



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **177533**

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 235/06, 403/04, 405/04

Styret for det industrielle rettsvern

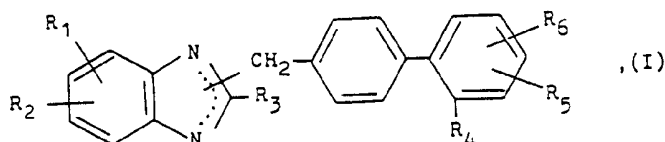
(21) Søknadsnr	901571	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	06.04.90	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	06.04.90	(30) Prioritet	08.04.89, DE, 3911603
(41) Alm. tilgj.	09.10.90		25.08.89, DE, 3928177
(44) Utlegningsdato	26.06.95		

(71) Patentsøker Dr. Karl Thomae GmbH, Birkendorfer Strasse 65, D-88400 Biberach, DE
(72) Oppfinner Berthold Narr, Biberach, DE
Andreas Bomhard, Düsseldorf, DE
Norbert Huel, Biberach, DE
Jacques van Meel, Mittelbiberach, DE
Wolfgang Wienen, Apfingen, DE
Michael Entzeroth, Warthausen, DE
(74) Fullmektig Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzimidazoler

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Nye, terapeutisk aktive benzimidazoler med formel:



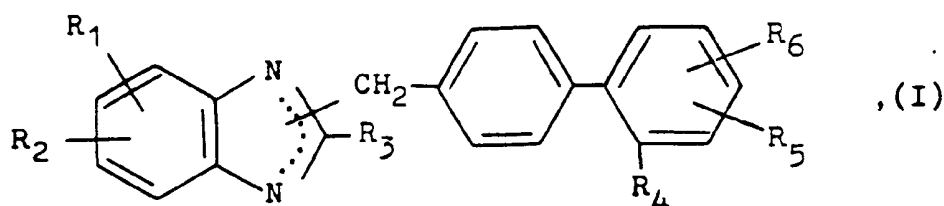
hvor

R¹ til R⁶ er som definert i krav 1, deres 1-, 3-isomer-blandinger og deres addisjonssalter som oppviser verdifulle egenskaper.

De nye forbindelsene utgjør spesielt angiotensin-II-antagonister.

Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av 1- og 3-isomerer av benzimidazoler med formel



og dersom R_1 og R_2 ikke hver samtidig utgjør hydrogenatomer eller i 4- og 7-stilling eller i 5- og 6-stilling ikke hver oppviser de samme betydninger, deres 1-, 3-isomerblandinger samt deres addisjonssalter, spesielt ved farmasøytisk anvendelse, deres fysiologisk akseptable addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer eller baser.

I den ovenfor angitte formel I betyr R_1 et hydrogen-, fluor-, klor- eller bromatom,

en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som kan være substituert med en hydroksy-, alkoksy-, amino-, alkylamino-, dialkylamino- eller acylaminogruppe,

en alkoksygruppe med 1 til 4 karbonatomer som i 2-, 3- eller 4-stilling kan være substituert med en hydroksy-, alkoksy-, amino-, alkylamino-, dialkylamino- eller imidazolylgruppe,

en hydroksy-, fenylalkoksy-, acyloksy-, trifluormetylsulfonyloksy-, alkylaminokarbonyloksy-, dialkylaminokarbonyloksy-, cykloalkylaminokarbonyloksy-, cykloalkylalkylaminokarbonyloksy-, arylaminokarbonyloksy-, aralkylaminokarbonyloksy-, alkoksykarbonyloksy-, cykloalkoksykarbonyloksy-, cykloalkylalkoksykarbonyloksy-, aryloksykarbonyloksy-, aralkoksykarbonyloksy-, trifluormetyl-,

cyano-, nitro-, alkylmerkapt-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, aminosulfonyl-, alkylaminosulfonyl-, dialkylaminosulfonyl-, arylaminosulfonyl-, acylaminosulfonyl- eller acylgruppe,

en aminogruppe, som kan være monosubstituert med en imidazolylalkyl-, dialkylaminoalkanoyl-, acyl-, cykloalkoksykarbonyl-, cykloalkylalkoksykarbonyl-, aryloksykarbonyl-, aralkoksykarbonyl- eller trifluoracetylgruppe, med en bi- eller tricyklisk alkylgruppe med 7 til 11 karbonatomer, med en alkylsulfonylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer eller med en tiazolidin-3-yl-karbonylgruppe som er substituert med en alkoksykarbonylgruppe,

en alkylaminogruppe med 1 til 6 karbonatomer som på nitrogenatomet kan være substituert med en alkyl-, alkylsulfonyl- eller acylgruppe, hvor acylgruppen, dersom den utgjør en alkanoylgruppe, dessuten kan være substituert med en alkoksygruppe, og alkylsubstituenten fra posisjon 2 kan være substituert med en hydroksy-, alkoksy- eller arylaminogruppe,

en aminogruppe som er mono- eller disubstituert med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, fenylalkyl- eller fenylgruppe, hvor substituentene kan være like eller forskjellige,

en N-alkyl-cykloalkylamino-, N-alkyl-cykloalkylalkylamino-, N-alkylfenylalkylamino- eller N-alkylfenylaminogruppe,

en pyrrolidino-, piperidino- eller heksametyleniminogruppe som eventuelt er substituert med en alkyl-, cykloalkyl- eller fenylgruppe,

en N-alkoksykarbonylalkylamino-, N-cykloalkoksykarbonylalkylamino-, N-cykloalkylalkoksykarbonylalkylamino-, N-aryloksykarbonylalkylamino eller N-aralkoksykarbonylalkylaminogruppe,

hvor hver alkylgruppe kan inneholde 1 til 6 karbonatomer, en alkoksykarbonylamino-, cykloalkoksykarbonylamino-, cykloalkyl-alkoksykarbonylamino-, aryloksykarbonylamino-, aralkoksykarbonylamino-, acylamino- eller alkylsulfonylaminogruppe som på nitrogenatomet er substituert med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller aralkylgruppe,

en karbonylgruppe som er substituert med en alkylgruppe, som i 2- eller 3-stilling er substituert med en hydroksy-, alkanoyl-, oksy- eller alkylaminogruppe, en karbonylgruppe som er substituert med en hydroksykarbonylalkyl-, hydroksy-, alkoksy-, amino-, cykloalkylamino-, cykloalkylalkylamino-, arylamino- eller aralkylaminogruppe, en karbonylgruppe som er substituert med en alkylaminogruppe som i 2- eller 3-stilling er substituert med en arylaminogruppe, eller med en eventuelt i alkyl delen med en karboksygruppe substituert alkylamino-gruppe med 1 til 5 karbonatomer, som hver på nitrogenatomet ytterligere kan være substituert med en alkylgruppe,

en aminoacetylaminogruppe som eventuelt er substituert med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 5 karbonatomer,

en aminokarbonylamino- eller aminotiokarbonylamino-gruppe som kan være mono-, di- eller trisubstituert med en alkylgruppe med 1 til 20 karbonatomer, med en alkenyl- eller alkynylgruppe som hver har 3 til 5 karbonatomer, med en bi- eller tricyklisk alkylgruppe med 7 til 11 karbonatomer eller med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, aralkyl- eller arylgruppe idet substituentene kan være like eller forskjellige, og hvor en metylengruppe i en cykloalkylrest med 5 til 7 karbonatomer kan være erstattet med et oksygenatom, og en alkylgruppe i 4-, 5- eller 6-stilling kan være substituert med en hydroksy-, alkanoyl- eller trifluoracetylgruppe,

en cykloalkyleniminokarbonylamino-gruppe med 4 til 6 karbonatomer i cykloalkyleniminodelen eller en morfolinokarbonylamino-gruppe, som begge kan være substituert

en 5,7-dioksa-1H,3H-imidazol[1,5-c]tiazolylgruppe,

R₂ har de betydninger som ovenfor er angitt for R₁ eller står for en 2-imidazolidon-1-yl- eller 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-gruppe, som i 3-stillingen eventuelt er substituert med en alkyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller aralkylgruppe, eller en tetrazolylgruppe, eller

R_1 og R_2 sammen med 2 karbonatomer i den nabostilte fenyling utgjør en fenyl- eller 1-alkyl-3,3-dialkyl-2,3-dihydro-pyrrol-2-on-gruppe,

R_3 betyr et hydrogen-, fluor-, klor- eller bromatom,

en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, hvori en metylengruppe kan være erstattet med et oksygen- eller svovelatom, eller med en sulfinyl-, sulfonyl- eller alkylaminogruppe, og en metylgruppe kan være substituert med en hydroksy-, alkoksy-, amino-, alkylamino- eller dialkylaminogruppe, hvor imidlertid metylengruppen som er nabostilt til benzimidazolringen ikke være erstattet med en sulfinyl- eller sulfonylgruppe, og ved samtidig erstatning av en metylengruppe og substitusjon av en metylgruppe, disse må være adskilt fra hverandre gjennom minst 2 karbonatomer,

en alkenyl- eller alkynylgruppe som hver har 3 til 5 karbonatomer,

en fenylalkylgruppe,

en cykloalkyl- eller cykloalkylalkylgruppe, hvor hver cykloalkyldel kan inneholde 5 til 7 karbonatomer,

en eventuelt substituert arylgruppe, en hydroksy- eller en imidazolylalkylaminogruppe,

en alkylaminogruppe med 1 til 4 karbonatomer,

en aminokarbonylgruppe som kan være substituert med en alkyl- eller cykloalkylgruppe med 5 til 7 karbonatomer,

en eventuelt med én eller to alkylgrupper substituert pyridyl-, furanyl-, tiazolyl- eller imidazolygruppe,

R₄ er en amino-, ftalimino-, aminometyl-, cyano-, tert-butoksykarbonyl- eller 1-(trifenylmetyl)tetrazolylgruppe, en gruppe som inneholder en Brønsted-syre, eller en rest som in vivo kan overføres til en Brønsted-syreholdig gruppe,

R₅ er et hydrogenatom,

R₆ er et hydrogenatom eller

R₅ og R₆ sammen med de to orto-stilte karbonatomer utgjør en fenylgruppe.

Med det ovennevnte begrep "en gruppe som inneholder en Brønsted-syre" skal det her spesielt forstås en karboksy-, aminoacetyl-amino-, trifluormetylkarbonylamino-, trifluormetylkarbonylaminometyl-, trifluormetylsulfonylamino-, trifluormetylsulfonylaminometyl- eller 1H-tetrazolylgruppe, en alkylkarbonylamino-, alkylkarbonylaminometyl-, arylkarbonylamino-, arylkarbonylaminometyl-, aralkylkarbonylamino-, aralkylkarbonylaminometyl-, alkylsulfonylamino-, alkylsulfonylaminometyl-, arylsulfonylamino-, arylsulfonylaminometyl-, aralkylsulfonylamino-, aralkylsulfonylaminokarbonyl- eller benzylsulfonylaminokarbonylgruppe, en alkylsulfonylaminokarbonyl- eller perfluoralkylsulfonylaminokarbonylgruppe som hver kan ha 1 til 6 karbonatomer i alkyl delen.

Med "en rest som in vivo kan overføres til en Brønsted-syreholdig gruppe" skal det her spesielt forstås med unntak av en tert-butoksykarbonylgruppe, en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer, så som en metoksykarbonyl-, etoksykarbonyl-, n-propoksykarbonyl-, isopropoksykarbonyl-, n-butoksykarbonyl-, isobutoksykarbonyl-, n-pentoksykarbonyl- eller n-heksoksykarbonylgruppe, en aralkoksykarbonylgruppe, så som benzyloksykarbonyl-, 1-fenyletoksykarbonyl-, 2-fenyletoksykarbonyl- eller 3-fenylpropoksykarbonylgruppe, eller en pivaloyloksymetoksykarbonyl-, ftalidylmetoksykarbonyl-, etoksykarbonyloksyetoksykarbonyl-, metoksymetoksy-

karbonyl-, cykloheksyloksykarbonylmetoksykarbonyl- eller (1,3-dioksa-2-okso-4-metyl-cyklopenten-5-yl)-metoksykarbonylgruppe.

Med "en acylgruppe" skal forstås en alkanoylgruppe med 1 til 7 karbonatomer, en cykloalkylkarbonylgruppe med tilsammen 4 til 8 karbonatomer, en cykloalkylalkanoylgruppe med tilsammen 5 til 10 karbonatomer eller en arylkarbonyl-, aralkanoyl- eller fenylsulfonylgruppe som eventuelt er substituert med et fluor-, klor- eller bromatom eller med en alkyl- eller alkoksygruppe.

Med "en axalkylgruppe" eller "en arylgruppe" skal med "axyl" forstås en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et fluor-, klor- eller bromatom eller med en hydroksy-, alkyl-, alkoksy-, fenylalkoksy- eller trifluormetylgruppe, hvor hver alkyl-del kan inneholde 1 til 4 karbonatomer, eller en naftylgruppe.

Med "en cykloalkylgruppe" skal forstås en cykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, som kan være substituert med 1 eller 2 alkylgrupper, hvorunder, om intet annet er nevnt, de alkyl- og alkanoyldeler som er nevnt ved definisjonen av restene R_1 til R_3 , samt de foran nevnte alkyl-deler, hver kan inneholde 1 til 3 karbonatomer.

De nye forbindelsene med formel I oppviser verdifulle egenskaper. Således oppviser forbindelser med formel I, hvor R_4 betyr en gruppe som inneholder en Brønsted-syre eller en rest som kan overføres in vivo til en Brønsted-syreholdig gruppe, verdifulle farmakologiske egenskaper, idet disse forbindelsene spesielt utgjør angiotensin-II-antagonister.

De øvrige forbindelser med formel I utgjør verdifulle mellomprodukter ved at disse kjemisk lar seg overføre i en av de foran nevnte farmakologisk virksomme forbindelser med formel I.

Det kan således fremstilles nye legemidler som inneholder en av de nevnte farmakologisk virksomme forbindelser med formel I, eller et tilsvarende fysiologisk akseptabelt

addisjonssalt, og som spesielt er egnet til behandling av hypertoni og hjerteinsuffisiens, samt til behandling av iskemiske perifere gjennomblødningsforstyrrelser, myokardieischemi (angina) og til å forhindre hjerteinsuffisiens-progrediering etter myokardieinfarkt, til behandling av diabetisk nefropati, glaukom, gastrointestinale sykdommer og blæresykdommer.

Foretrukne forbindelser med den generelle formel I er de hvor

R₁ er et hydrogen-, fluor- eller kloratom, en trifluormetyl-, hydroksy-, benzyloksy-, karboksy-, cyano-, amino-, nitro-, aminosulfonyl-, metylaminosulfonyl-, dimetylaminosulfonyl-, trifluormetylsulfonyloksy- eller tetrazolylgruppe,

en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, hvor metylgruppen ytterligere kan være substituert med en hydroksy- eller alkylaminogruppe med 1 til 4 karbonatomer,

en alkoksygruppe med 1 til 4 karbonatomer som i 2-, 3- eller 4-stilling kan være substituert med en hydroksy-, alkoksy-, alkylamino-, dialkylamino- eller imidazolylgruppe og hvor alkylsubstituenten kan inneholde 1 til 3 karbonatomer,

en alkanoyloksygruppe med 1 til 4 karbonatomer eller en sykloalkylaminokarbonylgruppe med 5 til 7 karbonatomer i sykloalkyldelen,

en aminogruppe som er substituert med en benzyl-, dekalin-, trifluormetylkarbonyl-, benzykarbonyl-, benzyloksykarbonyl-, 2-etyl-5-metylcykloheksyloksy- eller tert.butoksykarbonylaminoacetylgruppe, med en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, med en sykloalkyl-, sykloalkylalkyl-, sykloalkoksykarbonyl-, sykloalkylkarbonyl- eller sykloalkylalkanoylgruppe, hvor hver sykloalkyldel kan inneholde 5 til 7 karbonatomer, alkylgruppen 1 til 3 karbonatomer og alkanoyldelen 1 til 3 karbonatomer, med en

alkanoylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, med en aminoalkanoyl- eller dialkylaminoalkanoylgruppe, hvori hver alkyldel og alkanoyldel kan inneholde 1 til 3 karbonatomer, med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer, med en alkylsulfonylgruppe med 1 til 4 karbonatomer eller med en tiazolidin-3-yl-karbonylgruppe som er substituert med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 4 karbonatomer,

en benzylamino- eller alkylaminogruppe med 1 til 5 karbonatomer som på nitrogenatomet ytterligere er substituert med en benzyl- eller cykloheksylgruppe, med en alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer som i 2- eller 3-stilling kan være substituert med en alkoksygruppe med 1 til 3 karbonatomer eller med en fenylaminogruppe, med en alkanoylgruppe med 1 til 5 karbonatomer som kan være substituert med en alkoksygruppe med 1 til 3 karbonatomer, med en cykloalkylkarbonylgruppe med tilsammen 6 til 8 karbonatomer eller med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 4 karbonatomer,

en karbonylgruppe som er substituert med en alkylgruppe som i 2- eller 3-stilling kan være substituert med en hydroksy-, alkoksykarbonyl- eller alkylaminogruppe, med en alkylaminogruppe med 1 til 5 karbonatomer som i alkyl delen kan være substituert med en karboksygruppe, med en alkylaminogruppe som i 2- eller 3-stilling er substituert med en fenylaminogruppe, med en fenyl-, alkoksy-, amino-, benzylamino-, fenyletylamino-, cykloalkylamino- eller cykloalkylalkylaminogruppe, hvori hver alkyldel kan inneholde 1 til 3 karbonatomer og hver cykloalkyldel 5 til 7 karbonatomer, og hvor ytterligere en alkylaminogruppe med 1 til 5 karbonatomer kan være substituert på nitrogenatomet med en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer,

en aminokarbonylamino- eller aminotiokarbonylaminogruppe, som kan være mono-, di- eller trisubstituert med en alkylgruppe med 1 til 12 karbonatomer, med en alkenyl- eller alkynylgruppe som hver har 3 til 5 karbonatomer, med en bi- eller tricyklisk

alkylgruppe med 7 til 11 karbonatomer, eller med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller fenylalkylgruppe, hvor substituentene kan være like eller forskjellige og hvor hver alkyldel kan inneholde 1 til 3 karbonatomer og cykloalkyldelen 5 til 7 karbonatomer, og en metylengruppe i en cykloalkylrest med 5 til 7 karbonatomer kan være erstattet med et oksygenatom, og en alkylgruppe i 4-, 5- eller 6-stilling kan være substituert med en hydroksy- eller trifluoracetylgruppe,

en cykloalkyleniminokarbonylaminogruppe med 4 til 6 karbonatomer i cykloalkyleniminodelen eller en morfolinokarbonylaminogruppe som begge kan være substituert på nitrogenatomet med en alkylgruppe med 1 til 12 karbonatomer, med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller fenylalkylgruppe, hvor hver alkyldel kan inneholde 1 til 3 karbonatomer og cykloalkyldelen 5 til 7 karbonatomer,

en ftalimino-, homoftalimino-, 2-karboksyfenylkarbonylamino-, 2-karboksyfenylmetylamino-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe, hvor en karbonylgruppe i en ftaliminogruppe kan være erstattet med en metylengruppe, og en metylengruppe i en homoftalimino-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe kan være substituert med 1 eller 2 metylgrupper, og hvor de ovennevnte fenylkjerner ytterligere kan være mono- eller disubstituert med metyl- eller metoksygrupper, og hvor substituentene kan være like eller forskjellige og samtidig kan være helt eller delvis hydrert, en bicykloalkan-3-karboksytsyreamino- eller bicykloalkan-3-karboksytsyreaminogruppe som i 2-stilling kan være substituert med en karboksygruppe, en bicykloalkan-2,3-dikarboksytsyreimino- eller bicykloalkan-2,3-dikarboksytsyreiminogruppe, hvori bicykloalkan- og bicykloalkendelen hver kan inneholde 9 eller 10 karbonatomer, være substituert med 1, 2 eller 3 metylgrupper, og en endometylengruppe være erstattet med et oksygenatom, en

glutarsyreimino- eller 3-karboksy-n-propylenkarbonylgruppe, hvori hver n-propylengruppe kan være perfluorert, være substituert med 1 eller 2 alkylgrupper eller med en tetrametylen- eller pentametylengruppe, eller

en 5,7-dioksa-1H,3H-imidazo[1,5-c]tiazolylgruppe, en 2-imidazolidon-1-yl-gruppe som eventuelt kan være substituert i 3-stilling med en alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer, eller en 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-gruppe, R_2 et hydrogen-, fluor- eller kloratom, en metyl-, hydroksy- eller metoksygruppe, eller

