



УКРАЇНА

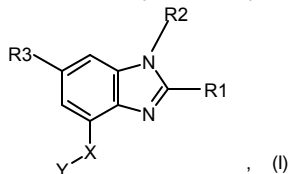
(19) UA (11) 79843 (13) C2
(51) МПКA61P 1/04 (2007.01)
C07D 235/06 (2007.01)
C07D 235/08 (2007.01)
C07D 235/12 (2007.01)
C07D 403/04 (2007.01)
C07D 403/06 (2007.01)
C07D 413/04 (2007.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) 4-ЗАМІЩЕНІ БЕНЗИМІДАЗОЛИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ ШЛУНКОВОЇ СЕКРЕЦІЇ

1

2

(21) а200506604
(22) 11.12.2003
(24) 25.07.2007
(86) РСТ/ЕР2003/014069, 11.12.2003
(31) 02027874.3
(32) 13.12.2002
(33) ЕР
(31) 03021348.2
(32) 20.09.2003
(33) ЕР
(46) 25.07.2007, Бюл. № 11, 2007 р.
(72) Ціммерманн Петер Ян, DE, Бур Вільм, DE, К'єза Вітторія, IT, Пальмер Андреас, DE, Брем Крістоф, DE, Грундлер Герхард, DE, Зенн-Більфінгер Йорг, DE, Зімон Вольфганг-Александр, DE, Постіус Штефан, DE, Кромер Вольфганг, DE
(73) АЛТАНА ФАРМА АГ, DE
(56) ЕР 0266326; 04.05.1988
WO 9747603; 18.12.1997
WO 9418199; 18.08.1994
(57) 1. Сполука формули I



у якій

R1 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, C₂₋₄-алкеніл, C₂₋₄-алкініл, фтор-C₁₋₄-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно або C₁₋₄-алкіл карбонілокси-C₁₋₄-алкіл, R2 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, арил, C₃₋₇-циклоалкіл, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно C₁₋₄-алкілкарбоніл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, фтор-C₂₋₄-алкіл,

арил-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, гідрокси або C₁₋₄-алкокси,

R3 являє собою водень, галоген, фтор-C₁₋₄-алкіл, карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, фтор-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, ціано, групу -CO-NR31R32, групу SO₂-NR31R32 або групу Het, де R31 являє собою водень, гідроксил, C₁₋₇-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл, аміно й

R32 являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, або де R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з яким вони обидва зв'язані, являють собою піролідіно, піперидино, піперазино, N-C₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу й Het являє собою гетероциклічний залишок, заміщений R33, R34 й R35, вибраний із групи, яка складається з оксадіазолу, дигідрооксазолу, дигідроімідазолу, оксазолу, імідазолу, ізоксазолу, дигідроізоксазолу, піразолу й тетразолу, де

R33 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенілокси, C₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл-C₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-C₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-C₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R34 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

R35 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

X являє собою O (кисень) або NH й

Y має значення -CH₂-Ar, де

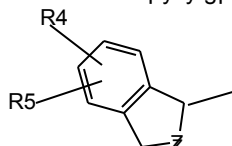
(13) C2

(11) 79843

(19) UA

Ag являє собою моно- або біциклічний ароматичний залишок, заміщений R4, R5, R6 й R7, який вибраний із групи, яка складається з фенілу, нафтилу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, 1,2,3-триазолілу, індолілу, бензімідазолілу, фурилу, бензофурилу, тієнілу, бензотієнілу, тіазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, хінолінілу й ізохінолінілу,

або Y означає групу gr



(gr)

де

Z має значення -CHR8- або -CHR8-CHR9-,

де в Ag й/або в групі gr

R4 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенілокси, C₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбоксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл-C₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-C₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-C₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R5 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

R6 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл або галоген й

R7 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл або галоген,

R8 являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, C₂₋₇-алкеніл, гідроксил, C₁₋₄-алкокси, оксозаміщений C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси, гідроксі-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкоксі-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-C₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно- C₁₋₄-алкілкарбонілокси, C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкілкарбонілокси,

R9 являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, C₂₋₇-алкеніл, гідроксил, C₁₋₄-алкокси, оксозаміщений C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси, гідроксі-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкоксі-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-C₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно- C₁₋₄-алкілкарбонілокси, C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкілкарбонілокси, і де арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками із групи C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбонілу, галогену, трифторметилу, нітро, трифторметоксид, гідрокси й ціано, за умови, що R3 не являє собою водень або галоген, коли Y озна-

чає -CH₂-Ag й R2 означає водень, C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл, або її сіль.

2. Сполука за п. 1, у якій R1 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, C₂₋₄-алкеніл, C₂₋₄-алкініл, фтор-C₁₋₄-алкіл або гідроксі-C₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, арил, C₃₋₇-циклоалкіл, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно-C₁₋₄-алкілкарбоніл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл або фтор-C₂₋₄-алкіл,

R3 являє собою водень, галоген, фтор-C₁₋₄-алкіл, карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкіл, фтор-C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкіл або групу -CONR31R32, де

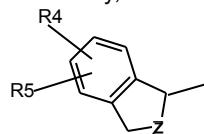
R31 являє собою водень, гідроксил, C₁₋₇-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкіл,

R32 являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкіл, або де R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з яким вони обидва зв'язані, являють собою піролідино, піперидино, піперазино, N-C₁₋₄-алкілпіперазино або морфоліно-групу,

X являє собою O (кисень) або NH й

Y має значення -CH₂-Ag, де

Ag являє собою моно- або біциклічний ароматичний залишок, заміщений R4, R5, R6 й R7, який вибраний із групи, яка складається з фенілу, нафтилу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, 1,2,3-триазолілу, індолілу, бензімідазолілу, фурилу, бензофурилу, тієнілу, бензотієнілу, тіазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, хінолінілу й ізохінолінілу, або Y означає групу gr



(gr)

де

Z має значення -CHR8- або -CHR8-CHR9-,

де в Ag й/або в групі gr

R4 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенілокси, C₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбоксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл-C₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-C₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-C₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R5 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

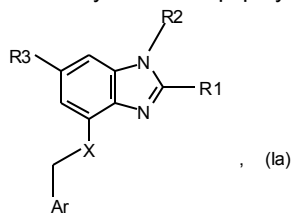
R6 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл або галоген й

R7 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл або галоген,

R8 являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, C₂₋₇-алкеніл, гідроксил, C₁₋₄-алкокси, оксозаміщений C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси, гідроксі-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкоксі-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкоксі-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкілкарбонілокси, гало-

ген-С₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ді-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбонілокси або С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, R9 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, С₂₋₇-алкеніл, гідроксил, С₁₋₄-алкокси, оксозаміщений С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси, гідроксі-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкоксі-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-С₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ді-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ді-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбонілокси або С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, і де арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками із групи С₁₋₄-алкілу, С₁₋₄-алкокси, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбонілу, галогену, трифторметилу, нітро, трифторметокси, гідрокси й ціано, за умови, що R3 не являє собою водень або галоген, коли Y означає -CH₂-Ar, або її сіль.

3. Сполука за п. 1 формули Ia



у якій

R1 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, С₂₋₄-алкеніл, С₂₋₄-алкініл, фтор-С₁₋₄-алкіл, гідроксі-С₁₋₄-алкіл, моно- або ді-С₁₋₄-алкіламіно або С₁₋₄-алкілкарбонілоксі-С₁₋₄-алкіл, R2 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, арил, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, моно- або ді-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбоніл, гідроксі-С₁₋₄-алкіл, фтор-С₂₋₄-алкіл, арил-С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкіл, гідрокси або С₁₋₄-алкокси,

R3 являє собою водень, галоген, фтор-С₁₋₄-алкіл, карбоксил, -CO-С₁₋₄-алкокси, гідроксі-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкіл, фтор-С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкіл, ціано, групу -CO-NR₃₁R₃₂, групу SO₂-NR₃₁R₃₂ або групу Het, де

R₃₁ являє собою водень, гідроксил, С₁₋₇-алкіл, гідроксі-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкіл або С₃₋₇-циклоалкіл, аміно й

R₃₂ являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, гідроксі-С₁₋₄-алкіл або С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкіл, або де R₃₁ й R₃₂ разом, включаючи атом азоту, з яким вони обидва зв'язані, являють собою піролідино, піперидино, піперазино, N-С₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу й Het являє собою гетероциклічний залишок, заміщений R₃₃, R₃₄ й R₃₅, вибраний із групи, яка складається з оксадіазолу, дигідрооксазолу, дигідроімідазолу, оксазолу, імідазолу, ізоксазолу, дигідроізоксазолу, піразолу й

тетразолу, де R₃₃ являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, гідроксі-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₂₋₄-алкенілокси, С₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбоксі-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл-С₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-С₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-С₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ді-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл, R₃₄ являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідроксил,

R₃₅ являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідроксил,

X являє собою O (кисень) або NH й

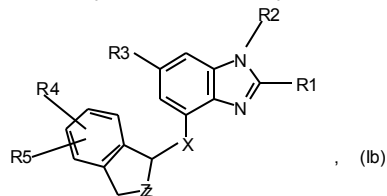
Ar являє собою моно- або біциклічний ароматичний залишок, заміщений R₄, R₅, R₆ й R₇, який вибраний із групи, яка складається з фенілу, нафтилу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, 1,2,3-триазолілу, індолілу, бензімідазолілу, фурилу, бензофурилу, тієнілу, бензотієнілу, тіазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, хінолінілу й ізохінолінілу, де

R₄ являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, гідроксі-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₂₋₄-алкенілокси, С₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбоксі-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл-С₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-С₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-С₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ді-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R₅ являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідроксил,

R₆ являє собою водень, С₁₋₄-алкіл або галоген й R₇ являє собою водень, С₁₋₄-алкіл або галоген, і де арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками із групи С₁₋₄-алкілу, С₁₋₄-алкокси, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбонілу, галогену, трифторметилу, нітро, трифторметокси, гідрокси й ціано, за умови, що R₃ не являє собою водень або галоген, коли Y означає -CH₂-Ar й R₂ означає водень, С₁₋₄-алкіл або С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, або її сіль.

4. Сполука за п. 1 формули Ib



у якій

R1 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксі-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, С₂₋₄-алкеніл, С₂₋₄-алкініл, фтор-С₁₋₄-алкіл, гідроксі-С₁₋₄-алкіл, моно- або ді-С₁₋₄-алкіламіно або С₁₋₄-алкілкарбонілоксі-С₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, арил, C₃₋₇-циклоалкіл, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно-C₁₋₄-алкілкарбоніл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, фтор-C₂₋₄-алкіл, арил-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, гідрокси або C₁₋₄-алкокси,

R3 являє собою водень, галоген, фтор-C₁₋₄-алкіл, карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, фтор-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, ціано, групу -CO-NR₃₁R₃₂, групу SO₂-NR₃₁R₃₂ або групу Het, де

R31 являє собою водень, гідроксил, C₁₋₇-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл, аміно й

R32 являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, або де R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з яким вони обидва зв'язані, являють собою піролідино, піперидино, піперазино, N-C₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу й Het являє собою гетероциклічний залишок, заміщений R33, R34 й R35,

вибраний із групи, яка складається з оксадіазолу, дигідрооксазолу, дигідроімідазолу, оксазолу, імідазолу, ізоксазолу, дигідрізоксазолу, піразолу й тетразолу,

де

R33 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенілокси, C₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл-C₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-C₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-C₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R34 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

R35 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

R4 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенілокси, C₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл-C₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-C₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-C₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R5 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

X являє собою O (кисень) або NH й

Z має значення -CHR₈- або -CHR₈-CHR₉-,

де

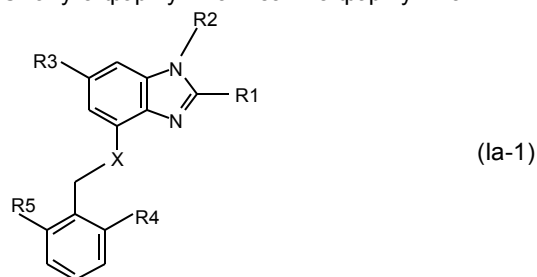
R8 являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, C₂₋₇-алкеніл, гідроксил, C₁₋₄-алкокси, оксозаміщений C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси, гідроксі-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-

циклоалкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-C₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно-C₁₋₄-алкілкарбонілокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкілкарбонілокси,

R9 являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, C₂₋₇-алкеніл, гідроксил, C₁₋₄-алкокси, оксозаміщений C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси, гідроксі-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-C₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно-C₁₋₄-алкілкарбонілокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкілкарбонілокси,

і де арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками із групи C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбонілу, галогену, трифторметилу, нітро, трифторметокси, гідрокси й ціано, або її сіль.

5. Сполука формули Ia-1 за п. 3 формули Ia



де

R1 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідрокси, C₁₋₄-алкокси або арил-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, R3 являє собою карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, ціано, групу -CO-NR₃₁R₃₂, групу SO₂-NR₃₁R₃₂ або групу Het,

де

R31 являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл або аміно й

R32 являє собою водень або C₁₋₇-алкіл, або де R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з яким вони обидва зв'язані, являють собою піролідино, піперидино, піперазино, N-C₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу й Het являє собою гетероциклічний залишок, заміщений R33, R34 й R35, вибраний із групи, яка складається з оксадіазолу, дигідрооксазолу й дигідроімідазолу,

де

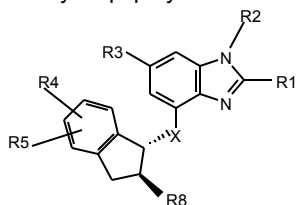
R33 являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,

R34 являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,

R35 являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,

R4 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, трифторметил, аміно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно,
R5 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси
й X являє собою O (кисень) або NH, або її сіль.

6. Сполука формули Ib-1 за п. 4 формули Ib



(Ib-1)

у якій

R1 являє собою C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл,
R2 являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,
R3 являє собою карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або групу -CO-NR₃₁R₃₂,

де

R₃₁ являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл й
R₃₂ являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл,
або де

R₃₁ й R₃₂ разом, включаючи атом азоту, з яким вони обидва зв'язані, являють собою піролідіно, піперидино, піперазино, N-C₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу,
R4 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси або галоген,

R5 являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,
R8 являє собою гідроксил, C₁₋₄-алкокси, оксозаміщений C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси, гідроксі-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-C₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно-C₁₋₄-алкілкарбонілокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкілкарбонілокси,
X являє собою O (кисень) або NH,
або її сіль.

7. Сполука формули Ib-1 за п. 6, у якій

R1 являє собою C₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,

R3 являє собою карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або групу -CO-NR₃₁R₃₂,

де

R₃₁ являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл й
R₃₂ являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл,
або де

R₃₁ й R₃₂ разом, включаючи атом азоту, з яким вони обидва зв'язані, являють собою піролідіно, піперидино, піперазино, N-C₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу,
R4 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси

або галоген,
R5 являє собою водень,

R8 являє собою гідроксил, C₁₋₄-алкокси, оксозаміщений C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси, гідроксі-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-C₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ді-C₁₋₄-алкіламіно-C₁₋₄-алкілкарбонілокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкілкарбонілокси,

X являє собою O (кисень) або NH, або її сіль.
8. Сполука формули Ia-1 за п. 5, у якій
R1 являє собою C₁₋₄-алкіл,
R2 являє собою C₁₋₄-алкіл,
R3 являє собою карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або групу -CO-NR₃₁R₃₂, де
R₃₁ являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл й
R₃₂ являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,
R4 являє собою C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкілкарбоніламіно,
R5 являє собою C₁₋₄-алкіл,
X являє собою O (кисень) або NH,
або її сіль.

8. Сполука формули Ia-1 за п. 5, у якій

R1 являє собою C₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою C₁₋₄-алкіл,

R3 являє собою карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або групу -CO-NR₃₁R₃₂, де

R₃₁ являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідроксі-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл й
R₃₂ являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,

R4 являє собою C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкілкарбоніламіно,

R5 являє собою C₁₋₄-алкіл,

X являє собою O (кисень) або NH,
або її сіль.

9. Сполука 6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1H-бензимидазол або її сіль.

10. Сполука 6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1H-бензимидазол або її сіль.

11. Лікарський засіб, який містить сполуку за п. 1 й/або її фармакологічно прийнятну сіль разом зі звичайними фармацевтичними добавками й/або ексципієнтами.

12. Застосування сполуки за п. 1 і її фармакологічно прийнятних солей для профілактики й лікування шлунково-кишкових захворювань.

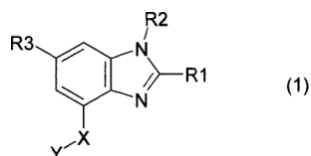
Даний винахід стосується нових сполук, які можуть використовуватися у фармацевтичній промисловості як активні сполуки для одержання лікарських засобів.

B [EP 266326 (який відповідає US 5,106,862)]

описані похідні бензимидазолу з дуже багатьма замісниками, які є активними як протиприродні агенти. Заявка [WO 97/47603 (яка відповідає US 6,465,505)] розкриває похідні бензимидазолу, заміщені 2,6-діалкілфенільною групою, які є ефекти-

вними як інгібітори H^+ , K^+ -АТФази.

Даний винахід стосується сполук формули 1



у якій

R1 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, C₂₋₄-алкеніл, C₂₋₄-алкініл, фтор-C₁₋₄-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно або C₁₋₄-алкілкарбонілокси-C₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, арил, C₃₋₇-циклоалкіл, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, фтор-C₂₋₄-алкіл, арил-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, гідрокси або C₁₋₄-алкокси,

R3 являє собою водень, галоген, фтор-C₁₋₄-алкіл, карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, фтор-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, ціано, групу -CO-NR₃₁R₃₂, групу SO₂-NR₃₁R₃₂ або групу Het, де

R₃₁ являє собою водень, гідроксил, C₁₋₇-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл, аміно й

R₃₂ являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, або де

R₃₁ й R₃₂ разом, включаючи атом азоту, з яким вони зв'язані, являють собою піrolідино, піперидино, піперазино, N-C₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидино групу й

Het являє собою гетероциклічний залишок, заміщений R₃₃, R₃₄ й R₃₅, вибраними із групи, яка складається з оксадіазолу, дигідрооксазолу, дигідроімідазолу, оксазолу, імідазолу, ізоксазолу, дигідроізоксазолу, піразолу й тетразолу,

де

R₃₃ являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенілокси, C₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл-C₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-C₁₋₄-алкіл, арил-окси, арил-C₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R₃₄ являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

R₃₅ являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

X являє собою O (кисень) або NH й

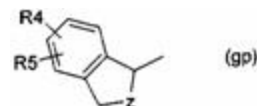
Y має значення -CH₂-Ar

де

Ar являє собою моно- або біциклічний ароматичний залишок, заміщений R₄, R₅, R₆ й R₇, які

вибрані із групи, яка складається з фенілу, нафтілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, 1,2,3-триазолілу, індолілу, бензimidазолілу, фурилу, бензофурилу, тієнілу, бензотієнілу, тіазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, хінолінілу й ізохінолінілу,

або Y означає групу gr



де

Z має значення -CHR₈- або -CHR₈-CHR₉-,

де в Ar й/або в групі gr

R₄ являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенілокси, C₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл-C₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-C₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-C₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R₅ являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

R₆ являє собою водень, C₁₋₄-алкіл або галоген й

R₇ являє собою водень, C₁₋₄-алкіл або галоген,

R₈ являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, C₂₋₇-алкеніл, гідроксил, C₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси, гідрокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-C₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно-C₁₋₄-алкілкарбонілокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкілкарбонілокси,

R₉ являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, C₂₋₇-алкеніл, гідроксил, C₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси, гідрокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-C₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно-C₁₋₄-алкілкарбонілокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкілкарбонілокси,

і де

арил являє собою феніл або феніл, заміщений одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками із групи C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбонілу, галогену, трифторметилу, нітро, трифторметокси, гідрокси й ціано,

за умови, що R3 не являє собою водень або галоген, коли Y означає -CH₂-Ак й R2 означає водень, C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл, і солей цих сполук.

