



УКРАЇНА

(19) UA (11) 70951 (13) C2

(51) 7 C07D235/14,A61K31/415

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

## (54) БЕНЗІМІДАЗОЛИ ТА ЛІКУВАЛЬНИЙ ЗАСІБ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) 2001020813

(22) 01.07.1999

(24) 15.11.2004

(86) PCT/EP99/04531, 01.07.1999

(31) 198 29 964.8

(32) 04.07.1998

(33) DE

(31) 198 57 202.6

(32) 11.12.1998

(33) DE

(31) 199 12 690.9

(32) 20.03.1999

(33) DE

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Ріс Уве, DE, Кауффманн Іріс, DE, Хауель  
Норберт, DE, Пріпке Хеннінг, DE, Нар Херберт,  
DE, Штассен Жан Марі, DE, Вінен Вольфганг, DE(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ &  
КО. КГ, DE

(56) WO 98 37075 A 27.08.1998

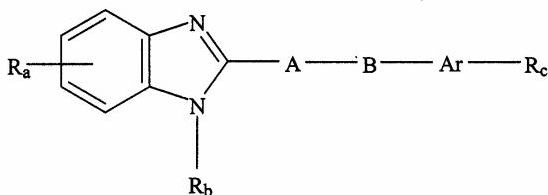
WO 98 01428 A 15.01.1998

WO 97 21437 A 19.06.1997

WO 94 08962 A 28.04.1994

US 4 634 783 A 06.01.1987

(57) 1. Бензімідазоли загальної формули I



в якій

$Ar$  означає необов'язково заміщену атомом фтору, хлору або броду, трифторметильною,  $C_1$ - $C_3$ залкільною або  $C_1$ - $C_3$ залкоксигрупою феніленову або нафтиленову групу,

або означає необов'язково заміщену у вуглецевому скелеті  $C_1$ - $C_3$ залкільною групою тієніленову, тіазоліленову, піридиніленову, піримідиніленову, піразиніленову або піридазиніленову групу,

$A$  означає  $C_1$ - $C_3$ залкіленову групу,

$B$  означає атом кисню або сірки, метиленову, карбонільну, сульфінільну або сульфонільну групу, необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ залкільною групою іміногрупу, в якій алкільний фрагмент може бути одно або двозаміщений карбоксигрупою,

$R_a$  означає  $R_1$ - $CO$ - $C_3$ - $C_5$ циклоалкільну групу, де  $R_1$  являє собою

-  $C_1$ - $C_3$ залкокси-, аміно-,  $C_1$ - $C_4$ алкіламіно- або ді( $C_1$ - $C_4$ алкіл)аміногрупу, в яких відповідно алкільний фрагмент може бути заміщений карбоксигрупою,

- 4-7-членну циклоалкіленіміно- або циклоалкеніленіміногрупу, які можуть бути заміщені однією або двома  $C_1$ - $C_3$ залкільними групами, при цьому один алкільний замісник одночасно може бути заміщений гідрокси-,  $C_1$ - $C_3$ залкокси-, карбокси-,

карбокси-  $C_1$ - $C_3$ залкокси-, карбокси-  $C_1$ - $C_3$ залкіламіно-,  $N$ -( $C_1$ - $C_3$ алкіл)- $N$ -(карбоксі- $C_1$ - $C_3$ алкіл)аміно-, карбоксі- $C_1$ - $C_3$ залкіламінокарбонільною,  $N$ -( $C_1$ - $C_3$ алкіл)- $N$ -(карбоксі- $C_1$ - $C_3$ алкіл)амінокарбонільною, карбоксі- $C_1$ - $C_3$ залкіламінокарбоніламіно-, 1-( $C_1$ - $C_3$ алкіл)-3-(карбоксі- $C_1$ - $C_3$ алкіл)амінокарбоніламіно-, 3-( $C_1$ - $C_3$ алкіл)-3-(карбоксі- $C_1$ -

$C_3$ алкіл)амінокарбоніламіно- або 1,3-ді( $C_1$ - $C_3$ алкіл)-3-(карбоксі- $C_1$ - $C_3$ алкіл)амінокарбоніламіногрупою,

- заміщену гідроксигрупою 4-7-членну циклоалкіленіміногрупу,

необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ залкільною групою 5-7-членну циклоалкіленіміногрупу, з якою через два суміжних атоми вуглецю сконденсоване фенільне кільце,

- морфолінову, піперазинову,  $N$ -( $C_1$ - $C_3$ алкіл)піперазинову, піролінову, 3,4-

дегідропіперидинову або пірол-1-ільну групу,

або означає  $R_2$ - $CX$ - $C_3$ - $C_5$ циклоалкільну групу, де  $R_2$  являє собою необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ залкільною групою фенільну, нафтильну або моноциклічну 5- або 6-членну гетероарильну групу,

при цьому 6-членна гетероарильна група містить один, два або три атоми азоту, а 5-членна гетероарильна група містить необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ залкільною групою іміногрупу, один атом кисню або сірки або необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ залкільною групою іміногрупу і один атом кисню або сірки або один або два атоми азоту і згаданий вище алкільний замісник може бути заміщений карбокси-, карбоксі- $C_1$ - $C_3$ залкокси-, карбоксі- $C_1$ - $C_3$ залкіламіно- або  $N$ -( $C_1$ - $C_3$ алкіл)карбоксі- $C_1$ - $C_3$ залкіламіногрупою, і

$X$  являє собою атом кисню,  $C_1$ - $C_3$ залкіліміно-,  $C_1$ - $C_3$ залкоксіміно-,  $C_1$ - $C_3$ залкілгідразининову, ді( $C_1$ - $C_3$ алкіл)гідразининову,  $C_2$ - $C_4$ алканолгідразининову,  $N$ -

(13) C2

(11) 70951

(19) UA

(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алканойлідразинову або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіліденову групу, кожна з яких відповідно в алкільному або алканойльному фрагменті або в алкільному та алканойльному фрагментах може бути заміщена карбоксигрупою, або означає заміщену імідазольною або імідазоліновою групою

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільну або C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкільну групу, де імідазольне кільце може бути заміщене фенільною або карбоксигрупою і

однією або двома C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільними групами або однією, двома або трьома C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільними групами, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними та один з вище названих алкільних замісників одночасно може бути заміщений карбоксигрупою або в положенні 2 або 3 аміно-, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алканойламіно-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламіно-, N-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алканойл)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламіно- або ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)аміногрупою, а імідазолінове кільце може бути заміщене C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною групою, при цьому алкільний замісник може бути заміщений карбоксигрупою або в положенні 2 або 3 аміно-, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алканойламіно-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламіно-, N-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алканойл)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламіно- або ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)аміногрупою, і

додатково з вищевказаними імідазольним і імідазоліновим кільцями через два суміжних атоми вуглецю може бути сконденсоване фенільне або піридинове кільце,

або означає імідазолідин-2,4-діон-5-ільну групу, яка може бути заміщена однією або двома C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільними групами, при цьому одночасно один алкільний замісник може бути заміщений карбоксигрупою,

або означає C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільну групу, заміщену - C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-Y<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною, HOOC-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-Y<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною, тетразоліл-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-Y<sub>2</sub>-, R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>- або R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною групою і необов'язково заміщеною C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною групою ізохсазолідінілкарбонільною групою, піролінокарбонільною, 3,4-дегідропіперидинокарбонільною, піроліл-1-ілкарбонільною, карбокси-, амінокарбонільною, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламінокарбонільною, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)амінокарбонільною або 4-7-членною циклоалкіленімінокарбонільною групою, при цьому у вищеназваних групах циклоалкіленіміновий фрагмент заміщений однією або двома C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільними групами й одночасно в кожній із зазначених вище C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламінокарбонільних, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)амінокарбонільних або циклоалкіленімінокарбонільних груп один алкільний фрагмент або алкільний замісник може бути відповідно заміщений карбоксигрупою, а інші атоми водню C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільної групи можуть бути повністю або частково замінені на атоми фтору, де

R<sub>3</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену карбоксигрупою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільну групу, а R<sub>4</sub> являє собою атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-Y<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-Y<sub>2</sub>-, карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-Y<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-Y<sub>2</sub>-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-Y<sub>2</sub>- або карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл-Y<sub>2</sub>-групу або

R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> разом з розташованим між ними атомом азоту являють собою необов'язково заміщену карбокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною або карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною групою 4-7-членну циклоалкіленіміногрупу, при цьому

Y<sub>1</sub> являє собою вуглець-вуглецевий зв'язок, атом кисню, сульфенільну, сульфінільну, сульфонільну, -NH-, -NH-CO- або -NH-CO-NH-групу, а

Y<sub>2</sub> являє собою вуглець-азотний зв'язок або карбонільну, сульфонільну, іміно- або -NH-CO-групу, причому карбонільна група в складі -NH-CO-групи з'єднана з атомом азоту R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>-групи, а кожна з зазначених при розшифровці значень залишків Y<sub>1</sub> і Y<sub>2</sub> іміногруп додатково може бути заміщена відповідно C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною або карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною групою,

або означає заміщену R<sub>5</sub>NR<sub>6</sub>-групою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільну або C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкільну групу, де R<sub>5</sub> являє собою атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільну, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкільну, фенілкарбонільну, фенілсульфонільну або піридинільну групу, а

R<sub>6</sub> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільну, карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільну або карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкілкарбонільну групу,

або означає C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільну групу, заміщену C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алканойльною

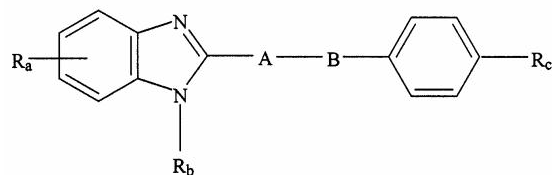
або C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалканойльною групою, і заміщену атомом хлору, броду або йоду C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільну групу,

R<sub>b</sub> означає атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільну групу і

R<sub>c</sub> означає ціаногрупу або необов'язково заміщену однією або двома C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільними групами амідінову групу,

їх таутомери, їх стереоізмери, їхні суміші, їхні пролікарські залишки, їхні похідні, що містять замість карбоксигрупи групу, негативно заряджену у фізіологічних умовах, та їх солі.

2. Бензімідазоли за п. 1, які **відрізняються** тим, що представлені загальною формулою Ia



в якій

A означає C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіленову групу,

B означає атом кисню або сірки, метиленову, карбонільну, сульфінільну або сульфонільну групу, необов'язково заміщену C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною групою іміногрупу, в якій алкільний фрагмент може бути одно- або двозаміщений карбоксигрупою,

R<sub>a</sub> означає R<sub>1</sub>-CO-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкільну групу, де

R<sub>1</sub> являє собою

- C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси-, аміно-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіламіно- або ді(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл)аміногрупу, в яких відповідно алкільний фрагмент може бути заміщений карбоксигрупою,

- 4-7-членну циклоалкіленіміно- або циклоалкіленіміногрупу, які можуть бути заміщені однією або двома C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільними групами, при цьому один алкільний замісник одночасно може бути заміщений гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси-, карбокси-, карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси-, карбокси- C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламіно-, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-N-(карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)аміно-, карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламінокарбонільною, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-N-(карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл) амінокарбонільною, карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіламінокарбоніламіно-, 1-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-3-(карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)амінокарбоніламіно-, 3-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)-3-(карбокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкіл)амінокарбоніламіно- або 1,3-

ді(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-3-(карбоксі-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл) амінокарбоніламіногрупою,

- заміщену гідроксигрупою 4-7-членну циклоалкіленіміногрупою,

необов'язково заміщену С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою 5-7-членну циклоалкіленіміногрупою, з якою через два суміжних атоми вуглецю сконденсоване фенільне кільце,

- морфолінову, піперазинову, N-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)піперазинову, піролінову, 3,4-

дегідропіперидинову або пірол-1-ільну групу,

або означає R<sub>2</sub>-CX-C<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>циклоалкільну групу, де

R<sub>2</sub> являє собою необов'язково заміщену С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою фенільну, нафтильну або моноциклічну 5- або 6-членну гетероарильну групу, при цьому 6-членна гетероарильна група містить один, два або три атоми азоту, а 5-членна гетероарильна група містить необов'язково заміщену С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою іміногрупу, один атом кисню або сірки або необов'язково заміщену С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою іміногрупу та один атом кисню або сірки або один чи два атоми азоту і згаданий вище алкільний замісник може бути заміщений карбоксі-, карбоксі-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси-, карбоксі-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно- або N-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)карбоксі-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіногрупою, і

X являє собою атом кисню, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіліміно-, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкоксіміно-, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкілгідразинову, ді(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)гідразинову, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканолгідразинову, N-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканолгідразинову або С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіліденову групу, кожна з яких відповідно в алкільному або алканолільному фрагменті або в алкільному та алканолільному фрагментах може бути заміщена карбоксигрупою,

або означає заміщену імідазольною або імідазолонною групою С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну або С<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>циклоалкільну групу, де

імідазольне кільце може бути заміщене фенільною або карбоксигрупою та однією або двома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами або однією, двома або трьома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними й один з вищеназваних алкільних замісників одночасно може бути заміщений карбоксигрупою або в положенні 2 або 3 аміно-, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алканоліламіно-, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно-, N-(С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканоліл)-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно- або ді(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)аміногрупою, а імідазолонне кільце може бути заміщене С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою, при цьому алкільний замісник може бути заміщений карбоксигрупою або в положенні 2 або 3 аміно-, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканоліламіно-, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно-, N-(С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканоліл)-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно- або ді(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)аміногрупою, та

додаково з вищевказаними імідазольним і імідазолонним кільцями через два суміжних атоми вуглецю може бути сконденсоване фенільне або піридинове кільце,

або означає імідазолідин-2,4-діон-5-ільну групу, яка може бути заміщена однією або двома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами, при цьому одночасно один алкільний замісник може бути заміщений карбоксигрупою,

або означає С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкільну групу, заміщену - С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>1</sub>-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною, НООС-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>1</sub>-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною, тетразоліл-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>2</sub>-, R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>- або R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою і

- необов'язково заміщеною С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою ізоксазолідин-1-ілкарбонільною групою, піролінокарбонільною,

3,4-дегідропіперидинокарбонільною, піроліл-1-ілкарбонільною, карбоксі-, амінокарбонільною, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламінокарбонільною,

ді(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбонільною або 4-7-членною циклоалкіленімінокарбонільною групою, при цьому у вищеназваних групах циклоалкіленіміновий фрагмент заміщений однією або двома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами й одночасно в кожній із зазначених вище С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламінокарбонільних, ді(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбонільних або циклоалкіленімінокарбонільних груп один алкільний фрагмент або алкільний замісник може бути відповідно заміщений карбоксигрупою, а інші атоми водню С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкільної групи можуть бути повністю або частково замінені на атоми фтору, де

R<sub>3</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену карбоксигрупою С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну групу, а

R<sub>4</sub> являє собою атом водню, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>1</sub>-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>2</sub>-, карбоксі- С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>1</sub>-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>2</sub>-, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>2</sub>- або карбоксі-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>2</sub>-групу або

R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> разом з розташованим між ними атомом азоту являють собою необов'язково заміщену карбоксі-, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною або карбоксі-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою 4-7-членну циклоалкіленіміногрупу, при цьому

У<sub>1</sub> являє собою вуглець-вуглецевий зв'язок, атом кисню, сульфенільну, сульфінільну, сульфонільну, -NH-, -NH-CO- або -NH-CO-NH-групу, а

У<sub>2</sub> являє собою вуглець-азотний зв'язок або карбонільну, сульфонільну, іміно- або -NH-CO-групу, причому карбонільна група в складі -NH-CO-групи з'єднана з атомом азоту R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>-групи, а кожна з зазначених при розшифровці значень залишків У<sub>1</sub> і У<sub>2</sub> іміногруп додатково може бути заміщена відповідно С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною або карбоксі-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою,

або означає заміщену R<sub>5</sub>NR<sub>6</sub>-групою С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну або С<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>циклоалкільну групу, де

R<sub>5</sub> являє собою атом водню, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну, С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкільну, фенілкарбонільну, фенілсульфонільну або піридинільну групу, а

R<sub>6</sub> являє собою С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну, карбоксі-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну або карбоксі-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкілкарбонільну групу,

або означає С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну групу, заміщену С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканолільною

або С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалканолільною групою, і заміщену атомом хлору, броду або йоду С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну групу,

R<sub>6</sub> означає атом водню або С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну групу,

R<sub>6</sub> означає ціаногрупу або амідиннову групу, яка може бути заміщена гідроксигрупою, однією або двома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами, однією або двома С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкоксикарбонільними групами, при цьому зазначені вище при розшифровці значень залишків карбоксі-, аміно- та іміногрупи можуть бути заміщені, крім того, групою, що відщеплюється *in vivo*, їхні тауомери, їхні стереоізомери та їхні солі.

3. Бензімідазоли за п. 2, які **відрізняються** тим, що представлені загальною формулою Ia, в якій А означає С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіленову групу,

В означає атом кисню, метиленову, іміно- або N-(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)іміногрупу, в якій алкільний фрагмент може бути заміщений карбоксигрупою, R<sub>a</sub> означає заміщену в положенні 1 R<sub>1</sub>-CO-групою C<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>циклоалкільну групу, де

R<sub>1</sub> являє собою

- C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси-, аміно-, C<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіламіно- або ді(C<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл)аміногрупу, у кожній з яких відповідно алкільний фрагмент може бути заміщений карбокси-групою,

- 4-7-членну циклоалкіленіміногрупу, яка може бути заміщена гідроксигрупою або однією або двома C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами, при цьому один алкільний замісник одночасно може бути заміщений гідрокси-, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси-, карбокси-, карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси-, карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно-, N-(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-N-(карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)аміно-, карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкіламінокарбонільною, N-(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-N-(карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбонільною, карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламінокарбоніламіно-, 1-(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-3-(карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбоніламіно-, 3-(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-3-(карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбоніламіно- або 1,3-ді(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-3-(карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбоніламіногрупою,

- необов'язково заміщену C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою 5-7-членну циклоалкіленіміногрупу, з якою через два суміжних атоми вуглецю сконденсоване фенільне кільце,

- морфолінову, піперазинову, N-(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)піперазинову, піролінову, 3,4-дегідропіперидинову або пірол-1-ільну групу, або означає заміщену в положенні 1 R<sub>2</sub>-СХ-групою C<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>циклоалкільну групу, де

R<sub>2</sub> являє собою необов'язково заміщену C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою фенільну, нафтильну або моноциклічну 5- або 6-членну гетероарильну групу, при цьому 6-членна гетероарильна група містить один, два або три атоми азоту, а 5-членна гетероарильна група містить необов'язково заміщену C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою іміногрупу, один атом кисню або сірки або необов'язково заміщену C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою іміногрупу й один атом кисню або сірки або один чи два атоми азоту і згаданий вище алкільний замісник може бути заміщений карбокси-, карбокси- C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси-, карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно- або N-(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіногрупою, і

X являє собою атом кисню, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіліміно-, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкоксііміно- або C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіліденову групу, які відповідно в алкільному або алкоксифрагменті можуть бути заміщені карбоксигрупою, або означає заміщену в положенні 1 імідазольною або імідазолонною групою C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну групу, де

імідазольне кільце може бути заміщене фенільною або карбоксигрупою і однією або двома C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами або однією, двома або трьома C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними й один з вищезазначених алкільних замісників одночасно може бути заміщений карбоксигрупою або в положенні 2 або 3 аміно-, C<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканойламіно-, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно-, N-(C<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканойл)-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно- або ді(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)аміногрупою, а

імідазолонне кільце може бути заміщене C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою, при цьому алкільний замісник може бути заміщений карбоксигрупою або в положенні 2 або 3 аміно-, C<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканойламіно-, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно-, N-(C<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканойл)-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно- або ді(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)аміногрупою, і додатково з вищезазначеними імідазольним і імідазолонним кільцями через два суміжних атоми вуглецю може бути сконденсоване фенільне або піридинове кільце,

або означає імідазолідин-2,4-діон-5-ільну групу, яка може бути заміщена однією або двома C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами, при цьому одночасно один алкільний замісник може бути заміщений карбоксигрупою, або означає C<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкільну групу, заміщену в положенні 1

- R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>- або R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою і

- піролінокарбонільною, 2,3-дегідропіперидинокарбонільною, імідазол-1-ілкарбонільною, карбокси-, амінокарбонільною, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламінокарбонільною, ді(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбонільною, ізоксазолідин-1-ілкарбонільною або 4-7-членною циклоалкіленімінокарбонільною групою, при цьому у вищезазначених групах циклоалкіленіміновий фрагмент заміщений однією або двома C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами й одночасно в кожній із зазначених вище C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламінокарбонільних, ді(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбонільних або циклоалкіленімінокарбонільних груп один алкільний фрагмент або алкільний замісник може бути відповідно заміщений карбоксигрупою, а решта атомів водню C<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкільної групи можуть бути повністю або частково замінені на атоми фтору, де

R<sub>3</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену карбоксигрупою C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою, а

R<sub>4</sub> являє собою атом водню, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-Y<sub>2</sub>- або карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-Y<sub>2</sub>-групу, або

R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> разом з розташованим між ними атомом азоту являють собою необов'язково заміщену в положенні 1 карбокси-, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною або карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою 4-7-членну циклоалкіленіміногрупу, при цьому

Y<sub>2</sub> являє собою вуглець-азотний зв'язок або карбонільну, іміно- або -NH-CO-групу, причому карбонільна група в складі -NH-CO-групи з'єднана з атомом азоту R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>-групи, а зазначена при розшифровці значень залишку Y<sub>2</sub>

іміногрупа додатково може бути заміщена C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною або карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою, або означає заміщену в положенні 1 R<sub>5</sub>NR<sub>6</sub>-групою C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною або C<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>циклоалкільною групою, де R<sub>5</sub> являє собою атом водню, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною, C<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалкільною, фенілкарбонільною, фенілсульфонільною або піридинільною групою, а

R<sub>6</sub> являє собою C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною, карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною або карбоксі-C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкілкарбонільною групою,

або означає C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групу, заміщену C<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканойльною або C<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>-циклоалканойльною групою, і заміщену атомом хлору, броду або йоду C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою,

R<sub>b</sub> означає C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою і

R<sub>c</sub> означає необов'язково заміщену 2,2,2-трихлоретоксикарбонільною, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкоксикарбонільною, ацетоксиметил оксикар-

бонільною, бензилоксикарбонільною або бензоїльною групою амідиновою групу,

при цьому бензоїльний фрагмент може бути одно- або двозаміщеним атомами фтору, хлору, бромово або йоду,  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкільними або  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкоксигрупами, і замісники можуть бути ідентичними або різними, їхні  $C_1$ -С<sub>3</sub>алканолові ефіри, їхні таутомери, їхні стереоізомери та їхні солі.

4. Бензімідазоли за п. 2, які **відрізняються** тим, що представлені загальною формулою Ia, в якій А означає метиленову групу,

В означає атом кисню або іміногрупу,

R<sub>a</sub> означає заміщену в положенні 1 R<sub>1</sub>-CO-групою циклопропілну групу, де

R<sub>1</sub> являє собою необов'язково заміщену метильною або етильною групою піролідиновою або піперидиновою групу, у кожній з яких відповідно метильний або етильний фрагмент може бути заміщений карбокси-, карбокси- $C_1$ -С<sub>3</sub>алкокси-, карбокси- $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіламіно- або N-( $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіл)карбокси- $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіламіногрупою,

або означає заміщену в положенні 1 R<sub>2</sub>-CX-групою циклопропілну групу, де

R<sub>2</sub> являє собою необов'язково заміщену  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкільною групою фенільну, піридинільну або піразолільну групу, а

Х являє собою атом кисню,  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкоксіміно- або  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіліденову групу, заміщені відповідно в алкільному або алкоксифрагменті карбоксигрупою, або означає заміщену в положенні 1 імідазольною групою  $C_1$ -С<sub>2</sub>алкільну групу, де імідазольне кільце може бути заміщене фенільною або карбоксигрупою і однією або двома  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкільними групами або однією, двома або трьома  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкільними групами, при цьому замісники можуть бути ідентичними або різними, а один з вищезазначених алкільних замісників одночасно може бути заміщений карбоксигрупою або в положенні 2 або 3 аміно-, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканоліламіно-,  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіламіно-, N-(С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканоліл)- $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіламіно- або ді(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)аміногрупою, при цьому додатково з зазначеними вище імідазольними кільцями через два суміжних атоми вуглецю може бути сконденсоване фенільне або піридинове кільце, або означає заміщену в положенні 1 бензімідазолон-1-ільною групою  $C_1$ -С<sub>2</sub>алкільну групу, при цьому імідазолонове кільце може бути заміщене необов'язково заміщеною карбоксигрупою метильною або етильною групою, або означає метильну або етильну групу, заміщену в положенні 1

- R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>- або -R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>- $C_1$ -С<sub>3</sub>алкільною групою і ді(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбонільною групою, ізоксазолідин-1-ілкарбонільною групою, необов'язково заміщеною  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкільною групою піролідинокарбонільною або піперидинокарбонільною групою, при цьому один алкільний фрагмент або алкільний замісник у зазначених вище групах може бути заміщений карбоксигрупою, де

R<sub>3</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену карбоксигрупою  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкільною групою, а

R<sub>4</sub> являє собою атом водню,  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіл- $Y_2$ - або карбокси- $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіл- $Y_2$ -групу або

R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> разом з розташованим між ними атомом азоту являють собою необов'язково заміщену кар-

боксигрупою 4-7-членну циклоалкіленіміногрупу, при цьому

$Y_2$  являє собою вуглець-азотний зв'язок, карбонільну групу або необов'язково заміщену  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкільною групою іміногрупу, або означає заміщену в положенні 1 R<sub>5</sub>NR<sub>6</sub>-групою  $C_1$ -С<sub>2</sub>алкільною групою, де

R<sub>5</sub> являє собою піридинільну, фенілкарбонільну чи фенілсульфонільну групу, а

R<sub>6</sub> являє собою  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкільною або карбокси- $C_1$ -С<sub>3</sub>алкільною групою,

або означає заміщену в положенні 3 атомом хлору н-пропілну групу, заміщену в положенні 1 циклопентилкарбонільною групою,

або означає заміщену в положенні 1 циклопентиламіногрупою циклопропілну групу, заміщену біля атома азоту карбокси- $C_1$ -С<sub>3</sub>алкілкарбонільною групою,

R<sub>b</sub> означає метильну групу і

R<sub>c</sub> означає необов'язково заміщену  $C_1$ -С<sub>8</sub>алкоксикарбонільною, ацетоксиметилкарбонільною, 2,2,2-трихлоретоксикарбонільною, бензилоксикарбонільною або бензоїльною групою амідиновою групу, їх  $C_1$ -С<sub>3</sub>алканолові ефіри, їх таутомери, їх стереоізомери і їх солі.

