



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92169 (13) C2

(51) МПК

C07D 235/24 (2006.01)

C07D 235/04 (2006.01)

C07D 235/12 (2006.01)

C07D 235/18 (2006.01)

C07D 403/02 (2006.01)

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

(54) КОНДЕНСОВАНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЧЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, АНТАГОНІСТ CRF РЕЦЕПТОРА, СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТА CRF РЕЦЕПТОРА

1

2

(21) а200711851

(22) 26.04.2006

(24) 11.10.2010

(86) PCT/US2006/015646, 26.04.2006

(31) 60/675,113

(32) 27.04.2005

(33) US

(31) 60/742,101

(32) 02.12.2005

(33) US

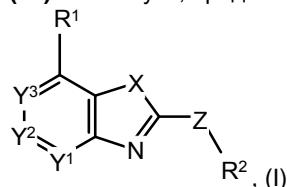
(46) 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р.

(72) АСО КАЗУЙОШІ, JP, МОЧИЗУКІ МІЧІЙО, JP, ГІОРКОС АЛЬБЕРТ ЧАРЛЬЗ, US, КОРРІТТ КРІСТОФЕР ПІТЕР, US, ЧО СУК ЯНГ, KR, ПРАТТ СКОТТ АЛАН, US, СІДЕМ КРІСТОФЕР СТІВЕН, US

(73) ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, JP

(56) US 2006/0160872 A1 (AMGEN INC.), 20.07.2006

(57) 1. Сполука, представлена формулою (I):



в якій R^1 означає необов'язково заміщений гідрокарбіл, необов'язково заміщену С-зв'язану гетероциклічну групу, необов'язково заміщену N-зв'язану гетероарильну групу або ацил, за умови, що метил та трифторметил виключаються;
 R^2 означає необов'язково заміщений циклічний гідрокарбіл або необов'язково заміщену гетероциклічну групу, за умови, що 2-[2-(1,1-диметилетил)фенілокси]-3-піридил виключається;
X означає кисень, сірку або $-NR^3$ (де R^3 означає водень, необов'язково заміщений гідрокарбіл або ацил);

Y^1 , Y^2 і Y^3 кожний означає необов'язково заміщений вуглець або азот, за умови, що один з Y^1 , Y^2 і Y^3 означає або жодний з них не означає азот; і
Z означає зв'язок, $-CO-$, кисень, сірку, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^4$, $-NR^4$ -алк-, $-CONR^4$ або $-NR^4CO-$ (де алк- означає необов'язково заміщений C_{1-4} алкілен, а R^4 означає водень, необов'язково заміщений гідрокарбіл або ацил);

за умови, що виключаються

(i) сполука, в якій X означає $-NH-$, а R^2 означає необов'язково заміщене тіофенове кільце,(ii) сполука, в якій R^1 означає ціано, Y^3 означає вуглець, який є заміщеним метилом, що заміщений трьома замісниками, одним з яких є ацил, а інші два з яких можуть утворювати кільце,

(iii) а) 6-аміно-2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбонітрил,

b) 6-аміно-2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбоксамід, і

с) 6-[(аліламіно)карбонотіол]аміно-2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбоксамід,

(iv) 4-[(4-хлорфеніл)аміно]-1,7-диметил-1H-бензімідазол-5-іл)окси)-N-метилпіридин-2-карбоксамід,

(v) сполука, в якій R^3 означає заміщений гетероарилметил, R^2 означає 4-піперидиніл, що має замісник у 1-положенні,(vi) сполука, в якій R^2 означає заміщений 8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-7-іл, і

(vii) 7-етил-1-метил-N-[4-(трифторметокси)феніл]-5-(трифторметил)-1H-бензімідазол-2-амін і 7-етил-1-метил-N-[4-(трифторметокси)феніл]-5-(трифторметил)-1H-бензімідазол-2-амін, або її сіль.

2. Сполука за п.1, в якій R^1 означає необов'язково заміщений ациклічний розгалужений C_{3-11} гідрокарбіл.3. Сполука за п.1, в якій R^1 означає необов'язково заміщений C_{6-10} арил.

(13) C2

(11) 92169

(19) UA

4. Сполука за п.1, в якій R^1 означає необов'язково заміщену С-зв'язану 5-14-членну гетероциклічну групу або N-зв'язану 5-10-членну гетероарильну групу.

5. Сполука за п.1, в якій X означає $-NR^3$ - (де R^3 є таким, як визначено в п.1).

6. Сполука за п.5, в якій R^3 означає метил, етил або гідроксietил.

7. Сполука за п.1, в якій Y^1 означає CR^{3a} , Y^2 означає CR^{3b} , і Y^3 означає CR^{3c} (де R^{3a} , R^{3b} і R^{3c} незалежно означають водень, галоген, нітро, ціано, необов'язково заміщений C_{1-4} гідрокарбіл, необов'язково заміщений C_{1-4} гідрокарбілокси, необов'язково заміщений C_{1-4} гідрокарбілтіо, необов'язково заміщений аміно або ацил, який містить до 4 атомів вуглецю).

8. Сполука за п.7, в якій R^{3a} означає водень, галоген, ціано, необов'язково заміщений C_{1-3} алкіл або необов'язково заміщений C_{1-3} алкокси, R^{3b} означає водень, і R^{3c} означає водень.

9. Сполука за п.8, в якій R^{3a} означає хлор, бром, метокси або метил.

10. Сполука за п.1, в якій один з Y^1 , Y^2 і Y^3 означає азот.

11. Сполука за п.1, в якій R^2 означає необов'язково заміщений C_{6-10} арил або необов'язково заміщену 5-8-членну гетероциклічну групу.

12. Сполука за п.1, в якій R^2 означає феніл, який є 2,4,6-тризаміщеним, 2,4,5-тризаміщеним або 2,4-дизаміщеним.

13. Сполука за п.1, в якій Z означає $-NR^4$ - (де R^4 є таким, як визначено в п.1) або кисень.

14. Сполука за п.13, в якій R^4 означає водень.

15. Сполука за п.1, якою є N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-етилфеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін, N-(4-бром-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(3,5-діетил-1H-піразол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін, N-(4-бром-2-метокси-6-метилфеніл)-4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін, 4-хлор-2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол, N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1,4-диметил-1H-бензімідазол-2-амін, 2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-4-метокси-1-метил-1H-бензімідазол або 4-хлор-N-(2,4-дихлор-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін, або її сіль.

16. N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-етилфеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін або його сіль.

17. N-(4-бром-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(3,5-діетил-1H-піразол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін або його сіль.

18. N-(4-бром-2-метокси-6-метилфеніл)-4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін або його сіль.

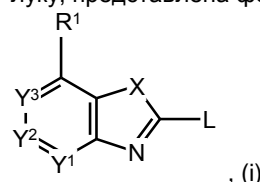
19. 4-Хлор-2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол або його сіль.

20. N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1,4-диметил-1H-бензімідазол-2-амін або його сіль.

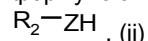
21. 2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-4-метокси-1-метил-1H-бензімідазол або його сіль.

22. 4-Хлор-N-(2,4-дихлор-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін або його сіль.

23. Спосіб одержання сполуки за п. 1, в якому сполуку, представлена формулою:



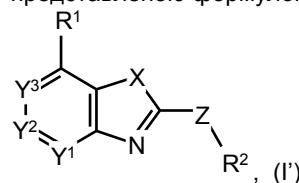
в якій L представляє відхідну групу, вибрану з атома галогену, сульфонілоксигрупи та ацилоксигрупи, а інші символи є такими, як визначено в п.1, піддають взаємодії із сполукою, представленою формулою:



де кожний символ є таким, як визначено в п.1.

24. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п.1 і фармацевтично прийнятний носій.

25. Антагоніст CRF рецептора, який є сполукою, представленою формулою (I'):



в якій R^1 означає необов'язково заміщений гідрокарбіл, необов'язково заміщену С-зв'язану гетероциклічну групу, необов'язково заміщену N-зв'язану гетероарильну групу, ціано або ацил;

R^2 означає необов'язково заміщений циклічний гідрокарбіл або необов'язково заміщену гетероциклічну групу;

X означає кисень, сірку або $-NR^3$ - (де R^3 означає водень, необов'язково заміщений гідрокарбіл або ацил);

Y^1 , Y^2 і Y^3 кожний означає необов'язково заміщений вуглець або азот, за умови, що один з Y^1 , Y^2 і Y^3 означає або жодний з них не означає азот;

Z означає зв'язок, $-CO-$, кисень, сірку, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^4-$, $-NR^4$ -алк-, $-CONR^4-$ або $-NR^4CO-$ (де алк- означає необов'язково заміщений C_{1-4} алкілен, а R^4 означає водень, необов'язково заміщений гідрокарбіл або ацил); або її сіллю.

26. Спосіб лікування або профілактики захворювання, опосередкованого CRF рецептором, в якому суб'єкту, який має в цьому потребу, вводять ефективну кількість антагоніста CRF рецептора за п.25.

27. Спосіб за п.26, в якому захворювання, яке лікують або профілактику якого здійснюють, вибрано з афективного розладу, депресії або неспокою.

28. Застосування антагоніста CRF рецептора за п.25 для виробництва лікарського засобу для лікування захворювання, опосередкованого CRF рецептором.

29. Застосування за п.28, в якому захворювання, яке лікують або профілактику якого здійснюють,

вибрано з афективного розладу, депресії або неспокою.

30. Фармацевтична композиція для профілактики або лікування захворювання, опосередкованого CRF рецептором, яка містить ефективну кількість антагоніста CRF рецептора за п.25.

31. Фармацевтична композиція за п.30, в якій захворювання, яке лікують або профілактику якого здійснюють, вибрано з афективного розладу, депресії або неспокою.

Представлений винахід стосується нових азотмістких конденсованих гетероциклічних сполук, що мають CRF-антагоністичну активність, та фармацевтичних композицій, що їх містять.

Кортикотропін-вивільняючий фактор (Corticotropin-releasing factor) (далі згадується скорочено як "CRF") є нейропептидом, який складається з 41 амінокислоти і який був виділений та очищений як пептид сприяє вивільненню адренокортикотропного гормону (ACTH) з гіпофізу. Спочатку його структуру визначили з гіпоталамусу вівці і, після цього, його наявність підтвердили у щурів та людини і визначили його структуру [Science, 213, 1394 (1981); Proc. Natl. Acad. Sci USA, 80, 4851 (1983); EMBO J. 5, 775 (1983)]. Амінокислотна послідовність є однаковою у людини та щура, але відрізняється 7 амінокислотами у вівці. CRF синтезують як карбокси-термінальна група препро CRF, розрізають і виділяють. CRF пептид та його мПНК містяться в значній кількості в гіпоталамусі гіпофізі, і широко розповсюджені в мозку, наприклад, в корі головного мозку, мозочку, гіпокампі та амігдалоїдному тілі. Крім того, в периферійних тканинах його існування підтверджено в плаценті, наднирковій залозі, легенях, печінці, підшлунковій залозі, шкірі і травному тракті [J. Clin. Endocrinol. Metab., 65, 176 (1987); J. Clin. Endocrinol. Metab., 67, 768 (1988); Regul. Pept., 18, 173 (1987); Peptides, 5 (Suppl. 1), 71 (1984)]. CRF рецептором є 7-трансмембранний сполучений з G-білком рецептор, існують два субтипи рецептор - CRF1 і CRF2. Доповідалось, що CRF1 міститься, головним чином, в корі головного мозку, мозочку, нюховій цибуліні, гіпофізі та ядрі мигдалика. З іншого боку, CRF2 рецептор має два субтипи CRF2α і CRF2β. З цього стало зрозумілим, що CRF2α рецептор розподіляється більше в гіпоталамусі, септальній зоні та хоріоїдному сплетінні, а CRF2β рецептор міститься, головним чином, в периферійних тканинах, таких як скелетні м'язи, і розповсюджується в кровоносних судинах в мозку [J. Neurosci. 15, 6340(1995); Endocrinology, 137, 72(1996); Biochim. Biophys. Acta, 1352, 129 (1997)]. Оскільки кожний рецептор відрізняється своїм розповсюдженням в живому організмі, припускається, що його роль є також різною [Trends. Pharmacol. Sci. 23, 71 (2002)].

Як фізіологічна дія CRF, відомий вплив на ендокринну систему, в якій CRF утворюється і секритується в гіпоталамусі у відповідь на стрес і діє на гіпофіз, сприяючи вивільненню ACTH [Recent Prog. Horm. Res., 39, 245 (1983)]. Крім дії на ендокринну систему, CRF діє як нейротрансмітер або нейрорегуляторний фактор в мозку, і об'єднує електро-

фізіологію, вегетативні нервові волокна та супроводжує стрес [Brain Res. Rev., 15, 71 (1990); Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)]. Коли CRF вводять в церебральний шлуночок експериментальної тварини, такої як щур, спостерігається тривога (непокій), і значно більш виражена тривога спостерігається у мишей з CRF-надекспресією, порівняно із звичайними тваринами [Brain Res., 574, 70 (1992); J. Neurosci., 10, 176 (1992); J. Neurosci., 14, 2579 (1994)]. Крім того, α-спіралевидний CRF(9-41) антагоніста пептидергічного CRF рецептора виявляє протитривожну дію на тваринній моделі [Brain Res., 509, 80 (1990); J. Neurosci., 14, 2579 (1994)]. Кров'яний тиск, частота серцевих скорочень і температура тіла щура підвищуються під дією стресу або введення CRF, але α-спіралевидний CRF(9-41) антагоніста пептидергічного CRF рецептора уповільнює підвищення кров'яного тиску, частоти серцевих скорочень і температури тіла внаслідок стресу [J. Physiol., 460, 221(1993)]. α-Спіралевидний CRF(9-41) антагоніста пептидергічного CRF рецептора уповільнює аномальну провідність внаслідок відміни лікарського засобу, що викликає залежність, такого як алкоголь та кокаїн [Psychopharmacology, 103, 227 (1991); Pharmacol. Rev.53, 209 (2001)]. Крім того, доповідалось, що здатність до навчання та пам'ять у щурів стимулюються при введенні CRF [Nature, 375, 284(1995); Neuroendocrinology, 57, 1071 (1993); Eur. J. Pharmacol., 405, 225 (2000)].

Оскільки CRF пов'язаний з реакцією на стрес в живому організмі, існують клінічні звіти стосовно пов'язаних зі стресом депресії та неспокою (тривоги). Концентрація CRF в цереброспінальній рідині пацієнта, що зазнав стресу, є вищою порівняно з його концентрацією у здорової людини [Am. J. Psychiatry, 144, 873(1987)], а рівень мПНК CRF і гіпоталамусі у пацієнта, що зазнав стресу, підвищується порівняно з її рівнем у здорової людини [Am. J. Psychiatry, 152, 1372(1995)]. CRF зв'язувальний сайт в корі головного мозку пацієнта, який здійснив самогубство під впливом депресії, зменшується [Arch. Gen. Psychiatry, 45, 577(1988)]. Збільшення в плазмі концентрації ACTH внаслідок введення CRF є незначним у пацієнтів, що зазнали стресу [N. Engl. J. Med., 314, 1329(1986)]. У пацієнта з панічними розладами збільшення в плазмі концентрації ACTH внаслідок введення CRF є незначним [Am. J. Psychiatry, 143, 896(1986)]. Концентрація CRF в цереброспінальній рідині пацієнта з неспокоєм, викликаним стресом, таким як невроз нав'язливих станів, стресовий розлад внаслідок пост-психічної травми, синдром Туретта і т.ін. є вищою в порівнянні з концентрацією у здорової

людини [Arch. Gen. Psychiatry, 51, 794(1994); Am. J. Psychiatry, 154, 624(1997); Biol. Psychiatry, 39, 776(1996)]. Концентрація CRF в цереброспінальній рідині хворих на шизофренію є вищою порівняно з його концентрацією у здорової людини [Brain Res., 437, 355(1987); Neurology, 37, 905(1987)]. Таким чином, повідомлялось, що існує аномалія в комплексних реакціях живого організму через CRF в пов'язаних зі стресом психічних захворюваннях.

Дію CRF на ендокринну систему можна передбачити з характеристик тварини з введенням CRF-геном та поведінки експериментальної тварини. У миші з надекспресією CRF відбувається надлишкова секреція ACTH та стероїду кори надниркової залози, і спостерігаються аномалії, аналогічні до синдрому Кушинга, такі як атрофія м'язів, алопеція, безплідність і т.ін. [Endocrinology, 130, 3378(1992)]. CRF затримує ковтання у експериментальних тварин, таких як щури [Life Sci., 31, 363(1982); Neuropharmacology, 22, 337(1983)]. Крім того, α -спіралевидний CRF(9-41) пептидергічного CRF антагоніста інгібує зменшення прийому їжі внаслідок стресового навантаження в експериментальній моделі [Brain Res. Bull., 17, 285(1986)]. CRF пригнічує збільшення ваги у тварин, для яких ожиріння є спадковим [Physiol. Behav., 45, 565(1989)]. У нерухомого пацієнта з ожирінням на нервовому ґрунті підвищення ACTH в плазмі при введенні CRF є незначним [J. Clin. Endocrinol. Metab., 62, 319(1986)]. Припускалось, що низькі значення CRF пов'язані із синдромом ожиріння [Endocrinology, 130, 1931(1992)]. Було висловлено думку про можливість того, що затримка ковтання та втрата ваги під дією інгібіторів зворотного захоплення серотоніну відбувається через вивільнення CRF [Pharmacol. Rev., 43, 425(1991)].

CRF, що центрально або периферично пов'язані з перистальтикою травного тракту, залучаються в стрес або запальні процеси [Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 280, G315(2001)]. CRF діє центрально або периферично, послаблює здатність до скорочення шлунку, і зменшує здатність шлунку до секреції шлункової рідини [Regulatory Peptides, 21, 173(1988); Am. J. Physiol., 253, G241(1987)]. Крім того, α -спіралевидний CRF (9-41) пептидергічного CRF антагоніста має відновлювальну дію на гіпофункцію шлунку при операціях на органах черевної порожнини [Am. J. Physiol., 258, G152(1990)]. CRF пригнічує секрецію бікарбонатних іонів в шлунку, зменшує секрецію шлункової кислоти та інгібує утворення виразки внаслідок холодного стресового скорочення [Am. J. Physiol., 258, G152(1990)]. Крім того, α -спіралевидний CRF (9-41) пептидергічного CRF антагоніста проявляє інгібувальну дію на зменшення секреції шлункової кислоти, зменшення шлункової екскреції, послаблення перистальтики тонкого кишечника та посилення перистальтики товстого кишечника внаслідок стресового скорочення [Gastroenterology, 95, 1510(1988)]. У здорової людини емоційний стрес посилює біль при метеоризмі та абдомінальний біль внаслідок неспокою та розтягування кишечника, а CRF послаблює поріг больових відчуттів [Gastroenterology, 109, 1772(1995); Neurogastroenterol. Mot., 8,

9[1996]]. У пацієнта з синдромом подразненого кишечника при введенні CRF занадто посилюється перистальтика товстого кишечника порівняно із здоровою людиною [Gut, 42, 845(1998)].

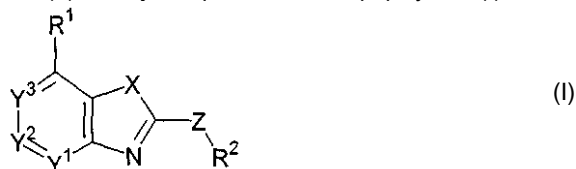
За результатами досліджень на експериментальних тваринах та клінічних досліджень повідомлялось, що CRF індукується під дією запалення і залучається в запальні реакції. В місці запалення у експериментальної тварини та в синовіальній рідині пацієнта з ревматоїдним артритом, продукування CRF локально підвищується [Science, 254, 421(1991); J. Clin. Invest., 90, 2555(1992); J. Immunol., 151, 1587(1993)]. CRF викликає дегрануляцію мастоцитів і підвищує проникність кровоносних судин [Endocrinology, 139, 403(1998); J. Pharmacol. Exp. Ther., 288, 1349(1999)]. CRF може бути також виявлений в щитовидній залозі пацієнта з аутоімунним тиреоїдитом [Am. J. Pathol., 145, 1159(1994)]. Коли CRF вводили щуру з експериментальним аутоімунним цереброспінальним менінгітом, прогресування симптомів, таких як параліч, значною мірою гальмувалось [J. Immunol., 158, 5751(1997)]. У щура активність реакції імунної системи, така як проліферація Т-лімфоцитів та активність природних клітин-кілерів зменшується під впливом введення CRF або стресового навантаження [Endocrinology, 128, 1329(1991)].

З наведених вище відомостей слід очікувати, що сполука, що має антагоністичну дію до CRF рецептора, повинна проявляти чудову дію при лікуванні або профілактиці різних захворювань, в якій залучається CRF.

Як CRF антагоніст, повідомлялось, наприклад, про пептидні антагоністи CRF рецепторів, в яких частину амінокислотної послідовності CRF або зв'язаних пептидів людини або інших ссавців змінено або видалено, і вони, як повідомлялось, проявляють фармакологічну дію, таку як інгібування вивільнення ACTH та протитривожна дія [Science, 224, 889(1984); J. Pharmacol. Exp. Ther., 269, 564(1994); Brain Res. Rev., 15, 71(1990)]. Однак, з точки зору фармакокінетичних характеристик, таких як хімічна стабільність та абсорбційна здатність при оральному введенні в живому організмі, біодоступність та інтрацеребральна трансплантбельність, пептидні похідні мають низьку корисність як лікарські засоби.

Предметом даного винаходу є:

(1) Сполука, представлена формулою (I):



в якій R¹ означає необов'язково заміщений гідрокарбіл, необов'язково заміщену С-зв'язану гетероциклічну групу, необов'язково заміщену N-зв'язану гетероарильну групу або ацил, за умови, що метил та трифторметил виключаються;

R² означає необов'язково заміщений циклічний гідрокарбіл або необов'язково заміщену гетероциклічну групу, за умови, що 2-[2-(1,1-диметилетил)фенілокси]-3-піридил виключається;

X означає кисень, сірку або $-NR^3$ - (де R^3 означає водень, необов'язково заміщений гідрокарбіл або ацил);

Y^1 , Y^2 і Y^3 кожний означає необов'язково заміщений вуглець або азот, за умови, що один з Y^1 , Y^2 і Y^3 означає або жоден з них не означає азот; і

Z означає зв'язок, $-CO$ -, кисень, сірку, $-SO$ -, $-SO_2$ -, $-NR^4$ -, $-NR^4$ -алк-, $-CONR^4$ - або $-NR^4CO$ - (де алк- означає необов'язково заміщений C_{1-4} алкілен, а R^4 означає водень,

необов'язково заміщений гідрокарбіл або ацил);

за умови, що виключаються

(i) сполука, в якій X означає $-NH$ -, а R^2 означає необов'язково заміщене тіофенове кільце;

(ii) сполука, в якій R^1 означає ціано, Y^3 означає вуглець, який є заміщеним метилом, що заміщений трьома замісниками, одним з яких є ацил, а інші два з яких можуть утворювати кільце;

(iii) а) 6-аміно-2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбонітрил,

б) 6-аміно-2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбоксамід, і

с) 6-[[аліламіно)карбонотіоїл]аміно]-2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімід-азол-7-карбоксамід,

(iv) 4-[(2-[(4-хлорфеніл)аміно]-1,7-диметил-1H-бензімідазол-5-іл)окси)-N-метилпіридин-2-карбоксамід,

(v) сполука, в якій R^3 означає заміщений гетероарилметил, R^2 означає 4-піперидиніл, що має замісник у 1-положенні,

(vi) сполука, в якій R^2 означає заміщений 8-оксо-5-тіа-1-аза-біцикло[4.2.0]окт-2-ен-7-іл, і

(vii) 7-етил-1-метил-N-[4-(трифторметокси)феніл]-5-(трифторметил)-1H-бензімідазол-2-амін і 7-етеніл-1-метил-N-[4-(трифторметокси)феніл]-5-(трифторметил)-1H-бензімідазол-2-амін або їх солі;

(2) Проліки сполуки згідно з вищезазначеним пунктом (1);

(3) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (1), в якій R^1 означає необов'язково заміщений ациклічний розгалужений C_{3-11} гідрокарбіл;

(4) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (1), в якій R^1 означає необов'язково заміщений C_{6-10} арил;

(5) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (1), в якій R^1 означає необов'язково заміщену C-зв'язану 5-14-членну гетероциклічну групу або N-зв'язану 5-10-членну гетероарильну групу;

(6) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (1), в якій X означає $-NR^3$ - (де R^3 є таким як визначено у вищезазначеному пункті (1));

(7) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (6), в якій R^3 означає метил, етил або гідроксметил;

(8) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (1), в якій Y^1 означає CR^{3a} , Y^2 означає CR^{3b} , і Y^3 означає CR^{3c} (де R^{3a} , R^{3b} і R^{3c} незалежно означають водень, галоген, нітро, ціано, необов'язково заміщений C_{1-4} гідрокарбіл, необов'язково заміщений C_{1-4} гідрокарбілокси, необов'язково заміщений C_{1-4} гідрокарбілтіо, необов'язково заміщений аміно або ацил, який містить до 4 атомів вуглецю);

(9) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (8), в якій R^{3a} означає водень, галоген, ціано, необов'язково заміщений C_{1-3} алкіл, або необов'язково заміщений C_{1-3} алкокси, R^{3b} означає водень, і R^{3c} означає водень;

(10) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (9), в якій R^{3a} означає хлор, бром, метокси або метил;

(11) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (1), в якій один з Y^1 , Y^2 і Y^3 означає азот;

(12) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (1), в якій R^2 означає необов'язково заміщений C_{6-10} арил або необов'язково заміщену 5-8-членну гетероциклічну групу;

(13) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (1), в якій R^2 означає феніл, що є 2,4,6-тризаміщеним, 2,4,5-тризаміщеним або 2,4-дизаміщеним;

(14) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (1), в якій Z означає $-NR^4$ - (де R^4 є таким як визначено у вищезазначеному пункті (1)), або кисень;

(15) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (14), в якій R^4 означає водень;

(16) Сполука згідно з вищезазначеним пунктом (1), якою є

N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-етилфеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін,

N-(4-бром-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(3,5-діетил-1H-піразол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін,

N-(4-бром-2-метокси-6-метилфеніл)-4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін,

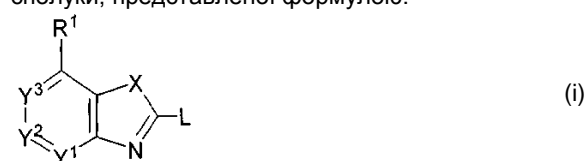
4-хлор-2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол,

N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1,4-диметил-1H-бензімідазол-2-амін, або

2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-4-метокси-1-метил-1H-бензімідазол, або

їх сіль;

(17) Спосіб одержання сполуки згідно з вищезазначеним пунктом (1), який полягає у взаємодії сполуки, представленої формулою:



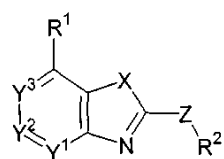
в якій L представляє відхідну групу, вибрану з атому галогену, сульфонілокси-групи і ацилокси-групи, а інші символи є такими, як визначено у вищезгаданому пункті (1), із сполукою, представленою формулою:

R^2-ZH (ii)

в якій кожний символ є таким, як визначено у вищезгаданому пункті (1);

(18) Фармацевтична композиція, яка містить сполуку згідно з вищезазначеним пунктом (1);

(19) Антагоніст CRF рецептора, яким є сполука, представленою формулою (I'):



(I')

в якій R^1 означає необов'язково заміщений гідрокарбїл, необов'язково заміщену С-зв'язану гетероциклїчну групу, необов'язково заміщену N-зв'язану гетероарильну групу, ціано або ацил;

R^2 означає необов'язково заміщений циклічний гідрокарбїл або необов'язково заміщену гетероциклїчну групу;

X означає кисень, сірку або $-NR^3$ - (де R^3 означає водень, необов'язково заміщений гідрокарбїл або ацил);

Y^1 , Y^2 і Y^3 кожний означає необов'язково заміщений вуглець або азот, за умови, що один з Y^1 , Y^2 і Y^3 означає або жоден з них не означає азот;

Z означає зв'язок, $-CO-$, кисень, сірку, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^4-$, $-NR^4$ -алк-, $-CONR^4-$ або $-NR^4CO-$ (де алк- означає необов'язково заміщений C_{1-4} алкілен, а R^4 означає водень, необов'язково заміщений гідрокарбїл або ацил);

або її сіль;

(20) Спосіб лікування або профілактики захворювання, в яке залучається CRF рецептор, згідно з яким вводять суб'єкту, який має в цьому потребу, ефективну кількість антагоніста CRF рецептора згідно з вищезгаданим пунктом (19);

(21) Спосіб згідно з вищезазначеним пунктом (20), в якому захворювання, яке лікують або профілактику якого здійснюють, вибране з афективно-го розладу, депресії або неспокою (тривоги);

(22) Застосування антагоніста CRF рецептора згідно з вищезазначеним пунктом (19) для виробництва медикаменту для профілактики або лікування захворювання, в яке залучається CRF рецептор;

(23) Застосування згідно з вищезазначеним пунктом (22), в якому захворювання, яке лікують або профілактику якого здійснюють, вибране з афективного розладу, депресії або неспокою (тривоги);

(24) Фармацевтична композиція для лікування або профілактики захворювання, в яке залучається CRF рецептор, яка містить антагоніст CRF рецептора згідно з вищезазначеним пунктом (19);

(25) Фармацевтична композиція згідно з вищезазначеним пунктом (24), в якій захворювання, яке лікують або профілактику якого здійснюють, вибране з афективного розладу, депресії або неспокою (тривоги); і т.п.

Найкращі варіанти здійснення винаходу

В представленому описі термін "гідрокарбїл" означає одновалентну групу, що містить лише вуглець та водень.

У формулах (I) і (I'), X представляє кисень, сірку або $-NR^3$ - (де R^3 означає водень, необов'язково заміщений гідрокарбїл або ацил). Тобто, приклади 5-членного кільця у формулах (I) і (I') включають оксазольне кільце, тіазольне кільце та імідазольне кільце.

Приклади "гідрокарбілу" в "необов'язково заміщеному гідрокарбілі", представленого як R^3 у

формулі $-NR^3$ -, включають: необов'язково заміщену аліфатичну вуглеводневу групу, необов'язково заміщений аліциклїчно-аліфатичну вуглеводневу групу, необов'язково заміщену аліциклїчно-аліфатичну вуглеводневу групу, необов'язково заміщену аліфатичну ароматичну вуглеводневу групу, необов'язково заміщену ароматично-аліфатичну вуглеводневу групу (аралкільну групу), і подібні.

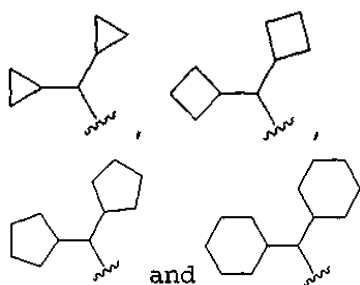
Приклади зазначеної аліфатичної вуглеводневої групи включають насичену аліфатичну вуглеводневу групу, що має 1-8 атомів вуглецю (наприклад, алкільну групу), таку як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, гексил, ізогексил, гептил, октил, і т.п.; та ненасичену аліфатичну вуглеводневу групу, що має 2-8 атомів вуглецю (наприклад, алкенільну групу, алкінільну групу, алкадієнільну групу, алкадіїнільну групу, і т.п.), таку як вініл, аліл, 1-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-гексеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл, 2,4-гексадієніл, 1-гептеніл, 1-октеніл, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл, 2,4-гексадіїніл, 1-гептиніл, 1-октиніл, і т.п.

Приклади зазначеної аліциклїчної вуглеводневої групи включають насичену аліциклїчну вуглеводневу групу, що має 3-7 атомів вуглецю (наприклад, циклоалкільну групу, і т.п.), таку як циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил і т.п.; ненасичену аліциклїчну вуглеводневу групу, що має 3-7 атомів вуглецю (наприклад, циклоалкенільну групу, циклоалкадієнільну групу, і т.п.), таку як 1-циклопентеніл, 2-циклопентеніл, 3-циклопентеніл, 1-циклогексеніл, 2-циклогексеніл, 3-циклогексеніл, 1-циклогептеніл, 2-циклогептеніл, 3-циклогептеніл, 2,4-циклогептадієніл, і т.п.; частково насичену та конденсовану біциклїчну вуглеводневу групу [переважно, C_{9-10} частково насичену та конденсовану біциклїчну вуглеводневу групу, і т.п. (включаючи групи, в яких бензольне кільце приєднане до 5- або 6-членної неароматичної циклічної вуглеводневої групи)], наприклад, 1-інденіл, 2-інденіл, 1-інданіл, 2-інданіл, 1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтил, 1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил, 1,2-дигідро-1-нафтил, 1,2-дигідро-2-нафтил, 1,4-дигідро-1-нафтил, 1,4-дигідро-2-нафтил, 3,4-дигідро-1-нафтил, 3,4-дигідро-2-нафтил і т.п. Зазначена аліциклїчна вуглеводнева група може бути поперечно-зшитою.

Приклади згаданої аліциклїчно-аліфатичної вуглеводневої групи включають групи, в яких вищезгадана аліциклїчна вуглеводнева група і вищезгадана аліфатична вуглеводнева група об'єднані, наприклад, групи, що мають 4-14 атомів вуглецю, такі як циклопропілметил, циклопропілетил, циклобутилметил, циклобутилетил, циклопентилметил, 2-циклопентенілметил, 3-циклопентенілметил, циклопентилетил, циклогексил метил, 2-циклогексенілметил, 3-циклогексенілметил, цикло-

гексилетил, циклогептилметил, циклогептилметил, 2-(3,4-дигідро-2-нафтил)етил, 2-(1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил)етил, 2-(3,4-дигідро-2-нафтил)етеніл, і т.п. (наприклад, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкільна група, C_{3-7} циклоалкеніл- C_{2-4} алкільна група, C_{3-7} циклоалкіл- C_{2-4} алкенільна група, C_{3-7} циклоалкеніл- C_{2-4} алкенільна група, C_{9-10} частково насичена та конденсована біциклічна вуглеводнева- C_{1-4} алкільна група, C_{9-10} частково насичена та конденсована біциклічна вуглеводнева- C_{2-4} алкенільна група і т.п.).

Приклади згаданої аліциклічно-аліциклічної вуглеводневої групи включають C_{1-4} алкільну групу, заміщену двома C_{3-7} циклоалкілами, вибраним з вищезгаданих аліциклічних вуглеводневих груп, наприклад, групи, що представлені формулою:



Приклади згаданої ароматичної вуглеводневої групи включають арильну групу, що має 6-10 атомів вуглецю (включаючи групи, в яких 5-6-членне неароматичне вуглеводневе кільце сконденсоване з фенільною групою), наприклад, феніл, α -нафтил, β -нафтил, 4-інденіл, 5-інденіл, 4-інданіл, 5-інданіл, 5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил, 5,6,7,8-тетрагідро-2-нафтил, 5,6-дигідро-1-нафтил, 5,6-дигідро-2-нафтил, 5,6-дигідро-3-нафтил, 5,6-дигідро-4-нафтил, і т.д.; та подібні.