C₁₋₄-алкіл являє собою лінійну або розгалужену алкільну групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами є бутильна, ізобутильна, втор-бутильна, трет-бутильна, пропільна, ізопропільна, етильна й метильна група.

C₃₋₇-Циклоалкіл являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил, з яких циклопропіл, циклобутил і циклопентил є переважними.

C₃₋₇-Циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл являє собою одну із вказаних вище C₁₋₄-алкільних груп, яка заміщена однією із вказаних вище C₃₋₇-циклоалкільних груп. Прикладами є циклопропілметильна, циклогексилметильна й циклогексилетильна група.

C₁₋₄-Алкокси являє собою групи, які крім атома кисню містять лінійну або розгалужену алкільну групу, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами є бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пропокси, ізопропокси й переважно етокси й метокси група.

C₁₋₄-Алкокси-C₁₋₄-алкіл являє собою одну із вказаних вище C₁₋₄-алкільних груп, яка заміщена однією із вказаних вище C₁₋₄-алкоксигруп. Прикладами є метоксиметильна, метоксіетильна група й бутоксіетильна група.

C₁₋₄-Алкоксикарбоніл (-CO-C₁₋₄-алкокси) являє собою карбонільну групу, з якою зв'язана одна із вказаних вище C₁₋₄-алкоксигруп. Прикладами є метоксикарбонільна (CH₃O-C(O)-) і етоксикарбонільна група (CH₃CH₂O-C(O)-).

C₂₋₄-Алкеніл являє собою лінійну або розгалужену алкенільну групу, яка має від 2 до 4 атомів вуглецю. Прикладами є 2-бутенільна, 3-бутенільна, 1-пропенільна й 2-пропенільна група (алільна група).

C₂₋₄-Алкініл являє собою лінійну або розгалужену алкінільну групу, яка має від 2 до 4 атомів вуглецю. Прикладами є 2-бутинільна, 3-бутинільна, і переважно 2-пропінільна група (пропаргільна група).

Фтор-C₁₋₄-алкіл являє собою одну із вказаних вище C₁₋₄-алкільних груп, яка заміщена одним або декількома атомами фтору. Прикладом є трифторметильна група.

Гідроки-C₁₋₄-алкіл являє собою вказані вище C₁₋₄-алкільні групи, які заміщені гідроксигрупою. Прикладами є гідроксиметильна, 2-гідроксіетильна й 3-гідроксіпропільна група.

C₁₋₄-Алкілкарбоніл являє собою групу, яка крім карбонільної групи містить одну із вказаних вище C₁₋₄-алкільних груп. Прикладом є ацетильна група.

Моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно являє собою аміногрупу, яка заміщена однією або двома однаковими або різними групами із вказаних вище C₁₋₄-алкільних груп. Прикладами є диметиламіно, діетиламіно й діізопропіламіногрупа.

Моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно-C₁₋₄-алкілкарбоніл являє собою C₁₋₄-алкілкарбонільну групу, яка заміщена моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіногрупами. Прикладами є диметиламінометилкарбонільна й диметиламіноетилкарбоніль-

на група.

Фтор-C₂₋₄-алкіл являє собою C₂₋₄-алкільні групи, які заміщені одним або декількома атомами фтору. Прикладом є 2,2,2-трифторетильна група.

Арил-C₁₋₄-алкокси означає арил-заміщений C₁₋₄-алкоксирадикал. Прикладом є радикал бензилокси.

Арил-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл означає одну із вказаних вище C₁₋₄-алкільних груп, яка заміщена одним із вказаних вище арил-C₁₋₄-алкоксирадикалів. Прикладом є бензилоксиметильний радикал.

Галоген у даному винаході являє собою бром, хлор і фтор.

C₁₋₄-Алкокси-C₁₋₄-алкокси являє собою одну із вказаних вище C₁₋₄-алкоксигруп, яка заміщена іншою C₁₋₄-алкоксигрупою. Прикладами є групи 2-(метокси)етокси (CH₃-O-CH₂-CH₂-O-) і 2-(етокси)етокси (CH₃-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-).

C₁₋₄-Алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл являє собою одну із вказаних вище C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкільних груп, яка заміщена однією із вказаних вище C₁₋₄-алкоксигруп. Прикладом є група 2-(метокси)етоксиметил (CH₃-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-).

Фтор-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл являє собою одну із вказаних вище C₁₋₄-алкільних груп, яка заміщена фтор-C₁₋₄-алкоксигрупою. Фтор-C₁₋₄-алкокси в цьому випадку являє собою одну із вказаних вище C₁₋₄-алкоксигруп, яка повністю або майже повністю заміщена фтором. Прикладами повністю або майже повністю фтор-заміщених C₁₋₄-алкоксигруп є 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропокси, 2-трифторметил-2-пропокси, 1,1,1-трифтор-2-пропокси, перфтор-трет-бутокси, 2,2,3,3,4,4,4-гептафтор-1-бутокси, 4,4,4-трифтор-1-бутокси, 2,2,3,3,3-пентафторпропокси, перфторетокси, 1,2,2-трифторетокси, особливо 1,1,2,2-тетрафторетокси, 2,2,2-трифторетокси, трифторметокси й переважно дифторметокси група.

C₁₋₇-алкіл являє собою лінійну або розгалужену алкільну групу, яка має від 1 до 7 атомів вуглецю. Прикладами є гептил, ізогептил (5-метилгексил), гексил, ізогексил (4-метилпентил), неогексил (3,3-диметилбутил), пентил, ізопентил (3-метилбутил), неопентил (2,2-диметилпропіл), бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пропіл, ізопропіл, етил і метил.

C₂₋₄-Алкенілокси являє собою групи, які крім атома кисню містять одну із вказаних вище C₂₋₄-алкенільних груп. Прикладами є 2-бутенілокси, 3-бутенілокси, 1-пропенілокси й 2-пропенілокси група (алілокси група).

Карбокси-C₁₋₄-алкіл являє собою C₁₋₄-алкільну групу, яка заміщена карбоксильною групою. Прикладами є карбоксиметильна й 2-карбоксиетильна група.

C₁₋₄-Алкоксикарбоніл-C₁₋₄-алкіл являє собою C₁₋₄-алкільну групу, яка заміщена однією із вказаних вище C₁₋₄-алкоксикарбонільних груп. Прикладами є метоксикарбонілметильна й етоксикарбонілметильна група.

Арил-C₄-алкіл означає арил-заміщений C₁₋₄-алкільний радикал. Прикладом є бензильний радикал.

C₁₋₄-Алкілкарбоніламіно являє собою

аміногрупу, до якої приєднана C_{1-4} -алкілкарбонільна група. Прикладами є пропіоніламіно ($C_3H_7C(O)NH-$) і ацетиламіногрупа (ацетамідогрупа) ($CH_3C(O)NH-$).

C_{1-4} -Алкоксикарбоніламіно являє собою аміногрупу, яка заміщена однією із вказаних вище C_{1-4} -алкоксикарбонільних груп. Прикладами є етоксикарбоніламіно й метоксикарбоніламіногрупи.

C_{1-4} -алкокси- C_{1-4} -алкоксикарбоніл являє собою карбонільну групу, до якої приєднані вказані вище C_{1-4} -алкокси- C_{1-4} -алкоксигрупи. Прикладами є 2-(метокси)етоксикарбонільна ($CH_3O-CH_2CH_2O-CO-$) і 2-(етокси)етоксикарбонільна група ($CH_3CH_2O-CH_2CH_2O-CO-$).

C_{1-4} -алкокси- C_{1-4} -алкоксикарбоніламіно являє собою аміногрупу, яка заміщена однією із вказаних вище C_{1-4} -алкокси- C_{1-4} -алкоксикарбонільних груп. Прикладами є 2-(метокси)-етоксикарбоніламіно й 2-(етокси)етоксикарбоніламіногрупи.

C_{2-7} -Алкеніл являє собою лінійну або розгалужену алкенільну групу, яка має від 2 до 7 атомів вуглецю. Прикладами є 2-бутенільна, 3-бутенільна, 1-пропенільна, 2-пропенільна (алільна) і вінільна група. Вказані вище C_{2-4} -алкенільні групи є переважними.

C_{2-7} -Алкеніл являє собою лінійну або розгалужену алкенільну групу, яка має від 2 до 7 атомів вуглецю. Прикладами є 2-бутенільна, 3-бутенільна, 1-пропенільна, 2-пропенільна (алільна) і вінільна група. Вказані вище C_{2-4} -алкенільні групи є переважними.

Оксо-заміщений C_{1-4} -алкокси являє собою C_{1-4} -алкоксигрупу, яка замість метиленової групи містить карбонільну групу. Прикладом є 2-оксопропоксигрупа.

C_{3-7} -Циклоалкокси являє собою циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси й циклогептилокси, з яких циклопропілокси, циклобутилокси й циклопентилокси є переважними.

C_{3-7} -Циклоалкіл- C_{1-4} -алкокси являє собою одну із вказаних вище C_{1-4} -алкоксигруп, яка заміщена однією із вказаних вище C_{3-7} -циклоалкільних груп. Прикладами є циклопропілметокси, циклобутилметокси й циклогексилетоксигрупа.

Гідрокси- C_{1-4} -алкокси являє собою вказану вище C_{1-4} -алкоксигрупу, яка заміщена гідроксигрупою. Переважним прикладом є 2-гідроксietоксигрупа.

C_{1-4} -Алкокси- C_{1-4} -алкокси- C_{1-4} -алкокси являє собою одну із вказаних вище C_{1-4} -алкоксигруп, яка заміщена однією із вказаних вище C_{1-4} -алкокси- C_{1-4} -алкоксигруп. Переважним прикладом є метоксietоксietоксигрупа.

C_{3-7} -Циклоалкокси- C_{1-4} -алкокси являє собою одну із вказаних вище C_{1-4} -алкоксигруп, яка заміщена однією із вказаних вище C_{3-7} -циклоалкоксигруп. Прикладами є циклопропоксиметокси, циклобутоксиметокси й циклогексилетоксietоксигрупа.

C_{3-7} -Циклоалкіл- C_{1-4} -алкокси- C_{1-4} -алкокси являє собою одну із вказаних вище C_{1-4} -алкоксигруп, яка заміщена однією із вказаних вище C_{3-7} -циклоалкіл- C_{1-4} -алкоксигруп. Прикладами є циклопропілметоксietокси, циклобутилметоксietокси й

циклогексилетоксietоксигрупа.

C_{1-4} -Алкілкарбонілокси являє собою C_{1-4} -алкілкарбонільну групу, яка зв'язана з атомом кисню. Прикладом є ацетоксигрупа (CH_3CO-O-).

C_{1-4} -алкілкарбонілокси- C_{1-4} -алкіл являє собою одну із вказаних вище C_{1-4} -алкільних груп, яка заміщена однією із вказаних вище C_{1-4} -алкілкарбонілоксигруп. Прикладом є ацетоксиметильна група ($CH_3CO-O-CH_2$).

Галоген- C_{1-4} -алкокси являє собою C_{1-4} -алкоксигрупи, які повністю або майже повністю заміщені галогеном. "Майже повністю" тут означає, що більше половини атомів водню в C_{1-4} -алкоксигрупах заміщені атомами галогену. Галоген- C_{1-4} -алкоксигрупи в першу чергу являють собою хлор- і/або зокрема фтор-заміщені C_{1-4} -алкоксигрупи. Прикладами галоген-заміщених C_{1-4} -алкоксигруп є 2,2,2-трихлоретокси, гексахлорізопропокси, пентахлорізопропокси, 1,1,1-трихлор-3,3,3-трифтор-2-пропокси, 1,1,1-трихлор-2-метил-2-пропокси, 1,1,1-трихлор-2-пропокси, 3-бром-1,1,1-трифтор-2-пропокси, 3-бром-1,1,1-трифтор-2-бутокси, 4-бром-3,3,4,4-тетрафтор-1-бутокси, хлордифторметокси, 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропокси, 2-трифторметил-2-пропокси, 1,1,1-трифтор-2-пропокси, перфтор-трет-бутокси, 2,2,3,3,4,4,4-гептафтор-1-бутокси, 4,4,4-трифтор-1-бутокси, 2,2,3,3,3-пентафторпропокси, перфторетокси, 1,2,2-трифторетокси, зокрема 1,1,2,2-тетрафторетокси, 2,2,2-трифторетокси, трифторметокси й переважно дифторметоксигрупа.

Моно- або ди- C_{1-4} -алкіламіно- C_{1-4} -алкілкарбонілокси являє собою C_{1-4} -алкілкарбонілоксигрупу, яка заміщена однією із вказаних вище моно- або ди- C_{1-4} -алкіламіногруп. Прикладами є диметиламіно-метилкарбонілокси й диметиламіно-етилкарбонілоксигрупа.

C_{1-4} -алкокси- C_{1-4} -алкілкарбонілокси являє собою один із вказаних вище C_{1-4} -алкілкарбонілоксирадикалів, який заміщений однією із вказаних вище C_{1-4} -алкоксигруп. Прикладом є метоксиметилкарбонілоксигрупа.

Можливими солями сполук формули 1 або 2 - залежно від замісника - є особливо всі кислотні адитивні солі. Особливо переважні фармакологічно прийнятні солі неорганічних й органічних кислот, які звичайно використовуються у фармацевтичній промисловості. Підходящими є водорозчинні й водонерозчинні кислотні адитивні солі з кислотами, такими як, наприклад, соляна кислота, бромоводнева кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, оцтова кислота, лимонна кислота, D-глюконова кислота, бензойна кислота, 2-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, бутанова кислота, сульфосаліцилова кислота, малеїнова кислота, лауринова кислота, яблучна кислота, фумарова кислота, янтарна кислота, оксалінова кислота, винна кислота, ембонова кислота, стеаринова кислота, толуюлсульфонова кислота, метансульфонова кислота або 3-гідрокси-2-нафтоїна кислота, де кислоти для приготування солі використовуються залежно від того, чи є кислота моно- або поліосновною і від того, яка сіль необхідна - в еквімолярному кількісному співвідношенні або іншому співвідношенні.

Фармакологічно неприйнятні солі, які можуть бути отримані сполученням, наприклад, у продуктах для одержання сполук за винаходом в промисловому масштабі, перетворюють у фармакологічно прийнятні солі способами, відомими фахівцям в даній галузі техніки.

Фахівцям в даній галузі техніки відомо, що сполуки за винаходом і їх солі, наприклад, якщо вони виділені в кристалічній формі, можуть містити різні кількості розчинників. Даний винахід також включає всі сольвати й зокрема всі гідрати сполук формули I, а також всі сольвати й зокрема всі гідрати солей сполук формули I.

Один варіант здійснення (варіант здійснення а) включає сполуки формули 1, у яких

R1 являє собою моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, R2, R3, X й Y мають вказані вище значення за винаходом,

за умови, що R3 не має значення водень або галоген, коли Y означає -CH₂-Ar, й R2 означає водень, С₁₋₄-алкіл або С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, і солі цих сполук.

Один варіант здійснення (варіант здійснення б) включає сполуки формули 1, у яких

R1 являє собою С₁₋₄-алкілкарбонілокси-С₁₋₄-алкіл й

R2, R3, X й Y мають вказані вище значення за винаходом і солі цих сполук.

Інший варіант здійснення (варіант здійснення в) включає сполуки формули 1, у яких

R2 являє собою гідрокси або С₁₋₄-алкокси й R1, R3, X й Y мають вказані вище значення за винаходом і солі цих сполук.

Інший варіант здійснення (варіант здійснення г) включає сполуки формули 1, у яких R3 являє собою ціано, групу SO₂-NR₃1R₃2 або групу Het й

де R31 являє собою водень, гідроксил, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл або С₃₋₇-циклоалкіл, аміно й

R32 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, або де

R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідіно, піперидино, піперазино, N-С₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу й

Het являє собою гетероциклічний залишок, заміщений R33, R34 й R35, вибраний із групи, яка складається з оксадіазолу, дигідрооксазолу, дигідроімідазолу, оксазолу, імідазолу, ізоксазолу, дигідроізоксазолу, піразолу й тетразолу,

де R33 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₂₋₄-алкенілокси, С₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл-С₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-С₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-С₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфо-

ніл,

R34 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

R35 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

де

R1, R2, X й Y мають вказані вище значення за винаходом

і солі цих сполук.

Інший варіант здійснення (варіант здійснення д) включає сполуки формули 1, у яких

R1 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, С₂₋₄-алкеніл, С₂₋₄-алкініл, фтор-С₁₋₄-алкіл або гідрокси-С₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, арил, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбоніл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, фтор-С₂₋₄-алкіл, арил-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл,

R3 являє собою водень, галоген, фтор-С₁₋₄-алкіл, карбоксил, -CO-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, фтор-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл або групу -CO-NR₃1R₃2,

де

R31 являє собою водень, гідроксил, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл або С₃₋₇-циклоалкіл й

R32 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, або де

R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідіно, піперидино, піперазино, N-С₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу,

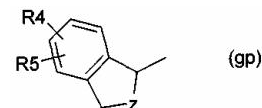
X являє собою O (кисень) або NH й

Y являє собою або -CH₂-Ar, де

Ar являє собою моно- або біциклічний ароматичний залишок, заміщений R4, R5, R6 й R7, який вибраний із групи, яка складається з фенілу, нафтилу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, 1,2,3-триазолілу, індолілу, бензимидазолілу, фурилу, бензофурилу, тієнілу, бензотієнілу, тiazолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, хінолінілу й ізохінолінілу,

або

Y означає групу gp



де

Z має значення -CHR₈- або -CHR₈-CHR₉-

де в Ar й/або в групі gp

R4 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₂₋₄-алкенілокси, С₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл-С₁₋₄-

алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-С₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-С₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіл аміно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніл аміно, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

Р5 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

Р6 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл або галоген й

Р7 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл або галоген,

Р8 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, С₂₋₇-алкеніл, гідроксил, С₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-С₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіл аміно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбонілокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкілкарбонілокси,

Р9 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, С₂₋₇-алкеніл, гідроксил, С₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-С₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбонілокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніл аміно або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкілкарбонілокси,

і де

арил являє собою феніл або заміщений феніл з одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками із групи С₁₋₄-алкілу, С₁₋₄-алкокси, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбонілу, галогену, трифторметилу, нітро, трифторметокси, гідрокси й ціано,

за умови, що R3 не має значення водень або галоген, коли Y означає -CH₂-Ar,

і солі цих сполук.