5. Бензімідазоли за п. 2, які **відрізняються** тим, що представлені загальною формулою Ia, в якій

А означає метиленову групу,

В означає іміногрупу,

R<sub>a</sub> означає заміщену в положенні 1 R<sub>1</sub>-CO-групою циклопропілну групу, де

R<sub>1</sub> являє собою необов'язково заміщену метильною або етильною групою піролідиновою або піперидиновою групу, в яких відповідно метильний або етильний фрагмент може бути заміщений карбокси-, карбокси- $C_1$ -С<sub>3</sub>алкокси-, карбокси- $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіламіно- або N-( $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіл)карбокси- $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіламіногрупою,

або означає заміщену в положенні 1 R<sub>2</sub>-CX-групою циклопропілну групу, де

R<sub>2</sub> являє собою необов'язково заміщену  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкільною групою фенільну, піридинільну або піразолільну групу, а

Х являє собою атом кисню,  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкоксіміно- або  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіліденову групу, заміщені відповідно в алкільному або алкоксифрагменті карбоксигрупою, або означає заміщену в положенні 1 імідазольною групою  $C_1$ -С<sub>2</sub>алкільною групою, де імідазольне кільце може бути заміщено 1-3 метильними групами або заміщено двома метильними групами й однією етильною групою, при цьому додатково один з вищевказаних метильних або етильних замісників одночасно може бути заміщений карбоксигрупою, або означає метильну або етильну групу, заміщену в положенні 1

- R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>- або R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-групою і

- ді(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбонільною групою, необов'язково заміщеною  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкільною групою піролідинокарбонільною або піперидинокарбонільною групою, при цьому відповідно один алкільний фрагмент або алкільний замісник у складі вищевказаних груп може бути заміщений карбоксигрупою, де R<sub>3</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену карбоксигрупою  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкільною групою, а

R<sub>4</sub> являє собою  $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіл- $Y_2$ - або карбокси- $C_1$ -С<sub>3</sub>алкіл- $Y_2$ -групу, при цьому

Y<sub>2</sub> являє собою вуглець-азотний зв'язок, карбонільну групу або необов'язково заміщену C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною групою іміногрупу, R<sub>b</sub> означає метильну групу і

R<sub>c</sub> означає необов'язково заміщену C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкоксикарбонільною, ацетоксиметилоексикарбонільною, 2,2,2-трихлоретоксикарбонільною, бензилоксикарбонільною або бензоїльною групою амідиновою групу, їх C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алканолові ефіри, їх таутомери, їх стереоізомери і їхні солі.

6. Бензімідазоли загальної формули I за будь-яким з пп. 1-5, які **відрізняються** тим, що залишок R<sub>a</sub> знаходиться в положенні 5, їх таутомери, їх стереоізомери та їх солі.

7. Бензімідазоли загальної формули Ia за п. 2, які **відрізняються** тим, що вибрані з групи, яка включає:

- (а) 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]бензімідазол,
- (б) (E/Z)-2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-2-іл)-(карбоксиметил)оксііміно]метил]циклопропіл]бензімідазол,
- (в) 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-карбоксіетиламіно)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензімідазол,
- (г) 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[2-(2-карбоксіетил)піролідин-1-ілкарбоніл]циклопропіл]бензімідазол,
- (д) 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[2-(2-карбоксіетил)-4,5-диметилімідазол-1-ілметил]бензімідазол,

(е) 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламіно)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензімідазол і

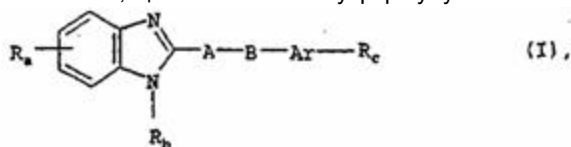
(є) 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-метилкарбоксиметилкарбоніламінометил)-1-метил-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензімідазол, а також їх C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алканолові ефіри, їх N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкоксикарбоніл)-, N-бензилоксикарбоніл- і N-бензоїламідини, їх таутомери, їх стереоізомери та їх солі.

8. Бензімідазоли загальної формули Ia за п. 7, які **відрізняються** тим, що вибрані з групи, яка включає 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламіно)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензімідазол, його C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алканолові ефіри та їх N-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкоксикарбоніл)-, N-бензилоксикарбоніл- і N-бензоїламідини, їх таутомери, стереоізомери та солі.

9. Бензімідазоли за будь-яким з пп. 1-8, які **відрізняються** тим, що являють собою фізіологічно прийнятні солі сполук за будь-яким з пп. 1-8, в яких R<sub>c</sub> являє собою одну з зазначених у пп. 1-8 амідиних груп.

10. Лікувальний засіб, який збільшує тривалість тромбінового часу, пригнічує тромбін та має інгібуючу дію відносно споріднених протеаз серину, який **відрізняється** тим, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-8, у якій R<sub>c</sub> являє собою одну з зазначених у пп. 1-8 амідиних груп, або сіль за п. 9 разом з одним або декількома інертними носіями і/або розріджувачами.

Даний винахід бензімідазолів із цінними властивостями, що мають загальну формулу



їхніх таутомерів, стереоізомерів, сумішей, пролікарських залишків, їхніх похідних, що замість карбоксигрупи містять негативно заряджену у фізіологічних умовах групу, їхніх солей, насамперед, фізіологічно придатних солей з неорганічними або органічними кислотами або основами.

Сполуки вищенаведеної загальної формули I, у яких R<sub>c</sub> являє собою ціаногрупу, є цінними проміжними продуктами для одержання інших сполук загальної формули I, а сполуки згаданої загальної формули I, у яких R<sub>c</sub> являє собою одну з нижченаведених амідиних груп, а також їхні таутомери, стереоізомери, суміші, пролікарські залишки, їхні похідні, що замість карбоксигрупи містять негативно заряджену у фізіологічних умовах групу, та їхні солі, насамперед, фізіологічно придатні солі з неорганічними або органічними кислотами, і їхні стереоізомери володіють цінними фармакологічними властивостями, насамперед, антитромботичною дією.

Виходячи з цього, об'єктом даного винаходу є нові сполуки вищенаведеної загальної формули I,

а також їхнє одержання, лікарські засоби з умістом застосовної у фармакології сполуки, їхнє одержання й застосування.

У згаданій загальній формулі

Ag означає необов'язково заміщену атомом фтору, хлору або броду, трифторметильною, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкоксигрупою феніленову або нафтиленову групу,

або означає необов'язково заміщену у вуглецевому скелеті C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною групою тієніленову, тіазолієнову, піридинієнову, піримідинієнову, піразинієнову або піридазинієнову групу,

A означає C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкієнову групу,

B означає атом кисню або сірки, метиєнову, карбонільну, сульфінільну або сульфонільну групу, необов'язково заміщену C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільною групою іміногрупу, в якій алкільний фрагмент може бути одно- або двозмінним карбоксигрупою,

R<sub>a</sub> означає R<sub>1</sub>-CO-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкієльну групу, де

R<sub>1</sub> являє собою

- C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси-, аміно-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіламіно- або ді(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл)аміногрупу, в яких відповідно алкільний фрагмент може заміщатися карбоксигрупою,

- 4-7-членну циклоалкієніміно- або циклоалкієніліміногрупу, що можуть заміщатися однією або двома C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкієльними групами, при цьому один алкільний замісник може одночасно заміщатися гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси-, карбокси-, карбокси-

С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси-, карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно-, N-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-N-(карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)аміно-, карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламінокарбонільною, N-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-N-(карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбонільною, карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламінокарбоніламіно-, 1-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-3-(карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбоніламіно-, 3-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-3-(карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбоніламіно- або 1,3-ди(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-3-(карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбоніламіногрупою,

- заміщену гідроксигрупою 4-7-членну циклоалкіленіміногрупою,

- необов'язково заміщену С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою 5-7-членну циклоалкіленіміногрупою, з якою за допомогою двох суміжних атомів вуглецю сконденсовано фенільне кільце,

- морфолінову, піперазинову, N-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)піперазинову, піролінову, 3,4-дегідропіперидинову або пірол-1-ільну групу,

або означає R<sub>2</sub>-CX-C<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>циклоалкільну групу, де

R<sub>2</sub> являє собою необов'язково заміщену С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою фенільну, нафтильну або моноциклічну 5- або 6-членну гетероарильну групу, при цьому 6-членна гетероарильна група містить один, два або три атоми азоту, а 5-членна гетероарильна група містить необов'язково заміщену С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою іміногрупу, один атом кисню чи сірки або необов'язково заміщену С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою іміногрупу й один атом кисню чи сірки або один чи два атоми азоту й вищенаведений алкільний замісник може заміщатися карбокси-, карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси-, карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно- або N-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіногрупою, й

X являє собою атом кисню, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіліміно-, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкоксіміно-, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкілгідразінову, ди(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)гідразінову, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканойлгідразінову, N-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)-С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканойлгідразінову або С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкілденнову групу, кожна з яких відповідно в алкільному чи алканойльному фрагменті або в алкільному й алканойльному фрагментах може заміщатися карбоксигрупою,

або означає заміщену імідазольною або імідазолонною групою С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну чи С<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>циклоалкільну групу, де

імідазольне кільце може заміщатися фенільною або карбоксигрупою й однією чи двома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами або однією, двома чи трьома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами, при цьому замісники можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного й один із вищенаведених алкільних замісників одночасно може заміщатися карбоксигрупою або в 2-му чи 3-му положенні аміно-, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканойламіно-, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно-, N-(С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканойл)-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно- або ді(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)аміногрупою, а імідазолонове кільце може заміщатися С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою, при цьому алкільний замісник може заміщатися карбоксигрупою або в 2-му чи 3-му положенні аміно-, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканойламіно-, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно-, N-(С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканойл)-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламіно- або ді(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)аміногрупою, й додатково з вищенаведеними імідазольним і імідазолонним кільцями за допомогою двох суміжних атомів вуглецю може конденсуватися фенільне або піридинове кільце,

або означає імвазолідин-2,4-діон-5-ільну групу, що може заміщатися однією або двома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами, при цьому одночасно один алкільний замісник може заміщатися карбоксигрупою,

або означає С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкільну групу, заміщену

- С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>1</sub>-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною, НООС-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>1</sub>-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною, тетразоліл-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>2</sub>-, R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>- або R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою й

- необов'язково заміщеною С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою ізоксазолідинілкарбонільною групою, піролінокарбонільною,

3,4-дегідропіперидинокарбонільною, піроліл-1-ілкарбонільною, карбокси-, амінокарбонільною, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламінокарбонільною,

ді(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбонільною або 4-7-членною циклоалкіленімінокарбонільною групою, при цьому у згаданих групах циклоалкіленіміновий фрагмент заміщається однією або двома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами й одночасно в кожній з вищенаведених С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіламінокарбонільних, ді(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл)амінокарбонільних або циклоалісіленімінокарбонільних груп один алкільний фрагмент або алкільний замісник може відповідно заміщатися карбоксигрупою, а інші атоми водню С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкільної групи можуть повністю або частково замінятися на атоми фтору, де

R<sub>3</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену карбоксигрупою С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну групу, а R<sub>4</sub> являє собою атом водню, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>1</sub>-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>2</sub>-, карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>1</sub>-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>2</sub>-, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>2</sub>- або карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>2</sub>-групу або

R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> разом з розташованим між ними атомом азоту являють собою необов'язково заміщену карбокси-, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною або карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою 4-7-членну циклоалкіленіміногрупу, при цьому

У<sub>1</sub> являє собою вуглець-вуглецевий зв'язок, атом кисню, сульфенільну, сульфінільну, сульфонільну, -NH-, -NH-CO- або -NH-CO-NH-групу, а

У<sub>2</sub> являє собою вуглець-азотний зв'язок або карбонільну, сульфонільну, іміно- або -NH-CO-групу, причому карбонільна група у складі -NH-CO-групи зв'язується з атомом азоту R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>-групи, а кожна наведених при розшифровці значень залишків У<sub>1</sub> і У<sub>2</sub> іміногруп додатково може заміщатися відповідно С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною або карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою,

або означає заміщену R<sub>5</sub>NR<sub>6</sub>- групою С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну або С<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>циклоалкільну групу, де

R<sub>5</sub> являє собою атом водню, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну, С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкільну, фенілкарбонільну, фенілсульфонільну або піридинільну групу, а

R<sub>6</sub> являє собою С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну, карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну або карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкілкарбонільну групу,

або означає С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну групу, заміщену С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алканойльною або С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>циклоалканойльною групою, й заміщену атомом хлору, броду або йоду С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну групу,

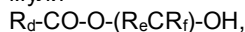
R<sub>6</sub> означає атом водню або С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну групу

R<sub>6</sub> означає ціаногрупу або необов'язково заміщену однією чи двома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами амідіновою групою.

Наведені при розшифровці значень згаданих залишків карбоксигрупи можуть, крім того, замінюватися на групу, що переводиться *in vivo* в карбоксигрупу, або на негативно заряджену у фізіологічних умовах групу або

наведені при розшифровці значень згаданих залишків аміно- й іміногрупи можуть, крім того, замінюватися відщеплюваною *in vivo* групою. Такі групи описано, зокрема, в заявці WO 98/46576 і в публікації N.M. Nielson та ін., International Journal of Pharmaceutics 39, стор.75-85 (1987).

Під групою, що переводиться *in vivo* в карбоксигрупу, маються на увазі, наприклад, гідроксиметильна група, етерифікована спиртом карбоксигрупа, в якій спиртовий фрагмент у бажаному варіанті являє собою  $C_1$ - $C_6$ алканол, феніл- $C_1$ - $C_3$ алканол,  $C_3$ - $C_9$ циклоалканол, при цьому  $C_5$ - $C_8$ циклоалканол додатково може замінюватися однією або двома  $C_1$ - $C_3$ алкільними групами,  $C_5$ - $C_8$ циклоалканол, у якому метиленова група в 3-му або 4-му положенні замінюється на атом кисню або на необов'язково замінювану  $C_1$ - $C_3$ алкільною, феніл- $C_1$ - $C_3$ алкільною, феніл- $C_1$ - $C_3$ алкоксикарбонільною або  $C_2$ - $C_6$ алканойльною групою іміногрупу, а циклоалканольний фрагмент додатково може замінюватися однією або двома  $C_1$ - $C_3$ алкільними групами,  $C_4$ - $C_7$ циклоалкенол,  $C_3$ - $C_5$ алкенол, феніл- $C_3$ - $C_5$ алкенол,  $C_3$ - $C_5$ алкінол або феніл- $C_3$ - $C_5$ алкінол, за умови, що є відсутнім зв'язок між атомом кисню й атомом вуглецю, який несе подвійний або потрійний зв'язок,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкіл- $C_1$ - $C_3$ алканол, біциклоалканол з усього 8-10 атомами вуглецю, що в біциклоалкільному фрагменті може додатково замінюватися однією або двома  $C_1$ - $C_3$ алкільними групами, 1,3-дигідро-3-оксо-1-ізобензфуранол або спирт формули



де

$R_d$  являє собою  $C_1$ - $C_8$ алкільну,  $C_5$ - $C_7$ циклоалкільну, фенільну або феніл- $C_1$ - $C_3$ алкільну групу,

$R_e$  являє собою атом водню,  $C_1$ - $C_3$ алкільну,  $C_5$ - $C_7$ циклоалкільну або фенільну групу й

$R_f$  являє собою атом водню або  $C_1$ - $C_3$ алкільну групу;

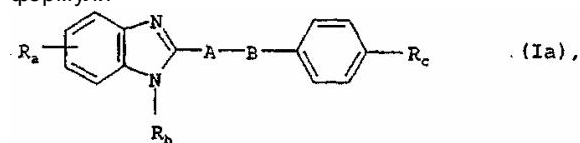
під негативно зарядженою у фізіологічних умовах групою маються на увазі такі групи, як тетразол-5-ільна, фенілкарбоніламінокарбонільна, трифторметилкарбоніламінокарбонільна,  $C_1$ - $C_6$ алкілсульфоніламіно-, фенілсульфоніламіно-, бензилсульфоніламіно-, трифторметилсульфоніламіно-,  $C_1$ - $C_6$ алкілсульфоніламінокарбонільна, фенілсульфоніламінокарбонільна, бензилсульфоніламінокарбонільна або перфтор- $C_1$ - $C_6$ алкілсульфоніламінокарбонільна група, а

під відщеплюваною *in vivo* від іміно- або аміногрупи групою маються на увазі, наприклад, гідроксигрупа, ацильна група, така, як одно- або двозамінна атомами фтору, хлору, бромово або йоду,  $C_1$ - $C_3$ алкільними або  $C_1$ - $C_3$ алкоксигрупами бензоїльна група, при цьому замісники можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного, піридиноїльна група або  $C_1$ - $C_{16}$ алканойльна група, така, як формільна, ацетильна, пропіонільна, бутанойльна, пентанойльна й гексанойльна група, 3,3,3-

трихлорпропіонільна або алілоксикарбонільна група,  $C_1$ - $C_{16}$ алкоксикарбонільна або  $C_1$ - $C_{16}$ алкілкарбонілоксигрупа, в яких атоми водню повністю чи частково можуть замінюватися на атоми фтору або хлору, такі, як метоксикарбонільна, етоксикарбонільна, пропоксикарбонільна, ізопроксикарбонільна, бутоксикарбонільна, трет.-бутоксикарбонільна, пентоксикарбонільна, гексоксикарбонільна, октилоксикарбонільна, нонілоксикарбонільна, децилоксикарбонільна, ундецилоксикарбонільна, додецилоксикарбонільна, гексадецилоксикарбонільна, метилкарбонілокси-, етилкарбонілокси-, 2,2,2-трихлоретилкарбонілокси-, пропілкарбонілокси-, ізопропілкарбонілокси-, бутилкарбонілокси-, трет.-бутилкарбонілокси-, пентилкарбонілокси-, гексилкарбонілокси-, октилкарбонілокси-, нонілкарбонілокси-, децилкарбонілокси-, ундецилкарбонілокси-, додецилкарбонілокси- або гексадецилкарбонілоксигрупа, феніл- $C_1$ - $C_6$ алкоксикарбонільна група, така, як бензилоксикарбонільна, фенілетоксикарбонільна або фенілпропоксикарбонільна група, 3-амінопропіонільна група, в якій аміногрупа є одно- або двозамінною  $C_1$ - $C_6$ алкільними або  $C_3$ - $C_7$ циклоалкільними групами й замісники можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного,  $C_1$ - $C_3$ алкілсульфонільна,  $C_2$ - $C_4$ алкоксикарбонільна,  $C_1$ - $C_3$ алкокси- $C_2$ - $C_4$ алкокси- $C_2$ - $C_4$ алкоксикарбонільна,  $R_d-CO-O-(R_eCR_f)-O-CO-$ ,  $(C_1-C_6$ алкіл- $CO-NH-(R_gCR_h)-O-CO-$  або  $C_1-C_6$ алкіл- $CO-O-(R_gCR_h)-(R_gCR_h)-O-CO-$ група, в яких  $R_d$ - $R_f$  мають вищенаведені значення, а  $R_g$  і  $R_h$ , що можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного, являють собою атоми водню або  $C_1$ - $C_3$ алкільні групи.

Крім того, групи, наведені при розшифровці значень згаданих насичених алкільних і алкоксифрагментів, що містять більше двох атомів вуглецю, включають також їхні розгалужені ізомери, як, наприклад, ізопропільна, трет.-бутильна, ізобутильна групи тощо.

Бажано використовувати сполуки загальної формули



в якій

A означає  $C_1$ - $C_3$ алкіленову групу,

B означає атом кисню або сірки, метиленову, карбонільну, сульфінільну або сульфонільну групу, необов'язково замінювану  $C_1$ - $C_3$ алкільною групою іміногрупу, в якій алкільний фрагмент може бути одно- або двозамінним карбоксигрупою,

$R_a$  означає  $R_1$ - $CO-C_3-C_5$ циклоалкільну групу, де

$R_1$  являє собою

-  $C_1$ - $C_3$ алкокси-, аміно-,  $C_1$ - $C_4$ алкіламіно- або ді( $C_1$ - $C_4$ алкіл)аміногрупу, в яких відповідно алкільний фрагмент може замінюватися карбоксигрупою,

- 4-7-членну циклоалкіленіміно- або циклоалкіленіміногрупу, що може замінюватися однією або двома  $C_1$ - $C_3$ алкільними групами, при цьому один алкільний замісник одночасно може замінюватися



гідрокси-,  $C_1$ -Сзалкокси-, карбокси-, карбокси- $C_1$ -Сзалкокси-, карбокси- $C_1$ -Сзалкіламіно-, N-( $C_1$ -Сзалкіл)-N-(карбокси- $C_1$ -Сзалкіл)аміно-, карбокси- $C_1$ -Сзалкіламінокарбонільною, N-( $C_1$ -Сзалкіл)-N-(карбокси- $C_1$ -Сзалкіл)амінокарбонільною, карбокси- $C_1$ -Сзалкіламінокарбоніламіно-, 1-( $C_1$ -Сзалкіл)-3-(карбокси- $C_1$ -Сзалкіл)амінокарбоніламіно-, 3-( $C_1$ -Сзалкіл)-3-(карбокси- $C_1$ -Сзалкіл)амінокарбоніламіно- або 1,3-ди( $C_1$ -Сзалкіл)-3-(карбокси- $C_1$ -Сзалкіл)амінокарбоніламіногрупою,

- заміщену гідроксигрупою 4-7-членну циклоалкіленіміногрупу,

- необов'язково заміщену  $C_1$ -Сзалкільною групою 5-7-членну циклоалкіленіміногрупу, з якою за допомогою двох суміжних атомів вуглецю сконденсоване фенільне кільце,

- морфолінову, піперазинову, N-( $C_1$ -Сзалкіл)піперазинову, піролінову, 3,4-дегідропіперидинову або пірол-1-ільну групу,

або означає  $R_2$ -CX- $C_3$ - $C_5$ циклоалкільну групу, де

$R_2$  являє собою необов'язково заміщену  $C_1$ -Сзалкільною групою фенільну, нафтильну або моноциклічну 5- або 6-членну гетероарильну групу, при цьому 6-членна гетероарильна група містить один, два або три атоми азоту, а 5-членна - необов'язково заміщену  $C_1$ -Сзалкільною групою іміногрупу, один атом кисню чи сірки або необов'язково заміщену  $C_1$ -Сзалкільною групою іміногрупу й один атом кисню чи сірки або один чи два атоми азоту й вищенаведений алкільний замісник може заміщатися карбокси-, карбокси- $C_1$ -Сзалкокси-, карбокси- $C_1$ -Сзалкіламіно- або N-( $C_1$ -Сзалкіл)карбокси- $C_1$ -Сзалкіламіногрупою, й

X являє собою атом кисню,  $C_1$ -Сзалкіліміно-,  $C_1$ -Сзалкоксиіміно-,  $C_1$ -Сзалкілгідразинову, ди( $C_1$ -Сзалкіл)гідразинову,  $C_2$ -С4алканойлгідразинову, N-( $C_1$ -Сзалкіл)- $C_2$ -С4алканойлгідразинову або  $C_1$ -Сзалкілденнову групу, кожна з яких відповідно в алкільному чи алканойльному фрагменті або в алкільному й алканойльному фрагментах може заміщатися карбоксигрупою,

або означає заміщену імідазольною або імідазолонною групою  $C_1$ -Сзалкільну або  $C_3$ - $C_5$ циклоалкільну групу, де

імідазольне кільце може заміщатися фенільною або карбоксигрупою й однією чи двома  $C_1$ -Сзалкільними групами або однією, двома чи трьома  $C_1$ -Сзалкільними групами, при цьому замісники можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного й один із згаданих алкільних замісників одночасно може заміщатися карбоксигрупою або в 2-му чи 3-му положенні аміно-,  $C_2$ -С4алканойламіно-,  $C_1$ -Сзалкіламіно-, N-( $C_2$ -С4алканойл)- $C_1$ -Сзалкіламіно- або ді( $C_1$ -Сзалкіл)аміногрупою, а

імідазолонове кільце може заміщатися  $C_1$ -Сзалкільною групою, при цьому алкільний замісник може заміщатися карбоксигрупою або в 2-му чи 3-му положенні аміно-,  $C_2$ -С4алканойламіно-,  $C_1$ -Сзалкіламіно-, N-( $C_2$ -С4алканойл)- $C_1$ -Сзалкіламіно- або ді( $C_1$ -Сзалкіл)аміногрупою, й додатково з вищенаведеними імідазольним і імідазолонним кільцями за допомогою двох суміжних атомів вуглецю може конденсуватися фенільне або піридинове