Приклади згаданої ароматично-аліфатичної вуглеводневої групи включають аралкільну групу, що має 7-14 атомів вуглецю (C_{6-10} арил- C_{1-4} алкільна група), таку як, феніл- C_{1-4} алкільна група, наприклад, бензил, фенетил, 1-фенілетил, 1-фенілпропіл, 2-фенілпропіл, 3-фенілпропіл, і т.п.; нафтил- C_{1-4} алкільну групу, таку як α -нафтилметил, α -нафтилетил, β -нафтилметил, β -нафтилетил, і т.п.; C_{6-10} арил- C_{2-4} алкенільну групу, таку як феніл- C_{2-4} алкенільна група, наприклад, стирил, цинаміл, і т.д.; та подібні.

Вищезгадана "гідрокарбильна" група може мати замісник у здатному до заміщення положенні. Приклади таких замісників включають галоген, нітро, ціано, оксо, (1) необов'язково заміщену гетероциклічну групу, (2) необов'язково заміщену сульфінільну групу, (3) необов'язково заміщену сульфонільну групу, (4) необов'язково заміщену гідроксильну групу, (5) необов'язково заміщену тіольну групу, (6) необов'язково заміщену аміногрупу, (7) ацильну групу, (8) необов'язково естерифіковану або амідовану карбоксильну групу, (9) необов'язково заміщену фосфорильну групу або подібні.

Приклади замісників вищезгаданих (2) необов'язково заміщеної сульфінільної групи, (3) необов'язково заміщеної сульфонільної групи, (4) необов'язково заміщеної гідроксильної групи, (5)

необов'язково заміщеної тіольної групи та (6) необов'язково заміщеної аміногрупи включають необов'язково заміщений гідрокарбіл. Приклади "гідрокарбілу" такого необов'язково заміщеного гідрокарбілу включають приклади, наведені вище. Такий гідрокарбіл може бути заміщений одним або декількома замісниками у здатному до заміщення положенні. Приклади замісників необов'язково заміщеного включають галоген, нітро, ціано, гідроксил, тіол, аміно та карбоксил.

Як приклади вищезазначеної необов'язково заміщеної сульфінільної групи (2), можуть бути названі C_{1-6} алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл, пропілсульфініл, бутилсульфініл і т.д.) та C_{6-10} арилсульфініл (наприклад, фенілсульфініл, нафтилсульфініл і т.д.).

Як приклади вищезазначеної необов'язково заміщеної сульфонільної групи (3), можуть бути названі C_{1-6} алкілсульфоніл (наприклад, метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, бутилсульфоніл і т.д.) та C_{6-10} арилсульфоніл (наприклад, фенілсульфоніл, нафтилсульфоніл і т.д.).

Як приклади вищезазначеної необов'язково заміщеної гідроксильної групи (4), можуть бути названі гідроксил, C_{1-6} алкокси (наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, ізопентилокси, неопентилокси, і т.д.) та C_{6-10} арилокси (наприклад, фенокси, нафтокси, і т.д.).

Як приклади вищезазначеної необов'язково заміщеної тіольної групи (5), можуть бути названі тіол, C_{1-6} алкілтіо (наприклад, метилтіо, етилтіо, пропілтіо, і т.д.) та C_{6-10} арилтіо (наприклад, фенілтіо, нафтилтіо і т.д.).

Як приклади вищезазначеної необов'язково заміщеної аміногрупи (6), можуть бути названі, зокрема, аміно, моно- C_{1-6} алкіламіно (наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно і т.д.), ді- C_{1-6} алкіламіно (наприклад, диметиламіно, діетиламіно, етилметиламіно, дипропіламіно, діізопропіламіно, дибутиламіно і т.д.) і подібні.

Приклади вищезазначеної ацильної групи (7) включають таку ж саму групу як ацил для R^3 .

Приклади естерної групи або амідної групи вищезгаданої необов'язково естерифікованої або амідованої карбоксильної групи (8) включають естерну групу з таким же необов'язково заміщеним гідрокарбілом як і замісник вищезгаданої необов'язково заміщеної гідроксильної групи (4) або амідну групу з вищезгаданою необов'язково заміщеною аміногрупою (6).

Як приклади необов'язково естерифікованої карбоксильної групи можуть бути названі, зокрема, карбоксил, C_{1-6} алкоксикарбоніл (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл і т.д.), C_{6-10} арилоксикарбоніл (наприклад, феноксикарбоніл і т.д.), C_{7-16} аралкілоксикарбоніл (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл і т.д.), і подібні.

Як приклади необов'язково амідованої карбоксильної групи можуть бути названі, зокрема, карбамоїл, моно- C_{1-6} алкілкарбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл і т.д.), ді- C_{1-6}

6-алкілкарбамоїл (наприклад, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл, етилметилкарбамоїл і т.д.), C₆₋₁₀арилкарбамоїл (наприклад, фенілкарбамоїл, 1-нафтилкарбамоїл, 2-нафтилкарбамоїл і т.д.), 5-6-членний гетероциклічний карбамоїл (наприклад, 2-піридилкарбамоїл, 3-піридилкарбамоїл, 4-піридилкарбамоїл, 2-тієнілкарбамоїл, 3-тієнілкарбамоїл і т.д.), і подібні.

Приклади "ацилу", представленого R³ у формулі -NR³- включають: форміл і групу, в якій карбонільна група об'єднана з C₁₋₁₀алкільною групою, C₂₋₁₀алкенільною групою, C₂₋₁₀алкінільною групою, C₃₋₇циклоалкільною групою, C₅₋₇циклоалкенільною групою або ароматичною групою (наприклад, фенільною групою, піридилною групою і т.д.) (наприклад, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, валерил, ізовалерил, півалоїл, гексаноїл, гептаноїл, октаноїл, циклобутанкарбоніл, циклопентанкарбоніл, циклогексанкарбоніл, циклогептанкарбоніл, кротоніл, 2-циклогексенкарбоніл, бензоїл і т.д.) і подібні.

R³ переважно означає водень, C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, і більш переважно - водень, C₁₋₁₀алкіл.

Зокрема, в значеннях R³ перевага надається метилу, етилу, гідроксиетилу і подібним.

R¹ у формулах (I) і (I') означає необов'язково заміщений гідрокарбіл, необов'язково заміщену C-зв'язану гетероциклічну групу, необов'язково заміщену N-зв'язану гетероарильну групу, ціаногрупу або ацил. В даному контексті термін "C-зв'язана" у згаданій "необов'язково заміщеній C-зв'язаній гетероциклічній групі" означає, що R¹ зв'язаний через атом вуглецю гетероциклічної групи R¹ з конденсованим біциклічним кільцем, представленим формулою (I). Аналогічним чином, термін "N-зв'язана" у "необов'язково заміщеній N-зв'язаній гетероарильній групі" означає, що R¹ зв'язаний через атом азоту гетероарильної групи R¹ з конденсованим біциклічним кільцем, представленим формулою (I).

Приклади "необов'язково заміщеного гідрокарбілу" для R¹ включають ті ж самі групи, що і групи, наведені як приклади необов'язково заміщеного гідрокарбілу для R³.

Приклади "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" в "необов'язково заміщеній C-зв'язаній гетероциклічній групі" для R¹ включають ті ж самі групи, що і групи, наведені як приклади необов'язково заміщеної гетероциклічної групи для R².

Приклади "гетероарильної групи" в "необов'язково заміщеній N-зв'язаній гетероарильній групі" для R¹ включають 5-10-членну ароматичну гетероциклічну групу, яка крім одного атома азоту необов'язково додатково містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню (наприклад, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, піразоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, фуразаніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, тетразоліл, піридил, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, триазиніл, індоліл, ізоіндоліл, бензімідазоліл, індазоліл і т.д.). Зазначена гетеро-

арильна група може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи, яку складають галоген, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкіл, C₅₋₇циклоалкіл, C₆₋₁₀арил (згаданий арил може мати 1 або 2 замісники, вибрані з галогену, C₁₋₆алкілу, галогено-C₁₋₆алкілу та C₁₋₆алкокси), C₇₋₁₄аралкіл (згаданий аралкіл може мати 1 або 2 замісники, вибрані з галогену, C₁₋₆алкілу, галогено-C₁₋₆алкілу та C₁₋₆алкокси), гідрокси, гідрокси-C₁₋₆алкіл, C₆₋₁₀арилокси (згаданий арилокси може мати 1 або 2 замісники, що вибрані з галогену, C₁₋₆алкілу, галогено-C₁₋₆алкілу та C₁₋₆алкокси), C₇₋₁₄аралкілокси, C₆₋₁₀арилкарбоніл, карбоксил, C₁₋₆алкоксикарбоніл, карбамоїл, C₆₋₁₀арилкарбамоїл, аміно, C₆₋₁₀арилкарбоніламіно, C₁₋₆алкілкарбоніламіно, C₁₋₆алкоксикарбоніламіно, C₆₋₁₀арилтіо, C₆₋₁₀арилсульфоніл, ціано, 5-7-членна гетероциклічна група та оксо.

Приклади "ацилу" для R¹ включають ті ж самі групи, що і групи, наведені як приклади ацилу для R³.

Серед них, R¹ у формулах (I) і (I') переважно означає необов'язково заміщений ациклічний розгалужений C₃₋₁₄гідрокарбіл (переважно, ациклічний розгалужений C₃₋₇гідрокарбіл, такий як 2-пропіл, 3-гексил, 3-пентил, 4-гептил і т.д.), необов'язково заміщений C₆₋₁₀арил, необов'язково заміщену C-зв'язану 5-14-членну гетероциклічну групу або N-зв'язану 5-10-членну гетероарильну групу.

R² у формулах (I) і (I') означає необов'язково заміщений циклічний гідрокарбіл або необов'язково заміщену гетероциклічну групу.

Приклади "циклічного гідрокарбілу" "необов'язково заміщеного циклічного гідрокарбілу" для R² включають C₃₋₇циклоалкільну групу (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, і т.д.), C₃₋₇циклоалкенільну групу (наприклад, 1-циклопентеніл, 2-циклопентеніл, 3-циклопентеніл, 1-циклогексеніл, 2-циклогексеніл, 3-циклогексеніл, 1-циклогептеніл, 2-циклогептеніл, 3-циклогептеніл, і т.д.), арильну групу, що має 6-10 атомів вуглецю (включаючи групи, в яких 5-6-членне неароматичне вуглеводневе кільце сконденсоване з фенільною групою), наприклад, феніл, α-нафтил, β-нафтил, 4-інденіл, 5-інденіл, 4-інданіл, 5-інданіл, 5,6,7,8-тетрагідро-1-нафтил, 5,6,7,8-тетрагідро-2-нафтил, 5,6-дигідро-1-нафтил, 5,6-дигідро-2-нафтил, 5,6-дигідро-3-нафтил, 5,6-дигідро-4-нафтил, і т.д.; і подібні.

Приклади терміну "гетероциклічний" у "необов'язково заміщеній гетероциклічній групі" для R² включають (i) 5-7-членну гетероциклічну групу, яка містить один атом сірки, один атом азоту або один атом кисню, (ii) 5-6-членну гетероциклічну групу, яка містить 2-4 атоми азоту, (iii) 5-6-членну гетероциклічну групу, яка містить 1-2 атоми азоту та один атом сірки або кисню, (iv) 8-12-членну конденсовану біциклічну або трициклічну гетероциклічну групу, яка містить 1-4 гетероатоми, вибрані з атому азоту, атому сірки та атому кисню, і подібні. Крім того, кожна з гетероциклічних груп, наведених як приклади для (i)-(iv), можуть бути насиченою або ненасиченою гетероциклічною групою, і ненасичена гетероциклічна група може бути або ароматичною або неароматичною.

Приклади гетероциклічної групи для значення R^2 "необов'язково заміщена гетероциклічна група" включають ароматичну моноциклічну гетероциклічну групу та неароматичну гетероциклічну групу.

Конкретні приклади гетероциклічної групи для необов'язково заміщеної гетероциклічної групи включають (i) ароматичну моноциклічну гетероциклічну групу (наприклад, фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, піразоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, фуразаніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, тетразоліл, піридил, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, триазиніл, і т.д.);

(ii) неароматичну гетероциклічну групу (наприклад, оксираніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, тетрагідрофурил, тіоланіл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, і т.д.);

(iii) конденсовану гетероциклічну групу, таку як 8-12-членна біциклічна або трициклічна гетероциклічна група (наприклад, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, 1H-індазоліл, бензіндазоліл, бензоксазоліл, 1,2-бензоізооксазоліл, бензотіазоліл, бензопіраніл, 1,2-бензоізотіазоліл, 1H-бензотриазоліл, хіноліл, ізохіноліл, циноліл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, нафтиридиніл, пуриніл, птеридиніл, карбазоліл, α -карболініл, β -карболініл, γ -карболініл, акридиніл, феноксазиніл, фенотіазиніл, феназиніл, феноксатиніл, тіантрєніл, фенантридиніл, фенантролініл, індолізиніл, піроло[1,2-b]піридазиніл, піразоло[1,5-a]піридил, імідазо[1,2-a]піридил, імідазо[1,5-a]піридил, імідазо[1,2-b]піридазиніл, імідазо[1,2-a]піримідиніл, 1,2,4-триазоло[4,3-a]піридил, 1,2,4-триазоло[4,3-b]піридазиніл, 1,2,5,6-тетрагідро-4H-піроло[3,2,1-ij]хінолініл і т.д.).

Вищезгадані "циклоалкіл", "циклоалкеніл", "арил" та "гетероциклічна група" в R^2 можуть мати ті ж самі замісники, які наведені як приклади для необов'язково заміщеної гідрокарбильної групи замісника R^3 і додатково можуть мати ті ж самі групи група як необов'язково заміщена гідрокарбильна група в R^3 як замісник.

Крім того, двоє із замісників "циклічного гідрокарбілу" в "необов'язково заміщеному циклічному гідрокарбілі" або "гетероциклічна група" в "необов'язково заміщеній гетероциклічній групі" для R^2 можуть бути поєднані один з іншим з утворенням конденсованого кільця з циклічним гідрокарбілом або гетероциклічною групою. Приклади конденсованого кільця включають, наприклад, ароматичну конденсовану гетероциклічну групу, таку як 8-12-членна ароматична конденсована гетероциклічна група (переважно, гетероциклічна група, яка складається із вищезгаданої 5- або 6-членної ароматичної моноциклічної гетероциклічної групи, конденсованої з бензольним кільцем, або гетероциклічна група, яка складається із вищезгаданої 5- або 6-членної ароматичної моноциклічної гетероциклічної групи, конденсованої з такою ж або різними вищезгаданими 5- або 6-членними ароматичними моноциклічними гетероциклічними групами), і т.д.

(наприклад, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотієніл, індоліл, ізоіндоліл, 1H-індазоліл, бензіндазоліл, бензоксазоліл, 1,2-бензоізооксазоліл, бензотіазоліл, бензопіраніл, 1,2-бензоізотіазоліл, 1H-бензотриазоліл, хіноліл, ізохіноліл, цинолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, нафтиридиніл, пуриніл, птеридиніл, карбазоліл, α -карболініл, β -карболініл, γ -карболініл, акридиніл, феноксазиніл, фенотіазиніл, феназиніл, феноксатиніл, тіантрєніл, фенантридиніл, фенантролініл, індолізиніл, піроло[1,2-b]піридазиніл, піразоло[1,5-a]піридил, імідазо[1,2-a]піридил, імідазо[1,5-a]піридил, імідазо[1,2-b]піридазиніл, імідазо[1,2-a]піримідиніл, 1,2,4-триазоло[4,3-a]піридил, 1,2,4-триазоло[4,3-b]піридазиніл, і т.д.); і подібні.

Крім того, замісник "циклічного гідрокарбілу" в "необов'язково заміщеному циклічному гідрокарбілі" або "гетероциклічна група" в "необов'язково заміщеній гетероциклічній групі" для R^2 можуть бути об'єднані разом із замісником: R^4 в $-NR^4$, $-NR^4$ -алк-, $-CONR^4$ - або $-NR^4CO$ - в Z формули (I) або (I') з утворенням азот-місткого кільця, конденсованого з циклічним гідрокарбілом або гетероциклічною групою замісника R^2 . Приклади конденсованого кільця включають, наприклад, 8-12-членну біциклічну гетероциклічну групу, утворену конденсуванням бензольного кільця з насиченою моноциклічною гетероциклічною групою, яка містить один атом азоту, наприклад 1,2,3,4-тетрагідрохіноліл, 2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бенззепініл, і подібні.

Вищезгадане "конденсоване кільце" і "азотмістке конденсоване кільце" можуть додатково мати від одного до трьох замісників, вибраних з ацилу (наприклад, ацетилу, пропіонілу, і т.д.), амід (наприклад, диметиламінокарбонілу, метиламінокарбонілу, і т.д.), аміну (наприклад, диметиламіно, метиламіно, аміно, і т.д.), галогену (наприклад, фтору, хлору, бром, і т.д.), нижчого алкілу (наприклад, метилу, етилу, трифторметилу, і т.д.) та нижчого алкокси (наприклад, метокси, етокси, трифторметокси, і т.д.), кожний з яких може бути заміщеним.

Серед цих значень, R^2 переважно означає необов'язково заміщений C_{6-10} арил (більш переважно - феніл) або необов'язково заміщений 5-8-членну (більш переважно -5-6-членну) гетероциклічну групу (більш переважно - піридил). Більш переважно, R^2 означає феніл, який є 2,4-дизаміщеним, 2,4,6-тризаміщеним або 2,4,5-тризаміщеним двома або трьома замісниками, або піридин, який є дизаміщеним або тризаміщеним двома або трьома замісниками. Замісники для фенілу та піридилу можуть бути однаковими або різними і їх приклади включають ацил (наприклад, ацетил, пропіоніл, і т.д.), амід (наприклад, диметиламінокарбоніл, метиламінокарбоніл, і т.д.), амін (наприклад, диметиламіно, метиламіно, аміно, і т.д.), галоген (наприклад, фтор, хлор, бром, і т.д.), нижчий алкіл (наприклад, метил, етил, трифторметил, і т.д.) та нижчий алкокси (наприклад, метокси, етокси, трифторметокси, і т.д.), кожний з яких може бути заміщеним.

У формулі (I) та (I'), Y^1 означає CR^{3a} або азот, Y^2 означає CR^{3b} або азот, і Y^3 означає CR^{3c} або

азот (де R^{3a} , R^{3b} і R^{3c} незалежно означають водень, галоген, нітро, ціано, необов'язково заміщений гідрокарбіл, необов'язково заміщений гідрокарбілокси, необов'язково заміщений гідрокарбілтіо, необов'язково заміщений аміно або ацил), за умови, що один з Y^1 , Y^2 і Y^3 означає або жоден з них не означає азот.

6-Членне кільце з Y^1 , Y^2 і Y^3 формули (I) і (I') є кільцем, що містить один або не містить атом азоту, наприклад, бензольне кільце та піридинове кільце.

Приклади галогену включають фтор, хлор, бром, йод, і подібні, переважно, хлор та бром.

Приклади "необов'язково заміщеного гідрокарбілу" в R^{3a} , R^{3b} і R^{3c} включають ті ж самі групи, що наведені як приклади для необов'язково заміщеного гідрокарбілу замісника R^3 . Серед них, перевага надається необов'язково заміщеному C_{1-3} алкілу, незаміщений C_{1-3} алкіл, C_{1-3} алкіл, заміщений гідрокси, і C_{1-3} алкіл, заміщений аміном (наприклад, диметиламіно, метиламіно, піролідін, і т.д.) є більш переважними. Приклади гідрокарбілу для згаданого "необов'язково заміщеного гідрокарбілокси" та "необов'язково заміщеного гідрокарбілтіо" в R^{3a} , R^{3b} і R^{3c} включають ті ж самі групи, що наведені як приклади для необов'язково заміщеного гідрокарбілу замісника R^3 . Зокрема, перевага надається гідрокарбілу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю.

Серед них, перевага надається необов'язково заміщеному C_{1-3} алкокси, а більш переважними є заміщений C_{1-3} алкокси та галогенований заміщений C_{1-3} алкокси, і зокрема, дифторметокси та трифторметокси. Приклади "необов'язково заміщеного аміно" для R^{3a} , R^{3b} і R^{3c} включають аміногрупу, N-монозаміщену аміногрупу, та N,N-дизаміщену аміногрупу. Приклади згаданих заміщених аміногруп включають аміногрупи, що мають один або два замісники, вибрані з необов'язково заміщеної гідрокарбільної групи (наприклад, C_{1-8} алкільна група, C_{3-7} циклоалкільна група, C_{2-8} алкенільна група, C_{2-8} алкінільна група, C_{3-7} циклоалкенільна група, C_{6-10} арильна група, що може мати C_{1-4} алкільну групу, і т.д.), необов'язково заміщеної гетероциклічної групи (наприклад, тієї ж самої групи як необов'язково заміщена гетероциклічна група R^2), або групи формули: $-COR^{3d}$ (де R^{3d} представляє атом водню або необов'язково заміщену гідрокарбільну групу або необов'язково заміщену гетероциклічну групу. Що стосується "гідрокарбільної групи" або "гетероциклічної групи" в "необов'язково заміщеній гідрокарбільній групі" або "необов'язково заміщеній гетероциклічній групі" замісника R^{3d} , то вони можуть мати ті ж самі замісники, як і для "гідрокарбільної групи" або "гетероциклічної групи" в "необов'язково заміщеному гідрокарбілі" замісника R^3 або в "необов'язково заміщеній гетероциклічній групі" замісника R^2), переважно C_{6-10} ацильну групу (наприклад, C_{2-7} алканойл, бензойл, нікотинойл, і т.д.). Конкретні їх приклади включають метиламіно, диметиламіно, етиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, дибутиламіно, діаліламіно, циклогексиламіно, феніламіно, N-метил-N-феніламіно, ацетиламіно, пропіоніламіно, бензоїламіно, нікотинойламіно, і подібні.

Крім того, дві групи в зазначених заміщених аміногрупах можуть об'єднуватися з утворенням азотмісткого 5-7-членного кільця (наприклад, піперидино, піперазино, морфоліно, тіоморфоліно, і т.д.).

Приклади ацилу для R^{3a} , R^{3b} і R^{3c} включають ті ж самі групи, що наведені як приклади ацилу для R^3 . Зокрема, перевага надається ацилу, що має від 2 до 4 атомів вуглецю.

У формулі (I) і (I') Y^1 , Y^2 і Y^3 переважно означають CR^{3a} , CR^{3b} і CR^{3c} , відповідно, або один з Y^1 , Y^2 і Y^3 означає азот. R^{3a} , R^{3b} і R^{3c} переважно означають водень, галоген, ціано, ацил, C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси (наприклад, метил, етил, гідроксиметил), аміно та C_{1-4} алкокси (наприклад, метокси, етокси). Найбільш переважно R^{3a} означає хлор, бром, метокси і метил.

У формулі (I) і (I') Z означає зв'язок, $-CO-$, кисень ($-O-$), сірку ($-S-$), $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^4-$, $-NR^4$ -алк-, $-CONR^4-$ або $-NR^4CO-$.

Згаданий алк означає необов'язково заміщений C_{1-4} алкілен, такий як метилен, етилен, пропілен, бутилен і подібні.

R^4 означає водень, необов'язково заміщений гідрокарбіл або ацил. "Необов'язково заміщений гідрокарбіл" та "ацил" для R^4 включають ті ж самі групи, що наведені як приклади для необов'язково заміщеної гідрокарбільної групи та ацилу замісника R^3 .

Крім того, R^4 може об'єднуватися разом із замісником циклічного гідрокарбілу або гетероциклічної групи в необов'язково заміщеному гідрокарбілі або необов'язково заміщеній гетероциклічній групі радикалу R^2 з утворенням кільця. Приклади згаданого кільця включають ті ж самі кільця, що наведені як приклади для кілець, утворених двома замісниками радикалу R^2 , згаданого вище.

За умови, що

(i) сполука, в якій X означає $-NH-$, і R^2 означає необов'язково заміщене тіофенове кільце,

(ii) сполука, в якій R^1 означає ціано, R^{3c} означає метил, заміщений трьома замісниками, один з яких є ацилом, а інші два можуть утворювати кільце,

(iii) а) 6-аміно-2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбонітрил,

б) N-{7-ціано-2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-6-іл}ацетамід,

с) 6-аміно-2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбоксамід, і

д) 6-{[(аліламіно)карбонотіол]аміно}-2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбоксамід,

(iv) 4-{(2-[(4-хлорфеніл)аміно]-1,7-диметил-1H-бензімідазол-5-іл)окси}-N-метилпіридин-2-карбоксамід,

(v) N-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-7-метил-1H-бензімідазол-2-амін,

(vi) сполука, в якій R^3 є заміщеним гетероарилметилом, R^2 є 4-піперидинілом, який має один замісник в 1-положенні,

(vii) 6-хлор-4-метил-N-піперидин-4-іл-1H-бензімідазол-2-амін, та

(viii) сполука, в якій R^2 є заміщеним 8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ен-7-іл виключені із сполук формули (I).

Серед сполук формул (I) і (I'), яким надається перевага, як приклади можна навести сполуки, в яких X означає NR^3 (де R^3 переважно означає метил, етил, гідроксиетил, і т.д.); Y^1 означає CR^{3a} (де R^{3a} переважно означає H, Me, галоген (наприклад, F, Cl, Br), ціано, ацил, алкокси, і т.д.), Y^2 означає CR^{3b} (де R^{3b} переважно означає H, Me, галоген (наприклад, F, Cl, Br), і т.д.) або азот, а Y^3 означає CR^{3c} (де переважно означає H, Me, галоген (наприклад, F, Cl, Br), і т.д.) або азот; Z означає NR^4 (де R^4 переважно означає H, C_{1-4} алкіл, і т.д.) або кисень; R^1 означає необов'язково заміщений ациклічний розгалужений C_{3-7} гідрокарбіл (зокрема, 2-пропіл, 3-гексил, 3-пентил, 4-гептил); і R^2 означає необов'язково заміщений C_{6-10} арил (зокрема, феніл, більш переважно ди- або тризаміщений феніл) або необов'язково заміщений піридил (зокрема, піридил, більш переважно ди- або тризаміщений піридил).

Серед них особлива перевага надається сполуці, в якій R^1 означає 3-пентил, 3-гексил або 4-гептил, X означає NR^3 , R^3 означає метил, етил або гідроксиетил, Y^1 означає CR^{3a} , Y^2 означає CR^{3b} , Y^3 означає CR^{3c} , R^{3a} означає хлор, бром, метокси або метил, R^{3b} означає водень, R^{3c} означає водень, R^2 означає феніл, який є 2,4,6-тризаміщеним, 2,4,5-тризаміщеним або 2,4-дизаміщеним замісниками, або піридин, який є тризаміщеним або дизаміщеним замісниками. Приклади замісників для фенілу та піридилу включають ацил, такий як ацетил та пропіоніл, амід, такий як диметиламінокарбоніл і метиламінокарбоніл, амін, такий як диметиламіно, метиламіно і аміно, галоген, такий як фтор, хлор і бром, нижчий алкіл, такий як метил, етил і трифторметил, і нижчий алкокси, такий як метокси, етоксі і трифторметокси, кожний з яких може бути заміщеним.

Сполука (I) або (I') може бути у формі проліків. Проліки сполук (I) або (I') стосуються сполук, які перетворюються у сполуку (I) або (I') шляхом взаємодії з ферментом, шлунковою кислотою, або подібними речовинами у фізіологічних умовах жи-

вого організму, а саме, (i) сполуки, що перетворюються в сполуку (I) або (I') шляхом ферментного окислення, відновлення, гідролізу або подібного, та (ii) сполуки, що перетворюються в сполуку (I) або (I') шляхом гідролізу шлунковою кислотою або подібним. Приклади проліків сполуки (I) або (I'), придатних для застосування, включають сполуку або її сіль, в яких гідроксильна група в сполуці (I) або (I') ацильована, алкільована, фосфорильована або перетворена на борат (наприклад, сполука або її сіль, в яких гідроксильна група в сполуці (I) або (I') перетворена на ацетилокси, пальмітоїлокси, пропаноїлокси, півалоїлокси, сукцинілокси, фумарилокси, аланілокси, диметиламінометилкарбонілокси, і т.д.), сполуку або її сіль, в яких карбоксильна група в сполуці (I) або (I') естерифікована або амідована (наприклад, сполука або її сіль, в яких карбоксильну групу в сполуці (I) або (I') піддають етил естерифікації, феніл естерифікації, карбоксиоксиметил естерифікації, диметиламінометил естерифікації, півалоїлоксиметил естерифікації, етоксикарбонілоксиметил естерифікації, фталиділ естерифікації, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метил естерифікації, циклогексикарбоніл естерифікації, або перетворенню на метиламід, і т.д.), або подібним процедурам. Такі проліки можуть бути отримані згідно з відомими методиками або модифікованими способами.

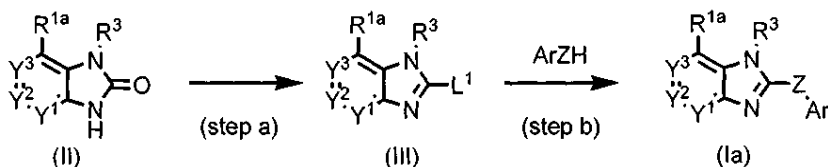
Крім того, проліками сполуки (I) або (I') може бути сполука або її сіль, які перетворюються на сполуку (I) або (I') під впливом фізіологічних умов, як це описано в "Development of Drugs", том 7, Molecular Design, Hirokawa Shoten, 1990; crop. 163-198.

Загальні способи синтезу

Одержання сполуки формули (I) або її солі згідно з даним винаходом обговорюється нижче. Наступні приклади наведені лише для ілюстрації винаходу і не призначені для обмеження обсягу винаходу будь-яким чином. Фахівцем можуть бути застосовані інші альтернативні способи.

Спосіб одержання сполуки (I) або її солі згідно з даним винаходом проілюстровано наступними способами.

(Схема 1)



де R^{1a} означає необов'язково заміщений гідрокарбіл, необов'язково заміщену C-з'язану гетероциклічну групу, необов'язково заміщений N-з'язаний гетероарил та ацил, Ar означає необов'язково заміщений арил, L^1 означає відхідну групу (наприклад, атом галогену, такий як хлор, бром і йод, і т.д., сульфонілоксигрупа, така як п-толуолсульфонілоксигрупа, метансульфонілоксигрупа і трифторметансульфонілокси-група, і т.д., та ацилоксигрупа, така як ацетилоксигрупа і бензої-

локсигрупа, і т.д.), а кожний з інших символів має значення, вказані вище.

Сполука (III) або її сіль можуть бути одержані галогенуванням, сульфонуванням або ацилюванням сполуки (II) або її солі за допомогою галогенувального агента, сульфонувального агента або ацилювального агента, відповідно.

Приклади галогенувального агента включають оксихлорид фосфору, оксидобромід фосфору, трихлорид фосфору, трибромід фосфору, пентахлорид фосфору, хлор, бром і тіонілхлорид. Галогенува-

льний агент застосовують в кількості 1 моль надлишку на 1 моль сполуки (II) або як розчинник.

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, естери, такі як етилацетат, нітрили, такі як ацетонітрил, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, амід, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід та 1-метил-2-піролідинон, кетони, такі як ацетон і 2-бутанон, і сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (II) або її солі, а також інших умов, в цілому вона складає від 0 до 200°C, переважно від 20 до 150°C. Час реакції складає від 10 хвилин до 24 годин, переважно від 30 хвилин до 12 годин.

Отриману таким чином сполуку (III) можна виділити та очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

У випадку, коли L¹ означає сульфонілокси- або ацилоксигрупу в сполуці (III) або її солі, сполуку (III) або її сіль можна отримати шляхом взаємодії сполуки (II) з агентом сульфонілювання або агентом ацилювання після обробки основою сполуки (II).

Основою може бути, наприклад, гідроксид лужного металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію, і т.п., гідрокарбонат лужного металу, такий як гідрокарбонат натрію і гідрокарбонат калію, і т.п., карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, і т.п., сіль цезію, така як карбонат цезію, і т.п., гідрид лужного металу, такий як гідрид натрію і гідрид калію, і т.п., амід натрію, алкоксид, такий як метоксид натрію і етоксид натрію, і т.п., амін, такий як триметиламін, триетиламін і діізопропілетиламін, і т.п., циклічний амін, такий як піридин, і т.п.

Приклади агента сульфонілювання включають п-толуолсульфонілхлорид, метансульфонілхлорид, трифторметансульфонілхлорид, і т.п. Агент сульфонілювання застосовують в кількості від 1 до 10 моль, переважно від 1 до 5 моль на 1 моль сполуки (II).

Приклади агента ацилювання включають ацетилхлорид, бензоїлхлорид, і т.п. Агент ацилювання застосовують в кількості від 1 до 10 моль, переважно від 1 до 5 моль на 1 моль сполуки (II).

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, спирти, такі як метанол і етанол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, естери, такі як етилацетат, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, нітрили, такі як ацетонітрил, амід, такі як N,N-диметилформамід та N,N-диметилацетамід, і сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися

шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (II) або її солі, а також інших умов, в цілому вона складає від 0 до 200°C, переважно від 0 до 150°C. Час реакції складає від 10 хвилин до 24 годин, переважно від 30 хвилин до 12 годин.

Отриману таким чином сполуку (III) можна виділити та очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

Сполука (Ia) або її сіль, які охоплюються формулою сполуки (I) винаходу, може бути отримана взаємодією сполуки (III) з ArZH.

На цій стадії застосовують від 1 до 20 моль, переважно від 1 до 10 моль сполуки, представленої формулою ArZH або її солі, на 1 моль сполуки (III) або її солі.

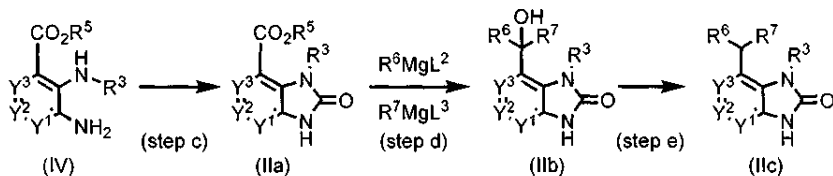
Таку реакцію можна здійснювати в умовах лужного середовища. Основою може бути, наприклад, гідроксид лужного металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію, і т.п., гідрокарбонат лужного металу, такий як гідрокарбонат натрію і гідрокарбонат калію, і т.п., карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, і т.п., сіль цезію, така як карбонат цезію, і т.п., гідрид лужного металу, такий як гідрид натрію і гідрид калію, і т.п., амід натрію, алкоксид лужного металу, такий як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію трет-бутоксид калію, і т.п., амін, такий як триметиламін, триетиламін і діізопропілетиламін, і т.п., циклічний амін, такий як піридин, і т.п.

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, спирти, такі як метанол і етанол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, естери, такі як етилацетат, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, нітрили, такі як ацетонітрил, амід, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і 1-метил-2-піролідинон, кетони, такі як ацетон і 2-бутанон, та сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях, або можуть взагалі не використовуватися.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (III) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від 0 до 200°C, переважно від 20 до 150°C, або нагрівання реакційної суміші можна здійснювати за допомогою мікрохвильового опромінення. Час реакції складає від 5 хвилин до 48 годин, переважно від 5 хвилин до 24 годин.