Інший варіант здійснення (варіант здійснення е) включає сполуки формули 1, у яких

Р1 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, С₂₋₄-алкеніл, С₂₋₄-алкініл, фтор-С₁₋₄-алкіл або гідрокси-С₁₋₄-алкіл,

Р2 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, арил, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбоніл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або фтор-С₂₋₄-алкіл,

Р3 являє собою водень, галоген, фтор-С₁₋₄-алкіл, карбоксил, -CO-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, фтор-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл

або групу -CO-NR₃₁R₃₂,

де

Р₃₁ являє собою водень, гідроксил, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл,

Р₃₂ являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл,

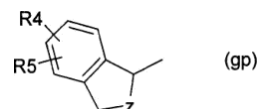
або де

Р₃₁ й Р₃₂ разом, включаючи атом азоту, з яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідино, піперидино, піперазино, N-С₁₋₄-алкілпіперазино або морфоліногрупу,

Х являє собою О (кисень) або NH й Y або має значення -CH₂-Ar,

де

Ar являє собою моно- або біциклічний ароматичний залишок, заміщений R₄, R₅, R₆ й R₇, який вибраний із групи, яка складається з фенілу, нафтилу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, 1,2,3-триазолілу, індолілу, бензімідазолілу, фурилу, бензофурилу, тієнілу, бензотієнілу, тіазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, хінолінілу й ізохінолінілу, або Y означає групу gr



Z має значення -CHR₈- або -CHR₈-CHR₉-,

де в Ar й/або в групі gr

Р4 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₂₋₄-алкенілокси, С₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл-С₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-С₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-С₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

Р5 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

Р6 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл або галоген й

Р7 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл або галоген,

Р8 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, С₂₋₇-алкеніл, гідроксил, С₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-С₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбонілокси або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно,

Р9 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, С₂₋₇-алкеніл, гідроксил, С₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-

алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-С₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіл аміно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбонілокси або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно,

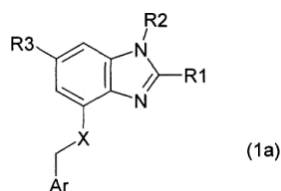
і де

арил являє собою феніл або заміщений феніл з одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками із групи С₁₋₄-алкілу, С₁₋₄-алкокси, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбонілу, галогену, трифторметилу, нітро, трифторметокси, гідрокси й ціано,

за умови, що R3 не має значення водень або галоген, коли Y означає -CH₂-Ar,

і солі цих сполук.

В одному варіанті, даний винахід стосується сполук формули 1a



у якій

R1 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, С₂₋₄-алкеніл, С₂₋₄-алкініл, фтор-С₁₋₄-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно або С₁₋₄-алкілкарбонілокси-С₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, арил, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбоніл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, фтор-С₂₋₄-алкіл, арил-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, гідрокси або С₁₋₄-алкокси,

R3 являє собою водень, галоген, фтор-С₁₋₄-алкіл, карбоксил, -CO-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, фтор-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, ціано, групу -CO-NR₃₁R₃₂, групу SO₂-NR₃₁R₃₂ або групу Het,

де

R31 являє собою водень, гідроксил, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл або С₃₋₇-циклоалкіл, аміно й

R32 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл,

або де

R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідіно, піперидино, піперазино, N-С₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу й

Het являє собою гетероциклічний залишок, заміщений R33, R34 й R35, вибраний із групи, яка складається з оксадіазолу, дигідрооксазолу, дигідроімідазолу, оксазолу, імідазолу, ізоксазолу, дигідроізоксазолу, піразолу й тетразолу,

де

R33 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₂₋₄-алкенілокси, С₁₋₄-

алкілкарбоніл, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл-С₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-С₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-С₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно-або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R34 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

R35 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

X являє собою O (кисень) або NH й

Ar являє собою моно- або біциклічний ароматичний залишок, заміщений R4, R5, R6 й R7, який вибраний із групи, яка складається з фенілу, нафтилу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, 1,2,3-триазолілу, індолілу, бензімідазолілу, фурилу, бензофурилу, тієнілу, бензотієнілу, тіазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, хінолінілу й ізохінолінілу,

де

R4 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₂₋₄-алкенілокси, С₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл-С₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-С₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-С₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно-або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R5 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

R6 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл або галоген й

R7 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл або галоген,

і де

арил являє собою феніл або заміщений феніл з одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками із групи С₁₋₄-алкілу, С₁₋₄-алкокси, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбонілу, галогену, трифторметилу, нітро, трифторметокси, гідрокси й ціано,

за умови, що R3 не має значення водень або галоген, коли Y означає -CH₂-Ar й R2 означає водень, С₁₋₄-алкіл або С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, і солей цих сполук.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули 1a,

у якій

R1 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, С₂₋₄-алкеніл, С₂₋₄-алкініл, фтор-С₁₋₄-алкіл або гідрокси-С₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, арил, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбоніл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, фтор-С₂₋₄-алкіл, арил-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл,

R3 являє собою фтор-С₁₋₄-алкіл, карбоксил, -CO-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, фтор-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл або групу -CO-NR31R32,

де

R31 являє собою водень, гідроксил, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл або С₃₋₇-циклоалкіл й

R32 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл,

або де

R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідіно, піперидино, піперазино, N-С₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу,

Х являє собою О (кисень) або NH й

Аг являє собою моно- або біциклічний ароматичний залишок, заміщений R4, R5, R6 й R7, який вибраний із групи, яка складається з фенілу, нафтилу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, 1,2,3-триазолілу, індолілу, бензімідазолілу, фурилу, бензофурилу, тієнілу, бензотієнілу, тіазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, хінолінілу й ізохінолінілу,

де

R4 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₂₋₄-алкенілокси, С₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл-С₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-С₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-С₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно-або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R5 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

R6 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл або галоген й

R7 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл або галоген,

і де

арил являє собою феніл або заміщений феніл з одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками із групи С₁₋₄-алкілу, С₁₋₄-алкокси, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбонілу, галогену, трифторметилу, нітро, трифторметокси, гідрокси й ціано,

і солей цих сполук.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули 1а,

у якій

R1 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, С₂₋₄-алкеніл, С₂₋₄-алкініл, фтор-С₁₋₄-алкіл або гідрокси-С₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, арил, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або фтор-С₂₋₄-алкіл,

R3 являє собою фтор-С₁₋₄-алкіл, карбоксил, -CO-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, фтор-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл або групу -CO-NR31R32,

де

R31 являє собою водень, гідроксил, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл й

R32 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл,

або де

R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідіно, піперидино, піперазино, N-С₁₋₄-алкілпіперазино або морфоліногрупу,

Х являє собою О (кисень) або NH й

Аг являє собою моно- або біциклічний ароматичний залишок, заміщений R4, R5, R6 й R7, який вибраний із групи, яка складається з фенілу, нафтилу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, 1,2,3-триазолілу, індолілу, бензімідазолілу, фурилу, бензофурилу, тієнілу, бензотієнілу, тіазолілу, ізоксазолілу, піридинілу, піримідинілу, хінолінілу й ізохінолінілу,

де

R4 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₂₋₄-алкенілокси, С₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл-С₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-С₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-С₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R5 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

R6 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл або галоген й

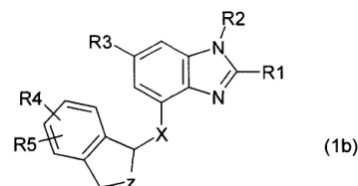
R7 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл або галоген,

і де

арил являє собою феніл або заміщений феніл з одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками із групи С₁₋₄-алкілу, С₁₋₄-алкокси, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбонілу, галогену, трифторметилу, нітро, трифторметокси, гідрокси й ціано,

і солей цих сполук.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули 1b



у якій

R1 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, С₂₋₄-алкеніл, С₂₋₄-алкініл, фтор-

C₁₋₄-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно або C₁₋₄-алкілкарбонілокси-C₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, арил, C₃₋₇-циклоалкіл, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно-C₁₋₄-алкілкарбоніл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, фтор-C₂₋₄-алкіл, арил-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, гідрокси або C₁₋₄-алкокси,

R3 являє собою водень, галоген, фтор-C₁₋₄-алкіл, карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, фтор-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, ціано, групу-CO-NR31R32, групу SO₂-NR31R32 або групу Het,

де

R31 являє собою водень, гідроксил, C₁₋₇-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл, аміно й

R32 являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл,

або де

R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідино, піперидино, піперазино, N-C₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу й

Het являє собою гетероциклічний залишок, заміщений R33, R34 й R35, вибраний із групи, яка складається з оксадіазолу, дигідрооксазолу, дигідроімідазолу, оксазолу, імідазолу, ізоксазолу, дигідроізоксазолу, піразолу й тетразолу,

де

R33 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенілокси, C₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл-C₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-C₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-C₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно-або ди-C₁₋₄-алкіл аміно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R34 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

R35 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

R4 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенілокси, C₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл-C₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-C₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-C₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно-або ди-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R5 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

X являє собою O (кисень) або NH й

Z має значення -CHR8- або -CHR8-CHR9-,

де

R8 являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, C₂₋₇-

алкеніл, гідроксил, C₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкіл, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси, гідрокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-C₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно-C₁₋₄-алкілкарбонілокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкілкарбонілокси,

R9 являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, C₂₋₇-алкеніл, гідроксил, C₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси, гідрокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-C₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно-C₁₋₄-алкілкарбонілокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкілкарбонілокси,

і де

арил являє собою феніл або заміщений феніл з одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками із групи C₁₋₄-алкілу, C₁₋₄-алкокси, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбонілу, галоген трифторметилу, нітро, трифторметокси, гідрокси й ціано, і солей цих сполук.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули 1b,

у якій

R1 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, C₂₋₄-алкеніл, C₂₋₄-алкініл, фтор-C₁₋₄-алкіл або гідрокси-C₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, арил, C₃₋₇-циклоалкіл, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно-C₁₋₄-алкілкарбоніл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, фтор-C₂₋₄-алкіл, арил-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл,

R3 являє собою водень, галоген, фтор-C₁₋₄-алкіл, карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, фтор-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або групу-CO-NR31R32,

де

R31 являє собою водень, гідроксил, C₁₋₇-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл й

R32 являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл,

або де

R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідино, піперидино, піперазино, N-C₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу,

R4 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₂₋₄-алкенілокси, C₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл,

карбокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл-С₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-С₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-С₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніл аміно, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R5 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

Х являє собою О (кисень) або NH й

Z має значення -CHR8- або -CHR8-CHR9-, де

R8 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, С₂₋₇-алкеніл, гідроксил, С₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-С₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбонілокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкілкарбонілокси,

R9 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, С₂₋₇-алкеніл, гідроксил, С₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-С₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіл аміно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбонілокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкілкарбонілокси,

і де

арил являє собою феніл або заміщений феніл з одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками із групи С₁₋₄-алкілу, С₁₋₄-алкокси, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбонілу, галогену, трифторметилу, нітро, трифторметокси, гідрокси й ціано,

і солей цих сполук.

В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули 1b,

у якій

R1 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, С₂₋₄-алкеніл, С₂₋₄-алкініл, фтор-С₁₋₄-алкіл або гідрокси-С₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, арил, С₃₋₇-циклоалкіл, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбоніл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або фтор-С₂₋₄-алкіл,

R3 являє собою водень, галоген, фтор-С₁₋₄-алкіл, карбоксил, -СО-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, фтор-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл або групу-CO-NR31R32,

де

R31 являє собою водень, гідроксил, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або С₁₋₄-алкокси С₁₋₄-алкіл й

R32 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, або де

R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідино, піперидино, піперазино, N-С₁₋₄-алкілпіперазино або морфоліногрупу,

R4 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₂₋₄-алкенілокси, С₁₋₄-алкілкарбоніл, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, карбокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкоксикарбоніл-С₁₋₄-алкіл, галоген, гідрокси, арил, арил-С₁₋₄-алкіл, арилокси, арил-С₁₋₄-алкокси, трифторметил, нітро, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або сульфоніл,

R5 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкоксикарбоніл, галоген, трифторметил або гідрокси,

Х являє собою О (кисень) або NH й

Z має значення -CHR8- або -CHR8-CHR9-, де

R8 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, С₂₋₇-алкеніл, гідроксил, С₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-С₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбонілокси або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно,

R9 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, С₂₋₇-алкеніл, гідроксил, С₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-С₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбонілокси або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкілкарбоніламіно

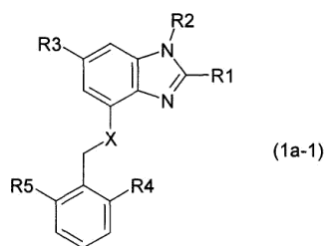
і де

арил являє собою феніл або заміщений феніл з одним, двома або трьома однаковими або різними замісниками із групи С₁₋₄-алкілу, С₁₋₄-алкокси, карбокси, С₁₋₄-алкоксикарбонілу, галогену, трифторметилу, нітро, трифторметокси, гідрокси й ціано,

і солей цих сполук.

Сполуки формули 1b мають аж до трьох хіральних центрів у своїй структурі. Даний винахід таким чином стосується всіх можливих стереоізомерів у будь-якому співвідношенні суміші один до одного, включаючи чисті енантіомери, які є переважними об'єктами винаходу.

Серед сполук формули 1a переважними сполуками є сполуки формули 1a-1:



у якій R1 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідрокси, C₁₋₄-алкокси або арил-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл,

R3 являє собою карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, ціано, групу -CO-NR₃₁R₃₂, групу SO₂-NR₃₁R₃₂ або групу Het,

де

R₃₁ являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, C₃₋₇-циклоалкіл або аміно й

R₃₂ являє собою водень або C₁₋₇-алкіл, або де

R₃₁ й R₃₂ разом, включаючи атом азоту, з яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідіно, піперидино, піперазино, N-C₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу й

Het являє собою гетероциклічний залишок, замінений R₃₃, R₃₄ й R₃₅, вибраний із групи, яка складається з оксадіазолу, дигідрооксазолу й дигідроімідазолу,

де

R₃₃ являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,

R₃₄ являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,

R₃₅ являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,

R4 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, трифторметил, аміно, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкілкарбоніламіно,

R5 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси й

X являє собою O (кисень) або NH, і солі цих сполук.

Серед сполук формули 1a особливо переважними сполуками є сполуки формули 1a-1,

де

R1 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл або гідрокси-C₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,

R3 являє собою карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або групу -CO-NR₃₁R₃₂,

де

R₃₁ являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл й

R₃₂ являє собою водень або C₁₋₇-алкіл, або де

R₃₁ й R₃₂ разом, включаючи атом азоту, з яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідіно, піперидино, піперазино, N-C₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або

азетидиногрупу,

R4 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкоксикарбоніл, трифторметил, аміно, моно- або ди-C₁₋₄-алкіламіно, C₁₋₄-алкілкарбоніламіно, C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкоксикарбоніламіно,

R5 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси й

X являє собою O (кисень) або NH, і солі цих сполук.

Особливо переважними сполуками формули 1a-1 є сполуки, у яких

R1 являє собою C₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою C₁₋₄-алкіл,

R3 являє собою карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або групу -CO-NR₃₁R₃₂, де

R₃₁ являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл й

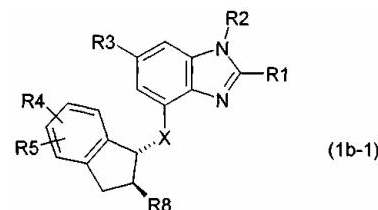
R₃₂ являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,

R4 являє собою C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкілкарбоніламіно,

R5 являє собою C₁₋₄-алкіл, X являє собою O (кисень) або NH,

і їх солі.

Серед сполук формули 1b, сполуки формули 1b-1



є переважними.

Переважними сполуками формули 1b-1 є сполуки, у яких

R1 являє собою C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл,

R2 являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,

R3 являє собою карбоксил, -CO-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або групу -CO-NR₃₁R₃₂,

де

R₃₁ являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл або C₃₋₇-циклоалкіл й

R₃₂ являє собою водень, C₁₋₇-алкіл, гідрокси-C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкіл,

або де

R₃₁ й R₃₂ разом, включаючи атом азоту, з яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідіно, піперидино, піперазино, N-C₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу,

R4 являє собою водень, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси або галоген,

R5 являє собою водень або C₁₋₄-алкіл,

R8 являє собою гідроксил, C₁₋₄-алкокси, оксо-замінений C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, C₃₋₇-циклоалкіл-C₁₋₄-алкокси, гідрокси-C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси-C₁₋₄-алкокси, C₃₋₇-

циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-С₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбонілокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкілкарбонілокси,

Х являє собою О (кисень) або NH, і їх солі.

Особливо переважними сполуками формули 1b-1 є сполуки, у яких

R1 являє собою С₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень або С₁₋₄-алкіл,

R3 являє собою карбоксил, -СО-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл або групу -CO-NR31R32,

де

R31 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл або С₃₋₇-циклоалкіл й

R32 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, або де

R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідино, піперидино, піперазино, N-С₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу,

R4 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси або галоген,

R5 являє собою водень або алкіл,

R8 являє собою гідроксил, С₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₃₋₇-циклоалкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-С₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно-С₁₋₄-алкілкарбонілокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкілкарбонілокси,

Х являє собою О (кисень) або NH, і їх солі.

Особливо переважними сполуками формули 1b-1 є сполуки, у яких

R1 являє собою С₁₋₄-алкіл,

R2 являє собою водень або С₁₋₄-алкіл,

R3 являє собою карбоксил, -СО-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл або групу -CO-NR31R32,

де

R31 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл або С₃₋₇-циклоалкіл й

R32 являє собою водень, С₁₋₇-алкіл, гідрокси-С₁₋₄-алкіл або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкіл, або де

R31 й R32 разом, включаючи атом азоту, з

яким вони обоє зв'язані, являють собою піролідіно, піперидино, піперазино N-С₁₋₄-алкілпіперазино, морфоліно, азиридино або азетидиногрупу,

R4 являє собою водень, С₁₋₄-алкіл, С₁₋₄-алкокси або галоген,

R5 являє собою водень,

R8 являє собою гідроксил, С₁₋₄-алкокси, оксо-заміщений С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси, гідрокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкокси-С₁₋₄-алкокси, С₃₋₇-циклоалкіл-С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкокси, С₁₋₄-алкілкарбонілокси, галоген-С₁₋₄-алкокси, аміно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, С₁₋₄-алкілкарбоніламіно, моно- або ди-С₁₋₄-алкіл аміно-С₁₋₄-алкілкарбонілокси, С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкоксикарбоніламіно або С₁₋₄-алкокси-С₁₋₄-алкілкарбонілокси,

Х являє собою О (кисень) або NH, і їх солі.

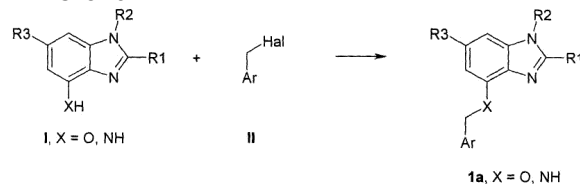
Переважними сполуками є сполуки формули 1a-1.

Особливо переважними є сполуки, представлені як кінцеві продукти формули 1 у прикладах, і солі цих сполук.

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути отримані з відповідних вихідних сполук, наприклад відповідно до наведених нижче схем реакцій. Синтез здійснюють відомим для фахівця способом, наприклад як описано більш докладно в наступних прикладах.

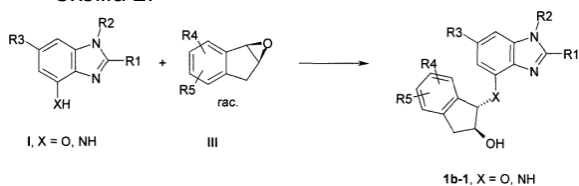
Вихідні сполуки є відомими, наприклад з [M. W. Lovell, S. G. Schulman, Anal. Chem. 1983, 55, 963-965] (наприклад, 4-бром-6-нітро-1,2-фенілендіамін). 6-галоген, 4-нітро-заміщені бензімідазоли відомі з рівня техніки, наприклад, 6-хлор-2-метил-4-нітро-1(3) Н-бензімідазол [Gillespie et al., J. Org. Chem. 1960, 25, 942] або вони можуть бути отримані аналогічними стадіями реакцій. 1,2-Епоксііндан описаний, наприклад, в [W. F. Whitmore; A. I. Gebhart, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 912]. Звичайно, заміщені алкіл-, алкокси- або галогенепоксіндани можуть бути отримані з відповідних заміщених інденів способами, відомими з рівня техніки (наприклад, епоксидуванням). Сполуки загальної формули 1a можуть бути отримані реакцією заміщених бензімідазолів формули I із сполуками формули II, як представлено на схемі 1.