кільце,

або означає імідазолідин-2,4-діон-5-ільну групу, що може заміщатися однією або двома  $C_1$ -Сзалкільними групами, при цьому одночасно один алкільний замісник може заміщатися карбоксигрупою,

або означає  $C_1$ -С4алкільну групу, заміщену

-  $C_1$ -Сзалкіл- $Y_1$ - $C_1$ -Сзалкільною,  $HOOC$ - $C_1$ -Сзалкіл- $Y_1$ - $C_1$ -Сзалкільною, тетразоліл- $C_1$ -Сзалкіл- $Y_2$ -,  $R_3NR_4$ - або  $R_3NR_4$ - $C_1$ -Сзалкільною групою й

- необов'язково заміщеною  $C_1$ -Сзалкільною групою ізоксазолідин-1-ілкарбонільною групою, піролінокарбонільною,

3,4-дегідропіперидинокарбонільною, піроліл-1-ілкарбонільною, карбокси-, амінокарбонільною,  $C_1$ -Сзалкіламінокарбонільною,

ді( $C_1$ -Сзалкіл)амінокарбонільною або 4-7-членною циклоалкіленімінокарбонільною групою, при цьому у згаданих групах циклоалкіленіміновий фрагмент заміщається однією або двома  $C_1$ -Сзалкільними групами й водночас у кожній з вищенаведених  $C_1$ -Сзалкіламінокарбонільних, ді( $C_1$ -Сзалкіл)амінокарбонільних або циклоалкіленімінокарбонільних груп один алкільний фрагмент або алкільний замісник може відповідно заміщатися карбоксигрупою, а інші атоми водню  $C_1$ -С4алкільної групи можуть повністю або частково замінятися на атоми фтору, де

$R_3$  являє собою атом водню або необов'язково заміщену карбоксигрупою  $C_1$ -Сзалкільну групу, а  $R_4$  являє собою атом водню,  $C_1$ -Сзалкіл- $Y_1$ - $C_1$ -Сзалкіл- $Y_2$ -, карбокси- $C_1$ -Сзалкіл- $Y_1$ - $C_1$ -Сзалкіл- $Y_2$ -,  $C_1$ -Сзалкіл- $Y_2$ - або карбокси- $C_1$ -Сзалкіл- $Y_2$ -групу або

$R_3$  і  $R_4$  разом з розташованим між ними атомом азоту являють собою необов'язково заміщену карбокси-,  $C_1$ -Сзалкільною або карбокси- $C_1$ -Сзалкільною групою 4-7-членну циклоалкіленіміногрупу, при цьому

$Y_1$  являє собою вуглець-вуглецевий зв'язок, атом кисню, сульфенільну, сульфінільну, сульфонільну, -NH-, -NH-CO- або -NH-CO-NH-групу, а

$Y_2$  являє собою вуглець-азотний зв'язок або карбонільну, сульфонільну, іміно- або -NH-CO-групу, причому карбонільна група в складі -NH-CO-групи з'єднується з атомом азоту  $R_3NR_4$ -групи, а кожна з наведених при розшифровці значень залишків  $Y_1$  і  $Y_2$  іміногруп додатково може заміщатися відповідно  $C_1$ -Сзалкільною або карбокси- $C_1$ -Сзалкільною групою,

або означає заміщену  $R_5NR_6$ -групою  $C_1$ -Сзалкільну чи  $C_3$ - $C_5$ циклоалкільну групу, де

$R_5$  являє собою атом водню,  $C_1$ -Сзалкільну,  $C_5$ - $C_7$ циклоалкільну, фенілкарбонільну, фенілсульфонільну або піридинільну групу, а

$R_6$  являє собою  $C_1$ -Сзалкільну, карбокси- $C_1$ -С6алкільну або карбокси- $C_1$ -Сзалкілкарбонільну групу,

або означає  $C_1$ -Сзалкільну групу, заміщену  $C_2$ -С4алканойльною або  $C_5$ - $C_7$ циклоалканойльною групою, й заміщену атомом хлору, бромом або йоду  $C_1$ -Сзалкільною групою,

$R_b$  означає атом водню або  $C_1$ -Сзалкільну групу й

$R_c$  означає ціаногрупу або амідінову групу, що може заміщатися гідроксигрупою, однією або дво-

ма  $C_1$ - $C_3$ залкільними групами, однією або двома  $C_1$ - $C_8$ алкоксикарбонільними групами, при цьому наведені при розіпфровці значень залишків карбокси-, аміно- й іміногрупи можуть заміщатися, крім того, відщеплюваною *in vivo* групою,

їхні та утоми, стереоізомери й солі.

Є бажаним використовувати сполуки вищенаведеної загальної формули Ia, в яких

A означає  $C_1$ - $C_3$ залкіленову групу,

B означає атом кисню, метиленову, іміно- або N-( $C_1$ - $C_3$ залкіл)іміногрупу, в якій алкільний фрагмент може заміщатися карбоксигрупою,

R<sub>a</sub> означає заміщену в 1-му положенні R<sub>1</sub>-CO-групою  $C_3$ - $C_5$ циклоалкільну групу, де

R<sub>1</sub> являє собою

-  $C_1$ - $C_3$ залкокси-, аміно-,  $C_1$ - $C_4$ алкіламіно- або ді( $C_1$ - $C_4$ алкіл)аміногрупу, в кожній з яких відповідно алкільний фрагмент може заміщатися карбоксигрупою,

- 4-7-членну циклоалкіленіміногрупу, що може заміщатися гідроксигрупою або однією чи двома  $C_1$ - $C_3$ залкільними групами, при цьому один алкільний замісник одночасно може заміщатися гідрокси-,  $C_1$ - $C_3$ залкокси-, карбокси-, карбокси- $C_1$ - $C_3$ залкокси-, карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіламіно-, N-( $C_1$ - $C_3$ алкіл)-N-(карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіл)аміно-, карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіламінокарбонільною, N-( $C_1$ - $C_3$ алкіл)-N-(карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіл)амінокарбонільною, карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіламінокарбоніламіно-, 1-( $C_1$ - $C_3$ алкіл)-3-(карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіл)амінокарбоніламіно-, 3-( $C_1$ - $C_3$ алкіл)-3-(карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіл)амінокарбоніламіно- або 1,3-ди( $C_1$ - $C_3$ алкіл)-3-(карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіл)амінокарбоніламіногрупою,

- необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ залкільною групою 5-7-членну циклоалкіленіміногрупу, з якою за допомогою двох суміжних атомів вуглецю конденсується фенільне кільце,

- морфолінову, піперазінову, N-( $C_1$ - $C_3$ алкіл)піперазінову, піролінову, 3,4-дегідропіперазінову або пірол-1-ільну групу,

або означає заміщену в 1-му положенні R<sub>2</sub>-CX-групою  $C_3$ - $C_5$ циклоалкільну групу, де

R<sub>2</sub> являє собою необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ залкільною групою фенільну, нафтильну або моноциклічну 5- чи 6-членну гетероарильну групу, при цьому 6-членна гетероарильна група містить один, два або три атоми азоту, а 5-членна - необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ залкільною групою іміногрупу, один атом кисню чи сірки або необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ залкільною групою іміногрупу й один атом кисню чи сірки або один чи два атоми азоту, й вищенаведений алкільний замісник може заміщатися карбокси-, карбокси- $C_1$ - $C_3$ залкокси-, карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіламіно- або N-( $C_1$ - $C_3$ алкіл)карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіламіногрупою, й

X являє собою атом кисню,  $C_1$ - $C_3$ залкіліміно-,  $C_1$ - $C_3$ залкоксиіміно- або  $C_1$ - $C_3$ залкіліденову групу, що відповідно в алкільному або алкоксифрагменті може заміщатися карбоксигрупою,

або означає заміщену в 1-му положенні імідазольною або імідазолонною групою  $C_1$ - $C_3$ залкільну групу, де

імідазольне кільце може заміщатися фенільною або карбоксигрупою й однією чи двома  $C_1$ - $C_3$ залкільними групами або однією, двома чи трьо-

ма  $C_1$ - $C_3$ залкільними групами, при цьому замісники можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного й один із згаданих алкільних замісників одночасно може заміщатися карбоксигрупою або в 2-му чи 3-му положенні аміно-,  $C_2$ - $C_4$ алканойламіно-,  $C_1$ - $C_3$ алкіламіно-, N-( $C_2$ - $C_4$ алканойл)- $C_1$ - $C_3$ алкіламіно- або ді( $C_1$ - $C_3$ алкіл)аміногрупою, а імідазолонне кільце може заміщатися  $C_1$ - $C_3$ залкільною групою, при цьому алкільний замісник може заміщатися карбоксигрупою або в 2-му чи 3-му положенні аміно-,  $C_2$ - $C_4$ алканойламіно-,  $C_1$ - $C_3$ алкіламіно-, N-( $C_2$ - $C_4$ алканойл)- $C_1$ - $C_3$ алкіламіно- або ді( $C_1$ - $C_3$ алкіл)аміногрупою, й додатково з вищенаведеними імідазольним і імідазолонним кільцями за допомогою двох суміжних атомів вуглецю може конденсуватися фенільне або піридинове кільце,

або означає імідазолідин-2,4-діон-5-ільну групу, що може заміщатися однією або двома  $C_1$ - $C_3$ залкільними групами, при цьому водночас один алкільний замісник може заміщатися карбоксигрупою,

або означає  $C_1$ - $C_4$ алкільну групу, заміщену в 1-му положенні

- R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>- або R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>- $C_1$ - $C_3$ залкільною групою й

- піролінокарбонільною, 2,3-дегідропіперадинокарбонільною, імідазол-1-ілкарбонільною, карбокси-, амінокарбонільною,  $C_1$ - $C_3$ алкіламінокарбонільною, ді( $C_1$ - $C_3$ алкіл)амінокарбонільною, ізоксазолідин-1-ілкарбонільною або 4-7-членною циклоалкіленімінокарбонільною групою, при цьому у згаданих групах циклоалкіленіміновий фрагмент заміщається однією або двома  $C_1$ - $C_3$ залкільними групами й одночасно в кожній з вищенаведених  $C_1$ - $C_3$ алкіламінокарбонільних, ді( $C_1$ - $C_3$ алкіл)амінокарбонільних або циклоалкіленімінокарбонільних груп один алкільний фрагмент або алкільний замісник може відповідно заміщатися карбоксигрупою, а інші атоми водню  $C_1$ - $C_4$ алкільної групи можуть повністю або частково замінятися на атоми фтору, де

R<sub>3</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену карбоксигрупою  $C_1$ - $C_3$ залкільну групу, а

R<sub>4</sub> являє собою атом водню,  $C_1$ - $C_3$ алкіл-Y<sub>2</sub>-або карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіл-Y<sub>2</sub>-групу, або

R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> разом з розташованим між ними атомом азоту являють собою необов'язково заміщену в 1-му положенні карбокси-,  $C_1$ - $C_3$ залкільною або карбокси- $C_1$ - $C_3$ залкільною групою 4-7-членну циклоалкіленіміногрупу, при цьому

Y<sub>2</sub> являє собою вуглець-азотний зв'язок або карбонільну, іміно- або -NH-CO-групу, причому карбонільна група в складі -NH-CO-групи з'єднується з атомом азоту R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>-групи, а наведена при розшифровці значень залишку Y<sub>2</sub> іміногрупа додатково може заміщатися  $C_1$ - $C_3$ залкільною або карбокси- $C_1$ - $C_3$ залкільною групою, або позначає заміщену в 1-му положенні R<sub>5</sub>NR<sub>6</sub>- групою  $C_1$ - $C_3$ залкільну або  $C_1$ - $C_3$ циклоалкільну групу, де

R<sub>5</sub> являє собою атом водню,  $C_1$ - $C_3$ залкільну,  $C_5$ - $C_7$ циклоалкільну, фенілкарбонільну, фенілсульфонільну або піридинільну групу, а

R<sub>6</sub> являє собою  $C_1$ - $C_3$ залкільну, карбокси- $C_1$ - $C_3$ залкільну або карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкілкарбонільну групу,

або означає  $C_1$ - $C_3$ алкільну групу, заміщену  $C_2$ - $C_4$ алканоїльною або  $C_5$ - $C_7$ циклоалканоїльною групою, й заміщену атомом хлору, бромом або йоду  $C_1$ - $C_3$ алкільну групу,

$R_b$  означає  $C_1$ - $C_3$ алкільну групу й

$R_c$  означає необов'язково заміщену 2,2,2-трихлоретоксикарбонільною,  $C_1$ - $C_8$ алкоксикарбонільною, ацетоксиметилотсикарбонільною, бензилотсикарбонільною або бензоїльною групою амідинову групу, при цьому бензоїльний фрагмент може бути одно- або двозамінним атомами фтору, хлору, бромом або йоду,  $C_1$ - $C_3$ алкільними або  $C_1$ - $C_3$ алкоксигрупами, й замісники можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного,

їхні  $C_1$ - $C_3$ алканолові ефіри, таутомери, стереоізомери й солі.

Також є бажаним застосовувати сполуки загальної формули I, у яких

A означає метиленову групу,

B означає атом кисню або іміногрупу,

$R_a$  означає заміщену в 1-му положенні  $R_1$ -CO-групою циклопропілну групу, де

$R_1$  являє собою необов'язково заміщену метальною або етильною групою піролідинову або піперидинову групу, в кожній з яких відповідно метальний чи етильний фрагмент може заміщатися карбокси-, карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкокси-, карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіламіно- або  $N$ -( $C_1$ - $C_3$ алкіл)карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіламіногрупою,

або означає заміщену в 1-му положенні  $R_2$ -CX-групою циклопропілну групу, де

$R_2$  являє собою необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ алкільною групою фенільну, піридилну або піразолільну групу, а

X являє собою атом кисню  $C_1$ - $C_3$ алкоксіїміно- або  $C_1$ - $C_3$ алкіліденову групу, заміщену відповідно в алкільному або алкоксифрагменті карбоксигрупою,

або означає заміщену в 1-му положенні імідазольною групою  $C_1$ - $C_3$ алкільну групу, де імідазольне кільце може заміщатися фенільною або карбоксигрупою й однією чи двома  $C_1$ - $C_3$ алкільними групами або однієї, двома чи трьома  $C_1$ - $C_3$ алкільними групами, при цьому замісники можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного, а один із згаданих алкільних замісників одночасно може заміщатися карбоксигрупою або в 2-му чи 3-му положенні аміно-,  $C_2$ - $C_4$ алканоїламіно-,  $C_1$ - $C_3$ алкіламіно-,  $N$ -( $C_2$ - $C_4$ алкіноіл)- $C_1$ - $C_3$ алкіламіно- або ді( $C_1$ - $C_3$ алкіл)аміногрупою, при цьому додатково з вищенаведеними імідазольними кільцями за допомогою двох суміжних атомів вуглецю може конденсуватися фенільне або піридинове кільце,

або означає заміщену в 1-му положенні бензимидазолон-1-ільною групою  $C_1$ - $C_2$ алкільну групу, при цьому імідазолонове кільце може заміщатися необов'язково заміщеною карбоксигрупою метальною або етильною групою,

або означає метальну чи етильну групу, заміщену в 1-му положенні

-  $R_3NR_4$ - або  $R_3NR_4$ - $C_1$ - $C_3$ алкільною групою й

- ді( $C_1$ - $C_3$ алкіл)амінокарбонільною групою, ізоксазолідин-1-ілкарбонільною групою, необов'язково заміщеною  $C_1$ - $C_3$ алкільною групою піролідино-

карбонільною або піперидинокарбонільною групою, при цьому один алкільний фрагмент або алкільний замісник у вищенаведених групах може заміщатися карбоксигрупою, де

$R_3$  являє собою атом водню або необов'язково заміщену карбоксигрупою  $C_1$ - $C_3$ алкільну групу, а

$R_4$  являє собою атом водню,  $C_1$ - $C_3$ алкіл- $Y_2$ - або карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіл- $Y_2$ - групу або

$R_3$  і  $R_4$  разом з розташованим між ними атомом азоту являють собою необов'язково заміщену карбоксигрупою 4-7-членну циклоалкіленіміногрупу, при цьому

$Y_2$  являє собою вуглець-азотний зв'язок, карбонільну групу або необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ алкільною групою іміногрупу, або означає заміщену в 1-му положенні  $R_5NR_6$ -групою  $C_1$ - $C_2$ алкільну групу, де

$R_5$  являє собою піридинільну, фенілкарбонільну або фенілсульфонільну групу, а

$R_6$  являє собою  $C_1$ - $C_3$ алкільну або карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкільну групу, або означає заміщену в 3-му положенні атомом хлору  $n$ -пропілну групу, заміщену в 1-му положенні циклопентилкарбонільною групою, або означає заміщену в 1-му положенні циклопентиламіногрупою циклопропілну групу, заміщену біля атома азоту карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкілкарбонільною групою,

$R_b$  означає метальну групу й

$R_c$  означає необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ алкоксикарбонільною, ацетоксиметилотсикарбонільною, 2,2,2-трихлоретоксикарбонільною, бензилотсикарбонільною або бензоїльною групою амідинову групу.

В першу чергу бажано використовувати сполуки загальної формули Ia, в яких

A означає метиленову групу,

B означає іміногрупу,

$R_a$  означає заміщену в 1-му положенні  $R_1$ -CO-групою циклопропілну групу, де

$R_1$  являє собою необов'язково заміщену метальною або етильною групою піролідинову або піперидинову групу, в яких відповідно метальний або етильний фрагмент може заміщатися карбокси-, карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкокси-, карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіламіно- або  $N$ -( $C_1$ - $C_3$ алкіл)карбокси- $C_1$ - $C_3$ алкіламіногрупою,

або означає заміщену в 1-му положенні  $R_2$ -CX-групою циклопропілну групу, де

$R_2$  являє собою необов'язково заміщену  $C_1$ - $C_3$ алкільною групою фенільну, піридилну або піразолільну групу, а

X являє собою атом кисню,  $C_1$ - $C_3$ алкоксіїміно- або  $C_1$ - $C_3$ алкіліденову групу, заміщену відповідно в алкільному або алкоксифрагменті карбоксигрупою,

або означає заміщену в 1-му положенні імідазольною групою  $C_1$ - $C_2$ алкільну групу, де імідазольне кільце може заміщатися 1-3 метильними групами або двома метильними групами й однією етильною групою, при цьому додатково один із згаданих метильних або етильних замісників одночасно може заміщатися карбоксигрупою, або означає метильну чи етильну групу, заміщену в 1-му положенні

-  $R_3NR_4$ - або  $R_3NR_4$ -CH<sub>2</sub>- групою й

- ді( $C_1$ - $C_3$ алкіл)амінокарбонільною групою, не-

обов'язково заміщеною С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою піролідинокарбонільною або піперидинокарбонільною групою, при цьому відповідно один алкільний фрагмент або алкільний замісник у складі вищенаведених груп може заміщатися карбоксигрупою, де

R<sub>3</sub> являє собою атом водню або необов'язково заміщену карбоксигрупою С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільну групу, а

R<sub>4</sub> являє собою С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>2</sub>- або карбокси-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл-У<sub>2</sub>-групу, при цьому

У<sub>2</sub> являє собою вуглець-азотний зв'язок, карбонільну групу або необов'язково заміщену С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільною групою іміногрупу,

R<sub>b</sub> означає метильну групу й

R<sub>c</sub> означає необов'язково заміщену С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкоксикарбонільною, ацетоксиметилоксикарбонільною, 2,2,2-трихлоретоксикарбонільною, бензилоксикарбонільною або бензоїльною групою амідиновою групою,

при цьому найбажаніше застосовувати такі зі згаданих сполук загальної формули I, у яких R<sub>a</sub> знаходиться в 5-му положенні,

їхні С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алканолові ефіри, таутомери, стереоізомери й солі.

Як приклади сполук, які є бажаним використовувати за даним винаходом, можна навести такі сполуки з групи, що включає

(а) 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазол,

(б) (E/Z)-2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-2-іл)-(карбоксиметил)оксііміно]метил]циклопропіл]бензимидазол,

(в) 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-карбоксіетиламіно)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазол,

(г) 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[2-(2-карбоксіетил)піролідин-1-ілкарбоніл]циклопропіл]бензимидазол,

(д) 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[2-(2-карбоксіетил)-4,5-диметилімідазол-1-ілметил]бензимидазол,

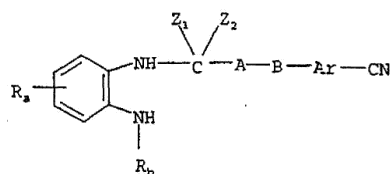
(е) 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламіно)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазол і

(ж) 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-метилкарбоксиметилкарбоніламінометил)-1-метил-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазол,

а також їхні С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алканолові ефіри, N-(С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкоксикарбоніл)-, N-бензилоксикарбоніл- і N-бензоїламідини, їхні таутомери, стереоізомери й солі.

За даним винаходом сполуки загальної формули I добувають у відомі способи, наприклад, такі:

а) Із метою одержання сполуки загальної формули I, у якій R<sub>c</sub> являє собою ціаногрупу, циклізують сполуку, що утворюється за певних умов у реакційній суміші й має загальну формулу II



(II),

в якій

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, Ar, A і B мають вищенаведені значення,

Z<sub>1</sub> і Z<sub>2</sub> можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного й означають необов'язково заміщені алкільними групами з 1-6 атомами вуглецю аміно-, гідрокси- або меркаптогрупи або

Z<sub>1</sub> і Z<sub>2</sub> разом означають атом кисню або сірки, необов'язково заміщену алкільною групою з 1-3 атомами вуглецю іміногрупу, алкілендіокси- або алкілендитіогрупу відповідно з 2 або 3 атомами вуглецю.

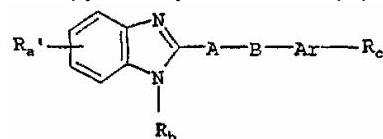
Циклізацію доцільно здійснювати в розчинникові або в суміші розчинників, таких, як етанол, ізопропанол, крижана оцтова кислота, бензол, хлорбензол, толуол, ксилол, гліколь, монометиловий ефір гліколю, диметиловий ефір діетиленгліколю, сульфолан, диметилформамід, або тетралін із використанням надлишку агента ацилювання, застосовуваного для одержання сполуки загальної формули II, наприклад, у відповідному нітрилі, ангідриді, галогенангідриді кислоти, складному ефірі або аміді, наприклад, при температурах в інтервалі від 0 до 250°C, але, в бажаному варіанті при температурі кипіння реакційної суміші, необов'язково в присутності агента конденсації, такого, як оксихлорид фосфору, тіонілхлорид, сульфурилхлорид, сірчана кислота, п-толуолсульфокислота, метансульфокислота, соляна кислота, фосфорна кислота, поліфосфорна кислота, оцтова кислота, ангідрид оцтової кислоти, N,N-дициклогексилкарбодіїмід, або, в разі потреби, в присутності основи, такої, як етилат калію або трет-бутилат калію. Циклізацію, однак, можна проводити і без розчинника і/або агента конденсації.

В оптимальному варіанті реакцію, в результаті якої одержується сполука загальної формули II, проводять у реакційній суміші шляхом відновлення відповідної о-нітросполуки, в разі потреби, у присутності карбонової кислоти загальної формули III

HO-CO-A-B-Ar-CN (III)

в якій Ar, A і B мають вищенаведені значення, й ацилювання аміносполуки, що утворюється за певних умов у реакційній суміші.

б) Із метою одержання сполуки загальної формули I, у якій R<sub>a</sub> означає R<sub>2</sub>-CX'-C<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>циклоалкіленову групу, де R<sub>2</sub> має згадані значення, а X' являє собою одну з наведених для X іміногруп, сполуку загальної формули IV



(IV),

в якій R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, Ar, A і B мають вищенаведені значення, а R<sub>a</sub>' являє собою R<sub>2</sub>-CO-C<sub>3</sub>-С<sub>5</sub>циклоалкіленову групу, де R<sub>2</sub> має згадані значення, вводять у реакцію з аміном загальної формули V

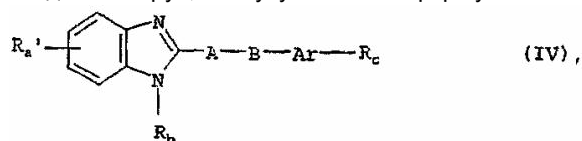
H<sub>2</sub>X' (V)

у якій  $X'$  являє собою одну з наведених для  $X$  іміногруп.

Реакцію доцільно проводити в розчинникові, такому, як метанол/толуол, етанол, ізопропанол або ксилол, у бажаному варіанті в присутності зневоднювача, такого, як молекулярне сито, сульфат натрію або хлорид кальцію, в разі потреби, в присутності основи, такої, як триетиламін, при температурах в інтервалі від 50 до 100°C, бажано при температурі кипіння реакційної суміші.

в) Із метою одержання сполуки загальної формули I, у якій  $R_a$  означає  $R_2-CX'-C_3-C_5$ циклоалкіленову групу, де  $R_2$  має вищенаведені значення,

а  $X'$  являє собою одну з наведених для  $X$  алкіліденових груп, сполуку загальної формули IV



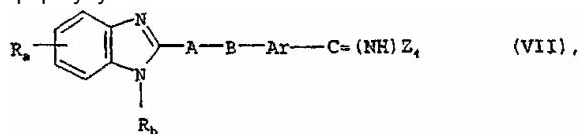
в якій  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $Ar$ ,  $A$  і  $B$  мають вищенаведені значення, а  $R_a'$  являє собою  $R_2-CO-C_3-C_5$ циклоалкіленову групу, де  $R_2$  має згадані значення, вводять у реакцію з фосфоном загальної формули VI



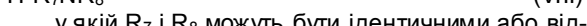
у якій  $X'$  являє собою одну з наведених для  $X$  алкіліденових груп, а  $Z_3$  означає трифенілфосфонову або ди( $C_1-C_3$ алкокси)фосфонову групу, таку, як триетоксифосфорова група.