R_1 og R_2 sammen med de to ortostilte karbonatomer på nabo-fenylringen, utgjør en fenyl- eller 1-alkyl-3,3-dialkyl-2,3-dihydro-pyrrol-2-on-gruppe, hvor alkyl delen kan inneholde 1 til 3 karbonatomer,

R_3 et hydrogen-, fluor- eller kloratom,

en hydroksy-, benzyl- eller aminokarbonylgruppe, en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, hvor metylengruppen ytterligere kan være substituert med en hydroksygruppe, med en alkoksy-, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl- eller alkylsulfonylgruppe med 1 til 3 karbonatomer, en cykloalkyl- eller cykloalkylalkylgruppe, hvori hver cykloalkyl del kan inneholde 5 til 7 karbonatomer og hver alkyl del 1 til 3 karbonatomer, en alkenyl- eller alkynylgruppe med 3 til 5 karbonatomer, en fenylalkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer,

en alkylaminogruppe med 1 til 4 karbonatomer,

en pyridyl-, furyl-, tiazol- eller pyrazolylgruppe som kan være substituert med 1 eller 2 metylgrupper,

R_4 en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 1 til 5 karbonatomer, en amino-, ftalimino-, aminometyl-, karboksy-, cyano-, metylsulfonylaminokarbonyl-,

trifluormetylsulfonylaminokarbonyl-,
benzensulfonylaminokarbonyl-, trifluormetylkarbonylaminometyl-
, trifluormetylaminometyl-, tetrazolyl- eller 1-
(trifenylmetyl)-tetrazolylgruppe,

R₅ et hydrogen-, fluor-, klor- eller bromatom,

R₆ et hydrogenatom eller

R₅ og R₆ sammen med de to orto-stilte karbonatomer utgjør en fenyylgruppe, deres 1-, 3-isomerblandinger og deres addisjons-salter, spesielt for farmasøytisk anvendelse, deres fysiologisk akseptable syreaddisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer.

Særlig fortrukne forbindelser med den generelle formel I er imidlertid forbindelser hvor R₁ er en aminogruppe som er substituert med en benzyl-, dekalin-, trifluormetylkarbonyl-, benzylkarbonyl-, benzyloksykarbonyl-, 2-etyl-5-metylcykloheksyloksy- eller tert-butoksykarbonylaminoacetylgruppe, med en alkylgruppe med 1 til 5 karbonatomer, med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, cykloalkoksykarbonyl-, cykloalkylkarbonyl- eller cykloalkylalkanoylgruppe, hvor cykloalkyldelen kan inneholde 5 til 7 karbonatomer, alkylgruppen 1 til 3 karbonatomer og alkanoyldelen 1 til 3 karbonatomer, med en alkanoylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, med en aminoalkanoyl- eller dialkylaminoalkanoylgruppe, hvori alkylgruppen og alkanoyldelen kan inneholde 1 til 3 karbonatomer, med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer, med en alkylsulfonylgruppe med 1 til 4 karbonatomer eller med en tiazolidin-3-yl-karbonylgruppe som er substituert med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 4 karbonatomer,

en benzylamino- eller alkylaminogruppe med 1 til 5 karbonatomer, som på nitrogenatomet ytterligere er substituert med en benzyl- eller cykloheksylgruppe, med en alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer som i 2- eller 3-stilling kan være

substituert med en alkoksygruppe med 1 til 3 karbonatomer eller med en fenylaminogruppe, med en alkanoylgruppe med 1 til 5 karbonatomer som kan være substituert med en alkoksygruppe med 1 til 3 karbonatomer, med en cykloalkylkarbonylgruppe med tilsammen 6 til 8 karbonatomer, eller med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 4 karbonatomer

en aminokarbonylamino- eller aminotiokarbonylaminogruppe som kan være mono-, di- eller trisubstituert med en alkylgruppe med 1 til 12 karbonatomer, med en alkenyl- eller alkynylgruppe med 3 til 5 karbonatomer, med en bi- eller tricyklisk alkylgruppe med 7 til 11 karbonatomer, med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller fenylalkylgruppe, hvor substituentene kan være like eller forskjellige og hvor hver alkyl-del kan inneholde 1 til 3 karbonatomer og hver cykloalkyl-del 5 til 7 karbonatomer, og hvor en metylengruppe i en cykloalkylrest med 5 til 7 karbonatomer kan være erstattet med et oksygenatom, og en alkylgruppe i 4-, 5- eller 6-stilling kan være substituert med en hydroksy- eller trifluoracetylgruppe,

en cykloalkyleniminokarbonylaminogruppe med 4 til 6 karbonatomer i cykloalkyleniminodelen eller en morfolinokarbonylaminogruppe som begge kan være substituert på aminonitrogenet med en alkylgruppe med 1 til 12 karbonatomer, med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller en fenylalkylgruppe, hvor hver alkyl-del kan inneholde 1 til 3 karbonatomer og hver cykloalkyl-del 5 til 7 karbonatomer,

en ftalimino-, homoftalimino-, 2-karboksyfenylkarbonylamino-, 2-karboksyfenylmetylamino-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe, hvor en karbonylgruppe i en ftaliminogruppe kan være erstattet med en metylengruppe, og en metylengruppe i en homoftalimino-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe kan være substituert med 1 eller 2 metylgrupper, og hvor de ovennevnte fenylkjerner

ytterligere kan være mono- eller disubstituert med metyl- eller metoksygrupper, idet substituentene kan være like eller forskjellige, og samtidig være helt eller delvis hydrert, en bicykloalkan-3-karboksylysyreamino- eller bicykloalken-3-karboksylysyreaminogruppe som i 2-stilling er substituert med en karboksygruppe, en bicykloalkan-2,3-dikarboksylysyreimino- eller bicykloalken-2,3-dikarboksylysyreiminogruppe, hvori bicykloalkan- og bicykloalkendelen hver inneholder 9 eller 10 karbonatomer, kan være substituert med 1, 2 eller 3 metylgrupper, og en endometylengruppe kan være erstattet med et oksygenatom, en glutarsyreimino- eller 3-karboksy-n-propylenkarbonylgruppe, hvori hver n-propylengruppe kan være perfluorert, substituert med 1 eller 2 alkylgrupper eller substituert med en tetrametylen- eller pentametylengruppe, eller

en 5,7-dioksa-1H,3H-imidazo[1,5-c]tiazolylgruppe,

R₂ et hydrogenatom, en metyl- eller hydroksygruppe eller

R₁ og R₂ sammen med de to orto-stilte karbonatomer i nabo-fenylringen, utgjør en fenylgruppe,

R₃ en alkylgruppe med 3 til 5 karbonatomer, en alkenyl- eller alkynylgruppe med 3 til 5 karbonatomer,

R₄ en karboksy-, metylsulfonylaminokarbonyl-, trifluormetyl-sulfonylaminokarbonyl-, benzensulfonylaminokarbonyl-, trifluormetylkarbonylaminometyl-, trifluormetylaminometyl- eller tetrazolylgruppe,

R₅ et hydrogenatom,

R₆ er et hydrogenatom eller

R₅ og R₆ sammen med de to ortostilte karbonatomer betyr en fenylgruppe, spesielt de forbindelser med den generelle formel I, hvor

R₁ er en aminogruppe som er substituert med en alkanoylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, med en aminoalkanoyl- eller dialkyl-aminoalkanoylgruppe, hvor alkyl delen og alkanoyl delen hver kan inneholde 1 til 3 karbonatomer, med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer eller med en tiazolidin-3-yl-karbonylgruppe som er substituert med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 4 karbonatomer,

en benzylamino- eller alkylaminogruppe med 1 til 5 karbonatomer som på nitrogenatomet er substituert med en alkanoylgruppe med 1 til 5 karbonatomer som kan være substituert med en alkoksygruppe med 1 til 3 karbonatomer, med en cykloalkylkarbonylgruppe med tilsammen 6 til 8 karbonatomer eller med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 4 karbonatomer,

en aminokarbonylamino- eller aminotiokarbonylaminogruppe som kan være mono-, di- eller trisubstituert med en alkylgruppe med 1 til 8 karbonatomer, med en alkenyl- eller alkynylgruppe med 3 til 5 karbonatomer, med en bi- eller tricyklisk alkylgruppe med 7 til 11 karbonatomer, med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller fenyalkylgruppe, hvor substituentene kan være like eller forskjellige, og hvor hver alkyl del kan inneholde 1 til 3 karbonatomer og hver cykloalkyl del 5 til 7 karbonatomer, og en metylengruppe i en cykloalkylrest med 5 til 7 karbonatomer kan være erstattet med et oksygenatom, og en alkylgruppe i 4-, 5- eller 6-stilling kan være substituert med en hydroksy- eller trifluoracetylgruppe,

en cykloalkyleniminokarbonylaminogruppe med 4 til 6 karbonatomer i cykloalkyleniminodelen eller en morfolinokarbonylaminogruppe, som begge kan være substituert på aminonitrogenet med en alkylgruppe med 1 til 8 karbonatomer, med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller fenyalkylgruppe, hvori hver alkyl del kan inneholde 1 til 3 karbonatomer og hver cykloalkyl del 5 til 7 karbonatomer,

en ftalimino-, homoftalimino-, 2-karboksyfenylkarbonylamino-, 2-karboksyfenylmetylamino-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe, hvor en karbonylgruppe i en ftaliminogruppe kan være erstattet med en metylengruppe og en metylengruppe i en homoftalimino-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe kan være substituert med 1 eller 2 metylgrupper og de ovennevnte fenylkjerner ytterligere kan være mono- eller disubstituert med metyl- eller metoksygrupper, idet substituentene kan være like eller forskjellige og samtidig være helt eller delvis hydrert, en bicykloalkan-3-karboksytsyreamino- eller bicykloalken-3-karboksytsyreaminogruppe som er substituert i 2-stilling med en karboksygruppe, en bicykloalkan-2,3-dikarboksytsyreimino- eller bicykloalken-2,3-dikarboksytsyreiminogruppe, hvori hver bicykloalkan- og bicykloalkendel inneholder 9 eller 10 karbonatomer, kan være substituert med 1, 2 eller 3 metylgrupper, og en endometylengruppe kan være erstattet med et oksygenatom, en glutarsyreimino- eller 3-karboksy-n-propylen-karbonylgruppe, hvor hver n-propylengruppe kan være perfluorert, være substituert med 1 eller 2 alkylgrupper eller med en tetrametylen- eller pentametylengruppe, eller

en 5,7-dioksa-1H,3H-imidazo[1,5-c]tiazolylgruppe,

R₂ et hydrogenatom,

R₁ og R₂ sammen med de to orto-stilte karbonatomer i nabo-fenylringen, en fenylgruppe,

R₃ en alkylgruppe med 3 til 5 karbonatomer, en alkenyl- eller alkynylgruppe med 3 til 5 karbonatomer,

R₄ en karboksy- eller tetrazolylgruppe,

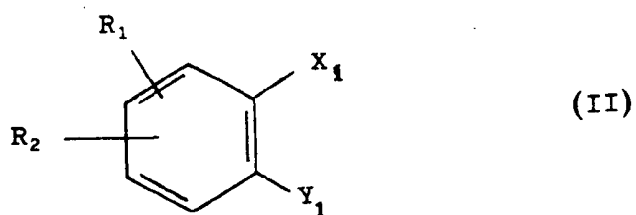
R₅ et hydrogenatom,

R_6 et hydrogenatom eller

R_5 og R_6 sammen med de to orto-stilte karbonatomer, betyr en fenylgruppe, deres 1-, 3-isomerblandinger og deres addisjons-salter, spesielt for farmasøytisk anvendelse, deres fysiologisk akseptable addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer.

I henhold til oppfinnelsen oppnås de nye forbindelser med formel I etter følgende fremgangsmåte:

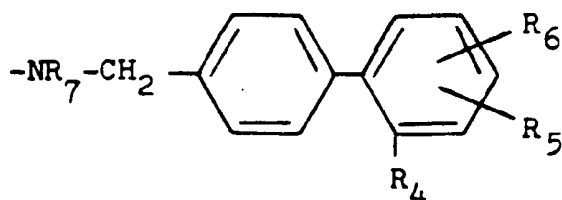
a) Cyklisering av en forbindelse med formel



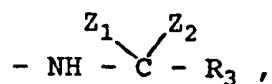
hvor

R_1 og R_2 er som innledningsvis definert,

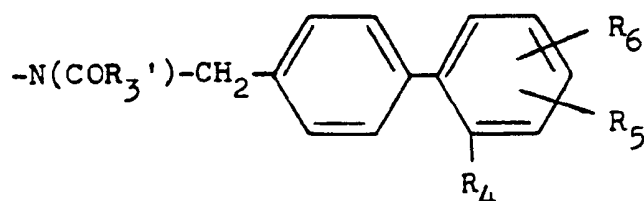
den ene av restene X_1 eller Y_1 utgjør en gruppe med formel



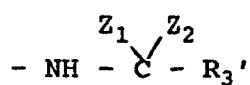
og den andre av restene X_1 eller Y_1 en gruppe med formel



hvor R_3' med unntak av fluor-, klor- eller bromatomet, hydroksy-, merkaptogruppe eller aminokarbonylgruppen, hvor sistnevnte kan være substituert med en alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer eller med en cykloalkylgruppe med 5 til 7 karbonatomer, har de for R_3 innledningsvis nevnte betydninger, R_4 til R_6 er som innledningsvis definert, R_7 er et hydrogenatom, en hydroksygruppe eller en R_3' CO-gruppe, hvor R_3' er som ovenfor definert, Z_1 og Z_2 , som kan være like eller forskjellige, er eventuelt substituerte aminogruupper eller eventuelt hydroksy- eller merkaptogruupper som er substituert med lavere alkylgrupper, eller Z_1 og Z_2 sammen betyr et oksygen- eller svovelatom, en iminogruppe som eventuelt er substituert med en alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer, en alkylendioksy- eller alkylenditioogruppe som hver har 2 eller 3 karbonatomer, idet en av restene X_1 eller Y_1 imidlertid må utgjøre en gruppe med formel



eller



Cykliseringen foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel eller i en oppløsningsmiddelblanding som etanol, isopropanol, iseddik, benzen, klorbenzen, toluen,

xylen, glykol, glykolmonometyleter, dietylenglykoldimetyleter, sulfolan, dimetylformamid, tetralin, eller i et overskudd av det for fremstilling av forbindelsen med den generelle formel II anvendte acyleringsmiddel, f.eks. i det tilsvarende nitril, anhydrid, syrehalogenid, ester eller amid, eksempelvis ved temperaturer mellom 0 og 250°C, fortrinnsvis ved reaksjonsblandingens koketemperatur, eventuelt i nærvær av et kondensasjonsmiddel som fosforoksyklorid, tionylklorid, sulfurylklorid, svovelsyre, p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, saltsyre, fosforsyre, polyfosforsyre, eddiksyreanhydrid eller eventuelt også i nærvær av en base som kaliumetylat eller kalium-tert-butylat. Cykliseringen kan imidlertid også foretas uten oppløsningsmiddel og/eller kondensasjonsmiddel.

Omsetningen kan imidlertid med særlig fordel foretas på den måte at en forbindelse med formel II fremstilles i reaksjonsblandingen ved reduksjon av en tilsvarende o-nitroaminoforbindelse, eventuelt i nærvær av en karboksylsyre med formel $R_3'COOH$ eller ved acylering av en tilsvarende ortodiaminoforbindelse. Ved avbrudd av reduksjonen av nitrogruppen på hydroksylamintrinnet, oppnår man ved den påfølgende cyklisering N-oksydet av en forbindelse med formel I. Det således oppnådde N-oksyd overføres deretter ved hjelp av reduksjon i en tilsvarende forbindelse med formel I.