Схема 1:



Аналогічно, сполуки загальної формули Ib одержують реакцією заміщених бензімідазолів формули I з епоксіінданами III, вводячи будь-який потрібний замісник R4 й R5 (схема 2 для сполуки 1b-1).

Схема 2:



Представлені вище реакційні стадії здійснюються відомим способом, наприклад, як описано більш докладно в прикладах. Введення радикалів, при необхідності, у сполуки, отримані відповідно до наведеної вище схеми 1 й 2 (наприклад, конверсія групи R3 в іншу групу R3, або R2 = H в іншу групу R2, або конверсія гідроксильної групи в алкокси або ефірну групу) аналогічно здійснюється відомим способом. Якщо потрібно одержати сполуки, у яких R3 = -CO-C₁₋₄-алкокси або R3 = -CO-NR31R32, відомим способом може здійснюватися підходяще введення радикалів (наприклад, каталізованим металом карбонілюванням відповідної бромсполуки або конверсією ефіру в амід) на стадії бензimidазолів формули I (схема 1 й 2) або зручніше на кінцевій стадії.

Наступні приклади служать для більш докладної ілюстрації винаходу без його обмеження. Аналогічно, інші сполуки формули 1, одержання яких не було конкретно описане, можуть бути отримані аналогічним способом або способом, близьким до звичайних способів, відомих фахівцеві в даній галузі техніки. Скорочення хв означає хвилину(хвилини), год - година(години) і t_{пл} - температура плавлення.

Приклади

I. Вихідні реагенти

A. 2-бензилокси-4-бром-6-нітро-анілін

До суспензії 50г (325ммоль) 2-аміно-3-нітрофенолу, 45г (325ммоль) карбонату калію й 2г (13ммоль) йодиду натрію в 400мл етанолу додавали 47мл (408ммоль) бензилхлориду й суміш нагрівали до 80°C. Через 2 год реакційну суміш охолоджували й розчинник упарювали. Залишок розчиняли в етилацетаті й екстрагували водою. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію й упарювали. Спільне упарювання з дихлорметаном приводило до одержання темно-коричневого маслянистого залишку, який розчиняли в 400мл ацетонітрилу. Після додавання 63,4г (356ммоль) N-бромсукцинімиду реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1год. Після охолодження додавали 400г силікагелю й суміш упарювали досуха. Отриману тверду речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (4:1). Упарювання елюенту приводило до одержання твердої речовини, яку перекристалізовували із суміші етилацетат/н-гептан з одержанням 62г (59%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді червоної твердої речовини (t_{пл} 90°C).

Б. N-Ацетил-N-(2-бензилокси-4-бром-6-нітро-феніл)-ацетамід

Суспензію 20г (62ммоль) 2-бензилокси-4-бром-6-нітро-аніліну в 120мл оцтового ангідриду й 2мл

метансульфонової кислоти назвали до 120°C. Після закінчення реакції (15хв) надлишок оцтового ангідриду упарювали. Залишок розчиняли в суміші дихлорметан/вода й нейтралізували 6N водним гідроксидом натрію. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Кристалізація залишку із суміші етилацетат/н-гептан приводила до одержання 23,2г (92%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безжовтої твердої речовини (t_{пл} 148°C).

В. N-(2-аміно-6-бензилокси-4-бром-феніл)-ацетамід

Суспензію 23г (56ммоль) N-ацетил-N-(2-бензилокси-4-бром-6-нітро-феніл)-ацетаміду, 5,5г (34ммоль) хлориду заліза(III) і 13,8г активованого вугілля в 600мл метанолу нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником. До реакційної суміші додавали 28мл гідразингідрату (95%), продовжуючи кип'ятіння. Після закінчення реакції (2год) суміш охолоджували й відфільтровували через целіт. Залишок на фільтрі ретельно промивали сумішшю дихлорметан/метанол і фільтрат упарювали досуха. Залишок розділяли між сумішшю дихлорметан/метанол і водою. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок перекристалізовували з киплячої суміші етилацетат/н-гептан з одержанням 12,3г (65%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (t_{пл} 185°C).

Г. N-(2-бензилокси-4-бром-6-диметиламіно-феніл)-ацетамід

Суспензію 5,0г (15ммоль) N-(2-аміно-6-бензилокси-4-бром-феніл)-ацетаміду в 80мл метанолу й 34мл формальдегіду (37%) підкисляли насиченою метанольною соляною кислотою з одержанням прозорого жовтого розчину. До розчину додавали 1,5г (24ммоль) ціаноборгідриду натрію невеликими частинами. Після закінчення реакції (15хв) суміш нейтралізували водним гідрокарбонатом натрію й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію й упарювали. Кристалізація залишку із суміші етилацетат/н-гептан приводила до одержання 4,3г (79%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (t_{пл} 177°C).

Д. 4-бензилокси-6-бром-1,2-диметил-1H-бензimidазол

Суспензію 26,2г (72ммоль) N-(2-бензилокси-4-бром-6-диметиламіно-феніл)-ацетаміду в 180мл фосфорилхлориду назвали при 70°C протягом 24год. Після закінчення реакції надлишок фосфорилхлориду упарювали. Залишок суспендували в дихлорметані й обережно нейтралізували 6N водним гідроксидом калію й водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Кристалізація залишку з етилацетату приводила до одержання 15,1г (63%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (t_{пл} 177-179°C).

Е. Етил 4-гідрокси-1,2-диметил-1H-бензimidазол-6-карбоксилат

Суспензію 12,0г (37ммоль) етил 4-бензилокси-1,2-диметил-1H-бензimidазол-6-карбоксилату в 100мл етанолу гідрували над 1г 10% Pd/C (50°C,

5бар Н₂) протягом 16год. Каталізатор відфільтровували й фільтрат упарювали. Залишок кристалізували із суміші етанол/діетиловий ефір з одержанням 5,91г (69%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 272-273°C).

Ж. Метил-4-гідрокси-1,2-диметил-1Н-бензімідазол-6-карбоксилат

Суспензію 8,5г (27ммоль) метил-4-бензилокси-1,2-диметил-1Н-бензімідазол-6-карбоксилату в 100мл метанолу гідрували над 0,7г 10% Pd/C (30°C, 1бар Н₂) протягом 2год. Каталізатор відфільтровували, промивали кілька разів гарячим метанолом і фільтрат упарювали. Залишок кристалізували із суміші метанол/діетиловий ефір з одержанням 6г (99%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 286°C).

З. 4-гідрокси-6-метоксиметил-1,2-диметил-1Н-бензімідазол

Розчин 1,2г (4,1ммоль) 4-бензилокси-6-метоксиметил-1,2-диметил-1Н-бензімідазолу в 12мл метанолу гідрували над 0,12г 10% Pd/C (1бар Н₂) протягом 16год. Каталізатор відфільтровували й фільтрат упарювали. Залишок кристалізували із суміші етилацетат/низькокиплячий петролейний ефір з одержанням 0,83г (99%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 219-220°C).

И. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-гідрокси-1,2-диметил-1Н-бензімідазол

Розчин 2,3г (7,1ммоль) 4-бензилокси-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензімідазолу в 80мл метанолу гідрували над 0,3г 10% Pd/C (1бар Н₂) протягом 16год. Каталізатор відфільтровували й фільтрат упарювали. Залишок кристалізували з ацетону з одержанням 1,2г (71%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 248°C).

К. 6-бром-2-метил-4-нітро-1(3)Н-бензімідазол

До суспензії 65г (0,28ммоль) 5-бром-3-нітро-1,2-фенілендіаміну в 600мл етанолу додавали 140мл 5N соляної кислоти. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником й однією порцією додавали 58мл (0,56ммоль) 2,4-пентандіону. Через 1год суміш охолоджували, виливали в 500мл води й нейтралізували концентрованим аміаком. Осад збирали, промивали ретельно водою й сушили над пентоксидом фосфору з одержанням 70,8г (99%) вказаної в заголовку сполуки ($t_{пл}$ 229-231°C).

Л. 6-бром-4-нітро-1(3)Н-бензімідазол

До суспензії 14,25г (61,4ммоль) 5-бром-3-нітро-1,2-фенілендіаміну в 120мл 4N соляної кислоти додавали 4,65мл (123ммоль) мурашиної кислоти. Реакційну суміш назвали до 120°C. Через 1,5год суміш охолоджували й нейтралізували концентрованим аміаком. Осад збирали, промивали водою й сушили над пентоксидом фосфору. Перекристалізація з етанолу з активованим вугіллям приводила до одержання 9,79г (66%) вказаної в заголовку сполуки ($t_{пл}$ 249°C).

М. 6-бром-2-метоксиметил-4-нітро-1(3)Н-бензімідазол

Суспензію 1г (4,3ммоль) 5-бром-3-нітро-1,2-

фенілендіаміну в 4мл метоксиоцтової кислоти називали при 110°C протягом 16год. Суміш виливали в льодяну воду, нейтралізували 6N водним гідроксидом натрію й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією з етилацетату з активованим вугіллям приводило до одержання 0,9г (73%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 173°C).

Н. 6-бром-1-метил-4-нітро-1Н-бензімідазол

Суспензію 5,12г (21,2ммоль) 6-бром-4-нітро-1(3)Н-бензімідазолу й 4,6г (33,3ммоль) карбонату калію в 200мл ацетону перемішували протягом 30хв і потім додавали 1,54мл (24,7ммоль) метилйодиду. Після перемішування протягом 18год при температурі навколишнього середовища, надлишок розчинника упарювали й залишок розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією з етилацетату приводило до одержання 2,7г (50%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 198°C).

О. 6-бром-2-метоксиметил-1-метил-4-нітро-1Н-бензімідазол

До суспензії 13г (45,4ммоль) 6-бром-2-метоксиметил-4-нітро-1(3)Н-бензімідазолу й 12,6г (90,9ммоль) карбонату калію в 130мл ацетону додавали 6,8г (47,7ммоль) метилйодиду й суміш перемішували протягом 18год при температурі навколишнього середовища. Дрібну суспензію виливали в 200мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією з діізопропілового ефіру приводили до одержання 13,6г (99%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини ($t_{пл}$ 145-147°C).

П. 1-бензилоксиметил-6-бром-2-метил-4-нітро-1Н-бензімідазол

До суспензії 0,26г (6,4ммоль) гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) в 10мл N,N-диметилформаміду повільно додавали розчин 1,5г (5,9ммоль) 6-бром-2-метил-4-нітро-1(3)Н-бензімідазолу в 5мл N,N-диметилформаміду при 0°C. Через 1год при 0°C додавали 2,29г (8,8ммоль) бензилоксиметилхлориду (60%) протягом 20хв. Після закінчення реакції (1год) обережно додавали 10мл води й суміш розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:триетиламін (95:5) приводили до одержання масла, яке кристалізували з діізопропілового ефіру з одержанням 1,16г (53%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини ($t_{пл}$ 106-109°C).

Р. 6-бром-1,2-диметил-4-нітро-1Н-бензімідазол

До суспензії 4,3г (107ммоль) гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) в 25мл N,N-диметилформаміду повільно додавали розчин 25г (98ммоль) 6-бром-2-метил-4-нітро-1(3)Н-

бензимидазолу в 100мл N,N-диметилформаміду при 0°C. Через 30хв при 0°C додавали 15,2г (107ммоль) метилйодиду протягом 20хв. Після закінчення реакції (45хв) обережно додавали 200мл води й суміш перемішували 1год при температурі навколишнього середовища. Осад збирали, промивали ретельно водою й сушили над пентоксидом фосфору. Перекристалізація з метанолу приводила до одержання 19,6г (74%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 193-195°C).

С. 4-аміно-6-бром-1-метил-1Н-бензимидазол

До суспензії 10г (39ммоль) 6-бром-1-метил-4-нітро-1Н-бензимидазолу в 100мл метанолу додавали 7,6г (46,9ммоль) хлориду заліза(III) і 2,5г активованого вугілля. Реакційну суміш назвали до 80°C і повільно додавали 9,5мл гідразингідрату (95%). Після кип'ятіння протягом 2год додавали наступну кількість 2мл гідразингідрату (95%). Через 5год гарячу реакційну суміш відфільтровували через целіт і залишок на фільтрі промивали метанолом і дихлорметаном. Фільтрат упарювали до одержання твердої речовини, яку очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол:діоксан:метанол (6:3,6:0,4). Кристалізація з діізопропілового ефіру приводила до одержання 6,8г (77%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді ясно-жовтої твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 170°C).

Т. 4-аміно-6-бром-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол

До суспензії 8,5г (28,3ммоль) 6-бром-2-метоксиметил-1-метил-4-нітро-1Н-бензимидазолу в 150мл метанолу додавали 5,51г (34ммоль) хлориду заліза(III), 2,5г активованого вугілля й 6,9мл гідразингідрату (95%). Після кип'ятіння протягом 2год додавали наступну кількість 4мл гідразингідрату (95%). Через 4год гарячу реакційну суміш відфільтровували через целіт і залишок на фільтрі промивали метанолом і дихлорметаном. Фільтрат упарювали й залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (20:1). Кристалізація з діізопропілового ефіру приводила до одержання 5,5г (72%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 138-140°C).

У. 4-аміно-1-бензилоксиметил-6-бром-2-метил-1Н-бензимидазол

До суспензії 10г (26,6ммоль) 1-бензилоксиметил-6-бром-2-метил-4-нітро-1Н-бензимидазолу й 1г активованого вугілля в 150мл метанолу додавали 5,2г (31,9ммоль) хлорид заліза(III) і 6,5мл гідразингідрату (95%). Після кип'ятіння протягом 1год додавали наступну кількість 3мл гідразингідрату (95%). Через 6год гарячу реакційну суміш відфільтровували через целіт і залишок на фільтрі промивали гарячим метанолом. Фільтрат упарювали до одержання жовтої твердої речовини, яку очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (9:1). Кристалізація з діізопропілового ефіру приводила до одержання 6,68г (73%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді ясно-жовтої твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 142°C).

Ф. 4-аміно-6-бром-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До розчину 19г (70ммоль) 6-бром-1,2-диметил-4-нітро-1Н-бензимидазолу в 250мл метанолу додавали 13,7г (84ммоль) хлориду заліза(III) і 6г активованого вугілля. Реакційну суміш назвали до 80°C і повільно додавали 17мл гідразингідрату (95%). Після кип'ятіння протягом 3год гарячу реакційну суміш відфільтровували через целіт і залишок на фільтрі промивали метанолом і дихлорметаном. Фільтрат упарювали до одержання суспензії, що обробляли н-гептаном. Осад збирали, промивали н-гептаном і сушили з одержанням 13,3г (79%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 206-209°C).

Х. 6-бром-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До суспензії 12г (50ммоль) 4-аміно-6-бром-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу й 8,8г (52ммоль) 2-етил-6-метил-бензилхлориду в 220мл ацетону додавали 5,5г (52ммоль) карбонату натрію й 1,5г (10ммоль) йодиду натрію. Через 3год перемішування при 45°C реакційну суміш виливали в 400мл води й естрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (100:3) і кристалізація з н-гептану приводило до одержання 15,6г (84%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 145-147°C).

Ц. 6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До суспензії 0,97г (4ммоль) 4-аміно-6-бром-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу й 0,66г (4,2ммоль) 2,6-диметил-бензилхлориду в 25мл ацетонітрилу додавали 0,56г (4ммоль) карбонату калію й 70мг (0,4ммоль) йодиду калію. Через 1год перемішування при 65°C додавали 2мл 1N водного аміаку й реакційну суміш упарювали. Залишок розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (1:1) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,93г (64%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 185°C).

Ч. 1-бензил оксиметил-6-бром-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензимидазол

До суспензії 6,5г (18,8ммоль) 4-аміно-1-бензилоксиметил-6-бром-2-метил-1Н-бензимидазолу й 3,32г (19,7ммоль) 2-етил-6-метил-бензилхлориду в 120мл ацетонітрилу додавали 3,0г (28,2ммоль) карбонату натрію й 0,56г (3,75ммоль) йодиду натрію. Після год кип'ятіння реакційну суміш виливали в 300мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (2:3) і кристалізація з діізопропілового ефіру приводили до одержання 6,88г (77%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 117-119°C).

Ш. 6-бром-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1-метил-1Н-бензimidазол

До суспензії 2,0г (8,9ммоль) 4-аміно-6-бром-1-метил-1Н-бензimidазолу й 1,6г (9,5ммоль) 2-етил-6-метил-бензилхлориду в 40мл ацетонітрилу додавали 1,4г (13,1ммоль) карбонату натрію й 0,3г (2ммоль) йодиду натрію. Через 1год при 70°C суміш розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (100:1) приводило до одержання 2,0г (63%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 132-134°C).

Щ. 6-бром-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензimidазол

До суспензії 6,8г (25,2ммоль) 4-аміно-6-бром-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензimidазолу й 4,46г (26,4ммоль) 2-етил-6-метил-бензилхлориду в 70мл ацетонітрилу додавали 7,0г (50,3ммоль) карбонату калію й каталітичну кількість йодиду калію. Через 5год при 70°C реакційну суміш виливали в 200мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (1:1) і кристалізація з діізопропілового ефіру приводили до одержання 5,46г (54%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 110-112°C).

Ю. 6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензimidазол

До суспензії 2,5г (9,25ммоль) 4-аміно-6-бром-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензimidазолу й 1,52г (9,72ммоль) 2,6-диметил-бензилхлориду в 50мл ацетонітрилу додавали 2,56г (18,5ммоль) карбонату калію й каталітичну кількість йодиду калію. Через 3год при 70°C реакційну суміш виливали в 150мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (100:1) і кристалізація з діізопропілового ефіру приводили до одержання 0,84г (23%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 143-145°C).

Я. 4-аміно-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол

До суспензії 3г (12,5ммоль) 4-аміно-6-бром-1,2-диметил-1Н-бензimidазолу в 100мл диметиламіну (2М розчин у тетрагідрофурані) додавали 280мг (1,25ммоль) ацетату паладію(II) і 2г (7,5ммоль) трифенілфосфіну. Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (6бар тиск монооксиду вуглецю, 120°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 200мл води й 100мл насиченого водного хлориду амонію й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на

силікагелі за допомогою суміші етилацетат/метанол (4:1) і кристалізація з діізопропілового ефіру приводили до одержання 0,7г (24%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 230-234°C).

АА. (2-бензилокси-4-бром-6-нітро-феніл)-амід циклопропанкарбонової кислоти

Суспензію 20,0г (61,9ммоль) 2-бензилокси-4-бром-6-нітро-аніліну й 11,2мл (123,4ммоль) циклопропанкарбонілхлориду в 130мл діоксану назвали до 100°C. Через 5год колбу занурювали в льодяну баню, осад збирали, промивали толуолом і сушили у вакуумі з одержанням 21,2г (87%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини ($t_{пл}$ 191°C).

ББ. (2-аміно-6-бензилокси-4-бром-феніл)-амід циклопропанкарбонової кислоти

Суспензію 11,0г (28,1ммоль) (2-бензилокси-4-бром-6-нітро-феніл)-аміду циклопропанкарбонової кислоти, 3,0г (18,5ммоль) хлориду заліза(III) і 7,4г активовані вугілля в 140мл метанолу назвали до кипіння. До реакційної суміші додавали 14,7мл гідразингідрату (95%), продовжуючи кип'ятіння. Після закінчення реакції (1год) суміш охолоджували й відфільтровували через целіт. Залишок на фільтрі промивали ретельно гарячою сумішшю метанол/ацетон і фільтрат упарювали досуха. Залишок кристалізували з етилацетату з одержанням 7,5г (73%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 207-208°C).