Реакцію бажано проводити в атмосфері захисного газу в розчинникові, такому, як тетрагідрофуран, диметилформамід, діоксан, діетиловий ефір або диметилсульфоксид, у присутності основи, такої, як трет.-бутилат калію, метилат натрію або гідрид натрію, при температурах в інтервалі від -25 до 50°C, бажано в інтервалі від -15° до кімнатної температури.

г) Із метою одержання сполуки загальної формули I, у якій  $R_c$  являє собою амідинову групу, що може заміщатися однією або двома  $C_1-C_3$ алкільними групами, сполуку, що утворюється за певних умов у реакційній суміші й має загальну формулу VII



у якій  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $Ar$ ,  $A$  і  $B$  мають вищенаведені значення, а  $Z_4$  являє собою алкокси- або аралкоксигрупу, таку, як метокси-, етокси-, н-пропокси-, ізопропокси- чи бензилоксигрупа, або являє собою алкілтіо- чи аралкілтіогрупу, таку, як метилтіо-, етилтіо-, н-пропілтіо- або бензилтіогрупа, вводять у реакцію з аміном загальної формули VIII



у якій  $R_7$  і  $R_8$  можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного й означають відповідно атом водню або  $C_1-C_3$ алкільну групу, або піддають взаємодії з його солями.

Цю реакцію доцільно проводити в розчинникові, такому, як метанол, етанол, н-пропанол, тетрагідрофуран або діоксан, при температурах в інтервалі від 0 до 150°C, у бажаному варіанті при

температурах в інтервалі від 0 до 80°C, здійснюючи при цьому взаємодію з вищенаведеним аміном загальної формули VIII або з відповідною кислотно-адитивною сіллю, такою, як карбонат амонію або ацетат амонію.

Сполуку загальної формули VII добувають, наприклад, шляхом уведення відповідної ціаносполуки в реакцію з відповідним спиртом, таким, як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол або бензиловий спирт, у присутності кислоти, такої, як соляна кислота, або взаємодією відповідного аміду із сіллю триалкілоксонію, такою, як тетрафторборат триетилоксонію, в розчинникові, такому, як метиленхлорид, тетрагідрофуран або діоксан, при температурах в інтервалі від 0 до 50°C, бажано при 20°C, або шляхом уведення відповідного нітрилу в реакцію із сірководнем, у бажаному варіанті в розчинникові, такому, як піридин або диметилформамід, і в присутності основи, такої, як триетиламін, і наступного алкілювання утвореного тіоаміду відповідним алкіл- або аралкілгалогенідом.

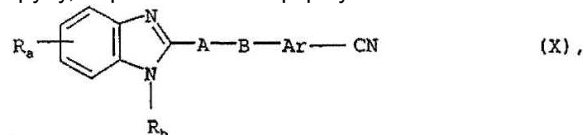
д) Із метою одержання сполуки загальної формули I, у якій  $R_a$  являє собою імідазолідин-2,4-діон-5-ільну групу, що може заміщатися однією або двома  $C_1-C_3$ алкільними групами, при цьому водночас алкільний замісник може заміщатися карбокси- або  $C_1-C_3$ алкоксикарбонільною групою, циклізують сполуку, що утворюється за певних умов у реакційній суміші й має загальну формулу IX



у якій  $R_b$ ,  $Ar$ ,  $A$  і  $B$  мають вищенаведені значення, а  $R_a''$  являє собою амінокарбоніламіногрупу, заміщену в 3-му положенні  $C_1-C_3$ алкоксикарбоніл- $C_1-C_3$ алкільною групою.

Цю реакцію доцільно проводити в розчинникові, такому, як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол або бензиловий спирт, у присутності кислоти, такої, як соляна кислота, при температурах в інтервалі від 0 до 50°C, у бажаному варіанті при 20°C.

є) Із метою одержання сполуки загальної формули I, у якій  $R_c$  являє собою гідроксамідинову групу, нітрил загальної формули X



у якій  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $Ar$ ,  $A$  і  $B$  мають вищенаведені значення, вводять у реакцію з гідроксиламіном або його солями.

Цю реакцію доцільно проводити в розчинникові, такому, як метанол, етанол, н-пропанол, вода, метанол/вода, тетрагідрофуран, тетрагідрофуран/вода, діоксан або діоксан/вода, при температурах в інтервалі від 0 до 150°C, у бажаному варіанті в інтервалі від 0 до 80°C.

ж) Із метою одержання сполуки загальної формули I, у якій  $R_a$  містить карбоксигрупу, а  $R_c$  має вищенаведені значення, або  $R_a$  має згадані значення, а  $R_c$  являє собою необов'язково заміщену

гідроксигрупою або однією чи двома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами амідинову групу, сполуку загальної формули XI



у якій R<sub>b</sub>, Ar, A і B мають згадані значення, а R<sub>a</sub>''' і R<sub>c</sub>' мають значення, наведені вище для R<sub>a</sub> і R<sub>c</sub> відповідно, за умови, що R<sub>a</sub> містить групу, що шляхом гідролізу, оброблення кислотою або основою, термолізу або гідрогенолізу переводиться в карбоксигрупу, а R<sub>c</sub> має вищенаведені значення або являє собою групу, що шляхом гідролізу, оброблення кислотою чи основою, термолізу або гідрогенолізу переводиться в необов'язково заміщену гідроксигрупою або однією чи двома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами амідинову групу, а R<sub>a</sub> має згадані значення, переводять шляхом гідролізу, оброблення кислотою чи основою, термолізу або гідрогенолізу у сполуку загальної формули I, у якій R<sub>a</sub> містить карбоксигрупу, а R<sub>c</sub> має вищенаведені значення, або R<sub>a</sub> має згадані значення, а R<sub>c</sub> являє собою необов'язково заміщену гідроксигрупою або однією чи двома С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільними групами амідинову групу.

Групою, що переводиться в карбоксигрупу, може бути, серед іншого, захищена захисною групою карбоксильна група, в тому числі її функціональні похідні, наприклад, її незаміщені або заміщені аміді, складні ефіри, тіоефіри, триметилсилілові ефіри, ортоєфіри або іміноєфіри, що доцільно переводити в карбоксильну групу шляхом гідролізу,

її складні ефіри з третинними спиртами, наприклад, трет.-бутиловий ефір, який доцільно переводити в карбоксильну групу шляхом оброблення кислотою або термолізу, й

її складні ефіри з аралканами, наприклад, бензиловий ефір, що доцільно переводити в карбоксильну групу шляхом гідрогенолізу.

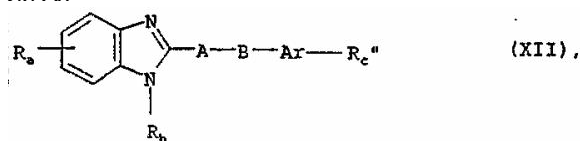
Гідроліз доцільно здійснювати або в присутності кислоти, такої, як соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, трихлороцтова кислота, трифтороцтова кислота, чи їхніх сумішей, або в присутності основи, такої, як гідроксид літію, гідроксид натрію або гідроксид калію, у відповідному розчинникові, такому, як вода, вода/метанол, вода/етанол, вода/ізопропанол, метанол, етанол, вода/тетрагідрофуран або вода/діоксан, при температурах в інтервалі від -10 до 120°C, наприклад, при температурах в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння реакційної суміші.

Якщо сполука формули XI містить, наприклад, трет.-бутильну або трет.-бутилокарбонільну групу, ці групи можна відщеплювати також шляхом оброблення кислотою, такою, як трифтороцтова кислота, мурашина кислота, п-толуолсульфокислота, сірчана кислота, соляна кислота, фосфорна кислота або поліфосфорна кислота, в разі потреби, в інертному розчинникові, такому, як метиленхлорид, хлороформ, бензол, толуол, діетиловий ефір, тетрагідрофуран або діоксан, у бажаному варіанті при температурах в

інтервалі від -10 до 120°C, наприклад, при температурах в інтервалі від 0 до 60°C, або методом термообробки, в разі потреби, в інертному розчинникові, такому, як метиленхлорид, хлороформ, бензол, толуол, тетрагідрофуран або діоксан, і в бажаному варіанті в присутності каталітичної кількості кислоти, такої, як п-толуолсульфокислота, сірчана кислота, фосфорна кислота або поліфосфорна кислота, бажано при температурі кипіння використовуваного розчинника, наприклад, при температурах в інтервалі від 40 до 120°C.

Якщо сполука формули XI містить, наприклад, бензилокси- або бензилоксикарбонільну групу, ці групи можна також відщеплювати шляхом гідрогенолізу в присутності каталізатора гідрування, такого, як паладій на вугіллі, у відповідному розчинникові, такому, як метанол, етанол, етанол/вода, крижана оцтова кислота, етиловий ефір оцтової кислоти, діоксан або диметилформамід, у бажаному варіанті при температурах в інтервалі від 0 до 50°C, наприклад, при кімнатній температурі, й при тиску водню 1-5бар.

з) Із метою одержання сполуки загальної формули I, у якій R<sub>c</sub> являє собою амідинову групу, заміщену однією або двома С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкоксикарбонільними групами або відщеплюваним *in vivo* залишком, сполуку загальної формули XII



у якій R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, Ar, A і B мають вищенаведені значення, а R<sub>c</sub>'' означає амідинову групу, вводять у реакцію зі сполукою загальної формули XIII

Z<sub>5</sub>-R<sub>9</sub> (XIII)

у якій R<sub>9</sub> являє собою С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкоксикарбонільну групу або ацильну групу одного зі згаданих відщеплюваних *in vivo* залишків, а Z<sub>5</sub> означає нуклеофобну групу, що йде, таку, як атом галогену, наприклад, атом хлору, броду або йоду, або означає п-нітрофенільну групу.

Цю реакцію доцільно проводити в розчинникові, такому, як метанол, етанол, метиленхлорид, тетрагідрофуран, толуол, діоксан, диметилсульфоксид або диметилформамід, у разі потреби, у присутності неорганічної або третинної органічної основи, в бажаному варіанті при температурах в інтервалі від 20°C до температури кипіння використовуваного розчинника.

Реакцію зі сполукою загальної формули XIII, у якій Z<sub>5</sub> являє собою нуклеофобну групу, що йде, бажано здійснювати в розчинникові, такому, як метиленхлорид, ацетонітрил, тетрагідрофуран, толуол, ацетон/вода, диметилформамід або диметилсульфоксид, у разі потреби, у присутності основи, такої, як гідрид натрію, карбонат калію, трет.-бутилат калію або N-етилдіізопропіламін, при температурах в інтервалі від 0 до 60°C.

Якщо за даним винаходом добувають сполуку загальної формули I з умістом (R<sub>3</sub>NR<sub>4</sub>)-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкільної групи, в якій принаймні один із залишків R<sub>3</sub> або R<sub>4</sub> являє собою атом водню, за допомогою відповідного ізоціанату або карбамойгалогеніду її можна перевести у відповідну карбамідну

сполуку загальної формули I і/або

якщо добувають сполуку загальної формули I з умістом  $\text{NH}_2\text{-C}_1\text{-C}_3$ алкільної групи, із використанням відповідного ефіру акрилової кислоти її можна перевести у відповідну  $2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{алкоксикарбоніл)етильну}$  сполуку загальної формули I і/або

якщо добувають сполуку загальної формули I з умістом  $(\text{R}_3\text{NR}_4)\text{-C}_1\text{-C}_3$ алкільної групи, в якій  $\text{R}_3$  і  $\text{R}_4$  являють собою відповідно атом водню, за допомогою відповідного дигалогеналкану її можна перевести у відповідну сполуку загальної формули I, у якій  $\text{R}_3$  і  $\text{R}_4$  разом із розташованим між ними атомом азоту являють собою відповідну 4-7-членну циклоалкіленіміногрупу, і/або

якщо добувають сполуку загальної формули I, у якій  $\text{R}_c$  являє собою амідинову групу, із використанням похідної галогеноцтової кислоти й шляхом наступних гідролізу й декарбоксилування її можна перевести у відповідну заміщену однією або двома металічними групами амідинову сполуку, і/або

якщо добувають сполуку загальної формули I, у якій  $\text{R}_c$  являє собою гідроксамідинову групу, шляхом каталітичного гідрування її можна перевести у відповідну амідинову сполуку, і/або

якщо добувають сполуку загальної формули I, у якій  $\text{R}_a$  містить карбоксигрупу, методом етерифікації її можна перевести у відповідний складний ефір.

Вищенаведений наступний процес одержання відповідної карбамідної сполуки загальної формули I доцільно здійснювати з використанням відповідного ізоціанату або карбамоїлхлориду, в бажаному варіанті в розчинникові, такому, як диметилформамід, і, в разі потреби, у присутності третинної органічної основи, такої, як триетиламін, при температурах в інтервалі від 0 до  $50^\circ\text{C}$ , бажано при кімнатній температурі.

Наведений вище наступний процес одержання відповідної  $2\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{алкоксикарбоніл)етильної}$  сполуки доцільно здійснювати з використанням відповідного ефіру акрилової кислоти, в бажаному варіанті в розчинникові, такому, як метанол, етанол або ізопропанол, при температурах в інтервалі від  $50$  до  $100^\circ\text{C}$ , бажано при температурі кипіння реакційної суміші.

Вищенаведений наступний процес одержання відповідної 4-7-членної циклоалкіленіміносполуки загальної формули I доцільно здійснювати з використанням відповідного дигалогеналкану, в бажаному варіанті в розчинникові, такому, як метанол, етанол або ізопропанол, у присутності основи, такої, як карбонат натрію, при температурах в інтервалі від  $50$  до  $100^\circ\text{C}$ , бажано при температурі кипіння реакційної суміші.

Наведене вище наступне алкілювання доцільно здійснювати в розчинникові, такому, як метилхлорид, тетрагідрофуран, діоксан, диметилсульфоксид, диметилформамід або ацетон, у разі потреби, у присутності прискорювача реакції, такого, як йодид натрію або калію, в бажаному варіанті з використанням основи, такої, як карбонат натрію чи карбонат калію, або в присутності третинної органічної основи, такої, як N-етилдіізопропіламін або N-метилморфолін, що водночас можуть виконувати функцію розчинників, або, в разі потреби, із

використанням карбонату срібла або оксиду срібла, при температурах в інтервалі від  $-30$  до  $100^\circ\text{C}$ , бажано від  $-10$  до  $80^\circ\text{C}$ .

Вищенаведений наступний гідроліз доцільно здійснювати або в присутності кислоти, такої, як соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, трихлороцтова кислота, трифтороцтова кислота, чи їхніх сумішей, або з використанням основи, такої, як гідроксид літію, гідроксид натрію або гідроксид калію, у відповідному розчинникові, такому, як вода, вода/метанол, вода/етанол, вода/ізопропанол, метанол, етанол, вода/тетрагідрофуран або вода/діоксан, а наступне декарбоксилування бажано здійснювати в присутності однієї із згаданих кислот, при температурах в інтервалі від  $-10$  до  $120^\circ\text{C}$ , наприклад, при температурах в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння реакційної суміші.

Наступну етерифікацію доцільно здійснювати з використанням відповідного спирту, в бажаному варіанті в розчинникові або в суміші розчинників, таких, як метилхлорид, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагідрофуран, бензол/тетрагідрофуран або діоксан, ще бажаніше, однак, застосовуючи надлишок використовуваного спирту, в разі потреби, в присутності кислоти, такої, як соляна кислота, або з використанням збезводнювача, наприклад, у присутності ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти, тіонілхлориду, триметилхлорсилану, соляної кислоти, сірчаної кислоти, метансульфокислоти, п-толуолсульфокислоти, трихлориду фосфору, пентоксиду фосфору, N,N'-дициклогексилкарбодііміду, N,N'-дициклогексилкарбодііміду/N-гідроксисукциніміду, N,N'-карбонілдіімідазолу або N,N'-тіонілдіімідазолу, трифенілфосфіну/тетрахлорметану або трифенілфосфіну/діетилового ефіру азодикарбонової кислоти, в разі потреби, в присутності основи, такої, як карбонат калію, N-етилдіізопропіламін або N,N'-диметиламінопіридин, у бажаному варіанті при температурах в інтервалі від 0 до  $150^\circ\text{C}$ , ще бажаніше при температурах в інтервалі від 0 до  $80^\circ\text{C}$ . В альтернативному варіанті етерифікацію можна здійснювати з використанням відповідного галогеніду в розчинникові, такому, як метилхлорид, тетрагідрофуран, діоксан, диметилсульфоксид, диметилформамід або ацетон, у разі потреби, в присутності прискорювача реакції, такого, як йодид натрію або калію, в бажаному варіанті з використанням основи, такої, як карбонат натрію чи карбонат калію, або в присутності третинної органічної основи, такої, як N-етилдіізопропіламін або N-метилморфолін, що водночас можуть виконувати функцію розчинників, або, в разі потреби, з використанням карбонату срібла або оксиду срібла при температурах в інтервалі від  $-30$  до  $100^\circ\text{C}$ , бажано при від  $-10$  до  $80^\circ\text{C}$ .

У ході проведення вищеописаних реакцій не обов'язкові реакційноздатні групи, такі, як гідрокси-, карбокси-, аміно-, алкіламіно- або іміногрупи, можна захищати звичайними захисними групами, які по завершенні реакції знову відщеплюються.

Як захисну групу для гідроксигрупи можна використовувати, наприклад, триметилсилільну, ацетильну, бензоїльну, трет.-бутильну, тритильну,

бензильну або тетрагідропіранільну групу,

у функції захисної групи для карбоксильної групи - триметилсилільну, метильну, етильну, трет.-бутильну, бензильну або тетрагідропіранільну групу, а

як захисну групу для аміно-, алкіламіно- або іміногрупи - ацетильну, трифторацетильну, бензоїльну, етоксикарбонільну, трет.-бутоксикарбонільну, бензилоксикарбонільну, бензильну, метоксибензильну або 2,4-диметоксибензильну групу, а для аміногрупи, крім згаданих, можна використовувати й фталільну групу.

У випадку використання захисних груп їхнє наступне відщеплення можна здійснювати, наприклад, гідролітичним методом у водному розчинникові, наприклад, у воді, ізопропанолі/воді, тетрагідрофурані/воді або діоксані/воді, у присутності кислоти, такої, як трифтороцтова кислота, соляна кислота чи сірчана кислота, або з використанням основи лужного металу, такої, як гідроксид літію, гідроксид натрію або гідроксид калію, або шляхом відщеплення групи простого ефіру, наприклад, у присутності йодтриметилсилану, при температурах в інтервалі від 0 до 100°C, у бажаному варіанті при температурах в інтервалі від 10 до 50°C.

На відміну від вищеведеного бензильну, метоксибензильну або бензилоксикарбонільну групу відщеплюють, наприклад, шляхом гідрогенолізу за допомогою, наприклад, водню, у присутності каталізатора, такого, як паладій на вугіллі, в розчинникові, такому, як метанол, етанол, етиловий ефір оцтової кислоти, диметилформамід, диметилформамід/ацетон або крижана оцтова кислота, в разі потреби, із додаванням кислоти, такої, як соляна кислота, при температурах в інтервалі від 0 до 50°C, в бажаному варіанті при кімнатній температурі, й при тиску водню в межах від 1 до 7бар, бажано від 3 до 5бар.

Відщеплення метоксибензильної групи можна здійснювати також у присутності окисника, такого, як амонійнітрат церію(IV), у розчинникові, такому, як метиленхлорид, ацетонітрил або ацетонітрил/вода, при температурах в інтервалі від 0 до 50°C, у бажаному варіанті при кімнатній температурі.

Відщеплення ж 2,4-диметоксибензильної групи є бажаним здійснювати в трифтороцтовій кислоті в присутності анізолу.

Відщеплення трет.-бутильної або трет.-бутилоксикарбонільної групи бажано здійснювати шляхом оброблення кислотою, такою, як трифтороцтова кислота або соляна кислота, в разі потреби, із використанням розчинника, такого, як метиленхлорид, діоксан або простий ефір.

Фталільну групу бажано відщеплювати в присутності гідразину або первинного аміну, такого, як метиламін, етиламін або н-бутиламін, у розчинникові, такому, як метанол, етанол, ізопропанол, толуол/вода або діоксан, при температурах в інтервалі від 20 до 50°C.

Відщеплення алілоксикарбонільної групи здійснюють шляхом оброблення каталітичною кількістю тетракис(трифенілфосфін)паладію (0), у бажаному варіанті в розчинникові, такому, як

тетрагідрофуран, також бажано в присутності надлишку основи, такої, як морфолін або 1,3-димедон, при температурах в інтервалі від 0 до 100°C, в бажаному варіанті при кімнатній температурі й в атмосфері інертного газу, або шляхом оброблення каталітичною кількістю хлориду трис(трифенілфосфін) родію(I) у розчинникові, такому, як водний етанол, і, в разі потреби, в присутності основи, такої, як 1,4-дізабіцикло[2,2,2]октан, при температурах в інтервалі від 20 до 70°C.

Застосовувані у функції вихідних речовин сполуки загальних формул II-XIII, про які певною мірою відомо з літературних джерел, добувають у способи, відомі з відповідних публікацій. Детальніше одержання цих сполук описано в нижченаведених прикладах.

Хімію сполук загальної формули III описано, наприклад, у Jack Robinson у Journ. Chem. Soc. 1941. 744, хімію бензимидазолів розкрито в Katritzky і Rees у Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Oxford, видавництво Pergamon Press, 1984, у Schaumann у Heterene III, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), 4-те видання, видавництво Verlag Thieme, Штуттгарт, 1993.

Так, наприклад, сполуку загальної формули II добувають шляхом ацилювання відповідної одіаміносполуки за допомогою відповідної реакційноздатної похідної сполуки загальної формули III, сполуки загальних формул IV, VII, IX, X, XI і XII добувають шляхом циклізації відповідної заміщеної сполуки згідно варіантові а) і, в разі потреби, наступного відновлення нітрогрупи, що міститься у фенільному фрагменті, а також наступного ацилювання, амідування і/або галогенування.

Крім того, добути сполуки загальної формули I можна розділити на їхні енантіомери і/або діастереомери. Так, наприклад, добути сполуки загальної формули I, що утворюються у формі рацематів, відомими методами (див. Allinger N.L. і Elie E.L. у "Topics in Stereochemistry", том 6, видавництво Wiley Interscience, 1971) можна розділити на їхні оптичні антиподи, а сполуки загальної формули I із принаймні 2 асиметричними атомами вуглецю, завдяки їхнім фізико-хімічним розходженням, відомими методами, наприклад, за допомогою хроматографії і/або фракціонованої кристалізації, можна розділити на їхні діастереомери, які потім, у випадку їхнього утворення в рацемічній формі, можна розділити, як наведено вище, на енантіомери.

Розподіл на енантіомери бажано здійснювати на колонках на хіральних фазах чи шляхом рекристалізації з оптично активного розчинника, або взаємодією з оптично активною субстанцією, що утворює з рацемічною сполукою солі або похідні, як, наприклад, складні ефіри або аміді, насамперед, із кислотами та їхніми активованими похідними або спиртами, розділяючи потім добути в такий спосіб діастереоізомерну сольову суміш або похідну, наприклад, виходячи з різного степеня їхньої розчинності, при цьому з чистих діастереомерних солей або похідних під дією відповідних агентів можуть вивільнятися вільні антиподи. Найчастіше використовуваними оптично активними кислотами є, зокрема, D- і L-форми винної кислоти або дибен-



нзоїлвинної кислоти, ди-о-толїлвинної кислоти, яблучної кислоти, мигдальної кислоти, камфорної сульфокислоти, глутамінової кислоти, аспарагінової кислоти або хінної кислоти. Як оптично активний спирт є придатним, наприклад, (+)- або (-)-ментол, а у функції оптично активної ацильної групи в амідах, наприклад, (+)- або (-)-ментилоксикарбонільна група.

Далі, добути сполуки загальної формули I можна перевести в їхні солі, насамперед, у фізіологічно придатні солі з неорганічними або органічними кислотами, призначені для застосування у фармацевтиці. Як приклади таких кислот можна навести, серед іншого, соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, метансульфокислоту, фосфорну кислоту, фумарову кислоту, бурштинову кислоту, молочну кислоту, лимонну кислоту, винну або малеїнову кислоту.

Крім того, добути у вищенаведений спосіб нові сполуки загальної формули I, якщо в їхній структурі наявні карбоксигрупи, в разі потреби, при можна переводити в їхні солі з неорганічними або органічними основами, насамперед, у фізіологічно придатні солі, призначені для застосування у фармацевтиці. Як приклади таких основ можна навести, серед іншого, гідроксид натрію, гідроксид калію, циклогексиламін, етаноламін, діетаноламін і триетаноламін.

Як уже згадувалося, нові сполуки загальної формули I і їхні солі мають цінні властивості. Так, зокрема, сполуки загальної формули I, у яких R<sub>c</sub> являє собою ціаногрупу, є цінними проміжними продуктами для одержання інших сполук загальної формули I, а сполуки загальної формули I, у яких R<sub>c</sub> являє собою одну з вищенаведених амідинових груп, так само, як їхні таутомери, стереоізомери й фізіологічно придатні солі, володіють цінними фармакологічними властивостями, насамперед, антитромботичною дією, яка в бажаному варіанті спрямовується на тромбін або фактор X<sub>a</sub>, наприклад, на його приглушення, або полягає в збільшенні тривалості аЧТЧ (активованій частковий тромбопластиновий час) і приглушенні споріднених серинових протеаз, таких, наприклад, як трипсин, урокіназа, фактор VIIa, фактор IX, фактор XI і фактор XII.