Отриману таким чином сполуку (Ia) можна виділити та очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

(Схема 2)



де R^5 означає водень та необов'язково заміщений гідрокарбіл, R^3 і R^5 можуть об'єднуватися один з іншим з утворенням кільця, R^6 і R^7 означають необов'язково заміщений гідрокарбіл, L^2 і L^3 означає атоми галогенів, таких як хлор, бром та йод, а кожний з інших символів має значення, вказані вище.

Сполука (IIa) або її сіль може бути одержана обробкою сполуки (IV) 1,1'-карбонілдіімідазолом, фосгеном, трифосгеном, алкілгалоформіатом, таким як етилхлорформіат, фенілгалоформіатом, таким як фенілхлорформіат, або сечовиною, і т.п. Сполука (IV) або її сіль головним чином випускаються серійно або можуть бути одержані з нітропохідних, що відповідають сполуці (IV).

На цій стадії застосовують 1-5 моль, переважно 1-3 моль агента циклізації або його солі на 1 моль сполуки (IV) або її солі.

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, спирти, такі як метанол і етанол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, естери, такі як етилацетат, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, нітрили, такі як ацетонітрил, амід, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і 1-метил-2-піролідінон, кетони, такі як ацетон і 2-бутанон, та сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях, або можуть взагалі не використовуватися.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (IV) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від 0 до 150°C, переважно від 20 до 100°C. Час реакції складає від 5 хвилин до 48 годин, переважно від 5 хвилин до 24 годин.

Отриману таким чином сполуку (IIa) можна виділити та очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

Сполуку (IIb) або її сіль можна одержати за реакцією Грін'єра сполуки (IIa) або її солі з R^6MgL^2 та R^7MgL^3 . Якщо R^6 є однаковим з R^7 в сполуці (IIb), R^6MgL^2 може використовуватися на цій стадії. Якщо R^6 не є однаковим з R^7 в сполуці (IIb), реакцію Грін'єра можна здійснювати поетапно з R^6MgL^2 та R^7MgL^3 на цій стадії.

На цій стадії застосовують 1-20 моль, переважно 1-10 моль сполуки, представлені як R^6MgL^2 і R^7MgL^3 або її на 1 моль сполуки (IIa) або її солі.

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають етери, такий як такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, кетони, такі як ацетон і 2-бутанон, та сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях, або можуть взагалі не використовуватися.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (IIa) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від -20 до 150°C, переважно 0-100°C. Час реакції складає від 5 хвилин до 24 годин, переважно від 5 хвилин до 12 годин.

Отриману таким чином сполуку (IIb) можна виділити та очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

Сполуку (IIc) або її сіль можна одержати дегідратацією сполуки (IIb) або її солі кислотою, і олефін потім відновити придатним відновлювальним агентом або шляхом каталітичного гідрування.

Кислотою може бути, наприклад, неорганічна кислота, такі як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота і тіонілхлорид, і т.п., та звичайна органічна кислота, така як мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота і метансульфонова кислота, і т.п. а також кислота Л'юїса.

На стадії дегідратації застосовують кислоту в надлишку 1 моль на 1 моль сполуки (IIb) або її солі або кислота може використовуватися як розчинник.

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, спирти, такі як метанол і етанол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, естери, такі як етилацетат, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, нітрили, такі як ацетонітрил, амід, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і 1-метил-2-піролідінон, кетони, такі як ацетон і 2-бутанон, та сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях, або можуть взагалі не використовуватися.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (IIb) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від 0 до 200°C, переважно 20-150°C. Час

реакції складає від 5 хвилин до 48 годин, переважно від 5 хвилин до 24 годин.

Отриманий таким чином олефін можна виділити та очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

На стадії відновлення відновлювальним агентом переважно є борогідрид натрію, борогідрид літію, ціаноборогідрид натрію і триацетоксиборогідрид натрію. Каталітичне гідрування можна здійснювати на цій стадії. Приклади каталізатора включають паладійовий каталізатор, такий як паладій чорний, оксид паладію, сульфат паладію-барію, паладій на вугіллі, гідроксид паладію, платиновий каталізатор, такий як платина чорна, оксид платини і платина на вугіллі, або нікелевий каталізатор, такий як відновлений нікель, окисдований нікель та Нікель Ренея.

На цій стадії на 1 моль олефіну або його солі застосовують від 1 до 20 моль, переважно 1-10 моль відновлювального агента.

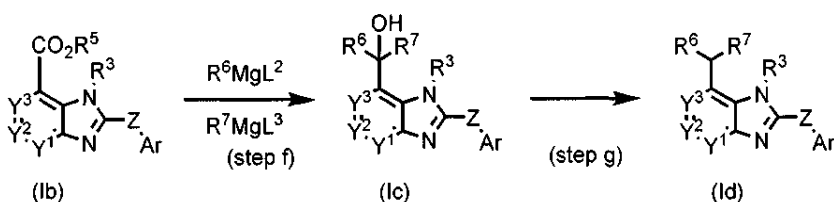
Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, спирти, такі як

метанол і етанол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, естери, такі як етилацетат, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, нітрили, такі як ацетонітрил, амід, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і 1-метил-2-піролідон, кетони, такі як ацетон і 2-бутанон, та сульфокси, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваного олефіну або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від 0 до 150°C, переважно 0-100°C. Час реакції складає від 5 хвилин до 48 годин, переважно від 5 хвилин до 24 годин.

Отриману таким чином сполуку (IIc) можна виділити та очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

(Схема 3)

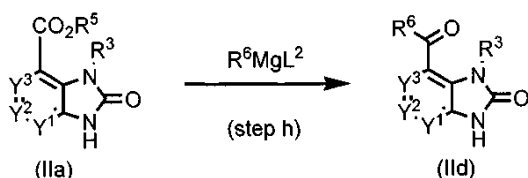


де кожний символ має значення, визначені вище.

Одержання сполуки (Ic) або її солі, які охоплюються формулою сполуки (I) винаходу, із сполуки (Ib) або її солі може бути здійснено подібно до одержання сполуки (IIb) на Схемі 2.

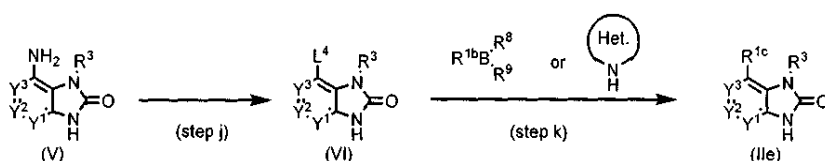
Одержання сполуки (Id) або її солі, які охоплюються формулою сполуки (I) винаходу, із сполуки (Ic) або її солі може бути здійснено подібно до одержання сполуки (IIe) на Схемі 2.

(Схема 4)



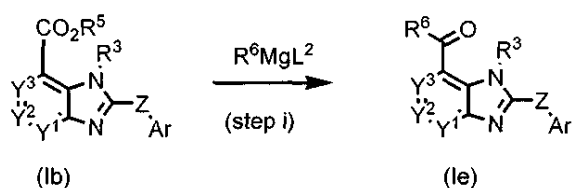
де кожний символ має значення, визначені вище.

(Схема 6)



Одержання сполуки (IId) або її солі із сполука (IIa) або її солі може бути здійснено подібно до одержання сполуки (IIb) на Схемі 2.


(Схема 5)



де кожний символ має значення, визначені вище.

Одержання сполуки (Ie) або її солі, які охоплюються формулою сполуки (I) винаходу, із сполука (Ib) або її солі може бути здійснено подібно до одержання сполуки (IIb) на Схемі 2.

де R^{1b} означає необов'язково заміщений гідрокарбіл та необов'язково заміщений С-зв'язаний гетероцикл, R^{1c} означає необов'язково заміщений гідрокарбіл, необов'язково заміщений С-зв'язаний гетероцикл та необов'язково заміщений N-зв'язаний гетероарил, R^8 і R^9 незалежно означають водень, необов'язково заміщений гідрокарбіл, гідрокси та необов'язково заміщений алкокси і можуть об'єднуватися кожний з іншим з утворенням

кільця,  означає гетероарил, L^4 означає атом галогену, такий як хлор, бром та йод, кожний з інших символів має значення, вказані вище.

Сполука (VI) або її сіль може бути одержана шляхом галогенування сполуки (V) або її солі галогенувальним агентом.

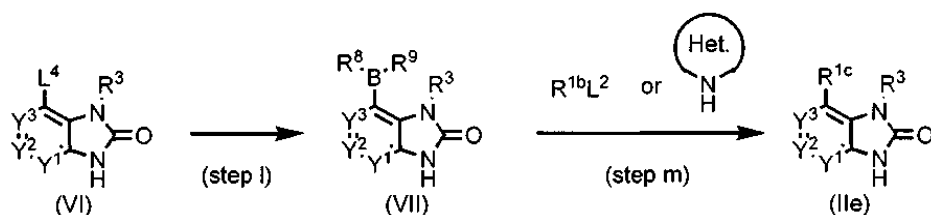
Приклади галогенувального агента включають хлор, бром, йод, тіонілхлорид, хлорид міді(I), хлорид міді(II), бромід міді(I), бромід міді(II), хлорид натрію, бромід натрію, йодид натрію, йодид калію, і т.п. Агент галогенування використовують в кількості від 0,5моль до 10моль, переважно 0,5моль - 5моль, на 1моль сполуки (V).

На цій стадії сполуку діазонієвого типу можна одержати перед введенням атома галогену. Приклади агента для одержання сполуки діазонієвого типу включають нітрит натрію, нітрит калію та трет-бутилнітрит і подібні. Агент використовують в кількості від 1моль до 10моль, переважно 1моль - 5моль, на 1моль сполуки (V).

Цю реакцію можна здійснювати в кислотних умовах. Приклади кислоти включають неорганічну кислоту, таку як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота та міді сульфат, і т.п., а також кислота Л'юїса. Кислоту використовують в кількості в надлишку 2моль на 1моль сполуки (V).

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, спирти, такі як метанол і етанол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, естери, такі як етилацетат, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, нітрили, такі як ацетонітрил, аміді, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і 1-метил-2-піролідинон, кетони, такі як ацетон і 2-бутанон, та сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях.



(Схема 7)



Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (V) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від -20 до 150°C, переважно 0-100°C. Час реакції складає від 10 хвилин до 24 годин, переважно від 30 хвилин до 12 годин.

Отриману таким чином сполуку (VI) можна виділити і очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

У випадку, коли R^{1c} означає необов'язково заміщений гідрокарбіл, необов'язково заміщений С-зв'язаний гетероцикл в сполуці (IIe) або її солі, сполука (IIe) або її сіль може бути одержана взаємодією сполуки (VI) з $R^{1b}BR^8R^9$ або її сіллю в присутності паладієвого каталізатора, переважно тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) та трис(дифенілдіенацетат)дипаладію (0), каталітичної кількості фосфінового ліганда, переважно, 2-(дициклогексилфосфіно)біфенілу, 2-(дициклогексилфосфіно)-2',6'-диметокси-1,1'-біфенілу (S-Phos) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфенілу (X-Phos) та основи згідно з методикою сполучення Suzuki (Organic Synthesis via Boranes, том 3: Suzuki coupling, A.Suzuki та H.C.Brown, Aldrich, 2002) та модифікованими способами, або в присутності триалкіларилолова, такого як арилтриметилолово або арилтрибутилолово, і т.п. або їх солей та необов'язкових добавок згідно з методикою сполучення Stille (Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 25, 504 (1986)) та модифікованими способами.

У випадку, коли R^{1c} означає  в сполуці (IIe), сполуку (He) або її сіль можна також отримати взаємодією сполуки (VI) або її солі із сполукою  або її сіллю в присутності паладієвого каталізатора, переважно ацетату паладію (II) або сполуки міді, переважно ацетату міді (II). Можна застосовувати каталітичну кількість фосфінового ліганда, переважно 2-(дициклогексилфосфіно)біфенілу. Цю реакцію можна здійснювати згідно з методикою Buchwald та ін. (J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 9722) та Lam та ін. (Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2941) та модифікованими способами.

де кожний символ має значення, визначені вище.

Сполука (VII) або її солі може бути одержана взаємодією сполуки (VI) або її солі шляхом літіювання або реакцією сполучення із сполукою бору.

Коли реакцію здійснюють шляхом літіювання, приклади сполуки бору включають триалкілборат, переважно триізопропілборат.

На цій стадії застосовують від 1 до 10 моль, переважно 1-5 моль сполуки бору на 1 моль сполуки (VI) або її солі.

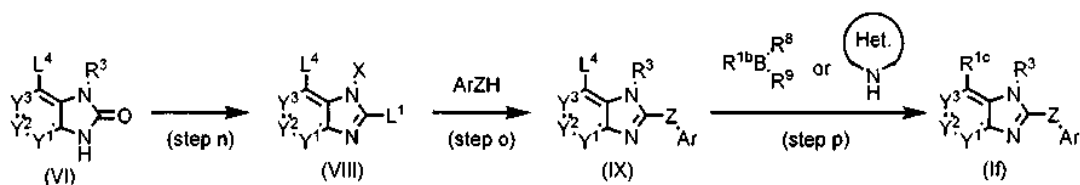
Агентом літіювання може бути, наприклад, алкіллітій, переважно н-бутиллітій, втор-бутиллітій та трет-бутиллітій, і його використовують в кількості від приблизно 1 до 5 моль, переважно 1-3 моль на 1 моль сполуки (VI) або її солі.

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, та галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (VI) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від -100 до 100°C, переважно від -80 до 50°C. Час реакції складає від 10 хвилин до 24 годин, переважно від 30 хвилин до 12 годин.

Коли реакцію сполучення здійснюють з використанням металевого каталізатора, приклади агента борування включають 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану та біс(пінаколато)диборану. На цій стадії застосовують від 1 до 10 моль, переважно 1 - 5 моль, агента борування на 1 моль сполуки (VI) або її солі.

(Схема 8)



де кожний символ має значення, визначені вище.

Одержання сполуки (VIII) або її солі із сполуки (VI) або її солі може бути здійснено подібно до одержання сполуки (III) або її солі на Схемі 1.

Паладієвий каталізатор, переважно діацетат паладію (II), каталітичну кількість фосфінового ліганда, переважно 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл, та основу можна застосовувати згідно з методикою, описаною в J. Org. Chem., 62, 6458 (1997), модифікованими способами.

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, спирти, такі як метанол і етанол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, естери, такі як етилацетат, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, нітрили, такі як ацетонітрил, амід, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і 1-метил-2-піролідон, кетони, такі як ацетон і 2-бутанон, та сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях, або можуть взагалі не використовуватися.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (VI) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від 0 до 200°C, переважно від 20 до 150°C. Час реакції складає від 10 хвилин до 48 годин, переважно від 30 хвилин до 24 годин.

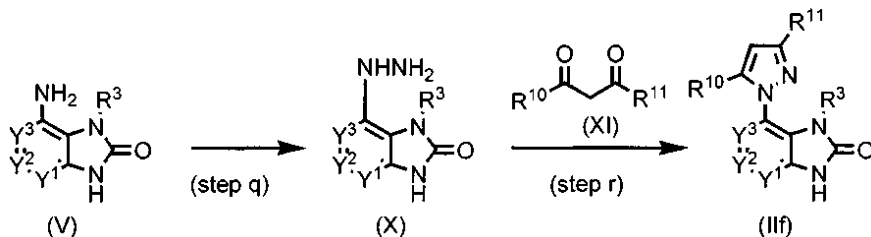
Отриману таким чином сполуку (VII) можна виділити і очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

Одержання сполуки (Ile) або її солі із сполуки (VII) або її солі може бути здійснено подібно до одержання сполуки (Ile) на Схемі 6.

Одержання сполуки (IX) або її солі із сполуки (VIII) або її солі може бути здійснено подібно до одержання сполуки (Ia) або її солі на Схемі 1.

Одержання сполуки (If) або її солі, які охоплюються формулою сполуки (I) винаходу, із сполуки (IX) або її солі може бути здійснено подібно до одержання сполуки (Ile) або її солі на Схемі 6.

(Схема 9)



де R^{10} і R^{11} означають водень та неонов'язково заміщений гідрокарбін, а кожний з інших символів має значення, вказані вище.

Сполука (X) або її сіль може бути одержана взаємодією сполуки (V) або її солі з нітритом натрію, а одержану діазонієву сіль відновлюють придатним відновлювальним агентом.

На цій стадії застосовують від 1 до 5 моль, переважно від 1 до 3 моль, нітриту натрію на 1 моль сполуки (V) або її солі.

Приклади відновлювального агента включають борогідрид лужного металу, переважно борогідрид натрію, борогідрид літію, ціаноборогідрид натрію і триацетоксиборогідрид натрію, метал, переважно Fe, Zn, Sn і SnCl_2 , а приклади металевого каталізатора включають палладієвий каталізатор, такий як палладій чорний, оксид палладію, сульфат палладію-барію, палладій на вугіллі, гідроксид палладію, платиновий каталізатор, такий як платина чорна, оксид платини та платина на вугіллі, або нікелевий каталізатор, такий як відновлений нікель, оксидований нікель і нікель Ренея. Відновлювальний агент використовують в надлишку від каталітичної кількості на 1 моль сполуки (V).

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, спирти, такі як метанол і етанол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, естери, такі як етилацетат, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, нітрили, такі як ацетонітрил, аміди, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і 1-метил-2-піролідинон, та сульфокси, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях, або можуть взагалі не використовуватися.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (V) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від -20 до 150°C , переважно від 0 до 100°C . Час реакції складає від 10 хвилин до 24 годин, переважно від 30 хвилин до 12 годин.

Отриману таким чином сполуку (X) можна виділити і очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

Сполука (IIIf) або її сіль може бути одержана взаємодією сполуки (X) або її солі із сполукою (XI) або її сіллю.

На цій стадії застосовують від 1 до 5 моль, переважно від 1 до 3 моль, сполуки (XI) або її солі на 1 моль сполуки (X) або її солі.

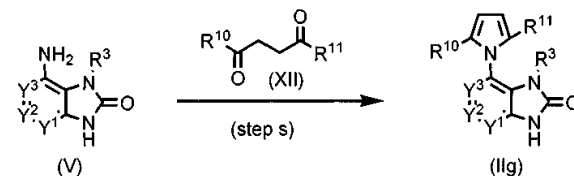
Може використовуватися кислота, і прикладами є неорганічна кислота, така як хлористоводнева кислота, сірчана кислота і азотна кислота, і подібні, та звичайна органічна кислота, така як мурашина кислота, оцтова кислота, п-толуолсульфонова кислота, трифтороцтова кислота і метансульфонова кислота, та подібні, а також кислота Л'юїса.

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, спирти, такі як метанол і етанол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, естери, такі як етилацетат, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, нітрили, такі як ацетонітрил, аміди, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і 1-метил-2-піролідинон, кислоти, такі як мурашина кислота і оцтова кислота, та сульфокси, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (V) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від 0 до 200°C , переважно від 20 до 150°C . Час реакції складає від 10 хвилин до 24 годин, переважно від 30 хвилин до 12 годин.

Отриману таким чином сполуку (IIIf) можна виділити і очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

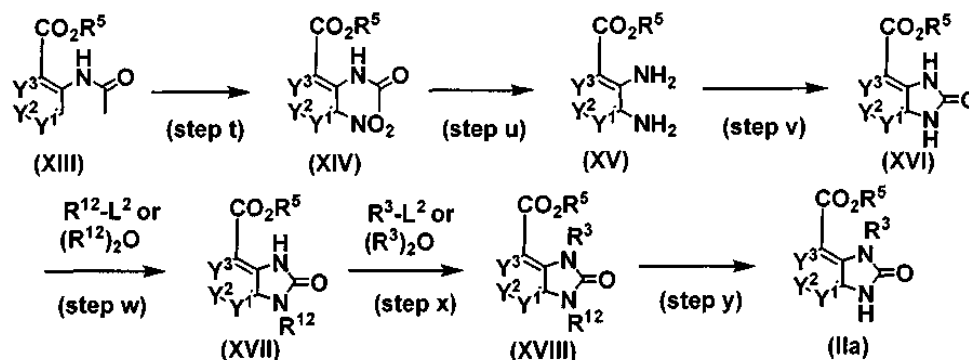
(Схема 10)



де кожний символ має значення, визначені вище.

Одержання сполуки (IIg) або її солі із сполуки (V) або її солі може бути здійснено подібно до одержання сполуки (IIIf) або її солі на Схемі 9.

(Схема 11)



де R^{12} означає необов'язково заміщений C_{1-6} алкілкарбоніл (наприклад, форміл, метилкарбоніл та етилкарбоніл, та подібні), фенілкарбоніл, C_{1-6} алкілоксикарбоніл (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл, і подібні), фенілоксикарбоніл (наприклад, бензооксикарбоніл), C_{7-10} аралкілкарбоніл (наприклад, бензилоксикарбоніл), C_{7-10} аралкіл (наприклад, бензил і 4-метоксибензил, і подібні), тритил, фталоіл і подібні. Замісником на кожній з груп, наведених вище, може бути атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром та йод, і подібні), C_{1-6} алкілкарбоніл (наприклад, метилкарбоніл, етилкарбоніл і бутилкарбоніл, і подібні) та нітрогрупа, а кожний з інших символів має значення, вказані вище.

Сполука (IIa) або її сіль може бути також одержана згідно із схемою реакцій, показаною на Схемі 11.

Сполука (XIV) або її сіль може бути одержана нітруванням сполуки (XIII) або її солі за допомогою нітрувального агента. Сполука (XIII) або її сіль головним чином випускаються серійно або можуть бути одержані з похідних аніліну, що відповідають сполуці (XIII), способом звичайного ацетилювання.

Приклади агента нітрування включають азотні кислоти (наприклад, димляча азотна кислота, розчин азотної кислоти і сірчаної кислоти і подібні), нітрати (наприклад, нітрат натрію, нітрат калію, нітрат срібла, нітрат амонію, бензоїлнітрат, нітрат бензилтрифенілфосфонію, субнітрат вісмуту і подібні). Агент нітрування використовують в кількості від 0,5моль до 50моль, або він може застосовуватися як розчинник, переважно у кількості 0,5моль-30моль на 1моль сполуки (XIII).

Цю реакцію також здійснюють в присутності добавок. Приклади добавок включають ангідриди (наприклад, оцтовий ангідрид, трифтороцтовий ангідрид, метансульфоновий ангідрид, і подібні), хлорангідриди кислот (наприклад, тіонілхлорид, і подібні), кислоти (наприклад, оцтова кислота, метансульфорова кислота, і подібні), метали (наприклад, залізо і т.п.).

Добавки використовують в кількості від 0,5моль до 50моль, переважно від 0,5моль до 30моль, на 1моль сполуки (XIII).

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, оцтову кислоту, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і

дихлорметан, 1,2-дихлоретан і подібні. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях, або можуть взагалі не використовуватися. Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (XIII) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від -20 до 150°C, переважно від 0 до 100°C. Час реакції складає від 5 хвилин до 48 годин, переважно від 5 хвилин до 24 годин.

Отриману таким чином сполуку (XIV) можна виділити і очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

Сполука (XV) або її сіль може бути одержана деацетилюванням сполуки (XIV) або її солі кислотою або основою, з наступним відновленням нітрогрупи відповідним відновлювальним агентом або каталітичним гідруванням.

Кислотою може бути, наприклад, неорганічна кислота, така як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота і тіонілхлорид, і т.п., і звичайна органічна кислота, така як мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота і метансульфорова кислота, і т.п., а також кислота Л'юїса.

Основою може бути, наприклад, гідроксид лужного металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію, та ін., гідрокарбонат лужного металу, такий як гідрокарбонат натрію і гідрокарбонат калію, та ін., карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, та ін., сіль цезію, така як карбонат цезію і подібні, гідрид лужного металу, такий як гідрид натрію і гідрид калію, та ін., амід натрію, алкоксид лужного металу, такий як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію і трет-бутоксид калію, та ін.

На стадії деацетилювання застосовують 1моль надлишку кислоти або основи на 1моль сполуки (XIV) або її солі, або кислота може використовуватися як розчинник.

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, спирти, такі як метанол і етанол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, естери, такі як

етилацетат, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, нітрили, такі як ацетонітрил, аміді, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і 1-метил-2-піролідінон, кетони, такі як ацетон та 2-бутанон, та сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях, або можуть взагалі не використовуватися.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (XIV) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від 0 до 200°C, переважно від 20 до 150°C. Час реакції складає від 5 хвилин до 48 годин, переважно від 5 хвилин до 24 годин.

Отримані таким чином нітросполуки можна виділити і очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

На стадії відновлення відновлювальним агентом переважно є борогідрид натрію, борогідрид літію, ціаноборогідрид натрію і триацетоксиборогідрид натрію. На цій стадії можна здійснювати каталітичне гідрування. Приклади каталізатора включають паладієвий каталізатор, такий як паладій чорний, оксид паладію, сульфат паладіюбарію, паладій на вугіллі, гідроксид паладію, платиновий каталізатор, такий як платина чорна, оксид платини та платина на вугіллі, або нікелевий каталізатор, такий як відновлений нікель, оксидований нікель, і нікель Ренея.

На цій стадії використовують від 1 до 20 моль, переважно від 1 до 10 моль відновлювального агента на 1 моль нітросполуки або її солі.

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, спирти, такі як метанол і етанол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, естери, такі як етилацетат, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, нітрили, такі як ацетонітрил, аміді, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і 1-метил-2-піролідінон, кетони, такі як ацетон та 2-бутанон, та сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (XIV) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від 0 до 150°C, переважно від 0 до 100°C. Час реакції складає від 5 хвилин до 48 годин, переважно від 5 хвилин до 24 годин.

Отриману таким чином сполуку (XV) можна виділити і очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

Одержання сполуки (XVI) або її солі із сполуки (XV) або її солі може бути здійснено подібно до одержання сполуки (IIa) на Схемі 2.

Сполука (XVII) або її сіль може бути одержана взаємодією сполуки (XVI) з $R^{12}-L^2$ або ангідридом $(R^{12})_2O$.

На цій стадії використовують від 1 до 10 моль, переважно 1-5 моль сполуки, представленої формулою $R^{12}-L^2$, або ангідриду $(R^{12})_2O$ або його солі на 1 моль сполуки (XVI) або її солі.

Цю реакцію можна здійснювати в умовах лужного середовища. Основою може бути, наприклад, гідроксид лужного металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію, і т.п., гідрокарбонат лужного металу, такий як гідрокарбонат натрію і гідрокарбонат калію, і т.п., карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, і т.п., сіль цезію, така як карбонат цезію, і т.п., гідрид лужного металу, такий як гідрид натрію і гідрид калію, і т.п., амід натрію, алкоксид лужного металу, такий як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію і трет-бутоксид калію, і т.п., амін, такий як триметиламін, триетиламін і діізопропілетиламін, і т.п., циклічний амін, такий як піридин, 4-диметиламінопіридин, DBU, і т.п.

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, спирти, такі як метанол і етанол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, естери, такі як етилацетат, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, нітрили, такі як ацетонітрил, аміді, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і 1-метил-2-піролідінон, кетони, такі як ацетон та 2-бутанон, та сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях, або можуть взагалі не використовуватися.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (XVI) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від 0 до 200°C, переважно 20-150°C, або реакційну суміш можна нагрівати мікрохвильовим випромінюванням. Час реакції складає від 5 хвилин до 48 годин, переважно від 5 хвилин до 24 годин.

Отриману таким чином сполуку (XVII) можна виділити і очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

Одержання сполуки (XVIII) або її солі із сполуки (XVII) або її солі може бути здійснено подібно до одержання сполуки (XVII).

Сполука (IIa) або її сіль може бути одержана депротектуванням сполуки (XVIII) або її солі за допомогою кислоти або основи, або каталітичним гідруванням

Кислотою може бути, наприклад, неорганічна кислота, така як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота і тіонілхлорид, і т.п., і звичайна органічна кислота, така як мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота і метансульфонова кислота, і т.п., а також кислота Л'юїса.

Основою може бути, наприклад, гідроксид лужного металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію, та ін., гідрокарбонат лужного металу, такий як гідрокарбонат натрію і гідрокарбонат калію, та ін., карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, та ін., сіль цезію, така як карбонат цезію і подібні, гідрид лужного металу, такий як гідрид натрію і гідрид калію, та ін., амід натрію, алкоксид лужного металу, такий як метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид натрію і трет-бутоксид калію, та ін.

На цій стадії може бути здійснене каталітичне гідрування. Приклади каталізаторів включають паладієвий каталізатор, такий як паладій чорний, оксид паладію, сульфат паладію-барію, паладій на вугіллі, гідроксид паладію, платиновий каталізатор, такий як платина чорна, оксид платини і платина на вугіллі, або нікелевий каталізатор, такий як відновлений нікель, окисдований нікель, і нікель Ренея.

На цій стадії використовують 1моль надлишку кислоти або основи на 1моль сполуки (XVIII) або її солі, або кислота може використовуватися як розчинник.

Приклади розчинника, що не має шкідливого впливу на реакцію, включають воду, спирти, такі як метанол і етанол, етери, такі як діетиловий етер, діоксан і тетрагідрофуран, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилол, естери, такі як етилацетат, галогеновані вуглеводні, такі як хлороформ і дихлорметан, нітрили, такі як ацетонітрил, аміді, такі як N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід і 1-метил-2-піролідинон, кетони, такі як ацетон та 2-бутанон, та сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид. Ці розчинники можуть використовуватися шляхом їх змішування в придатних співвідношеннях, або можуть взагалі не використовуватися.

Хоча температура реакції може змінюватися в залежності від застосовуваної сполуки (XVIII) або її солі, а також інших умов реакції, в цілому вона складає від 0 до 200°C, переважно 20-150°C. Час реакції складає від 5 хвилин до 48 годин, переважно від 5 хвилин до 24 годин.

Отримані таким чином сполуки можна виділити і очистити відомими методами виділення та очищення, наприклад, концентруванням, концентруванням при зниженому тиску, екстракцією розчинником, кристалізацією, перекристалізацією, розділення з переносом і хроматографією.

Вихідна сполука для сполуки (I) згідно винаходу може бути у формі солі, включаючи сіль з неорганічною кислотою (наприклад, хлористоводневою кислотою, фосфорною кислотою, бромистоводневою кислотою та сірчаною кислотою, і подібними.) та сіль з органічною кислотою (наприклад, оцтовою кислотою, мурашиною кислотою, пропіоною кислотою, фумаровою кислотою, малеїною кислотою, бурштиною кислотою, винною кислотою, лимонною кислотою, яблучною кислотою, шавлевою кислотою, бензойною кислотою, метансульфоною кислотою та бензолсульфоною кислотою, і подібними). Коли будь-яка з цих сполук має кислотну групу, таку як -COOH, і подібні, може утворюватися сіль з неорганічною основою (на-

приклад, лужного металу або лужноземельного металу, такого як натрій, калій, кальцій та магній, амоній, і подібні) або з органічною основою (наприклад, три-С₁-алкіламіном, таким як триетиламін, і подібні).

В кожній з реакцій, описаних вище, коли вихідна сполука має як замісник аміногрупу, амідну групу, гіdraзино-групу, карбамідну групу, карбоксильну групу або гідроксильну групу, така група може бути модифікована за допомогою захисної групи, зазвичай використовуваної в хімії пептидів, яку відщеплюють після того, як в процесі реакції утворюється цільова сполука.

Захисною групою для аміногрупи, амідної групи і карбамідної групи може бути, наприклад, не обов'язково заміщений С₁₋₆-алкілкарбоніл (наприклад, форміл, метилкарбоніл та етилкарбоніл, і подібні), фенілкарбоніл, С₁₋₆-алкілоксикарбоніл (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл, і подібні), фенілоксикарбоніл (наприклад, бензоксикарбоніл), С₇₋₁₀-аралкілкарбоніл (наприклад, бензилоксикарбоніл), С₇₋₁₀-аралкіл (наприклад, бензил та 4-метоксибензил, і подібні), тритил, фталоїл, і подібні. Замісником на кожній з груп, наведених вище, може бути атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром та йод, і подібні), С₁₋₆-алкілкарбоніл (наприклад, форміл, метилкарбоніл, етилкарбоніл і бутилкарбоніл, і подібні) та нітрогрупа, які можуть зустрічатися від 1 до 3 разів.

Захисною групою для карбонільної групи може бути, наприклад, не обов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил та трет-бутил, і подібні), феніл, тритил і силіл, і т.п. Замісником на кожній з груп, наведених вище, може бути атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром та йод, і подібні), С₁₋₆-алкілкарбоніл (наприклад, форміл, метилкарбоніл, етилкарбоніл і бутилкарбоніл, і подібні) та нітрогрупа, які можуть зустрічатися від 1 до 3 разів.

Захисною групою для гідроксильної групи може бути, наприклад, не обов'язково заміщений С₁₋₆-алкіл (наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, п-бутил і трет-бутил, тощо), феніл, С₇₋₁₀-аралкіл (наприклад, бензил, і подібні), С₁₋₆-алкілкарбоніл (наприклад, форміл, метилкарбоніл та етилкарбоніл, тощо), фенілоксикарбоніл (наприклад, бензоксикарбоніл, тощо), С₇₋₁₀-аралкілкарбоніл (наприклад, бензилоксикарбоніл, і подібні), піраніл, фураніл, силіл, тощо. Замісником на кожній з груп, наведених вище, може бути атом галогену (наприклад, фтор, хлор, бром та йод, і подібні), С₁₋₆-алкіл, феніл, С₇₋₁₀-аралкіл, нітро, і подібні, які можуть зустрічатися від 1 до 4 разів.

Спосіб відщеплення захисної групи є по суті відомим методом або аналогічним методом, таким як обробка, наприклад, кислотою, основою, відновленням, УФ випромінюванням, гіdraзином, фенілгіdraзином, натрій N-метилдитіокарбаматом, тетрабутиламонійфторидом, ацетатом паладію, і т.п.

Очікується, що фармацевтична композиція, що містить сполуку (I) або (I') згідно з даним винаходом буде придатною для лікування та захворювань, в які залучається CRF, такі як депресія, глибока депресія, біполярна депресія, дистимія,

зимова депресія, періодична депресія, післяпологова депресія, супресивний синдром, маніакальний синдром, неспокій, генералізований тривожний розлад, синдром неспокою, панічні розлади, фобія, соціофобія, obsесивно-компульсивний розлад, пост-травматичний стрес, викликане стресом безсоння, стресові розлади внаслідок психічної травми, синдром Туретта, аутизм, розлади потягу, розлади пристосовності, дистимійні розлади, розлади сну, безсоння, біполярні розлади, захворювання органів кровообігу, невроз, шизофренія, дигестивна виразка, синдром подразненого кишечника, запальне захворювання кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, викликані стресом шлунково-кишкові розлади, нервова блювота, пептична виразка, діарея, констипація, післяопераційна кишкова непрохідність, шлунково-кишкова дисфункція та нервова блювота, пов'язана зі стресом, хвороба Альцгеймера, сенільна деменція Альцгеймерового типу, нервові дегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона та хвороба Хантінгтона, мультиінфарктна деменція, стареча деменція, втрата апетиту на нервовому ґрунті, розлади харчової поведінки, нервова анорексія, гіперфагія та інші розлади харчування, ожиріння, діабет, алкогольна залежність, фармакофінія, синдром відміни ліків, мігрень, головний біль внаслідок стресу, тензійний головний біль, ішемічні нервові розлади, нервові розлади, церебральний параліч, прогресуючий супрануклеарний параліч, аміотрофічний латеральний склероз, розсіяний склероз, м'язові судоми, синдром хронічної втоми, глаукома, синдром Мен'єра, порушення вегетативної регуляції, алопеція, гіпертензія, серцево-судинні розлади, тахікардія, конгестивний серцевий напад, гіперпное, бронхіальна астма, апное, синдром раптової смерті дитини, запальні розлади, біль, алергійні розлади, імпотенція, розлади, пов'язані з менопаузою, розлади запліднення, безпліддя, рак, функціональні аномалії імунної системи при ВІЛ інфекції, функціональні аномалії імунної системи внаслідок стресу, цереброспінальний менінгіт, акромегалія, нетримання та остеопороз.