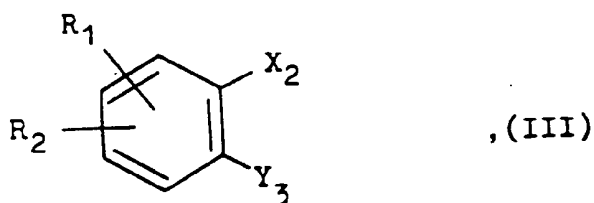
Den påfølgende reduksjon av det oppnådde N-oksyd med formel I utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som vann, vann/etanol, metanol, iseddik, eddiksyreetyleter eller dimetylformamid, med hydrogen i nærvær av en hydreringskatalysator som Raney-nikkel, platina eller palladium/kull, med metaller som jern, tinn eller sink i nærvær av en syre som eddiksyre, saltsyre eller svovelsyre, med salter som jern(II)-sulfat, tinn(II)klorid eller natriumditionitt, eller med hydrazin i nærvær av Raney-nikkel, ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

En eventuelt således oppnådd 2-alkoksyforbindelse med formel I kan deretter om ønskes via hydrolyse, fortrinnsvis i nærvær av en syre som saltsyre, hydrogenbromidsyre,

svovelsyre, fosforsyre eller triklorediksyre, i et egnet oppløsningsmiddel som vann, vann/metanol, etanol, vann/etanol, vann/isopropanol eller vann/dioksan, ved temperaturer mellom -10 og 120°C , f.eks. ved temperaturer mellom 20°C og reaksjonsblandingens kokepunkt, overføres i en tilsvarende 2-hydroksyforbindelse med formel I.

b) For fremstilling av forbindelser med formel I hvor R_3 utgjør de for R_3 innledningsvis nevnte aromatiske eller heteroaromatiske rester:

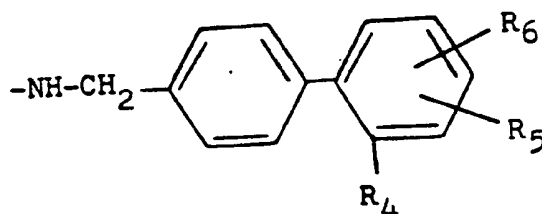
Omsetning av et fenylendiamin med formel



hvor

R_1 og R_2 er som innledningsvis definert,

den ene av restene X_2 eller Y_2 betyr en gruppe med formel



hvor

R_4 til R_6 er som innledningsvis definert,
og den andre av restene X_2 eller Y_2 betyr en aminogruppe,
med et aldehyd med formel



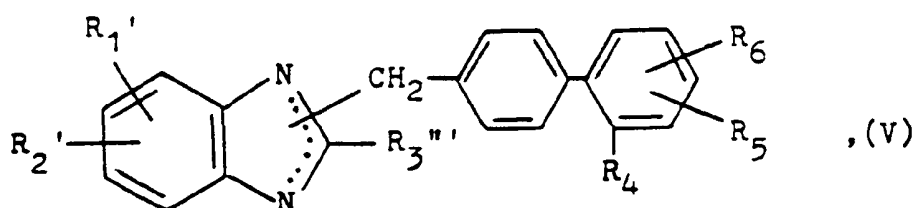
hvor

R_3'' står for de for R_3 innledningsvis nevnte aromatiske eller heteroaromatiske rester.

Omsetningen utføres fortrinnsvis i et egnet oppløsningsmiddel som benzen, toluen, xylen, mesitylen eller dimetylacetamid i nærvær av et oksydasjonsmiddel som svovel eller luftoksygen ved temperaturer mellom 80 og 250°C, fortrinnsvis ved reaksjonsblandingens koketemperatur.

En eventuelt således oppnådd 2-alkoksyforbindelse med formel I kan deretter om ønskes via hydrolyse, fortrinnsvis i nærvær av en syre som saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre eller triklorediksyre, i et egnet oppløsningsmiddel som vann, vann/metanol, etanol, vann/etanol, vann/isopropanol eller vann/dioksan, ved temperaturer mellom -10 og 120°C, f.eks. ved temperaturer mellom 20°C og reaksjonsblandingens koketemperatur, overføres i en tilsvarende 2-hydroksyforbindelse med formel I.

c) For fremstilling av forbindelser med formel I hvor minst en av restene R_1 , R_2 og/eller R_3 utgjør en av de innledningsvis nevnte R_1 -, R_2 - og/eller R_3 -rester som inneholder en sulfinyl- eller sulfonylgruppe, og de øvrige av restene R_1 , R_2 og/eller R_3 er som innledningsvis definert:
oksydasjon av en forbindelse med formel



hvor

R_4 til R_6 er som innledningsvis definert, minst en av restene R_1' , R_2' og/eller R_3'' utgjør en av de innledningsvis nevnte R_1 -, R_2 - og/eller R_3 -rester som inneholder et svovelatom eller en sulfinylgruppe, og de øvrige av restene R_1' , R_2' og/eller R_3'' har de betydninger som innledningsvis er nevnt for R_1 , R_2 og/eller R_3 .

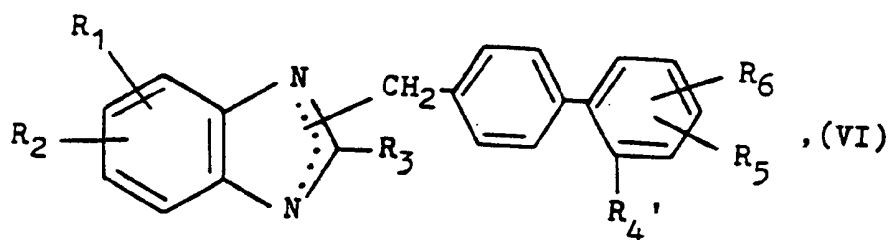
Oksydasjonen utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding, f.eks. i vann, vann/pyridin, aceton, iseddik, fortynnet svovelsyre eller trifluoreddiksyre, ved temperaturer som avhenger av det anvendte oksydasjonsmiddel, hensiktsmessig mellom -80 og 100°C .

For fremstilling av en sulfinylforbindelse med formel I utføres oksydasjonen hensiktsmessig med en ekvivalent av det anvendte oksydasjonsmiddel, f.eks. med hydrogenperoksyd i iseddik, trifluoreddiksyre eller maursyre ved 0 til 20°C eller i aceton ved 0 til 60°C , med en persyre som permaursyre i iseddik eller trifluoreddiksyre ved 0 til 50°C eller med *m*-klorperbenzosyre i metylenklorid eller kloroform ved -20 til 60°C , med natriummetaperjodat i vandig metanol eller etanol ved -15 til 25°C , med brom i iseddik eller vandig eddiksyre, med *N*-brom-succinimid i etanol, med tert-butyl-hypokloritt i metanol ved -80 til -30°C , med jodbenzodiklorid i vandig pyridin ved 0 til 50°C , med salpetersyre i iseddik ved 0 til 20°C , med med kromsyre i iseddik eller i aceton ved 0 til 20°C

og med sulfurylchlorid i metylenchlorid ved -70°C . Det herved oppnådde tioeter-klor-kompleks hydrolyseres hensiktsmessig med vandig etanol.

For fremstilling av en sulfonylforbindelse med formel I foretas oksydasjonen hensiktsmessig med én resp. med to eller flere ekvivalenter av det anvendte oksydasjonsmiddel, f.eks. med hydrogenperoksyd i iseddik, trifluoreddiksyre eller i maursyre ved 20 til 100°C eller i aceton ved 0 til 60°C , med en persyre som permaursyre eller metaklorperbenzosyre i iseddik, trifluoreddiksyre, metylenchlorid eller kloroform ved temperaturer mellom 0 og 60°C , med salpetersyre i iseddik ved 0 til 20°C , med kromsyre eller kaliumpermanganat i iseddik, vann/svovelsyre eller i aceton ved 0 til 20°C .

d) For fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R_4 utgjør en karboksy- eller aminogruppe:
Overføring av en forbindelse med formel



hvor

R_1 til R_3 , R_5 og R_6 er som innledningsvis definert og R_4' utgjør en gruppe som ved hydrolyse, termolyse eller hydrogenolyse kan overføres i en karboksygruppe, eller en gruppe som ved hydrolyse, hydrogenolyse eller omamidering, kan overføres i en aminogruppe.

For eksempel kan funksjonelle derivater av karboksygruppen og deres usubstituerte eller substituerte amider, estere, tiolestere, ortoestere, iminoetere, amidiner eller anhydrider, nitrilgruppen eller tetrazolylgruppen ved hydrolyse overføres i en karboksygruppe, estere med tertiære alkoholer, f.eks. tert.butylester, ved termolyse overføres i en karboksygruppe, estere med aralkanoler, f.eks. benzylester, ved hydrogenolyse overføres i en karboksygruppe, acylaminogrupper, f.eks. benzoylamino- eller ftalimidogrupper, ved hydrolyse overføres i en aminogruppe, og iminogrupper, f.eks. ftaliminogrupper, ved omamidering overføres i en aminogruppe.

Hydrolysen foretas enten i nærvær av en syre som saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, trikloreddiksyre eller trifluoreddiksyre, i nærvær av en base som natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, i et egnet oppløsningsmiddel som vann, vann/metanol, etanol, vann/etanol, vann/isopropanol eller vann/dioksan, ved temperaturer mellom -10°C og 120°C , f.eks. ved temperaturer mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens koketemperatur. Ved hydrolyse i nærvær av en organisk syre så som trikloreddiksyre eller trifluoreddiksyre, kan eventuelt forekommende alkoholiske hydroksygrupper samtidig overføres i en tilsvarende acyloksygruppe, så som trifluoracetoksygruppen.

Betyr R_4' i en forbindelse med formel VI en cyano- eller aminokarbonylgruppe, kan denne gruppe også overføres i karboksygruppen med et nitritt, f.eks. natriumnitritt, i nærvær av en syre som svovelsyre, hvor dette samtidig hensiktsmessig kan benyttes som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom 0 og 50°C .

Betyr R_4' i en forbindelse med formel VI eksempelvis en tert-butyloksykarbonylgruppe, kan den tertiære butylgruppe også avspaltes termisk, eventuelt i et inert oppløsningsmiddel som metylenklorid, kloroform, benzen, toluen, tetrahydrofuran eller dioksan, og fortrinnsvis i nærvær av en katalytisk mengde av en syre som p-toluensulfonsyre, svovelsyre, fosforsyre eller polyfosforsyre, fortrinnsvis ved

koketemperaturen for det anvendte oppløsningsmiddel, f.eks. ved temperaturer mellom 40°C og 100°C.

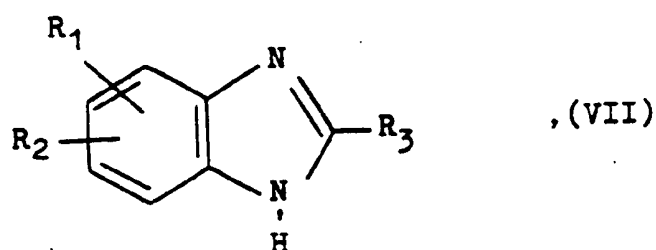
Betyr R_4' i en forbindelse med formel VI eksempelvis en benzyloksykarbonylgruppe, kan benzylgruppen avspaltes hydrogenolytisk i nærvær av en hydreringskatalysator som palladium/kull i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, etanol, etanol/vann, iseddik, eddiksyreetylester, dioksan eller dimetylformamid, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og 50°C, f.eks. ved romtemperatur, og et hydrogentrykk på 1 til 5 bar. Ved hydrogenolysen kan samtidig andre rester reduseres, f.eks. en nitrogruppe til aminogruppe, en benzyloksygruppe til hydroksygruppe, en vinylidengruppe til den tilsvarende alkylidengruppe eller en kanelsyregruppe til en tilsvarende fenyl-propionsyregruppe, eller erstattes med hydrogenatomer, f.eks. et halogenatom erstattes med et hydrogenatom.

Betyr R_4' en ftaliminogruppe, kan denne gruppe på en spesielt fordelaktig måte overføres i en aminogruppe f.eks. metylamin eller propylamin, i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, etanol, isopropanol, dimetylformamid, metanol/dimetylformamid eller metanol/vann ved omamidering ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur. Betyr herunder R_1 og/eller R_2 en av de innledningsvis nevnte iminorester, overføres disse samtidig i en tilsvarende aminogruppe.

Betyr R_1 og/eller R_2 i en forbindelse med formel VI en av de innledningsvis nevnte iminorester, kan disse under omsetningen dessuten bli partielt hydrolysert, altså for eksempel overføres i en 2-karboksyfenylkarbonylamino-, 2-karboksyfenylmetylamino-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe, hvorunder en metylengruppe i en 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe kan være substituert med 1 eller 2 alkylgrupper, og de ovennevnte fenylkjerner ytterligere være mono- eller disubstituert med alkyl- eller alkoksygrupper, idet substituentene kan være like eller forskjellige, og samtidig være helt eller delvis hydrert, en i

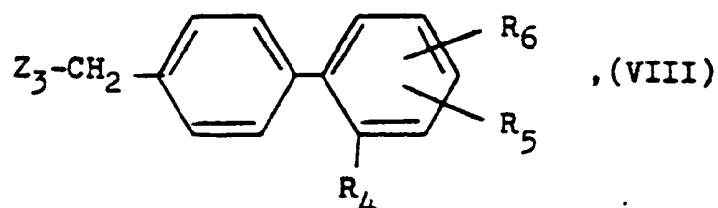
2-stilling karboksy-substituert bicykloalkan-3-karboksylsyreamino- eller bicykloalken-3-karboksylsyreaminogruppe, hvori bicykloalkan- og bicykloalkendelen hver inneholder 9 eller 10 karbonatomer, være substituert med 1, 2 eller 3 metylgrupper, og en endometylengruppe være erstattet med et oksygenatom, en 3-karboksy-n-propylenkarbonylgruppe hvor n-propylengruppen kan være perfluorert, være substituert med 1 eller 2 alkylgrupper eller med en tetrametylen- eller pentametylengruppe.

e) Omsetning av et benzimidazol



hvor

R_1 til R_3 er som innledningsvis definert, med en bifenyylforbindelse med formel



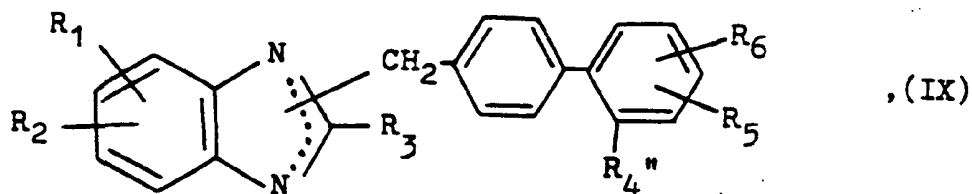
hvor

R_4 til R_6 er som innledningsvis definert og Z_3 utgjør en nukleofil utgående gruppe, så som et halogenatom, f.eks. et klor-, brom- eller jodatom, eller en substituert sulfonyloksygruppe, f.eks. en metansulfonyloksy-, fenylsulfonyloksy- eller p-toluensulfonyloksygruppe.

Omsetningen utføres hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding som metylenklorid, dietyleter, tetrahydrofuran, dioksan, dimetylsulfoksyd eller benzen, eventuelt i nærvær av et syrebindende middel som natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydroksyd, kalium-tert-butylat, trietylamin eller pyridin, hvorav de to sistnevnte samtidig også kan benyttes som oppløsningsmiddel, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og 100°C, f.eks. ved temperaturer mellom romtemperatur og 50°C.

Ved omsetningen oppnår man fortrinnsvis en blanding av 1- og 3-isomerene.

f) For fremstilling av en forbindelse med formel I hvor R_4 utgjør en 1H-tetrazolylgruppe: avspaltning av en beskyttelsesrest fra en forbindelse med formel



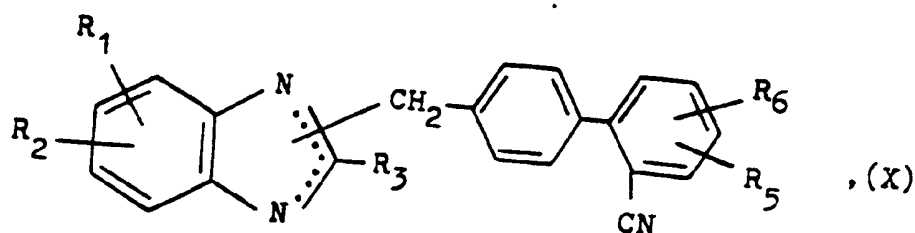
hvor

R_1 til R_3 , R_5 og R_6 er som innledningsvis definert og R_4'' utgjør en 1H-tetrazolylgruppe som i 1-stilling er beskyttet med en beskyttelsesrest.

Som beskyttelsesrester kommer eksempelvis trifenylmetyl-, tributyltinn- eller trifenyltinngrupper i betraktning.

Avspaltningen av en benyttet beskyttelsesrest skjer fortrinnsvis i nærvær av et hydrogenhalogenid, fortrinnsvis i nærvær av hydrogenklorid, i nærvær av en base som natriumhydroksyd eller alkoholisk ammoniakk i et egnet oppløsningsmiddel som metylenklorid, metanol, metanol/ammoniakk, etanol eller isopropanol ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved romtemperatur, eller, dersom omsetningen utføres i nærvær av alkoholisk ammoniakk, ved høyere temperaturer, f.eks. ved temperaturer mellom 100 og 150°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 120 og 140°C.

g) For fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R_4 utgjør en 1H-tetrazolylgruppe:
omsetning av en forbindelse med formel



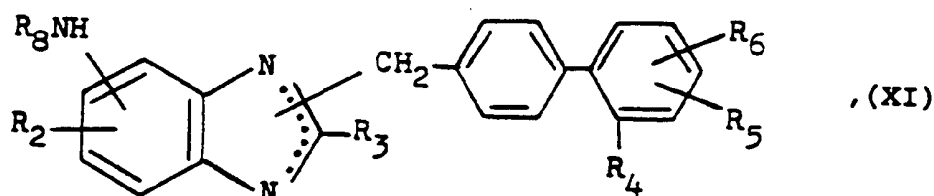
hvor

R_1 til R_3 , R_5 og R_6 er som innledningsvis definert, med hydrogenazidsyre.