Нижченаведені сполуки з групи, що включає

А = гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу,

Б = гідрохлорид (E/Z)-2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піридин-2-іл)-

(карбоксиметил)оксіміно)метилен]циклопропіл]бензимидазолу,

В = гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-карбоксіетиламіно)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу,

Г = гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-карбоксіетил)піролідин-1-ілкарбоніл]циклопропіл]бензимидазолу,

Д = гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[2-(2-карбоксіетил)-4,5-диметилімідазол-1-

ілметил]бензимидазолу,

Є = гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламіно)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу й

Ж = дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-метилкарбоксиметилкарбоніламінометил)-1-метил-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу, досліджували на їхню дію на збільшення тривалості аЧТЧ у такий спосіб.

Матеріал:

- плазма, із цитратної крові людини,
- ЧТЧ-реагент, фірма Boehringer Mannheim (524298),
- розчин кальцію (0,025моль/л) фірма Behring Werke, Марбург (ORN 056/57),
- діетилбарбітуратацетатний буфер (ДБА), фірма Behring Werke, Марбург (ORWH 60/61),
- коагулометр типу Biomatic BIO, фірма Desaga, Wiesloch.

Проведення досліджень:

- тривалість аЧТЧ визначали за допомогою коагулометра типу Biomatic BIO фірми Desaga.

Випробувану субстанцію поміщали разом з 0,1мл плазми з цитратної крові людини й 0,1мл ЧТЧ-реагента у відповідні посудини згідно інструкцій виробника. Суміш інкубували протягом 3 хвилин при 37°C. Додаючи 0,1мл розчину кальцію, ініціювали реакцію згортання. Залежно від особливостей використовуваного вимірювального приладу після введення розчину кальцію визначали час, за який завершилося згортання суміші. Як контроль використовували суміші, до яких додавали ДБА-буфер.

Ефективну концентрацію відповідної субстанції, при якій аЧТЧ подвоювався в порівнянні з контролем, визначали по кривій залежності дії від дози.

У нижченаведеній таблиці зведено одержані показники:

Сполука	аЧТЧ (ED <sub>200</sub> у мкм)
А	0,12
Б	0,42
В	0,31
Г	0,29
Д	0,29
Є	0,20
Ж	0,17

Добути за даним винаходом сполуки відрізняються підвищеною сумісністю, що підтверджує відсутність будь-яких токсичних наслідків при їхньому використанні в терапевтичних дозах.

Завдяки їхнім фармакологічним властивостям нові сполуки та їхні фізіологічно придатні солі можна застосовувати для попередження й лікування венозних і артеріальних тромботичних захворювань, наприклад, для лікування тромбофлебії глибоких вен нижніх кінцівок, для попередження повторної оклюзії після операцій з шунтування або аллопластики (РТ(С)А), а також оклюзії при периферичних артеріальних захворюваннях, таких, як легенева емболія, розповсюдженого внутрішньосудинного згортання, для профілактики тромбозу

коронарних судин, для профілактики інсульту й попередження оклюзії шунта. Крім цього, запропоновані у даному винаході сполуки можна застосовувати у функції додаткових антитромботичних засобів при лікуванні тромболітичних захворювань, наприклад, таких, що передбачають застосування препаратів rt-PA або стрептокінази, для попередження тривалого рестенозу після ангіопластики, для попередження метастазування й росту залежних від коагуляції пухлин і погіршення залежних від умісту фібрину запальних процесів, наприклад, при лікуванні фіброзису легеневої артерії.

Дозування, необхідне для досягнення відповідного ефекту, становить при внутрішньовенному введенні від 0,1 до 30мг/кг, бажано від 0,3 до 10мг/кг, а при оральному введенні - від 0,1 до 50мг/кг, бажано від 0,3 до 30мг/кг, із розрахунку на 1-4 прийомів на день. З цією метою добути за даним винаходом сполуки формули I, у разі потреби, в сполученні з іншими активними речовинами, разом із мінімум одним звичайним інертним носієм і/або розріджувачем, наприклад, кукурудзяним крохмалем, молочним цукром, очеретяним цукром, мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, полівінілпіролідом, лимонною кислотою, винною кислотою, водою, водою/етанолом, водою/гліцерином, водою/сорбітом, водою/поліетиленгліколем, пропіленгліколем, цетилстеариловим спиртом, карбоксиметилцелюлозою або жирними субстанціями, такими, як отверділий жир, або їхніми відповідними сумішами, переробляють на звичайні галенові форми, такі, як таблетки, драже, капсули, порошки, суспензії або свічки.

Нижче даний винахід детальніше пояснюється на прикладах.

#### Приклад 1

Гідрохлорид 2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу

а) 1-(4-хлор-3-нітрофеніл)-1-циклопропанкарбонова кислота

До 350мл димлячої азотної кислоти при -25°C порціями додають 50,0г (0,21моля) 1-(4-хлорфеніл)-1-циклопропанкарбонової кислоти. Розчин перемішують протягом 15 хвилин при -25°C, після чого зливають на крижану воду. Осаджений продукт видаляють методом вакуум-фільтрації, промивають водою й сушать.

Вихід: 58,5г (95% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,45 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9,5:0,5).

б) 1-(4-метиламіно-3-нітрофеніл)-1-циклопропанкарбонова кислота

20,0г (0,083моля) 1-(4-хлор-3-нітрофеніл)-1-циклопропанкарбонової кислоти й 100мл розчину метиламіну (40%-вого в H<sub>2</sub>O) нагрівають в автоклаві протягом 5 годин при 80°C. Уміст посудини упарюють досуха, розчиняють у воді й підкисляють крижаною оцтовою кислотою. Осаджений продукт відфільтровують методом вакуум-фільтрації, промивають водою й сушать.

Вихід: 16,9г (93% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,58 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9:1).

в) 4-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]-2-

нітро-N-метиланілін

2,4г (0,01моля) 1-(4-метиламіно-3-нітрофеніл)-1-циклопропанкарбонової кислоти розчиняють у 50мл диметилформаміду й, додавши 3,2г (0,01моля) тетрафтороборату О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію, 0,7г (0,01моля) піролідину й 1,1г (0,01моля) N-метилморфоліну, перемішують протягом 20 годин при кімнатній температурі. Потім розчинник відганяють і залишок хроматографують на силікагелі з паралельним елюванням метиленхлоридом. Необхідні фракції упарюють, розтирають із простим ефіром, відфільтровують методом вакуум-фільтрації й сушать.

Вихід: 1,8г (61% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,51 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9:1).

г) 4-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]-2-аміно-N-метиланілін

1,8г (6,2ммоль) 4-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]-2-нітро-N-метиланіліну розчиняють у 40мл метанолу й 40мл метиленхлориду й, додавши 0,4г паладію на активованому вугіллі (10%-вому), підрують протягом 4 годин при кімнатній температурі. Потім відфільтровують від каталізатора й упарюють.

Вихід: 1,6г (100% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,26 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9:1).

д) 4-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]-2-(4-ціанофеніл)амінометилкарбоніламіно-N-метиланілін

Добувається аналогічно прикладові 1в із 4-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]-2-аміно-N-метиланіліну, тетрафтороборату О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію, 4-ціанофенілгліцину й триетиламіну в диметилформаміді.

Вихід: 66% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,51 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9:1).

е) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазол

1,7г (0,004моля) 4-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]-2-(4-ціанофеніл)амінометилкарбоніламіно-N-метиланіліну в 7мл крижаної оцтової кислоти нагрівають протягом 2 годин із зворотним холодильником. Потім розчинник відганяють, залишок розчиняють у воді й екстрагують метиленхлоридом. Органічну фазу сушать, упарюють і на завершення хроматографують на силікагелі з паралельним елюванням метиленхлоридом + 2-3% метанолу.

Вихід: 1,0г (62% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,49 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9:1).

ж) Гідрохлорид 2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу

1,0г (2,5ммоль) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу розчиняють у 50мл насиченого розчину соляної кислоти в етанолі й перемішують протягом 5 годин при кімнатній температурі. Потім розчинник відганяють, залишок розчиняють у 50мл абсолютного етанолу й змішу-

ють із 2,3г (25ммоль) карбонату амонію. По завершенні витримування протягом 60год. при кімнатній температурі упарюють досуха. Залишок хроматографують на силікагелі з паралельним елююванням метиленхлоридом/метанолом у співвідношенні 7:1.

Вихід: 700мг (62% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,61 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 4:1).

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O·HCl (416,54/453,0),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=417.

Аналогічно прикладу 1 добувають такі сполуки:

(1) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(3-метилпіперидин-1-

ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 45% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,25 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 4:1),

C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O·HCl (444,59/481,05),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=445;

(2) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піперидин-1-

ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 57% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,23 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 4:1),

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O·HCl (430,56/467,93),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=431;

(3) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(4-метилпіперазин-1-

ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 32% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,26 (силікагель; метиленхлорид/метанол/аміак у співвідношенні 2:1:0,25),

C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O·HCl (445,58/482,04),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=446;

(4) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2,3-дигідроіндолін-1-

ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 60% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,34 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 4:1),

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O·HCl (464,58/501,04),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=465;

(5) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-((2-етоксикарбонілетил)піперидин-1-

ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 85% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,57 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 4:1),

C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·HCl (530,67/567,13),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=531;

(6) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-((2-етоксикарбонілетил)піролідин-1-

ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 60% від теорії,

C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·HCl (516,64/553,10),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=517, (M+H)<sup>++</sup>=259;

(7) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-((N-(2-етоксикарбонілетил)-N-металалиномети)піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 65% від теорії,

C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (559,72/596,18),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=560, (M+H)<sup>++</sup>=280,6;

(8) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-((2-етоксикарбонілметилоксиметил)піролідин-1-ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 61% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,20 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 8:2 + 1% крижаної оцтової кислоти),

C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·HCl (532,66/569,11),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=533, (M+H)<sup>++</sup>=267.

Приклад 2

Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-(1-метил-5-(1-циклоопентилкарбоніл-3-хлор-н-пропіл)бензимидазолу

а) 4-[1-

(циклопентилкарбоніл)циклопропіл]хлорбензол

2,4г (0,1моля) магнієвої стружки суспендують у 10мл простого ефіру. Після додавання на кінчику шпателя йоду повільно, по краплях додають 14,9г (0,1моля) бромциклопентану в 40мл простого ефіру, ініціюючи при цьому реакцію початковим легким нагріванням суспензії. По завершенні додавання нагрівання продовжують ще протягом 30 хвилин із зворотним холодильником. Потім додають розчин із 14,0г (0,08моля) 1-(4-хлорфеніл)-1-циклопропанкарбонітрилу в 75мл простого ефіру й продовжують нагрівання ще протягом 3 годин із зворотним холодильником. Після цього реакційний розчин зливають на крижану воду, значення рН за допомогою соляної кислоти стабілізують на відмітці 3 й екстрагують простим ефіром. Органічні екстракти сушать і упарюють. Залишок хроматографують на силікагелі й елюють петролейним ефіром/оцтовим ефіром у співвідношенні 19:1 і 15:1.

Вихід: 3,0г (12% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,58 (силікагель; петролейний ефір/оцтовий ефір у співвідношенні 4:1).

б) 4-[1-(циклопентилкарбоніл)циклопропіл]-2-нітрохлорбензол

Добувають аналогічно прикладові 1а з 4-[1-(циклопентилкарбоніл)циклопропіл]хлорбензолу й димлячої азотної кислоти.

Вихід: 87% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,60 (силікагель; петролейний ефір/оцтовий ефір у співвідношенні 9:1).

в) 4-[1-(циклопентилкарбоніл)циклопропіл]-2-нітро-N-метиланілін

Добувають аналогічно прикладові 16 із 4-[1-(циклопентилкарбоніл)циклопропіл]-2-нітрохлорбензолу й водного розчину метиламіну.

Вихід: 18% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,54 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1).

г) 4-[1-(циклопентилкарбоніл)циклопропіл]-2-аміно-N-метиланілін

2,3г (7,9ммоль)

4-[1-(циклопентилкарбоніл)циклопропіл]-2-нітро-N-метиланіліну розчиняють у 125мл оцтового ефіру й 25мл етанолу й, додавши 1,0г нікелю Ренея,

гидрують протягом 1,5 годин при кімнатній температурі. Потім відфільтровують від каталізатора й упарюють.

Вихід: 2,0г (98% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,15 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1).

д) 4-[1-(циклопентилкарбоніл)циклопропіл]-2-[4-ціанофеніламінометилкарбоніламіно]-N-метиланілін

Добувають аналогічно прикладові 1в із 4-[1-(циклопентилкарбоніл)циклопропіл]-2-аміно-N-метиланіліну, тетрафтороборату О- (бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію, 4-ціанофенілгліцину й триетиламіну в диметилформаміді.

Вихід: 96% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,54 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1).

е) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(циклопентилкарбоніл)циклопропіл]бензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 1е з 4-[1-(циклопентилкарбоніл)циклопропіл]-2-(4-ціанофеніламінометилкарбоніламіно)-N-метиланіліну в крижаній оптовій кислоті.

Вихід: 53% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,46 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1).

ж) Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-(1-циклопентилкарбоніл-3-хлор-н-пропіл)бензимидазолу

Добувають аналогічно прикладові 1ж із 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-(1-циклопентилкарбоніл-3-хлор-н-пропіл)бензимидазолу й соляної кислоти/карбонату амонію в етанолі.

Вихід: 61% від теорії,

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O·HCl (452,00/488,56),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=452/4 (Cl).

Приклад 3

Гідрохлорид (E/Z)-2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-3-іл)-

(етоксикарбонілметилоксімі-

но)метилен]циклопропіл]бензимидазолу

а) 1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропілбензол

До 100мл бутиллітію (1,6М у гексані) при температурі в інтервалі від -40 до -50°C по краплях додають розчин із 21,4г (0,135моля) 3-бромпіридину в 125мл простого ефіру, після чого перемішують ще протягом 20 хвилин при -40°C. Потім охолоджують до -60°C і по краплях додають розчин із 20,1г (0,14моля) 1-фенілциклопропанкарбонітрилу в 125мл простого ефіру. По завершенні додавання реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури й перемішують протягом 5 годин. Далі до суспензії домішують 20%-ву соляну кислоту й протягом 30 хвилин нагрівають до 100°C. Після охолодження значення рН за допомогою 20%-вого їдкого натру стабілізують на відмітці 8 і екстрагують оцтовим ефіром. Об'єднані органічні екстракти сушать і упарюють. Залишок хроматографують на оксиді алюмінію з паралельним елюванням петролейним ефіром/оцтовим ефіром у співвідношенні 9:1.

Вихід: 14,0г (46% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,27 (оксид алюмінію; петролей-

ний ефір/оцтовий ефір у співвідношенні 9:1).

б) 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]нітробензол

Добувають аналогічно прикладові 1а з 1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропілбензолу й димлячої азотної кислоти.

Вихід: 53,7% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,29 (оксид алюмінію; петролейний ефір/оцтовий ефір у співвідношенні 4:1).

в) 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]анілін

Добувають аналогічно прикладові 2г із 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]нітробензолу в присутності нікелю Ренея в оптовому ефірі/етанолі.

Вихід: 94% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,51 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1).

г) 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]трифторацетиланілін

8,0г (33,5ммоля) 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]аніліну розчиняють у

100мл хлорбензолу й, додавши 15мл ангідриду трифтороцтової кислоти, перемішують протягом 2 годин при 110°C. Потім розчинник відганяють, залишок ретельно розмішують із петролейним ефіром/простим ефіром (співвідношення 9:1), відфільтровують методом вакуум-фільтрації і сушать.

Вихід: 10,0г (88% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,54 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1).

д) 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]-2-нітротрифторацетиланілін

13мл концентрованої сірчаної кислоти й 16мл 65%-вої азотної кислоти при -5°C порціями змішують із 1,7г (5ммолей) 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]трифторацетиланіліну.

Потім без охолодження перемішують протягом ще 30 хвилин, зливають на крижану воду й екстрагують оцтовим ефіром. Органічні екстракти сушать і упарюють. Залишок хроматографують на силікагелі й елюють метиленхлоридом/етанолом у співвідношенні 50:1 і 25:1. Необхідні фракції упарюють, розтирають із простим ефіром і петролейним ефіром, відфільтровують методом вакуум-фільтрації і сушать.

Вихід: 1,2г (75% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,70 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1).

е) 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]-2-нітро-N-трифторацетил-N-метиланілін

1,15г (3,0ммоля) 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]-2-

нітротрифторацетиланіліну розчиняють у 50мл ацетону й, додавши 2,0г карбонату калію й 0,8мл метилйодиду, нагрівають протягом 2 годин із зворотним холодильником. Нерозчинний матеріал відфільтровують і розчин концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі з паралельним елюванням петролейним ефіром/оцтовим ефіром у співвідношенні 1:1 і 1:4.

Вихід: 0,88г (75% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,38 (силікагель; петролейний ефір/оцтовий ефір у співвідношенні 1:1).

ж) 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]-2-нітро-N-метиланілін

7,4г (18,8ммоль) 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]-2-нітро-N-трифторацетил-N-метиланіліну перемішують у 200мл 20%-вого їдкоого калію протягом 1 години при 30°C. Потім розбавляють ізопропанолом, органічну фазу відокремлюють, змішують із 10,0г оксиду алюмінію й упарюють досуха. Залишок хроматографують на оксиді алюмінію з паралельним елюванням петролейним ефіром/оцтовим ефіром у співвідношенні 4:1 і 1:1.

Вихід: 2,6г (47% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,50 (силікагель; петролейний ефір/оцтовий ефір у співвідношенні 1:1).

з) 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]-2-аміно-N-метиланілін

Добувають аналогічно прикладові 2г із 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]-2-нітро-N-метиланіліну й нікелю Ренея в оптовому ефірі/етанолі.

Вихід: 98% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,51 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1).

і) 4-[1-[(піридин-1-іл)карбоніл]циклопропіл]-2-(4-ціанофеніл)амінометилкарбоніламіно-N-метиланілін

Добувають аналогічно прикладові 1в із 4-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]-2-аміно-N-метиланіліну, тетрафтороборату О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію, 4-ціанофенілгліцину й триетиламіну в диметилформаміді.

Вихід: 97% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,48 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1).

к) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]бензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 1с з 4-(піридин-3-ілкарбоніл)циклопропіл-2-(4-ціанофеніл)амінометилкарбоніламіно-N-метиланіліну в крижаній оцтовій кислоті.

Вихід: 76% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,52 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1).

л) (E/Z)-2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-3-іл)-карбоксиметил]оксіміно]метилен]циклопропіл]бензимидазол

1,6г (4,0ммоль) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-3-іл)карбоніл]циклопропіл]бензимидазолу, 3,0г (12ммоль) напівгідрату карбоксиметоксиламіну, 0,84мл триетиламіну, 12г молекулярного сита 3 Å і 12г молекулярного сита 4 Å нагрівають із зворотним холодильником протягом 12 годин у 80мл метанолу й 40мл толуолу. Потім відфільтровують від молекулярного сита й упарюють. Залишок ретельно розмішують із водою, відфільтровують методом вакуум-фільтрації і сушать. Сирий продукт хроматографують на силікагелі з паралельним елюванням метиленхлоридом/етанолом/крижаною оцтовою кислотою у співвідношенні 25:1:0 і 8:2:0,2).

Вихід: 0,9г (48% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,34 (силікагель; метиленхлорид/етанол/крижана оцтова кислота у співвідношенні 8:2:0,2).

м) Гідрохлорид (E/Z)-2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-3-іл)-етоксикарбонілметилоксіміно]метилен]циклопропіл]бензимидазолу

Добувають аналогічно прикладові 1ж із (E/Z)-2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-3-іл)-етоксикарбонілметилоксіміно]метилен]циклопропіл]бензимидазолу й соляної кислоти карбонату амонію в етанолі.

Вихід: 60% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,28 (силікагель; метиленхлорид/етанол/крижана оцтова кислота у співвідношенні 8:2:0,2).

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (525,62/562,09),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=526.

Аналогічно прикладу 3 добувають такі сполуки:

(1) гідрохлорид (E/Z)-2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-2-іл)-

етоксикарбонілметилоксіміно]метилен]циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 52% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,21 (силікагель; метиленхлорид/етанол/крижана оцтова кислота у співвідношенні 8:2:0,2),

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (525,62/562,09),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=526;

(2) гідрохлорид (E/Z)-2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(феніл(етоксикарбонілметилоксіміно)метилен]циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 18% від теорії,

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·HCl (524,63/561,09),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=525, (M-H + HCl)<sup>+</sup>=559/61 (Cl);

(3) гідрохлорид 2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(1-метилпіразол-5-ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 10% від теорії,

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O·HCl (427,51/463,97),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=428, (M+H+HCl)<sup>+</sup>=464/6 (Cl);

(4) гідрохлорид (E/Z)-2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(1-метилпіразол-5-іл)-етоксикарбонілметилоксіміно]метилен]циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 80% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,20 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 8:2 + 1% крижаної оцтової кислоти),

C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>·HCl (528,63/565,08),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=529;

(5) дигідрохлорид (E/Z)-2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(феніл(3-етоксикарбоніл-н-пропіл)оксіміно]метилен]циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 47% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,06 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9:1),

$C_{32}H_{36}N_6O_3 \cdot 2HCl$  (552,69/625,60),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 553$ ;

Приклад 4

Гідрохлорид (E/Z)-2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-2-іл)-

(карбоксиметил)оксімі-

но)метилен]циклопропіл]бензимидазолу

150мг гідрохлориду (E/Z)-2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-2-іл)-

(етоксикарбонілметилоксімі-

но)метилен]циклопропіл]бензимидазолу й 2,5мл

2н. їдконого натру перемішують у 10мл етанолу протягом 5 годин при кімнатній температурі. Потім спирт відганяють і значення рН залишку стабілізують за допомогою соляної кислоти на відмітці 5. Кристалічний продукт відфільтровують методом вакуум-фільтрації, промивають водою й сушать.

Вихід: 46% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,10 (силікагель; метиленхлорид/етанол/крижана оцтова кислота у співвідношенні 8:2:0,1),

$C_{27}H_{27}N_7O_3 \cdot HCl$  (497,58/534,05),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 498$ ,  $(M+Na)^+ = 520$ .

Аналогічно прикладові 4 добувають такі сполуки:

(1) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[2-(2-карбоксіетил)піперидин-1-ілкарбоніл]циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 94% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,57 (обернена фаза RP 18; метанол/5%-вий розчин хлориду натрію у співвідношенні 3:2),

$C_{28}H_{34}N_6O_3 \cdot HCl$  (502,62/539,08),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 503$ ,  $(M+Na)^+ = 525$ ;

(2) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-

карбоксіетиламіно)-1-(піролідин-1-

ілкарбоніл)етил]бензимидазолу:

вихід: 98% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,73 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин хлориду натрію у співвідношенні 1:2),

$C_{26}H_{33}N_7O_3 \cdot HCl$  (491,60/564,54),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 492$ ,  $(M+2H)^{++} = 247$ ;

(3) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(3-

карбоксипропіонаміно)-1-

(етоксикарбоніл)етил]бензимидазолу:

вихід: 98% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,70 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин хлориду натрію у співвідношенні 1:2),

$C_{25}H_{30}N_6O_5 \cdot HCl$  (494,55/531,05),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 495$ ,  $(2M+H)^+ = 989$ ;

(4) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-

(карбоксиметиламіно)-1-(піролідин-1-

ілкарбоніл)метил]бензимидазолу:

вихід: 87% від теорії,

$C_{24}H_{29}N_7O_3 \cdot HCl$  (463,54/500,04),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 464$ ,  $(M+2H)^+ = 232,6$ ;

(5) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[2-(2-

карбоксіетил)піролідин-1-

ілкарбоніл]циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 94% від теорії,

$C_{27}H_{32}N_6O_3 \cdot HCl$  (488,59/525,05),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 489$ ,  $(M+Na)^+ = 511$ ;

(6) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-

(карбоксиметилкарбоніламіно)-1-(піролідин-1-

ілкарбоніл)метил]бензимидазолу:

вихід: 49% від теорії,

$C_{25}H_{29}N_7O_4 \cdot HCl$  (491,55/528,01),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 492$ ,  $(M+H+Na)^+ = 257,7$ ;

(7) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-

(карбоксиметилкарбоніламіно)-1-(піролідин-1-

ілкарбоніл)етил]бензимидазолу:

вихід: 92% від теорії,

$C_{26}H_{31}N_7O_4 \cdot HCl$  (505,58/542,04),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 506$ ,  $(M+H+Na)^{++} = 264,7$ ;

(8) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-(5-метил-3-

карбоксиметилімідазолін-2,4-діон-5-

іл)бензимидазолу:

вихід: 88% від теорії,

$C_{22}H_{33}N_7O_4 \cdot HCl$  (449,47/485,94),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 450$ ,  $(M+2Na)^{++} = 247,7$ ;

(9) гідрохлорид (E/Z)-2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-

3-іл)-

(карбоксиметил)оксімі-

но)метилен]циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 54% від теорії,

$C_{27}H_{27}N_7O_3 \cdot HCl$  (497,56/534,09),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 498$ ,  $(M+Na)^+ = 520$ ;

(10) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[2-(N-(2-

карбоксіетил)-N-(метиламінометил)піролідин-1-

ілкарбоніл]циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 100% від теорії,

$C_{29}H_{37}N_7O_3 \cdot HCl$  (531,66/568,12),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 532$ ,  $(M-H)^- = 530$ ;

(11) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[N-(2-

карбоксіетил)-N-(2-

пиридиламінометил]бензимидазолу:

вихід: 91% від теорії,

$C_{25}H_{27}N_7O_3 \cdot HCl$  (457,54/493,96),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 458$ ;

(12) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-(N-

бензолсульфоніл-N-

карбоксиметиламінометил]бензимидазолу:

вихід: 84% від теорії,

$C_{25}H_{26}N_6O_4S \cdot HCl$  (506,59/543,06),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 507$ ;

(13) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[2-(2-

карбоксіетил)бензимидазол-1-

ілметил]бензимидазолу:

вихід: 76% від теорії,

$C_{27}H_{27}N_7O_2 \cdot HCl$  (481,56/518,05),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 482$ ,  $(M+2H)^{2+} = 242$ ,