Сполука (I) або (I') згідно з даним винаходом може входити до складу фармацевтичних рецептур разом з фармацевтично прийнятним носієм і може вводитися орально або парентерально у вигляді твердих композицій, таких як таблетки, капсули, гранули, порошки і т.ін.; або у вигляді рідких композицій, таких як сиропи, розчини для ін'єкцій, і т.ін. Також, можуть бути виготовлені композиції для трансдермального введення, такі як пов'язки, припарки, мазі (у тому числі, креми), пластирі, стрічки, лосьйони, рідини і розчини, суспензії, емульсії, спреї, і т.ін.

Як фармацевтично прийнятні носії використовують різні органічні або неорганічні речовини, які традиційно використовують для створення композицій, такі як наповнювач, лубрикант, зв'язувальний агент та дезінтегратор - в твердих рецептурах; носій, солюбілізатор, суспендувальний агент, ізотонічний агент, буферувальний агент та анальгетик - в рідких рецептурах. При необхідності можуть використовуватися інші ексципієнти, такі як консер-

вант, антиоксидант, стабілізатор, фарбувальний агент, смаковий агент і подібні.

Переважаючі приклади наповнювача включають лактозу, цукрозу, D-манітол, крохмаль, кристалічну целюлозу, зневоднену кремнієву кислоту, і т.ін. Переважаючі приклади лубриканта включають стеарат магнію, стеарат калію, тальк, колоїдний кремнезем і подібні. Переважаючі приклади зв'язувального агента включають кристалічну целюлозу, α -крохмаль, цукрозу, D-манітол, декстрин, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон, тощо. Переважаючі приклади дезінтегратора включають карбоксиметилцелюлозу, кальцій-карбоксиметилцелюлозу, натрій-кроскармеллозу, крохмаль, натрій-карбоксиметилкрохмаль, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу, і т.ін. Переважаючі приклади розчинника включають воду для ін'єкцій, спирт, пропіленгліколь, макрогол, кунжутне масло, кукурудзяне масло, і т.ін.

При необхідності, з метою маскування смаку, утворення кишкового покриття або пролонгованої дії, оральні композиції можуть бути одержані шляхом покриття за відомими методиками. Приклади покривних агентів включають етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, поліоксиетиленгліколь, Tween 80, Pluronic F68 [поліоксиетилен (160) поліоксипропілен (30) гліколь], ацетат-фталат целюлози, гідроксипропілметилцелюлози фталат, гідроксиметилцелюлози ацетат-фталат, Eudragit (виробництва Rohm Company, співполімер метакрилової кислоти-акрилової кислоти), і подібні.

Переважаючі приклади солюбілізаторів включають поліетиленгліколь, пропіленгліколь, бензилбензоат, етанол, холестерол, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію, тощо. Переважаючі приклади суспендувальних агентів включають поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, лаурилсульфат натрію, лауриламинопіонова кислота, лецитин, хлорид бензалконію, хлорид бензетонію, моностеарат гліцерину, тощо; гідрофільні, високомолекулярні речовини, такі як полі вініловий спирт, полівінілпіролідон, натрій-карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, і подібні; і т.д. Переважаючі приклади ізотонічних агентів включають хлорид натрію, гліцерин, D-манітол, і подібні. Переважаючі приклади буферувальних агентів включають буферні розчини фосфату, ацетату, карбонату, цитрату, або подібних. Переважаючі приклади анальгетиків включають бензиловий спирт і т.п. Переважаючі приклади консервантів включають естери параоксибензойної кислоти, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетиловий спирт, дегідрооцтову кислоту, сорбінову кислоту, і подібні. Переважаючі приклади антиоксидантів включають сульфіти, аскорбінову кислоту, і т.п.

Наступні приклади та експерименти описують методику та спосіб одержання та застосування сполук даного винаходу і призначені скоріше для ілюстрації винаходу, ніж його обмеження. Необхідно розуміти, що можуть бути і інші втілення, які

відповідають духу та об'єму винаходу, як визначається доданою формулою винаходу.

В наступних прикладах препаративну ВЕРХ здійснювали в умовах, наведених нижче.

Обладнання: Високо пропускна система очищення Gilson

Колонка: YMC CombiPrep ODS-A S-5мкм, 50×20мм

Розчинник: А; 0,1% водна трифтороцтова кислота, В; 0,1% трифтороцтова кислота в ацетонітрилі

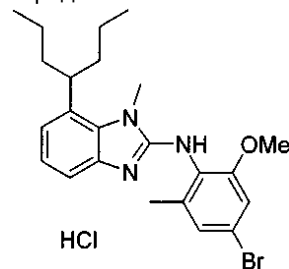
Градієнтний цикл: 0,00хвил. (А/В=95/5), 1,00хвил. (А/В=95/5), 5,20хвил. (А/В=5/95), 6,40хвил. (А/В=5/95), 6,50хвил. (А/В=95/5), 6,60хвил. (А/В=95/5)

Швидкість протікання: 20мл/хвил.

Визначення: УФ 220нм

Приклад 1

N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1Н-бензімідазол-2-аміну гідроклорид



Метил 2-хлор-3-нітробензоат

Суспензію 20г (99ммоль) 2-хлор-3-нітробензойної кислоти в 800мл дихлорметану охолоджували в льодяній бані. До реакційної суміші додавали диметилформамід (0,40мл), після чого додавали краплями 13,85г (109ммоль) оксалілхлориду. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 6 годин. Додавали краплями метанол (200мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували до залишку, розчиняли в дихлорметані і пропускали через шар кремнезему, елюючи 50% сумішшю етилацетат/гексан. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 21,5г (100%) вказаної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,98 (с, 3H), 7,48 (т, J=7,8Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,2Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,8Гц, 1H).

Метил 2-Метиламіно-3-нітробензоат

Розчин 21,5г (99,5ммоль) метил 2-хлор-3-нітробензоату в 300мл тетрагідрофурану (ТГФ) обробляли шляхом додавання краплями 300мл (597ммоль) метиламіну (2М розчин в ТГФ) і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, розчиняли в дихлорметані і промивали водним розчином бікарбонату натрію та водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 20,8г (100%) вказаної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,82 (д, J=5,5Гц, 3H), 3,9 (с, 3H), 6,65 (т, J=7,8Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,2Гц, 1H), 8,04 (J=7,8Гц, 1H), 8,57 (с, 1H).

МС Розраховано: 210; Одержано: 211(M+H).

Метил 3-аміно-2-метиламінобензоат

Розчин 20,7г (98ммоль) метил 2-метиламіно-3-нітробензоату в 1200мл метанолу насичували азотом. До цього розчину додавали 5г (2,3ммоль) 10% паладію-на-вугіллі (50% вологості). Реакційну суміш продували воднем і перемішували від тиском балонного водню протягом 7 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 17,5г (99%) вказаної у заголовку сполуки.

МС Розраховано: 180; Одержано: 181(M+H).

Метил 1-метил-2-оксо-1,3-дигідро-1Н-бензімідазол-7-карбоксилат

До розчину 17,5г (97ммоль) метил 3-аміно-2-метиламінобензоату в 550мл тетрагідрофурану додавали 20,5г (146ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу, і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 2 годин і залишали охолоджуватися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в 1л етилацетату і промивали 400мл води. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі до залишку. Залишок очищали флеш-хроматографією, елюючи розчином суміші 50% етилацетат/дихлорметан з одержанням 7,22г (78%) вказаної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,59 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 7,08 (т, J=7,8Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,8Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,2Гц, 1H).

МС Розраховано: 206; Одержано: 207(M+H).

1-Метил-7-(1-пропілбутил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

Розчин 8,5мл (17ммоль) хлориду пропілмагнію (2М розчин в діетиловому етері) розбавляли 10мл діетилового етеру і охолоджували в льодяній бані. До цього розчину повільно додавали 1,0г (4,85ммоль) метил 1-метил-2-оксо-1,3-дигідро-1Н-бензімідазол-7-карбоксилату, і реакційну суміш перемішували протягом ночі при 35°C. Реакційну суміш гасили 50мл метанолу, 100мл води і 10мл 1N водної соляної кислоти. Водну суміш екстрагували 50мл діетилового етеру і двічі 50мл дихлорметану. Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі до залишку. Цей залишок розчиняли в 50мл етанолу і додавали 10мл 6N водної соляної кислоти. Суміш нагрівали при 75°C протягом 2 годин і потім концентрували у вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в дихлорметані і промивали водним розчином бікарбонату натрію. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 1,05г сирого 1-метил-7-(1-пропілбут-1-еніл)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону, який використовували без подальшого очищення на наступній стадії.

МС Розраховано: 244; Одержано: 245(M+H).

Неочищену речовину розчиняли в 50мл метанолу і продували азотом. Цей розчин обробляли 300мг (2,16ммоль) 10% паладію-на-вугіллі (50% вологості), продували воднем перемішували від тиском балонного водню протягом 36 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням, і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином

сирий залишок очищали флеш-хроматографією, елюючи сумішшю 5% метанол/дихлорметан. Одержану неочищену суміш розтирали з діетиловим етером і фільтрували. Фільтрат, що містив вказану в заголовку сполуку з невеликою кількістю неідентифікованих домішок, концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином залишок (710 мг) використовували в наступній реакції без подальшого очищення.

МС Розраховано: 246; Одержано: 247(M+H).

2-Хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол

Неочищений 1-метил-7-(1-пропілбутил)-1,3-дигідробензімідазол-2-ол (710мг, 2,88ммоль) розчиняли в 10мл оксихлориду фосфору і нагрівали при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 655мг (86%) вказаної у заголовку сполуки, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

МС Розраховано: 264; Одержано: 265(M+H).

N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-аміну гідрохлорид.

Гарячу суміш 100мг (0,38ммоль) 2-хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазолу і 163мг (0,76ммоль) 4-бром-2-метокси-6-метилфеніламіну нагрівали при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і залишок розчиняли в 10мл дихлорметану, промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти. Сіль розчиняли в метанолі і обробляли соляною кислотою (1N розчин і діетиловому етері). Розчин концентрували у вакуумі з одержанням 40мг (23%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді гідрохлоридної солі.

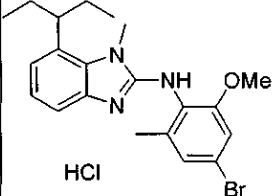
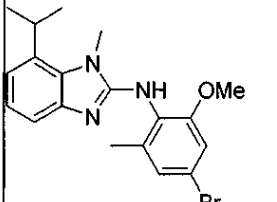
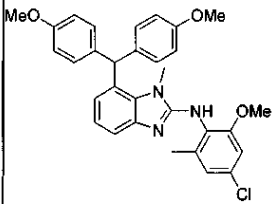
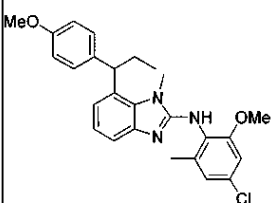
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,87(т, J=7,4Гц, 6H), 1,26 (м, 4H), 1,71 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 3,40 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 6,93 (с, 1H), 6,97-6,99 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,09 (т, J=7,2Гц, 1H), 7,34 (шс, 1H).

МС Розраховано: 443; Одержано: 444 (M+H).

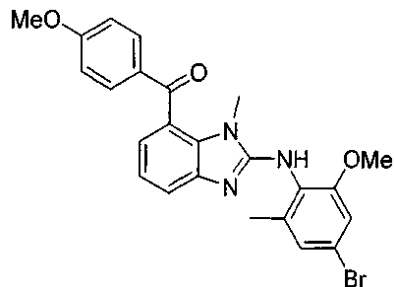
Сполуки, описані нижче, були одержані подібним способом.

Таблиця 1

Приклад	Структура	Назва	Фізичні дані
2		Гідрохлорид 1-метил-7-(1-пропілбутил)-N-(2,4,6-триметоксифеніл)-1H-бензімідазол-2-аміну	МС Розраховано: 411; Одержано: 412 (M+H).
3		N-мезитил-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-амін	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0,87 (т, 6H, J = 7.0 Гц); 1,26 (шс, 6H); 1,67-1,70 (м, 4H); 2,19 (с, 4H); 2,28 (с, 3H); 3,35 (шс, 1H); 3,73 (с, 3H); 5,56 (шс, 1H); 6,92 (с, 3H); 7,07 (шс, 1H); 7,30 (шс, 1H); МС Розраховано: 363; Одержано: 364 (M+H).

4		Гідрохлорид <i>N</i> -(4-бром-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-аміну	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0,86 (т, <i>J</i> = 7,4 Гц, 6H), 1,70-1,83 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 3,21-3,27 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 6,93 (с, 1H), 6,96 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,07-7,11 (м, 1H), 7,35 (с, 1H). МС Розраховано: 415; Одержано: 416 (M+H).
5		<i>N</i> -(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-7-ізопропіл-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1,39 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 6H), 2,12 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,86 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 5,87 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 7,00-7,10 (м, 3H), 7,36 (м, 1H). МС Розраховано: 387; Одержано: 388 (M+H).
6		7-[біс(4-метоксифеніл)метил]- <i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 2,12 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,80 (с, 6H), 6,12 (м, 1H), 6,50 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 6,75-6,88 (м, 6H), 6,95-7,00 (м, 5H), 7,41 (м, 1H). МС Розраховано: 529; Одержано: 530 (M+H).
7		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-[1-(4-метоксифеніл)пропіл]-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0,99 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 2,00-2,25 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 3,74 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 4,47 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 6,76 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,82 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,86 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,05-7,20 (м, 4H), 7,37 (м, 1H). МС Розраховано: 449; Одержано: 450 (M+H).

Приклад 8
{2-[(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1Н-бензімідазол-7-іл}{4-метоксифеніл)метанон.



7-(4-Метоксибензоїл)-1-метил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

Розчин 12мл (6,00ммоль) 4-метоксимагнійброміду (0,5М розчин в ТГФ) розбавляли 15мл ТГФ і охолоджували у льодяній бані. До цього розчину повільно додавали 309мг (1,50ммоль) метилового естеру 1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-7Н-бензімідазол-7-карбонової кислоти і реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при 60°C. Реакційну суміш гасили водою. Водну суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали 1Н водною соляною кислотою і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією, елюючи 20-70% сумішшю етилацетат/н-гексан з одержанням вказаної у заголовку сполуки (148мг, 35%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,00 (с, 3Н), 3,87 (с, 3Н), 6,98 (д, J=8,1Гц, 1Н), 7,00-7,15 (м, 3Н), 7,19 (д, J=8,1Гц, 1Н), 7,81 (д, J=7,2Гц, 2Н).

МС Розраховано: 282; Одержано: 283 (M+H).

(2-Хлор-1-метил-1Н-бензімідазол-7-іл)(4-метоксифеніл)метанон

Суміш 145мг (0,514ммоль) 7-(4-метоксибензоїл)-1-метил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону розчиняли в 1,5мл оксихлориду фосфору і нагрівали при 100°C протягом 18 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 124мг (80%) вказаної у заголовку сполуки, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

МС Розраховано: 300; Одержано: 301 (M+H).

{2-[(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1Н-бензімідазол-7-іл}{4-метоксифеніл)метанон

Суміш 120мг (0,399ммоль) (2-хлор-1-метил-1Н-бензімідазол-7-іл)(4-метоксифеніл)метанону і 216мг (0,998ммоль) 4-бром-2-метокси-6-метилфеніламіну в 0,5мл 1-метил-2-піролідинону нагрівали при 100°C протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і залишок розчиняли в дихлорметані, промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний таким

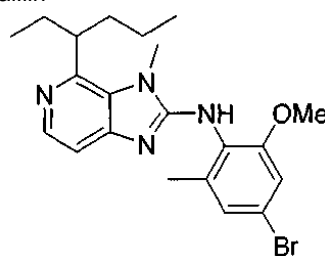
чином залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти. Сіль розчиняли в етилацетаті і промивали водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 30мг (16%) вказаної у заголовку сполуки.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,19(с, 3Н), 3,56 (с, 3Н), 3,82 (с, 3Н), 3,91 (с, 3Н), 5,94 (м, 1Н), 6,94 (д, J=1,8Гц, 1Н), 6,99 (д, J=8,7Гц, 2Н), 7,06 (д, J=1,8Гц, 1Н), 7,10-7,20 (м, 2Н), 7,65 (д, J=6,9Гц, 1Н), 7,96 (д, J=8,7Гц, 2Н);

МС Розраховано: 481; Одержано: 482 (M+H).

Приклад 9

Н-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-4-(1-етилбутил)-3-метил-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-амін



4-Бром-3-метил-7Н-імідазо[4,5-с]піридин-2(3Н)-он

Розчин 20,0г (103ммоль) 3-метил-4-нітро-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2(3Н)-ону в 168мл 48% бромистоводневої кислоти нагрівали протягом 6 годин при 135°C. Додавали додатково 33мл 48% бромистоводневої і реакційну суміш перемішували при 135°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили в 1675мл льодяної води. Доводили рН одержаної суспензії до рН 9 додаванням 125мл насиченого водного гідроксиду амонію. Осад фільтрували і промивали 200мл води і сушили у вакуумній шафі при 50°C протягом ночі з одержанням 17,58г (75%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,54 (3Н, с), 7,08 (1Н, д, J=4,9Гц), 7,94 (1Н, д, J=4,9Гц), 11,71 (1Н, с);

МС Розраховано: 227; Одержано: 228 (M+H).

(Е)-4-(Гекс-3-ен-3-іл)-3-метил-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-2(3Н)-он

Суміш 0,68г (3,0ммоль) 4-бром-3-метил-7Н-імідазо[4,5-с]піридин-2(3Н)-ону і 0,17г (0,20ммоль) PdCl₂dppf-дихлорметанового комплексу розчиняли в 12мл толуолу і обробляли 3,8мл (7,7ммоль) 2N розчину карбонату натрію і 0,72г (3,6ммоль) (Z)-2-(гекс-3-ен-3-іл)бензо[d][1,3,2]діоксаборолу. Одержану суміш нагрівали до 90°C протягом 5 годин, розподіляли між водою та етилацетатом, фільтрували для видалення тонко дисперсного осаду та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отримане таким чином масло коричневого кольору очищали за допомогою флеш-хроматографії, елюючи 25% метанол/дихлорметановою сумішшю з одержанням

0,40г (58%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої забарвленої кремоподібної сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,01 (3H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 1,10 (3H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 2,29-2,36 (2H, м), 2,66 (2H, к, $J=7,4\text{Гц}$), 3,46 (3H, с), 5,46 (1H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 6,98 (1H, д, $J=5,3\text{Гц}$), 8,28 (1H, д, $J=5,1\text{Гц}$), 10,83 (1H, ш с).

МС Розраховано: 231; Одержано: 232 (M+H).

4-(Гексан-3-іл)-3-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2(3H)-он

До розчину 0,36г (1,6ммоль) (E)-4-(гекс-3-ен-3-іл)-3-метил-7H-імідазо[4,5-с]піридин-2(3H)-ону в 30мл етанолу додавали 0,99г (10мол.% Pd) паладію-на-вугіллі (50% вологості, Degussa тип). Реакційну суміш підтримували у атмосфері водню за допомогою балону і перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 0,33г (91%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла сірого кольору, яке тверділо при стоянні.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,81 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 0,87 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 1,12-1,29 (2H, м), 1,66-1,82 (2H, м), 1,88-1,99 (2H, м), 3,21-3,28 (1H, м), 3,67 (3H, с), 6,94 (1H, д, $J=5,2\text{Гц}$), 8,31 (1H, д, $J=5,2\text{Гц}$), 10,25 (1H, ш с).

МС Розраховано: 233; Одержано: 234 (M+H).

2-Хлор-4-(гексан-3-іл)-3-метил-3H-імідазо[4,5-с]піридин

Отримували з 4-(гексан-3-іл)-3-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2(3H)-ону згідно з методикою, описаною раніше для 2-хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазолу з виходом 68%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,80 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 0,86 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 1,06-1,31 (2H, м), 1,68-1,93 (2H, м), 1,95-2,04 (2H, м), 3,30-3,37 (1H, м), 4,05 (3H, с), 7,43 (1H, д, $J=5,4\text{Гц}$), 8,43 (1H, д, $J=5,4\text{Гц}$).

МС Розраховано: 251; Одержано: 252 (M+H).

N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-4-(1-етилбутил)-3-метил-3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-амін

Отримували згідно з методикою, описаною раніше для 2-хлор-4-(гексан-3-іл)-3-метил-3H-імідазо[4,5-с]піридин з 47% виходом.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,84 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 0,88 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 1,14-1,32 (2H, м), 1,68-1,84 (2H, м), 1,93-2,02 (2H, м), 2,18 (3H, с), 3,24-3,31 (1H, м), 3,82 (3H, с), 3,90 (3H, с), 5,98 (1H, шс), 6,94 (1H, с), 7,06 (1H, с), 7,23 (1H, д, $J=4,5\text{Гц}$), 8,29 (1H, д, $J=5,3\text{Гц}$).

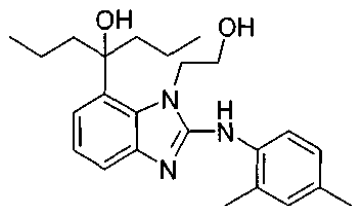
МС Розраховано: 430; Одержано: 431 (M+H).

Сполуки, описані нижче, були одержані подібним способом.

Таблиця 2

Приклад	Структура	Назва	Фізичні дані
10		N-(4-бром-2-метокси-6-метилфеніл)-4-[(1E)-1-етилбут-1-еніл]-3-метил-3H-імідазо[4,5-с]піридин-2-амін	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,04 (3H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,12 (3H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 2,22 (3H, с), 2,35 (2H, м), 2,71 (2H, к, $J=7,5\text{Гц}$), 3,71 (3H, с), 5,53 (1H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 5,97 (1H, м), 6,94 (1H, д, $J=1,8\text{Гц}$), 7,07 (1H, д, $J=1,8\text{Гц}$), 7,28 (1H, д, $J=5,4\text{Гц}$), 8,25 (1H, д, $J=5,4\text{Гц}$). MS Розраховано: 428; Одержано: 429 (M+H).
11		N-(4-chloro-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилбутил)-1-метил-1H-імідазо[4,5-с]піридин-2-амін	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,90 (3H, т, $J=7,3\text{Гц}$), 0,89 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 1,23-1,36 (2H, м), 1,73-1,90 (4H, м), 2,18 (3H, с), 3,21-3,31 (1H, м), 3,83 (3H, с), 3,90 (3H, с), 5,93 (1H, с), 6,81 (1H, д, $J=2,2\text{Гц}$), 6,92 (1H, д, $J=1,7\text{Гц}$), 8,17 (1H, с), 8,62 (1H, с). MS Розраховано: 386; Одержано: 387 (M+H).

Приклад 12
4-[2-[(2,4-Диметилфеніл)аміно]-1-(2-гідроксиетил)-1Н-бензімідазол-7-іл]гептан-4-ол



Метил-2-хлор-3-нітробензоат
Суспензію 20г (99ммоль) 2-хлор-3-нітробензойної кислоти в 800мл дихлорметану охолоджували у льодяній бані. Додавали до реакційної суміші диметилформамід (0,40мл), після чого додавали краплями 13,85г (109ммоль) оксалілхлориду. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 6 годин. Додавали краплями метанол (200мл) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розтирали з н-гексаном. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням, промивали гексаном і сушили у вакуумі з одержанням 21,0г (98%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,98 (3H, с), 7,49 (1H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 7,84 (1H, дд, $J=1,8, 8,4\text{Гц}$), 7,96 (1H, дд, $J=1,8, 8,4\text{Гц}$).

Метил 2-[(2-гідроксиетил)аміно]-3-нітробензоат

До розчину 4,70г (21,9ммоль) метил 2-хлор-3-нітробензоату в 300мл ТГФ додавали краплями 300мл 2-етаноламіну (80ммоль) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, розчиняли в етилацетаті і промивали водним розчином гідрокарбонату натрію та водою. Органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 5,00г (20,8ммоль, 95%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,68 (1H, шс), 3,12 (2H, дд, $J=4,8, 10,2\text{Гц}$), 3,85 (2H, т, $J=4,8\text{Гц}$), 3,92 (1H, с), 6,69 (1H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 7,96 (1H, дд, $J=1,8, 8,1\text{Гц}$), 8,09 (1H, дд, $J=1,8, 8,1\text{Гц}$), 8,72 (1H, шс).

МС Розраховано: 240; Одержано: 241 (M+H).

9-Нітро-2,3-дигідро-4,1-бензоксазепін-5(1H)-он

До розчину 2,00г (8,32ммоль) метил 2-[(2-гідроксиетил)аміно]-3-нітробензоату в 150мл ТГФ додавали краплями 6N HCl (100мл) при 0°C і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розбавляли водою (150мл), і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали водним розчином гідросульфату натрію та водою. Органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 1,03г (5,00ммоль, 60%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,91-3,95 (2H, м), 4,58-4,61 (2H, м), 6,79 (1H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 8,19 (1H, дд, $J=1,8, 8,4\text{Гц}$), 8,43 (1H, дд, $J=1,8, 8,4\text{Гц}$), 8,96 (1H, ш).

МС Розраховано: 208; Одержано: 209 (M+H).

9-Аміно-2,3-дигідро-4,1-бензоксазепін-5(1H)-он
Розчин 500мг (2,42ммоль) 9-нітро-2,3-дигідро-4,1-бензоксазепін-5(1H)-ону в 500мл метанолу насичували азотом. До цього розчину додавали 100мг 10% паладію-на-вугіллі (50% вологості) і реакційну суміш продували воднем та перемішували під тиском водню, створюваним балоном протягом 6 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 430мг (99%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 3,00-3,03 (2H, м), 3,77-3,80 (2H, м), 5,95 (1H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 6,25 (1H, дд, $J=1,5, 8,4\text{Гц}$), 6,56 (1H, дд, $J=1,5, 8,4\text{Гц}$).

МС Розраховано: 178; Одержано: 179 (M+H).

4,5-Дигідро-7H-імідазо[4,5,1-jk][4,1]бензоксазепін-2,7(1H)-діон

До розчину 200мг (1,13ммоль) 9-аміно-2,3-дигідро-4,1-бензоксазепін-5(1H)-ону в 20мл ТГФ додавали 280мг (2ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 4 годин і залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в суміші етилацетат/н-гексан (1:1) та промивали водою. Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 286мг (1,40ммоль, 70%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 4,25-4,27 (2H, м), 4,75-4,77 (2H, м), 7,23 (1H, т, $J=8,4\text{Гц}$), 7,37 (1H, дд, $J=1,2, 8,4\text{Гц}$), 7,78 (1H, дд, $J=1,5, 8,4\text{Гц}$).

МС Розраховано: 204; Одержано: 205 (M+H).

2-Хлор-4,5-дигідро-7H-імідазо[4,5,1-jk][4,1]бензоксазепін-7-он

4,5-Дигідро-7H-імідазо[4,5,1-jk][4,1]бензоксазепін-2,7(1H)-діон (1,00г, 4,89ммоль) розчиняли в 15мл оксихлориду фосфору і нагрівали при 110°C протягом 6 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, виливали у воду з льодом і перемішували протягом 1 години. Водний розчин екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водним бікарбонатом натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 1,06г (98%) вказаної у заголовку сполуки, яку використовували на наступній стадії реакції без подальшого очищення.

МС Розраховано: 222; Одержано: 223 (M+H).

2-[(2,4-Диметилфеніл)аміно]-4,5-дигідро-7H-імідазо[4,5,1-jk][4,1]бензоксазепін-7-он

Суміш 2-хлор-4,5-дигідро-7H-імідазо[4,5,1-jk][4,1]бензоксазепін-7-ону, 1,06г (4,77ммоль) та 2,4-метиланіліну 1,73г (14,3ммоль) в 0,1мл 1М-метил-2-піролідону нагрівали при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і залишок розчиняли в дихлорметані, промивали розчином бікарбонату натрію та водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з сумішшю етилацетат/н-гексан (1:1) з одержанням 0,96г (66%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,14 (3H, с), 2,22 (3H, с), 4,35-4,37 (2H, м), 4,78-4,80 (2H, м), 5,98 (1H, ш), 6,59 (1H, д, $J=7,2\text{Гц}$), 6,84 (1H, д, $J=7,2\text{Гц}$), 6,87 (1H, с), 7,24 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,72 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,86 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$).

МС Розраховано: 307; Одержано: 308 (M+H).

4-[2-[(2,4-Диметилфеніл)аміно]-1-(2-гідроксиетил)-1H-бензімідазол-7-іл]гептан-4-ол

До киплячого розчину 30мл н-пропілмагнійброміду (27% в тетрагідрофурані) додавали 500мг (1,63ммоль) 2-[(2,4-диметилфеніл)аміно]-4,5-дигідро-7H-імідазо[4,5,1-jk][4,1]бензоксазепін-7-ону і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли 50мл води і нейтралізували 1N HCl. Водний розчин екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію, фільтру-

вали і концентрували у вакуумі. Отриманий таким чином залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти. Сіль розчиняли в етилацетаті і промивали водним бікарбонатом натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 161мг (0,41ммоль, 25%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,92 (6H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,23-1,41 (4H, м), 1,81-1,91 (2H, м), 1,98-2,09 (2H, м), 2,13 (3H, с), 2,22 (3H, с), 4,21 (2H, т, $J=4,8\text{Гц}$), 4,45 (2H, т, $J=4,8\text{Гц}$), 6,59 (1H, д, $J=7,2\text{Гц}$), 6,84 (1H, д, $J=7,2\text{Гц}$), 6,87 (1H, с), 6,83 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 7,03 (1H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 7,41 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$).

МС Розраховано: 395; Одержано: 396 (M+H).

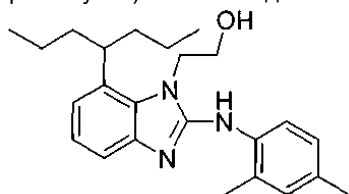
Сполуки, описані нижче, були одержані подібним способом.

Таблиця 3

Приклад	Структура	Назва	Фізичні дані
13		4-[2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-(2-гідроксиетил)-1H-бензімідазол-7-іл]гептан-4-ол	^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,92 (6H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,23-1,41 (4H, м), 1,81-1,91 (2H, м), 1,98-2,09 (2H, м), 2,21 (3H, с), 3,81 (3H, с), 4,21 (2H, т, $J=4,8\text{Гц}$), 4,45 (2H, т, $J=4,8\text{Гц}$), 6,82 (1H, д, $J=2,1\text{Гц}$), 6,92 (1H, д, $J=2,1\text{Гц}$), 6,83 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 7,03 (1H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 7,41 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$). МС Розраховано: 445; Одержано: 446 (M+H).

Приклад 14

2-[2-[(2,4-Диметилфеніл)аміно]-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-1-іл]етанол



Розчин 100мг (0,25ммоль) 9-нітро-2,3-дигідро-4,1-бензоксазепін-5(7H)-ону в 3мл етанолу насичували азотом. До цього розчину додавали етанольний розчин нікелю Ренея і реакційну суміш продували воднем і перемішували під тиском балонного водню протягом 6 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували у вакуумі. Одержаний таким чином залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти. Сіль розчиняли в етилацетаті, промивали водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і кон-

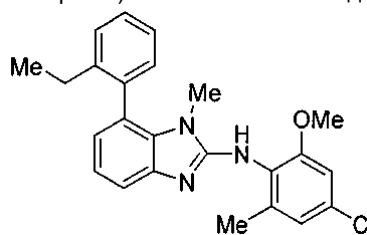
центрували у вакуумі з одержанням 27мг (0,07ммоль, 28%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,92 (6H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,22-1,41 (4H, м), 1,79-1,89 (2H, м), 1,98-2,09 (2H, м), 2,12 (3H, с), 2,22 (3H, с), 2,87 (1H, к, $J=7,2\text{Гц}$), 4,21 (2H, т, $J=4,8\text{Гц}$), 4,45 (2H, т, $J=4,8\text{Гц}$), 6,59 (1H, д, $J=7,2\text{Гц}$), 6,84 (1H, д, $J=7,2\text{Гц}$), 6,87 (1H, с), 6,85 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 7,05 (1H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 7,45 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$).

МС Розраховано: 379; Одержано: 380 (M+H).

Приклад 15

N-(4-Хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-етилфеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін



7-Бром-2-хлор-1-метил-1H-бензімідазол

7-Бром-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он (2,20г, 9,69ммоль) розчиняли в 30мл оксиг-

лориду фосфору, і суміш нагрівали при 110°C протягом 2 днів. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури, виливали в воду з льодом і перемішували протягом 1 години. Водний розчин екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 2,32г вказаної у заголовку сполуки, яку використовували в наступній реакції без подальшого очищення.

МС Розраховано: 243; Одержано: 244 (M+H).

7-Бром-N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін

Суміш 2,32г 7-бром-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (9,69ммоль) і 4,98г 4-хлор-2-метокси-6-метиланіліну (29,1ммоль) в 0,5мл N-метил-2-піролідону нагрівали при 110°C протягом 2 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли дихлорметаном. Суміш промивали бікарбонатом натрію та водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з сумішшю етилацетат/гексан (1:1) з одержанням 3,13г (8,23ммоль, 85%) вказаної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,17 (3H, c), 3,82 (3H, c), 4,04 (3H, c), 6,80 (1H, д, J=2,4Гц), 6,89 (1H, д, J=2,4Гц), 6,56 (1H, т, J=8,1Гц), 7,21 (1H, д, J=8,1Гц), 7,42 (1H, д, J=8,1Гц).

МС Розраховано: 379; Одержано: 380 (M+H).

N-(4-Хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-етилфеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амінова трифтороцтової кислоти

До суміші 25мг (65,6мкмоль) 7-бром-N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7H-бензімідазол-2-аміну, 11,8мг (78,7мкмоль) 2-етилфенілборної кислоти, 12,0мг (13,1мкмоль) тріс(добензиліденацетон)дипаладію та 12,5мг (26,2мкмоль) 2-(дициклогексилфосфіно)-2',4',6'-три-і-пропіл-1,1'-біфенілу в 1мл 1,2-диметоксиетану додавали 131 мкл 1М водного розчину триосновного фосфату калію. Реакційну суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 130°C протягом 10 хвилин і залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном і водою, розділяли за допомогою трубного фільтру (виробництва Wattmann) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 2,5мг (9,8%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,05 (3H, т, J=7,5Гц), 2,17 (3H, c), 2,40-2,54 (2H, м), 3,07 (3H, c), 3,80 (3H, c), 6,78 (1H, д, J=2,4Гц), 6,89 (1H, д, J=2,4Гц), 6,89 (1H, д, J=7,8Гц), 7,13 (1H, т, J=7,8Гц), 7,23-7,41 (4H, м), 7,51 (1H, д, J=7,8Гц).