Omsetningen foretas fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som benzen, toluen eller dimetylformamid ved temperaturer mellom 80 og 130°C, fortrinnsvis ved 125°C. Hydrogenazidsyren frigjøres særlig fordelaktig under omsetningen fra et alkaliazid, f.eks. fra natriumazid, i nærvær av en svak syre så som ammoniumklorid.

h) For fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en aminokarbonylaminogruppe, som kan være mono- di- eller trisubstituert med en bi- eller tricyklisk alkylgruppe, eller med en alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, aralkyl- eller arylgruppe, hvor en metylengruppe i en cykloalkylrest med 4 til 7 karbonatomer kan være erstattet med et oksygenatom, eller en cykloalkylenimino-karbonylaminogruppe med 4 til 6 karbonatomer i cykloalkyleniminodelen eller en morfolinokarbonylaminogruppe, som begge på aminonitrogenet kan være substituert med en alkylgruppe med 1 til 20 karbonatomer, eller med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, aralkyl- eller arylgruppe:

omsetning av en forbindelse med formel

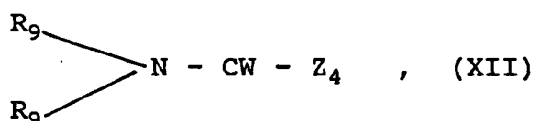


hvor

R_2 til R_6 er som innledningsvis definert og

R_8 betyr et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 20 karbonatomer, en alkenyl- eller alkynylgruppe som hver har 3 til 5 karbonatomer, en cykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, en cykloalkylalkylgruppe, hvor cykloalkyldelen inneholder 3 til 7 karbonatomer, alkyldelen 1 til 3 karbonatomer, og en metylengruppe i en cykloalkyldel med 4 til 7 karbonatomer kan være erstattet med et oksygenatom, en bi- eller tricyklisk alkylgruppe med 7 til 10 karbonatomer, en aryl- eller aralkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer i alkyldelen, hvor arylgruppen kan utgjøre en fenylgruppe som eventuelt kan være

substituert med et fluor-, klor- eller bromatom eller med en hydroksy-, alkyl- eller alkoksygruppe som hver har 1 til 4 karbonatomer, med en forbindelse med formel



hvor

R_9 som kan være like eller forskjellige, oppviser de betydninger som foran er nevnt for R_8 , eller begge restene R_9 sammen med det mellomliggende nitrogenatom utgjør en cykloalkyleniminogruppe med 4 til 9 karbonatomer eller en morfolinogruppe,

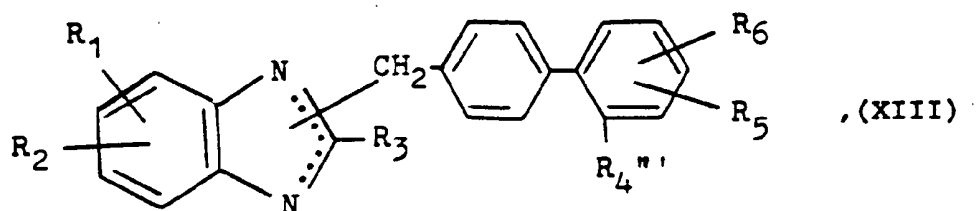
W er et oksygen- eller svovelatom,

Z_4 er en nukleofil utgående gruppe, så som et klor- eller bromatom, eller

Z_4 og en av restene R_9 sammen utgjør en nitrogen-karbon-binding.

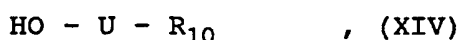
Omsetningen utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som tetrahydrofuran, dioksan, etylenklorid eller benzen, eventuelt i nærvær av et syrebindende middel som trietylamin eller pyridin, hensiktsmessig ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 80°C.

i) For fremstilling av en forbindelse med formel I hvor R_4 utgjør en trifluormetylkarbonylamino-, trifluormetylkarbonylaminometyl-, trifluormetylsulfonylamino-, trifluormetylsulfonylaminometyl- eller 1H-tetrazolylgruppe, en alkylkarbonylamino-, alkylkarbonylaminometyl-, arylkarbonylamino-, arylkarbonylaminometyl-, aralkylkarbonylamino-, aralkylkarbonylaminometyl-, alkylsulfonylamino-, alkylsulfonylaminometyl-, arylsulfonylamino-, arylsulfonylaminometyl-, aralkylsulfonylamino- eller aralkylsulfonylaminometylgruppe, i hvilke hver alkyl-del kan inneholde 1 til 3 karbonatomer:
acylering av en forbindelse med formel



hvor

R_1 til R_3 , R_5 og R_6 er som innledningsvis definert og R_4'' utgjør en amino- eller aminometylgruppe, med en forbindelse med formel



hvor

R_{10} betyr en trifluormetylgruppe, en alkyl-, aryl- eller aralkylgruppe, hvor hver alkyldel kan inneholde 1 til 3 karbonatomer, og

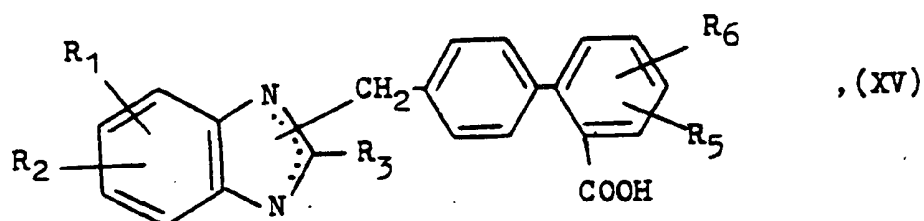
U er en karbonyl- eller sulfonylgruppe, eller med deres reaktive derivater, så som deres syrehalogenider, syreestere eller syreanhydrider.

Som reaktive derivater av en forbindelse med formel XIV kan eksempelvis nevnes deres estere som metyl-, etyl- eller benzylestere, deres tioestere som metyltio- eller etyltio-estere, deres halogenider som syrekloridet, deres anhydrider eller imidazolider.

Omsetningen utføres hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding som vann, metylenklorid, kloroform, eter, tetrahydrofuran, dioksan eller dimetylformamid, med en tilsvarende karboksylsyre i nærvær av et syreaktiverende eller vann-tiltrekkende middel, så som tionylklorid, med deres anhydrider så som eddiksyreanhydrid, med deres estere så som eddiksyreetylester, med deres halogenider så som acetylklorid eller metansulfonylklorid, eventuelt i nærvær av en uorganisk eller tertiær organisk base, så som natriumhydroksyd, kaliumkarbonat, trietylamin

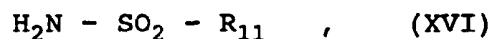
eller pyridin, hvorav de to sistnevnte samtidig også kan tjene som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom -25 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom -10 og 80°C.

k) For fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R_4 utgjør en alkylsulfonylaminokarbonyl- eller perfluoralkylsulfonylaminogruppe som hver har 1 til 4 karbonatomer i alkyl delen, eller en benzylsulfonylaminokarbonylgruppe: omsetning av et reaktivt derivat av en karboksylsyre med formel



hvor

R_1 til R_3 , R_5 og R_6 er som innledningsvis definert, med et sulfonamid med formel



hvor

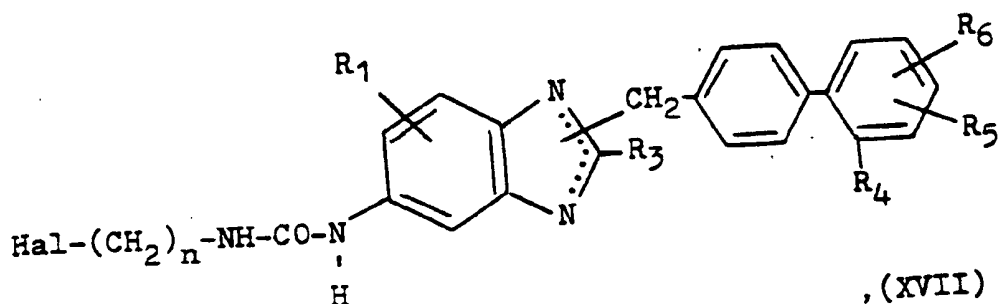
R_{11} utgjør en alkyl- eller perfluoralkylgruppe som hver har 1 til 4 karbonatomer, eller en benzylgruppe, eller alkalialter av disse.

Som reaktivt derivat av en karboksylsyre med formel XV som kan fremstilles i reaksjonsblandingen, kommer deres halogenider, så som kloridet eller bromidet eller deres karbonsyreesterderivater, så som imidazolkarbonyloksy- eller difenylkarbamoyloksyderivatet, i betraktning.

Omsetningen foretas hensiktsmessig i et egnet oppløsningsmiddel som metylenklorid, tetrahydrofuran, dioksan eller dimetylsulfoksyd, ved temperaturer mellom 0 og 180°C, fortrinnsvis mellom romtemperatur og 150°C. Omsetningen kan imidlertid også foretas i smelte-tilstand.

1) For fremstilling av en forbindelse med formel I hvor R_2 utgjør en 2-imidazolidon-1-yl- eller 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-gruppe som eventuelt er substituert i 3-stilling med en alkyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller aralkylgruppe:

cyklisering av en forbindelse med formel:



hvor

R_1 , R_3 og R_4 til R_6 er som innledningsvis definert, Hal utgjør et klor-, brom- eller jodatom og n utgjør tallet 2 eller 3, og om nødvendig påfølgende omsetning med en forbindelse med formel



hvor

R_{12} utgjør en alkyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller aralkylgruppe, og Hal utgjør et klor-, brom- eller jodatom.

Cykliseringen, og om nødvendig, den påfølgende alkylering, utføres hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som metanol, etanol, benzen eller dimetylsulfoksyd, eventuelt i nærvær av en faseoverføringskatalysator som benzyltrietylammoniumbromid, i nærvær av et syrebindende middel som natriumhydroksyd, natriummetylat, natriumetylal, natriumhydrid eller kalium-tert-butylal, ved temperaturer mellom 20 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 30 og 70°C.

m) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor

R₁ betyr en aminogruppe som er monosubstituert med en dialkyl-aminoalkanoyl-, acyl-, cykloalkoksykarbonyl-, cykloalkyl-alkoksykarbonyl-, aryloksykarbonyl-, aralkoksykarbonyl- eller trifluoracetylgruppe, med en alkylsulfonylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer, eller med en tiazolidin-3-yl-karbonylgruppe som er substituert med en alkoksykarbonylgruppe,

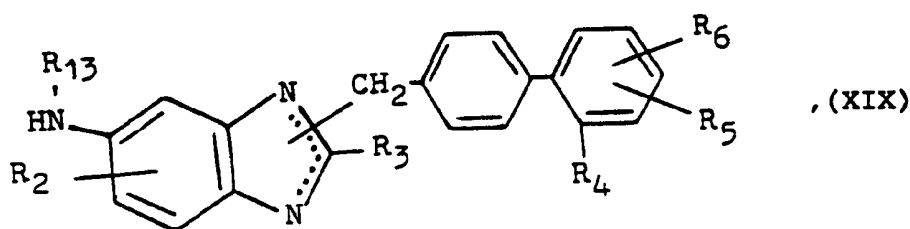
en alkylaminogruppe med 1 til 6 karbonatomer som på nitrogenatomet kan være substituert med en alkylsulfonyl- eller acylgruppe, hvor acylgruppen, dersom den utgjør en alkanoylgruppe, dessuten kan være substituert med en alkoksygruppe, og alkylsubstituenten fra stilling 2 kan være substituert med en hydroksy-, alkoksy- eller arylaminogruppe,

en N-alkoksykarbonyl-alkylamino-, N-cykloalkoksykarbonyl-alkylamino-, N-cykloalkylalkoksykarbonyl-alkylamino-, N-aryloksykarbonyl-alkylamino- eller N-aralkoksykarbonyl-alkylaminogruppe, hvori hver alkylgruppe kan inneholde 1 til 6 karbonatomer, en alkoksykarbonylamino-, cykloalkoksykarbonylamino-, cykloalkylalkoksykarbonylamino-, aryloksykarbonylamino-, aralkoksykarbonylamino-, acylamino- eller alkylsulfonylamino- eller alkylsulfonylaminogruppe som på nitrogenatomet er substituert med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller aralkylgruppe, eller en ftalimino-, homoftalimino-, 2-

karboksyfenylkarbonylamino-, 2-karboksyfenylmetylamo-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksy-metylenfenylkarbonylamino-gruppe, hvor en karbonylgruppe i en ftaliminogruppe kan være erstattet med en metylengruppe og en metylengruppe i en homoftalimino-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylamino-gruppe kan være substituert med 1 eller 2 alkylgrupper, og de ovennevnte fenylkjerner dessuten kan være mono- eller disubstituert med alkyl- eller alkoksygrupper, hvor substituentene kan være like eller forskjellige og samtidig kan være helt eller delvis hydrert, en bicykloalkan-3-karboksylsyreamino- eller bicykloalkan-3-karboksylsyreaminogruppe som i 2-stilling kan være substituert med en karboksylsyregruppe, en bicykloalkan-2,3-dikarboksylsyreiminogruppe, hvori hver bicykloalkan- og bicykloalkendel inneholder 9 eller 10 karbonatomer, være substituert med 1, 2 eller 3 metylgrupper, og en endometylengruppe være erstattet med et oksygenatom, en glutarsyreimino- eller 3-karboksy-n-propylenkarbonylgruppe, hvori hver n-propylengruppe kan være perfluorert, substituert med 1 eller 2 alkylgrupper eller med en tetrametylen- eller pentametylengruppe, og

R_4 med unntak av aminogruppen, har de betydninger som innledningsvis er nevnt for R_4 :

acylering av en forbindelse med den generelle formel



hvor

R_2 , R_3 , R_5 og R_6 er som innledningsvis definert,
 R_4 med unntak av aminogruppen, er som innledningsvis definert
 og

R_{13} betyr et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 karbon-
 atomer som fra posisjon 2 kan være substituert med en
 hydroksy-, alkoksy- eller arylaminogruppe, eller en
 cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller aralkylgruppe,
 med en forbindelse med formel



hvor

R_{14} betyr en dialkylaminoalkanoyl-, cykloalkoksykarbonyl-,
 cykloalkylalkoksykarbonyl-, aryloksykarbonyl-,
 aralkoksykarbonyl- eller trifluoracetylgruppe, en
 alkylsulfonylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, en
 alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer, en
 tiazolidin-3-yl-karbonylgruppe som er substituert med en
 alkoksykarbonylgruppe, eller en acylgruppe, hvori, dersom
 acylgruppen utgjør en alkanoylgruppe, denne dessuten kan være
 substituert med en alkoksygruppe, eller en 2-
 karboksyfenylkarbonyl-, 2-karboksyfenylmetyl-, 2-
 karboksyfenylmetylenkarbonyl- eller 2-
 karboksymetylenfenylkarbonylgruppe, hvor en metylengruppe i en
 2-karboksyfenylmetylenkarbonyl- eller 2-
 karboksymetylenfenylkarbonylgruppe kan være substituert med 1
 eller 2 alkylgrupper, og de ovennevnte fenylkjerner
 ytterligere kan være mono- eller disubstituert med alkyl-
 eller alkoksygrupper, idet substituentene kan være like eller
 forskjellige, og samtidig kan være helt eller delvis hydrert,
 en bicykloalkan-3-karbonyl- eller bicykloalken-3-
 karbonylgruppe som i 2-stilling er substituert med en
 karboksygruppe, hvori hver bicykloalkan- og bicykloalkendel
 inneholder 9 eller 10 karbonatomer, være substituert med 1, 2
 eller 3 metylgrupper og hvor en endometylengruppe kan være
 erstattet med et oksygenatom, en 3-karboksy-n-

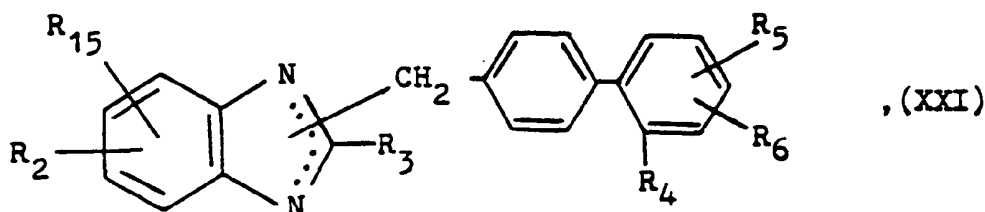
propylenkarbonylgruppe, hvor n-propylengruppen kan være perfluorert, være substitueret med 1 eller 2 alkylgrupper eller med en tetrametylen- eller pentametylengruppe, og Z_5 er en nukleofil utgående gruppe, eller med deres reaktive derivater, så som deres syrehalogenider, syreestere eller syreanhydrider.

Som reaktive derivater av en forbindelse med formel XIX kommer eksempelvis deres estere, så som metyl-, etyl- eller benzylestere, deres tioestere, så som metyltio- eller etyltio-estere, deres halogenider, så som syrekloridet, deres anhydrider eller imidazolider, i betraktning.