$(M+Na)^+ = 504$ ,  $(M+H+Na)^{2+} = 253$ ,  $(M-H + 2Na)^+ = 526$ ,

$(M+2Na)^{2+} = 264$ ;

(14) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-(2-метил-4-

карбоксіімідазол-1-ілметил)бензимидазолу:

вихід: 61 % від теорії,  
 $C_{22}H_{23}N_7O_2 \cdot HCl$  (417,47/453,92),  
 мас-спектр:  $(M+H)^+ = 418$ ;  
 (15) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[3-(3-карбокси-н-пропіл)бензимидазол-2-он-1-ілметил]бензимидазолу:  
 вихід: 86% від теорії,  
 $C_{28}H_{29}N_7O_3 \cdot HCl$  (511,59/548,04),  
 мас-спектр:  $(M+H)^+ = 512$ ,  $(M+Na)^+ = 534$ ,  
 $(M+H+Na)^{2+} = 267,7$ ,  $(M+2Na)^{2+} = 278,8$ ;  
 (16) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[3-(2-карбоксіетил)імідазо[4,5-b]піридин-2-он-1-ілметил]бензимидазолу:  
 вихід: 83% від теорії,  
 $C_{26}H_{26}N_8O_3 \cdot HCl$  (498,55/535),  
 мас-спектр:  $(M+H)^+ = 499$ ,  $(M+Na)^+ = 521$ ,  $(M-H)^- = 497$ ,  $(2M-H)^- = 995$ ;  
 (17) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[2-(2-карбоксіетил)-4,5-диметилімідазол-1-ілметил]бензимидазолу:  
 вихід: 68% від теорії,  
 $R_f$ -значення: 0,70 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин хлориду натрію у співвідношенні 6:4),  
 $C_{25}H_{29}N_7O_2 \cdot HCl$  (459,56/496,01),  
 мас-спектр:  $(M+H)^+ = 460$ ,  $(M+Na)^+ = 482$ ,  
 $(M+H+Na)^{2+} = 241$ ;  
 (18) дигідрохлорид (E/Z)-2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(фе-ніл(карбоксиметил)оксііміно)метил]ен]циклопропіл]бензимидазолу:  
 вихід: 70% від теорії,  
 $C_{28}H_{28}N_6O_3 \cdot 2HCl$  (496,57/569,5),  
 мас-спектр:  $(M+H)^+ = 497$ ,  $(M-H)^- = 495$ ;  
 (19) гідрохлорид (E/Z)-2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-3-іл)-(карбоксиметил)-ден]метил]ен]циклопропіл]бензимидазолу:  
 вихід: 37% від теорії,  
 $R_f$ -значення: 0,45 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин хлориду натрію у співвідношенні 6:4),  
 $C_{27}H_{26}N_6O_2 \cdot HCl$  (466,55/503,0),  
 мас-спектр:  $(M+H)^+ = 467$ ;  
 (20) гідрохлорид (E/Z)-2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(1-метилпіразол-5-іл)-(карбоксиметил)оксііміно]метил]ен]циклопропіл]бензимидазолу:  
 вихід: 30% від теорії,  
 $R_f$ -значення: 0,25 (обернена фаза RP 8; 5%-вий розчин кухонної солі/метанол у співвідношенні 1:1),  
 $C_{26}H_{28}N_8O_3 \cdot HCl$  (500,58/537,03),  
 мас-спектр:  $(M+H)^+ = 501$ ,  $(M-H)^- = 499$ ,  
 $(M+Cl)^+ = 535/537$  (Cl);  
 (21) дигідрохлорид (E/Z)-2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(феніл(3-карбокси-н-пропіл)оксііміно)метил]ен]циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 37% від теорії,  
 $R_f$ -значення: 0,35 (обернена фаза RP 8; 5%-вий розчин кухонної солі/метанол у співвідношенні 3:2),  
 $C_{30}H_{32}N_6O_3 \cdot 2HCl$  (524,64/597,55),  
 мас-спектр:  $(M+H)^+ = 525$ .  
 Приклад 5  
 Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідин-1-ілкарбоніл)амінометил]бензимидазолу  
 а) 5-(4-хлорфеніл)імідазолідин-2,4-діон  
 15,0г (0,11моля) 4-хлорбензальдегіду, 51,3г (0,53моля) карбонату амонію й 7,6г (0,12моля) ціанату калію перемішують у 150мл води й 150мл метанолу протягом 18 годин при 55°C. Потім розчинник відганяють, залишок розчиняють у воді й екстрагують оцтовим ефіром. Об'єднані органічні екстракти сушать і упарюють.  
 Вихід: 8,6г (38% від теорії),  
 $t_{пл}$  215°C.  
 б) 5-(4-хлор-3-нітрофеніл)імідазолідин-2,4-діон  
 Добувають аналогічно прикладові 1а з 5-(4-хлорфеніл)імідазолідин-2,4-діону й димлячої азотної кислоти.  
 Вихід: 52% від теорії,  
 $R_f$ -значення: 0,63 (силікагель; метилепохлорид/метанол у співвідношенні 9:1).  
 в) Гідрохлорид 4-хлор-3-нітрофенілаланіну  
 560мг (2,2моля) 5-(4-хлор-3-нітрофеніл)імідазолідин-2,4-діону нагрівають із зворотним холодильником у 20мл напівконцентрованої соляної кислоти протягом 24 годин. Потім розчинник відганяють, залишок розчиняють у воді, відфільтровують від нерозчинних компонентів і упарюють. Залишок тричі розчиняють в етанолі, упарюють досуха, розтирають із простим ефіром, відфільтровують методом вакуум-фільтрації і сушать.  
 Вихід: 380мг (65% від теорії),  
 $t_{пл}$  186°C.  
 г) 4-хлор-3-нітро-N-трет.-бутилоксикарбонілфенілаланін  
 5,7г (17,8ммоля) гідрохлориду 4-хлор-3-нітрофенілаланіну розчиняють у 50мл діоксану й 25мл води й, додавши 5,5мл (39,1ммоля) триетиламіну й 4,8г (21,3ммоля) ди-трет.-бутилоксикарбонату, перемішують протягом 18 годин при кімнатній температурі. Потім домішують розчин гідросульфату калію (0,5М) й екстрагують оцтовим ефіром. Об'єднані органічні екстракти сушать і упарюють.  
 Вихід: 6,3г (100% від теорії),  
 $R_f$ -значення: 0,20 (силікагель; метилепохлорид/метанол у співвідношенні 9:1).  
 д) 2-(4-хлор-3-нітрофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідин-1-іл)етанол  
 Добувають аналогічно прикладові 1в із 4-хлор-3-нітро-N-трет.-бутилоксикарбонілфенілаланіну, тетрафтороборату О-(бензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилуранію, піролідину й N-етилдіізопропіламіну в тетрагідрофурані.  
 Вихід: 68% від теорії,  
 $t_{пл}$  203°C.  
 е) 2-(4-метиламіно-3-нітрофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідин-1-іл)етанол  
 Добувають аналогічно прикладові 1б із 2-(4-

хлор-3-нітрофеніл)-2-трет.-

бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)етанону й розчину метиламіну.

Вихід: 76% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,33 (силікагель; циклогексан/оцтовий ефір у співвідношенні 1:1).

ж) 2-(4-метиламіно-3-амінофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)етанон

Добувають аналогічно прикладові 1г із 2-(4-метиламіно-3-нітрофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)етанону й паладію на активованому вугіллі в метиленхлориді/етанолі.

Вихід: 100% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,12 (силікагель; циклогексан/оптовий ефір у співвідношенні 1:1).

з) 2-[4-метиламіно-3-(4-ціанофеніламінометилкарбоніламіно)феніл]-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)етанон

Добувають аналогічно прикладові 1в із 2-(4-метиламіно-3-амінофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)етанону, тетрафтороборату О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію, 4-ціанофенілгліцину й триетиламіну в тетрагідрофурані.

Вихід: 100% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,50 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9:1).

і) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідін-1-ілкарбоніл)амінометил]бензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 1є з 2-[4-метиламіно-3-(4-ціанофеніламінометилкарбоніламіно)феніл]-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)етанону в крижаній оцтовій кислоті.

Вихід: 30% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,19 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9,5:0,5).

к) Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідін-1-ілкарбоніл)амінометил]бензимидазолу

Добувають аналогічно прикладові 1ж із 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідін-1-ілкарбоніл)амінометил]бензимидазолу й соляної кислоти/карбонату амонію в етанолі.

Вихід: 27% від теорії,

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (405,50/441,96),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=406.

Аналогічно прикладові 5 добувають такі сполуки:

(1) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідін-1-ілкарбоніл)-N-ацетиламінометил]бензимидазолу:

вихід: 29% від теорії,

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·HCl (447,54/484,54),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=448;

(2) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідін-1-ілкарбоніл)-N-(2-етоксикарбонілетил)-N-метиламінометил]бензимидазолу:

вихід: 74% від теорії,

C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (519,65/556,11),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=520;

(3) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідін-

1-ілкарбоніл)-N-

(етоксикарбонілметил)амінометил]бензимидазолу:

вихід: 76% від теорії,

C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (491,59/528,05),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=492, (M+2H)<sup>++</sup>=246,7;

(4) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідін-1-ілкарбоніл)-N,N-ді(етоксикарбонілметил)амінометил]бензимидазолу:

вихід: 51 % від теорії,

C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>·HCl (577,68/614,14),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=578, (M+Na)<sup>+</sup>=600;

(5) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідін-1-ілкарбоніл)-N-(етоксикарбонілметилкарбоніл)амінометил]бензимидазолу:

вихід: 29% від теорії,

C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>·HCl (519,60/556,06),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=520, (M+2H)<sup>++</sup>=260,7;

(6) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піролідін-1-ілкарбоніл)-N-(2-етоксикарбонілетил)амінометил]бензимидазолу:

вихід: 84% від теорії,

C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (505,62/542,62),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=506, (M+2H)<sup>+</sup>=253,7.

Приклад 6

Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[N-(2-етоксикарбонілетил)аміно]-1-(піролідін-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу

а) 5-(4-хлор-3-нітрофеніл)-5-метилімідазолідин-2,4-діон

До 50мл димлячої азотної кислоти при температурі в інтервалі від -25 до -35°C додають порціями 10,0г (4,45ммоль) 5-(4-хлорфеніл)-5-метилімідазолідин-2,4-діону. Через 45 хвилин, протягом яких розчин витримують при температурі в інтервалі від -25 до -20°C, реакційну суміш зливають на крижану воду. Кристалічний продукт відфільтровують методом вакуум-фільтрації, промивають водою й сушать.

Вихід: 10,5г (100% від теорії),

t<sub>пл</sub> 173-178°C,

R<sub>f</sub>-значення: 0,30 (силікагель; циклогексан/оцтовий ефір у співвідношенні 1:1).

б) 2-аміно-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)пропіонова кислота

10,5г (0,044ммоль) 5-(4-хлор-3-нітрофеніл)-5-метилімідазолідин-2,4-діону нагрівають із зворотним холодильником у 200мл діоксану й 700мл 6н. соляної кислоти протягом 5 днів. Потім розчин упарюють, залишок розчиняють у воді й екстрагують оцтовим ефіром. Водну фазу упарюють, змішують із толуолом, після чого упарюють досуха. Залишок розтирають із простим ефіром, відфільтровують методом вакуум-фільтрації і сушать.

Вихід: 6,8г (63% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,24 (обернена фаза RP 8; 5%-вий розчин кухонної солі/метанол у співвідношенні 1:1).

в) 2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)пропіонова кислота

Добувають аналогічно прикладові 5г із 2-аміно-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)пропіонової кислоти,



ди-трет.-бутилкарбонату піровугільної кислоти й триетиламіну в діоксані.

Вихід: 9,6г (100% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,31 (обернена фаза RP 8; 5%-вий розчин кухонної солі/метанол у співвідношенні 1:2).

г) 2-(4-хлор-3-нітрофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)пропанон

Добувають аналогічно прикладові 1в із 2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)пропіонової кислоти, тетрафтороборату О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетрамтилурунію, піролідину й N-метилморфоліну в диметилформаміді.

Вихід: 94% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,11 (силікагель; циклогексан/оцтовий ефір у співвідношенні 1:1).

д) 2-(4-метиламіно-3-нітрофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)пропанон

Добувають аналогічно прикладові 1б із 2-(4-хлор-3-нітрофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)пропанону й розчину метиламіну в диметилформаміді при 160°C.

R<sub>f</sub>-значення: 0,79 (силікагель; оцтовий ефір/етанол у співвідношенні 9:1).

е) 2-(4-метиламіно-3-амінофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)пропанон

Добувають аналогічно прикладові 1г із 2-(4-метиламіно-3-нітрофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)пропанону й паладію на активованому вугіллі/водні в метанолі.

Вихід: 100% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,63 (силікагель; оцтовий ефір/етанол у співвідношенні 9:1).

ж) 2-[4-метиламіно-3-(4-ціанофеніламінометилкарбоніламіно)феніл]-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)пропанон

Добувають аналогічно прикладові 1в із 2-(4-метиламіно-3-амінофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)пропанону, тетрафтороборату О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетрамтилурунію, 4-ціанофенілгліцину й N-метилморфоліну в диметилформаміді.

Вихід: 37% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,47 (силікагель; оцтовий ефір).

з) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-трет.-бутилоксикарбоніламіно)-1-(піролідін-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 1є з 2-[4-метиламіно-3-(4-ціанофеніламінометилкарбоніламіно)феніл]-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-(піролідін-1-іл)пропанону й крижаної оцтової кислоти.

Вихід: 60% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,37 (силікагель; оцтовий ефір).

і) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-аміно-1-(піролідін-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазол  
1,3г (2,3ммоля) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-трет.-бутилоксикарбоніламіно)-1-

(піролідін-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу розчиняють у 20мл діоксану й, додавши 40мл напівконцентрованої соляної кислоти, перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Потім розчин змішують із льодом, підлюговують аміаком і екстрагують оцтовим ефіром. Об'єднані органічні екстракти сушать і упарюють.

Вихід: 0,9г (98% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,49 (силікагель; оцтовий ефір/етанол у співвідношенні 9:1).

к) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-(2-етоксикарбонілетил)аміно)-1-(піролідін-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазол

0,4г (1,04ммоля) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-аміно-1-(піролідін-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу розчиняють у 10мл етанолу й, додавши 0,3мл (2,7ммоля) етилового ефіру акрилової кислоти, перемішують протягом 24 годин при 95°C. Потім розчинник відганяють, залишок хроматографують на силікагелі з паралельним елюванням метиленхлоридом/етанолом у співвідношенні 20:1 і 4:1.

Вихід: 0,16г (31% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,26 (силікагель; оцтовий ефір/етанол у співвідношенні 9:1).

л) Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-(2-етоксикарбонілетил)аміно)-1-(піролідін-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу

Добувають аналогічно прикладові 1ж із 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-(2-етоксикарбонілетил)аміно)-1-(піролідін-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу й соляної кислоти/карбонату амонію в етанолі.

Вихід: 96% від теорії,

C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (519,65/556,11),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=520, (M+Na)<sup>+</sup>=542.

Аналогічно прикладові 6 добувають такі сполуки:

(1) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(3-етоксикарбонілпропіоноламіно)-1-етоксикарбонілетил]бензимидазолу:

вихід: 69% від теорії,

C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>·HCl (522,62/555,08),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=523, (M+H+Na)<sup>++</sup>=273;

(2) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметилкарбоніламіно)-1-(піролідін-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу:

вихід: 95% від теорії,

C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>·HCl (533,64/570,10),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=534, (M+Na)<sup>+</sup>=556;

(3) гідрохлорид 2-(4-амідинофетламінометил)-1-метил-5-[1-(3-етоксикарбонілпропіоноламіно)-1-(піролідін-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу:

вихід: 20% від теорії,

C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>·HCl (547,66/584,12),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=548, (M+H+Na)<sup>++</sup>=285,7;

(4) гідрохлорид 2-[4-амідинофеніл-N-(2-етоксикарбонілетил)амінометил]-1-метил-5-[1-диметиламіно-1-(піролідін-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу:

вихід: 91% від теорії,

C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (547,71/584,17),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=548, (M-H)<sup>+</sup>=546;

(5) гідрохлорид 2-(4-

- амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-етоксикарбонілметиламіно)-1-(диметиламінокарбоніл)етил]бензимидазолу:  
вихід: 40% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,60 (обернена фаза RP 8; 5%-вий розчин кухонної солі/метанол у співвідношенні 1:1),  
C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (493,63/530,08),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=494, (M-H + 2HCl)<sup>-</sup>=564/566/568 (Cl<sub>2</sub>);  
(6) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу:  
вихід: 77% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,40 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 4:1 + 1% крижаної оцтової кислоти),  
C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (505,63/542,08),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=506;  
(7) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-етоксикарбонілметиламіно)-1-(N-етил-N-метиламінокарбоніл)етил]бензимидазолу:  
вихід: 85% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,44 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (507,64/544,14),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=508, (M+Cl)<sup>-</sup>=542/4 (Cl);  
(8) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(метоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу:  
вихід: 99% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,21 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 4:1 + 1% крижаної оцтової кислоти),  
C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (491,60/528,05),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=492, (M-H + HCl)<sup>-</sup>=526/8 (Cl), (M-H + 2HCl)<sup>-</sup>=562/4/8 (Cl<sub>2</sub>);  
(9) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N,N-біс(етоксикарбонілметил)аміно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу:  
вихід: 65% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,35 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 4:1 + 1% крижаної оцтової кислоти),  
C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>·HCl (591,72/628,17),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=592, (M-H + HCl)<sup>-</sup>=626/8 (Cl), (M-H + 2HCl)<sup>-</sup>=662/4/6 (Cl<sub>2</sub>);  
(10) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(ізоксазолідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу:  
вихід: 9% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,50 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 3:2),  
C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>·HCl (507,60/544,05),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=508;  
(11) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-етоксикарбонілметиламіно)-1-(ізоксазолідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу;  
(12) дигідрохлорид 2-(4-

- амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(N-метил-N-етиламінокарбоніл)етил]бензимидазолу:  
вихід: 58% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,70 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 3:2),  
C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·2HCl (493,62/566,52),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=494, (M + HCl-H)<sup>-</sup>=528/30 (Cl);  
(13) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-((N,N-ді(етоксикарбонілметил)аміно)-1-(N-метил-N-етиламінокарбоніл)етил]бензимидазолу:  
вихід: 30% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,40 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 3:2),  
C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>·2HCl (579,71/652,62),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=580, (M-H)<sup>-</sup>=578;  
(14) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(піперидинокарбоніл)етил]бензимидазолу:  
вихід: 82% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,60 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 3:2),  
C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·2HCl (519,65/592,75),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=520, (M-H + HCl)<sup>-</sup>=534/6 (Cl), (M-H + 2HCl)<sup>-</sup>=590/2/4 (Cl<sub>2</sub>);  
(15) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(діетиламінокарбоніл)етил]бензимидазолу:  
вихід: 88% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,60 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 3:2),  
C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·2HCl (507,64/580,56),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=508, (M-H + 2HCl)<sup>-</sup>=578/580/582 (Cl<sub>2</sub>);  
(16) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметилметиламіно)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу:  
вихід: 46% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,43 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 4:1 + 1% крижаної оцтової кислоти),  
C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·2HCl (519,65/592,56),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=520, (M+Cl)<sup>-</sup>=554/6 (Cl);  
(17) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(тетразол-5-ілметиламіно)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу;  
(18) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(3-етоксикарбонілпропіламіно)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу:  
вихід: 95% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,50 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 1:1),  
C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·2HCl (533,68/606,58),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=534.

## Приклад 7

Гідрохлорид 2-(4-амдінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[N-циклопентил-N-(3-етоксикарбонілпропіоніл)аміно]циклопропіл]бензимидазолу

а) 4-((1-трет.-бутилоксикарбоніламіно)циклопропіл)-2-нітро-N-метиланілін

15,0г (63,5ммоль) 4-((1-карбокси)циклопропіл)-2-нітро-N-метиланіліну й 17,6мл (127ммоль) триетиламіну розчиняють у 250мл дихлорметану й при 0°C домішують 8,3г (76ммоль) етилового ефіру хлормурашиної кислоти. Через 1 годину витримування при кімнатній температурі додають 0,75г броміду тетрабутиламонію. Потім по краплях додають розчин із 6,3г (96ммоль) азиду натрію в 20мл води. Через 1 годину при 0°C розчин розбавляють водою й екстрагують оцтовим ефіром. Органічні екстракти сушать і упарюють. Залишок розчиняють у 200мл трет.-бутанолу й протягом 2 годин нагрівають із зворотним холодильником. Після цього розчинник випарюють, залишок хроматографують на силікагелі й елюють метиленхлоридом.

Вихід: 15,5г (77% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,83 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9,5:0,5).

б) Гідрохлорид [(1-аміно)циклопропіл]-2-нітро-N-метиланіліну

15,5г (0,05моля) 4-((1-трет.-бутилоксикарбоніламіно)циклопропіл)-2-нітро-N-метиланіліну розчиняють у 50мл етанолу й 50мл соляної кислоти в етанолі й протягом 7 годин перемішують при кімнатній температурі. Потім розчинник відганяють, залишок розтирають із простим ефіром, відфільтровують методом вакуум-фільтрації і сушать.

Вихід: 98% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,44 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9,5:0,5).

в) 4-[N-(1-циклопентиламіно)циклопропіл]-2-нітро-N-метиланілін

12,0г (0,05моля) гідрохлориду 4-[(1-аміно)циклопропіл]-2-нітро-N-метиланіліну розчиняють у 500мл тетрагідрофурану й, додавши 4,1г (0,05моля) цикlopентанону й 3,2мл крижаної оцтової кислоти, порціями змішують в атмосфері азоту з 13,6г (0,064моля) триацетоксиборогідриду натрію. Через 16 годин витримування при кімнатній температурі розбавляють розчином гідрокарбонату натрію й екстрагують оцтовим ефіром. Органічні екстракти сушать і упарюють. Залишок хроматографують на силікагелі й елюють оцтовим ефіром/циклогексаном у співвідношенні 1:1.

Вихід: 10,8г (80% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,56 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9,5:0,5).

г) 4-[1-(N-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-N-циклопентиламіно)циклопропіл]-2-нітро-N-метиланілін

1,0г (3,6ммоль) 4-[(1-циклопентиламіно)циклопропіл]-2-нітро-N-метиланіліну розчиняють у 30мл тетрагідрофурану й, додавши 0,45г (4,4ммоль) триетиламіну, домішують 0,65г (4,4ммоль) хлорангідриду моноетилового ефіру бурштинової кислоти й протягом 4 го-

дин перемішують при кімнатній температурі. Після цього розбавляють оцтовим ефіром і розчином гідрокарбонату натрію, органічні екстракти сушать і упарюють. Залишок хроматографують на силікагелі з паралельним елюванням оцтовим ефіром/циклогексаном у співвідношенні 1:1.

Вихід: 1,3г (90% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,46 (силікагель; оцтовий ефір/циклогексан у співвідношенні 1:1).

д) 4-[1-(N-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-N-циклопентиламіно)циклопропіл]-2-аміно-N-метиланілін

Добувають аналогічно прикладові 1г із 4-[1-(N-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-N-циклопентиламіно)циклопропіл]-2-нітро-N-метиланіліну й паладію на активованому вугіллі/водню в метиленхлориді/етанолі.

Вихід: 100% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,18 (силікагель; оцтовий ефір/циклогексану співвідношенні 1:1).

е) 4-[1-[N-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-N-циклопентиламіно)циклопропіл]-2-(4-ціанофеніл)амінометилкарбоніламіно-N-метиланілін

Добувають аналогічно прикладові 1в із 4-[1-(N-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-N-циклопентиламіно)циклопропіл]-2-аміно-N-метиланіліну, тетрафтороборату О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію, 4-ціанофенілгліцину й триетиламіну в диметилформаміді.

Вихід: 96% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,54 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9,5:0,5).

ж) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[N-циклопентил-N-(3-етоксикарбонілпропіоніл)аміно]циклопропіл]бензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 1є з 4-[1-(N-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-N-циклопентиламіно)циклопропіл]-2-(4-ціанофеніл)амінометилкарбоніламіно-N-метиланіліну в крижаній оцтовій кислоті.

Вихід: 52% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,81 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9:1).

з) Гідрохлорид 2-(4-амдінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[N-циклопентил-N-(3-етоксикарбонілпропіоніл)аміно]циклопропіл]бензимидазолу

Добувають аналогічно прикладові 1ж із 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[N-циклопентил-N-(3-етоксикарбонілпропіоніл)аміно]циклопропіл]бензимидазолу й соляної кислоти/карбонату амонію в етанолі.

Вихід: 36% від теорії,

C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>·HCl (530,68/567,14),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=531.

## Приклад 8

Гідрохлорид 2-(4-амдінофеніламінометил)-1-метил-5-(5-метил-3-етоксикарбонілметилімідазолін-2,4-діон-5-іл)бензимидазолу

а) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламінокарбоніламіно)-1-

(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазол

1,0г (2,5ммоль) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-аміно-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу розчиняють у 10мл диметилформаміду й, додавши 0,9мл (7,9ммоль) етилового ефіру ізоціанатооцтової кислоти, перемішують протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Потім розчин зливають на крижану воду, кристалічний продукт відфільтровують методом вакуум-фільтрації і сушать. Залишок хроматографують на силікагелі з паралельним елюванням метиленхлоридом/етанолом/аміаком у співвідношенні 20:1:0,01 і 10:1:0,01.

R<sub>f</sub>-значення: 0,77 (силікагель; метиленхлорид/етанол/аміак у співвідношенні 9:1:0,01).

б) Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-(5-метил-3-етоксикарбонілметилімідазолін-2,4-діон-5-іл)бензимидазолу

Добувають аналогічно прикладові 1ж із 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламінокарбоніламіно)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу й соляної кислоти/карбонату амонію в етанолі.

