (550мг, 1,46ммоль) у ДХМ (20мл) при кімнатній

температурі додають 1М розчин HCl у діетиловому етері (3мл). Суміш перемішують протягом 10хв. і концентрують у вакуумі. Залишок переносять у ТГФ (15мл) і діетиловий етер (30мл) і охолоджують до 0°C. Додають LАH (137мг, 3,61ммоль), суміш перемішують протягом ночі, потім реакційну суміш охолоджують до -78°C і гасять MeOH (3,20мл) і водою (3,20мл). До суміші додають Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і залишають до досягнення кімнатної температури. Суміш фільтрують через броунмілерит і концентрують у вакуумі. Залишок очищують, силікагелевою флеш-хроматографією ([3,5% MeOH+0,5%-й водний NH<sub>4</sub>OH] у ДХМ), отримуючи 445мг бажаної сполуки (3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]-6-амін, вихід 90,6% від метилового естеру 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл]-карбамової кислоти). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,35 (m, 2H), 0,46 (m, 2H), 1,11 (m, 1H), 1,39 (t, J=7,0Гц, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,98 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 6,83 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,23 (d, J=2,5 H<sub>2</sub>, 1 H), 7,83 (d, J=2,5Гц, 1 H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 337.

Приклад 59:

N-[3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл]-N,3-диметилбутанамід

До розчину 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]-6-аміну (143,6мг, 0,43ммоль) у ДХМ (17мл) при кімнатній температурі додають триетиламін (300мкл, 2,15ммоль) і потім ізовалерилхлорид (156мкл, 1,25ммоль). Суміш перемішують протягом ночі, потім гасять насиченим водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10мл) і екстрагують EtOAc (25мл). Водну фазу екстрагують додатковим EtOAc (25мл), органічні фази поєднують, сушать сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують препаративною ВТРХ (колонка C-18), 10 до 70% [0,1%-го ТФК у розчині AcCN] у 0,1%-му водному розчині ТФК, отримуючи 95,5мг солі ТФК бажаної сполуки (N-[3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл]-N,3-диметилбутанамід, вихід 41,5% від 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]-6-аміну). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>3</sub>-MeOD): δ 0,45 (m, 4H), 0,82 (m, 6H), 1,17 (m, 1H), 1,36 (t, J=7,0Гц, 3H), 2,00 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 4,00 (t, J=7,0Гц, 2H), 4,22 (d, J=7,2Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,90 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,23 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,97 (d, J=2,15Гц, 1H), 8,33 (brs, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 421.

Приклад 60:

N-[3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл]-N-метил-N'-(1-метилетил)-мочевина

До розчину 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-аміну (163,4мг, 0,49ммоль) у ДМФ (20мл) при кімнатній температурі додають ізопропілізоціанат (48мкл, 0,49ммоль). Суміш перемішують протягом 72год. при 50°C. ВТРХ-аналіз реакційної суміші має підтвердити присутність вихідного матеріалу і тому додають ще ізопропілізоціанат (144мкл, 1,47ммоль). Утворену суміш перемішують протягом 12год. при 50°C, потім переносять у воду (150мл) і EtOAc (150мл). Водну

фазу знову екстрагують додатковим EtOAc (100мл), органічні фази поєднують, сушать сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують препаративною ВТРХ (колонка C-18), 10 до 70% [0,1 %-й ТЕА у розчині AcCN], у 0,1%-му водному розчині ТФК, отримуючи 92мг солі ТФК бажаної сполуки (N-[3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл]-N-метил-N'-(1-метилетил)-мочевина, вихід 35,0% від 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-аміну). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>3</sub>-MeOD): δ 0,46 (m, 4H), 1,09 (d, J=6,6Гц, 6H), 1,18 (m, 1H), 1,36 (t, J=7,0Гц, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,00 (t, J=7,0Гц, 2H), 4,22 (d, J=7,2Гц, 2H), 4,44(s, 2H), 6,90 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,22 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,93 (d, J=2,2Гц, 1H), 8,34 (d, J=2,2Гц, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 422.

Приклад 61:

N-[3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл]-N-метилбензолсульфонамід

До розчину 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-аміну (237,0мг, 0,70ммоль) у ацетонітрилі (5мл) при кімнатній температурі додають триетиламін (196мкл, 1,41ммоль) і потім бензолсульфонілхлорид (156мкл, 0,92ммоль). Суміш перемішують протягом ночі і потім концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в EtOAc (10мл) і насиченому водному розчині Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10мл). Фази розділяють і водну фазу екстрагують додатковим EtOAc (10мл). Органічні фази поєднують, сушать сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують препаративною ВТРХ (колонка C-18, 20 до 80% [0,1% AcOH у розчині AcCN] у 0,1%-му водному розчині AcOH), отримуючи 63мг ацетату бажаної сполуки (N-[3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл]-N-метилбензолсульфонамід, вихід 17% від 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-аміну). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, d<sub>3</sub>-MeOD): δ 0,37 (m, 2H), 0,42 (m, 2H), 1,10 (m, 1H), 1,35 (t, J=7,0Гц, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,99 (t, J=7,0Гц, 2H), 4,10 (d, J=7,2Гц, 2H), 4,32 (s, 2H), 6,86 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,17 (d, J=8,6Гц, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,11 (d, J=2,2Гц, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 477.