Omsetningen foretas hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding som vann, metylenklorid, kloroform, eter, tetrahydrofuran, dioksan eller dimetylformamid, med en tilsvarende karboksylsyre i nærvær av et syreaktiverende eller vann-tiltrekkende middel som tionylklorid, med deres anhydrider, så som ediksyreanhydrid, med deres estere, som eddiksyreetyler, med deres halogenider, som acetylklorid eller metansulfonylklorid, eventuelt i nærvær av en uorganisk eller tertiær organisk base, så som natriumhydroksyd, kaliumkarbonat, trietylamin eller pyridin, hvorav de to sistnevnte samtidig også kan tjene som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom -25° og 100°C , fortrinnsvis ved temperaturer mellom -10° og 80°C .

n) For fremstilling av forbindelser med den generelle formel I hvor minst en av restene R_1 eller R_2 betyr en 2-karboksyfenylkarbonylamino-, 2-karboksyfenylmetylamino-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe, hvor en metylengruppe i en 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe kan være substituert med 1 eller 2 alkylgrupper, og de ovennevnte fenylkjerner ytterligere kan være mono- eller disubstituert med alkyl- eller alkoksygrupper, idet substituentene kan være like eller forskjellige og samtidig være helt eller delvis hydrert, en i 2-stilling karboksygruppe-substituert bicykloalkan-3-karboksylysreamino- eller bicykloalken-3-

karboksylsyreaminogruppe hvor hver bicykloalkan- og bicykloalkendel inneholder 9 eller 10 karbonatomer, være substituert med 1, 2 eller 3 metylgrupper og en endometylengruppe være erstattet med et oksygenatom, en 3-karboksy-n-propylenkarbonylgruppe, hvor n-propylengruppen kan være perfluorert, substituert med 1 eller 2 alkylgrupper eller med en tetrametylen- eller pentametylengruppe: partiell hydrolyse av en forbindelse med den generelle formel



hvor

R_2 til R_6 er som innledningsvis definert og R_{15} betyr en ftalimino- eller homoftaliminogruppe, hvor en karbonylgruppe i en ftaliminogruppe kan være erstattet med en metylengruppe og en metylengruppe i en homoftaliminogruppe kan være substituert med 1 eller 2 alkylgrupper, og de ovennevnte fenylkjerner ytterligere kan være mono- eller disubstituert med alkyl- eller alkoksygrupper, hvor substituentene kan være like eller forskjellige og samtidig være helt eller delvis hydrert, en bicykloalkan-2,3-dikarboksylsyreimino- eller bicykloalkan-2,3-dikarboksylsyreiminogruppe, hvori hver bicykloalkan- og bicykloalkendel inneholder 9 eller 10 karbonatomer, være substituert med 1, 2 eller 3 metylgrupper og en endometylengruppe være erstattet med et oksygenatom, en glutarsyreiminogruppe, hvori n-propylengruppen kan være perfluorert eller være substituert med 1 eller 2 alkylgrupper eller med en tetrametylen- eller pentametylengruppe.

Den partielle hydrolyse utføres hensiktsmessig enten i

nærvær av en syre som saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, trikloreddiksyre eller trifluoreddiksyre, eller i nærvær av en base som natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, i et egnet oppløsningsmiddel som vann, vann/metanol, etanol, vann/etanol, vann/isopropanol eller vann/dioksan, ved temperaturer mellom -10°C og 120°C , f.eks. ved temperaturer mellom romtemperatur og reaksjonsblandingens kokepunkt. Det er imidlertid særlig fordelaktig å foreta den partielle hydrolyse i nærvær av en ekvivalent av en uorganisk base ved romtemperatur.

Ved de ovenfor beskrevne omsetninger kan eventuelt forekommende reaktive grupper som hydroksy-, amino- eller alkylaminogrupeer, beskyttes under omsetningen med vanlige beskyttelsesgrupper som avspaltes igjen etter omsetningen.

Som beskyttelsesrest for en hydroksygruppe kan eksempelvis benyttes trimetylsilyl-, acetyl-, benzoyl-, metyl-, etyl-, tert-butyl-, benzyl- eller tetrahydropyranylgruppen, og som beskyttelsesrest for en amino-, alkylamino- eller iminogruppe, for eksempel acetyl-, benzoyl-, etoksykarbonyl- eller benzylgruppen.

Den eventuelt påfølgende avspaltning av en benyttet beskyttelsesrest skjer fortrinnsvis hydrolytisk i et vandig oppløsningsmiddel, f.eks. i vann, isopropanol/vann, tetrahydrofuran/vann eller dioksan/vann, i nærvær av en syre som saltsyre eller svovelsyre, eller i nærvær av en alkalibase som natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, ved temperaturer mellom 0 og 100°C , fortrinnsvis ved reaksjonsblandingens koketemperatur. Avspaltningen av en benzylrest skjer imidlertid fortrinnsvis hydrogenolytisk, f.eks. med hydrogen i nærvær av en katalyastor som palladium/kull, i et oppløsningsmiddel som metanol, etanol, eddiksyreetyler eller iseddik, eventuelt under tilsetning av en syre som saltsyre, ved temperaturer mellom 0 og 50°C , fortrinnsvis ved romtemperatur og under et hydrogentrykk på 1 til 7 bar, fortrinnsvis 3 til 5 bar.

Oppnår man i henhold til oppfinnelsen: en forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en nitrogruppe, kan denne ved reduksjon overføres i en

tilsvarende aminoforbindelse med formel I, eller

en forbindelse med formel I, hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en hydroksy-, amino-, alkylamino-, fenylalkylamino-, alkylsulfonfylamino- eller acylaminogruppe, kan denne ved alkylering overføres i en tilsvarende alkylert forbindelse med formel I, eller

en forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en benzyloksygruppe, kan denne ved debenzylering overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I, hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en hydroksygruppe, eller

en forbindelse med formel I hvor, R_1 og/eller R_2 utgjør en karboksygruppe, kan denne ved amidering overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R_1 og/eller R_2 utgjør en aminokarbonylgruppe som eventuelt er substituert med 1 eller 2 alkylgrupper med 1 til 3 karbonatomer, eller

en forbindelse med formel I, hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en karboksygruppe og/eller R_4 utgjør en cyanogruppe, kan denne ved reduksjon overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R_1 og/eller R_2 utgjør en hydroksymetylgruppe og/eller R_4 utgjør en aminometylgruppe,

en forbindelse med formel I, hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en alkoksykarbonylgruppe, kan denne ved hydrolyse overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R_1 og/eller R_2 utgjør en karboksygruppe, eller

en forbindelse med formel I, hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en alkoksy- eller fenylalkoksygruppe, kan denne ved eterspaltning overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R_1 og/eller R_2 utgjør en hydroksygruppe, eller

en forbindelse med formel I, hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en aminokarbonylamino- eller aminotiokarbonylgruppe som er

substituert med en sykloalkylgruppe med 5 til 10 karbonatomer, hvor en metylengruppe i 2-stilling er erstattet med et oksygenatom, og dessuten kan være mono- eller disubstituert med en alkylgruppe med 1 til 20 karbonatomer, med en alkenyl- eller alkynylgruppe som hver har 3 til 5 karbonatomer, med en bi- eller tricyklisk alkylgruppe med 7 til 11 karbonatomer, med en sykloalkyl-, sykloalkylalkyl-, aralkyl- eller arylgruppe, kan denne ved reduksjon overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R_1 og/eller R_2 utgjør en aminokarbonylamino- eller aminotiokarbonylgruppe som er substituert med en 4-hydroksy-n-butyl-, 5-hydroksy-n-pentyl- eller 6-hydroksy-n-heksylgruppe, og dessuten kan være mono- eller disubstituert med en alkylgruppe med 1 til 20 karbonatomer, med en alkenyl- eller alkynylgruppe som hver har 3 til 5 karbonatomer, med en bi- eller tricyklisk alkylgruppe med 7 til 11 karbonatomer, med en sykloalkyl-, sykloalkylalkyl-, aralkyl- eller arylgruppe, eller

en forbindelse med formel I, hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en ftaliminogruppe som kan være mono- eller disubstituert med en alkyl- eller alkoksygruppe, hvor substituentene kan være like eller forskjellige, kan denne ved reduksjon overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I, hvori R_1 og/eller R_2 utgjør en 1-okso-isoindolin-2-yl-gruppe som kan være mono- eller disubstituert med en alkyl- eller alkoksygruppe, hvorunder substituentene kan være like eller forskjellige, eller

en oppnådd 1-, 3-isomerblanding av en forbindelse med formel I ved isomerspaltning, spaltes i deres 1- og 3-isomerer.

Den etterfølgende reduksjon av nitrogruppen utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som vann, vann/etanol, metanol, iseddik, eddiksyreetyler eller dimetylformamid, hensiktsmessig med hydrogen i nærvær av en hydreringskatalysator som Raney-nikkel, platina eller palladium/kull, med metaller som jern, tinn eller sink, i nærvær av en syre, med salter som jern(II)sulfat,

tinn(II)klorid, natriumsulfid, natriumhydrogensulfitt eller natriumditionitt, eller med hydrazin i nærvær av Raney-nikkel, ved temperaturer mellom 0 og 80°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 40°C.

Den etterfølgende alkylering utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding som metylformamid, dimetylformamid, dimetylsulfoksyd, benzen, klorbenzen, tetrahydrofuran, benzen/tetrahydrofuran eller dioksan, i nærvær av et alkyleringsmiddel som metyljodid, metylbromid, etylbromid, dimetylsulfat, benzylklorid eller diazometan, eventuelt fortrinnsvis i nærvær av et syrebindende middel, f.eks. et alkoholat som kalium-tert.butylat, et alkalihydroksyd som natrium- eller kaliumhydroksyd, et alkali-karbonat som kaliumkarbonat, et alkaliamid som natriumamid eller et alkalihydrid som natriumhydrid, hensiktsmessig ved temperaturer mellom 0 og 150°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 0 og 50°C.

Den etterfølgende reduktive aminering av en aminogruppe utføres i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, etanol, tetrahydrofuran, dioksan eller acetonitril, i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel, så som et egnet komplekst metallhydrid, fortrinnsvis i nærvær av natriumcyanborhydrid, ved pH 5 til 7, ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Den etterfølgende avspaltning av en benzylrest skjer fortrinnsvis hydrogenolytisk, f.eks. med hydrogen i nærvær av en katalysator som palladium/kull i et oppløsningsmiddel som metanol, etanol, eddiksyreetylerester eller iseddik, eventuelt under tilsetning av en syre som saltsyre, ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur, og under et hydrogentrykk på 1 til 7 bar, fortrinnsvis 3 til 5 bar.

Den etterfølgende amidering utføres hensiktsmessig i et oppløsningsmiddel som metylenklorid, kloroform, tetraklormetan, eter, tetrahydrofuran, dioksan, benzen, toluen, acetonitril eller dimetylformamid, spesielt i et overskudd av det anvendte amin, f.eks. i metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, ammoniakk, metylamin, etylamin,

dimetylamin eller dietylamin, eventuelt i nærvær av et syreaktiverende eller vann-tiltrekkende middel, f.eks. i nærvær av klormaursyreetyler, tionylklorid, fosfortriklorid, fosforpentoksyd, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, N,N'-dicykloheksylkarbodiimid/N-hydroksysuccinimid, N,N'-karbonyldiimidazol eller N,N-tionyldiimidazol eller trifenylfosfin/tetraklormetan, eller et middel som aktiverer amino-gruppen, f.eks. fosfortriklorid, og eventuelt i nærvær av en uorganisk base som natriumkarbonat, eller en tertiær organisk base som trietylamin eller pyridin, som samtidig kan tjene som oppløsningsmiddel, ved temperaturer mellom -25°C og 250°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom -10°C og koketemperaturen til det anvendte oppløsningsmiddel.

Den etterfølgende reduksjon av karboksygruppen utføres i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, etanol, eter, tetrahydrofuran, dioksan eller iseddik, i nærvær av katalytisk aktivert hydrogen, f.eks. av hydrogen i nærvær av platina eller palladium/kull, og eventuelt i nærvær av en syre som saltsyre eller perklorisyre, eller i nærvær av et metallhydrid som natriumborhydrid, litiumborhydrid eller litiumaluminiumhydrid, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved temperaturer mellom 20 og 80°C.

Den etterfølgende hydrolyse skjer fortrinnsvis hydrolytisk i et vandig oppløsningsmiddel, f.eks. i vann, isopropanol/vann, tetrahydrofuran/vann eller dioksan/vann i nærvær av en syre som saltsyre eller svovelsyre, eller i nærvær av en alkalibase som natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, ved temperaturer mellom 0 og 100°C, fortrinnsvis ved reaksjonsblandingens koketemperatur.

Den etterfølgende eterspaltning foretas i nærvær av en syre som hydrogenklorid, hydrogenbromid, svovelsyre, bortriklorid, bortribromid eller aluminiumklorid i et egnet oppløsningsmiddel som metanol, etanol, vann/isopropanol, metylenklorid, kloroform eller tetraklormetan, ved temperaturer mellom -30°C og reaksjonsblandingens koketemperatur.

Den etterfølgende reduksjon utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som vann, vann/etanol, metanol, iseddik,

eddiksyreetyler eller dimetylformamid, hensiktsmessig med hydrogen, i nærvær av en hydreringskatalysator som Raney-nikkel, platina eller palladium/kull, eller med hydrazin i nærvær av Raney-nikkel ved temperaturer mellom 0 og 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Den påfølgende reduksjon av en ftaliminogruppe utføres fortrinnsvis i et oppløsningsmiddel som iseddik, med nascerende hydrogen, f.eks. sink/iseddik, ved temperaturer mellom 80 og 120°C, fortrinnsvis ved reaksjonsblandingens koketemperatur.

Den etterfølgende isomerspaltning skjer fortrinnsvis kromatografisk under bruk av et bæremiddel som kiselgel eller aluminiumoksyd.

De oppnådde forbindelsene med formel I kan dessuten overføres i deres syreaddisjonssalter, spesielt for farmasøytisk anvendelse, i deres fysiologisk akseptable salter med uorganiske eller organiske syrer. Aktuelle syrer for formålet er eksempelvis saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre, fumarsyre, ravsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre eller maleinsyre.

Dessuten lar de således oppnådde nye forbindelser med formel I dersom de inneholder en karboksygruppe, seg deretter eventuelt overføre i deres addisjonssalter med uorganiske eller organiske baser, spesielt for farmasøytisk anvendelse i deres fysiologisk akseptable addisjonssalter. Som baser kommer herunder eksempelvis natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, cykloheksylamin, etanolamin, dietanolamin og trietanolamin i betraktning.

De forbindelser med formel II til XXI som benyttes som utgangsstoffer, er tildels kjent fra litteraturen eller oppnåelige gjennom fremgangsmåter kjent fra litteraturen.

Således oppnås eksempelvis en forbindelse med formel II eller III ved alkylering av en tilsvarende o-amino-nitroforbindelse og påfølgende reduksjon av nitrogruppen.

Et utgangsstoff med formel V, VI, VII, IX, X, XI, XIII, XV, XVII, XIX eller XXI oppnår man ved alkylering av et tilsvarende orto-fenylendiamin eller en tilsvarende orto-

aminonitroforbindelse og påfølgende reduksjon av nitrogruppen og etterfølgende cyclisering av en således oppnådd orto-diaminofenylforbindelse, eller ved NH-alkylering av et tilsvarende 1H-benzimidazol, hvorved den således oppnådde isomerblanding deretter kan spaltes etter vanlige metoder, f.eks. ved kromatografi.

De nye forbindelsene med formel I og deres fysiologisk akseptable addisjonssalter oppviser verdifulle farmakologiske egenskaper. De utgjør spesielt angiotensin-II-antagonister.

Eksempelvis ble forbindelsene

- A = 4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,
- B = 4'-[(2-metoksymetyl-benzimidazol-1-yl)metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,
- C = 4'-[(2-metyl-5- og 6-butanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,
- D = 4'-[(2-n-propyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,
- E = 4'-[(2-etyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,
- F = 4'-[(2-metylthiometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-semitrifluoracetat,
- G = 4'-[(2-etylthio-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,
- H = 4'-[(2-n-butyl-5-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,
- I = 4'-[(2-n-butyl-6-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,
- J = 4'-[(2-n-butyl-5,6-dimetetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,
- K = 4'-[(2-n-propyl-nafto[2,3-d]imidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,
- L = 4'-[(2-n-butyl-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,
- M = 4'-[(2-(1-butyn-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

N = 4'-[(2-n-butyl-5-acetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre,
 O = 4'-[(2-cykloheksylmetyl-5,6-dihydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre,
 P = 4'-[(6-aminotiokarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-hemihydrat,
 Q = 4'-[(6-aminokarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-trifluoracetat og
 R = 4'-[(2-n-butyl-5-(n-butylaminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-semitrifluoracetat

undersøkt på deres biologiske virkninger på følgende måte:

a) Rotter (hanner, 180-220 g, ble anestetisert med heksobarbital-natrium (150 mg/kg i.p). Etter inntrådt narkose ble en trakealkanyle innlagt, hvorpå dyrene ble despinalisert og deretter omgående gitt kunstig åndedrett med en respirator. Det arterielle blodtrykk ble registrert via en kanyle i arteria carotis ved hjelp av en Bell & Howell trykkregistrator. Substansene ble tilført via en kanyle i vena jugularis.

Testforbindelsene ble gitt som 3 doseringer (10, 20 og 30 mg/kg i.v.), hvorunder en forbindelse per dyr ble undersøkt. 3 minutter etter intravenøs tilførsel av testforbindelsen ble angiotensin-II tilført intravenøst med stigende dosering, hvorved en kumulativ dose-virknings-sammenheng for angiotensin-II i nærvær av testforbindelsene ble oppnådd. Måleparameteren utgjøres av økningen av det arterielle blodtrykk.

Denne dose-virkningskurve ble sammenlignet med en standardkurve for angiotensin-II uten testforbindelse. Ved hjelp av et datamaskinprogram ble høyreforskyvningen av dose-virkningskurven for angiotensin-II som følge av testforbindelsen, fastlagt og tilsvarende PA_2 -verdier for testforbindelsene beregnet.