Вихід: 68% від теорії,

C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>·HCl (477,52/513,99),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=478.

Приклад 9

Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[N-(2-піридил)-N-(2-етоксикарбонілетил)амінометил]бензимидазолу

а) 4-(2-трет.-бутилоксикарбонілетил)-2-(піридиламінометил)-2-нітрохлорбензол

13,4г (0,053ммоль) 4-хлор-3-нітробензилброміду й 11,8г (0,053ммоль) 2-трет.-бутилоксикарбонілетиламінопіридину перемішують у 80мл N-етилдіізопропіламіну протягом 3 годин при 90°C. Потім розчин упарюють, залишок хроматографують на силікагелі з паралельним елюванням петролейним ефіром/оцтовим ефіром у співвідношенні 8:2 і 7:3

Вихід: 8,2г (40% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,64 (силікагель; петролейний ефір/оптовий ефір у співвідношенні 8:2).

б) 4-(2-трет.-бутилоксикарбонілетил)-2-(піридиламінометил)-2-нітро-N-метиланілін

Добувають аналогічно прикладові 16 із 4-(2-трет.-бутилоксикарбонілетил)-2-(піридиламінометил)-2-нітрохлорбензолу й розчину метиламіну.

Вихід: 20% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,65 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1).

в) 4-(2-трет.-бутилоксикарбонілетил)-2-(піридиламінометил)-2-аміно-N-метиланілін

1,6г (4ммоль) 4-(2-трет.-бутилоксикарбонілетил)-2-(піридиламінометил)-2-нітро-N-метиланіліну розчиняють у 200мл метанолу й, додавши 2г нікелю Ренея, домішують 1мл гідразингідрату. Потім розчин перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі й упарюють. Залишок хроматографують на силікагелі й елюють метиленхлоридом/етанолом у співвідношенні 95:5.

Вихід: 1,2г (82% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,33 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1).

рід/етанол у співвідношенні 9:1).

г) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[N-(2-піридил)-N-(2-етоксикарбонілетил)амінометил]бензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 1в із 4-(2-трет.-бутилоксикарбонілетил)-2-(піридиламінометил)-2-аміно-N-метиланіліну, тетрафтороборату O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію, 4-ціанофенілгліцину в тетрагідрофурани й крижаної оцтової кислоти.

Вихід: 72% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,36 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1).

д) Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[N-(2-піридил)-N-(2-етоксикарбонілетил)амінометил]бензимидазолу

Добувають аналогічно прикладові 1ж із 4-[(5-(2-трет.-бутилоксикарбонілетил)-2-піридинамінометил)-1-метилбензимидазол-2-іл)метиламіно]бензонітрилу й соляної кислоти/карбонату амонію в етанолі.

Вихід: 59% від теорії,

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·HCl (485,59/522,1),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=486.

Аналогічно прикладові 9 добувають такі сполуки:

(1) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[N-(етоксикарбонілметил)бензолсульфоніламінометил]бензимидазолу:

вихід: 53% від теорії,

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S·HCl (534,64/571,1),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=535;

(2) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-(N-метилфенілкарбоніламінометил)бензимидазолу:

вихід: 42% від теорії,

C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O·HCl (426,53/462,96),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=427.

Приклад 10

Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[(2-метилбензимидазол-1-іл)метил]бензимидазолу

а) 1-(4-хлор-3-нітробензил)-2-метилбензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 9а з 2-метилбензимидазолу й 4-хлор-3-нітробензилхлориду в диметилсульфоксиді.

Вихід: 78% від теорії,

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (301,7),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=301/303.

б) 1-(4-метиламіно-3-нітробензил)-2-метилбензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 1б із 1-(4-хлор-3-нітробензил)-2-метилбензимидазолу й метиламіну.

Вихід: 96% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,56 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1).

в) 1-(4-метиламіно-3-амінобензил)-2-метилбензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 1в із 1-(4-метиламіно-3-нітробензил)-2-метилбензимидазолу й водню/нікелю Ренея.

Вихід: 100% від теорії,

R<sub>f</sub>-значення: 0,34 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1).

рид/етанол у співвідношенні 19:1).

г) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[(2-метилбензимидазол-1-іл)метил]бензимидазол

Суміш із 1,94г (11,0ммоль) N-(4-ціанофеніл)гліцину й 1,78г (11,0ммоль) карбоніл-діімідазолу нагрівають із зворотним холодильником у 80мл абсолютного тетрагідрофурану протягом 15 хвилин. Після додавання 2,7г (10,46ммоль) 1-(4-метиламіно-3-амінобензил)-2-метилбензимидазолу суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом ще 16 годин. Потім розчин упарюють досуха, залишок змішують із 80мл крижаної оцтової кислоти й протягом 1 години нагрівають із зворотним холодильником. Після цього знову упарюють досуха, добутий залишок змішують із 50мл води й підлюговують концентрованим аміаком (рН приблизно 10). Осаджений кристалічний продукт відфільтровують методом вакуум-фільтрації, промивають невеликою кількістю води й сушать.

Вихід: 4,1г (96% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,30 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1).

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub> (406,5),

мас-спектр: M<sup>+</sup>=406.

д) Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[(2-метилбензимидазол-1-іл)метил]бензимидазолу

Добувають аналогічно прикладові 1ж із 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[(2-метилбензимидазол-1-іл)метил]бензимидазолу й соляної кислоти/карбонату амонію.

Вихід: 59% від теорії,

C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>·HCl (423,5/459,9),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=424, (M+2H)<sup>2+</sup>=217,7.

Аналогічно прикладові 10 добувають такі сполуки:

(1) гідрохлорид 2-(4-амідинофенілоксиметил)-1-метил-5-[(імідазол-1-іл)метил]бензимидазолу:

вихід: 30% від теорії,

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O·HCl (360,4/396,9),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=361, (M+2H)<sup>2+</sup>=181;

(2) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(імідазол-1-іл)етил]бензимидазолу:

вихід: 70% від теорії,

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>·HCl (373,46/410),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=374, (M+2H)<sup>2+</sup>=187,6;

(3) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-етил-4-метилімідазол-1-іл)етил]бензимидазолу:

вихід: 18% від теорії,

C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>·2HCl (415,55/488,46),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=416, (M+2H)<sup>2+</sup>=208,7;

(4) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[(2-етил-4-метилімідазол-1-іл)метил]бензимидазолу:

вихід: 36% від теорії,

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>·2HCl (401,52/437,97),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=402, (M+2H)<sup>2+</sup>=201,7;

(5) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[N-(піридин-2-іл)-N-метиламінометил]бензимидазолу:

вихід: 78% від теорії,

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>·2HCl (399,5/435,95),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=400, (M+2H)<sup>2+</sup>=200,6;

(6) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[(2-(2-етоксикарбонілетил)бензимидазол-1-іл)метил]бензимидазолу:

вихід: 61% від теорії,

C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·HCl (509,62/546,07),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=510, (M+2H)<sup>2+</sup>=255,7, (M+H+Na)<sup>2+</sup>=266,7;

(7) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[(імідазол-1-іл)метил]бензимидазолу:

вихід: 35% від теорії,

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>·HCl (359,44/395,89),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=360, (M+2H)<sup>2+</sup>=180,6;

(8) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[(2-(2-ацетиламіноетил)-4,5-диметилімідазол-1-іл)метил]бензимидазолу:

вихід: 42% від теорії,

C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O·2HCl (472,6/545,51),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=473, (M+2H)<sup>2+</sup>=237, (M+H+Na)<sup>2+</sup>=248;

(9) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[(2-(2-амінокарбонілетил)-4,5-диметилімідазол-1-іл)метил]бензимидазолу:

вихід: 68% від теорії,

C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O·2HCl (458,6/531,51),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=459, (M+2H)<sup>2+</sup>=230;

(10) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[(2-метил-4-етоксикарбонілімідазол-1-іл)метил]бензимидазолу:

вихід: 34% від теорії,

C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·HCl (445,53/481,98),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=446, (M+2H)<sup>2+</sup>=223,5, (M+H+Na)<sup>2+</sup>=234,5;

(11) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[(3-(3-етоксикарбоніл-н-пропіл)бензимидазол-2-он-1-іл)метил]бензимидазолу:

вихід: 58% від теорії,

C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (539,64/576,09),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=540, (M+H+Na)<sup>2+</sup>=281,7;

(12) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[(3-(2-етоксикарбонілетил)імідазол[4,5-b]піридин-2-он-1-іл)метил]бензимидазолу:

вихід: 29% від теорії,

C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>·HCl (526,6/563,05),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=527, (M+2H)<sup>2+</sup>=264, (M+H+Na)<sup>2+</sup>=275;

(13) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[(2-фенілімідазол-1-іл)метил]бензимидазолу:

вихід: 58% від теорії,

C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>·HCl (435,54/472),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=436, (M+Na)<sup>+</sup>=218,6;

(14) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[(4,5-диметил-2-(2-етоксикарбонілетил)імідазол-1-іл)метил]бензимидазолу:

вихід: 52% від теорії,

C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·2HCl (487,61/560,52),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=488, (M+2H)<sup>2+</sup>=244,6.

Приклад 11

Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-

метил-5-[1-(2-етоксикарбонілазетидин-1-іл)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу

а) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-трет.-бутилоксикарбонілазетидин-1-іл)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазол

0,8г (1,86ммоль) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-аміно-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу й 1,65г (5,5ммоль) трет.-бутилового ефіру 2,4-диброммасляної кислоти розчиняють у 5мл етанолу, домішують 0,2г (1,86ммоль) карбонату натрію й перемішують в атмосфері азоту протягом 30 годин при 55°C. Після охолодження відфільтровують від білого осаду й промивають етанолом. Фільтрат упарюють і залишок хроматографують на силікагелі з використанням у функції елюентів оцтовий ефір і оцтовий ефір/етанол/аміак у співвідношенні 20:1:0,01. Необхідні фракції об'єднують і упарюють.

Вихід: 0,44г (44% від теорії) у формі суміші діастереомерів,

$C_{31}H_{38}N_6O_3$  (542,69),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 543$ .

б) Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-етоксикарбонілазетидин-1-іл)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу (суміш діастереомерів)

Добувають аналогічно прикладові 1ж із 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-трет.-бутилоксикарбонілазетидин-1-іл)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу й соляної кислоти/карбонату амонію в етанолі.

Вихід: 12% від теорії,

$C_{29}H_{37}N_7O_3 \cdot HCl$  (531,66/568,12),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 532$ ,  $(M+H+HCl)^{2+} = 568/70$  (Cl).

Приклад 12

Гідрохлорид (E/Z)-2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-3-іл)-

(етоксикарбонілметилі-

ден)метилен]циклопропіл]бензимидазолу

а) (E/Z)-2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-3-іл)-

(етоксикарбонілметилі-

ден)метилен]циклопропіл]бензимидазол

897мг (4,0ммоль) триетилового ефіру фосфонооцтової кислоти розчиняють в атмосфері аргону в 30мл тетрагідрофурану, після чого при -15°C додають 449мг (4,0ммоль) трет.-бутилату калію. Через 30 хвилин порціями додають 815мг (2ммоль) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(піридин-3-ілкарбоніл)циклопропіл]бензимидазолу й протягом ночі перемішують при кімнатній температурі. Після цього розчин протягом 6 годин нагрівають із зворотним холодильником і концентрують. Залишок змішують із розчином хлориду натрію й тричі екстрагують оцтовим ефіром. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію й концентрують. Залишок розчиняють у дихлорметані й хроматографують на силікагелі з використанням у функції елюенту дихлорметан із 5% етанолу. На завершення необхідні фракції концентрують, залишок розтирають із простим ефіром, відфільтровують методом вакуум-фільтрації і сушать. Вихід: 365мг (38% від теорії).

б)

Гідрохлорид

(E/Z)-2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-3-іл)-

(етоксикарбонілметилі-

ден)метилен]циклопропіл]бензимидазолу

Добувають аналогічно прикладові 1ж із (E/Z)-2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-3-іл)-

(етоксикарбонілметилі-

ден)метилен]циклопропіл]бензимидазолу й соляної кислоти/карбонату амонію в етанолі.

Вихід: 58% від теорії,

$C_{29}H_{30}N_6O_2 \cdot HCl$  (494,60/531,05),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 495$ .

Аналогічно прикладові 12 добувають таку сполуку:

гідрохлорид

(E/Z)-2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-2-іл)-

(етоксикарбонілметилі-

ден)метилен]циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 72% від теорії,

$C_{29}H_{30}N_6O_2 \cdot HCl$  (494,60/531,05),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 495$ .

Приклад 13

Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-карбоксіазетидин-1-іл)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу (суміш діастереомерів)

200мг (0,35ммоль) гідрохлориду 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-етоксикарбонілазетидин-1-іл)-1-(піролідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу розчиняють у 30мл 6н. соляної кислоти й протягом 13 годин перемішують при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш упарюють, додаючи при цьому толуол, залишок розтирають з ацетоном/простим ефіром, відфільтровують методом вакуум-фільтрації, промивають простим ефіром і сушать.

Вихід: 200мг (>100% від теорії, з умістом хлориду амонію),

$C_{27}H_{33}N_7O_3 \cdot HCl$  (503,62/540,07),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 504$ .

Аналогічно прикладові 13 добувають такі сполуки:

(1) гідрохлорид

2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-

карбоксіетиламіно)-1-

(диметиламінокарбоніл)етил]бензимидазолу:

вихід: 91% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,75 (обернена фаза RP 8; 5%-вий розчин кухонної солі/метанол у співвідношенні 1:1),

$C_{24}H_{31}N_7O_3 \cdot HCl$  (465,56/502,01),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 466$ ,  $(M-H + 2HCl)^- = 537/539$  (Cl<sub>2</sub>);

(2) дигідрохлорид

2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-

(карбоксиметиламіно)-1-(піролідин-1-

ілкарбоніл)етил]бензимидазолу:

вихід: 70% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,51 (обернена фаза RP 8; 5%-вий розчин кухонної солі/метанол у співвідношенні 3:2),

$C_{25}H_{31}N_7O_3 \cdot 2HCl$  (477,57/550,48),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 478$ ;

(3) гідрохлорид (E/Z)-2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-[(піридин-2-іл)карбоксиметиліден]метилен]циклопропіл]бензимидазолу:

вихід: 65% від теорії,  
 $C_{27}H_{26}N_6O_2 \cdot HCl$  (466,55/503,0),  
 мас-спектр:  $(M+H)^+ = 467$ ,  $(M+Cl)^+ = 501/503$  (Cl);  
 (4) дигідрохлорид 2-(4-

амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-метилкарбоксиметилкарбоніламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу:

вихід: 99% від теорії,  
 $R_f$ -значення: 0,55 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 1:1),

$C_{28}H_{35}N_7O_4 \cdot 2HCl$  (533,64/606,64),  
 мас-спектр:  $(M+H)^+ = 534$ ,  $(M-H)^- = 532$ ,  $(M-H + HCl)^- = 568/70$  (Cl);

(5) дигідрохлорид 2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-карбоксіетиламіно)-1-(N-етил-N-метиламінокарбоніл)етил]бензимидазолу:

вихід: 75% від теорії,  
 $R_f$ -значення: 0,54 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 1:1),

$C_{25}H_{33}N_7O_3 \cdot 2HCl$  (479,59/552,59),  
 мас-спектр:  $(M+H)^+ = 480$ .

Приклад 14

2-[4-(N-

гексилоксикарбоніламіно)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(2-етоксикарбонілетиламіно)-1-(диметиламінокарбоніл)етил]бензимидазол

1,5г (2,8ммоль) гідрохлориду 2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-етоксикарбонілетиламіно)-1-(диметиламінокарбоніл)етил]бензимидазолу розчиняють у 14мл води й 55мл тетрагідрофурану, до розчину домішують 2,0г карбонату калію й 1,0мл (6ммоль) гексилового ефіру хлормурашиної кислоти й протягом 4 годин перемішують при кімнатній температурі. Після видалення в умовах вакууму розчинника залишок змішують із розчином кухонної солі й тричі екстрагують метиленхлоридом, об'єднані органічні фази промивають невеликою кількістю води, сушать над сульфатом магнію й упарюють. Сирий продукт очищують на силікагелі з використанням у функції елюентів метиленхлориду й 2-7,5% етанолу. Однорідні фракції об'єднують, упарюють, розчиняють у невеликій кількості оцтового ефіру й змішують із петролейним ефіром. Утворений твердий продукт відфільтровують методом вакуум-фільтрації, промивають петролейним ефіром і сушать.

Вихід: 0,8г (43% від теорії),

$C_{33}H_{47}N_7O_5$  (621,79),

$R_f$ -значення: 0,50 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1),

мас-спектр:  $(M+H)^+ = 622$ ,  $(M+Na)^+ = 644$ .

Приклад 15

Гідрохлорид 2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-етоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу

а) Метиловий ефір 2-(4-хлорфеніл)-3-гідрокси-

2-метилпропіонової кислоти

До розчину з 8,1мл діізопропіламіну (85ммоль) у 20мл тетрагідрофурану при  $-78^\circ C$  по краплях додають 35мл 1,6-молярного розчину н-бутиллітію в гексані (61ммоль). Потім при такій самій температурі ( $-78^\circ C$ ) по краплях додають розчин із 10,0г (50ммоль) метилового ефіру 2-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти в 30мл тетрагідрофурану. Після цього через реакційну суміш при  $-20^\circ C$  пропускають протягом 30 хвилин газоподібний формальдегід. Після додавання 5%-вої лимонної кислоти й крижаної оцтової кислоти екстрагують оцтовим ефіром. Органічні фази промивають 1н. сірчаною кислотою, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію й розчином кухонної солі й сушать над сульфатом магнію. Сирий продукт очищують на силікагелі з використанням у функції елюенту циклогексану/оцтового ефіру у співвідношенні 19:1, 9:1, 4:1, 1:1 і 0:1). Однорідні фракції об'єднують і упарюють.

Вихід: 9,7г (84% від теорії) жовтого масла,

$R_f$ -значення: 0,25 (силікагель; петролейний ефір/оцтовий ефір у співвідношенні 4:1).

б) 2-(4-хлорфеніл)-3-гідрокси-2-метилпропіонова кислота

Добувають аналогічно прикладові 4 з метилового ефіру 2-(4-хлорфеніл)-3-гідрокси-2-метилпропіонової кислоти та їдкою натру в етанолі.

Вихід: 83% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,55 (силікагель; оцтовий ефір/циклогексан у співвідношенні 2:1 + крижана оцтова кислота).

в) 2-(4-хлор-3-нітрофеніл)-2-метил-3-нітрооксипропіонова кислота

Добувають аналогічно прикладові 1а з 2-(4-хлорфеніл)-3-гідрокси-2-метилпропіонової кислоти й азотної кислоти. Вихід: 90% від теорії,

$t_{пл}$   $129-132^\circ C$ ,

$C_{10}H_9ClN_2O_7$  (304,64).

г) 2-(4-хлор-3-нітрофеніл)-2-метил-3-гідроксипропіонова кислота

Добувають аналогічно прикладові 6 із 2-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3-нітроокси-2-метилпропіонової кислоти й 6н. соляної кислоти в діоксані.

Вихід: 98% від теорії,

$C_{10}H_{10}ClNO_5$  (259,65),

мас-спектр:  $(M-H)^- = 258/60$  (Cl),  $(2M-H)^- = 517,9$  (Cl<sub>2</sub>).

д) 2-[4-(N-бензилметиламіно)-3-нітрофеніл]-2-метил-3-гідроксипропіонова кислота

Добувають аналогічно прикладові 1б із 2-(4-хлор-3-нітрофеніл)-3-гідрокси-2-метилпропіонової кислоти й N-метилбензиламіну.

Вихід: 81% від теорії,

$C_{18}H_{20}ClN_2O_5$  (344,37),

мас-спектр:  $M^+ = 344$ .

є) 2-[4-(N-бензилметиламіно)-3-нітрофеніл]-2-метил-3-гідрокси-1-піролідин-1-ілпропан-1-он

Добувають аналогічно прикладові 1в із 2-[4-(N-бензилметиламіно)-3-нітрофеніл]-3-гідрокси-2-метилпропіонової кислоти й N-метилбензиламіну.

Вихід: 96% від теорії,

$C_{22}H_{27}N_3O_4$  (397,48),

мас-спектр:  $M^+ = 398$ ,  $(M+Na)^+ = 420$ .

ж) 2-[4-(N-бензилметиламіно)-3-нітрофеніл]-2-метил-3-метансульфонілокси-1-піролідін-1-ілпропан-1-он

Розчин із 1,2г (3,0ммоль) 2-[4-(N-бензилметиламіно)-3-нітрофеніл]-2-метил-3-гідрокси-1-піролідін-1-ілпропан-1-ону в 20мл тетрагідрофурану змішують при кімнатній температурі з 1,3мл (9,3ммоль) триетиламіну. Потім при 2-5°C по краплях додають 0,27мл (3,5ммоль) метансульфонілхлориду. Через 2 години витримування при кімнатній температурі утворений осад відфільтровують методом вакуум-фільтрації й фільтрат упарюють. Сирий продукт використовують без очищення в наступній реакції.

Вихід: 1,4г (98% від теорії).

з) 2-[4-(N-бензилметиламіно)-3-нітрофеніл]-2-метил-3-метиламіно-1-піролідін-1-ілпропан-1-он

До розчину з 1,4г (2,9ммоль) 2-[4-(N-бензилметиламіно)-3-нітрофеніл]-2-метил-3-метансульфонілокси-1-піролідін-1-ілпропан-1-ону в 10мл диметилформаміду домішують 20мл 40%-вого водного розчину метиламіну й протягом 70 хвилин нагрівають до 100°C. Після охолодження реакційну суміш змішують із крижаною водою й екстрагують оцтовим ефіром. Органічні фази промивають водою й розчином кухонної солі, сушать над сульфатом магнію й упарюють. Сирий продукт очищають на силікагелі з використанням у функції елюенту оцтового ефіру/етанолу у співвідношенні 10:1, 9:1, 4:1 плюс 1% концентрованого аміаку. Однорідні фракції об'єднують і упарюють.

Вихід: 740мг (61% від теорії),

$R_f$ -значення: 0,45 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1 плюс 1% концентрованого аміаку).

і) 2-[4-(бензилметиламіно)-3-нітрофеніл]-2-метил-3-(N-метоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-1-піролідін-1-ілпропан-1-он

Добувають аналогічно прикладові 7г із 2-[4-(N-бензилметиламіно)-3-нітрофеніл]-2-метил-3-метиламіно-1-піролідін-1-ілпропан-1-ону й хлорангідриду метилового ефіру маленової кислоти.

Вихід: 84% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,65 (силікагель; оцтовий ефір/етанол у співвідношенні 9:1 + аміак),

$C_{27}H_{34}N_4O_6$  (510,60),

мас-спектр: (M-H)<sup>+</sup>=509, (M+Na)<sup>+</sup>=533.

к) 2-(4-метиламіно-3-амінофеніл)-2-метил-3-(N-метоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-1-піролідін-1-ілпропан-1-он

Добувають аналогічно прикладові 1г із 2-[4-(бензилметиламіно)-3-нітрофеніл]-2-метил-3-(N-метоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-1-піролідін-1-ілпропан-1-ону й водню/паладію на активованому вугіллі.

Вихід: 100% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,40 (силікагель; оцтовий ефір/етанол у співвідношенні 9:1 + 1% концентрованого аміаку),

$C_{20}H_{30}N_4O_4$  (390,49),

мас-спектр: M<sup>+</sup>=390.

л) 4-[2-(3-(N-метоксикарбонілметилкарбонілметиламіно))-2-метил-1-піролідін-1-ілпропан-1-он-2-іл]-2-(4-ціанофеніл)амінометилкарбоніламіно-N-

метиланілін

Добувають аналогічно прикладові 1д із 2-(4-метиламіно-3-амінофеніл)-2-метил-3-(N-метоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-1-піролідін-1-ілпропан-1-ону й тетрафтороборату О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію, 4-ціанофенілгліцину й триетиламіну в дамеліформаміді.

Вихід: 95% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,35 (силікагель; оцтовий ефір/етанол у співвідношенні 9:1 плюс 1% концентрованого аміаку).

м) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-етоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензimidазол

Добувають аналогічно прикладові 1є з 4-[2-(3-(N-метоксикарбонілметилкарбонілметиламіно))-2-метил-1-піролідін-1-ілпропан-1-он-2-іл]-2-(4-ціанофеніл)амінометилкарбоніламіно-N-метиланіліну в крижаній оцтовій кислоті.

Вихід: 47% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,20 (силікагель; оцтовий ефір/етанол у співвідношенні 9:1),

$C_{29}H_{34}N_4O$  (530,63),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=531, (M+Na)<sup>+</sup>=553.

н) Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-етоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензimidазолу

Добувають аналогічно прикладові 1ж із 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-етоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензimidазолу й соляної кислоти/карбонату амонію в етанолі.

Вихід: 65% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,30 (силікагель; метиленхлорид/метанол у співвідношенні 4:1 + крижана оцтова кислота),

$C_{30}H_{39}N_7O_4$  (561,69/598,19),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=562, (M+Cl)<sup>+</sup>=596/8 (Cl).