Приклад 62:

N-[3-(циклопропілметил)-2-(4-етоксифеніл)метил]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл]-N-метил-2-тіофенсульфонамід

До розчину 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-аміну (250,0мг, 0,74ммоль) у ацетонітрилі (5мл) при кімнатній температурі додають триетиламін (207мкл, 1,49 моль) і потім 2-тіофенсульфонілхлорид (176мкл, 0,96ммоль). Суміш перемішують протягом ночі, потім концентрують у вакуумі, залишок розчиняють в EtOAc (10мл) і насиченому водному розчині Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10мл). Фази розділяють і водну фазу знову екстрагують додатковим EtOAc (10мл). Органічні фази поєднують, сушать сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують пре-

73

паративною ВТРХ (колонка C-18, 20 до 80% [0,1% AcOH у AcCN розчин] у 0,1%-му водному розчині AcCN), отримуючи 72мг ацетату бажаної сполуки (N-[3-(циклопропілметил)-2-(4-етоксифеніл)метил]-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл]-N-метил-2-тіофенсульфонамід, вихід 18% від 3-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-аміну). <sup>1</sup>H ЯМР

76743

(400МГц, d<sub>3</sub>-MeOD): δ 0,37 (m, 2H), 0,43 (m, 2H), 1,10 (m, 1H), 1,35 (t, J=7,0Гц, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,99 (t, J=7,0Гц, 2H), 4,10 (d, J=7,2Гц, 2H), 4,32 (s, 2H), 6,86 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,17 (d, J=8,8Гц, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,44 (d, J=5,3Гц, 1H), 7,61 (d, J=2,3Гц, 1H), 7,85 (d, J=5,1Гц, 1H), 8,15(d, J=2,3Гц, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>: 483.

74

Таблиця 3

## Інші сполуки винаходу

№	Назва сполуки	MS-ESI (M+H) <sup>+</sup>
1	2	3
63	1-[2-(диметиламіно)етил]-2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1H-бензімід-азол-5-карбоксамід	423
64	1-аліл-2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	392
65	1-циклопропіл-2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	392
66	1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N,N-діізопропіл-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	434
67	2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1-(2-піридинілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	443
68	1-(Циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1H-бензімідазол-5-сульфонамід	442
69	N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метилциклобутенкарбоксамід	418
70	Метил 1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл(3-метил-2-бутеніл)карбамат	448
71	2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-3-ізопентил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбоксамід	423
72	1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-5-(4-морфолінілсульфоніл)-1H-бензімідазол	456
73	5-(1-ацетидинілсульфоніл)-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол	426
74	N-[[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]метил]-N-етилетанамін	392
75	N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-етилнікотинамід	455
76	N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N'-ізопропіл-N-метилмочевина	421
77	1-(циклопропілметил)-2-[(5-етокси-2-піридиніл)метил]-N-етил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	379
78	1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-етил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	378
79	3-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-6-(1-піролідинілкарбоніл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин	405
80	1-[(2-хлор-1,3-тіазол-4-іл)метил]-2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	483/485
81	2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1-(1,3-тіазол-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	449
82	2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1-(2-хінолінілметил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	493
83	2-(4-етоксибензил)-N,N-діетил-1-[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	460
84	1-[2-(диметиламіно)етил]-N,N-діетил-2-[4-(трифлуорметокси)бензил]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	463
85	N,N-діетил-1-[2-(4-морфолініл)етил]-2-[4-(трифлуорметокси)бензил]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	505
86	N,N-діетил-2-(4-ізопропоксибензил)-1-[2-(4-морфолініл)етил]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	
87	N,N-діетил-1-[2-(1-піперидиніл)етил]-2-[4-(трифлуорметокси)бензил]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	503
88	2-[(E)-2-(4-етоксифеніл)етеніл]-N,N-діетил-1-[(1-етил-2-піролідиніл)-метил]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	475
89	N,N-діетил-1-[(1-етил-2-піролідиніл)-метил]-2-[4-(трифлуорметокси)-бензил]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	503
90	N-бензил-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-етил-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	468
91	1-(циклопропілметил)-2-(4-етилоксибензил)-N-[(2R)-тетрагідро-2-фуранілметил]-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	434
92	1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-5-[(4-феніл-1-піперидиніл)-карбоніл]-1H-бензімідазол	494
93	N'-трет-бутил-N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метилтіомочевина	451
94	N-аліл-N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]-1H-індол-2-карбоксамід	505
95	N-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-2-пропансульфонамід	442