МС Розраховано: 405; Одержано: 406 (M+H).

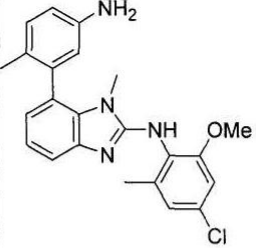
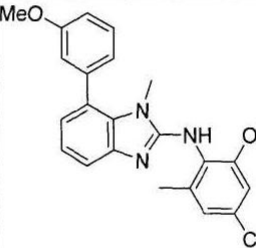
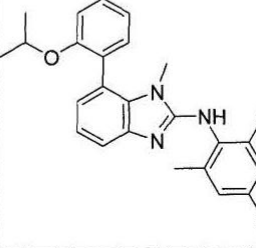
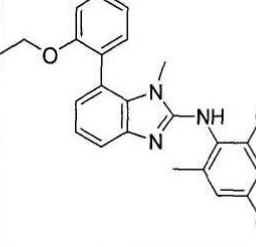
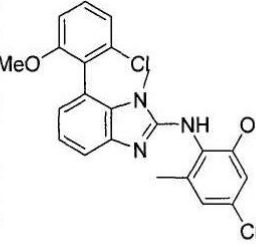
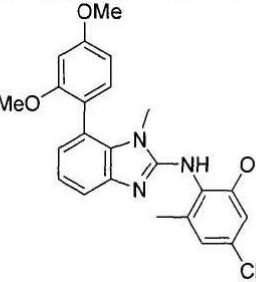
Приклад 16-60

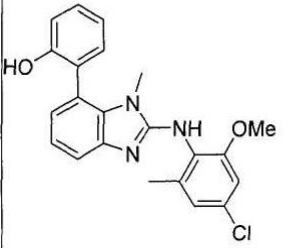
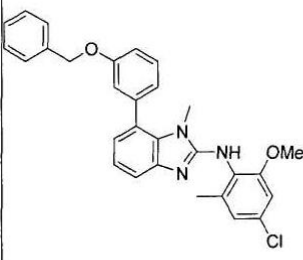
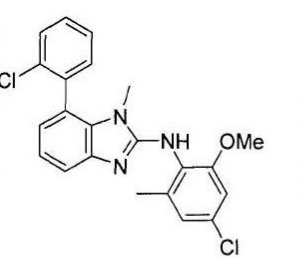
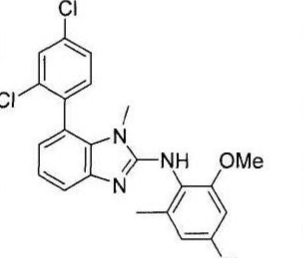
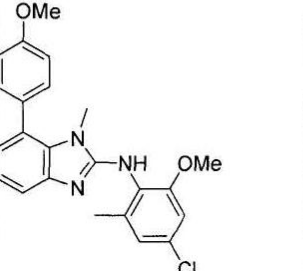
Сполуки Прикладів 16-54 в Таблиці 4 були отримані у вигляді солі трифтороцтової кислоти, а сполуки прикладів 55-60 були отримані у вигляді вільної основи за методикою, подібною до тої, що описана в Прикладі 15.

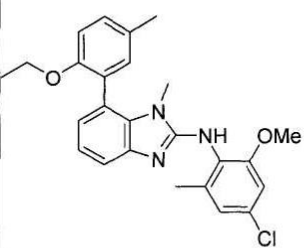
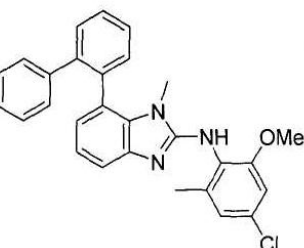
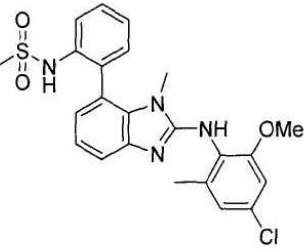
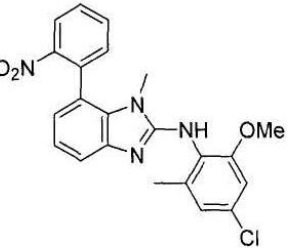
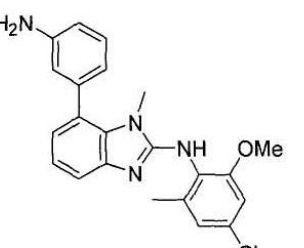
Таблиця 4

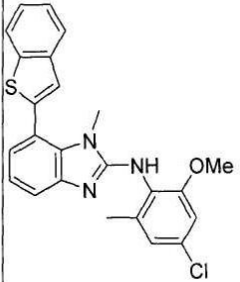
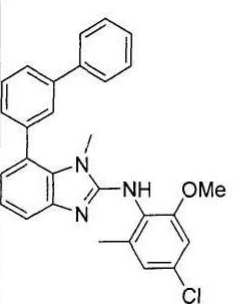
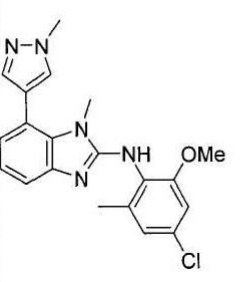
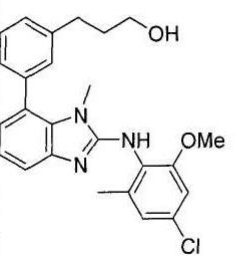
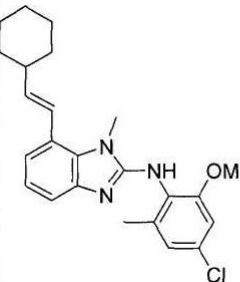
Приклад	Структура	Назва	Фізичні дані
16		N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(2-метилфеніл)-1H-бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 391; Одержано: 392 (M+H).
17		N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2,3-диметилфеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 405; Одержано: 406 (M+H).

18		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2,4-диметилфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 405; Одержано: 406 (M+H).
19		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(3-хлор-2-метилфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 425; Одержано: 426 (M+H).
20		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(3,5-диметилфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 405; Одержано: 406 (M+H).
21		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-мезитил-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 419; Одержано: 420 (M+H).
22		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-[2-(трифторметил)феніл]-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 445; Одержано: 446 (M+H).
23		1-(2-{2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-7-іл}феніл)етанон	МС Розраховано: 419; Одержано: 420 (M+H).

24		7-(5-аміно-2-метилфеніл)-N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 406; Одержано: 407 (M+H).
25		N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(3-метоксифеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 407; Одержано: 408 (M+H).
26		N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-ізопропоксифеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 435; Одержано: 436 (M+H).
27		N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-етоксифеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 421; Одержано: 422 (M+H).
28		N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-хлор-6-метоксифеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 441; Одержано: 442 (M+H).
29		N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2,4-диметоксифеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 437; Одержано: 438 (M+H).

30		2-{2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-7-іл}фенол	МС Розраховано: 393; Одержано: 394 (M+H).
31		7-[3-(бензилокси)феніл]- <i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 483; Одержано: 484 (M+H).
32		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-хлорфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 411; Одержано: 412 (M+H).
33		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2,4-дихлорфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 445; Одержано: 446 (M+H).
34		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(4-метоксифеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 407; Одержано: 408 (M+H).

35		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-етокси-5-метилфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 435; Одержано: 436 (M+H).
36		7-(1,1'-біфеніл-2-іл)- <i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 453; Одержано: 454 (M+H).
37		<i>N</i> -(2-{2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-7-іл}феніл)метансульфонамід	МС Розраховано: 470; Одержано: 471 (M+H).
38		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(2-нітрофеніл)-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 422; Одержано: 423 (M+H).
39		7-(3-амінофеніл)- <i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 392; Одержано: 393 (M+H).

40		7-(1-бензотієн-2-іл)- <i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 433; Одержано: 434 (M+H).
41		7-(1,1'-біфеніл-3-іл)- <i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 453; Одержано: 454 (M+H).
42		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(1-метил-1 <i>H</i> -піразол-4-іл)-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 381; Одержано: 382 (M+H).
43		3-(3-{2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-7-іл}феніл)пропан-1-ол	МС Розраховано: 435; Одержано: 436 (M+H).
44		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-[(<i>E</i>)-2-циклогексилвініл]-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 409; Одержано: 410 (M+H).

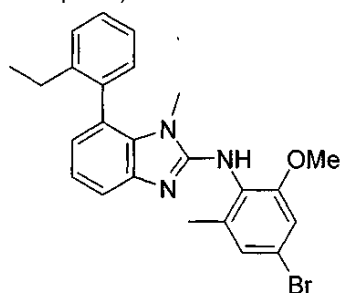
45		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-[(1 <i>E</i>)-проп-1-еніл]-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 341; Одержано: 342 (M+H).
46		1-(5-{2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-7-іл}тієн-2-іл)етанон	МС Розраховано: 425; Одержано: 426 (M+H).
47		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-[(<i>E</i>)-2-фенілвініл]-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 403; Одержано: 404 (M+H).
48		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(1-нафтил)-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 427; Одержано: 428 (M+H).
49		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-феніл-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 377; Одержано: 378 (M+H).

50		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(4-хлор-2-метилфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 425; Одержано: 426 (M+H).
51		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(4-метокси-2-метилфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 421; Одержано: 422 (M+H).
52		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(2-нафтил)-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	МС Розраховано: 427; Одержано: 428 (M+H).
53		<i>N</i> -(3-{2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-7-іл}феніл)ацетамід	МС Розраховано: 434; Одержано: 435 (M+H).
54		2-{2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-7-іл}бензальдегід	МС Розраховано: 405; Одержано: 406 (M+H).

55		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-ізопропілфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1,11 (3H, д, <i>J</i> = 6,9 Гц), 1,15 (3H, д, <i>J</i> = 6,9 Гц), 2,18 (3H, с), 2,80-2,95 (1H, м), 3,09 (3H, с), 3,81 (3H, с), 5,79 (1H, с), 6,78 (1H, д, <i>J</i> = 2,1 Гц), 6,87-6,89 (2H, м), 7,12 (1H, т, <i>J</i> = 7,5 Гц), 7,20-7,30 (2H, м), 7,42-7,43 (2H, м), 7,52 (1H, д, <i>J</i> = 7,5 Гц). МС Розраховано: 419; Одержано: 420 (M+H).
56		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-метоксифеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,09 (3H, с), 3,15 (3H, с), 3,74 (3H, с), 3,76 (3H, с), 6,68 (1H, д, <i>J</i> = 7,8 Гц), 6,96-7,14 (6H, м), 7,28 (1H, д, <i>J</i> = 7,8 Гц), 7,44 (1H, т, <i>J</i> = 7,8 Гц), 7,90 (1H, с). МС Розраховано: 407; Одержано: 408 (M+H).
57		<i>N</i> -(2',3-диметокси-5-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-7-(2-метоксифеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2,13 (3H, с), 3,15 (3H, с), 3,75 (6H, с), 3,81 (3H, с), 6,67 (1H, дд, <i>J</i> = 7,5, 1,2 Гц), 6,94-7,15 (8H, м), 7,27-7,47 (4H, м), 7,86 (1H, с). МС Розраховано: 479; Одержано: 480 (M+H).

58		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-метоксипіридин-3-іл)-1-метил-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	¹ H ЯМР (CDCl ₃ -CD ₃ OD) δ 2,19 (3H, с), 3,27 (3H, с), 3,81 (3H, с), 3,94 (3H, с), 6,84-6,90 (3H, м), 7,07-7,14 (2H, м), 7,33 (1H, д, <i>J</i> = 8,4 Гц), 7,70 (1H, д, <i>J</i> = 7,5, 1,8 Гц), 8,23 (1H, дд, <i>J</i> = 5,4, 1,8 Гц). МС Розраховано: 408; Одержано: 409 (M+H).
59		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(3-метил-2-тієніл)-1 <i>H</i> -бензімідазол-2-амін	¹ H ЯМР (CDCl ₃ -CD ₃ OD) δ 2,07 (3H, с), 2,17 (3H, с), 3,21 (3H, с), 3,81 (3H, с), 5,81 (1H, с), 6,78 (1H, д, <i>J</i> = 2,1 Гц), 6,88-6,91 (2H, м), 7,05-7,14 (2H, м), 7,22 (1H, д, <i>J</i> = 3,0 Гц), 7,51 (1H, д, <i>J</i> = 8,1 Гц). МС Розраховано: 397; Одержано: 398 (M+H).
60		<i>N</i> -(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-етилфеніл)-1-метил-1 <i>H</i> -імідазо[4,5-с]піридин-2-амін	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1,07 (3H, т, <i>J</i> = 7,6 Гц), 2,23 (3H, с), 2,40-2,59 (2H, м), 3,17 (3H, с), 3,82 (3H, с), 5,88 (1H, с), 6,81 (1H, д, <i>J</i> = 1,5 Гц), 6,93 (1H, д, <i>J</i> = 1,5 Гц), 7,20-7,51 (4H, м), 8,09 (1H, с), 8,77 (1H, с). МС Розраховано: 406; Одержано: 407 (M+H).

Приклад 61
N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-етилфеніл)-1-метил-1*H*-бензімідазол-2-амін



7-(2-Етилфеніл)-1-метил-1,3-дигідро-2*H*-бензімідазол-2-он

Суміш 280мг (1,23ммоль) 7-бром-1-метил-1,3-дигідро-2*H*-бензімідазол-2-ону, 222мг (1,48ммоль) 2-етилфенілборної кислоти, 113мг (0,0123ммоль) тріс(добензіліденацетон)дипаладію, 29мг (0,0615ммоль) X-Phos і 522мг (2,46ммоль) фосфат калію в 9мл толуолу перемішували при 100°C протягом 4 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою та етилацетатом і пропускали через целіт. Фільтрат екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очища-

ли колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням 25-65% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан з одержанням 200мг (64%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,04 (3H, т, $J=7,7\text{Гц}$), 2,34-2,52 (2H, м), 2,84 (3H, с), 6,86-6,98 (2H, м), 7,05-7,08 (2H, м), 7,18-7,39 (3H, м), 8,58 (1H, ш с).

МС Розраховано: 252; Одержано: 253 (M+H).

2-Хлор-7-(2-етилфеніл)-1-метил-1H-бензімідазол

Суміш 190мг (0,753ммоль) 7-(2-етилфеніл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону і 1,5мл оксихлориду фосфору перемішували при 80°C протягом 5 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали на лід і нейтралізували 12 N розчином гідроксиду натрію. Водну суспензію екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням 3-10% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан з одержанням 123мг (60%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,02 (3H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 2,30-2,48 (2H, м), 3,19 (3H, с), 7,05-7,15 (1H, м), 7,26-7,45 (5H, м), 7,60 (1H, м).

МС Розраховано: 270, 272; Одержано: 271, 273 (M+H).

N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2-етилфеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін

Суміш 100мг (0,369ммоль) 2-хлор-7-(2-етилфеніл)-1-метил-1H-бензімідазолу і 239мг (1,11ммоль) 4-бром-2-метокси-6-метиланіліну перемішували при 120°C протягом 15 годин. Після охолодження реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, після чого додавали етилацетат. Одержані кристали збирали фільтрацією і промивали водою та етилацетатом, і суспендували в гарячому етилацетаті. Після охолодження до кімнатної температури, кристали збирали фільтрацією і промивали етилацетатом та сумішшю 50% диметилсульфоксид/метанол з одержанням 90мг (54%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,05 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 2,16 (3H, с), 2,40-2,55 (2H, м), 3,09 (3H, с), 3,81 (3H, с), 5,79 (1H, шс), 6,88-6,92 (2H, м), 7,04 (1H, д, $J=1,5\text{Гц}$), 7,12 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,26-7,41 (4H, м), 7,52 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$).

МС Розраховано: 449, 451; Одержано: 450, 452 (M+H).

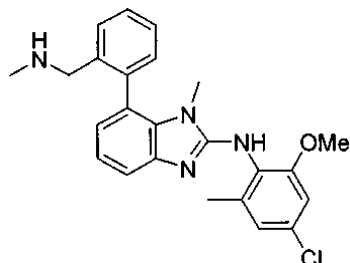
Сполуки, описані нижче, одержували за аналогічною методикою.

Таблиця 5

Приклад	Структура	Назва	Фізичні дані
62		N-(4-бром-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(3-метилфеніл)-1H-бензімідазол-2-амін	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,16 (3H, с), 2,43 (3H, с), 3,25 (3H, с), 3,82 (3H, с), 5,80 (1H, ш с), 6,93-7,53 (9H, м). МС Розраховано: 435, 437; Одержано: 436, 438 (M+H).
63		N-(4-бром-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(4-метилфеніл)-1H-бензімідазол-2-амін	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,16 (3H, с), 2,44 (3H, с), 3,26 (3H, с), 3,82 (3H, с), 5,83 (1H, с), 6,92 (1H, д, $J=1,0\text{Гц}$), 6,94 (1H, д, $J=7,5\text{Гц}$), 7,04 (1H, д, $J=1,0\text{Гц}$), 7,13 (1H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 7,25 (2H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,35 (2H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,50 (1H, д, $J=7,5\text{Гц}$). МС Розраховано: 435, 437; Одержано: 436, 438 (M+H).

Приклад 64

N-(4-Хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-[2-[(метиламіно)метил]феніл]-1Н-бензімідазол-2-амін

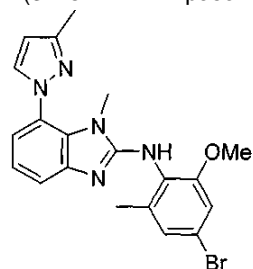


Суміш 33мг (0,0813ммоль) 2-[2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1Н-бензімідазол-7-іл]бензальдегіду, 0,033мл (0,325ммоль) 40% метанольного розчину метиламіну і 1мл етанолу кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження додавали 9,2мг (0,244ммоль) борогідриду натрію. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, і додавали 15мг (0,407ммоль) борогідриду натрію. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 15 годин реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ та основною колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням 50-100% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан з одержанням 5мг (17%) вказаної у заголовку сполуки.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,18 (3Н, с), 2,27 (3Н, с), 3,08 (3Н, с), 3,57 (2Н, с), 3,81 (3Н, с), 6,79 (1Н, с), 6,87-6,89 (2Н, м), 7,10-7,15 (1Н, м), 7,33-7,53 (5Н, м).

Приклад 65

N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-амін



1-Метил-7-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

Суспензію 50мг (0,220ммоль) 7-бром-1-метил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону, 0,035мл (0,440ммоль) 3-метилпіразолу, 42мг (0,0220ммоль) йодиду міді (I) та 61мг (0,440ммоль) карбонату калію в 1мл 1-метил-2-піролідинону перемішували за допомогою мікрохвильового випромінювання при 190°C протягом 2 годин. Після охолодження, реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою

хроматографією на силікагелі з елюванням 25% сумішшю етилацетат/н-гексан з одержанням 57мг суміші, яка містила вказану у заголовку сполуку.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,34 (3Н, с), 2,98 (3Н, с), 6,26 (1Н, д, J=2,2Гц), 6,97-7,18 (3Н, м), 7,57 (1Н, д, J=2,2Гц), 9,60(1Н, шс).

МС Розраховано: 228; Одержано: 229 (M+H).

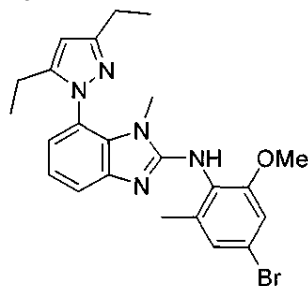
N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-амін
Суміш 17мг (0,0745ммоль) 1-метил-7-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону в 0,5мл оксихлориду фосфору перемішували при 80°C протягом 5 днів. Після охолодження, оксихлорид фосфору випарювали в вакуумі. Залишок нейтралізували 12N водним розчином гідроксиду натрію. Водну суспензію екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (X1) і насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ТШХ, елюючи сумішшю 30% етилацетат/н-гексан, з одержанням 2-хлор-1-метил-7-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)-1Н-бензімідазолу. Суміш 2-хлор-1-метил-7-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)-1Н-бензімідазолу, отриманого вище, 48мг (0,223ммоль) 4-бром-2-метокси-6-метиланіліну і 0,15мл 1-метил-2-піролідинону перемішували при 120°C протягом 3 днів. Після охолодження реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Водну суспензію екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (X1) і насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ТШХ з елюванням сумішшю 75% етилацетат/н-гексан, отримуючи 5,7мг (18%) вказаної у заголовку сполуки.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,17 (3Н, с), 2,40 (3Н, с), 3,23 (3Н, с), 3,80 (3Н, с), 5,87 (1Н, шс), 6,28 (1Н, д, J=2,1Гц), 6,92 (1Н, д, J=2,4Гц), 7,00-7,13 (3Н, м), 7,53 (1Н, д, J=7,8Гц), 7,63 (1Н, д, J=2,1Гц).

МС Розраховано: 425, 427; Одержано: 426, 428 (M+H).

Приклад 66

N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(3,5-діетил-1Н-піразол-1-іл)-1-метил-1Н-бензімідазол-2-амін



7-Гідразино-1-метил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

До суспензії 5,0г (30,6ммоль) 7-аміно-1-метил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону в 16мл концентрованої соляної кислоти додавали 8мл водного розчину 2,18г (31,6ммоль) нітриту натрію, суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Хло-

рид олова(II) (18,0г, 94,9ммоль) розчиняли в 10мл концентрованої соляної кислоти, і розчин додавали до реакційної суміші при 0°C. Через одну годину суміш підлучували 12N розчином гідроксиду натрію, після чого до суспензії додавали етилацетат. Після додавання 24,6мл ди-трет-бутилдикарбонату (107ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Водний шар відокремлювали та екстрагували етилацетатом (X1). Органічний шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Тверді залишки промивали гексаном і отримували 8,53г Вое похідного вказаної у заголовку сполуки у вигляді кристалів жовтого кольору. Суспензію 8,53г (17,8ммоль) Вос похідного вказаної у заголовку сполуки в 100мл 4N хлористого водню в метанолі перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Одержані кристали збирали фільтрацією і промивали метанолом з одержанням 3,17г (52%) вказаної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 3,52 (3H, c), 6,79-6,82 (2H, m), 6,98 (1H, t, J=8,0Гц), 8,02 (1H, c), 10,03 (2H, c), 11,00 (1H, c).

7-(2,4-Діетил-1H-піразол-1-іл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он

До суспензії 211мг (0,986ммоль) 7-гідразино-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону в 2мл оцтової кислоти додавали 0,13мл (0,986ммоль) 3,5-гептандіону, суміш перемішували при 100°C протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 50-80% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан з одержанням 221мг (83%) вказаної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,16 (3H, t, J=7,5Гц), 1,29 (3H, t, J=7,8Гц), 2,35-2,53 (2H, ш), 2,69 (2H, k, J=7,8Гц), 2,85 (3H, c), 6,06 (1H, c), 7,01 (1H, dd, J=7,8, 1,5Гц), 7,08 (1H, t, J=7,8Гц), 7,14 (1H, dd, J=7,8, 1,5Гц), 9,49 (1H, ш c).

2-Хлор-7-(3,5-діетил-1H-піразол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазол

Суміш 220мг (0,814ммоль) 7-(2,4-діетил-1H-піразол-1-іл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону в 2мл оксихлориду фосфору перемішували при 85°C протягом 4 годин. Після охолодження оксихлорид фосфору випарювали в вакуумі. Залишок розбавляли льодяною водою і нейтралізували водним розчином гідроксиду натрію. Водну суспензію екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (X1) і насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 25-50% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан з одержанням 181мг (77%) вказаної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,15 (3H, t, J=7,5Гц), 1,30 (3H, t, J=7,5Гц), 2,44 (2H, k, J=7,5Гц), 2,70 (2H, k, J=7,5Гц), 3,20 (3H, c), 6,10 (1H, c), 7,21 (1H, dd, J=7,8, 1,2Гц), 7,30 (1H, t, J=7,8Гц), 7,76 (1H, dd, J=7,8, 1,2Гц).

МС Розраховано: 288, 290; Одержано: 289, 291 (M+H).

N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(3,5-діетил-1H-піразол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін

Суміш 83мг (0,287ммоль) 2-хлор-7-(3,5-діетил-1H-піразол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазолу, 186мг (0,862ммоль) 4-бром-2-метокси-6-метиланіліну та 0,15мл 1-метил-2-піролідинону перемішували при 110°C протягом 20 годин. Після охолодження реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, після чого додавали етилацетат. Одержані кристали збирали фільтрацією і промивали водою та етилацетатом з одержанням 112мг (83%) вказаної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,18 (3H, t, J=7,4Гц), 1,31 (3H, t, J=7,6Гц), 2,17 (3H, c), 2,49 (2H, k, J=7,4Гц), 2,72 (2H, k, J=7,6Гц), 3,07 (3H, c), 3,81 (3H, c), 5,81 (1H, ш c), 6,09 (1H, c), 6,93-7,16 (4H, m), 7,54 (1H, d, J=8,8Гц).

МС Розраховано: 467, 469; Одержано: 468, 470 (M+H).

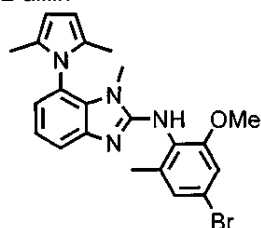
Сполуки, описані нижче, отримували аналогічним способом.

Таблиця 6

Приклад	Структура	Назва	Фізичні дані
67		<i>N</i> -(4-бром-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,16 (3H, c), 2,18 (3H, c), 2,32 (3H, c), 3,10 (3H, c), 3,80 (3H, c), 6,04 (1H, c), 6,29 (1H, ш c), 6,93-6,97 (2H, м), 7,03 (1H, c), 7,10 (1H, т, $J = 7,5$ Гц), 7,50 (1H, д, $J = 7,5$ Гц). МС Розраховано: 439, 441; Одержано: 440, 442 (M+H).
68		<i>N</i> -(4-бром-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(5-трет-бутил-3-метил-1H-піразол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,18 (9H, c), 2,14 (3H, c), 2,31 (3H, c), 3,02 (3H, c), 3,80 (3H, c), 5,79 (1H, c), 6,06 (1H, c), 6,91 (1H, д, $J = 2,1$ Гц), 7,03 (1H, д, $J = 2,1$ Гц), 7,10 (2H, т, $J = 4,5$ Гц), 7,54 (1H, д, $J = 4,5$ Гц). МС Розраховано: 481, 483; Одержано: 482, 484 (M+H).

Приклад 69

N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін



7-(2,5-Диметил-1H-пірол-1-іл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он

До суспензії 257мг (1,57ммоль) 7-аміно-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону в 2мл оцтової кислоти додавали 0,18мл (1,57ммоль) 2,5-

гександіону, суміш перемішували при 90°C протягом 1 години. Після охолодження реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 25-50% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан з одержанням 258мг (68%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,97 (6H, c), 2,79 (3H, c), 5,92 (2H, c), 6,93 (1H, дд, $J=7,5, 1,5$ Гц), 7,08-7,16 (2H, м), 9,45(1H, c).

2-Хлор-7-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазол

Суміш 239мг (0,991ммоль) 7-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону в 2мл оксихлориду фосфору перемішували при 85°C протягом 4 годин. Після охолодження оксихлорид фосфору випарювали в вакуумі. Залишок розбавляли льодом і нейтралізували водним розчином гідроксиду натрію. Водну суспензію екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (X1) і насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням 10-20% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан і одержували 185мг (72%) вказаної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,94 (6H, c), 3,09 (3H, c), 5,95 (2H, c), 7,15 (1H, dd, J=7,8, 1,0Гц), 7,32 (1H, t, J=7,8Гц), 7,75 (1H, dd, J=7,8, 1,0Гц).

МС Розраховано: 259; Одержано: 260 (M+H).

N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін

Суміш 90мг (0,347ммоль) 2-хлор-7-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазолу

та 225мг (1,04ммоль) 4-бром-2-метокси-6-метиланіліну перемішували при 110°C протягом 15 годин. Після охолодження реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням 60-90% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан. Цільові фракції збирали і випарювали в вакуумі, тверді залишки промивали діетиловим етером з одержанням 53,4мг (35%) вказаної у заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,99 (6H, c), 2,19 (3H, c), 2,96 (3H, c), 3,81 (3H, c), 5,94 (2H, c), 6,92-6,96 (2H, m), 7,05 (1H, d, J=1,8Гц), 7,15 (1H, t, J=7,5Гц), 7,54 (1H, d, J=7,5Гц).

МС Розраховано: 438, 440; Одержано: 439, 441 (M+H).

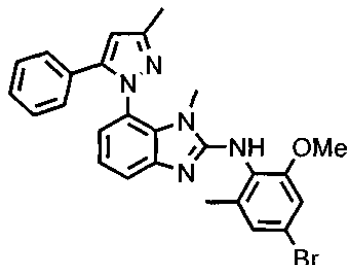
Приклад 70-71

Сполуки Прикладів 70 і 71 в Таблиці 7 отримували способом, аналогічним тому, що описаний в Прикладі 15.

Таблиця 7

Приклад	Структура	Назва	Фізичні дані
70		N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(3,5-диметиліsoxazol-4-іл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін	¹ H ЯМР (CDCl ₃)δ: 2,17 (3H, c), 2,19 (3H, c), 2,33 (3H, c), 3,37 (3H, c), 3,82 (3H, c), 5,90 (1H, шс), 6,80-7,60 (5H, м). МС Розраховано: 396; Одержано: 397 (M+H).
71		N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(2,6-диметоксифеніл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амінова сіль трифтороцтової кислоти	¹ H ЯМР (CDCl ₃)δ: 2,17 (3H, c), 3,07 (3H, c), 3,80 (3H, c), 3,82-4,12 (6H, м), 6,78 (1H, d, J = 2,4 Гц), 6,89 (1H, d, J = 2,4 Гц), 6,89 (1H, d, J = 7,8 Гц), 7,13 (1H, t, J = 7,8 Гц), 7,22-7,40 (3H, м), 7,51 (1H, d, J = 7,8 Гц). МС Розраховано: 437; Одержано: 438 (M+H). Т.пл. 288-289 °C.

Приклад 72
N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(3-метил-5-феніл-1Н-піразол-1-іл)-1Н-бензімідазол-2-амін

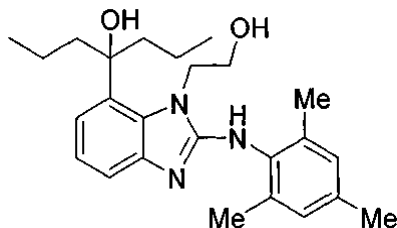


Цю сполуку одержували способом, подібним до того, що описаний в Прикладі 66.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,13 (3H, c), 2,42 (3H, c), 3,19 (3H, c), 3,79 (3H, c), 5,81 (1H, ш c), 6,45 (1H, c), 6,91-6,96 (2H, м), 7,03-7,08 (2H, м), 7,23 (5H, c), 7,51 (1H, д, $J=8,4\text{Гц}$).

МС Розраховано: 501, 503; Одержано: 502, 504 (M+H).

Приклад 73
4-[1-(2-Гідроксиетил)-2-(мезитиламіно)-1Н-бензімідазол-7-іл]гептан-4-ол



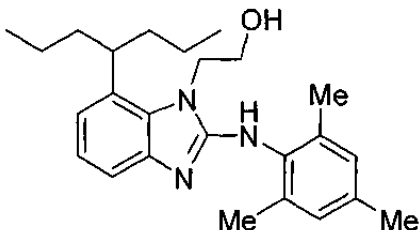
Цю сполуку одержували способом, подібним до того, що описаний в Прикладі 12.

Т.пл. 267-270°C

^1H ЯМР (CD_3OD) δ 1,24 (6H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,60-1,74 (4H, м), 2,16-2,40 (4H, м), 2,52 (6H, c), 2,63 (3H, c), 4,47 (2H, т, $J=4,8\text{Гц}$), 5,19 (2H, т, $J=4,8\text{Гц}$), 7,22 (1H, дд, $J=7,8, 1,2\text{Гц}$), 7,28 (2H, c), 7,32 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,47 (1H, дд, $J=7,8, 1,2\text{Гц}$).

МС Розраховано: 409; Одержано: 410 (M+H).

Приклад 74
2-[2-(Мезитиламіно)-7-(1-пропілбутил)-1Н-бензімідазол-1-іл]етанол

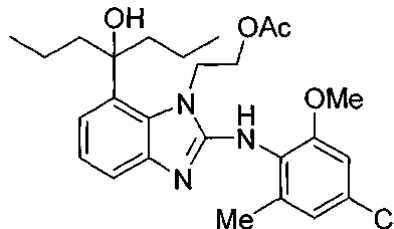


Цю сполуку одержували в способом, описаним раніше в Прикладі 14.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,92 (6H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,20-1,40 (4H, м), 1,77-1,88 (2H, м), 1,98-2,09 (2H, м), 2,53 (6H, c), 2,63 (3H, c), 2,87 (1H, м), 4,21 (2H, т, $J=4,8\text{Гц}$), 4,45 (2H, т, $J=4,8\text{Гц}$), 7,22 (1H, дд, $J=7,8, 1,2\text{Гц}$), 7,27 (2H, c), 7,32 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 7,46 (1H, дд, $J=7,8, 1,2\text{Гц}$).

МС Розраховано: 393; Одержано: 394 (M+H).

Приклад 75
2-[2-[(4-Хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-7-(1-гідрокси-1-пропілбутил)-1Н-бензімідазол-1-іл]етилацетат



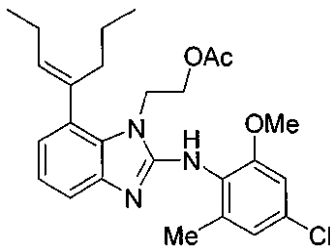
Розчин

4-[2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-(2-гідроксиетил)-1Н-бензімідазол-7-іл]гептан-4-олу (100мг, 0,22ммоль) в піридині (5мл) обробляли оцтовим ангідридом (1мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували до сухого залишку, розбавляли водним розчином гідрокарбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі з одержанням 97мг (0,20ммоль, 89%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,92 (6H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,23-1,41 (4H, м), 1,81-1,91 (2H, м), 1,98-2,09 (2H, м), 2,12 (3H, c), 2,15 (3H, c), 3,80 (3H, c), 4,56 (2H, т, $J=4,8\text{Гц}$), 4,85 (2H, т, $J=4,8\text{Гц}$), 6,80 (1H, д, $J=2,1\text{Гц}$), 6,83 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 6,88 (1H, д, $J=2,1\text{Гц}$), 7,03 (1H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 7,41 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$).

МС Розраховано: 487; Одержано: 488 (M+H).

Приклад 76
2-[2-[(4-Хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-7-[(1Е)-1-пропілбут-1-ен-1-іл]-1Н-бензімідазол-1-іл]етилацетат і 2-[2-[(4-Хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-7-[(1Z)-1-пропілбу-1-ен-1-іл]-1Н-бензімідазол-1-іл]етилацетат



Розчин

2-[2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-7-(1-гідрокси-1-пропілбутил)-1Н-бензімідазол-1-іл]етилацетату (50мг, 0,10ммоль) та триетилсилану (1мл) в діетиловому етері (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакційну суміш розбавляли водним гідрокарбонатом натрію та екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі з одержанням 11мг (0,023ммоль, 23%) вказаних у заголовку сполук.