ВВ. 4-бензилокси-6-бром-2-циклопропіл-1-метил-1Н-бензimidазол

Суспензію 7,5г (20,8ммоль) (2-аміно-6-бензилокси-4-бром-феніл)-аміду циклопропанкарбонової кислоти в 80мл метанолу й 13,3мл формальдегіду (37%) підкисляли насиченою метанольною соляною кислотою з одержанням прозорого жовтого розчину. До розчину додавали 0,75г (11,9ммоль) ціаноборгідриду натрію невеликими порціями. Після закінчення реакції (4год) суміш виливали у воду й нейтралізували 40% водним гідроксидом натрію. Осад збирали, промивали водою й сушили над пентоксидом фосфору з одержанням 5,3г безбарвної твердої речовини. Тверду речовину суспендували в 10мл фосфорилхлориду й суміш назвали при 90°C протягом 2год. Після закінчення реакції суміш розбавляли дихлорметаном і нейтралізували 6N водним гідроксидом калію й водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол:діоксан (10:1) і кристалізація з діетилового ефіру приводили до одержання 2,97г (40%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 153-154°C).

ГГ. Етил 2-циклопропіл-4-гідрокси-1-метил-1Н-бензimidазол-6-карбоксилат

Суспензію 2,3г (6,6ммоль) етил 4-бензилокси-2-циклопропіл-1-метил-1Н-бензimidазол-6-карбоксилату в 23мл метанолу гідрували над 0,27г 10% Pd/C (25°C, 1бар H₂) протягом 5год. Каталізатор відфільтровували й фільтрат упарювали. Залишок кристалізували з етилацетату з одержанням

1,5г (88%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 201-202°C).

ДД. 4-аміно-N,N-диметил-3,5-динітро-бензолсульфонамід

Суспензію 5,0г (27,3ммоль) 2,6-динітроаніліну в 40мл хлорсульфонової кислоти називали до 100°C. Через 2,5год реакційну суміш охолоджували й обережно виливали в 1000мл подрібненого льоду. Суспензію екстрагували дихлорметаном. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію й упарювали досуха. Залишок розчиняли в 100мл тетрагідрофурану й повільно додавали розчин 25мл диметиламіну в 25мл тетрагідрофурану. Через 20хв суспензію упарювали й залишок розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією з етанолу приводило до одержання 6,7г (85%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтогарячої твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 169-170°C).

ЕЕ. 3,4-діаміно-N,N-диметил-5-нітро-бензолсульфонамід

50мл 2N водного аміаку насичували сульфідом водню при 0°C. Розчин розбавляли 50мл етанолу й додавали 5,58г (19,2ммоль) 4-аміно-N,N-диметил-3,5-динітро-бензолсульфонамід. Через 40хв при 60°C суміш розбавляли водою й відфільтровували через целіт. Залишок на фільтрі екстрагували кілька разів киплячої дихлорметаном і метанолом. Об'єднані екстракти упарювали й залишок перекристалізували із суміші етанол/діетиловий ефір з одержанням 1,18г (24%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді червоної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 211-213°C).

ЖЖ. Диметиламід 2-метил-7-нітро-3Н-бензімідазол-5-сульфонової кислоти

Суспензію 1,0г (3,84ммоль) 3,4-діаміно-N,N-диметил-5-нітро-бензолсульфонамід в 20мл етанолу й 5мл 5N соляної кислоти називали до 80°C. До реакційної суміші додавали 1,6мл (15,4ммоль) 2,4-пентандіону двома порціями протягом 1год. Розчин охолоджували й нейтралізували 6N водним гідроксидом натрію. Осад збирали, промивали водою й сушили у вакуумі над пентоксидом фосфору з одержанням 0,99г (90%) бежевої твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 254-255°C).

ЗЗ. Диметиламід 2,3-диметил-7-нітро-3Н-бензімідазол-5-сульфонової кислоти

Суспензію 1,87г (6,6ммоль) диметиламіду 2-метил-7-нітро-3Н-бензімідазол-5-сульфонової кислоти, 1,82г (13,2ммоль) карбонату калію й 0,71мл (11,5ммоль) метилйодиду в 50мл ацетону перемішували протягом 3год при температурі навколишнього середовища. Суміш розділяли між дихлорметаном і насиченим водним хлоридом амонію. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали досуха. Перекристалізація залишку з киплячого етилацетату приводила до одержання 1,5г (76%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 194-196°C).

ИИ. Диметиламід 7-аміно-2,3-диметил-3Н-бензімідазол-5-сульфонової кислоти

Суспензію 1,2г (4,0ммоль) диметиламіду 2,3-

диметил-7-нітро-3Н-бензімідазол-5-сульфонової кислоти в 15мл метанолу й 5мл оцтової кислоти називали до 60°C і додавали 1,1г (20ммоль) залізних стружок. Через 1,5год тверді залишки відфільтровували й екстрагували кілька разів киплячим дихлорметаном. Об'єднані екстракти упарювали й залишок кристалізували із суміші етилацетат/н-гептан з одержанням 0,99г (92%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 255-258°C).

КК. N-(4-бром-2,6-динітро-феніл)-ацетамід

Суспензію 5,0г (19,1ммоль) 4-бром-2,6-динітроаніліну в 50мл оцтового ангідриду й 1мл метансульфонової кислоти перемішували протягом 3год при 30°C. Осад збирали, промивали діетиловим ефіром і сушили з одержанням 4,8г (83%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 238-239°C).

ЛЛ. 4-аміно-6-бром-1-гідрокси-2-метил-1Н-бензімідазол

До суспензії 2,0г (6,6ммоль) N-(4-бром-2,6-динітро-феніл)-ацетамід і 0,4г рутенію на вугіллі (5%) в 80мл етанолу додавали 1,2мл (24,7ммоль) гідразингідрату (95%) протягом 1,5год при 60°C. Каталізатор відфільтровували й фільтрат упарювали досуха. Залишок екстрагували киплячої етилацетатом з одержанням 1,23г (77%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді ясно-сірої твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 257-258°C).

ММ. N-[5-бром-2-(2-хлор-ацетиламіно)-3-нітро-феніл]-2-хлор-ацетамід

До розчину 46,4г (200ммоль) 4-бром-2,6-динітроаніліну в 500мл N,N-диметилформамід і 20мл піридину повільно додавали 80мл (1000ммоль) хлорацетилхлориду. Через 3год реакційну суміш виливали в 600мл льодяної води й отриману суспензію нейтралізували 6N водним гідроксидом натрію. Осад збирали, промивали водою й сушили у вакуумі з одержанням 74,1г (96%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 172-173°C).

НН. 6-бром-2-хлорметил-4-нітро-1Н-бензімідазол

Суспензію 1,0г (2,59ммоль) N-[5-бром-2-(2-хлор-ацетиламіно)-3-нітро-феніл]-2-хлор-ацетамід в 25мл 4N соляної кислоти й 20мл етанолу нагрівали до кипіння. Через 4год реакційну суміш виливали в 75мл води й нейтралізували насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Осад збирали, промивали водою й сушили над пентоксидом фосфору з одержанням 0,65г (86%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтогарячої твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 148-150°C).

ОО. 6-бром-2-хлорметил-1-метил-4-нітро-1Н-бензімідазол

До розчину 39,3г (135,3ммоль) 6-бром-2-хлорметил-4-нітро-1Н-бензімідазолу в 500мл ацетону додавали 26,0г (206,1ммоль) диметилсульфату й 50,0г (362ммоль) карбонату калію. Через 1,25год перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш виливали в 1000мл води. Осад збирали, промивали водою й перекристалізували з метанолу з одержанням 32,5г (63%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 154-155°C).

ПП. 2-ацетоксиметил-6-бром-1-метил-4-нітро-1Н-бензимидазол

До розчину 30,0г (98,5ммоль) 6-бром-2-хлорметил-1-метил-4-нітро-1Н-бензимидазолу в 200мл ацетону додавали 16,4г (98,5ммоль) йодиду калію. Отриману суспензію перемішували 1год при температурі навколишнього середовища й додавали 14,5г (147,8ммоль) ацетату калію. Через 2год при 40°C реакційну суміш виливали в 500мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали досуха. Перекристалізація залишку з киплячого етанолу приводило до одержання 23,9г (74%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтогарячої твердої речовини ($t_{пл}$ 143-145°C).

РР. 2-ацетоксиметил-4-аміно-6-бром-1-метил-1Н-бензимидазол

До суспензії 10,0г (30,5ммоль) 2-ацетоксиметил-6-бром-1-метил-4-нітро-1Н-бензимидазолу в 40мл оцтової кислоти додавали 6,8г (122ммоль) залізних стружок і реакційну суміш нагрівали до 60°C. Через 4год додавали іншу кількість 1,0г (18ммоль) залізних стружок і нагрівання продовжували протягом 1,25год. Осад збирали, розчиняли в дихлорметані й екстрагували водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали досуха. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (7:3) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 4,6г (51%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини ($t_{пл}$ 104-106°C).

СС. 4-аміно-6-бром-2-гідроксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол

Суспензію 7,5г (22,9ммоль) 2-ацетоксиметил-6-бром-1-метил-4-нітро-1Н-бензимидазолу в 180мл метанолу гідрували над нікелем Ренея (25°C, 1бар H_2) протягом 2,5год. Каталізатор відфільтровували й фільтрат розділяли між водою й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок кристалізували із суміші етанол/дізопропіловий ефір з одержанням 1,32г (22%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини ($t_{пл}$ 216-218°C).

ТТ. 2,6-дибром-1-метил-4-нітро-1Н-бензимидазол

До розчину 1,0г (3,9ммоль) 6-бром-1-метил-4-нітро-1Н-бензимидазолу в 25мл дихлопентану додавали 5г силікагелю й 0,94г (5,3ммоль) N-бромсукциніміду. Через 2,5год при 85°C суміш охолоджували й відфільтровували. Фільтрат екстрагували насиченим водним гідрокарбонатом натрію, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (1:1) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,745г (57%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини ($t_{пл}$ 235-236°C).

УУ. 6-бром-2-(N,N-диметиламіно)-1-метил-4-

нітро-1Н-бензимидазол

До розчину 3,0г (11,7ммоль) 6-бром-1-метил-4-нітро-1Н-бензимидазолу в 75мл дихлопентану додавали 25г силікагелю й 2,5г (14,1ммоль) N-бромсукциніміду. Через 3год при 85°C суміш охолоджували й відфільтровували. Фільтрат упарювали й залишок розчиняли в 100мл тетрагідрофурану. Повільно додавали розчин 10мл диметиламіну в 20мл тетрагідрофурану й суміш перемішували протягом 4год. Суміш упарювали до 1/4 від об'єму й розділяли між насиченим водним гідрокарбонатом натрію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією з етилацетату приводило до одержання 1,6г (46%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтогарячої твердої речовини ($t_{пл}$ 206-207°C).

ФФ. 4-аміно-6-бром-2-(N,N-диметиламіно)-1-метил-1Н-бензимидазол

До суспензії 1,0г (3,3ммоль) 6-бром-2-(N,N-диметиламіно)-1-метил-4-нітро-1Н-бензимидазолу в 25мл метанолу й 8мл оцтової кислоти додавали 0,85г (15,2ммоль) порошки заліза при 65°C. Через 2год тверді речовини відфільтровували й промивали дихлорметаном. Фільтрат екстрагували водою, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою етилацетату й кристалізація з діетилового ефіру приводили до одержання 0,2г (22%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 137°C).

ХХ. 6-бром-1,2-диметил-4-(2-метилбензиламіно)-1Н-бензимидазол

До розчину 0,9мл (6,4ммоль) 2-метилбензилхлориду в 20мл ацетону додавали 1,1г (6,6ммоль) йодиду натрію й суміш перемішували 1,5год при кімнатній температурі. Тверду речовину відфільтровували й до фільтрату додавали 1,5г (4,4ммоль) 4-аміно-6-бром-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу й 1,3г (9,4ммоль) карбонату калію. Через 3год при кип'ятінні зі зворотним холодильником суміш розділяли між водою й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (30:1) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 1,28г (61%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 128-129°C).

ЦЦ. 6-бром-4-(2,4-диметил-фуран-3-іл-метиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До суспензії 1,95г (4,6ммоль) періодинану Десс-Мартіна в 10мл дихлорметану й 0,5мл піридину по краплях додавали розчин 0,5г (4,0ммоль) (2,4-диметил-фуран-3-іл)-метанолу в 5мл дихлорметану при кімнатній температурі. Через 30хв додавали воду й 1мл насиченого водного сульфату натрію й суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок відфільтровували через силікагель за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий пе-

тролейний ефір (9:1) з одержанням безбарвного масла після упарювання. Сирий продукт розчиняли в 10мл метанолу й 0,5мл оцтової кислоти. Після додавання 0,48г (2ммоль) 4-аміно-6-бром-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу додавали 0,3г (4,8ммоль) ціаноборгідриду натрію трьома порціями протягом 2,5год. Через 2год додавали насичений водний гідрокарбонат натрію й суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою етилацетату й кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,45г (65%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 207-208°C).

ЧЧ. 6-бром-4-(2-гідроксиметил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До розчину 0,8г (5,4ммоль) 7-метил-3Н-ізобензофуран-1-ону в 15мл сухого толуолу повільно додавали 4,3мл (6,5ммоль) гідриду диізобутилалюмінію (1,5М розчин у толуолі) при -78°C. Через 1год реакційну суміш гасили 1мл метанолу й нагрівали до кімнатної температури. Суміш розділяли між насиченим водним тартратом калію натрію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Отримане масло розчиняли в 20мл метанолу й 1мл оцтової кислоти. Після додавання надлишку ціаноборгідриду натрію суміш перемішували протягом 4год при 45°C. Суміш розділяли між водою й дихлорметаном і нейтралізували 6N водним гідроксидом натрію. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою етилацетату й кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,35г (24%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 215-216°C).

ШШ. 6-бром-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-2-гідроксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол

Суспензію 1,25г (4,88ммоль) 4-аміно-6-бром-2-гідроксиметил-1-метил-1Н-бензимидазолу, 0,86г (5,12ммоль) 2-етил-6-метил-бензилхлориду, 1,35г (9,76ммоль) карбонату калію й каталітичної кількості йодиду калію в 15мл ацетонітрилу назвали при 70°C. Через 6год реакційну суміш виливали у воду й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (100:3) і кристалізація з діізопропілового ефіру приводили до одержання 0,54г (29%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 206-208°C).

ЩЩ. 6-бром-2-(ЬЩ-диметиламіно)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1-метил-1Н-бензимидазол

До розчину 0,46г (1,7ммоль) 4-аміно-6-бром-2-(N,N-диметиламіно)-1-метил-1Н-бензимидазолу й 0,3г (2,2ммоль) 2,6-диметил-бензальдегіду в 10мл дихлорметану й 2,5мл оцтової кислоти додавали 0,6г (2,8ммоль) триацетоксиборгідриду натрію. Через 1год при температурі навколишнього сере-

довища додавали насичений водний гідрокарбонат натрію й перемішування продовжували протягом 30хв. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення задишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою етилацетату й кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,46г (70%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 157-158°C).

ЮЮ. 1-бензил оксиметил-6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензимидазол

До суспензії 7,6г (22ммоль) 4-аміно-1-бензилоксиметил-6-бром-2-метил-1Н-бензимидазолу й 3,56г (23,0ммоль) 2,6-диметил-бензилхлориду в 140мл ацетонітрилу додавали 3,5г (32,7ммоль) карбонату натрію й 0,66г (4,4ммоль) йодиду натрію. Через 3,5год кип'ятіння зі зворотним холодильником реакційну суміш розділяли між водою й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (2:3) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 6,8г (64%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 147-148°C).

I. Кінцеві продукти формули 1

1. Метил-4-(2-етил-6-метил-бензилокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилат

До розчину 2,0г (9,1ммоль) метил-4-гідрокси-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату й 1,7г (10,1ммоль) 2-етил-6-метил-бензилхлориду в 56мл N,N-диметилформаміду повільно додавали 0,7г (17,5ммоль) гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі). Через 1год додавали іншу кількість 0,3г (1,8ммоль) 2-етил-6-метил-бензилхлориду й суміш перемішували протягом 4год. Суміш обережно гідролізували насиченим водним хлоридом амонію й розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення задишку кристалізацією із суміші вода/ацетон приводило до одержання 2,7г (84%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 157°C).

2. 4-(2-Етил-6-метил-бензилокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонова кислота

До суспензії 2,6г (7,4ммоль) метил-4-(2-етил-6-метил-бензилокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 75мл діоксану додавали 15мл 2N водного гідроксиду натрію. Через 3год при 80°C реакційну суміш охолоджували й рН доводили до рН=7 додаванням 6N соляної кислоти. Після додавання 50г силікагелю суміш упарювали досуха й залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (4:1) Упарювання розчинника приводило до одержання твердої речовини, яку кристалізували з діетилового ефіру з одержанням 2,67г (кільк.) вказаної в заголовку сполуки (сирий продукт, який містить силікагель), яку без додаткового очищення використали на наступній стадії.

3. Метил-4-(2,6-диметил-бензилокси)-1,2-

диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилат

До розчину 3,6г (16,4ммоль) метил-4-гідрокси-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату й 2,8г (18,1ммоль) 2,6-диметил-бензилхлориду в 100мл N,N-диметилформаміду повільно додавали 1,3г (32,5ммоль) гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) протягом 2год. Після закінчення реакції суміш обережно гідролізували насиченим водним хлоридом амонію й розбавляли 500мл води. Осад збирали, промивали ретельно водою й сушили над пентоксидом фосфору з одержанням 4,04г (73%) вказаної в заголовку сполуки ($t_{\text{пл}}$ 165-169°C).

4. 4-(2,6-Диметил-бензилокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонова кислота

До суспензії 3,5г (10,3ммоль) метил-4-(2,6-диметил-бензилокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 100мл діоксану додавали 20мл 2N водного гідроксиду натрію. Через 2год при 80°C реакційну суміш охолоджували й рН доводили до рН=7 додаванням 6N соляної кислоти. Після додавання 50г силікагелю суміш упарювали досуха й залишок наносили на колонку й елюювали сумішшю дихлорметан:метанол (4:1). Упарювання розчинника приводило до одержання твердої речовини, яку кристалізували із суміші етилацетат/діетиловий ефір з одержанням 2,33г (70%) вказаної в заголовку сполуки ($t_{\text{пл}}$ 285-286°C).

5. 4-бензилокси-6-гідроксиметил-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До суспензії 0,7г (18,4ммоль) літійалюмогідриду в 40мл тетрагідрофурану повільно додавали розчин 3г (9,7ммоль) метил-4-бензилокси-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 10мл тетрагідрофурану. Після закінчення додавання реакційну суміш обережно гідролізували 0,13мл води, 0,25мл 6N водного гідроксиду калію й 0,13мл води. Додавали безводний сульфат магнію й суміш перемішували 1год. Після фільтрації суспензії через целіт фільтрат упарювали й залишок кристалізували з ацетону з одержанням 1,99г (74%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 213-214°C).