1	2	3
96	N-[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метилетансульфонамід	428
97	1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-5-[[4-(2-піридиніл)-1-піперазиніл]-карботіоіл]-1H-бензімідазол	512
98	1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-5-[[4-(1-піролідиніл)-1-піперидиніл]карботіоіл]-1H-бензімідазол	503
99	N-[3-(4-[[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]карботіоніл]-1-піперазиніл)пропіл]-N,N-диметиламін	520
100	1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-[2-(3-піридиніл)етил]-1H-бензімідазол-5-карботіоамід	471
101	1-(циклопропілметил)-N-[2-(диметиламіно)етил]-2-(4-етоксибензил)-N-етил-1H-бензімідазол-5-карботіоамід	465
102	N-аліл-N-[[1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол-5-іл]метил]циклопентанамін	444
103	1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-(2-метоксиетил)-1H-бензімідазол-5-сульфонамід	444
104	5-[(4-ацетил-1-піперазиніл)сульфоніл]-1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-1H-бензімідазол	497
105	1-(циклопропілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-(2-(1-піролідиніл)етил)-1H-бензімідазол-5-сульфонамід	483
106	1-(циклопропілметил)-N-(1,3-діоксолан-2-ілметил)-2-(4-етоксибензил)-N-метил-1H-бензімідазол-5-сульфонамід	486
107	2-[[4-(циклопропілокси)феніл]метил]-N,N-діетил-1-(3-метилбутил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	
108	2-[[4-(циклобутилокси)феніл]метил]-N,N-діетил-1-(3-метилбутил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	
109	2-[[4-(циклопентилокси)феніл]метил]-N,N-діетил-1-(3-метилбутил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід	

## Приклад 110:

N-[1-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-1-піперидинкарбоксамід

До розчину 1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-1H-бензімідазол-5-аміну (67,2мг, 0,2ммоль), отриманого, як у Прикладі 51AA, ДІПЕА (51,7мг, 0,4ммоль) і DMAP (5мг) у MeCN (8мл) додають піперидинкарбоніл хлорид (44,3мг, 0,3ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш гріють протягом 24год. при температурі кипіння під зворотним холодильником, гасять водою (50мл), і екстрагують EtOAc (4×20мл). Поєднані органічні фази промивають водним розчином NaCl і сушать безводним сульфатом натрію. Після фільтрування і випарювання розчинника залишок очищують MPLC, використовуючи EtOAc на силікагелі, і отримують 75,2мг (84%) безбарвного сиропу, який перетворюють у сіль ТФК (білий твердий матеріал). <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,51 (m, 2H), 0,66 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 1,41 (m, 7H), 1,55 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,34 (m, 4H), 4,07 (q, J=7,1Гц, 2H), 4,39 (d, J=7,2Гц, 2H), 4,57 (z, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,39 (dd, J=9,0, 2,1Гц, 1H), 7,44 (d, J=2,0Гц, 1H), 7,90 (d, J=9,0Гц, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=447,36. Аналіз, обчислено для C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+0,90ТФК+0,60Н<sub>2</sub>O: С, 61,77; Н, 6,50; N, 10,00. Одержано: С, 61,90; Н, 6,65; N, 9,79.

## Приклад 111:

N-[1-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифент)метил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-1-піролідинкарбоксамід

До розчину 1-(циклопропілметил)-2-[1-(4-етоксифеніл)метил]-N-метил-1H-бензімідазол-5-аміну (67,2мг, 0,2ммоль, одержаного, як у Прикладі 51AA, ДІПЕА (51,7мг, 0,4ммоль) і DMAP (5мг) у MeCN (8мл) додають піролідинкарбонілхлорид (40,1мг, 0,3ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш гріють протягом 24год. при температурі кипіння під зворотним холодильником, гасять водою (50мл) і екстрагують EtOAc (4×20мл). Об'єднані органічні фази промивають водним розчином NaCl і сушать безводним сульфатом натрію. Після фільтрування і випарювання розчинника, залишок очищують MPLC, використовуючи EtOAc на силікагелі і отримують 79,4мг (92%) безбарвного сиропу, який перетворюють у сіль ТФК, білий твердий матеріал. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,50 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,29 (m, 1H), 1,41 (t, J=7,2Гц, 3H), 1,75 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,34 (m, 4H), 4,07 (q, J=7,0Гц, 2H), 4,39 (d, J=7,2Гц, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,43 (dd, J=9,0, 2,1Гц, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,91 (d, J=8,8Гц, 1H). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup>=433,34. Аналіз, обчислено для C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+0,90ТФК+0,20Н<sub>2</sub>O: С, 61,97; Н, 6,23; N, 10,40. Одержано: С, 62,01; Н, 6,20; N, 10,04.