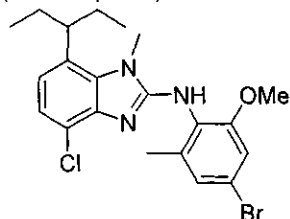
^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,92 (6H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,28-1,49 (4H, м), 1,78-1,91 (2H, м), 2,08 (3H, c), 2,17 (3H, c), 3,79 (3H, c), 4,20-4,41 (4H, м), 5,57 (0,8H, т,

$J=7,2\text{Гц}$), 5,65 (0,2H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 6,75 (1H, д, $J=7,2\text{Гц}$), 6,80 (1H, д, $J=2,1\text{Гц}$), 6,89 (1H, д, $J=2,1\text{Гц}$), 7,04 (1H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 7,41 (1H, д, $J=7,2\text{Гц}$).

МС Розраховано: 469; Одержано: 470 (M+H).

Приклад 77

N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін



7-(1-Етил-1-гідроксипропіл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он

Розчин етилмагнійброміду (3M розчин в діетиловому етері; 32мл, 96ммоль) додавали краплями до суспензії метил 3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-4-карбоксилату (5,00г, 24,2ммоль) в тетрагідрофурані (50мл) при 0°C. Суміш перемішували при 40°C протягом ночі. Реакції гасили водою і 1N HCl, екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували із суміші етанол/діетиловий етер з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів (3,39г, 70%). Т.пл. 199-201°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,90 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,90-2,20 (м, 5H), 3,84 (с, 3H), 6,90-7,05 (м, 3H), 9,10-9,30 (м, 1H).

МС Розраховано: 234; Одержано: 235 (M+H).

7-(1-Етилпропіл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он

Суміш 7-(1-етил-1-гідроксипропіл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (6,00г, 25,6ммоль) і 6N HCl (20мл) в етанолі (100мл) перемішували при 50°C протягом 3 годин. Суміш концентрували у вакуумі, і одержаний залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водним карбонатом калію. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням білого-жовтого масла, яке використовували в наступній реакції без подальшого очищення.

МС Розраховано: 216; Одержано: 217 (M+H).

Сиру речовину розчиняли в етанолі (150мл). Цей розчин обробляли 10% паладієм-на-вугіллі (50% ваг.; 1,00г), продували воднем і перемішували під тиском 5атм. водню протягом 7 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували із суміші етанол/діетиловий етер з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів (3,02г, 54%). Т.пл. 130-132°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,82 (т, $J=6,6\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 6,85-6,98 (м, 2H), 7,00-7,10 (м, 1H), 10,2-10,5 (м, 1H).

МС Розраховано: 218; Одержано: 219 (M+H).

4-Хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он

2,2'-Азобісізообутиронітрил (AIBN) (94мг, 0,57ммоль) додавали до суміші 7-(1-етилпропіл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (2,90г,

13,3ммоль) і N-хлорсукциніміду (1,95г, 14,6ммоль) в тетрахлориді вуглецю (250мл). Суміш перемішували при 70°C протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, екстрагували етилацетатом і промивали насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням залишку. Залишок кристалізували із суміші етанол/ізо-пропанол з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів (2,28г, 68%). Т.пл. 165-166°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,81 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 6,87 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 7,03 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 8,55 (с, 1H).

МС Розраховано: 251; Одержано: 252 (M+H).

2,4-Дихлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол

Суміш 4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (1,17г, 4,63ммоль) в оксихлориді фосфору (28г) перемішували при 90°C протягом 3 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водним бікарбонатом натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок піддавали хроматографії на силікагелі (н-гексан/етилацетат = 10:1-1:1) і кристалізували із суміші етилацетат-гексан з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів (1,03г, 82%). Т.пл. 94-95°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,82 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,90 (м, 4H), 3,20-3,30 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 7,05 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,26 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 270; Одержано: 271 (M+H).

N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін

Суміш 2,4-дихлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазолу (140мг, 0,52ммоль), 4-бром-2-метокси-6-метиланіліну (335мг, 1,55ммоль) та 1-метил-2-піролідону (5 крапель) перемішували при 130°C протягом 2 днів у атмосфері азоту. Суміш розчиняли в суміші етилацетат/вода, екстрагували етилацетатом і промивали насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням масла коричневого кольору. Масло піддавали хроматографії на силікагелі (н-гексан/етилацетат = 10:1-1:1) і кристалізували з ізо-пропанолу з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів (115мг, 49%). Т.пл. 218-220°C.

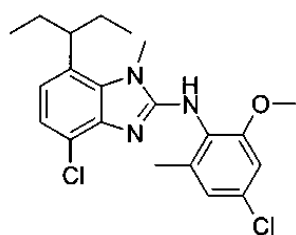
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,83 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 3,10-3,25 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 6,08 (с, 1H), 6,86 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,10-7,20 (м, 1H).

МС Розраховано: 449; Одержано: 450 (M+H).

Сполуки Прикладів 78-96 отримували способом, аналогічним тому, що описаний в Прикладі 77.

Приклад 78

4-Хлор-N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін



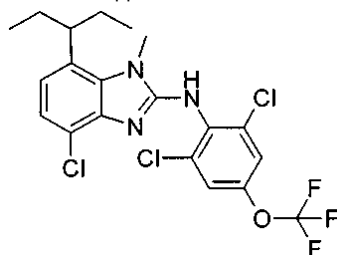
Т.пл. 219-221°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,83 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 6,07 (с, 1H), 6,77 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 6,80-6,90 (м, 2H), 7,05-7,20 (м, 1H).

МС Розраховано: 405; Одержано: 406 (M+H).

Приклад 79

4-Хлор-N-[2,6-дихлор-4-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-2-амін



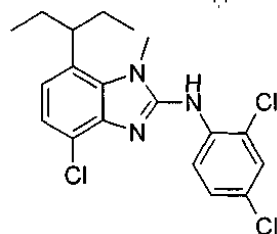
Т.пл. 147-149°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 6,75-6,90 (м, 1H), 6,98 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,20-7,45 (м, 2H), 8,30-8,40 (м, 1H).

МС Розраховано: 479; Одержано: 480 (M+H).

Приклад 80

4-Хлор-N-(2,4-дихлорфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-2-амін



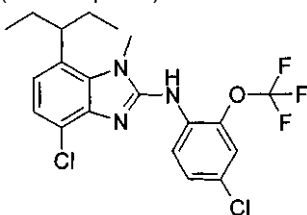
Т.пл. 130-132°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,84 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 6,72 (с, 1H), 6,96 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,21 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,29 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,41 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 8,09 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 395; Одержано: 396 (M+H).

Приклад 81

4-Хлор-N-[4-хлор-2-(трифторметокси)феніл]-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-2-амін



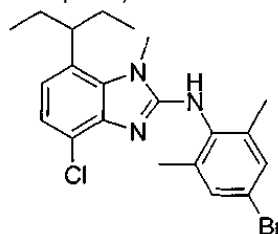
Т.пл. 126-128°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,84 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 3,15-3,30 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 6,81 (с, 1H), 6,98 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,20-7,40 (м, 3H), 8,30-8,40 (м, 1H).

МС Розраховано: 445; Одержано: 446 (M+H).

Приклад 82

N-(4-Бром-2,6-диметилфеніл)-4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-2-амін



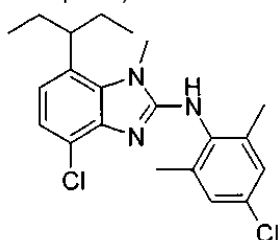
Т.пл. 247-249°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,82 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,55-1,80 (м, 4H), 2,17 (с, 6H), 3,00-3,20 (м, 1H), 3,40-3,65 (м, 3H), 5,90-6,00 (м, 1H), 6,70-6,90 (м, 2H), 7,00-7,20 (м, 1H), 7,20-7,30 (м, 1H).

МС Розраховано: 434; Одержано: 435 (M+H).

Приклад 83

4-Хлор-N-(4-хлор-2,6-диметилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-2-амін



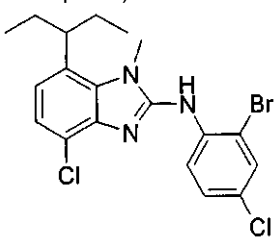
Т.пл. 247-249°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,82 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,55-1,80 (м, 4H), 2,18 (с, 6H), 3,00-3,20 (м, 1H), 3,40-3,65 (м, 3H), 5,90-6,00 (м, 1H), 6,70-6,90 (м, 2H), 7,05-7,20 (м, 2H).

МС Розраховано: 389; Одержано: 390 (M+H).

Приклад 84

N-(2-Бром-4-хлорфеніл)-4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-2-амін



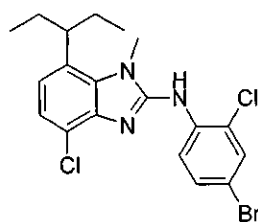
Т.пл. 136-138°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,84 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 6,81 (с, 1H), 6,96 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,21 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,32 (дд, $J=8,4$, $2,4\text{Гц}$, 1H), 7,56 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 8,06 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 440; Одержано: 441 (M+H).

Приклад 85

N-(4-Бром-2-хлорфеніл)-4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-2-амін



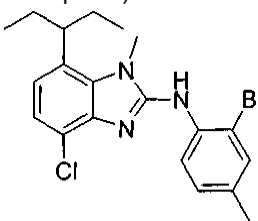
Т.пл. 127-129°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,84 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 6,80 (с, 1H), 6,96 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,22 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,42 (дд, $J=8,8$, $2,4\text{Гц}$, 1H), 7,55 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 8,03 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 440; Одержано: 441 (M+H).

Приклад 86

N-(2-Бром-4-метилфеніл)-4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін



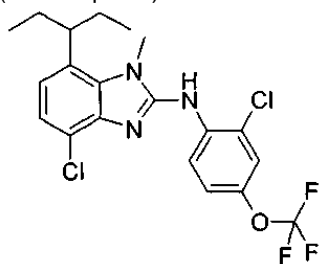
Т.пл. 174-176°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,84 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 6,74 (с, 1H), 6,94 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,20 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,38 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H), 7,77 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 420; Одержано: 421 (M+H).

Приклад 87

4-Хлор-N-[2-хлор-4-(трифторметокси)феніл]-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін



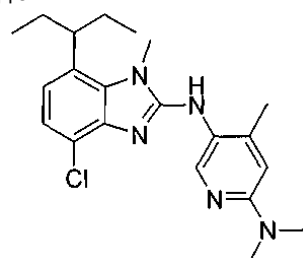
Т.пл. 122-123°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,84 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 6,81 (с, 1H), 6,96 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,21 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 2H), 7,31 (с, 1H), 8,21 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 445; Одержано: 446 (M+H).

Приклад 88

N^5 -[4-Хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл]- $\text{N}^2, \text{N}^2, 4$ -триметилпіридин-2,5-діамін



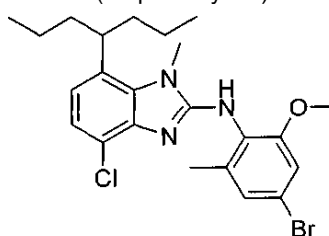
Т.пл. 224-226°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,82 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 3,00-3,20 (м, 1H), 3,07 (с, 6H), 3,59 (с, 3H), 5,90 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,87 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,15 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,91 (с, 1H).

МС Розраховано: 385; Одержано: 386 (M+H).

Приклад 89

N-(4-Бром-2-метокси-6-метилфеніл)-4-хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-амін



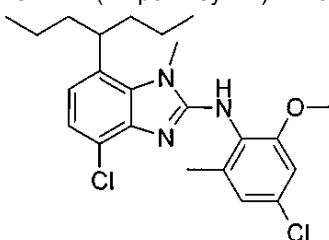
Т.пл. 210-211°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,15-1,35 (м, 4H), 1,60-1,80 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 3,25-3,40 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 6,07 (с, 1H), 6,85-6,95 (м, 2H), 7,00-7,20 (м, 2H).

МС Розраховано: 477; Одержано: 478 (M+H).

Приклад 90

4-Хлор-N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-амін



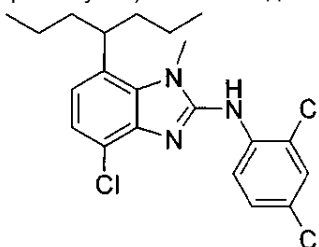
Т.пл. 204-206°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,10-1,30 (м, 4H), 1,55-1,75 (м, 4H), 2,15 (с, 3H), 3,25-3,40 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 6,08 (с, 1H), 6,77 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 6,80-6,90 (м, 2H), 7,10 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 433; Одержано: 434 (M+H).

Приклад 91

4-Хлор-N-(2,4-дихлорфеніл)-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-амін



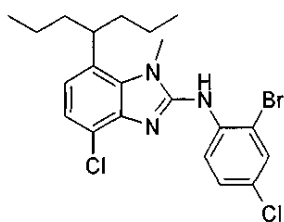
Т.пл. 146-148°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,10-1,30 (м, 4H), 1,55-1,80 (м, 4H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 6,79 (с, 1H), 6,97 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,21 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,29 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,41 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 8,09 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 423; Одержано: 424 (M+H).

Приклад 92

N-(2-Бром-4-хлорфеніл)-4-хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-амін



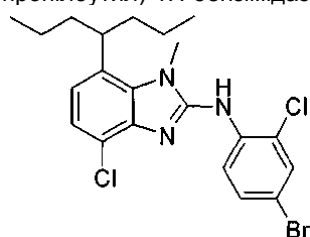
Т.пл. 145-147°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,10-1,30 (м, 4H), 1,55-1,80 (м, 4H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 6,80 (с, 1H), 7,00 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,20 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,31 (дд, $J=8,7, 2,4\text{Гц}$, 1H), 7,55 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 8,04 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 469; Одержано: 470 (M+H).

Приклад 93

N-(4-Бром-2-хлорфеніл)-4-хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-амін



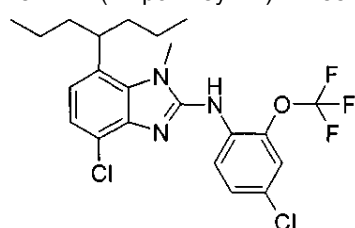
Т.пл. 145-147°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,10-1,30 (м, 4H), 1,55-1,80 (м, 4H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 6,79 (с, 1H), 7,00 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,21 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,41 (дд, $J=9,0, 2,4\text{Гц}$, 1H), 7,54 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 8,03 (д, $J=9,0\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 469; Одержано: 470 (M+H).

Приклад 94

4-Хлор-N-[4-хлор-2-(трифторметокси)феніл]-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-амін



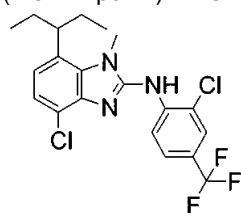
Т.пл. 130-132°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,10-1,30 (м, 4H), 1,55-1,80 (м, 4H), 3,30-3,40 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 6,56 (с, 1H), 6,97 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,20 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,25-7,30 (м, 2H), 8,00-8,20 (м, 1H).

МС Розраховано: 473; Одержано: 474 (M+H).

Приклад 95

4-Хлор-N-[2-хлор-4-(трифторметил)феніл]-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін



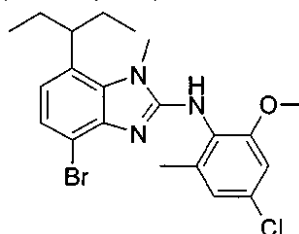
Т.пл. 128-129°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,84 (6H, т, $J=7,4\text{Гц}$) 1,65-1,88 (4 H, м) 3,14-3,27 (1H, м) 3,88 (3H, с) 6,94-7,04 (2 H, м) 7,20-7,28 (1H, м) 7,55 (1H, дд, $J=8,8, 1,9\text{Гц}$) 7,66 (1H, д, $J=1,9\text{Гц}$) 8,20 (1H, д, $J=9,9\text{Гц}$)

МС Розраховано: 429; Одержано: 430(M+H).

Приклад 96

4-Бром-N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін



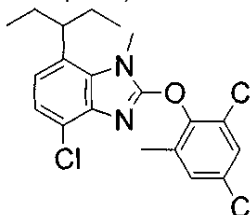
Т.пл. 198-199°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,83 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,80 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 3,15 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 6,11 (шс, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,81 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,20-7,30 (м, 1H).

МС Розраховано: 449; Одержано: 450 (M+H).

Приклад 97

4-Хлор-2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол



Розчин 2,4-дихлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазолу (5,5г, 20,2ммоль), 2,4-дихлор-6-метилфенолу (10г, 56,5ммоль) і карбонату калію (8,4г, 60,8ммоль) в N,N-диметилформаміді (55мл) нагрівали при 100°C протягом 9 годин. До суміші додавали 2,4-дихлор-6-метилфенол (5г, 28,3ммоль) і карбонат калію (4,2г, 30,4ммоль) і нагрівали при 100°C протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість 2,4-дихлор-6-метилфенолу (5г, 28,3ммоль) і карбонату калію (4,2г, 30,4ммоль) і нагрівали при 100°C протягом 9 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на NH силікагелі з елюванням сумішшю 12,5% етилацетат/н-гексан. Одержану тверду речовину перекристалізовували з 10% суміші етилацетат/н-гексан з одержанням 5,3г (64%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів. Т.пл. 155-157°C.

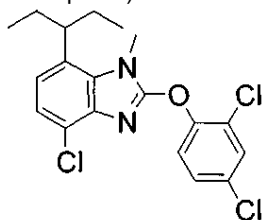
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,64-1,86 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 3,17-3,28 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 6,93 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,14 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,20 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,31 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 410; Одержано: 411(M+H).

Сполуки Прикладів 98-99 одержували таким же способом, як описано в Прикладі 97.

Приклад 98

4-Хлор-2-(2,4-дихлорфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол



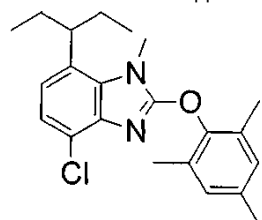
Т.пл. 87-89°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,84 (6H, т, J=7,3Гц) 1,63 - 1,88 (4H, м) 3,16-3,28 (1H, м) 3,97 (3H, с) 6,96 (1H, д, J=8,2Гц) 7,18 (1H, д, J=8,2Гц) 7,32 (1H, дд, J=8,8, 2,5Гц) 7,47 (1H, д, J=2,5Гц) 7,74 (1H, д, J=8,8Гц).

МС Розраховано: 396; Одержано: 397(M+H).

Приклад 99

4-Хлор-7-(1-етилпропіл)-2-(метитилокси)-1-метил-1Н-бензімідазол



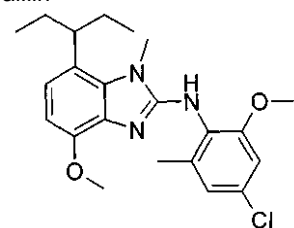
Т.пл. 137-139°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,87 (6H, т, J=7,4Гц) 1,65-1,87 (4H, м) 2,17 (6H, с) 2,30 (3H, с) 3,17-3,29 (1H, м) 3,97 (3H, с) 6,87-6,95 (3H, м) 7,12 (1H, д, J=8,2Гц).

МС Розраховано: 370; Одержано: 371 (M+H).

Приклад 100

N-(4-Хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-4-метокси-1-метил-1Н-бензімідазол-2-амін



7-(1-Етилпропіл)-4-метокси-1-метил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

Розчин 4-бром-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (250мг, 0,841ммоль), безводний йодид міді (192мг, 1,01ммоль) та 28% метоксид натрію в метанолі (5,2мл) в N,N-диметилформаміді (5мл) нагрівали при 100°C протягом 1 години. Після охолодження суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням вказаної у заголовку сполуки (190мг, 0,765ммоль, 91%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,81 (6H, т, J=7,5Гц), 1,65-1,80(4H, м), 3,05-3,15 (1H, м), 3,63 (3H, с), 3,90(3H, с), 6,63 (1H, д, J=8,4Гц), 6,85 (1H, д, J=8,4Гц), 8,39 (1H, ш).

МС Розраховано: 248; Одержано: 249(M+H).

2-Хлор-7-(1-етилпропіл)-4-метокси-1-метил-1Н-бензімідазол

Суміш 7-(1-етилпропіл)-4-метокси-1-метил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он (190мг, 0,765ммоль) в оксихлориді фосфору (2,14мл) перемішували при 110°C протягом 6 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті і промивали водним бікарбонатом натрію та насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колоновою хроматографією на силікагелі (н-гексан/етилацетат =10:1-1:1) і кристалізували із суміші етилацетат/н-гексан з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів (123мг, 60%).

МС Розраховано: 266; Одержано: 267 (M+H).

N-(4-Хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-4-метокси-1-метил-1Н-бензімідазол-2-амін

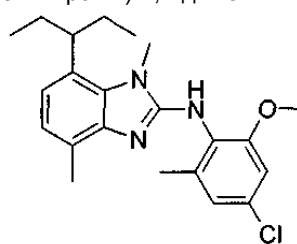
Суміш 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-4-метокси-1-метил-1Н-бензімідазолу (120мг, 0,450ммоль), 4-хлор-2-метокси-6-метиланіліну (231мг, 1,35ммоль) та 1-метил-2-піролідону (0,5мл) перемішували при 130°C протягом 2 днів у атмосфері азоту. Суміш розбавляли водою, екстрагували етилацетатом і промивали насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колоновою хроматографією на силікагелі (н-гексан/етилацетат =10:1-1:1) і кристалізували з ізо-пропанолу з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів (100мг, 55%). Т.пл. 188-189°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,85 (т, J=7,2Гц, 6H), 1,60-1,80 (м, 4H), 2,08 (с, 3H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 5,89 (м, 1H), 6,61 (д, J=8,7Гц, 1H), 6,75 (д, J=1,8Гц, 1H), 6,83 (д, J=1,8Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,7Гц, 1H).

МС Розраховано: 401; Одержано: 402 (M+H).

Приклад 101

N-(4-Хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1,4-диметил-1Н-бензімідазол-2-амін



7-(1-Етилпропіл)-1,4-диметил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

Розчин 4-бром-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (250мг, 0,84ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (194мг, 0,168ммоль), тетраметилолова (1,16мл, 8,4ммоль) в триаміді гексаметилфосфорної кислоти (5мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 18 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою і екстрагували дихлорметаном. Органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали ко-

лонковою хроматографією на силікагелі (н-гексан/етилацетат =90:10-50:50) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (111мг, 0,48ммоль, 57%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,82 (6H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,55-1,80 (4H, м), 2,38 (3H, с), 3,10-3,20 (1H, м), 3,65 (3H, с), 6,84 (1H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 6,87 (1H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 10,15 (1H, ш).

МС Розраховано: 232; Одержано: 233 (M+H).

2-Хлор-7-(1-етилпропіл)-1,4-диметил-1Н-бензімідазол

Суміш 7-(1-етилпропіл)-1,4-диметил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (105мг, 0,452ммоль) в оксихлориді фосфору (1,23мл) перемішували при 110°C протягом 3 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водним бікарбонатом натрію та насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (н-гексан/етилацетат =10:1-1:1) і кристалізували з суміші етилацетат/н-гексан з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів (100мг, 88%).

МС Розраховано: 250; Одержано: 251 (M+H).

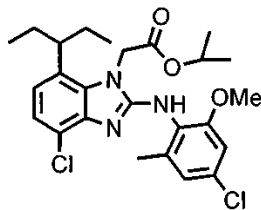
Н-(4-Хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1,4-диметил-1Н-бензімідазол-2-амін

Суміш 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-1,4-диметил-1Н-бензімідазолу (100мг, 0,399ммоль), 4-хлор-2-метокси-6-метиланілін (205мг, 1,20ммоль) та 1-метил-2-піролідону (0,2мл) перемішували при 120°C протягом 2 днів у атмосфері азоту. Суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом, промивали насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (н-гексан:етилацетат =10:1-1:1) і кристалізували з ізопропанолу з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів (53мг, 34%). Т.пл. $201-202^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,80 (м, 4H), 2,11 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 6,00 (м, 1H), 6,78 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 6,80-6,95 (м, 3H). МС Розраховано: 385; Одержано: 386 (M+H).

Приклад 102

Ізопропіл [4-хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-7-(1-етилпропіл)-1Н-бензімідазол-1-іл]ацетат



Метил 2,3-діамінобензоат

До суспензії метил 2-аміно-3-нітробензоату (15г, 76,5ммоль) в метанолі (800мл) додавали 10% паладій-на-вугіллі (50% вологості; 6,5г), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

20 годин у атмосфері водню. Каталізатор видаляли фільтруванням, і фільтрат концентрували у вакуумі. Твердий залишок кристалізували із суміші діізопропіловий етер-гексан з одержанням 11,57г (69,6ммоль, 91,0%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді кристалів темно-жовтого кольору.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,33 (2H, ш с), 3,07 (3H, с), 5,56 (2H, ш с), 6,60 (1H, дд, $J=8,1$, $7,5\text{Гц}$), 6,85 (1H, дд, $J=7,5$, $1,5\text{Гц}$), 7,47 (1H, дд, $J=8,1$, $1,5\text{Гц}$).

МС Розраховано: 166; Одержано: 167 (M+H).

Метил 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-4-карбоксилат

До розчину метил 2,3-діамінобензоату (10,5г, 63,2ммоль) в тетрагідрофурані (100мл) додавали N,N'-карбонілдіімідазол (10,2г, 63,2ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 годин. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали етилацетатом з одержанням 10,2г (53,1ммоль, 84,0%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,87 (3H, с), 7,03 (1H, дд, $J=8,1$, $7,5\text{Гц}$), 6,85 (1H, дд, $J=7,5$, $1,2\text{Гц}$), 7,48 (1H, дд, $J=8,1$, $1,2\text{Гц}$), 10,82 (2H, ш с).

МС Розраховано: 192; Одержано: 193 (M+H).

4-(1-Етил-1-гідроксипропіл)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

До суспензії метил 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-4-карбоксилату (513мг, 2,67ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) додавали 3М розчин етилмагнійброміду в діетиловому етері (3,6мл, 10,7ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години та кип'ятили із зворотним холодильником протягом 20 годин. Після додавання 3М розчину етилмагнійброміду в діетиловому етері (5,3мл, 16,0ммоль) кип'ятіння продовжували протягом 30 годин. Реакційну суміш підкислювали 6N соляною кислотою та екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Одержану тверду речовину промивали діізопропіловим етером з одержанням 440мг (2,00ммоль, 74,8%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,83 (6H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,76-1,98 (4H, м), 2,19 (1H, ш с), 6,72 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 6,92-7,02 (2H, м), 9,16 (1H, ш с), 9,44 (1H, ш с).

МС Розраховано: 220; Одержано: 203 (M-H₂O+H).

4-[(1E)-1-Етилпроп-1-ен-1-іл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он і 4-[(1Z)-1-Етилпроп-1-ен-1-іл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

До розчину 4-(1-етил-1-гідроксипропіл)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (410мг, 1,86ммоль) в етанолі (6мл) додавали 6N соляну кислоту (1,2мл), і суміш перемішували при 75°C протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (X1) та насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію, пропускали через силікагель і концентрували у вакуумі з одержанням 364мг (1,80ммоль, 96,8%) вказаної у заголовку сполуки твердої речовини блідо-жовтого кольору.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,49 (0,75H, д, $J=6,9\text{Гц}$), 1,84 (2,25H, д, $J=6,9\text{Гц}$), 2,36 (0,5H, к, $J=7,5\text{Гц}$), 2,50 (1,5H, к, $J=7,5\text{Гц}$), 5,62-5,75 (1H, м), 6,82-7,08 (3H, м), 8,29 (0,25H, с), 8,42 (0,75H, с), 9,30 (1H, с).

МС Розраховано: 202; Одержано: 203 (M+N).

4-(1-Етилпропіл)-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он

До суспензії суміші 4-[(1E)-1-етилпроп-1-ен-1-іл]-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону та 4-[(1Z)-1-етилпроп-1-ен-1-іл]-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (329мг, 1,63ммоль) і формиату амонію (820мг, 13,0ммоль) в етанолі (3мл) додавали 10% паладій-на-вугіллі (50% вологості; 120мг), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (X1). Органічний шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 354мг (>99%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,80 (6H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 1,57-1,82 (4H, м), 2,50-2,62 (1H, м), 6,88 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 6,92 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,03 (1H, т, $J=7,8\text{Гц}$), 9,44 (1H, с), 9,54 (1H, с).

МС Розраховано: 204; Одержано: 205 (M+N).

трет-Бутил 4-(1-етилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксилат

До суспензії 4-(1-етилпропіл)-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (7,25г, 35,5ммоль) в 1,2-дихлоретані (5мл) додавали N,N-диметиламінопіридин (4,34г, 35,5ммоль) і ди-трет-бутил дикарбонат (8,16мл, 35,5ммоль) при 0°C, і суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували дихлорметаном (X2). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (X2), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з елююванням 5-40% градієнтною сумішшю етилацетат/гексан з одержанням 7,87г (25,9ммоль, 72,8%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,79 (6H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 1,55-1,83 (4H, м), 1,68 (9H, с), 2,40-2,60 (1H, м), 6,97 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 7,09 (1H, т, $J=8,0\text{Гц}$), 7,65 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 8,93 (1H, с).

трет-Бутил 4-(1-етилпропіл)-3-(2-ізопропокси-2-оксоетил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксилат

До суспензії трет-бутил 4-(1-етилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксилату (7,70г, 25,3ммоль) в N,N-диметилформаміді (50мл) додавали карбонат калію (3,84г, 27,8ммоль) та ізопропілбромацетат (3,60мл, 27,8ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали водним хлоридом натрію (X2) та насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 5-20% градієнтною сумішшю

етилацетат/гексан, з одержанням 8,95г (22,1ммоль, 87,5%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,82 (6H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,26 (6H, д, $J=6,3\text{Гц}$), 1,53-1,76 (4H, м), 1,67 (9H, с), 2,57-2,68 (1H, м), 4,80 (2H, с), 5,02-5,14 (1H, м), 7,03 (1H, д, $J=8,1$, 1,5Гц), 7,11 (1H, т, $J=8,1\text{Гц}$), 7,79 (1H, д, $J=8,1$, 1,5Гц).

Ізопропіл [7-(1-етилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-іл]ацетат

До розчину трет-бутил 4-(1-етилпропіл)-3-(2-ізопропокси-2-оксоетил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-карбоксилату (8,95г, 22,1ммоль) в етилацетаті (10мл) додавали 4N розчин хлориду водню в етилацетаті (20мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 годин. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію й екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з елююванням 5-20% градієнтною сумішшю етилацетат/гексан. Твердий залишок промивали гексаном з одержанням 5,76г (18,9ммоль, 85,6%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,81 (6H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,26 (6H, д, $J=6,3\text{Гц}$), 1,55-1,79 (4H, м), 2,62-2,73 (1H, м), 4,82 (2H, с), 5,05-5,15 (1H, м), 6,90-6,94 (2H, м), 7,04 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 9,12 (1H, с).

МС Розраховано: 304; Одержано: 305 (M+N).

Ізопропіл [4-хлор-7-(1-етилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-іл]ацетат

До розчину ізопропіл [7-(1-етилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-іл]ацетату (5,29г, 17,4ммоль) в тетрахлориді вуглецю (350мл) додавали N-хлорсукцинімід (2,55г, 19,1ммоль) та 2,2'-азобіс(ізобутиронітрил) (86мг, 0,522ммоль), і суміш перемішували при 70°C протягом 3 днів. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та екстрагували дихлорметаном (X2). Об'єднаний органічний шар промивали водою (X1) та насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 10-50% градієнтною сумішшю етилацетат/гексан з одержанням 3,83г (11,3ммоль, 65,0%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,83 (6H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,27 (6H, д, $J=6,3\text{Гц}$), 1,57-1,78 (4H, м), 2,59-2,68 (1H, м), 4,80 (2H, с), 5,02-5,14 (1H, м), 6,86 (1H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 7,04 (1H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 8,67 (1H, с).

МС Розраховано: 338; Одержано: 339 (M+N).

Ізопропіл [2,4-дихлор-7-(1-етилпропіл)-1H-бензімідазол-1-іл]ацетат

Суміш ізопропіл [4-хлор-7-(1-етилпропіл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-1-іл]ацетату (3,73г, 11,0ммоль) та оксихлориду фосфору (20мл) перемішували при 100°C протягом 48 годин. Після охолодження оксихлорид фосфору випарювали у вакуумі. Залишок нейтралізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний

шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, 5-15% градієнтною сумішшю етилацетат/гексан з одержанням 3,82г (10,7ммоль, 97,2%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,81 (6H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,28 (6H, д, $J=6,3\text{Гц}$), 1,62-1,83 (4H, м), 2,72-2,82 (1H, м), 5,06-5,21 (1H, м), 5,08 (2H, с), 7,05 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$), 7,28 (1H, д, $J=8,0\text{Гц}$).

МС Розраховано: 356, 358; Одержано: 357, 359 (M+H).

Ізопропіл [4-хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-7-(1-етилпропіл)-1H-бензімідазол-1-іл]ацетат

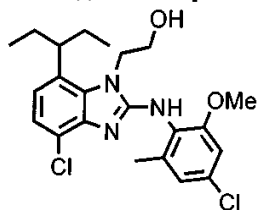
Суміш ізопропіл [2,4-дихлор-7-(1-етилпропіл)-1H-бензімідазол-1-іл]ацетату (1,60г, 4,48ммоль), (4-хлор-2-метокси-6-метил)аніліну (3,18г, 18,6ммоль) та N-метил-2-піролідінону (1мл) перемішували при 110°C протягом 4,5 днів. Після охолодження реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та екстрагували етилацетатом (X1). Органічний шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням 5-20% градієнтною сумішшю етилацетат/гексан. Твердий залишок промивали сумішшю етилацетат/діізопропіловий етер та н-гексаном з одержанням 1,18г (2,40ммоль, 53,5%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. Фільтрат очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 204мг (0,414ммоль, 9,2%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини. Т.пл. $205-207^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,82 (6H, т, $J=7,4\text{Гц}$), 1,30 (6H, д, $J=6,3\text{Гц}$), 1,58-1,81 (4H, м), 2,11 (3H, с), 2,80-2,92 (1H, м), 3,83 (3H, с), 4,89 (2H, с), 5,09-5,20 (1H, м), 6,56 (1H, с), 6,78 (1H, с), 6,87 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$), 6,87 (1H, с), 7,14 (1H, д, $J=7,6\text{Гц}$).

МС Розраховано: 491, 493; Одержано: 492, 494 (M+H).