Аналогічно прикладові 15 добувають такі сполуки:

(1) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-метоксикарбонілметилметиламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензimidазолу:

вихід: 89% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,35 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 3:2),

$C_{28}H_{37}N_7O_3 \cdot HCl$  (519,66/556,11),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=520, (M-H + HCl)<sup>+</sup>=554/6 (Cl);

(2) ацетат 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-етоксикарбонілметилкарбоніламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензimidазолу:

вихід: 45% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,20 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 8:2 + 1% оцтового ефіру),

$C_{29}H_{37}N_7O_4 \cdot CH_3COOH$  (547,66/607,71),

мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=548, (M-H)=546, (M-H + CH<sub>3</sub>COOH)<sup>+</sup>=606;

(3) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-етоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-(N-



метилетиламінокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
(4) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-етоксикарбонілметилметиламіно)-2-(N-метил-N-етиламінокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
(5) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-етоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-(піперидинокарбоніл)проп-2-іл] бензимидазолу;  
(6) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-етоксикарбонілметилсульфонілметиламіно)-2-(піперидинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
(7) ацетат 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-метоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
вихід: 72% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,20 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 8:2 + 1% крижаної оцтової кислоти),  
C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>·CH<sub>3</sub>COOH (547,66/607,71),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=548, (M-H)<sup>-</sup>=546;  
(8) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-етоксикарбонілметилкарбоніламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
(9) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметилсульфоніламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
вихід: 14% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,20 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 8:2),  
C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>S·HCl (583,65/620,17),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=584, (M+Na)<sup>+</sup>=606;  
(10) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(1H-тетразол-5-іл)метилкарбоніламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
(11) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
вихід: 40% від теорії,  
C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (519,65/592,56),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=520, (M+Na)<sup>+</sup>=542, (M+HCOO)<sup>+</sup>=564, (M+Cl)<sup>-</sup>=554.  
Приклад 16  
Гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламіно)-1-ізоксазолідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу  
Добувають шляхом гідролізу гідрохлориду 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-ізоксазолідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу в присутності їдко-го натру в етанолі.  
Вихід: 90% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,65 (обернена фаза RP 8; метанол/5 %-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 3:2),  
C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>·HCl (479,54/515,99),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=480.  
Аналогічно прикладові 16 добувають такі сполуки:  
(1) гідрохлорид 2-(4-

амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-карбоксіетиламіно)-1-(ізоксазолідин-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазолу;  
(2) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламіно)-1-(N-метил-N-етиламінокарбоніл)етил]бензимидазолу;  
вихід: 93% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,40 (обернена фаза RP 8; метанол/5 %-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 1:1),  
C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·HCl (465,57/502,02),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=466, (M+Cl-H)<sup>-</sup>=500/2 (Cl);  
(3) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-карбоксиметилметиламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
вихід: 89% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,57 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 4:3),  
C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>·2HCl (505,63/578,54),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=506, (M+2H)<sup>++</sup>=253, (M+H+Na)<sup>++</sup>=264,5;  
(4) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметилкарбоніламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
вихід: 90% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,55 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 4:6),  
C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>·HCl (519,61/556,06),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=520, (M-H)<sup>-</sup>=518;  
(5) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-карбоксиметилметиламіно)-2-(N-етилметиламінокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
(6) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-карбоксиметилкарбонілметиламіно)-2-(N-етилметиламінокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
(7) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-карбоксиметилкарбонілметиламіно)-2-(піперидинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
(8) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-карбоксиметилсульфонілметиламіно)-2-(піперидинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
(9) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу;  
вихід: 81% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,40 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 1:1),  
C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (491,60/528,05),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=492, (M-H)<sup>-</sup>=490;  
(10) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(2-карбоксіетилкарбоніламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
(11) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-

(карбоксиметилсульфоніламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу;  
(12) гідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламіно)-1-(діетиламінокарбоніл)етил]бензимидазолу:  
вихід: 70% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,50 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 1:1),

$C_{25}H_{33}N_7O_3 \cdot HCl$  (479,59/516,05),  
мас-спектр:  $(M+H)^+ = 480$ ,  $(M-H)^- = 478$ ,  $(M-H + HCl)^- = 514/516$  (Cl);

(13) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазолу:

вихід: 22% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,50 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 1:1),

$C_{26}H_{33}N_7O_3 \cdot 2HCl$  (491,60/564,51),  
мас-спектр:  $(M+H)^+ = 492$ ,  $(M-H)^- = 490$ ;

(14) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-карбоксиметилметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу:

R<sub>f</sub>-значення: 0,48 (обернена фаза RP 8; 5%-вий розчин кухонної солі/метанол у співвідношенні 3:2),

$C_{26}H_{33}N_7O_3 \cdot 2HCl$  (491,60/564,51),  
мас-спектр:  $(M+H)^+ = 492$ ,  $(M-H)^- = 490$ ;

(15) дигідрохлорид 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(3-карбоксипропіламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу:

вихід: 82% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,73 (обернена фаза RP 8; 5%-вий розчин хлориду натрію/метанол у співвідношенні 1:1),

$C_{27}H_{35}N_7O_3 \cdot 2HCl$  (505,63/578,54),  
мас-спектр:  $(M+H)^+ = 506$ .

Приклад 17

2-[4-(N-

фенілкарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол

До суспензії з 1,4г (2,4ммоль) дигідрохлориду 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу в 5мл N-етилдіізопропіламіну й 2мл диметилформаміду домішують 1,5г (6ммоль) 4-нітрофенілового ефіру бензойної кислоти, при цьому при нагріванні утворюється прозорий розчин. Через 2 години витримання при 120°C розчин упарюють в умовах вакууму, залишок після охолодження розчиняють у дихлорметані й очищують на силікагелі з елюванням спочатку дихлорметаном, а потім дихлорметаном/етанолом у співвідношенні 50:1, 25:1 і 18:1. Однорідні фракції об'єднують, упарюють, розтирають із водою, відфільтровують методом вакуум-фільтрації й сушать.

Вихід: 0,7г (49% від теорії),

R<sub>f</sub>-значення: 0,40 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 19:1),

$C_{34}H_{39}N_7O_4$  (609,73),  
мас-спектр:  $(M+H)^+ = 610$ ,  $(M+Na)^+ = 632$ ,  $(M-H)^- = 608$ .

Аналогічно прикладам 14 і 17 добувають такі сполуки:

(1) 2-[4-(N-гексилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 53% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,35 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),

$C_{34}H_{47}N_7O_5$  (633,79),  
мас-спектр:  $(M+Na)^+ = 656$ ,  $(M-H)^- = 632$ ;

(2) 2-[4-(N-октилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 46% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,43 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),

$C_{36}H_{51}N_7O_5$  (661,84),  
мас-спектр:  $(M+Na)^+ = 684$ ,  $(M-H)^- = 660$ ;

(3) 2-[4-(N-гексилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(метоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

(4) 2-[4-(N-октилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(метоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 32% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,27 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),

$C_{35}H_{49}N_7O_5$  (647,82),  
мас-спектр:  $(M+Na)^+ = 670$ ,  $(M-H)^- = 646$ ;

(5) 2-[4-(N-гексилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(N-етоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазол:

вихід: 52% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,60 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),

$C_{37}H_{51}N_7O_6$  (689,85),  
мас-спектр:  $(M+H)^+ = 690$ ,  $(M-H)^- = 688$ ,  
 $(M+Na)^+ = 712$ ,  $(M + HCl-H)^- = 724/26$  (Cl);

(6) 2-[4-(N-октилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(N-етоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазол:

(7) 2-[4-(N-гексилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(N-метоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазол:

вихід: 21% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,55 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),

$C_{36}H_{49}N_7O_6$  (675,83),  
мас-спектр:  $(M+H)^+ = 676$ ,  $(M+Na)^+ = 698$ ,  $(M + HCl-H)^- = 724/26$  (Cl);

(8) 2-[4-(N-октилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(N-

метоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-  
(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазол;

(9) 2-[4-(N-  
фенілкарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-  
5-[1-(метоксикарбонілметилметиламіно)-1-  
(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 34% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,55 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1 + 1% аміаку),  
C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (595,70),  
мас-спектр: (M-H)<sup>-</sup>=594, (M+Na)<sup>+</sup>=618;

(10) 2-[4-(N-  
ізопропілоксикарбоніламідино)феніламінометил]-  
1-метил-5-[1-(N-  
етоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-  
(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазол:

вихід: 66% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,45 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (647,77),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=648, (M-H)<sup>-</sup>=646,  
(M+Na)<sup>+</sup>=670;

(11) 2-[4-(N-  
фенілкарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-  
5-[1-(N-етоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-  
2-(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазол:

вихід: 23% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,45 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (665,79),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=666, (M-H)<sup>-</sup>=664,  
(M+Na)<sup>+</sup>=688, (M+H+Cl)<sup>+</sup>=700/2 (Cl);

(12) 2-[4-(N-  
фенілкарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-  
5-[1-(N-  
метоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-  
(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазол:

вихід: 67% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,60 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (651,76),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=652, (M-H)<sup>-</sup>=650,  
(M+Na)<sup>+</sup>=674;

(13) 2-[4-(N-н-  
бутилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-  
метил-5-[1-(N-  
метоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-  
(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазол:

вихід: 45% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,50 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (647,77),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=648, (M-H)<sup>-</sup>=646,  
(M+Na)<sup>+</sup>=670, (M-H + Cl)<sup>-</sup>=682/4 (Cl);

(14) 2-[4-(N-  
етилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-  
метил-5-[1-(N-  
етоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-  
(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазол:

вихід: 54% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,40 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (633,75),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=634, (M-H)<sup>-</sup>=632,  
(M+Na)<sup>+</sup>=656;

(15) 2-[4-(N-і-

етилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-  
метил-5-[1-(N-  
метоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-  
(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазол:

вихід: 53% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,45 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub> (619,72),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=620, (M-H)<sup>-</sup>=618,  
(M+Na)<sup>+</sup>=642;

(16) 2-[4-(N-піридин-3-  
ілкарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-  
(N-етоксикарбонілметилкарбонілметиламіно)-2-  
(піролідинокарбоніл)проп-2-іл]бензимидазол:

вихід: 16% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,45 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> (666,78),  
мас-спектр: (M-H)<sup>-</sup>=665, (M+Na)<sup>+</sup>=689;

(17) 2-[4-(N-н-  
бутилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-  
метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-  
(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 52% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,42 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (605,74),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=606, (M+Na)<sup>+</sup>=628, (M-H)<sup>-</sup>=604;

(18) 2-[4-(N-  
етилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-  
метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-  
(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 30% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,44 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (577,68),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=578, (M+Na)<sup>+</sup>=600, (M-H)<sup>-</sup>=576;

(19) 2-[4-(N-  
бензилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-  
метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-  
(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 51% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,50 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (639,75),  
мас-спектр: (M+Na)<sup>+</sup>=662, (M-H)<sup>-</sup>=638;

(20) 2-[4-(N-піридин-3-  
ілкарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-  
(етоксикарбонілметиламіно)-1-  
(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 84% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,20 (силікагель; оцтовий ефір/етанол у співвідношенні 4:1),  
C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (610,72),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=611, (M-H)<sup>-</sup>=609, (M-HCOO)<sup>-</sup>=611;

(21) 2-[4-(N-  
ацетоксиметилоксикарбоніламі-  
дино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-  
(етоксикарбонілметиламіно)-1-  
(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 42% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,44 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),

$C_{31}H_{39}N_7O_5$  (621,09),  
мас-спектр:  $(M+Na)^+ = 644$ ,  $(M-H)^- = 620$ ;  
(22) 2-[4-(N-(2,2,2-  
трихлоретил)оксикарбо-  
ніл)амідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-  
(етоксикарбонілметіоіаміно)-1-  
(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:  
вихід: 73% від теорії,  
 $R_f$ -значення: 0,54 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
 $C_{30}H_{36}Cl_3N_7O_5$  (681),  
мас-спектр:  $M^+ = 679/81/3$  ( $Cl_3$ ),  $(M+Na)^+ = 702/46$  ( $Cl_3$ ),  $(M-H)^- = 678/80/2$  ( $Cl_3$ ).

## Приклад 18

2-[4-(N-н-октилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол  
До розчину з 0,2г (0,3ммоль) 2-[4-(N-н-октилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметіоіаміно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу в 3мл тетрагідрофурану й 2,5мл етанолу домішують 1,1мл 1н. їдкого натру й протягом 4 годин перемішують при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш упарюють і змішують із 1мл 1н. соляної кислоти. Через 12 годин витримання при кімнатній температурі (рН 4) додають дві краплі аміаку (33%-вого), в результаті чого випадає осад світло-жовтого кольору. Після відфільтровування методом вакуум-фільтрації утвореної твердої речовини фільтрат змішують із 1мл 1н. соляної кислоти й, додаючи толуол, упарюють. Залишок розтирають з ацетоном, відфільтровують методом вакуум-фільтрації, промивають діетиловим ефіром і сушать.

Вихід: 0,1г (50% від теорії),  
 $R_f$ -значення: 0,35 (обернена фаза RP 8; метанол/5%-вий розчин кухонної солі у співвідношенні 2:1),

$C_{34}H_{37}N_7O_5$  (633,79),  
мас-спектр:  $(M+H)^+ = 634$ ,  $(M+H+Na)^{++} = 328,5$ .

## Приклад 19

2-[4-(N-гідроксіамідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол  
До суспензії з 0,6г (1,2ммоль) 2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу в 50мл етанолу домішують 0,47г (7,8ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну й 0,35г (3,5ммоль) карбонату натрію й протягом 17 годин нагрівають зі зворотним холодильником. Після охолодження залишок відфільтровують, фільтрат упарюють і розчиняють у воді. Після дворазової екстракції диетилметаном об'єднані органічні фази сушать і упарюють. Сирий продукт очищають на силікагелі з елюванням диетилметаном/етанолом у співвідношенні 19:1 і 7:1. Однорідні фракції об'єднують, упарюють, розтирають із діізопропіловим ефіром і сушать.

Вихід: 0,025г (4% від теорії),  
 $R_f$ -значення: 0,68 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 4:1),  
 $C_{27}H_{35}N_7O_4$  (521,62),  
мас-спектр:  $(M-H)^- = 520$ ,  $(M+Na)^+ = 544$ .

## Приклад 20

2-[4-(N-фенілкарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(ізопропілоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол

а) Етиловий ефір 4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніламінооцтової кислоти

Добувають аналогічно прикладові 9а з 4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)аніліну й етилового ефіру бромцтової кислоти в N-етилдіізопропіламіні.

Вихід: 78% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,60 (силікагель; оцтовий ефір/петролейний ефір у співвідношенні 1:1).

б) 4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніламінооцтова кислота

Добувають аналогічно прикладові 4 з етилового ефіру 4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніламінооцтової кислоти та їдкого натру в етанолі.

Вихід: 75% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,15 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1).

в) 2-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніламінометил]-1-метил-5-[1-аміно(піролідін-1-ілкарбоніл)етил]бензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 1д/1є з 2-(4-метиламіно-3-амінофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-піролідін-1-ілпропанону, 4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніламінооцтової кислоти й карбонілдіімідазолу в тетрагідрофурані з наступним обробленням крижаною оцтовою кислотою.

Вихід: 34% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,10 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1).

г) 2-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(ізопропілоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 11 із 2-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніламінометил]-1-метил-5-[1-аміно-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу, ізопропілового ефіру бромцтової кислоти й карбонату калію в ізопропанолі/метиленхлориді.

Вихід: 42% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,60 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1).

д) Ацетат 2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(ізопропілоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу

Добувають аналогічно прикладові 1г із 2-[4-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(ізопропілоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу й водню/паладію (10%-вого на активованому вугіллі) в етанолі/крижаній оцтовій кислоті.

Вихід: 69% від теорії,

$R_f$ -значення: 0,30 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 7:3).

є) 2-[4-(N-фенілкарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(ізопропілоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 17 з ацетату

2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(ізопропілоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу й 4-нітрофенілового ефіру бензойної кислоти в N-етилдіізопропіламіні/диметилформаміді.

Вихід: 26% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,50 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (623,75),  
мас-спектр: (M+Na)<sup>+</sup>=646, (M-H)<sup>-</sup>=622.  
Аналогічно прикладові 20 добувають такі сполуки:

(1) 2-[4-(N-фенілкарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(н-бутилоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол;

(2) 2-[4-(N-фенілкарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(2-фенілетилоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол;

(3) 2-[4-(N-гексилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(ізопропілоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 40% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,45 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (647,82),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=648, (M-H)<sup>-</sup>=646, (M+Na)<sup>+</sup>=670;

(4) 2-[4-(N-октилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(ізопропілоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 31% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,48 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>37</sub>H<sub>53</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (675,88),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=674, (M+Na)<sup>+</sup>=698;

(5) 2-[4-(N-(2,2,2-трихлоретилоксикарбоніламідино)феніламінометил)-1-метил-5-[1-(ізопропілоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 43% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,50 (силікагель; метиленхлорид/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (695,05),  
мас-спектр: (M-H)<sup>-</sup>=692/694/696/698 (Cl<sub>3</sub>);

(6) 2-[4-(N-фенілкарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(н-пропілоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 79% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,35 (силікагель; оцтовий ефір/етанол у співвідношенні 9:1),  
C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (623,76),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=624, (M-H)<sup>-</sup>=622, (M+HCOO)<sup>-</sup>=668;

(7) 2-[4-(N-октилоксикарбоніламідино)феніламінометил]-1-метил-5-[1-(н-пропілоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол:

вихід: 53% від теорії,  
R<sub>f</sub>-значення: 0,39 (силікагель; оцтовий ефір/етанол у співвідношенні 9:1),

C<sub>37</sub>H<sub>53</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (675,88),  
мас-спектр: (M+H)<sup>+</sup>=676, (M+Na)<sup>+</sup>=698, (M-H)<sup>-</sup>=674.

#### Приклад 21

Гідрохлорид (R)-2-(4-амідинофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу  
а) Етиловий ефір 2-аміно-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)пропіонової кислоти

Суміш із 28г (0,11моля) 2-аміно-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)пропіонової кислоти в 200мл 5,6н. соляної кислоти в етанолі нагрівають протягом 36 годин зі зворотним холодильником. Після випарювання розчинника залишок скаламучують у 300мл оцтового ефіру і змішують із 300 мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Органічну фазу двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію й один раз водою, потім сушать над сульфатом натрію й упарюють.

Вихід: 21,1г (68% від теорії) світло-брунатного масла.

б) Етиловий ефір (R)-(+)-2-аміно-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)пропіонової кислоти

17,33г (63,6ммоля) етилового ефіру 2-аміно-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)пропіонової кислоти розчиняють у 247мл ізопропанолу й 207мл метанолу і змішують із 9,54г (63,6ммоля) L-(+)-винної кислоти. Потім реакційну суміш нагрівають до 100°C, у результаті чого утворюється прозорий розчин. Далі розчин протягом 3 годин охолоджують до 21°C, утворений осад відфільтровують методом вакуум-фільтрації, промивають етанолом і сушать. Потім утворену тверду речовину (21,5г) скаламучують у 400мл оцтового ефіру й до суспензії домішують 400мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію. Після екстракції й поділу фаз органічну фазу промивають водою, сушать і упарюють.

Вихід: 7,68г (44,4% від теорії) світло-жовтого масла,

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+4,38° (оцтовий ефір),  
PXBT-аналіз: енантімерний надлишок >98,6%.

в) (R)-(-)-2-аміно-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)пропіонова кислота

Добувають аналогічно прикладові 4 з етилового ефіру (R)-(+)-2-аміно-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)пропіонової кислоти та ідкого натру в тетрагідрофурані.

Вихід: 63% від теорії,  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-59,6° (метанол/вода у співвідношенні 1:1).

г) (R)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)пропіонова кислота

Добувають аналогічно прикладові 5г із (R)-(-)-2-аміно-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)пропіонової кислоти й ди-трет.-бутилдикарбонату піровугільної кислоти й триетиламіну в діоксані.

Вихід: 100% від теорії.

д) (R)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-2-(4-метиламіно-3-нітрофеніл)пропіонова кислота

Добувають аналогічно прикладові 16 із (R)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-2-(4-хлор-3-нітрофеніл)пропіонової кислоти й метиламіну.

Вихід: 69% від теорії.

є) (R)-2-(4-метиламіно-3-нітрофеніл)-2-трет.-

бутилоксикарбоніламіно-1-піролідинопропанон

Добувають аналогічно прикладові 1в із (R)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-2-(4-метиламіно-3-нітрофеніл)пропіонової кислоти, піролідину й карбонілдімідазолу в тетрагідрофурані.

Вихід: 96% від теорії.

ж) (R)-2-(4-метиламіно-3-амінофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-піролідинопропанон

Добувають аналогічно прикладові 1в із (R)-2-(4-метиламіно-3-нітрофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-піролідинопропанону й водню/паладію на активованому вугіллі в метанолі.

Вихід: 99% від теорії.

з) (R)-2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-трет.-бутилоксикарбоніламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 1в/1є з (R)-2-(4-метиламіно-3-амінофеніл)-2-трет.-бутилоксикарбоніламіно-1-піролідинопропанону, 4-ціанофенілгліцину, карбонілдімідазолу в тетрагідрофурані з наступним замиканням кільця в крижаний оцтовий кислоти.

Вихід: 100% від теорії.

і) (R)-2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-аміно-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 6і з (R)-2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(N-трет.-бутилоксикарбоніламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу й 6н. оо-ляної кислоти в діоксані.

Вихід: 76% від теорії.

к) (R)-2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазол

Добувають аналогічно прикладові 6к із (R)-2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-аміно-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу й етилового ефіру йо дощової кислоти/карбонату калію в ацетоні.

Вихід: 75% від теорії.

л) Гідрохлорид (R)-2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу

Добувають аналогічно прикладові 1ж із (R)-2-(4-ціанофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу й соляної кислоти/карбонату амонію в етанолі.

Вихід: 95% від теорії.

м) Гідрохлорид (R)-2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(карбоксиметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу

Добувають аналогічно прикладові 4 з (R)-2-(4-амінофеніламінометил)-1-метил-5-[1-(етоксикарбонілметиламіно)-1-(піролідинокарбоніл)етил]бензимидазолу та їдкого натру в етанолі.

Вихід: 100% від теорії.

$C_{25}H_{31}N_7O_3 \cdot 2HCl$  (477,57/550,5), мас-спектр:  $(M+H)^+ = 478$ ,  $(M-H + HCl)^- = 512/514$  (Cl),  $(M-H + 2HCl)^- = 448/550/552$  (Cl<sub>2</sub>).

Приклад 22

Ампула із сухим препаратом, що містить 75мг

активної речовини з розрахунку на 10мл

Склад:

активна речовина	75,0мг
маніт	50,0мг
вода для ін'єкцій	до 10,0мл

Одержання: Активну речовину й маніт розчиняють у воді. Після заповнення ампули здійснюють сушіння виморожуванням. Перед використанням слід розбавити водою для ін'єкцій.

Приклад 23

Ампула із сухим препаратом, що містить 35мг активної речовини з розрахунку на 2мл

Склад:

активна речовина	35,0мг
маніт	100,0мг
вода для ін'єкцій	до 2,0мл

Одержання: Активну речовину й маніт розчиняють у воді. Після заповнення ампули здійснюють сушіння виморожуванням. Перед використанням слід розбавити водою для ін'єкцій.

Приклад 24

Таблетка з умістом 50мг активної речовини

Склад:

(1) активна речовина	50,0мг
(2) молочний цукор	98,0мг
(3) кукурудзяний крохмаль	50,0мг
(4) полівінілпіролідон	15,0мг
(5) стеарат магнію	2,0мг
	<hr/> 215,0мг

Виготовлення: Інгредієнти (1), (2) і (3) змішують і гранулюють із використанням водного розчину інгредієнта (4). До висушеного гранулята домішують інгредієнт (5). З цієї суміші пресують плоскі з обох боків таблетки з двосторонньою фасеткою й насічкою з одного боку. Діаметр таблеток: 9мм.

Приклад 25

Таблетка з умістом 350мг активної речовини

Склад:

(1) активна речовина	350,0мг
(2) молочний цукор	136,0мг
(3) кукурудзяний крохмаль	80,0мг
(4) полівінілпіролідон	30,0мг
(5) стеарат магнію	4,0мг
	<hr/> 600,0мг

Виготовлення: Інгредієнти (1), (2) і (3) змішують і гранулюють із використанням водного розчину інгредієнта (4). До висушеного гранулята домішують інгредієнт (5). З цієї суміші пресують плоскі з обох боків таблетки з двосторонньою фасеткою й насічкою з одного боку. Діаметр таблеток: 12мм.

Приклад 26

Капсули з умістом 50мг активної речовини

Склад:

(1) активна речовина	50,0мг
(2) кукурудзяний крохмаль висушений	58,0мг
(3) молочний цукор порошкоподібний	50,0мг
(4) стеарат магнію	2,0мг
	<hr/> 160,0мг

Виготовлення: Інгредієнт (1) розтирають разом з інгредієнтом (3). Цю розтерту масу, інтенсивно перемішуючи, додають до суміші з інгредієнтів (2) і (4). Наприкінці цю порошкову суміш за допомогою машини для заповнення капсул розфасовують у рознімні капсули розміром 3 із твердим желатиновим покриттям.

Приклад 27

**77**

Капсули з умістом 350мг активної речовини

Склад:

(1) активна речовина	350,0мг
(2) кукурудзяний крохмаль висушений	46,0мг
(3) молочний цукор порошкоподібний	30,0мг
(4) стеарат магнію	4,0мг
	<u>430,0мг</u>

Виготовлення: Інгредієнт (1) розтирають разом з інгредієнтом (3). Цю розтерту масу, інтенсивно перемішуючи, додають до суміші з інгредієнтів (2) і (4). Наприкінці цю порошкову суміш за допомогою машини для заповнення капсул розфасовують у рознімні капсули розміром 0 із твердим желатиновим покриттям.

Приклад 28

**70951****78**

Супозиторії з умістом 100мг активної речовини

Одна свічка містить:

активна речовина	100,0мг
поліетиленгліколь (мол. маса 1500)	600,0мг
поліетиленгліколь (мол. маса 6000)	460,0мг
поліетиленсорбітанмоностеарат	840,0мг
	<u>2000,0мг</u>

Виготовлення: Поліетиленгліколь розплавляють разом із поліетиленсорбітанмоностеаратом. При температурі 40°C подрібнену активну субстанцію диспергують у цьому розплаві до досягнення гомогенності. Потім охолоджують до 38°C і розливають у попередньо злегка охолоджені форми.