Den etterfølgende tabell viser de gjennomsnittlige PA_2 -verdier for de undersøkte stoffer:

Stoff	pA ₂ -verdier
A	4,40
B	5,10
C	5,30
D	5,49
E	5,25
F	5,25
G	5,10
H	5,00
I	5,17
J	5,41
K	4,90
L	5,27
M	4,97
N	4,88
O	-
P	5,22
Q	5,43
R	5,47

b) Den hemmende virkning av de nye forbindelser på bindingen av angiotensin-II til storfenyre-reseptorpreparater ble undersøkt analogt med fremgangsmåten til Glossmann et al., (J. Biol. Chem., 249, 825-834 (1974)). Inkubasjonsblandingen inneholdt alikvoter av et membranpreparat av binyrebark fra storfe i Tris-buffer, økende konsentrasjoner av de mulige antagonist samt 50 pM ¹²⁵I-angiotensin-II. Etter 45 minutter ble inkubasjonen avsluttet ved hurtig filtrering gjennom glassfiberfilter. Radioaktivitet bundet til filteret ble bestemt i en gamma-teller med et telleutbytte på 80%.

Den etterfølgende tabell gjengir de hemmingskonsentrasjoner av antagonist som bevirker 50% hemming av den spesifikke ¹²⁵I-angiotensin-II-binding:

Stoff	IC ₅₀ [μ M/l]
A	1,2
B	5,9
C	1,9
D	0,6
E	1,0
F	1,5
G	2,1
H	0,9
I	2,4
J	9,5
K	2,3
L	4,0
M	6,4
N	2,4
O	29,0
P	0,8
Q	0,9
R	1,0

Ved administrasjon av ovennevnte forbindelser kunne det opptil en dose på 30 mg/kg i.v. ikke registreres toksiske bivirkninger, f.eks. ingen negativ inotrop virkning og ingen hjerterytmeforstyrrelser. Forbindelsene er således godt tolerable.

På grunn av deres farmakologiske egenskaper egner de nye forbindelsene og deres fysiologisk akseptable addisjonssalter seg til behandling av hypertoni og hjersteinsuffisiens, dessuten til behandling av iskemiske perifere gjennomblødningsforstyrrelser, myokardieischemi (angina), til forhindring av hjersteinsuffisiensutvikling etter myokardieinfarkt, til behandling av diabetisk nefropati,

glaukom, gastrointestinale sykdommer og blæresykdommer.

Den nødvendige dosering for å oppnå en tilsvarende virkning utgjør ved intravenøs tilførsel hensiktsmessig 20 til 100 mg, fortrinnsvis 30 til 70 mg, og ved peroral tilførsel 50 til 200 mg, fortrinnsvis 75 til 150 mg, gitt 1 til 3 ganger daglig. Til dette formål kan forbindelser med formel I, eventuelt i kombinasjon med andre virkestoffer, tilberedes sammen med ett eller flere inerte vanlige hjelpestoffer og/eller fortynningsmidler, f.eks. med maisstivelse, melkesukker, rørsukker, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, polyvinylpyrrolidon, sitronyre, vinsyre, vann, vann/etanol, vann/glycerol, vann/sorbitol, vann/polyetylenglykol, propylenglykol, cetylstearylalkohol, karboksymetylcellulose eller fettholdige substanser som hårdfett eller egnede blandinger av disse, i vanlige galeniske tilberedninger som tabletter, drasjeer, kapsler, pulvere, suspensjoner eller stikkpiller.

De etterfølgende eksempler skal belyse oppfinnelsen nærmere:

Eksempel A4'-[N-(5-benzylamino-2-nitro-fenyl)-pentanoylaminometyl]-
bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

3,9 g (7,5 mmol) 4'-[N-(5-klor-2-nitrofenyl)-pentanoylaminometyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester ble omrørt sammen med 3,9 ml benzylamin i 3 timer i et 150-160°C oljebad. Etter avkjøling av reaksjonsblandingen ble residuet oppløst i ca. 25 ml metylenklorid og stoffet renses over en kiselgelkolonne (kornstørrelse: 0,063-0,2 mm, elueringsmiddel: cykloheksan/5-10% etylacetat). De respektive fraksjoner ble inndampet på rotasjonsfordamper.

Utbytte: 2,9 g (65,5% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: cykloheksan/etylacetat = 2:1)

Analogt oppnås følgende forbindelser:

4'-[N-(5-benzyl-metyl-amino)-2-nitrofenyl]-
pentanoylaminometyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,40 (Kiselgel: cykloheksan/etylacetat = 4:1)

4'-[N-(5-dimetyl-amino-2-nitrofenyl)-pentanoylaminometyl]-
bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,35 (Kiselgel: heksan/etylacetat = 4:1)

Eksempel 14'-[(benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre
tert.butylester

0,95 g (8 mmol) benzimidazol ble oppløst i 50 ml dimetyl-sulfoksyd og tilsatt 1,0 g (9 mmol) kalium-tert.butylat. For å oppnå saltdannelse ble det omrørt i ytterligere 30 minutter ved romtemperatur, hvorpå 2,8 g (8 mmol) 4'-brommetyl-bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester ble tilsatt. Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur var reaksjonen over. Blandingen ble fortynnet til 500 ml med vann og ekstrahert 3 ganger med ca. 100 ml etylacetat. De samlede organiske faser ble tørket med magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet. Det oljeaktige residuum ble renses over en kiselgelsøyle (kornstørrelse: 0,063-0,2 mm) ved bruk av metylenklorid med 1% etanol som

elueringsmiddel. Ensartede fraksjoner ble inndampet til tørrhet. Residuet utgjorde en olje.

Utbytte: 2,8 g (90,8% av det teoretiske)

R_f-verdi: 0,35 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

Beregnet: C, 78,10 C, 6,29 N, 7,29

Funnet: 78,18 6,34 7,19

Analogt oppnås følgende forbindelser:

4'-[(2-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f-verdi: 0,15 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 49:1)

4'-[(2-n-butyl-7-(2-dietylamino-etoksy)-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f-verdi: 0,55 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 9:1)

4'-[(2-etyltio-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f-verdi: 0,45 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 49:1)

4'-[(2-n-propyltiometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f-verdi: 0,55 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f-verdi: 0,60 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-metylmerkaptobenzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f-verdi: 0,55 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-metyl-5- og 6-nitro-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f-verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-metyl-5- og 6-butanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,60 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 9:1)

4'-[(2-(2-metyl-propyl)benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-metoksymetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-(pyridyl-(2))-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,40 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(5- og 6-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,25 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-fenyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,45 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-(tiazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,30 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 49:1)

4'-[(2-(3,5-dimetyl-pyrazol-1-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,35 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-(furyl-(2))-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,40 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-aminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-isopropyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-hydroksymetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,35 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-(3-hydroksypropyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,40 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-metyl-5- og 6-(N-(metoksy-acetyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,20 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-(1-metylpropyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,80 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-(2-metylbutyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,60 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-metyl-5- og 6-(N-(2-metoksy-etyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,25 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-pentyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-7-metoksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifeny-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-propyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifeny-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 140-141°C

4'-[(2-etyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifeny-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 129-130°C

4'-[(2-etyl-tiometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifeny-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-metyl-tiometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifeny-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,45 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-klor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifeny-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-tio-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifeny-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 49:1)

4'-[(2-metoksyfenyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifeny-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,80 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-propyl-tio)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifeny-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 49:1)

4'-[(2-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,45 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-(4-metoksy-fenyl)-5- og 6-klor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-acetamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,60 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk= 90:10:1)

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-butanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,80 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 90:10:1)

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,70 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(7-n-butoksy-2-n-butyl-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-(4-hydroksyfenyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 258-260°C

4'-[(2-(4-n-butoksyfenyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,70 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-4-nitro-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,45 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-(3-pyridyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,40 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 5:2)

4'-[(2-(4-benzyloksyfenyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,75 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,48 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-benzyl-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,52 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-(2-metylbutyl)-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-cykloheksylmetyl)-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,52 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-cykloheksylmetyl-5,6-diklor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,46 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-(2-metylbutyl)-nafto[2,3-d]imidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,57 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-propyl-nafto[2,3-d]imidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,57 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-5,6-diklor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,45 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-cykloheksylmetyl-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,47 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,46 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-cyklopentylmetyl-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,47 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-(3-metylbutyl)-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,47 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-cykloheksyl-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-(1-butyn-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,49 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-6-etoksykarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,60 (Kiselgel: petroleter/etylacetat = 1:1 + 1% iseddik)

4'-[(2-cyklopentyl-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-fluor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-
2-karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,25 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 50:1)

4'-[(2-n-butyl-5-og 6-benzoyl-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,28 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 50:1)

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-trifluormetyl-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,33 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 50:1)

4'-[(2-n-butyl-4-cyano-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-
karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-n-butylaminokarbonyl-benzimidazol-1-
yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,30 (Kiselgel: metylenklorid/metanol/eddiksyre
= 19:0,8:0,2)

4'-[(2-n-butyl-6-karboksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-
karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,90 (Kiselgel: metylenklorid/metanol/eddiksyre
= 9:0,8:0,2)

4'-[(2-n-butyl-5-karboksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-
karboksylysyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 224-225°C

4'-[(2-n-butyl-6-aminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 159-160°C

4'-[(2-n-butyl-5-aminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester
Smeltepunkt: 135-138°C (dekom.)

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-cyano-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 100:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester
Smeltepunkt: fra 115°C (dekom.)

4'-[(2-n-butyl-5-og 6-(1H-tetrazol-5-yl)benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester
Smeltepunkt: fra 92°C (dekom.)

4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-fenylnaftalen-1-karboksytsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,25 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 50:1)

Eksempel 2

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-nitro-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

a) 2-n-butyl-6-nitro-benzimidazol

I en blanding av 8,66 g (0,085 mol) valeriansyre og 120 ml fosforoksyklorid ble det ved romtemperatur porsjonsvis tilsatt 11,5 g (0,075 mol) 4-nitro-o-fenylendiamin. Reaksjonsblandingen ble kokt i 3 timer under tilbakeløpskjøling og reaksjonen avbrutt i 1,5 kg isvann. Den ble deretter gjort alkalisk med konsentrert ammoniakk og ekstrahert tre ganger med 500 ml etylacetat. Den organiske

fase ble fraskilt, tørket med magnesiumsulfat og inndampet på rotasjonsfordamper. Det oljeaktige residuum ble rensset over en kiselgelsøyle (kornstørrelse: 0,063-0,2 mm, elueringsmiddel: metylenklorid/0-2% etanol). Ensartede fraksjoner ble inndampet til tørrhet.

Utbytte: 10,2 g (62,2% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 139-140°C

Beregnet:	C 60,27	H 5,98	N 19,17
Funnet :	60,30	6,00	19,42

b) 9,5 g (43 mmol) 2-n-butyl-6-nitro-benzimidazol ble oppløst i 100 ml dimetylsulfoksyd og tilsatt 5,3 g (47,6 mmol) kalium-tert.butylat. Blandingen ble omrørt i 30 minutter og tilsatt 16,6 g (47,6 mmol) 4'-brommetyl-bifenyl-2-karboksytsyre-tert-butylester. Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen tilsatt ca. 600 ml vann og ekstrahert 3 x med ca. 200 ml etylacetat. Den organiske fase ble tørket med magnesiumsulfat og inndampet på rotasjonsfordamper. Det således oppnådde råprodukt ble rensset over en kiselgelsøyle (kornstørrelse: 0,063-0,2 mm, elueringsmiddel: metylenklorid/0-1% etanol). Ensartede fraksjoner ble inndampet til tørrhet.

Utbytte: 19,9 g (95,2% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid + 5% etanol)

Beregnet:	C 71,73	H 6,43	N 8,65
Funnet :	72,00	6,66	8,80

Analogt oppnås følgende forbindelser:

4'-[(2-n-butyl-4- og 7-nitro-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,45 og 0,47 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-nitro-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,60 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-klor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-acetamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,20 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-butanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,80 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 90:10:1)

Eksempel 3

4'-[(5- og 6-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

18,3 g (37,7 mmol) 4'-[(5- og 6-nitro-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester ble oppløst i 200 ml etanol, tilsatt 10 g Raney-nikkel og hydrert i 3 timer ved 50°C under 5 bar hydrogentrykk. Etter avsluttet hydrogenopptak ble katalysatoren frafiltrert og filtratet inndampet på rotasjonsfordamper.

Utbytte: 17,1 g (100% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,1 og 0,2 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 95:5)

Analogt oppnås følgende forbindelse:

4'-[(4- og 7-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,20 og 0,22 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 50:1)

Eksempel 4

4'-[(6-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester (I)

og

4'-[(5-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester (II)

Isomerblandingen av (I) og (II) (17,1 g) oppnådd i Eksempel 3, ble separert over en kromatografikolonne fylt med 1700 ml kiselgel (kornstørrelse: 0,063-0,2 mm), hvorved (I) først ble isolert ved eluering med metylenklorid/etanol = 98:2.

Utbytte: 7,32 g (42,8% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,2 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 95:5)

Med metylenklorid/etanol = 96:4 ble deretter (II) eluert.

Utbytte: 9,28 g (54,3% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,1 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 95:5)

Analogt ble følgende forbindelser isolert i ren tilstand fra de tilsvarende isomerblandinger.

4'-[(4-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Utbytte: 86,1% av det teoretiske

Olje, R_f -verdi: 0,25 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 99:1)

og

4'-[(7-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Utbytte: 5,0% av det teoretiske

Olje, R_f -verdi: 0,30 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 99:1)

4'-[(7-benzyloksy-2-n-butyl-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Utbytte: 90,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 100-102°C

og

4'-[(4-benzyloksy-2-n-butyl-7-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Utbytte: 1,9% av det teoretiske

Olje, R_f -verdi: 0,20 (aluminiumoksyd: cykloheksan/etylacetat = 4:1)

Eksempel 5

4'-[(2-n-butyl-6-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

a) 2-pentanoylamino-5-metyl-nitrobenzen

6 g (0,04 mol) 2-nitro-6-metylanilin ble oppløst i 50 ml pyridin, avkjølt til 0°C og under omrøring tilsatt 5,3 g (0,04 mol + 10%) valerylklorid. Etter omrøring i 1 time ved romtemperatur ble blandingen helt over i isvann og krystallisetet suget av og tørket.

Utbytte: 9 g (96,7% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 69-71°C

Beregnet:	C 61,00	H 6,83	N 11,86
Funnet :	61,21	6,79	11,72

b) 2-pentanoylamino-5-metyl-anilin

8,5 g (0,035 mol) 2-pentanoylamino-5-metyl-nitrobenzen ble oppløst i 100 ml metylalkohol og hydrert ved romtemperatur under 5 bar og med 2 g 10% palladium/kull. Etter avsluttet reaksjon ble katalysatoren suget av og filtratet inndampet i vakuum.

Utbytte: 7,1 g (94,7% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 132-134°C (metanol)

Beregnet:	C 69,87	H 8,80	N 13,58
Funnet :	69,28	8,74	13,31

c) N-(2-pentanoylamino-5-metyl-fenyl)-2-tert.butoksy-karbonyl-bifenyl-4'-yl-metylamin

2,1 g (0,01 mol) 2-pentanoylamino-5-metylanilin ble oppløst i 10 ml dimetylformamid og 5 ml N,N-diisopropyletylamin, tilsatt 3,5 g (0,01 mol) 4'-brommetyl-bifenyl-2-karboksytsyre-tert-butylester og under omrøring oppvarmet til 120°C. Etter 2 timer var reaksjonen over og oppløsningsmidlet ble avdestillert i vakuum. Det oppnådde oljeaktige residuum ble oppløst i etylacetat, vasket med vann og etter tørking over natriumsulfat inndampet i vakuum. Etter søylekromatografi

på kiselgel (kornstørrelse: 0,06-0,2 mm, elueringsmiddel: metylenklorid) ble det oppnådd en gulaktig olje.

Utbytte: 3,8 g (80,0% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,75 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

Beregnet:	C 76,24	H 7,68	N 5,93
Funnet :	76,16	7,85	5,87

d) 4'-[(2-n-butyl-6-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

3,6 g (0,076 mol) N-(2-pentanoylamino-5-metyl-fenyl)-2-tert.butoksykarbonyl-bifenyl-4'-yl-metylamin ble tatt opp i 5 ml diglyme og kokt under tilbakeløpskjøling. Etter 2 timer var reaksjonen over og reaksjonsproduktet ble oppløst i etylacetat, vasket med vann og inndampet i vakuum etter tørking over natriumsulfat. Etter søylekromatografi på kiselgel (kornstørrelse: 0,06-0,2 mm, elueringsmiddel: metylenklorid + 1% etanol) ble det oppnådd en gulaktig olje.

Utbytte: 2,1 g (61,7% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,6 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:2)

Beregnet:	C 79,26	H 7,54	N 6,16
Funnet :	79,12	7,46	6,09

Analogt oppnås følgende forbindelser:

4'-[(2-n-butyl-6-klor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,6 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:2)

4'-[(2-n-butyl-6-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,65 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:2)

Eksempel 64'-[(2-n-butyl-5-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylestera) 2-pentanoylamino-5-metoksy-nitrobenzen

4,2 g (0,025 mol) 2-nitro-4-metoksyanilin ble oppløst i 30 ml pyridin, avkjølt til 0°C og under omrøring tilsatt 3,3 g (0,0275 mol) valerylklorid. Etter omrøring i 1 time ved romtemperatur ble blandingen helt over i isvann og krystallisatet suget av og tørket.

Utbytte: 6 g (95,2% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 74-75°C

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ (252,27)

Beregnet:	C 57,13	H 6,39	N 11,11
Funnet :	57,43	6,45	10,97

b) N-(2-nitro-4-metoksy-fenyl)-N-pentanoyl-(2-tert.butoksy-karbonyl-bifenyl-4'-yl)-metylamin

2,5 g (0,01 mol) 2-pentanoylamino-5-metoksy-nitrobenzen ble oppløst i 30 ml dimetylformamid, tilsatt 550 mg (0,11 mol) natriumhydrid (50% i olje) og omrørt i 30 minutter ved 80°C. Deretter ble 3,5 g (0,01 mol) 4'-brommetyl-bifenyl-2-karboksylsyre-tert-butylester tilsatt og omrørt i ytterligere 2 timer ved 80°C. Oppløsningsmidlet ble avdestillert i vakuum, det oppnådde oljeaktige residuum oppløst i etylacetat, vasket med vann og etter tørking over natriumsulfat inndampet i vakuum. Etter søylekromatografi (Kisegel: 0,06-0,2 mm, elueringsmiddel: metylenklorid) ble det oppnådd en gulaktig olje.