Приклад 103

2-[4-Хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-7-(1-етилпропіл)-1H-бензімідазол-1-іл]етанол



До розчину ізопропіл [4-хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-7-(1-етилпропіл)-1H-бензімідазол-1-іл]ацетату (453мг, 0,920ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) додавали тетрагідроборат літію (60мг, 2,76ммоль), і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (X2). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим розчином солі (X1), сушили над сульфатом натрію і концентру-

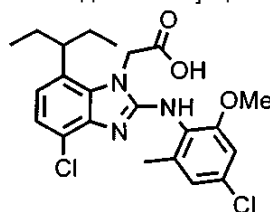
вали у вакуумі. Твердий залишок перекристалізовували з суміші етилацетат-н-гексан з одержанням 250мг (0,573ммоль, 62,3%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів. Фільтрат концентрували у вакуумі, і твердий залишок перекристалізовували з суміші етилацетат-н-гексан з одержанням 91мг (0,209ммоль, 22,7%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,85 (6H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 1,65-1,83 (4H, м), 2,16 (3H, с), 2,45-2,60 (1H, ш), 2,79-2,87 (1H, м), 3,76 (3H, с), 4,14 (2H, т, $J=4,5\text{Гц}$), 4,43 (2H, т, $J=4,5\text{Гц}$), 6,76 (1H, д, $J=1,8\text{Гц}$), 6,83 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 6,87 (1H, д, $J=1,8\text{Гц}$), 6,99 (1H, д, $J=7,8\text{Гц}$), 7,50-7,70 (1H, ш).

МС Розраховано: 435, 437; Одержано: 436, 438 (M+H).

Приклад 104

[4-Хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-7-(1-етилпропіл)-1H-бензімідазол-1-іл]оцтова кислота



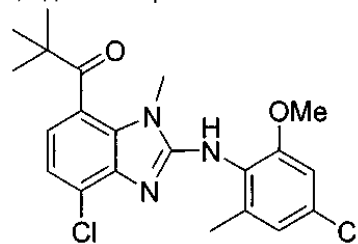
До розчину 2-[4-хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-7-(1-етилпропіл)-1H-бензімідазол-1-іл]етанолу (861мг, 1,75ммоль) в метанолі (5мл) додавали 8N водний гідроксид натрію (1,5мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. До реакційної суміші додавали воду, з наступною нейтралізацією 6N соляною кислотою. Суміш концентрували у вакуумі, і залишок розчиняли в метанолі. Осад видаляли фільтруванням, і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням 781мг (1,73ммоль, 99,1%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді аморфної речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,76 (6H, т, $J=7,2\text{Гц}$), 1,52-1,73 (4H, м), 2,07 (3H, с), 3,06-3,15 (1H, м), 3,76 (3H, с), 4,77 (2H, с), 6,77 (1H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 6,93-6,99 (3H, м), 8,64 (1H, с).

МС Розраховано: 449, 451; Одержано: 450, 452 (M+H).

Приклад 105

1-{4-Хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-іл}-2,2-диметилпропан-1-он



Метил 7-хлор-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-4-карбоксилат

Розчин метил 3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-4-карбоксилату (500мг, 2,42ммоль), N-хлорсукциніміду (355мг, 2,66ммоль) та 2,2'-

азобіс(ізобутиронітрилу) (20мг, 0,12ммоль) в тетрагидрохіноліні (40мл) кип'ялили із зворотним холодильником протягом 2 днів. Після охолодження реакційну суміш концентрували у вакуумі. Одержану речовину екстрагували етилацетатом та водою. Органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі з одержанням 167мг (0,07ммоль, 29%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,57(3H, c), 3,95(3H, c), 7,07(1H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 7,50(1H, д, $J=8,4\text{Гц}$), 8,03 (1H, ш). МС Розраховано: 240; Одержано: 241 (M+H).

Метил 2,4-дихлор-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбоксилат

Метил 7-хлор-3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-4-карбоксилат (150мг, 0,63ммоль) розчиняли в 3мл оксихлориду фосфору і нагрівали при 110°C протягом ночі. Реакційна суміш залишалася охолоджуватися до кімнатної температури, виливали на подрібнений лід і перемішували протягом 1 години. Одержану суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним бікарбонатом натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержану речовину (147мг, 90%) використовували в наступній реакції без подальшого очищення.

МС Розраховано: 257; Одержано: 258 (M+H).

Метил 4-хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбоксилат

Суміш метил 2,4-дихлор-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбоксилату (100мг, 0,39ммоль) та 4-хлор-2-метокси-6-метиланіліну (200мг, 1,17ммоль) перемішували при 130°C протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш нейтралізували водним розчином гідрокарбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на колонці з силікагелем з одержанням 68мг (0,17ммоль, 44%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,19(3H, c), 3,74(3H, c), 3,80(3H, c), 3,95(3H, c), 6,17(1H, ш), 6,76(1H, д, $J=1,8\text{Гц}$), 6,88(1H, д, $J=1,8\text{Гц}$), 7,14(1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 7,53(1H, д, $J=8,1\text{Гц}$).

МС Розраховано: 393; Одержано: 394 (M+H).

1-{4-Хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-іл}-2,2-диметилпропан-1-ол

н-Пентановий розчин трет-бутиллітію (1,46М, 0,5мл) додавали до розчину метил 4-хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбоксилату (100мг, 0,23ммоль) в діетиловому етері (5мл) при -78°C і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою (5мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 годин та екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ. Одержану речовину нейтралізували водним гідрокарбонатом натрію та екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержан-

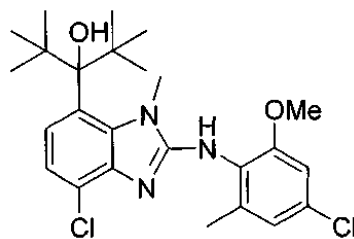
ням 31мг (0,073ммоль, 32%) вказаної у заголовку сполуки. Т.пл. $249-250^\circ\text{C}$

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,37 (9H, c), 2,20 (3H, c), 3,37 (3H, c), 3,80 (3H, c), 6,10 (1H, ш), 6,78 (1H, д, $J=1,8\text{Гц}$), 6,89 (1H, д, $J=1,8\text{Гц}$), 7,08 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$), 7,10 (1H, д, $J=8,1\text{Гц}$).

МС Розраховано: 419; Одержано: 420 (M+H).

Приклад 106

3-{4-Хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-іл}-2,2,4,4-тетраметилпентан-3-ол



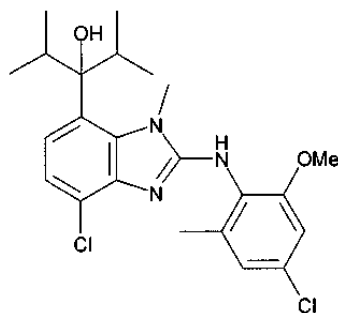
н-Пентанольний розчин трет-бутиллітію (1,46М, 0,5мл) додавали до розчину метил 4-хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбоксилату (100мг, 0,23ммоль) в діетиловому етері (5мл) при -78°C і перемішували протягом 1 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (5мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5 години та екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ. Одержану речовину нейтралізували водним гідрокарбонатом натрію й екстрагували етилацетатом. Органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 5мг (0,010ммоль, 5%) вказаної у заголовку сполуки. Т.пл. $246-248^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,12 (18H, c), 2,20 (3H, c), 3,67 (3H, c), 3,75 (3H, c), 6,76 (1H, c), 6,87 (1H, c), 7,09 (1H, д, $J=9,0\text{Гц}$), 7,21 (1H, д, $J=9,0\text{Гц}$).

МС Розраховано: 477; Одержано: 478 (M+H).

Приклад 107

3-{4-Хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-іл}-2,4-диметилпентан-3-ол



До розчину метил 4-хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-карбоксилату (200мг, 0,50ммоль) в діетиловому етері (3мл) додавали краплями пентанольний розчин ізопропіллітію (0,7М розчин, 5мл) при -78°C і перемішували при 0°C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили за допомогою 6N соляної кислоти, й екстрагували етилацетатом. Органічний

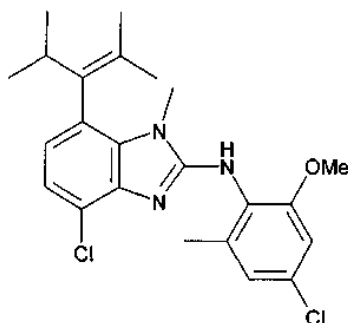
шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи 5-95% градієнтною сумішшю ацетонітрил/вода з одержанням вказаної у заголовку сполуки (153мг, 68%). Т.пл. 218-219°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,87 (д, $J=6,9\text{Гц}$, 6H), 0,93 (д, $J=6,9\text{Гц}$, 6H), 2,19 (с, 3H), 2,31-2,43 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 6,76 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 6,79 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,88 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 7,08 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 449; Одержано: 450 (M+H).

Приклад 108

4-Хлор-N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-ізопропіл-2-метилпроп-1-ен-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін



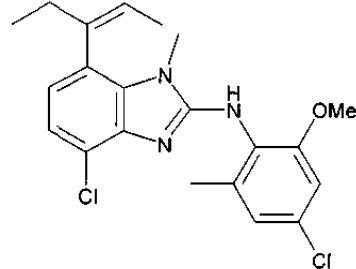
Розчин 3-(4-хлор-2-[(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-1-метил-1H-бензімідазол-7-іл)-2,4-диметилпентан-3-олу (75мг, 0,17ммоль) в трифтороцтовій кислоті (3мл) нагрівали при 70°C протягом 1 години. Після охолодження реакційну суміш концентрували у вакуумі, нейтралізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи 5-95% градієнтною сумішшю ацетонітрил/вода з одержанням вказаної у заголовку сполуки (58мг, 80%). Т.пл. 166-168°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,65 (д, $J=6,6\text{Гц}$, 3H), 1,06 (д, $J=6,6\text{Гц}$, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,82 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,02-3,08 (м, 1H), 3,19 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 6,70 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 6,76 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 6,90 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 7,22 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 431; Одержано: 432 (M+H).

Приклад 109

4-Хлор-N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-[(1-Z)-1-етилпроп-1-ен-1-іл]-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін



Сполуку Прикладу 109 отримували способом, подібним до способу, описаного в Прикладі 108. Т.пл. 166-168°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,96 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 3H), 1,82 (д, $J=6,6\text{Гц}$, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,32-2,57 (м, 2H), 3,58 (с,

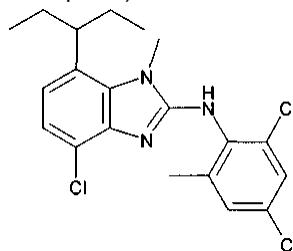
3H), 3,80 (с, 3H), 5,52 (к, $J=6,6\text{Гц}$, 1H), 6,04 (с, 1H), 6,70 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 6,77 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 6,88 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 7,05 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 403; Одержано: 404 (M+H).

Сполуки Прикладів 110-124 отримували способом, подібним до способу, описаного в Прикладі 77.

Приклад 110

4-Хлор-N-(2,4-дихлор-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін



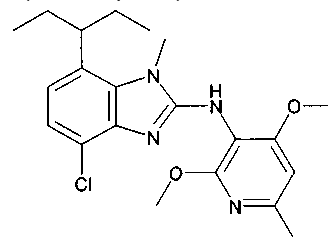
Т.пл. 237-238°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 6,00-6,05 (м, 1H), 6,87 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,16 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,31 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 409; Одержано: 410 (M+H), 412.

Приклад 111

4-Хлор-N-(2,4-диметокси-6-метилпіридин-3-іл)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін

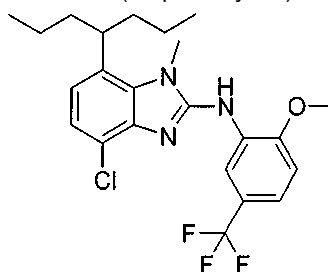


^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,81 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,80 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 3,15 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 6,45 (с, 1H), 6,85 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,11 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,25 (м, 1H).

МС Розраховано: 402; Одержано: 403 (M+H), 405.

Приклад 112

4-Хлор-N-[2-метокси-5-(трифторметил)феніл]-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-амін



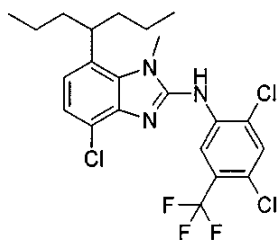
Т.пл. 178-180°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,10-1,30 (м, 4H), 1,55-1,80 (м, 4H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 6,90-7,00 (м, 3H), 7,20-7,30 (м, 2H), 8,24 (с, 1H).

МС Розраховано: 453; Одержано: 454 (M+H).

Приклад 113

4-Хлор-N-[2,4-дихлор-5-(трифторметил)феніл]-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-амін



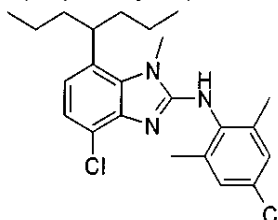
Т.пл. 206-208°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,10-1,30 (м, 4H), 1,55-1,80 (м, 4H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 6,89 (с, 1H), 7,00 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,23 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,56 (с, 1H), 8,25-8,65 (ш, 1H).

МС Розраховано: 493; Одержано: 494 (M+H).

Приклад 114

4-Хлор-N-(4-хлор-2,6-диметилфеніл)-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-амін



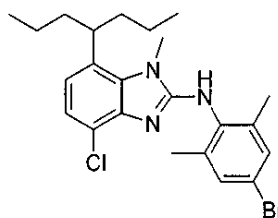
Т.пл. 230-232°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,10-1,30 (м, 4H), 1,55-1,80 (м, 4H), 2,10-2,20 (м, 6H), 3,20-3,90 (м, 4H), 6,00 (с, 1H), 6,85 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,00-7,20 (м, 3H).

МС Розраховано: 417; Одержано: 418 (M+H).

Приклад 115

N-(4-Бром-2,6-диметилфеніл)-4-хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-амін



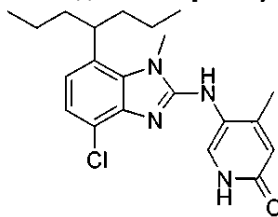
Т.пл. 234-236°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,10-1,30 (м, 4H), 1,55-1,80 (м, 4H), 2,10-2,20 (м, 6H), 3,15-3,80 (м, 4H), 5,90-6,20 (ш, 1H), 6,85 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,00-7,20 (м, 1H), 7,20-7,25 (м, 2H).

МС Розраховано: 463; Одержано: 464 (M+H).

Приклад 116

5-([4-Хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-іл]аміно)-4-метилпіридин-2(1H)-он



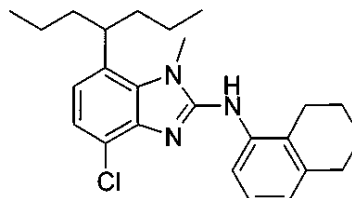
Т.пл. 237-239°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,80-0,95 (м, 6H), 1,00-1,80 (м, 8H), 2,10-2,30 (м, 3H), 3,20-4,85 (м, 4H), 5,55 (с, 1H), 6,30-7,70 (м, 4H), 8,35-8,60 (ш, 1H).

МС Розраховано: 386; Одержано: 387 (M+H).

Приклад 117

4-Хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-N-(5,6,7,8-тетрагідронафтаген-1-іл)-1H-бензімідазол-2-амін



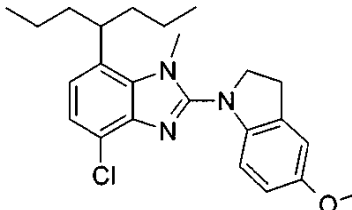
Т.пл. 236-238°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,10-1,30 (м, 4H), 1,60-1,95 (м, 8H), 2,66 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 2,81 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 2H), 3,20-3,40 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 6,11 (с, 1H), 6,69 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 6,81 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 6,96 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,03 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 7,20 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 409; Одержано: 410 (M+H).

Приклад 118

4-Хлор-2-(5-метокси-2,3-дигідро-1H-індол-1-іл)-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол

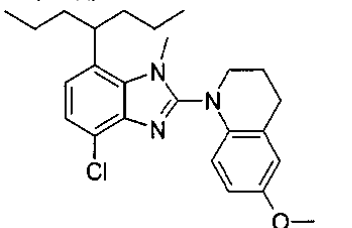


^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,89 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,15-1,30 (м, 4H), 1,60-1,80 (м, 4H), 3,17 (т, $J=8,1\text{Гц}$, 2H), 3,30-3,50 (м, 1H), 3,76 (с, 6H), 4,20 (т, $J=8,1\text{Гц}$, 2H), 6,45-7,30 (м, 5H).

МС Розраховано: 411; Одержано: 412 (M+H).

Приклад 119

1-[4-Хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-іл]-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідрохінолін

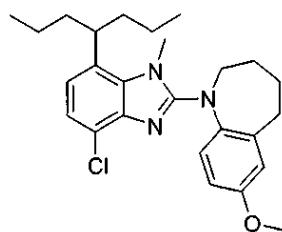


^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,15-1,30 (м, 4H), 1,55-1,75 (м, 4H), 2,05-2,20 (м, 2H), 2,88 (т, $J=6,6\text{Гц}$, 2H), 3,30-3,40 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,88 (т, $J=6,6\text{Гц}$, 2H), 6,34 (д, $J=8,5\text{Гц}$, 1H), 6,57 (дд, $J=8,5$, $3,0\text{Гц}$, 1H), 6,69 (д, $J=3,0\text{Гц}$, 1H), 6,97 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,19 (fl, $J=8,1\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 425; Одержано: 426 (M+H).

Приклад 120

1-[4-Хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-іл]-7-метокси-2,3,4,5-тетрагідро-1H-1-бензазепін

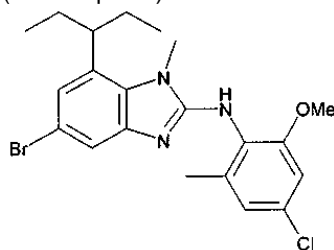


^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,80 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,05-1,20 (м, 4H), 1,50-1,90 (м, 8H), 2,80-3,00 (м, 2H), 3,10-3,25 (м, 1H), 3,19 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,80-4,30 (ш, 2H), 6,95 (м, 2H), 6,79 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 6,87 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,14 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 439; Одержано: 440 (M+H).

Приклад 121

5-Бром-N-(4-хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-2-амін



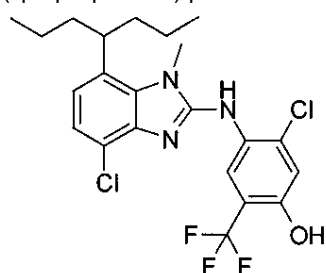
Т.пл. 276-278°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 3H), 1,66-1,84 (м, 4H), 2,01 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 3,13-3,21 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 5,80-6,20 (ш, 1H), 6,80 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 6,89 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,47 (с, 1H).

МС Розраховано: 493; Одержано: 494 (M+H).

Приклад 122

5-Хлор-4-[[4-хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-іл]аміно]-2-(трифторметил)фенол



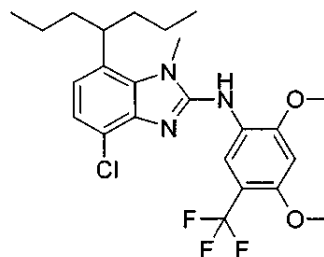
Т.пл. 197-199°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,87 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,15-1,35 (м, 4H), 1,60-1,80 (м, 5H), 3,30-3,40 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 6,97 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,19 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,20-7,30 (м, 2H).

МС Розраховано: 473; Одержано: 474 (M+H).

Приклад 123

4-Хлор-N-[2,4-диметокси-5-(трифторметил)феніл]-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол-2-амін



Т.пл. 196-198°C.

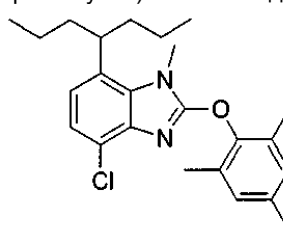
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,15-1,30 (м, 4H), 1,60-1,80 (м, 4H), 3,30-3,40 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 6,57 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,92 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,17 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 8,22 (с, 1H).

МС Розраховано: 483; Одержано: 484 (M+H).

Сполуки Прикладів 124-144 отримували способом, подібним до того, що описаний в Прикладі 97.

Приклад 124

4-Хлор-2-(метизилокси)-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1H-бензімідазол



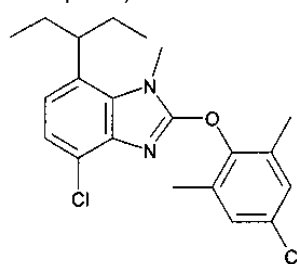
Т.пл. 165-167°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,88 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,20-1,40 (м, 4H), 1,60-1,80 (м, 4H), 2,17 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 6,85-6,95 (м, 3H), 7,10 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 398; Одержано: 399 (M+H).

Приклад 125

4-Хлор-2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол



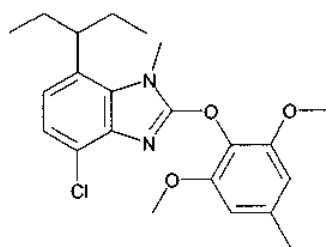
Т.пл. 168-169°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,87 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 2,81 (с, 6H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 6,92 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,10 (с, 2H), 7,13 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 390; Одержано: 391 (M+H), 393.

Приклад 126

4-Хлор-2-(2,6-диметокси-4-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол



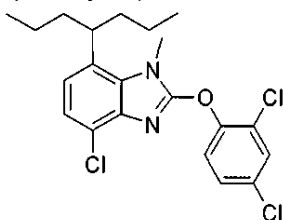
Т.пл. 161-162°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,84 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,77 (с, 6H), 3,95 (с, 3H), 6,47 (с, 2H), 6,89 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,10 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 402; Одержано: 403 (M+H), 405.

Приклад 127

4-Хлор-2-(2,4-дихлорфенокси)-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1Н-бензімідазол



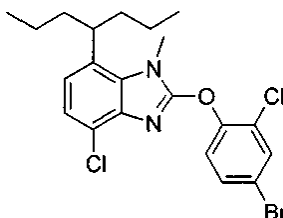
Т.пл. 87-88°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,87 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,10-1,40 (м, 4H), 1,60-1,90 (м, 4H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 6,98 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,17 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,32 (дд, $J=8,8$, 2,4Гц, 1H), 7,47 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,74 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 424; Одержано: 425 (M+H).

Приклад 128

2-(4-Бром-2-хлорфенокси)-4-хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1Н-бензімідазол



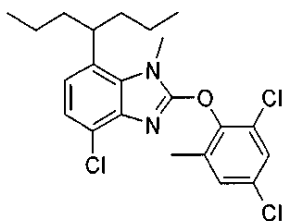
Т.пл. 97-99°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,87 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,10-1,40 (м, 4H), 1,60-1,90 (м, 4H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 6,98 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,18 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,47 (дд, $J=8,8$, 2,4Гц, 1H), 7,63 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,70 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 470; Одержано: 471 (M+H).

Приклад 129

4-Хлор-2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1Н-бензімідазол



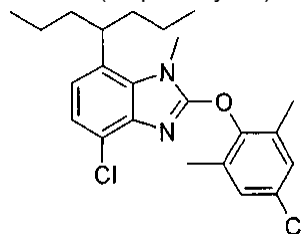
Т.пл. 148-150°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,88 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,10-1,40 (м, 4H), 1,60-1,80 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 6,95 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,14 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,20 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,31 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 438; Одержано: 439 (M+H).

Приклад 130

4-Хлор-2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1Н-бензімідазол



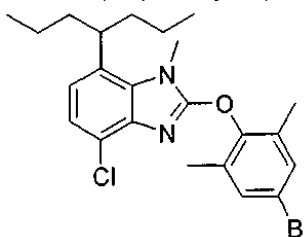
Т.пл. 160-162°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,88 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,15-1,40 (м, 4H), 1,60-1,80 (м, 4H), 2,19 (с, 6H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 6,94 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,10-7,20 (м, 3H).

МС Розраховано: 418; Одержано: 419 (M+H).

Приклад 131

2-(4-Бром-2,6-диметилфенокси)-4-хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1Н-бензімідазол



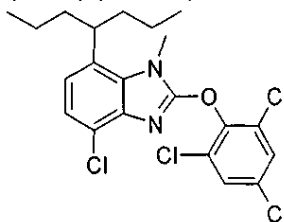
Т.пл. 155-157°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,88 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,20-1,40 (м, 4H), 1,60-1,80 (м, 4H), 2,19 (с, 6H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 6,94 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,13 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,20-7,30 (м, 2H).

МС Розраховано: 464; Одержано: 465 (M+H).

Приклад 132

4-Хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-2-(2,4,6-трихлорфенокси)-1Н-бензімідазол



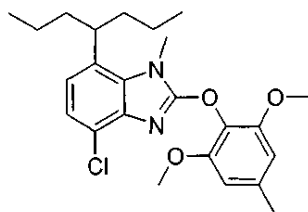
Т.пл. 148-150°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,88 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,20-1,40 (м, 4H), 1,60-1,80 (м, 4H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 6,97 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,15 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,43 (с, 1H).

МС Розраховано: 458; Одержано: 459 (M+H).

Приклад 133

4-Хлор-2-(2,6-диметокси-4-метилфенокси)-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1Н-бензімідазол



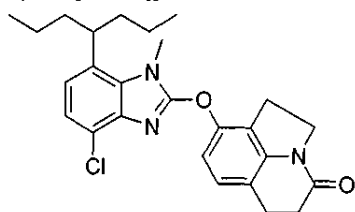
Т.пл. 203-205°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,87 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,15-1,40 (м, 4H), 1,60-1,80 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,77 (с, 6H), 3,95 (с, 3H), 6,47 (с, 2H), 6,90 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,10 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 430; Одержано: 431 (M+H).

Приклад 134

9-([4-Хлор-1-метил-7-(1-пропілбутил)-1Н-бензімідазол-2-іл]окси)-1,2,5,6-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-і]хінолін-4-он



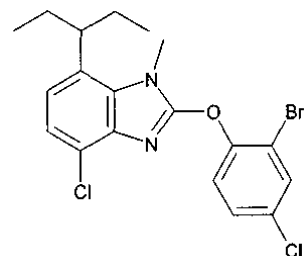
Т.пл. 150-152°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,88 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,15-1,40 (м, 4H), 1,60-1,80 (м, 4H), 2,70 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 2,98 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 2H), 3,17 (т, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 3,30-3,45 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 4,10 (т, $J=8,7\text{Гц}$, 2H), 6,90-7,05 (м, 3H), 7,17 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 451; Одержано: 452 (M+H).

Приклад 135

2-(2-Бром-4-хлорфенокси)-4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол



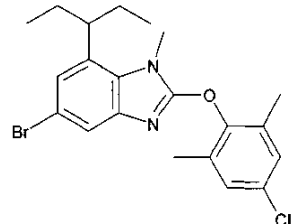
Т.пл. 114-115°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 3,15-3,30 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 6,96 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,18 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,37 (дд, $J=2,4, 8,7\text{Гц}$, 1H), 7,63 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,76 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 440; Одержано: 441 (M+H), 443, 445.

Приклад 136

5-Бром-2-(4-хлор-2,6-диметилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол



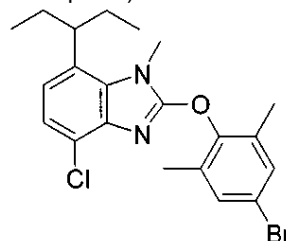
Т.пл. 214-216°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,65-1,83 (м, 4H), 2,18 (с, 6H), 3,18-3,26 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 7,08-7,10 (м, 3H), 7,46 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 433; Одержано: 434 (M+H).

Приклад 137

2-(4-Бром-2,6-диметилфенокси)-4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол



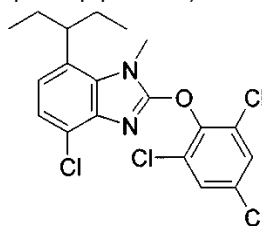
Т.пл. 197-198°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,75-1,82 (м, 4H), 2,18 (с, 6H), 3,19-3,25 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 6,91 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,12 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,24 (с, 2H).

МС Розраховано: 434; Одержано: 435 (M+H).

Приклад 138

4-Хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-2-(2,4,6-трихлорфенокси)-1Н-бензімідазол



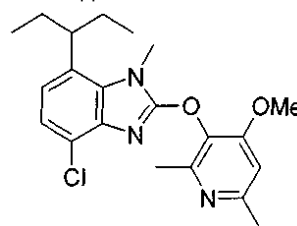
Т.пл. 155-157°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,65-1,77 (м, 4H), 3,18-3,25 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 6,93 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,15 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,42 (с, 2H).

МС Розраховано: 430; Одержано: 431 (M+H).

Приклад 139

4-Хлор-7-(1-етилпропіл)-2-[(4-метокси-2,6-диметилпіридин-3-іл)окси]-1-метил-1Н-бензімідазол



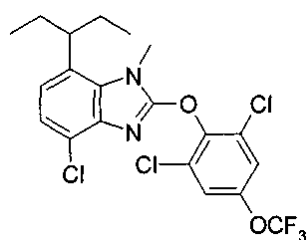
Т.пл. 183-184°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,68-1,82 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 3,20-3,26 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 6,66 (с, 1H), 6,91 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,12 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 387; Одержано: 388 (M+H).

Приклад 140

4-Хлор-2-[2,6-дихлор-4-(трифторметокси)фенокси]-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол



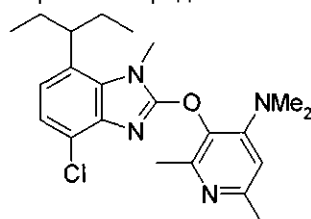
Т.пл. 145-147°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,68-1,82 (м, 4H), 3,20-3,24 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 6,95 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,16 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,32 (с, 2H).

МС Розраховано: 480; Одержано: 481 (M+H).

Приклад 141

3-([4-Хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл]окси)-N,N,2,6-тетраметилпіридин-4-амін



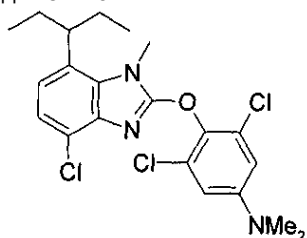
Т.пл. 175-177°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,70-1,82 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,92 (с, 6H), 3,20-3,24 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 6,49 (с, 1H), 6,91 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,12 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 400; Одержано: 401 (M+H).

Приклад 142

3,5-Дихлор-4-([4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл]окси)-N,N-диметиланілін



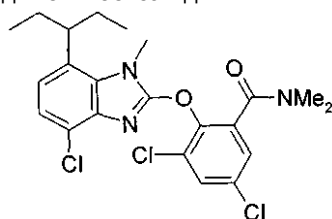
Т.пл. 200-202°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,68-1,81 (м, 4H), 2,97 (с, 6H), 3,20-3,26 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 6,62 (с, 2H), 6,91 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,12 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 439; Одержано: 440 (M+H).

Приклад 143

3,5-Дихлор-2-([4-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-2-іл]окси)-N,N-диметилбензамід



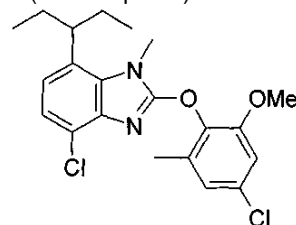
Т.пл. 141-143°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,84 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,67-1,81 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 3,20-3,23 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 6,95 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,14 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,18 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,51 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 467; Одержано: 468 (M+H).

Приклад 144

4-Хлор-2-(4-хлор-2-метокси-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол



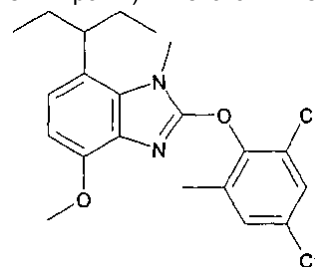
Т.пл. 165-167°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,75-1,82 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 3,20-3,24 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 6,81 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 6,86 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 6,90 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,11 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 406; Одержано: 407 (M+H).

Приклад 145

2-(2,4-Дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-4-метокси-1-метил-1Н-бензімідазол



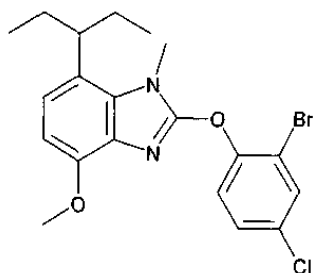
Суміш 2,4-дихлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазолу (200мг, 0,750ммоль), 2,4-дихлор-6-метилфенол (398мг, 2,25ммоль), карбонатом калію (311мг, 2,25ммоль) і 1-метил-2-піролідону (0,5мл) перемішували при 120°C протягом 12 годин у атмосфері азоту. Суміш розбавляли водою, екстрагували етилацетатом і промивали насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з 2-30% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан і кристалізували з метанолу з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів (109мг, 36%). Т.пл. 130-131°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,85 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 6,64 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,92 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,15 (д, $J=1,8\text{Гц}$, 1H), 7,25 (д, $J=1,8\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 406; Одержано: 407 (M+H), 409.

Приклад 146

2-(2-Бром-4-хлорфенокси)-7-(1-етилпропіл)-4-метокси-1-метил-1Н-бензімідазол



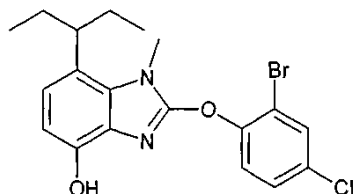
Сполуку Прикладу 146 отримували способом подібним до того, що описаний в Прикладі 145. Т.пл. 106-107°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,50-1,85 (м, 4H), 3,10-3,25 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 6,66 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 6,95 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 7,32 (дд, $J=2,4$, 7,8Гц, 1H), 7,59 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,66 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 436; Одержано: 437 (M+H), 439, 441.

Приклад 147

2-(2-Бром-4-хлорфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-4-ол



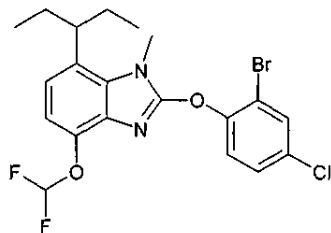
До розчину 2-(2-бром-4-хлорфенокси)-7-(1-етилпропіл)-4-метокси-1-метил-1H-бензімідазолу (80мг, 0,18ммоль) в дихлорметані (2мл) додавали краплями дихлорметановий розчин (1М, 2мл) триброміду бору при 0°C і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, гасили водою й екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок промивали ізопропіловим етером і гексаном (1:1) з одержанням вказаної у заголовку сполуки (67мг, 86%). Т.пл. 175-177°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,66-1,82 (м, 4H), 3,08-3,18 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 6,00-6,40 (ш, 1H), 6,71 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 6,92 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,35 (дд, $J=2,4$, 8,7Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 7,65 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 422; Одержано: 423 (M+H).

Приклад 148

2-(2-Бром-4-хлорфенокси)-4-(дифторметокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол



До водного розчину гідроксиду калію (50% розчин) додавали краплями розчин 2-(2-бром-4-хлорфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-4-олу в дихлорметані (2мл) при 0°C. Після перемішування протягом 20 хвилин до реак-

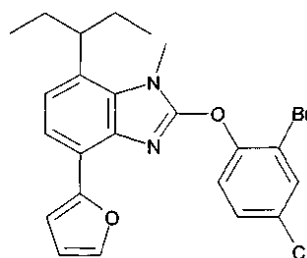
ційної суміші барботували хлордифторметан при 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи 5-95% градієнтною сумішшю ацетонітрил/вода, з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла (24мг, 43%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,64-1,87 (м, 4H), 3,17-3,27 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 6,94-7,00 (м, 2H), 7,09 (т, $J=7,6\text{Гц}$, 1H), 7,38 (дд, $J=2,4$, 8,7Гц, 1H), 7,65 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,68 (д, $J=8,7\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 472; Одержано: 473 (M+H).