6. 4-бензилокси-6-метоксиметил-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До розчину 1,5г (5,3ммоль) 4-бензилокси-6-гідроксиметил-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу в 12мл N,N-диметилформаміду повільно додавали 0,4г (10ммоль) гідрату натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) і суміш нагрівали до 50°C. Через 1год реакційну суміш охолоджували до -10°C і додавали 0,4мл (6,4ммоль) метилїодиду протягом 30хв. Реакційну суміш перемішували 3год і потім обережно гідролізували насиченим водним хлоридом амонію. Суміш розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією з нижчого петролейного ефіру приводило до одержання 1,25г (80%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 113°C).

7. 4-бензилокси-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До розчину 3,0г (9,1ммоль) 4-бензилокси-6-бром-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу в 100мл диметиламіну (3,2М розчин у тетрагідрофурані) додавали 0,3г (1,3ммоль) ацетату паладію(II) і 1,4г (5,3ммоль) трифенілфосфіну. Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 6бар, 120°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, упарювали й залишок розчиняли в дихлорметані. Органічний шар промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення задишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою етилацетату приводило до одержання 2,3г (78%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 159-160°C).

8. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-(2-етил-6-метил-бензилокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До суспензії 0,35г (1,5ммоль) 6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-4-гідрокси-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу й 0,32г (3ммоль) карбонату натрію в 5мл ацетону додавали 0,5г (3ммоль) 2-етил-6-метил-бензилхлориду й суміш перемішували 20год при температурі навколишнього середовища. Суміш розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою етилацетату приводило до одержання 0,38г (68%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 161-162°C).

9. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-(2,6-диметил-бензилокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До суспензії 1,0г (3,08ммоль) етил-4-(2,6-диметил-бензилокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 40мл дихлорметану й 10мл N,N-диметилформаміду додавали 1,7г (5,3ммоль) тетрафторборату O-(1Н-бензотриазол-1-іл)-N,N',N'-тетраметил-уронію (TBTU) і суміш назвали до 40°C. Через 1год додавали 3,7мл (18,5ммоль) диметиламіну (5М розчин у тетрагідрофурані) при температурі навколишнього середовища. Через 30хв реакційну суміш розділяли між 2N водним гідроксидом натрію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан: метанол (13:1) приводило до одержання масла, яке кристалізували із суміші етилацетат/низькокиплячий петролейний ефір з одержанням 1,0г (91%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 180°C).

10. Оксалат 4-(траяс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу

До суспензії 0,5г (2,1ммоль) 6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-4-гідрокси-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу й 1,1г (8,3ммоль) 1,2-епоксіндану в 5,3мл метанолу й 1,3мл води додавали 0,6мл триетиламіну й суміш назвали до 70°C протягом 30хв. Охолоджений розчин розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали,

сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (13:1) приводило до одержання масла, яке розчиняли в ацетоні й обробляли розчином 0,27г (2,1ммоль) дигідрату щавлевої кислоти в ацетоні. Осад збирали й промивали ацетоном з одержанням 0,64г (65%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 144-145°C).

11. Оксалат 4-[1S,2S]-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси]-6-(N,N-етилдиметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу

До суспензії 0,5г (2,1ммоль) 6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-4-гідрокси-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу й 0,75г (5,7ммоль) (1R,2S)-епоксидану в 5мл етанолу й 1,25мл води додавали 0,6мл триетиламіну й суміш нагрівали до 60°C протягом 48год. Охолоджений розчин розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (13:1) приводило до одержання масла, яке розчиняли в ацетоні й обробляли розчином 0,12г (1ммоль) дигідрату щавлевої кислоти в ацетоні. Осад збирали й промивали ацетоном і діетиловим ефіром з одержанням 0,14г (14%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 126-127°C, 92% ee).

12. Оксалат 4-(транс-2,3-дигідро-2-метокси-1-інденілокси)-6-(N,N-етилдиметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу

До розчину 0,57г (1,56ммоль) 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-6-ОСН₃-диметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу в 5мл N,N-диметилформаміду по-вільно додавали 0,15г (2,3ммоль) гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) при 0°C. Через 5хв додавали 0,13мл (2ммоль) метилйодиду й перемішування продовжували протягом 40хв при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш обережно гідролізували 1мл 1N водним аміаком і розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол:діоксан:метанол (6:3:1) приводило до одержання масла, яке розчиняли в ацетоні й обробляли розчином 0,19г (1,6ммоль) дигідрату щавлевої кислоти в ацетоні. Осад збирали й промивали ацетоном і діетиловим ефіром з одержанням 0,51г (70%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 126-127°C).

13. 4-[трнс-2,3-дигідро-2-(метоксиметилкарбонілокси)-1-інденілокси]-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До розчину 0,2мл (1,9ммоль) метоксиоцтової кислоти в 4мл тетрагідрофурану додавали 0,3г (1,9ммоль) N,N'-карбонілдіімідазолу. Через 15хв додавали 0,4г (1,1ммоль) 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-6-(N,N-

диметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу й 0,3мл (2ммоль) 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену й перемішування продовжували протягом 1год. Суміш розділяли між дихлорметаном і насиченим водним хлоридом амонію. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол :діоксан:метанол (6:3,5:0,5) і кристалізація із суміші 2-пропанол/діетиловий ефір/н-гептан приводили до одержання 0,47г (97%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини ($t_{пл}$ 140°C).

14. Оксалат 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-6-метоксиметил-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу

До суспензії 0,8г (3,9ммоль) 4-гідрокси-6-метоксиметил-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу й 1,03г (7,8ммоль) 1,2-епоксидану в 9,5мл метанолу й 2,5мл води додавали 1,08мл триетиламіну й суміш нагрівали при 50°C протягом 4год. Охолоджений розчин розділяли між дихлорметаном і насиченим водним хлоридом амонію. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (20:1) приводило до одержання масла, яке розчиняли в ацетоні й обробляли розчином 0,51г (4ммоль) дигідрату щавлевої кислоти в ацетоні. Осад збирали й промивали ацетоном з одержанням 0,72г (42%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (чистота: 93%).

15. Етил 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилат

До суспензії 5,0г (21,4ммоль) етил 4-гідрокси-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату й 5,65г (42,8 ммоль) 1,2-епоксидану в 48мл етанолу й 12мл води додавали 6мл триетиламіну й суміш нагрівали при 60°C протягом 4год. Охолоджений розчин розділяли між дихлорметаном і насиченим водним хлоридом амонію. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією із суміші етанол/діетиловий ефір приводило до одержання 5,66г (72%) вказаної в заголовку сполуки, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

16. 4-(транс-2,3-Дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонова кислота

До суспензії 5,6г (15,3ммоль) етил 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 50мл діоксану додавали 10мл 2N водного гідроксиду натрію. Через 2,5год при 80°C реакційну суміш охолоджували й рН доводили до рН=6 додаванням 6N соляної кислоти. Після додавання 50г силікагелю суміш упарювали досуха й залишок поміщали на колонку й елюювали сумішшю дихлорметан:метанол (4:1). Упарювання розчинника приводило до одержання твердої речовини, яку кристлізували із суміші етилацетат/н-гептан з одержанням 5,3г (кільк.) вказаної в заголовку сполуки ($t_{пл}$ 306°C).

17. Етил 4-(/ярас-5-хлор-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилат

До суспензії 1,17г (5,0ммоль) етил 4-гідрокси-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату й 2,47г (10ммоль) 2-бром-5-хлор-2,3-дигідро-1Н-інден-1-олу в 20мл етанолу й 5мл води додавали 4,14г (30ммоль) карбонату калію й суміш назвали при 50°C. Через 2год додавали іншу кількість 1г (4ммоль) 2-бром-5-хлор-2,3-дигідро-1Н-інден-1-олу й 2г (14,5ммоль) карбонату калію й перемішування продовжували протягом 5год. Охолоджений розчин розділяли між дихлорметаном і насиченим водним хлоридом амонію. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (100:3) привело до одержання 0,52г (26%) вказаної в заголовку сполуки, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

18. 4-(транс-5-хлор-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонова кислота

До суспензії 0,51г (1,27ммоль) етил 4-(транс-5-хлор-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 13мл діоксану додавали 2,5мл 2N водного гідроксиду натрію. Через 4год при 80°C реакційну суміш охолоджували й рН доводили до рН=6 додаванням 6N соляної кислоти. Після додавання 50г силікагелю суміш упарювали досуха й залишок поміщали на колонку й елюювали сумішшю дихлорметан:метанол (4:1). Упарювання розчинника приводило до одержання твердої речовини, яку кристалізували з н-гептану з одержанням 0,63г вказаної в заголовку сполуки (що містить силікагель), яку використали без додаткового очищення на наступній стадії.

19. Оксалат 4-(транс-5-хлор-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу

До суспензії 0,63г (1,27ммоль, що містить силікагель) 4-(транс-5-хлор-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 14мл дихлорметану й 7мл N,N-диметилформаміду додавали 0,6г (1,9ммоль) тетрафторборат О-(1Н-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметил-уронію (TBTU) і суміш нагрівали до 40°C. Через 30хв додавали 1,5мл (7,5ммоль) диметиламіну (5М розчин у тетрагідрофурані) при температурі навколишнього середовища. Через 30хв реакційну суміш розділяли між 2N водним гідроксидом натрію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (13:1). Фракції продукту упарювали й залишок розчиняли в ацетоні й обробляли розчином 0,27г (2,1ммоль) дигідрату щавлевої кислоти в ацетоні. Після охолодження осад збирали й промивали ацетоном з одержанням 0,42г вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$

158-159°C).

20. Етил 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-4,7-диметил-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилат

До суспензії 1,17г (5,0ммоль) етил 4-гідрокси-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату й 2,41г (10ммоль) 2-бром-2,3-дигідро-4,7-диметил-1Н-інден-1-олу в 20мл етанолу й 5мл води додавали 4,14г (30ммоль) карбонату калію й суміш нагрівали до 50°C. Через 1год додавали іншу кількість 2,41г (10ммоль) 2-бром-2,3-дигідро-4,7-диметил-1Н-інден-1-олу й 1,4г (10ммоль) карбонату калію й перемішування продовжували протягом 1год. Охолоджений розчин розділяли між дихлорметаном і насиченим водним хлоридом амонію. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (100:3) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,85г (43%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 184°C).

21. 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-4,7-диметил-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонова кислота

До суспензії 0,8г (2ммоль) етил 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-4,7-диметил-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 20мл діоксану додавали 4мл 2N водного гідроксиду натрію. Через 4год при 80°C реакційну суміш охолоджували й рН доводили до рН=6 додаванням 10% соляної кислоти. Після додавання 50г силікагелю суміш упарювали досуха й залишок поміщали на колонку й елюювали сумішшю дихлорметан:метанол (4:1). Упарювання розчинника приводило до одержання 0,8г вказаної в заголовку сполуки (що містить силікагель) у вигляді твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

22. 4-(/яранс-2,3-дигідро-2-гідрокси-4,7-диметил-1-інденілокси)-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До суспензії 0,7г (1,8ммоль, що містить силікагель) 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-4,7-диметил-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 20мл дихлорметану й 10мл N,N-диметилформаміду додавали 0,8г (2,5ммоль) тетрафторборату О-(1Н-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметил-уронію (TBTU) і суміш назвали до 40°C. Через 30хв додавали 2мл (10ммоль) диметиламіну (5М розчин у тетрагідрофурані) при температурі навколишнього середовища. Через 20хв реакційну суміш розділяли між 2N водним гідроксидом натрію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (13:1). Кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводило до одержання 0,72г вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 134°C).

23. Оксалат 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-6-[(1-

піролідино)карбоніл]-1Н-бензимидазолу

До суспензії 1,0г (2,96ммоль) 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 20мл дихлорметану й 10мл 1-метил-2-піролідину додавали 1,45г (4,5ммоль) тетрафторборату О-(1Н-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметил-уронію (TBTU) і суміш нагрівали до 40°C. Через 15хв додавали 0,49мл (6ммоль) піролідину при температурі навколишнього середовища. Через 2год реакційну суміш розділяли між насиченим водним хлоридом амонію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (13:1). Отримане масло розчиняли в ацетоні й обробляли розчином 0,38г (3ммоль) дигідрату щавлевої кислоти в ацетоні. Осад збирали й промивали ацетоном і діетиловим ефіром з одержанням 1,06г (74%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 124°C).

24. Оксалат 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-6-[N-(2-метоксіетил)-N-метил-амінокарбоніл]-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу

До суспензії 1,0г (2,96ммоль) 4-(транс-2,3-Дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 20мл дихлорметану й 10мл 1-метил-2-піролідину додавали 1,45г (4,5ммоль) тетрафторборату О-(1Н-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметил-уронію (TBTU) і суміш назвали до 40°C. Через 15хв додавали 0,54г (6ммоль) N-(2-метоксіетил)-N-метил-аміну при температурі навколишнього середовища. Через 1год реакційну суміш розділяли між насиченим водним хлоридом амонію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок очищав колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (13:1). Фракції продукту упарювали й залишок розчиняли в ацетоні й обробляли розчином 0,19г (1,5ммоль) дигідрату щавлевої кислоти в ацетоні. Осад збирали й промивали ацетоном і діетиловим ефіром з одержанням 0,55г (38%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 141°C).

25. Оксалат 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-6-[(1-піперидино)карбоніл]-1Н-бензимидазолу

До суспензії 1,3г (3,84ммоль) 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 25мл дихлорметану й 10мл N,N-диметилформаміду додавали 1,85г (5,76ммоль) тетрафторборату О-(1Н-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметил-уронію (TBTU) і суміш нагрівали до 40°C. Через 15хв додавали 0,64мл (7,7ммоль) піперидину при температурі навколишнього середовища. Через 1год реакційну суміш розділяли між насиченим водним хлоридом амонію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (13:1).

Отримане масло розчиняли в ацетоні й обробляли розчином 0,25г (2ммоль) дигідрату щавлевої кислоти в ацетоні. Осад збирали й промивали ацетоном і діетиловим ефіром з одержанням 0,95г (50%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 115-116°C).

26. 6-(Циклопропіламінокарбоніл)-4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До суспензії 1,0г (2,96ммоль) 4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 20мл дихлорметану й 10мл N,N-диметилформаміду додавали 1,45г (4,5ммоль) тетрафторборату О-(1Н-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметил-уронію (TBTU) і суміш нагрівали до 40°C. Через 1год додавали 0,45мл (6,5ммоль) циклопропіламіну при температурі навколишнього середовища. Через 1год реакційну суміш розділяли між 2N водним гідроксидом натрію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок очищали кристалізацією із суміші етилацетат/метанол/н-гептан з одержанням 0,78г (70%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 148-149°C).

27. Етил 4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилат

1,0г (2,7ммоль) 6-бром-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу розчиняли в 15мл етанолу й 2,5мл триетиламіну й переносили в автоклав. Після додавання 0,1г (0,45ммоль) ацетату паладію(II) і 0,33г (1,25ммоль) трифенілфосфіну реакційну суміш карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 5бар, 100°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували й упарювали з одержанням жовтого гарячого масла, яке розчиняли в етилацетаті й екстрагували водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією із суміші етилацетат/низькокиплячий петролейний ефір приводило до одержання 0,8г (81%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 171-173°C).

28. Етил 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилат

8,8г (24,6ммоль) 6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу розчиняли в 130мл етанолу й 21,3мл триетиламіну й переносили в автоклав. Після додавання 0,8г (3,6ммоль) ацетату паладію(II) і 3,2г (12,2ммоль) трифенілфосфіну реакційну суміш карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 10бар, 100°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували й упарювали з одержанням жовтого гарячого масла, яке розчиняли в дихлорметані й екстрагували водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (1:1) і кристалізація з етилацетату приводило до одержання 6,18г (72%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої

речовини ($t_{пл}$ 190°C).

29. Етил 4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилат

3,4г (8,45ммоль) 6-бром-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазолу розчиняли в 80мл етанолу й 10мл триетиламіну й переносили в автоклав. Після додавання 0,28г (1,3ммоль) ацетату паладію(II) і 1,1г (4,2ммоль) трифенілфосфіну реакційну суміш карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 6бар, 100°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 250мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (3:7) і кристалізація з діізопропілового ефіру приводили до одержання 2,2 г (66%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 106-107°C).

30. Етил 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилат

2,5г (6,43ммоль) 6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазолу розчиняли в 60мл етанолу й 7мл триетиламіну й переносили в автоклав. Після додавання 0,22г (0,96ммоль) ацетату паладію(II) і 0,84г (3,2ммоль) трифенілфосфіну реакційну суміш карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 6бар, 110°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 250мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (1:1) і кристалізація з діізопропілового ефіру приводили до одержання 1,84г (81%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини ($t_{пл}$ 134-135°C).

31. 4-(2-Етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонова кислота

До суспензії 5,0г (13,7ммоль) етил 4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 80мл діоксану додавали 50мл 2N водного гідроксиду натрію. Через 2год при 100°C реакційну суміш охолоджували, виливали в 50мл насиченого водного хлориду амонію й рН доводили до рН=6 додаванням 6N соляної кислоти. Тонкий осад збирали, промивали водою й перекристалізували з етанолу з одержанням 3,7г (81%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 312-314°C).

32. 4-(2,6-Диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонова кислота

До суспензії 5,0г (14,2ммоль) етил 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 50мл діоксану додавали 20мл 2N водного гідроксиду натрію. Через 16год при 100°C реакційну суміш охолоджували й рН доводили до рН=7 додаванням 6N соляної кислоти. Після додавання 50г силікагелю суміш упарювали досуха й залишок наносили на колонку й елюювали сумішшю дихлорметан:метанол (13:1). Упарювання розчинника приводило до одержання твердої речовини, яку кристалізували з ацетону з одержанням 4,15г (90%) вказаної в заголовку сполуки ($t_{пл}$ 315-318°C).

33. 4-(2-Етил-6-метил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонова кислота

До суспензії 1,6г (4,04ммоль) етил 4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 30мл діоксану додавали 16мл 2N водного гідроксиду натрію. Через 2год при 100°C реакційну суміш охолоджували, виливали в 30мл води й рН доводили до рН=6 додаванням 6N соляної кислоти. Осад збирали, промивали водою й етанолом і сушили над пентоксидом фосфору з одержанням 1,06г (71%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 275-278°C).

34. 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонова кислота

До суспензії 1,3г (3,4ммоль) етил 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 25мл діоксану додавали 13мл 2N водного гідроксиду натрію. Через 3год при 100°C реакційну суміш охолоджували, виливали в 75мл води й рН доводили до рН=6 додаванням 6N соляної кислоти. Осад збирали, промивали водою, етанолом і діізопропіловим ефіром з одержанням 0,96г (80%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 269-272°C).

35. 4-(2-Етил-6-метил-бензиламіно)-6-(2-гідроксietил-амінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

Суспензію 1,0г (2,74ммоль) етил 4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 10мл 2-аміноетанолу нагрівали при 110°C протягом 30год. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли насиченим водним хлоридом амонію й екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією із суміші етилацетат:діетиловий ефір приводило до одержання 0,72г (69%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 200-201°C).

36. 4-(2,6-Диметил-бензиламіно)-6-(2-гідроксietил-амінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

Суспензію 1,0г (2,85ммоль) етил 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 15мл 2-аміноетанолу назвали при 100°C протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою й екстрагували сумішшю дихлорметан/метанол. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією із суміші етилацетат/метанол й активоване вугілля приводило до одержання 0,64г (61%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 259-260°C).

37. 4-(2,6-Диметил-бензиламіно)-6-(2-гідроксietил-амінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

Суспензію 1,0г (2,85ммоль) етил 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 15мл 2-аміноетанолу назвали при 100°C протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою й екстрагували сумішшю дихлорметан/метанол. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією із суміші етилацетат/метанол й активоване вугілля приводило до одержання 0,64г (61%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 259-260°C).