Utbytte: 4,0 g (78,4% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,8 (Kisegel: metyl-etylketon/xylen = 1:2)

$C_{30}H_{34}N_2O_6$ (518,61)

Beregnet:	C 69,48	H 6,61	N 5,40
Funnet :	69,31	6,53	5,39

c) N-(2-amino-4-metoksy-fenyl)-N-pentanoyl-(2-tert.butoksy-karbonyl-bifenyl-4'-yl)-metylamin

3,8 g (0,007 mol) N-(2-nitro-4-metoksy-fenyl)-N-pentanoyl-(2-tert.butoksy-karbonyl-bifenyl-4'-yl)-metylamin ble oppløst i 100 ml metanol og hydrert ved romtemperatur under 5 bar i nærvær av 1 g 70% palladium/kull. Etter avsluttet reaksjon ble katalysatoren suget av og filtratet inndampet i vakuum.

Utbytte: 3,2 g (93,6% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,5 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:2)

$C_{30}H_{36}N_2O_4$ (488,63)

Beregnet:	C 73,74	H 7,43	N 5,73
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	73,59	7,40	5,72
----------	-------	------	------

d) 4'-[(2-n-butyl-5-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

3 g (0,006 mol) N-(2-amino-4-metoksyfenyl)-N-pentanoyl-(2-tert.butoksy-karbonyl-bifenyl-4'-yl)-metylamin ble oppløst i 100 ml iseddik og oppvarmet under tilbakeløpskjøling og omrøring. Etter 1 time ble oppløsningsmidlet avdestillert og den oppnådde olje ytterligere renses ved kromatografi over kiselgel (kornstørrelse: 0,06-0,2 mm, elueringsmiddel: metylenklorid/etanol 19:1).

Utbytte: 2,3 g (82,1% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,7 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 90:10:1)

$C_{30}H_{34}N_2O_3$ (470,61)

Beregnet:	C 76,56	H 7,28	N 5,95
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	76,36	7,31	5,79
----------	-------	------	------

Analogt oppnås følgende forbindelser:

4'-[(2-n-butyl-5-klor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,7 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 90:10:1)

4'-[(5-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,5 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 90:10:1)

4'-[(2-n-butyl-5-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,8 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 90:10:1)

4'-[(2-n-butyl-7-cyano-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,49 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-5,7-difluor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,27 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 50:1)

4'-[(2-n-butyl-5-acetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,30 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 50:1)

4'-[(2-n-butyl-6-dimetylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,60 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(7-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,30 (Aluminiumoksyd: metylenklorid/etanol = 99:1)

4'-[(6-(N-benzyl-metylamino)-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,40 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-5-dimetylaminosulfonyl-3-N-oksydo-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylysyre-tert.butylester

(fremstillet ved ufullstendig reduksjon av nitrogruppen og

påfølgende cyklisering).

Smeltepunkt: 59-62°C

4'-[(7-benzyloksy-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(4-benzyloksy-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,65 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:4)

4'-[(2-n-butyl-7-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,80 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-4-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,70 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:2)

4'-[(2,5-di-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

4'-[(2,6-di-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

4'-[(6-benzyloksy-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,40 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:2)

4'-[(2-n-butyl-6-metyl-amino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,10 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 50:1)

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,20 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 60:40)

4'-[(2-n-butyl-6-(3-cykloheksyl-piperidino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,65 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 9:1)

4'-[(2-n-butyl-6-ftalimino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 182-184°C

4'-[(2-n-butyl-6-(n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,70 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2,5-di-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,30 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:4)

4'-[(2,6-di-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:4)

Eksempel 7

4'-[(2-n-butyl-5-(n-butylaminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

2,0 g (4,4 mmol) 4'-[(5-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre- tert.butylester ble oppløst i 50 ml tetrahydrofuran og tilsatt 2,0 ml trietylamin og 2,0 ml n-butylisocyanat. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 4 timer og deretter inndampet på rotasjonsfordamper, hvorpå residuet ble rensset over en kiselgelkolonne (kornstørrelse: 0,063-0,2 mm, elueringsmiddel: metylenklorid/0-2% etanol). Ensartede fraksjoner ble inndampet til tørrhet.

Utbytte: 2,1 g (86,4% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,45 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

Analogt oppnås følgende forbindelser:

4'-[(2-n-butyl-6-fenylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Amorf substans, R_f -verdi: 0,30 (Kiselgel: metylenklorid/etanol
=19:1)

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-
yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Amorf substans, R_f -verdi: 0,25 (Kiselgel: metylenklorid/etanol
= 19:1)

4'-[(2-n-butyl-4-etylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Amorf substans, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol
= 19:1)

4'-[(6-aminokarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-
bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 210-211°C

4'-[(2-n-butyl-6-(n-heksylaminokarbonylamino)-benzimidazol-1-
yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 142-143°C

4'-[(2-n-butyl-4-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-
yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 104-106°C (amorft)

4'-[(2-n-butyl-5-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-
yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 118-120°C (amorft)

4'-[(2-n-butyl-7-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-
yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-etyylester

Smeltepunkt: 152-154°C

4'-[(6-aminotiokarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Smeltepunkt: 175-176°C

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminotiokarbonylamino-
benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-
tert.butylester
Smeltepunkt: 91-93°C (amorft)

4'-[(5-aminotiokarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Smeltepunkt: 196-197°C

4'-[(2-n-butyl-6-benzylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Smeltepunkt: 163-165°C

4'-[(6-allylaminokarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,10 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(tetrahydropyran-2-yl-aminokarbonylamino)-
benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-etyler
Smeltepunkt: 86-88°C (amorft)

4'-[(2-n-butyl-6-(tetrahydropyran-2-yl-aminokarbonylamino-
benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-
tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,20 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-n-pentylamino)-benz-
imidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,30 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 5:2)

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-
yl)-metyl]-2-ftalimino-bifenyl
Olje, R_f -verdi: 0,45 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 9:1)

4'-[(6-(adamant-1-yl-aminokarbonylamino)-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre
Smeltepunkt: 251-253°C

4'-[(6-(adamant-1-yl-aminokarbonylamino)-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Smeltepunkt: 196-198°C

4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,30 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 5:2)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butylaminokarbonyl)-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,70 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 5:2)

4'-[(2-n-butyl-5-(N-metylaminokarbonyl-n-pentyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,45 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:2)

4'-[(6-(n-butylaminokarbonylamino)-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,7 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 90:10:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,7 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 5:2)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butylaminokarbonyl)-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: metyl-etylketon = 5:2)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,8 (Kiselgel: metyl-etylketon = 5:2)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-heksylaminokarbonyl)-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,40 (Aluminiumoksyd-plate:
etylacetat/petroleter = 3:7)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,40 (Aluminiumoksyd: etylacetat/petroleter = 4:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butylaminokarbonyl)-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,35 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 4:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,45 (Aluminiumoksyd: etylacetat/petroleter = 7:3)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,45 (Aluminiumoksyd: etylacetat/petroleter = 6:4)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-heksylaminokarbonyl)benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Aluminiumoksyd: etylacetat/petroleter = 4:6)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 106-108°C (amorft)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,60 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 6:4)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(2-trifluormetylfenylaminokarbonyl)-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,90 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 5:2)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-n-heksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,70 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 6:4)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-n-propylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 6:4)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-etylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,20 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 6:4)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-N-(2-fenyletyl)-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.-butylester

Olje, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 6:4)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-heksylaminokarbonyl)-N-(2-fenyletyl)-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.-butylester

Olje, R_f -verdi: 0,20 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 7:3)

4'-[(2-(1-trans-butenyl)-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,20 (Aluminiumoksyd: metylenklorid/etanol = 50:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(dimetylaminokarbonyl)-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenylmetyl-tetrazol-5-yl)bifenyl

Smeltepunkt: 183-187°C

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenylmetyl-tetrazol-5-yl)-bifenyl

Smeltepunkt: 185-186°C

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonyloksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 76-78°C (amorft)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-N-(3-cykloheksyl-n-propyl)-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,15 (Aluminiumoksyd: petroleter/etylacetat = 2:3)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-1-cyano-2-fenylnaftalen

4'-[(2-n-propyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-fenyl-naftalen-1-karboksylsyre-tert.butylester

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-4-klor-2-cyano-bifenyl

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-dodecylaminokarbonyl)-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,40 (Aluminiumoksyd: petroleter/etylacetat = 3:7)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(cykloheksylaminokarbonyl)-n-oktylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,35 (Aluminiumoksyd: petroleter/etylacetat = 3:2)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-oktylamino-karbonyl)-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,35 (Aluminiumoksyd: petroleter/etylacetat = 2:3)

Eksempel 8

4'-[(2-n-butyl-4-butanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

1,6 g (3,5 mmol) 4'-[(4-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester ble oppløst i 30 ml pyridin og under omrøring ved romtemperatur dråpevis tilsatt 0,52 ml (5,0 mmol) butyrylchlorid. Etter 1 time ble oppløsningsmidlet avdestillert og residuet utgitt med ca. 20 ml dietyleter. Bunnfallet ble deretter suget av og tørket ved 50°C i vakuum.

Utbytte: 1,75 g (94,6% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 167-168°C

Analogt ble følgende forbindelser oppnådd:

4'-[(2-n-butyl-5-acetamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,70 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 9:1)

4'-[(2-n-butyl-5-butanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,80 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 90:10:1)

4'-[(2-n-butyl-5-metansulfonamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,75 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 90:10:1)

4'-[(2-n-butyl-6-isopropylsulfonamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Amorf substans, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-6-etoksykarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Amorf substans, R_f -verdi: 0,30 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-5-(tert.butoksykarbonylamino-acetamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 101-103°C (amorft)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-butanoyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,70 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-7-butansulfonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-etyler

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-5-propanoylamino-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-etylester
Smeltepunkt: 221-223°C

4'-[(6-acetamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-
karboksylsyre-tert.butylester
Smeltepunkt: 192-194°C

4'-[(2-n-butyl-6-propanoylamino-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Smeltepunkt: 133-135°C

4'-[(6-butanoylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Smeltepunkt: 127-129°C

4'-[(2-n-butyl-6-n-pentanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-
bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,6 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-6-dimetylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,4 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 5:2)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(dimetylaminokarbonyl)-metylamino)-benz-
imidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,45 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

4'-[(2-n-butyl-6-fenylacetamino-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
 R_f -verdi: 0,30 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 50:1)
Smeltepunkt: 178-180°C

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylacetamino-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
 R_f -verdi: 0,30 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 4:1)
Smeltepunkt: 64-66°C (amorft)

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylkarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

R_f-verdi: 0,70 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 9:1)

Smeltepunkt: 72-76°C (amorft)

4'-[(6-benzyloksylkarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

R_f-verdi: 0,80 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 9:1)

Smeltepunkt: 84-86°C

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylmetylaminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f-verdi: 0,45 (Kiselgel: petroleter/etylacetat/etanol =
2,5:2,5:0,5)

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f-verdi: 0,50 (Kiselgel: petroleter/etylacetat/etanol =
2,5:2,5:0,5)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-metyl-n-butylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f-verdi: 0,40 (Kiselgel: petroleter/etylacetat/etanol =
6:3:1 + 1% iseddik)

4'-[(2-n-butyl-5-(n-butylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f-verdi: 0,75 (Kiselgel: petroleter/etylacetat = 1:2 +
1% iseddik)

4'-[(2-n-butyl-6-(2-isopropyl-5-metyl-cykloheksyloksylkarbonyl-
amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.-
butylester

Olje, R_f-verdi: 0,45 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 60:40)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-etoksykarbonyl-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,65 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 6:4)

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylacetamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Smeltepunkt: 65-66°C (amorft)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-etoksykarbonyl-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,60 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 7:3)

4'-[(2-n-butyl-6-(n-heksyloksykarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 6:4)

4'-[(2-n-butyl-6-(5,7-diokso-1H,3H-imidazo[1,5-c]tiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,55 (Aluminiumoksyd: etylacetat/petroleter = 7:3)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butanoyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,60 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 6:4)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(4-metoksykarbonyl-tiazolidin-3-yl-karbonyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 6:4)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylkarbonyl-n-heksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 6:4)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylkarbonyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-

tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,70 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 6:4)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butanoyl)-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,60 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-6-isopropylkarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,15 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 7:3)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-etoksykarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,35 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 6:4)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-etoksykarbonyl-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,70 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(dimetylaminokarbonyl)-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,45 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 4:1)

4'-[(2-n-butyl-6-dietylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,20 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 9:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(dimetyl-aminoacetamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,40 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 5:2)

4'-[(2-n-butyl-6-(2,2-dimetyl-propionylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,60 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 9:1)

4'-[(2-n-butyl-6-cyklopentylkarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,35 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 7:3)

4'-[(2-n-butyl-6-cyklopropylkarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 175-177°C

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksyloksykarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 68-70°C (amorft)

4'-[(2-n-butyl-6-dimetylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenylmetyl-tetrazol-5-yl)-bifenyl

Olje, R_f -verdi: 0,75 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 90:10:1)

4'-[(2-n-butyl-6-morfolinokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 74-76°C

4'-[(2-n-butyl-6-pyrrolidinokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

4'-[(2-n-butyl-6-dimetylaminokarbonyloksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 137-138°C

4'-[(2-n-butyl-6-(N-acetyl-n-oktylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,25 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 7:3)

Eksempel 9

4'-[(2-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

0,9 g (2,25 mmol) 4'-[(2-hydroksybenzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester ble oppløst i 10 ml metylenklorid og tilsatt 10 ml trifluoreddiksyre. Oppløsningen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur og deretter inndampet til tørrhet på rotasjonsfordamper. Det oljeaktige residuum ble oppløst i 50 ml metylenklorid og utristet to ganger med vann. Den organiske fase ble tørket med magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet. Det derved oppnådde krystallinske residuum ble utgnidd med litt dietyleter, suget av og tørket i vakuum ved 50°C.

Utbytte : 0,75 g (97,4% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 303-304°C

$C_{21}H_{16}N_2O_3$ (344,37)

Beregnet:	C 73,24	H 4,68	N 8,13
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	73,07	4,81	7,95
----------	-------	------	------

Analogt ble følgende forbindelser oppnådd:

4'-[(2,5-di-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Smeltepunkt: 199-201°C

4'-[(2,6-di-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Smeltepunkt: 188-190°C

Eksempel 104'-[(2-n-butyl-6-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 73,9% av det teoretiske

Olje, R_f -verdi: 0,6 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 50:45:5)

$C_{26}H_{26}N_2O_3$	(414,51)		
Beregnet:	C 75,34	H 6,23	N 6,76
Funnet :	75,27	6,03	6,52

Eksempel 11

4'-[(2-n-butyl-4-metyl-7-(2-diethylamino-etoksy)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-dihydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-4-metyl-7-(2-diethylamino-etoksy)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 94,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 94-96°C

$C_{32}H_{39}N_3O_3 \times 2H_2O$	(549,72)		
Beregnet:	C 69,92	H 7,88	N 7,64
Funnet :	69,62	7,60	7,40

Eksempel 12

4'-[(2-etyltio-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-etyltio-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 92,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 197-198°C

$C_{23}H_{20}N_2O_2S$	(388,48)		
Beregnet:	C 71,11	H 5,19	N 7,21
Funnet :	71,12	5,13	7,23

Eksempel 13

4'-[(2-n-propyltiometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-propyltiometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 96,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 139-141°C

$C_{25}H_{24}N_2O_2S$	(416,54)
-----------------------	----------

Beregnet:	C 72,09	H 5,81	N 6,73	S 7,70
Funnet :	71,82	5,83	6,57	7,43

Eksempel 14

4'-[(2-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre
x 0,33 HCl

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 93,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 255-256°C

$C_{22}H_{18}N_2O_2 \times 0,33 HCl$ (354,54)

Beregnet:	C 74,53	H 5,21	N 7,90	Cl 3,32
Funnet :	74,60	5,14	8,16	3,40

Eksempel 15

4'-[(2-metylmerkpto-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-metylmerkpto-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 88,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 197-199°C

$C_{22}H_{18}N_2O_2S$ (374,46)

Beregnet:	C 70,57	H 4,84	N 7,48	S 8,56
Funnet :	70,30	4,87	7,25	8,25

Eksempel 16

4'-[(2-metyl-5- og 6-nitro-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-metyl-5- og 6-nitro-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 71,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 285-288°C

$C_{22}H_{17}N_3O_4$ (387,39)

Beregnet:	C 68,21	H 4,42	N 10,85
-----------	---------	--------	---------

Funnet : 67,96 4,40 10,83

Eksempel 17

4'-[(2-metyl-5- og 6-butanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-metyl-5- og 6-butanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 79,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 261-262°C

$C_{26}H_{25}N_3O_3$ (427,50)

Beregnet: C 73,05 H 5,89 N 9,83

Funnet : 72,85 5,90 9,80

Eksempel 18

4'-[(2-(2-metylpropyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(2-metylpropyl)benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 71,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 211-212°C

$C_{25}H_{24}N_2O_2$ (384,48)

Beregnet: C 78,10 H 6,29 N 7,29

Funnet : 77,95 6,22 7,15

Eksempel 19

4'-[(2-metoksymetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-metoksymetylbenzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 80,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 195-197°C

$C_{23}H_{20}N_2O_3$ (372,43)

Beregnet: C 74,18 H 5,41 N 7,52

Funnet : 73,99 5,39 7,43

Eksempel 204'-[(2-(2-pyridyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(2-pyridyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 50,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 262-264°C

$C_{26}H_{19}N_3O_2$ (405,45)

Beregnet:	C 77,02	H 4,72	N 10,36
-----------	---------	--------	---------

Funnet :	77,21	4,58	10,20
----------	-------	------	-------

Eksempel 214'-[(5- og 6-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(5- og 6-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 92,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 228-230°C