Приклад 149

2-(2-Бром-4-хлорфенокси)-7-(1-етилпропіл)-4-(2-фурил)-1-метил-1H-бензімідазол



7-(1-Етилпропіл)-4-(2-фурил)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-он

До суміші 4-бром-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (150мг, 0,505ммоль) і 2-(трибутилстаніл)фурану (361мг, 1,01ммоль) в толуолі (2мл) додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (117мг, 0,101ммоль), і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження розчинник випарювали у вакуумі і залишок розбавляли етилацетатом. Етилацетатний розчин промивали водним насиченим бікарбонатом натрію і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ, елюючи 5-95% градієнтною сумішшю ацетонітрил/вода, з одержанням 81мг (0,285ммоль, 56%) вказаної у заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,83 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,60-1,80 (м, 4H), 3,10-3,25 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 6,52 (дд, $J=2,1$, 3,3Гц, 1H), 6,68 (д, $J=3,3\text{Гц}$, 1H), 6,95 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,25 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,51 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1H), 8,74 (с, 1H).

МС Розраховано: 284; Одержано: 285 (M+H).

2-Хлор-7-(1-етилпропіл)-4-(2-фурил)-1-метил-1H-бензімідазол

Суміш 7-(1-етилпропіл)-4-(2-фурил)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (79мг, 0,278ммоль) в оксихлориді фосфору (0,78мл, 8,33ммоль) перемішували при 120°C протягом 2 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водним насиченим бікарбонатом натрію і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на

силікагелі, елюючи 1-30% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан, з одержанням 44мг (0,145ммоль, 52%) вказаної у заголовку сполуки. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,82 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,65-1,85 (м, 4H), 3,20-3,35 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 6,54 (дд, $J=1,8$, 3,3Гц, 1H), 7,15 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 7,40-7,50 (м, 2H), 7,67 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 302; Одержано: 303 (M+H), 305.

2-(2-Бром-4-хлорфенокси)-7-(1-етилпропіл)-4-(2-фурил)-1-метил-1H-бензімідазол

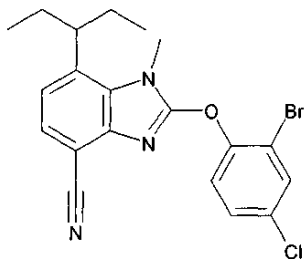
Суміш 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-4-(2-фурил)-1-метил-1H-бензімідазолу (42мг, 0,139ммоль), 2-бром-4-хлорфенолу (87мг, 0,417ммоль) та карбонату калію (58мг, 0,417ммоль) нагрівали при 120°C протягом 18 годин і атмосфері аргону. Суміш розбавляли водою. Водний розчин екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням 1-20% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан, і одержували 45мг (0,0950ммоль, 68%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів. Т.пл. $159-162^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,70-1,85 (м, 4H), 3,20-3,35 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 6,47 (дд, $J=1,5$, 3,3Гц, 1H), 7,09 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,20 (д, $J=3,3\text{Гц}$, 1H), 7,35-7,45 (м, 2H), 7,64 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,85 (д, $J=9,0\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 472; Одержано: 473 (M+H), 475.

Приклад 150

2-(2-Бром-4-хлорфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-4-карбонітрил



7-(1-Етилпропіл)-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-4-карбонітрил

Суміш 4-бром-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (300мг, 1,01ммоль) та ціаніду міді (116мг, 1,30ммоль) в 1-метил-2-піролідоні (3мл) опромінювали мікрохвилями (200 Вт) при 150°C протягом 1 годин. Після охолодження до реакційної суміші розбавляли насиченим розчином бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок промивали 50% сумішшю діізопропіловий етер/н-гексан з одержанням вказаної у заголовку сполуки (209мг, 86%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,81 (т, $J=7,8\text{Гц}$, 6H), 1,57-1,83 (м, 4H), 3,18-3,27 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 6,98 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,27 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 9,51 (с, 1H).

МС Розраховано: 243; Одержано: 244 (M+H).

2-Хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-4-карбонітрил

Суміш 7-(1-етилпропіл)-1-метил-1,3-дигідро-2H-бензімідазол-2-ону (3,80г, 15,6ммоль) та оксихлориду фосфору (50мл) нагрівали при 120°C протягом 6 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали в подрібнений лід і перемішували протягом 30 хвилин, нейтралізували гідрокарбонатом натрію й екстрагували етилацетатом. Органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок промивали діізопропіловим етером з одержанням вказаної у заголовку сполуки (3,76г, 92%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,83 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,65-1,91 (м, 4H), 3,27-3,36 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 7,18 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,58 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 261; Одержано: 262 (M+H).

2-(2-Бром-4-хлорфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-4-карбонітрил

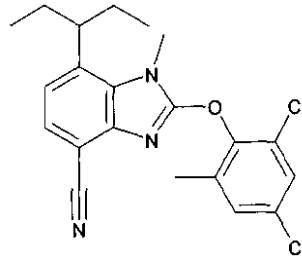
Суміш 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-4-карбонітрилу (250мг, 0,957ммоль), 2-бром-4-хлорфенолу (595мг, 2,87ммоль), карбонату калію (397мг, 2,87ммоль) та 1-метил-2-піролідону (0,5мл) перемішували при 120°C протягом 12 годин у атмосфері азоту. Суміш розбавляли водою, екстрагували етилацетатом і промивали насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з елюванням 2-30% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан і кристалізували з метанолу з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвних кристалів (134мг, 32%). Т.пл. $136-137^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,65-1,90 (м, 4H), 3,25-3,35 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 7,07 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,39 (дд, $J=2,4$, 8,7Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1H), 7,65 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,81 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 431; Одержано: 432 (M+H), 434.

Приклад 151

2-(2,4-Дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-4-карбонітрил



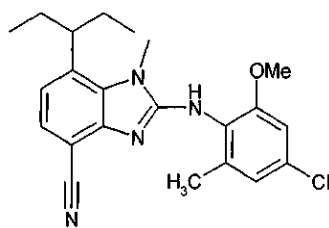
Сполуку Прикладу 151 отримували способом, подібним до того, що описаний в Прикладі 150. Т.пл. $192-192^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 6H), 1,65-1,90 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 3,20-3,35 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 7,04 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,22 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,32 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 7,43 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 401; Одержано: 402 (M+H), 404.

Приклад 152

2-[(4-Хлор-2-метокси-6-метилфеніл)аміно]-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-4-карбонітрил



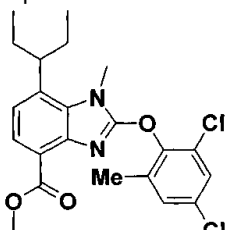
Суміш 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-4-карбонітрилу (1,00г, 3,82ммоль), 4-хлор-2-метокси-6-метиланіліну (1,97г, 11,50ммоль) і 1-метил-2-піролідону (0,5мл) нагрівали при 130°C протягом 48 годин. Після охолодження реакційну суміш розбавляли водним насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку (670мг, 44%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,83 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6Н), 1,64-1,85 (м, 4Н), 2,20 (с, 3Н), 3,17-3,27 (м, 1Н), 3,79 (с, 6Н), 6,13 (с, 1Н), 6,78 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1Н), 6,89 (д, $J=2,1\text{Гц}$, 1Н), 6,94 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1Н), 7,37 (д, $J=8,1\text{Гц}$, 1Н). Т.пл. 223-225°C.

МС Розраховано: 396; Одержано: 397 (M+H).

Приклад 153

Метил 2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-4-карбоксилат



Метил 7-(1-етилпропіл)-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-4-карбоксилат

Суміш 7-(1-етилпропіл)-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-4-карбонітрилу (1,50г, 6,17ммоль), гідроксиду калію (20,0г, 356ммоль), води (30мл) та етанолу (30мл) нагрівали при кип'ятінні протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом, додавали 2N соляну кислоту й екстрагували. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеної карбонової кислоти. До залишку додавали триметилортоацетат (10мл) і толуол (10мл) та нагрівали при 100°C протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 35% етилацетат/н-гексан з одержанням 1,31г (4,74ммоль, 77%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,81 (т, $J=7,44\text{Гц}$, 6Н), 1,57-1,88 (м, 4Н), 3,15-3,31 (м, 1Н), 3,65 (с, 3Н), 3,95 (с, 3Н), 6,96 (д, $J=8,48\text{Гц}$, 1Н), 7,62 (д, $J=8,67\text{Гц}$, 1Н), 9,21 (с, 1Н).

МС: Розраховано: 276; Одержано: 277 (M+H).

Метил 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-4-карбоксилат

Суміш метил 7-(1-етилпропіл)-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-4-карбоксилату (1,30г, 4,70ммоль) і фосфорилхлориду (10мл) нагрівали при 100°C протягом 3 годин. Суміш розбавляли толуолом і концентрували у вакуумі для видалення надлишку реагенту. Залишок розбавляли водним насиченим бікарбонатом натрію і екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 10% етилацетат/н-гексан, з одержанням 1,18г (4,00ммоль, 85%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,82 (т, $J=7,35\text{Гц}$, 6Н), 1,64-1,91 (м, 4Н), 3,27-3,40 (м, 1Н), 4,01 (с, 3Н), 4,05 (с, 3Н), 7,19 (д, $J=8,10\text{Гц}$, 1Н), 7,92 (д, $J=8,29\text{Гц}$, 1Н).

Метил 2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-4-карбоксилат

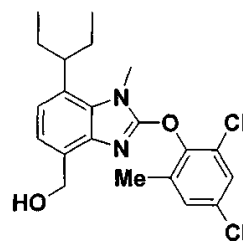
Суміш метил 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-4-карбоксилату (1,15г, 3,90ммоль), 4,6-дихлор-о-крезолу (2,07г, 11,70ммоль), карбонату калію (2,16г, 15,60ммоль) і N,N-диметилформаміду (15мл) нагрівали при 110°C протягом 5 годин. Залишок розбавляли водним насиченим бікарбонатом натрію й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на оксиді алюмінію з 15% етилацетат/н-гексан з одержанням 1,41г (3,24ммоль, 83%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку. Т.пл. 177-178°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,44\text{Гц}$, 6Н), 1,65-1,92 (м, 4Н), 2,36 (с, 3Н), 3,25-3,39 (м, 1Н), 3,84 (с, 3Н), 4,03 (с, 3Н) 7,06 (д, $J=8,29\text{Гц}$, 1Н), 7,21 (д, $J=1,88\text{Гц}$, 1Н), 7,30 (д, $J=2,64\text{Гц}$, 1Н), 7,79 (д, $J=8,29\text{Гц}$, 1Н).

МС: Розраховано: 435; Одержано: 436 (M+H).

Приклад 154

[2-(2,4-Дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-4-іл]метанол



Суміш метил 2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1Н-бензімідазол-4-карбоксилату (1,00г, 2,30ммоль), борогідриду літію (100мг, 4,60ммоль) і тетрагідрофурану (20мл) нагрівали при 55°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водним насиченим бікарбонатом натрію й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з елюванням су-

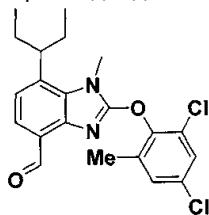
мішню 30% етилацетат/н-гексан, і одержували 920мг (2,26ммоль, 98%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку. Т.пл. 141-143°C

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,87 (т, $J=7,35\text{Гц}$, 6H), 1,66-1,88 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 3,16-3,30 (м, 1H), 3,90 (д, $J=6,31\text{Гц}$, 1H), 3,99 (с, 3H), 4,85 (д, $J=6,22\text{Гц}$, 2H), 6,98 (с, 2H), 7,20 (д, $J=1,70\text{Гц}$, 1H), 7,32 (д, $J=2,45\text{Гц}$, 1H).

МС: Розраховано: 407; Одержано: 408 (M+H).

Приклад 155

2-(2,4-Дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-4-карбальдегід



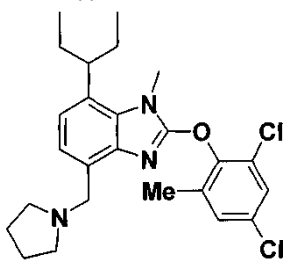
Суміш [2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-4-іл]метанолу (100мг, 0,25ммоль), оксиду марганцю(IV) (428мг, 4,92ммоль) і тетрагідрофурану (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на оксиді алюмінію з 50% сумішшю етилацетат/н-гексан, одержуючи 93мг (0,23ммоль, 93%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку.

Т.пл. 148-149°C

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,87 (т, $J=7,44\text{Гц}$, 6H), 1,70-1,93 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 3,25-3,39 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 7,11 (д, $J=8,29\text{Гц}$, 1H), 7,24 (д, $J=1,88\text{Гц}$, 1H), 7,35 (д, $J=2,45\text{Гц}$, 1H), 7,72 (д, $J=8,10\text{Гц}$, 1H), 10,55 (с, 1H).

Приклад 156

2-(2,4-Дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-4-(піролідин-1-ілметил)-1H-бензімідазол



До суміші 2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-4-карбальдегіду (93мг, 0,23ммоль), піролідину (33мг, 0,46ммоль), оцтової кислоти (0,5мл) та етилацетату (1,5мл) додавали триацетоксиборогідрид натрію (244мг, 1,15ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Залишок розбавляли водним насиченим бікарбонатом натрію й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на оксиді алюмінію з 5% сумішшю етилацетат/н-гексан і отримували 100мг (0,22ммоль, 94%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку.

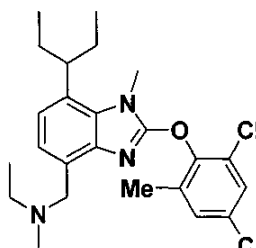
Т.пл. 107-108°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,87 (т, $J=7,35\text{Гц}$, 6H), 1,65-1,86 (м, 8H), 2,30 (с, 3H), 2,47-2,59 (м, 4H), 3,20-3,26 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 6,98 (д, $J=7,91\text{Гц}$, 1H), 7,17 (д, $J=7,91\text{Гц}$, 1H), 7,21 (д, $J=1,88\text{Гц}$, 1H), 7,32 (д, $J=2,45\text{Гц}$, 1H).

МС: Розраховано: 460; Одержано: 461 (M+H).

Приклад 157

N-([2-(2,4-Дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-4-іл]метил)-N-метилетанамін



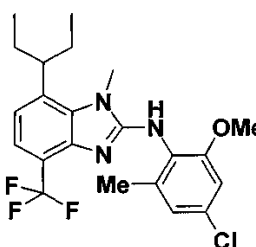
До суміші 2-(2,4-дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-1H-бензімідазол-4-карбальдегіду (120мг, 0,296ммоль), метиламіну (2М розчин в тетрагідрофурані, 1,48мл, 2,96ммоль), оцтової кислоти (0,5мл) та етилацетату (2,0мл) додавали триацетоксиборогідрид натрію (314мг, 1,48ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Залишок розбавляли водним насиченим бікарбонатом натрію й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на оксиді алюмінію з 5% сумішшю етилацетат/н-гексан і отримували 93мг (0,21ммоль, 70%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,87 (т, $J=7,35\text{Гц}$, 6H), 1,04 (т, $J=7,16\text{Гц}$, 3H), 1,65-1,87 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,42 (к, $J=7,16\text{Гц}$, 2H), 3,16-3,31 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 6,98 (д, $J=7,91\text{Гц}$, 1H), 7,14 (д, $J=7,91\text{Гц}$, 1H), 7,18-7,23 (м, 1H), 7,31 (д, $J=1,88\text{Гц}$, 1H).

МС: Розраховано: 448; Одержано: 449 (M+H).

Приклад 158

N-(4-Хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-4-(трифторметил)-1H-бензімідазол-2-амін



Метил 2-нітро-4-(трифторметил)бензоат

Суміш 2-нітро-4-трифторметилбензойної кислоти (23,5г, 0,10ммоль), триметилортоацетату (60,1г, 0,50ммоль) і толуолу (60мл) нагрівали при 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Додавали толуол і концентрували знову для видалення надлишку реагенту. Залишок очищали колонковою хроматографією на

силікагелі з 1-10% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан і одержували 24,9г (0,50моль 100%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,97 (с, 3H), 7,87-7,90 (м, 1H), 7,95-7,97 (м, 1H), 8,22 (с, 1H).

Метил 2-аміно-4-(трифторметил)бензоат

Суміш метил 2-нітро-4-(трифторметил)бензоату (2,49г 0,01моль), гідросульфату натрію (8,71г, 0,05моль), етанолу (20мл) і води (20мл) нагрівали при 50°C протягом 3 годин. Додавали воду та екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з 5% сумішшю етилацетат/н-гексан і одержували 1,46г (6,67ммоль 67%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 3,90 (с, 3H), 5,50-6,20 (шс, 2H), 6,85 (д, J=8,48Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,48Гц, 1H).

МС Розраховано: 219; Одержано: 220 (M+H).

Метил 2-(ацетиламіно)-4-

(трифторметил)бензоат

Суміш метил 2-аміно-4-(трифторметил)бензоату (8,00г, 0,036моль), оцтового ангідриду (11,18г, 0,109моль), піридину (8,62г, 0,109моль) і хлороформу (20мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали 1N соляною кислотою і водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з сумішшю 50% етилацетат/н-гексан і отримували 8,10г (0,031моль 86%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку. Т.пл. 86-87°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,26 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 7,32 (дд, J=1,41, 8,38Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,29Гц, 1H), 9,08 (с, 1H), 11,11 (с, 1H).

МС Розраховано: 261; Одержано: 262 (M+H).

Метил 2-(ацетиламіно)-3-нітро-4-

(трифторметил)бензоат

До охолодженої льодом азотної кислоти (димлячої) (20мл) додавали порціями метил 2-(ацетиламіно)-4-(трифторметил) бензоат (7,30г, 0,028моль) і перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали у льодяну воду й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водним насиченим бікарбонатом натрію і водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з сумішшю 30% етилацетат/н-гексан і отримували 3,20г (0,010моль, 38%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 5,21 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 7,68 (д, J=8,29Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,29Гц, 1H), 9,10 (с, 1H).

Метил 2-аміно-3-нітро-4-(трифторметил)бензоат

Суміш метил 2-(ацетиламіно)-3-нітро-4-(трифторметил)бензоату (1,00г, 3,27ммоль) та 10% соляної кислоти в метанольному розчині

(10мл) нагрівали при 55°C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водним насиченим бікарбонатом натрію й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з 30% сумішшю етилацетат/н-гексан і одержували 780мг (0,030моль 90%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,95 (с, 3H), 6,90-7,15 (шс, 2H), 6,99 (д, J=8,29Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,29Гц, 1H).

Метил 2,3-діаміно-4-(трифторметил)бензоат

При перемішуванні до розчину метил 2-аміно-3-нітро-4-(трифторметил)бензоату (5,80г, 0,022моль), форміату амонію (30,0г, 0,476моль) в етанолі (300мл) додавали 10% паладій-на-вугіллі (500мг) при кімнатній температурі і перемішували протягом 2 годин. Нерозчинні речовини відфільтровували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з 20% сумішшю етилацетат/н-гексан і отримували 5,10г (0,022моль, 99%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,87 (шс, 2H), 3,90 (с, 3H), 5,68 (шс, 2H), 6,88 (д, J=8,67Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,67Гц, 1H).

МС Розраховано: 234; Одержано: 235 (M+H).

Метил 2-оксо-7-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-4-карбоксилат

При перемішуванні до розчину метил 2,3-діаміно-4-(трифторметил)бензоату (5,10г, 0,022моль) та діізопропілетиламіну (6,26г, 0,048моль) в толуолі (50мл) краплями додавали розчин трифосгену (2,58г, 0,0087моль) в толуолі (20мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли 1N соляною кислотою та екстрагували етилацетатом і тетрагідрофураном. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Додавали до залишку розчин 50% суміші діізопропіловий етер/н-гексан і білий осад фільтрували, промивали тим же розчинником з одержанням 5,00г (0,019моль 87%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку.

Т.пл. 281-283°C

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3,92 (с, 3H) 7,32 (д, J=8,48Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,48Гц, 1H), 11,23 (с, 1H), 11,63 (с, 1H).

МС Розраховано: 260; Одержано: 261 (M+H)

Метил 3-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-4-карбоксилат

При перемішуванні до суміші метил 2-оксо-7-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-4-карбоксилату (2,34г, 9,00ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (4,32г, 20,0ммоль) та N,N-диметилформаміду (240мл) додавали порціями 60% гідрид натрію (800мг, 20,0ммоль) і перемішували при 50°C протягом 2 годин. Реакційну суміш виливали в 1N соляну кислоту й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водним насиче-

ним бікарбонатом натрію і водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Додавали до залишку розчин 50% суміші діізопропілового етер/н-гексан і білий осад (вихідні речовини) відфільтровували. Фільтрати концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного 1-77рет-бутил 4-метил 2-оксо-7-(трифторметил)-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1,4-дикарбоксилату у вигляді безбарвного масла.

При перемішуванні до суміші одержаного неочищеного дикарбоксилату, метилйодиду (2,82г, 20,0ммоль) та N,N-диметилформаміду (10мл) додавали порціями 60% гідрид натрію (800мг, 20,0ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливали 1N соляну кислоту й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водним насиченим бікарбонатом натрію і водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного 1-трет-бутил 4-метил 3-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-1,4-дикарбоксилату у вигляді безбарвного масла.

Суміш одержаного неочищеного 1,4-дикарбоксилату і трифтороцтової кислоти (5мл) перемішували при 50°C протягом 10 хвилин і концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водним насиченим бікарбонатом натрію й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з 20% сумішшю етилацетат/н-гексан і отримували 1,13г (4,12ммоль 46%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,57 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 7,29 (д, J=8,48Гц, 1H), 7,54 (дд, J=0,75, 8,48Гц, 1H), 9,36 (шс, 1H).

МС Розраховано: 274; Одержано: 275 (M+H).

7-(1-Етилпроп-1-ен-1-іл)-1-метил-4-(трифторметил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

До охолодженого льодом розчину метил 3-метил-2-оксо-7-(трифторметил)-2,3-дигідро-1Н-бензімідазол-4-карбоксилату (2,80г, 10,2ммоль) в тетрагідрофурані (30мл) краплями додавали розчин 3М етилмагнійброміду в діетиловому етері (13,6мл, 40,8ммоль) і перемішували при 45°C протягом 16 годин. Обережно додавали метанол і воду для розкладання надлишку реагента. Додавали 2N соляну кислоту й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водним насиченим бікарбонатом натрію і водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. До залишку додавали етанол (40мл) і концентровану соляну кислоту (10мл), і отриману суміш нагрівали при 80°C протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. До залишку додавали водний насичений бікарбонат натрію й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі з 20% сумішшю етилацетат/н-гексан і отримували 609мг (2,14ммоль, 21%, цис/транс=3/1) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,97 (т, J=7,50Гц, 3H×0,75), 1,06 (т, J=7,44Гц, 3H×0,25), 1,39-1,45 (м, 3H×0,25), 1,83 (д, J=6,78Гц, 3H×0,75), 2,19-2,68 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 5,49 (к, J=6,78Гц, 1H×0,75), 5,74 (к, J=6,78Гц, 1H×0,25), 6,80 (д, J=8,10Гц, 1H×0,25), 6,86 (д, J=8,10Гц, 1H×0,75), 7,19 (д, J=8,29Гц, 1H×0,75), 7,24 (д, J=8,28Гц, 1H×0,25), 9,07 (с, 1H).

МС Розраховано: 284; Одержано: 285 (M+H).

7-(1-Етилпроп-1-іл)-1-метил-4-(трифторметил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

Суміш 7-(1-етилпроп-1-ен-1-іл)-1-метил-4-(трифторметил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (486мг, 1,71ммоль), 10% паладію-на-вугіллі (200мг) та оцтової кислоти (5мл) гідрували при тиску 5атм. водню при 50°C протягом 2 годин. Катализатор відфільтровували і фільтрати концентрували у вакуумі. До залишку додавали водний насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали перекристалізацією з суміші діізопропілового етер/н-гексан з одержанням 350мг (1,22ммоль, 72%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку. Т.пл. 205-206°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,82 (т, J=7,44Гц, 6H), 1,58-1,88 (м, 4H), 3,14-3,36 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 7,02 (д, J=8,48Гц, 1H), 7,21-7,27 (м, 1H), 8,92 (шс, 1H).

МС Розраховано: 286; Одержано: 287 (M+H).

2-Хлор-7-(1-етилпроп-1-іл)-1-метил-4-(трифторметил)-1Н-бензімідазол

Суміш 7-(1-етилпроп-1-іл)-1-метил-4-(трифторметил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-ону (310мг, 1,08ммоль) та фосфорилхлориду (5мл) нагрівали при 110°C протягом 1 години і концентрували у вакуумі. Додавали толуол і концентрували знову для видалення надлишку реагента. Додавали до залишку водний насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з 20% сумішшю етилацетат/н-гексан з одержанням 300мг (0,99ммоль, 91%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,83 (т, J=7,50Гц, 6H), 1,65-1,91 (м, 4H), 3,24-3,40 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 7,19 (д, J=7,91Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,10Гц, 1H).

МС Розраховано: 304; Одержано: 305 (M+H).

N-(4-Хлор-2-метокси-6-метилфеніл)-7-(1-етилпроп-1-іл)-1-метил-4-(трифторметил)-1Н-бензімідазол-2-амін

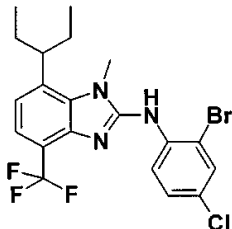
Суміш 2-хлор-7-(1-етилпроп-1-іл)-1-метил-4-(трифторметил)-1Н-бензімідазолу (290мг, 0,95ммоль), 4-хлор-2-метокси-6-метиланіліну (491мг, 2,86ммоль) та N-метил-2-піролідинону (3 краплі) нагрівали при 110°C протягом 72 годин. Додавали до залишку водний насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали хроматографією на силікагелі 10% сумішшю етилацетат/н-гексан і перекристалізовували з суміші діізопропілового етер/н-гексан з одержанням 140мг (0,32ммоль, 34%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку. Т.пл. 187-188°C

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,83 (т, $J=7,35\text{Гц}$, 6H), 1,63-1,89 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 6,18 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,88 (д, $J=2,07\text{Гц}$, 1H), 6,97 (д, $J=8,29\text{Гц}$, 1H), 7,36 (д, $J=8,29\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 440; Одержано: 441 (M+H).

Приклад 159

N-(2-Бром-4-хлорфеніл)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-4-(трифторметил)-1H-бензімідазол-2-амін



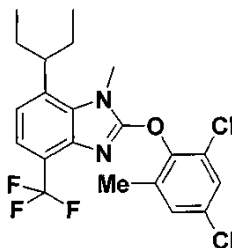
Сполуку Прикладу 159 отримували способом, подібним до способу, описаного в Прикладі 158. Т.пл. 151-152°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,84 (т, $J=7,44\text{Гц}$, 6H), 1,65-1,91 (м, 4H), 3,19-3,34 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 6,93 (с, 1H), 7,07 (д, $J=8,10\text{Гц}$, 1H), 7,34 (дд, $J=2,45$, 8,85Гц, 1H), 7,45 (д, $J=7,35\text{Гц}$, 1H), 7,56 (д, $J=2,45\text{Гц}$, 1H), 8,29 (д, $J=8,67\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 474; Одержано: 475 (M+H).

Приклад 160

2-(2,4-Дихлор-6-метилфенокси)-7-(1-етил пропіл)-1-метил-4-(трифторметил)-1H-бензімідазол



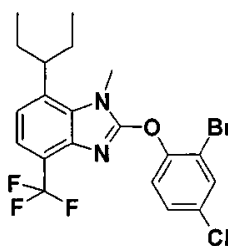
Суміш 2-хлор-7-(1-етилпропіл)-1-метил-4-(трифторметил)-1H-бензімідазолу (304мг, 1,00ммоль), 4,6-дихлор-о-крезолу (531мг, 3,00ммоль), карбонату калію (553мг, 4,0ммоль) та N,N-диметилформаміду (5мл) нагрівали при 110°C протягом 48 годин. Додавали до залишку водний насичений розчин бікарбонату натрію й екстрагували етилацетатом. Екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з сумішшю 10% етилацетат/н-гексан і перекристалізацією з діізопропілового етеру/н-гексану з одержанням 290мг (0,65ммоль, 65%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку. Т.пл. 149-151°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,87 (т, $J=7,35\text{Гц}$, 6H), 1,66-1,91 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 3,24-3,37 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 7,05 (д, $J=8,10\text{Гц}$, 1H), 7,21 (д, $J=1,88\text{Гц}$, 1H), 7,31 (д, $J=2,45\text{Гц}$, 1H), 7,39 (д, $J=8,10\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 445; Одержано: 446 (M+H).

Приклад 161

2-(2-Бром-4-хлорфенокси)-7-(1-етилпропіл)-1-метил-4-(трифторметил)-1H-бензімідазол



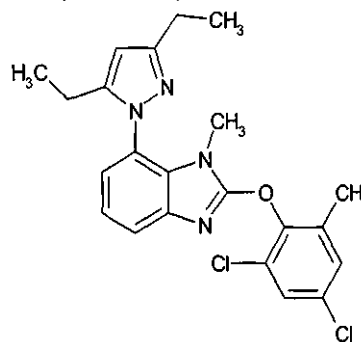
Сполуку Прикладу 161 отримували способом, подібним до способу, описаного в Прикладі 160. Т.пл. 119-120°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (т, $J=7,44\text{Гц}$, 6H), 1,65-1,91 (м, 4H), 3,24-3,37 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 7,10 (д, $J=8,10\text{Гц}$, 1H), 7,39 (дд, $J=2,45$, 8,85Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,29\text{Гц}$, 1H), 7,64 (д, $J=2,45\text{Гц}$, 1H), 7,95 (д, $J=9,04\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 475; Одержано: 476 (M+H).

Приклад 162

2-(2,4-Дихлор-6-метилфенокси)-7-(3,5-діетил-1H-піразол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазол



Суспензію 2-хлор-7-(3,5-діетил-1H-піразол-1-іл)-1-метил-1H-бензімідазолу (92мг, 0,318ммоль), 2,4-дихлор-6-метилфенолу (114мг, 0,643ммоль), карбонату калію (89мг, 0,643ммоль) в N,N-диметилформаміді (1,5мл) перемішували при 90°C протягом 5,5 днів (2,4-дихлор-6-метилфенол та карбонат калію додавали трьома однаковими порціями, кожну через 5,5 днів). Після охолодження реакційну суміш розбавляли водою й екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою та насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи 10-25% градієнтною сумішшю етилацетат/н-гексан, з одержанням 107мг (0,249ммоль, 78,3%) вказаної у заголовку сполуки у вигляді масла. Масло кристалізували з гексану з одержанням 70мг (51%) у вигляді блідо-жовтих кристалів.

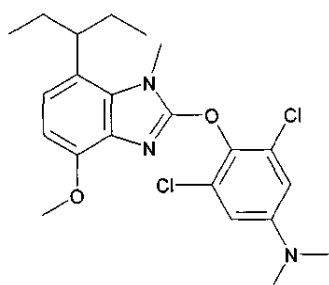
Т.пл.: 115-119°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,19 (3H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 1,32 (3H, т, $J=7,5\text{Гц}$), 2,26 (3H, с), 2,50 (2H, к, $J=7,5\text{Гц}$), 2,72 (2H, к, $J=7,5\text{Гц}$), 3,23 (3H, с), 6,10 (1H, с), 7,09-7,19 (3H, м), 7,31 (1H, д, $J=2,4\text{Гц}$), 7,57 (1H, д, $J=6,9\text{Гц}$).

МС Розраховано: 428; Одержано: 429 (M+H), 431.

Приклад 163

3,5-Дихлор-4-[[7-(1-етилпропіл)-4-метокси-1-метил-1H-бензімідазол-2-іл]окси]-N,N-диметиланілін



Сполуку Прикладу 163 отримували способом, подібним до способу, описаного в Прикладі 145. Т.пл. 176-177°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,86 (т, $J=7,5\text{Гц}$, 6H), 1,65-1,85 (м, 4H), 2,94 (с, 6H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 6,63 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,63 (с, 2H), 6,91 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H).

МС Розраховано: 435; Одержано: 436 (M+H), 438.

Дослід 1

Вимірювання швидкості інгібування кортикотропін-вивільняючого фактора (CRF) Досліди по зв'язуванню рецепторів здійснювали з використанням людського CRF рецептора, що експресує фракцію CHO клітинних мембран, та овечого CRF, [^{125}I]-tyr 0 (^{125}I -CRF). Інкубували 1000нМ досліджуваної сполуки з 1мкг людського CRF рецептора, що експресує фракцію CHO клітинних мембран, та 50пМ ^{125}I -CRF в зв'язувальному дослідному буфері (50мМ Tris-HCl, 5мМ EDTA, 10мМ MgCl $_2$, 0,05% CHAPS, 0,1% BSA, 0,5мМ PMSF, 0,1мкг/мл пепстатину, 20мкг/мл леупептину, pH7,5). Крім того, для вимірювання неспецифічного зв'язування (NSB), 0,1мкМ неміченого людського Урокортину інкубували з 1мкг людського CRF рецептора, що експресує фракцію CHO клітинних мембран, і 50пМ ^{125}I -CRF в зв'язувальному дослідному буфері. Після того, як реакція відбувалася при кімнатній температурі протягом 1,5 години, мембрану уловлювали на скляному фільтрі (UniFilter пластина GF-C/Perkin Elmer) вакуум-фільтрацією з використанням колектора клітин (Perkin Elmer), і промивали охолодженим льодом 50мМ Tris-HCl (pH7,5). Після висушування скляного фільтра додавали рідку сцинтиляційну суміш (Microscinti 0, Perkin Elmer), і вимірювали радіоактивність ^{125}I -CRF, що залишився на скляному фільтрі, з використанням Topcount (Perkin Elmer).

Розраховували $(\text{TB-SB})/(\text{TB-NSB})\times 100$ (SB: радіоактивність після додавання сполуки, TB: максимальна зв'язувальна радіоактивність, NSB: неспецифічна зв'язувальна радіоактивність) для одержання швидкості інгібування зв'язування в присутності 1,000нМ кожної досліджуваної речовини. Значення IC_{50} розраховували з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism.

Швидкості інгібування зв'язування відповідних сполук, виміряних вищезазначеним способом, наведені в Таблиці 8.

Таблиця 8

Приклад №	Швидкості інгібування зв'язування (%) 1000нМ
1	>80
9	>80
64	>80
69	>80
77	>80
84	>80
90	>80
97	>80
101	>80
103	>80

Значення IC_{50} відповідних сполук, виміряні вищезазначеним способом, представлені як А і В в Таблиці 9. [А: менше, ніж 10нМ; В: 10-50нМ]

Таблиця 9

Приклад №	IC_{50} (нМ)
15	В
66	В
77	В
97	А
101	А
145	А

Промислова придатність

Сполука (I) або (I') представленого винаходу має чудову CRF антагоністичну активність і, таким чином, є придатною як лікарський засіб для лікування або профілактики афективних розладів, депресії, неспокою, тощо.