260°C).

37. 4-(2,6-Диметил-бензиламіно)-6-(2-гідроксietил-амінокарбоніл)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол

Суспензію 0,4г (1,04ммоль) етил 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 4мл 2-аміноетанолу назвали при 140°C протягом 3год. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 15мл води й 10мл насиченого водного хлориду амонію й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол:діоксан:метанол (6:3,6:0,4) і кристалізація з діізопропілового ефіру приводили до одержання 0,38г (93%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 186-187°C).

38. 4-(2-Етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксамід

До суспензії 1,0г (2,96ммоль) 4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 10мл тетрагідрофурану й 5мл N,N-диметилформаміду додавали 0,54г (3,26ммоль) N,N'-карбонілдіімідазолу. Через 1год додавали 10мл насиченого метанольного аміаку й перемішування продовжували протягом 1год. Додавали 25мл насиченого водного хлориду амонію й 50мл води й суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол:діоксан:метанол (6:3,8:0,2) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,8г (80%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 240-241°C).

39. 4-(2,6-Диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксамід

До перемішуваної суспензії 1,2г (3,7ммоль) 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 10мл тетрагідрофурану й 5мл N,N-диметилформаміду додавали 0,7г (4,3ммоль) N,N'-карбонілдіімідазолу. Через 1год через колбу барботували аміак протягом 1год. Суміш потім розділяли між дихлорметаном й 2N водним гідроксидом натрію. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією з етилацетату приводило до одержання 0,4г (34%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 272°C).

40. 4-(2-Етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-6-(піролідинокарбоніл)-1Н-бензимидазол

До суспензії 1,0г (2,96ммоль) 4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 10мл тетрагідрофурану й 3мл N,N-диметилформаміду додавали 0,54г (3,26ммоль) N,N'-карбонілдіімідазолу. Через 2год додавали 0,63г (3,26ммоль) піролідину й перемішування продовжували. Через 1год додавали 20мл насиченого водного хлориду амонію й 50мл води й суміш ек-

трагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол:діоксан:метанол (6:3,9:0,1) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,91г (79%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 126°C).

41. 4-(2-Етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-6-(морфолінокарбоніл)-1Н-бензимидазол

До суспензії 1,5г (4,44ммоль) 4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 20мл тетрагідрофурану й 5мл N,N-диметилформаміду додавали 1,48г (8,88ммоль) N,N'-карбонілдіімідазолу й суміш нагрівали до 60°C. Через 1год додавали 1,94г (22,2ммоль) морфоліну й реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1год. Суміш потім виливали в 100мл води й 20мл насиченого водного гідрокарбонату натрію й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол:діоксан:метанол (6:3,9:0,1) і кристалізація із суміші діізопропіловий ефір/н-гептан приводили до одержання 1,6г (89%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 229-231°C).

42. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол

До суспензії 0,9г (2,44ммоль) 4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 10мл тетрагідрофурану й 3мл N,N-диметилформаміду додавали 0,8г (4,9ммоль) N,N'-карбонілдіімідазолу. Через 1год додавали 5мл (5ммоль) диметиламіну (5M розчин у тетрагідрофурані) і перемішування продовжували протягом 4год. Суміш виливали в 60мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол:діоксан:метанол (6:3,9:0,1) і кристалізація з діізопропілового ефіру приводили до одержання 0,88г (91%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 154°C).

43. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол

До суспензії 0,5г (1,4ммоль) 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метоксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 8мл тетрагідрофурану й 3мл N,N-диметилформаміду додавали 0,46г (2,8ммоль) N,N'-карбонілдіімідазолу й суміш нагрівали при 60°C протягом 5хв. Через 1год при температурі навколишнього середовища додавали 3мл (15ммоль) диметиламіну (5M розчин у тетрагідрофурані) і перемішування продовжували протягом 1год. Суміш виливали в 40мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, сушили над безводним сульфатом

магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол:діоксан:метанол (6:3,8:0,2) і кристалізація з діізопропілового ефіру приводили до одержання 0,49г (92%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 156-157°C).

44. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензімідазол

До розчину 9,5г (25,5ммоль) 6-бром-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензімідазолу в 225мл диметиламіну (3,2М розчин у тетрагідрофурані) додавали 0,85г (2,55ммоль) ацетату паладію(II) і 4г (15,3ммоль) трифенілфосфіну. Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 6бар, 120°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 400мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (100:3) і кристалізація з киплячого етилацетату приводили до одержання 5,8г (76%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 152-153°C).

45. Гідрохлорид 6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1-метил-1Н-бензімідазолу

До розчину 2,0г (5,6ммоль) 6-бром-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1-метил-1Н-бензімідазолу в 30мл диметиламіну (5М розчин у тетрагідрофурані) додавали 0,2г (0,9ммоль) ацетату паладію(II) і 0,7г (2,7ммоль) трифенілфосфіну. Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 6бар, 110°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією робили на силікагелі спочатку за допомогою суміші дихлорметан:метанол (13:1), потім за допомогою етилацетату. Фракції продукту упарювали й обробляли насиченою соляною кислотою в діетиловому ефірі з одержанням 0,3г (14%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 183-184°C).

46. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензімідазол

До розчину 0,86г (2,4ммоль) 6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензімідазолу в 30мл диметиламіну (5М розчин у тетрагідрофурані) додавали 80мг (0,36ммоль) ацетату паладію(II) і 250мг (0,96ммоль) трифенілфосфіну. Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 5,5бар, 110°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, упарювали й розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші

дихлорметан:метанол (20:1) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,4г (48%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 142-143°C).

47. 6-(1-Азетидинокарбоніл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензімідазол

До суспензії 1,1г (3,4ммоль) 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензімідазол-6-карбонової кислоти в 20мл дихлорметану й 5мл N,N-диметилформаміду додавали 1,2г (3,74ммоль) тетрафторборату O-(1Н-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметил-уронію (TBTU) і суміш назвали до 40°C. Через 1год додавали розчин 0,36г (3,74ммоль) гідрохлориду азетидину в 1,14г (11,2ммоль) триетиламіну. Через 45хв реакційну суміш виливали в 120мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок очищав колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол:діоксан:метанол (6:3,6:0,4). Кристалізація з діізопропілового ефіру приводила до одержання 0,46г (37%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 193-195°C).

48. Оксалат 1-безилоксиметил-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензімідазолу

До розчину 6,5г (13,6ммоль) 1-безилоксиметил-6-бром-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензімідазолу в 44мл диметиламіну (5М розчин у тетрагідрофурані) додавали 0,3г (1,36ммоль) ацетату паладію(II) і 2,1г (8,1ммоль) трифенілфосфіну. Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 6бар, 100°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 200мл води й екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (1:1) приводило до одержання 3,1г жовтого масла, яке розчиняло в 20мл ацетонітрилу й обробляли розчином 0,8г (6,4ммоль) дигідрату шавлевої кислоти в 5мл ацетонітрилу. Осад збирали й промивали діетиловим ефіром з одержанням 1,34г (18%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 168-169°C).

49. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-(7-етил-6-метил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензімідазол

0,7г (1,25ммоль) оксалату 1-безилоксиметил-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензімідазолу розділяли між дихлорметаном і насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Органічний шар відокремлювали й упарювали. Залишок розчиняли в 15мл метанолу й гідрували за допомогою 0,3г 10% Pd/C (70°C, 1бар H₂) протягом 2год. Каталізатор відфільтровували й фільтрат упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі спочатку за допомогою суміші дихлорметан:метанол (13:1), потім за допомогою суміші етилацетат:триетиламін (9:1). Кристалізація з дії-

зопропілового ефіру приводила до одержання 0,1г (23%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 228-230°C).

50. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-(2-метоксикарбоніламіно-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол

До суспензії 0,38г (1,63ммоль) 4-аміно-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензimidазолу й 0,37г (1,71ммоль) 2-метоксикарбоніламіно-6-метил-бензилхлориду в 20мл ацетону додавали 0,35г (3,26ммоль) карбонату натрію й 25мг (0,16ммоль) йодиду натрію. Через 3год перемішування при температурі навколишнього середовища реакційну суміш виливали в 80мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол:діоксан:метанол (6:3:0,2) і кристалізація з дізопропілового ефіру приводили до одержання 0,37г (55%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 193-195°C).

51. 4-(транс-2,3-Дигідро-2-гідрокси-1-інденіламіно)-6-N,N-диметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол

До суспензії 0,6г (2,6ммоль) 4-аміно-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензimidазолу й 1г (7,7ммоль) 1,2-епоксидану в 10мл діоксану й 2мл води додавали одну краплю триетиламіну й реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 6год. Після охолодження суміш виливали в 100мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол:діоксан:метанол (6:3:1) і кристалізація з дізопропілового ефіру приводили до одержання 0,72г (77%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 219-221°C).

52. Етил 4-бензилокси-1,2-диметил-1Н-бензimidазол-6-карбоксилат

До розчшу 15,0г (45,3ммоль) 4-бензилокси-6-бром-1,2-диметил-1Н-бензimidазолу в 200мл етанолу й 50мл триетиламіну додавали 1,53г (6,8ммоль) ацетату паладію(II) і 5,35г (20,4ммоль) трифенілфосфіну. Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 10бар, 100°C) протягом 18год. Реакційну суміш охолоджували, упарювали й залишок розчиняли в дихлорметані. Органічний шар екстрагували водою, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією із суміші етилацетат/н-гептан й активованим вугіллям приводило до одержання 12,3г (84%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 152°C).

53. Метил-4-бензилокси-1,2-диметил-1Н-бензimidазол-6-карбоксилат

До розчшу 27,0г (81ммоль) 4-бензилокси-6-бром-1,2-диметил-1Н-бензimidазолу в 340мл метанолу й 90мл триетиламіну додавали 2,7г (12ммоль) ацетату паладію(II) і 9,6г (3 ммоль) трифенілфосфіну. Суміш переносили в автоклав і

карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 10бар, 100°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували й упарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані, екстрагували водою, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок розчиняли в гарячому етилацетаті й обробляли активованим вугіллям. Після фільтрації фільтрат упарювали з одержанням темно-коричневої твердої речовини, яку очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (30:1) з одержанням 15,6г (62%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді сірої твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 166°C).

54. 6-(1-Азиридинілкарбоніл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол

До суспензії 1,0г (3,1ммоль) 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол-6-карбонової кислоти в 20мл тетрагідрофурану й 10мл N,N-диметилформаміду додавали 0,9г (5,6ммоль) N,N'-карбонілдіimidазолу. Через 2год при 60°C розчин охолоджували до 30°C і додавали 1,5мл (29ммоль) азиридину трьома порціями протягом 1,5год. Додавали 50мл води й суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою етилацетату й кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,92г (86%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 201-202°C).

55. 4-(2,6-Диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-6-(N-метиламінокарбоніл)-1Н-бензimidазол

До суспензії 1,0г (3,1ммоль) 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол-6-карбонової кислоти в 20мл тетрагідрофурану й 10мл N,N-диметилформаміду додавали 0,9г (5,6ммоль) N,N'-карбонілдіimidазолу. Через 1,5год при 60°C розчин охолоджували до 40°C і додавали 3,05мл (6,1ммоль) метиламіну (2М розчин у тетрагідрофурани). Через 30хв додавали насичений водний хлорид амонію й суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією з етилацетату приводило до одержання 1,0г (96%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 252-253°C).

56. 4-(2,6-Диметил-бензиламіно)-6-(N-2-гідроксietил-N-метиламінокарбоніл)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол

До суспензії 1,0г (3,1ммоль) 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол-6-карбонової кислоти в 45мл дихлорметану й 10мл N,N-диметилформаміду додавали 1,9г (5,9ммоль) тетрафторборату O-(1Н-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметил-уронію (TBTU) і суміш назвали до 40°C. Через 1год додавали 0,6мл (8,0ммоль) 2-(метиламіно)етанолу при температурі навколишнього середовища. Через 4год реакційну суміш розділяли між 6N водним гідроксидом натрію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші

дихлорметан:метанол (13:1). Кристалізація із суміші ацетон/діетиловий ефір приводило до одержання 0,77г (65%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 177-178°C).

57. Гідразид 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти

До суспензії 1,0г (3,1ммоль) 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 20мл тетрагідрофурану й 10мл N,N-диметилформаміду додавали 0,9г (5,6ммоль) N,N'-карбонілдіімідазолу. Через 1,5год при 60°C розчин охолоджували до 40°C і додавали 0,3мл (9,4ммоль) гідразину. Через 1год осад збирали й перекристалізували з 2-пропанолу з одержанням 0,88г (85%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 277-278°C).

58. 4-(2,6-Диметил-бензиламіно)-6-гідроксиметил-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До перемішуваної суспензії 0,8г (21ммоль) алюмогідриду літію в 40мл сухого тетрагідрофурану повільно додавали розчин 4,0г (11,4ммоль) етил 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 20мл сухого тетрагідрофурану при 0°C під атмосферою азоту. Через 2год додавали додаткову кількість 0,4г (10,5ммоль) алюмогідриду літію й перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш обережно гідролізували 0,3мл води, 0,6мл 6N водного гідроксиду калію й 0,3мл води. Додавали безводний сульфат магнію, суспензію відфільтровували через целіт і промивали киплячою дихлорметаном. Після додавання 50г силікагелю суміш упарювали досуха й залишок наносили на колонку й елюювали сумішшю дихлорметан:метанол (20:1). Упарювання розчинника приводило до одержання твердої речовини, яку кристалізували із суміші етилацетат/н-гептан з одержанням 1,4г (40%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 245-246°C).

59. 2-циклопропіл-4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонова кислота

До суспензії 1,5г (5,8ммоль) етил 2-циклопропіл-4-гідрокси-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату й 1,5г (11,5ммоль) 1,2-епоксидану в 18мл етанолу й 5мл води додавали 1,6мл триетиламіну й суміш назвали до 50°C протягом 4год. Охолоджений розчин розділяли між дихлорметаном і насиченим водним хлоридом амонію. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (13:1) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,8г твердої речовини, яку суспендували в 20мл діоксану й 4мл 2N водного гідроксиду натрію. Через 3год при 80°C реакційну суміш охолоджували й pH доводили до pH=6 додаванням 6N соляної кислоти. Після додавання 50г силікагелю суміш упарювали досуха й залишок наносили на колонку й елюювали сумішшю дихлорметан:метанол (10:1). Упарювання розчинника

приводило до одержання твердої речовини, яку кристалізували із суміші етилацетат/діетиловий ефір з одержанням 0,68г (32%) вказаної в заголовку сполуки ($t_{пл}$ 132-134°C).

60. 2-циклопропіл-4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-1-метил-1Н-бензимидазол

До суспензії 0,67г (1,8ммоль) 2-циклопропіл-4-(транс-2,3-дигідро-2-гідрокси-1-інденілокси)-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 30мл дихлорметану й 7мл N,N-диметилформаміду додавали 1,0г (3,1ммоль) тетрафторборату O-(1Н-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметил-уронію (TBTU) і суміш назвали до 40°C. Через 1год додавали 2,3мл (11,4ммоль) диметиламіну (5М розчин у тетрагідрофурані) при температурі навколишнього середовища. Через 30хв реакційну суміш розділяли між 2N водним гідроксидом натрію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (13:1) з одержанням 0,63г (87%) безбарвної піни.

61. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-1,2-диметил-4-(2-метил-бензиламіно)-1Н-бензимидазол

До розчину 1,2г (3,5ммоль) 6-бром-1,2-диметил-4-(2-метил-бензиламіно)-1Н-бензимидазолу в 55мл диметиламіну (5М розчин у тетрагідрофурані) додавали 0,24г (0,3ммоль) хлориди біс(трифенілфосфін) паладію(II). Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 5бар, 100°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували й відфільтровували. Фільтрат розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол:діоксан:метанол (6:3,9:0,1) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,37г (31%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 158-159°C).

62. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-(2,4-диметил-фуран-3-іл-метиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазол

До розчину 0,4г (1,15ммоль) 6-бром-4-(2,4-диметил-фуран-3-іл-метиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензимидазолу в 20мл диметиламіну (2М розчин у тетрагідрофурані) додавали 40мг (0,17ммоль) ацетату паладію(II) і 0,12г (0,46ммоль) трифенілфосфіну. Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 6бар, 120°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували й відфільтровували. Фільтрат розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (20:1) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,1г (26%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$

163-164°C).

63. Диметиламід 7-(2,6-диметил-бензиламіно)-2,3-диметил-3Н-бензимидазол-5-сульфонової кислоти

Суспензію 0,5г (1,86ммоль) диметиламиду 7-аміно-2,3-диметил-3Н-бензимидазол-5-сульфонової кислоти й 0,3г (1,96ммоль) 2,6-диметил-бензилхлориду перемішували при кімнатній температурі й додавали 0,08г (2,05ммоль) гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі). Реакційну суміш нагрівали до 45°C і додавали додаткову кількість 0,3г (1,96ммоль) 2,6-диметил-бензилхлориду й 0,13г (3,25ммоль) гідриду натрію двома порціями протягом 1,5год. Суміш перемішували протягом 16год при 40°C, охолоджували й розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (75:25) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,35г (49%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 237-238°C).

64. Етил 1-бензилоксиметил-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилат

До розчину 6,5г (14,2ммоль) 1-бензилоксиметил-6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензимидазолу в 125мл етанолу й 25мл триетиламіну додавали 1,0г (1,36ммоль) хлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II). Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 6бар, 100°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували й відфільтровували. Фільтрат розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (100:1) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 5,3г (82%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 155-156°C).

65. 1-бензилоксиметил-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонова кислота

До суспензії 5,0г (10,9ммоль) етил 1-бензилоксиметил-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 30мл діоксану додавали 15мл 2N водного гідроксиду натрію. Через 2год при 90°C реакційну суміш охолоджували й рН доводили до рН=7 додаванням 6N соляної кислоти. Після додавання 50г силікагелю суміш упарювали досуха й залишок наносили на колонку й елюювали сумішшю дихлорметан:метанол (13:1). Упарювання розчинника приводило до одержання твердої речовини, яку кристалізували з діетилового ефіру з одержанням 4,36г вказаної в заголовку сполуки, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

66. 1-бензилоксиметил-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-4-(2,6-диметил-

бензиламіно)-2-метил-1Н-бензимидазол

До суспензії 3,0г (7ммоль, сирий продукт) 1-бензилоксиметил-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 30мл тетрагідрофурану й 15мл N,N-диметилформаміду додавали 1,97г (12,2ммоль) N,N'-карбонілдіімідазолу. Через 2год при 60°C розчин охолоджували до 40°C і додавали 5,0мл (25ммоль) диметиламіну (5М розчин у тетрагідрофурані). Через 30хв додавали насичений водний хлорид амонію й суміш естрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (75:25) приводило до одержання 2,68г (84%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної піни ($t_{пл}$ 55-56°C).

67. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензимидазол

Суспензію 2,4г (7,1ммоль) 1-бензилоксиметил-6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензимидазолу, 4,5г (71ммоль) формату амонію й 0,5г паладію на вугіллі (10%) в 50мл етанолу нагрівали до кипіння. Через 2год суміш відфільтровували через целіт й упарювали. Залишок розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристтзацією із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 1,4г (59%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 203°C).

68. 1-бензилоксиметил-6-(N-метиламінокарбоніл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензимидазол

До суспензії 1,3г (3ммоль, сирий продукт) 1-бензилоксиметил-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 20мл тетрагідрофурану й 10мл N,N-диметилформаміду додавали 0,8г (4,9ммоль) N,N'-карбонілдіімідазолу. Через 2,5год при 60°C розчин охолоджували до 40°C і додавали 5,0мл (10ммоль) метиламіну (2М розчин у тетрагідрофурані). Через 1год додавали насичений водний хлорид амонію й суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,91г (71%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 215-216°C).

69. 4-(2,6-Диметил-бензиламіно)-6-(N-метиламінокарбоніл)-2-метил-1Н-бензимидазол

Суспензію 0,85г (1,92ммоль) 1-бензилоксиметил-6-(N-метиламінокарбоніл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-метил-1Н-бензимидазолу, 2,5г (40ммоль) формату амонію й 0,26г паладію на вугіллі (10%) в 45мл етанолу назвали до кипіння. Через 1,5год суміш відфільтровували через целіт й упарювали. Залишок розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристтзацією із

суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,47г (76%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 298°C).

70. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-(2-гідроксиметил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол

До розчину 0,45г (1,2ммоль) 6-бром-4-(2-гідроксиметил-6-метил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазолу в 5мл диметиламіну й 15мл тетрагідрофурану додавали 0,125г (0,18ммоль) хлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II). Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 6бар, 120°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували й відфільтровували. Фільтрат розділяли між дихлорметаном і насиченим водним хлоридом амонію. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (20:1) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,07г (15%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 197-198°C).

71. 6-ціано-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол

Суспензію 6,0г (16,8ммоль) 6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазолу, 2,1г (17,9ммоль) ціаніду цинку й 1,94г (1,68ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію в 50мл дегазованого N,N-диметилформаміду назвали до 100°C. Через 40хв реакційну суміш охолоджували, виливали в 300мл насиченого водного хлориду амонію й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (100:1) і кристалізація з етилацетату приводило до одержання 4,56г вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини, яку використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

72. 6-(4,5-дигідро-1Н-imідазол-2-іл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол

Суспензію 0,5г (1,64ммоль) 6-ціано-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазолу й каталітичної кількості пентасульфиду фосфору в 5мл етилендіаміну назвали до 120°C. Через 1год реакційну суміш охолоджували й розділяли між водою й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією з діетилового ефіру приводили до одержання 0,54г (90%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини ($t_{пл}$ 273-274°C).

73. 6-(4,5-дигідро-1-метил-1Н-imідазол-2-іл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол

Суспензію 0,25г (0,82ммоль) 6-ціано-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазолу й каталітичної кількості пентасульфиду фосфору в 2,5мл N-метил-етилендіаміну

нагрівали до 120°C. Через 1год реакційну суміш охолоджували й розділяли між водою й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (4:1) і кристалізація з діетилового ефіру приводили до одержання 0,11г (37%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 118-119°C).

74. 6-(4,5-дигідро-оксазол-2-іл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол

Суспензію 0,5г (1,64ммоль) 6-ціано-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазолу й 0,54г (3,9ммоль) хлориду цинку в 5мл етаноламіну назвали до 140°C. Через 3,5год реакційну суміш охолоджували й розділяли між насиченим водним хлоридом амонію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою етилацетату й кристалізація із суміші етилацетат/діетиловий ефір приводили до одержання 0,25г (42%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 235°C).

75. 4-(2,6-Диметил-бензиламіно)-N-гідрокси-1,2-диметил-1Н-бензimidазол-6-карбоксамідин

Суспензію 0,5г (1,64ммоль) 6-ціано-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазолу, 0,67г (9,6ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну й 1,04г (9,8ммоль) карбонату натрію в 10мл N,N-диметилформаміду нагрівали до 110°C. Через 7год реакційну суміш охолоджували й розділяли між насиченим водним хлоридом амонію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (13:1) і кристалізація з ацетону приводили до одержання 0,39г (71%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 230°C).

76. 6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1-гідрокси-2-метил-1Н-бензimidазол

До суспензії 4,0г (16,5ммоль) 4-аміно-6-бром-1-гідрокси-2-метил-1Н-бензimidазолу й 2,5г (18,6ммоль) 2,6-диметил-бензальдегіду в 80мл метанолу додавали 3,1г (49,3ммоль) ціаноборгідриду натрію невеликими порціями й рН підтримували при рН=3 постійним додаванням метанольної соляної кислоти. Через 3год реакційну суміш гідролізували насиченим водним гідрокарбонатом натрію й розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією з ацетону приводило до одержання 2,4г (40%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{пл}$ 277°C).

77. 6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1-метокси-2-метил-1Н-бензimidазол

До суспензії 0,36г (1,0ммоль) 6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1-гідрокси-2-метил-1Н-бензimidазолу й 0,3г (2,2ммоль) карбонату калію в

3мл ацетони додавали 0,7мл (1,12ммоль) метил-йодиду (1,6М в ацетон). Через 4год реакційну суміш розділяли між дихлорметаном і насиченим водним хлоридом амонію. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією із суміші діетиловий ефір/н-гептан приводили до одержання 0,2г (53%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 171-172°C).

78. Етил 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилат

До розчину 1,5г (4,0ммоль) 6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1-метокси-2-метил-1Н-бензимидазолу в 60мл етанолу й 3,3мл триетиламіну додавали 0,35г (0,5ммоль) хлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II). Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 6бар, 120°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували й відфільтровували через целіт. Фільтрат упарювали й розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (1:1) приводило до одержання 0,44г (29%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 165-166°C).

79. 4-(2,6-Диметил-бензиламіно)-1-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонова кислота

До суспензії 0,43г (1,17ммоль) етил 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбоксилату в 10мл діоксану додавали 2мл 2N водного гідроксиду натрію. Через 8год при 80°C і перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища реакційну суміш охолоджували й рН доводили до рН=7 додаванням 2N соляної кислоти. Після додавання 25г силікагелю суміш упарювали досуха й залишок наносили на колонку й елюювали сумішшю дихлорметан:метанол (13:1). Упарювання розчинника приводило до одержання твердої речовини, яку кристалізували з ацетону з одержанням 0,3г (75%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 248-249°C).

80. 6-(N,N-диметиламінокарбоніл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол

До суспензії 0,28г (0,8ммоль) 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1-метокси-2-метил-1Н-бензимидазол-6-карбонової кислоти в 15мл дихлорметану й 3,5мл N,N-диметилформаміду додавали 0,5г (1,6ммоль) тетрафторборату О-(1Н-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметил-уронію (TBTU). Через 1год при 40°C додавали 2,4мл (4,8ммоль) диметиламіну (2М у тетрагідрофурані) при температурі навколишнього середовища. Через 30хв реакційну суміш розділяли між 2N водним гідроксидом натрію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок очищали кристалізацією з діетилового ефіру з одержанням 0,24г (80%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 128-129°C).

81. 2-ацетоксиметил-6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1-метил-1Н-бензимидазол

Суспензію 1,0г (3,35ммоль) 2-ацетоксиметил-4-аміно-6-бром-1-метил-1Н-бензимидазолу, 0,54г (3,5ммоль) 2,6-диметил-бензилхлориду, 0,93г (6,7ммоль) карбонату калію й каталітичної кількості йодиду калію в 15мл ацетонітрилу назвали до 70°C. Через 4год додавали іншу кількість 0,27г (1,75ммоль) 2,6-диметилбензилхлориду й перемішування продовжували протягом 2год. Реакційну суміш виливали в 50мл води й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші етилацетат:низькокиплячий петролейний ефір (7:3) і кристалізація із суміші етилацетат/н-гептан приводили до одержання 0,58г (42%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 188-190°C).

82. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-2-гідроксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол

До розчину 2,0г (4,8ммоль) 2-ацетоксиметил-6-бром-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1-метил-1Н-бензимидазолу в 30мл диметиламіну (2М розчин у тетрагідрофурані) додавали 0,67г (0,95ммоль) хлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II). Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 6бар, 120°C) протягом 25год. Реакційну суміш охолоджували й відфільтровували. Фільтрат розділяли між насиченим водним хлоридом амонію й дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Залишок розчиняли в 20мл метанолу й додавали 0,1г карбонату цезію. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 30хв, охолоджувми й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (13:1) і кристалізація з етилацетату приводили до одержання 0,5г (26%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 171-172°C).

83. 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-2-гідроксиметил-1-метил-1Н-бензимидазол

До розчину 0,5г (1,28ммоль) 6-бром-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-2-гідроксиметил-1-метил-1Н-бензимидазолу в 10мл диметиламіну (2М розчин у тетрагідрофурані) і 20мл тетрагідрофурану додавали 0,03г (0,128ммоль) ацетату паладію(II) і 0,2г (0,77ммоль) трифенілфосфіну. Суміш переносили в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 6бар, 120°C) протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували, виливали у воду й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар висушували над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою етилацетату й кристалізація із суміші етилацетат/діізопропіловий ефір приводили до одержання 0,28г (58%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 138-141°C).

84. 4-(2,6-Диметил-бензиламіно)-6-(5-етил-

[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол

0,1г (0,3ммоль) гідразиду 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол-6-карбонової кислоти суспендували в 5мл триетилпропionato. Через 1год при 140°C реакційну суміш охолоджували й розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку кристалізацією з н-гептану приводило до одержання 0,08г (71%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 246-247°C).

85. 4-(2,6-Диметил-бензиламіно)-6-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол

0,5г (1,48ммоль) гідразиду 4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1,2-диметил-1Н-бензimidазол-6-карбонової кислоти суспендували в 7мл триетилпропionato. Через 2год при 140°C реакційну суміш охолоджували й розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші дихлорметан:метанол (20:1) і кристалізація з діетилового ефіру приводили до одержання 0,2г (37%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 256-257°C).

86. Етил 4-бензилокси-2-циклопропіл-1-метил-1Н-бензimidазол-6-карбоксилат

До розчину 2,9г (8,1ммоль) 4-бензилокси-6-бром-2-циклопропіл-1-метил-1Н-бензimidазолу в 100мл етанолу й 7мл триетиламіну додавали 0,6г (0,86ммоль) хлориду біс(трифенілфосфін)паладію(II). Суміш перенесли в автоклав і карбонілювали (тиск монооксиду вуглецю 10бар, 100°C) протягом 18год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували й упарювали. Залишок розчиняли в дихлорметані й екстрагували водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом магнію й упарювали. Очищення залишку колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою суміші толуол: діоксан (10:1) і кристалізація із суміші етилацетат/низькокиплячий петролейний ефір приводило до одержання 2,33г (83%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини ($t_{\text{пл}}$ 120°C).

Наступні сполуки можуть бути отримані аналогічно до стадій реакції, які описані вище в прикладах:

а) 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-2-(N,N-диметиламіно)-4-(2,6-диметил-бензиламіно)-1-метил-1Н-бензimidазол

б) 6-(N,N-Диметиламінокарбоніл)-2-(N,N-диметиламіно)-4-(2-етил-6-метил-бензиламіно)-1-метил-1Н-бензimidазол

Комерційна застосовність

Сполуки формул 1 й 2 й їх солі мають цінні фармакологічні властивості, які роблять їх комерційно застосовними. Зокрема, вони проявляють помітне інгібування секреції шлункової кислоти й відмінну шлункову й кишкову захисну дію в теплокровних тварин, зокрема, у людей. У цьому зв'язку

сполуки за винаходом відрізняються високою селективністю дії, вигідною тривалістю дії, особливо хорошою ентеральною активністю, відсутністю значних побічних ефектів і широкою галуззю терапевтичного застосування.

"Шлункову й кишкову захисну дію" у цьому зв'язку розуміють як запобігання й лікування шлунково-кишкових захворювань, зокрема, шлунково-кишкових запальних захворювань й пошкоджень (таких як, наприклад, виразка шлунка, виразка дванадцятипалої кишки, гастрит, підвищена кислотність або зв'язана з ліками функціональна диспепсія), які можуть бути викликані, наприклад, мікроорганізмами (наприклад, *Helicobacter pylori*), бактеріальними токсинами, лікарськими засобами (наприклад, деякими протизапальними засобами й антиревматичними засобами), хімічними речовинами (наприклад, етанолом), шлунковою кислотою або стресовими ситуаціями.

За своїми відмінними властивостями сполуки за винаходом несподівано багато в чому перевершують сполуки, відомі з попереднього рівня техніки, у різних моделях, у яких визначаються проти-виразкові й антисекреторні властивості. Завдяки цим властивостям сполуки формул 1 й 2 й їх фармакологічно прийнятні солі особливо корисні для застосування для людини й у ветеринарії, де вони використовуються, зокрема, для лікування й/або профілактики захворювань шлунка й/або кишечника.

Іншим об'єктом винаходу є сполуки за винаходом для застосування для лікування й/або профілактики вказаних вище захворювань.

Даний винахід також включає застосування сполук за винаходом для виробництва лікарських засобів, які застосовуються для лікування й/або профілактики вказаних вище захворювань.

Даний винахід також включає застосування сполук за винаходом для лікування й/або профілактики вказаних вище захворювань.

Іншим об'єктом даного винаходу є лікарські засоби, які включають одну або декілька сполук формули 1 й/або їх фармакологічно прийнятні солі.

Лікарські засоби одержують відомим способом й аналогічно до способів, відомих фахівцеві в даній галузі техніки. Як лікарські засоби фармакологічно активні сполуки за винаходом (= активні сполуки) або застосовуються окремо, або переважно в комбінації з підходящими фармацевтичними добавками або ексципієнтами у формі таблеток, покритих таблеток, капсул, свічок, пластирів (наприклад, TTS), емульсій, суспензій або розчинів, при чому вміст активної сполуки переважно становить від 0,1 до 95% і можливе одержання форми для фармацевтичного введення, безпосередньо придатної для активної сполуки, й/або форми з бажаним початком й/або тривалістю дії (наприклад, форма тривалого вивільнення або ентеральна форма) за допомогою відповідного вибору добавок й ексципієнтів.

Добавки й ексципієнти, які застосовують для необхідних фармацевтичних сполук, відомі фахівцеві в даній галузі техніки. Крім розчинників, гелеутворюючих агентів, основ для свічок, добавок до

таблеток й інших ексципієнтів активної сполуки, можливо використовувати, наприклад, антиоксиданти, диспергуючі агенти, емульсифікатори, піногасники, коректуючі віддушки, консерванти, солюбілізатори, барвники або, зокрема, промотери всмоктування й комплексоутворюючі агенти (наприклад, циклодекстрини).

Активні сполуки можуть вводитися перорально, парентерально або через шкіру.

Взагалі, було показано, що переважно при лікуванні людини активна сполука(и) у випадку перорального введення вводять у денній дозі приблизно від 0,01 приблизно до 20, переважно від 0,05 до 5, зокрема від 0,1 до 1,5мг/кг ваги тіла, якщо необхідно у вигляді декількох, переважно від 1 до 4, індивідуальних доз для досягнення бажаного результату. При парентеральному лікуванні близькі або (зокрема, у випадку внутрішньовенного введення активних сполук), як правило, більш низькі дози можуть використовуватися. Встановлення оптимальної дози й способу введення активних сполук, необхідних у кожному разі, може легко здійснюватися фахівцем у даній галузі техніки на основі їх знань.

Якщо сполуки за винаходом й/або їх солі використовуються для лікування вказаних вище захворювань, фармацевтичні сполуки можуть також містити один або декілька фармакологічно активних складових інших груп лікарських засобів, наприклад: транквілізатори (наприклад, із групи бензодіазепінів, наприклад, діазепам), спазмолітики (наприклад, біетаміверин або камілофін), антихолінергічні агенти (наприклад, оксифенциклімін або фенкарбамід), місцеві анестетики, (наприклад, тетракаїн або прокаїн), і, якщо можливо, також ферменти, вітаміни або амінокислоти.

Особливо корисними в цьому зв'язку є, зокрема, комбінації сполук за винаходом з фармацевтичними засобами, які інгібують кислотну секрецію, такими як, наприклад, H_2 блокатори (наприклад циметидин, ранітидин), інгібітори H^+/K^+ АТФази (наприклад, омепразол, пантопразол), або також з так називаними периферійними антихолінергічними агентами (наприклад, пірензепіном, телензепіном) і зі шлунковими антагоністами з метою підвищення принципальної дії на додаток або супер-аддитивного ефекту й/або усунення або зменшення побічних ефектів, або також комбінації з антибактеріально активними речовинами (такими як, наприклад, цефалоспорины, тетрацикліни, пеніциліни, макроліди, нітроїмідазоли або альтернативно солі вісмуту) для контролю *Helicobacter pylori*. Підходящими протибактеріальними додатковими компонентами, які можуть бути згадані, є, наприклад, мезлоцилін, ампіцилін, амоксицилін, цефалотин, цефокситин, цефотаксим, іміпенем, гентаміцин, амікацин, еритроміцин, ципрофлоксацин, метронідазол, кларитроміцин, азитроміцин й їх комбінації (наприклад, кларитроміцин + метронідазол).

Завдяки їх відмінній шлунковій і кишковій захисній дії, сполуки формули 1 корисні у вигляді окремої або фіксованої комбінації з тими лікарськими засобами (наприклад, деякими протизапальними засобами й протиревматичними засобами,

такими як NSAID), які, як відомо, мають деяку противиразкову активність.

Фармакологія

Відмінна шлункова захисна дія й інгібуюча дія на секрецію шлункової кислоти сполук за винаходом може бути показана в дослідженнях із тваринними експериментальними моделями. Сполуки за винаходом, досліджені у вказаних далі моделях, наведені з номерами, які відповідають номерам цих сполук у прикладах.

Тестування інгібуючої дії на секрецію в промитому шлунку щура

У наступній таблиці А показана дія сполук за винаходом на стимульовану пентагастрином кислотну секрецію промитого шлунка щура після введення у дванадцятипалу кишку *in vivo*.

Таблиця А

Біологічні дані

№	Доза (мкмоль/кг) у дванадцятипалу кишку	Інгібування кислотної секреції (%)
8	1	>50
10	1	>50
11	1	>50
13	1	>50
19	1	>50
35	1	>50
38	1	>50
40	1	>50
41	1	>50
42	1	>50
43	1	>50
44	1	>50
45	1	>50
46	1	>50
49	1	>50
55	1	>50

Методика

Черевну порожнину анестезованих щурів (CD щури, самки, 200-250г; 1,5г/кг внутрішньом'язово уретану) розкривали після трахеотомії середнім верхнім черевним надрізом і ПВХ-катетер фіксували трансорально в стравохід й інший через пілорус шлунка так, щоб кінці трубок знаходилися в шлунковому просвіті. Катетер, що веде з пілоруса шлунка, направляли зовні в праву стінку шлунка за допомогою бічного надрізу.

Після повного промивання (близько 50-100мл), теплий (37°C) фізіологічний розчин NaCl постійно пропускали через шлунок (0,5мл/хв, рН 6,8-6,9; Braun-Unita I). рН (рН-метр 632, скляний електрод EA 147; $\phi=5$ мм, Metrohm) і, при титруванні свіжо-приготовленим 0,01N розчином NaOH до рН 7 (Dosimat 665 Metrohm), у кожному випадку визначали в потоці секретовану HCl, збираючи з інтервалом 15 хвилин.

Шлункову секрецію стимулювали безперервним вливанням 1мкг/кг (=1,65мл/год) внутрішньовенно пентагастрину (ліва стегнова вена) близько 30хв послі закінчення операції (тобто після визначення 2 попередніх фракцій). Тесто-

вані речовини вводили у дванадцятипалу кишку в об'ємі рідини 2,5мл/кг за 60хв до початку безперервного вливання пентагастріну.

Температуру тіла тварин підтримували постій-

ною при 37,8-38°C інфрачервоним випромінюванням і тепловими подушками (автоматичний, покроковий контроль за допомогою ректального температурного датчика).