$C_{22}H_{18}N_2O_2$ (342,396)

Beregnet:	C 77,17	H 5,30	N 8,18
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	76,94	5,23	7,93
----------	-------	------	------

Eksempel 224'-[(2-fenyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-fenyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 56,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 275-277°C

$C_{27}H_{20}N_2O_2$ (404,47)

Beregnet:	C 80,18	H 4,98	N 6,93
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	79,90	5,05	6,92
----------	-------	------	------

Eksempel 234'-[(2-(tiazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(tiazol-4-yl)benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.-butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 94,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 284-286°C

$C_{24}H_{17}N_3O_2S$ (411,48)

Beregnet: C 70,06 H 4,16 N 10,21 S 7,79

Funnet : 69,90 4,29 9,97 7,59

Eksempel 244'-[(2-(3,5-dimetyl-pyrazol-1-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(3,5-dimetyl-pyrazol-1-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 87,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 185-187°C

$C_{26}H_{22}N_4O_2$ (422,49)

Beregnet: C 73,92 H 5,25 N 13,26

Funnet : 73,86 5,37 13,27

Eksempel 254'-[(2-(furyl-(2))-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-furyl-(2))-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 78,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 263-265°C

$C_{25}H_{18}N_2O_3$ (394,43)

Beregnet: C 76,13 H 4,60 N 7,10

Funnet : 75,94 4,64 6,83

Eksempel 264'-[(2-aminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-monohydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-aminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 53,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 214-216°C

$C_{22}H_{18}N_4O_3 \times H_2O$ (404,42)

Beregnet:	C 65,34	H 4,98	N 13,85
-----------	---------	--------	---------

Funnet :	65,18	5,05	13,61
----------	-------	------	-------

Eksempel 274'-[(2-isopropyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-isopropyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 80% av det teoretiske

Smeltepunkt: 206-208°C

$C_{24}H_{22}N_2O_2$ (370,46)

Beregnet:	C 77,81	H 5,99	N 7,56
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	77,55	5,97	7,43
----------	-------	------	------

Eksempel 284'-[(7-benzyloksy-2-n-butyl-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(7-benzyloksy-2-n-butyl-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 85,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 217-219°C

$C_{33}H_{32}N_2O_3 \times CF_3COOH$ (618,66)

Beregnet:	C 67,95	H 5,37	N 4,52
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	68,19	5,56	4,74
----------	-------	------	------

Eksempel 29

4'-[(2-hydroksymetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-hydroksymetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 81,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 188-190°C

$C_{22}H_{18}N_2O_3 \times CF_3COOH$ (472,42)

Beregnet:	C 61,02	H 4,05	N 5,93
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	61,23	4,08	5,91
----------	-------	------	------

Eksempel 30

4'-[(2-(3-hydroksypropyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(3-hydroksypropyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 58,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 150-152°C

$C_{24}H_{22}N_2O_3 \times CF_3COOH$ (500,47)

Beregnet:	C 62,40	H 4,63	N 5,60
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	62,13	4,70	5,83
----------	-------	------	------

Eksempel 31

4'-[(2-metyl-5- og 6-(N-(2-metoksy-acetyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-metyl-5- og 6-(N-(2-metoksy-acetyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 84,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 186-188°C

$C_{29}H_{31}N_3O_4$ (485,58)

Beregnet:	C 71,73	H 6,43	N 8,65
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	72,67	6,68	8,74
----------	-------	------	------

Eksempel 324'-[(2-(1-metylpropyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(1-metylpropyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 80% av det teoretiske

Smeltepunkt: 147-148°C

$C_{25}H_{24}N_2O_2$ (384,48)

Beregnet:	C 78,10	H 6,29	N 7,29
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	77,91	6,23	7,37
----------	-------	------	------

Eksempel 334'-[(2-(2-metylbutyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(2-metylbutyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 60% av det teoretiske

Smeltepunkt: 209-210°C

$C_{26}H_{28}N_2O_2$ (398,51)

Beregnet:	C 78,36	H 6,58	N 7,03
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	78,27	6,51	6,99
----------	-------	------	------

Eksempel 344'-[(2-metyl-5- og 6-(N-(2-metoksy-etyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-metyl-5- og 6-(N-(2-metoksy-etyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 46,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 102-106°C

$C_{29}H_{33}N_3O_3$ (471,598)

Beregnet:	C 73,86	H 7,05	N 8,91
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	73,60	7,13	8,85
----------	-------	------	------

Eksempel 354'-[(2-n-pentyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-pentyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 87% av det teoretiske

Smeltepunkt: 181-183°C

$C_{26}H_{26}N_2O_2$ (398,51)

Beregnet:	C 78,36	H 6,58	N 7,03
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	78,12	6,42	7,09
----------	-------	------	------

Eksempel 364'-[(benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 90,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 217-219°C

$C_{21}H_{10}N_2O_2$ (328,37)

Beregnet:	C 76,81	H 4,91	N 8,53
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	77,03	5,00	8,42
----------	-------	------	------

Eksempel 374'-[(2-n-butyl-4-metyl-7-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-4-metyl-7-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 86,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 216-218°C

$C_{27}H_{28}N_2O_3$ (428,54)

Beregnet:	C 75,68	H 6,59	N 6,54
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	75,48	6,59	6,45
----------	-------	------	------

Eksempel 384'-[(2-n-propyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-propyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 85,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 237-238°C

$C_{24}H_{22}N_2O_2$ (370,45)

Beregnet:	C 77,81	H 5,99	N 7,56
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	78,08	5,74	7,37
----------	-------	------	------

Eksempel 394'-[(2-etyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-etyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 81,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 251-253°C

$C_{23}H_{20}N_2O_2$ (356,42)

Beregnet:	C 77,51	H 5,66	N 7,86
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	77,72	5,64	7,59
----------	-------	------	------

Eksempel 404'-[(2-etylthiometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-semitrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-etylthiometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 96,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 139-141°C

$C_{24}H_{22}N_2O_2S \times 1/2 CF_3COOH$ (459,52)

Beregnet:	C 65,35	H 4,94	N 6,10	S 6,98
-----------	---------	--------	--------	--------

Funnet :	65,24	5,00	6,18	6,98
----------	-------	------	------	------

Eksempel 41

4'-[(2-metyltiometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-semitrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-metyltiometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 98,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 147-149°C

$C_{23}H_{20}N_2O_2S \times 1/2 CF_3COOH$ (445,495)

Beregnet:	C 64,71	H 4,64	N 6,29	S 7,20
-----------	---------	--------	--------	--------

Funnet :	64,70	5,04	6,51	6,91
----------	-------	------	------	------

Eksempel 42

4'-[(2-klor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-klor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 84,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 169-171°C

$C_{21}H_{15}ClN_2O_2$ (362,815)

Beregnet:	C 69,52	H 4,17	N 7,72	Cl 9,77
-----------	---------	--------	--------	---------

Funnet :	69,39	4,13	7,66	9,72
----------	-------	------	------	------

Eksempel 43

4'-[(2-n-butylio-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butylio-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 88,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 160-162°C

$C_{25}H_{24}N_2O_2S$ (416,54)

Beregnet:	C 72,09	H 5,81	N 6,73	S 7,70
-----------	---------	--------	--------	--------

Funnet :	71,93	5,75	6,74	7,71
----------	-------	------	------	------

Eksempel 444'-[(2-n-butyl-5-acetamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-hydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-acetamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 71,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 187-189°C

$C_{27}H_{27}N_3O_3 \times H_2O$ (459,54)

Beregnet:	C 70,56	H 6,36	N 9,14
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	70,40	6,22	9,08
----------	-------	------	------

Eksempel 454'-[(2-(4-metoksyfenyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(4-metoksyfenyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 87,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 283-286°C

$C_{28}H_{22}N_2O_3$ (434,50)

Beregnet:	C 77,40	H 5,10	N 6,45
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	77,45	5,20	6,44
----------	-------	------	------

Eksempel 464'-[(2-n-propyltio-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-propyltio-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 90,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 219-220°C

$C_{24}H_{22}N_2O_2S$ (402,51)

Beregnet:	C 71,62	H 5,51	N 6,96	S 7,97
-----------	---------	--------	--------	--------

Funnet :	71,47	5,51	6,75	8,09
----------	-------	------	------	------

Eksempel 47

4'-[(2-n-butylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-semitrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butylaminobenzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 80,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 247-249°C

$C_{25}H_{25}N_3O_2 \times 1/2 CF_3COOH$ (456,50)

Beregnet: C 68,41 H 5,36 N 9,20

Funnet : 68,56 5,84 9,07

Eksempel 48

4'-[(2-(4-metoksy-fenyl)-5- og 6-klor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(4-metoksy-fenyl)-5- og 6-klor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-2-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 76,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 234-236°C

$C_{28}H_{21}ClN_2O_3$ (468,95)

Beregnet: C 71,71 H 4,51 N 5,97 Cl 7,56

Funnet : 71,57 4,39 5,85 7,79

Eksempel 49

4'-[(2-n-butyl-5-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 66,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 203-205°C

$C_{26}H_{26}N_2O_3$ (414,51)

Beregnet: C 75,34 H 6,32 N 6,76

Funnet : 75,19 6,31 6,61

Eksempel 504'-[(2-n-butyl-5- og 6-acetamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksytsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-acetaminobenzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 83,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 117-119°C

$C_{27}H_{27}N_3O_3$ (441,54)

Beregnet:	C 73,45	H 6,16	N 9,52
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	73,25	6,23	9,47
----------	-------	------	------

Eksempel 514'-[(2-n-butyl-5- og 6-butanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksytsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-butanoylaminobenzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 80,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 123-127°C

$C_{29}H_{31}N_3O_3$ (469,59)

Beregnet:	C 74,18	H 6,65	N 8,95
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	73,96	6,19	8,99
----------	-------	------	------

Eksempel 524'-[(6-(N-benzyl-metyl-amino)-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(6-(N-benzyl-metyl-amino)-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 82,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 237-238°C

$C_{33}H_{33}N_3O_2$ (503,64)

Beregnet:	C 78,70	H 6,60	N 8,34
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	78,68	6,71	8,44
----------	-------	------	------

Eksempel 53

4'-[(2-n-butyl-5-klor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-klorbenzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 70,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 191-193°C

$C_{25}H_{23}ClN_2O_2$ (418,92)

Beregnet:	C 71,68	H 5,53	N 6,69	Cl 8,46
-----------	---------	--------	--------	---------

Funnet :	71,48	5,40	6,53	8,43
----------	-------	------	------	------

Eksempel 54

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 84,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 128-133°C

$C_{26}H_{26}N_2O_3$ (414,51)

Beregnet:	C 75,34	H 6,32	N 6,76
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	75,32	6,14	6,75
----------	-------	------	------

Eksempel 55

4'-[(2-n-butyl-7-n-butoksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-7-n-butoksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester i metylenklorid.

Utbytte: 63,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 172-173°C

$C_{30}H_{34}N_2O_3 \times CF_3COOH$ (584,65)

Beregnet:	C 65,74	H 6,03	N 4,73
-----------	---------	--------	--------

Funnet :	66,52	6,15	4,95
----------	-------	------	------

Eksempel 56

2-n-butyl-1-[(2-karboksy-bifenyl-4'-yl)metyl]-6,7-dihydro-7,7-dimetyl-5-etyl-5H-pyrrolo[2,3-f]benzimidazol-6-on-semihydrat

5 g (10,3 mmol) 6-amino-5-[2-tert.butoksykarbonyl-bifenyl-4'-yl)-metyl]-amino-3,4-dimetyl-1-etyl-indol-2-on og 5 ml valeriansyre ble kokt under tilbakeløpskjøling i 4 timer. Etter avkjøling ble blandingen innrørt i 50 ml mettet vandig natriumkarbonatopløsning. Den ble utristet tre ganger med 30 ml porsjoner metylenklorid. Metylenkloridfasen ble tørket med natriumsulfat og inndampet i vakuum. Råproduktet ble rensset over en kiselgelsøyle (elueringsmiddel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 90:10:1).

Utbytte: 1,55 g (30,3% av det teoretiske),

Smeltepunkt: 185-187°C

$C_{31}H_{33}N_3O_3 \times 1/2 H_2O$ (504,64)

Beregnet: C 73,81 H 6,79 N 8,33

Funnet : 73,91 6,86 8,36

Eksempel 57

4'-[(2-n-butyl-7-hydroksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-hydrat

0,9 g (1,7 mmol) 4'-[(2-n-butyl-7-benzyloksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl, oppløst i 100 ml metanol, ble hydrert under 5 bar hydrogentrykk i nærvær av 0,9 g 20% palladiumhydroksyd på kull ved romtemperatur. Deretter ble katalysatoren suget av og filtratet inndampet i vakuum. Råproduktet ble omkrystallisert fra aceton/eter og tørket i vakuum ved 50°C.

Utbytte: 0,72 g (97,3% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 231-233°C

$C_{26}H_{26}N_6O \times H_2O$ (456,56)

Beregnet: C, 68,40 H, 6,18 N, 18,40

Funnet: 68,64 6,40 18,55

På analog måte oppnås følgende forbindelser:

4'-[(2-n-butyl-7-hydroksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-trifluoracetamino-bifenyl

Smeltepunkt: 243-245°C

4'-[(2-n-butyl-7-hydroksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-trifluormetansulfonamino-bifenyl

Smeltepunkt: 160-162°C

4'-[(2-n-butyl-7-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksytsyre-tert-butylester

Olje, R_f -verdi: 0,60 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-6-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksytsyre-tert-butylester

Olje, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-4-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksytsyre-tert-butylester

Smeltepunkt: 91-93°C

4'-[(2-n-butyl-5-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksytsyre-tert-butylester

Olje, R_f -verdi: 0,60 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:2)

4'-[(2-n-butyl-7-hydroksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-ftalimino-bifenyl

Smeltepunkt: 224-226°C

Eksempel 58

4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

a) 4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenyl-metyl-tetrazol-5-yl)-bifenyl

0,87 g (5 mmol) 2-n-butyl-benzimidazol ble oppløst i 20 ml dimetylsulfoksyd og under omrøring tilsatt 0,61 g (5,5 mmol) kalium-tert-butylat. Etter 1/2 time ble det tilsatt 4'-brommetyl-2-(1-trifenylmetyl-1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl og omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Blandingen ble helt over i ca. 50 ml isvann og utristet tre ganger med 30 ml etylacetat.

Etylacetatfasen ble utristet med 20 ml vann, tørket over natriumsulfat og inndampet til tørrhet. Råproduktet ble renset over en kiselgelsøyle (kornstørrelse: 0,063-0,2 mm, elueringsmiddel: metylenklorid/etanol = 100:1).

Utbytte: 2,1 g (64,6% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 85-87°C

$C_{44}H_{38}N_6$ (650,84)

Beregnet: C, 81,20 H, 5,88 N, 12,91

Funnet: 80,97 5,90 12,66

b) 4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

2 g (3 mmol) 4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenylylmetyl-tetrazol-5-yl)-bifenyl ble oppløst i en blanding av 10 ml metylenklorid og 10 ml metanol, tilsatt 10 ml eterisk saltsyre og omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Blandingen ble inndampet til tørrhet i rotasjonsfordamper. Residuet ble oppløst i metanol, gjort alkalisk med ammoniakk og på nytt inndampet. Råproduktet ble renset over en kiselgelsøyle (kornstørrelse: 0,063-0,2 mm, elueringsmiddel: metylenklorid/etanol/ammoniakk = 19:1:0,1). Det ble deretter omkrystallisert fra eter og tørket ved 50°C i vakuum.

Utbytte: 1,02 g (81,6% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 241-243°C

$C_{25}H_{24}N_6$ (408,52)

Beregnet: C, 73,50 H, 5,92 N, 20,57

Funnet: 73,34 5,92 20,47

Eksempel 59

4'-[(2-n-butyl-7-benzyloksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-semihydrat

En blanding av 3,8 g (7,1 mmol) ammoniumklorid, 4,5 g (69 mmol) natriumazid, 20 ml dimetylformamid og 2,2 g (4,53 mmol) 4'-[(2-n-butyl-7-benzyloksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-cyano-bifenyl ble under omrøring oppvarmet til 120°C innvendig temperatur i 36 timer. Det dannede natriumklorid ble frafiltrert, og filtratet ble inndampet i rotasjonsfordamper under vakuum. Det oljeaktige residuum ble

tilsatt 50 ml vann og under avkjøling regulert til pH 2 med konsentrert saltsyre. Det oljeaktige råprodukt ble frafiltrert, tatt opp i 50 ml metylenklorid og tørket over natriumsulfat. Deretter ble det foretatt rensing over en kiselgelsøyle (kornstørrelse: 0,063-0,2 mm, elueringsmiddel: metylenklorid/etanol = 19:1). Ensartede fraksjoner ble inndampet til tørrhet i vakuum og residuet tørket ved 50°C. Utbytte: 1,6 g (68% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 112-116°C

$C_{33}H_{32}N_6O \times 1/2 H_2O$ (537,66)

Beregnet: C, 73,73 H, 6,18 N, 15,63

Funnet: 73,55 6,33 15,91

Eksempel 60

4'-[(7-acetoksy-2-n-butyl-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

0,55 g (1 mmol) 4'-[(2-n-butyl-7-hydroksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat ble oppløst i 20 ml pyridin. Under omrøring ved 5°C ble det dråpevis tilsatt 0,5 ml (7 mmol) acetylklorid. Blandingen ble omrørt i 1 time ved 5°C og deretter i 2 timer ved romtemperatur. Pyridinet ble avdestillert på rotasjonsfordamper under vakuum. Residuet ble utgnidd med vann og suget av. Etter vask med vann ble det tørket i vakuum ved 50°C.

Utbytte: 0,43 g (94% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 242-244°C

$C_{28}H_{28}N_2O_4$ (456,55)

Beregnet: C, 73,66 H, 6,18 N, 6,14

Funnet: 73,50 6,20 6,36

Eksempel 61

4'-[(7-n-butoksy-2-n-butyl-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-
bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

a) 4'-[(7-n-butoksy-2-n-butyl-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-
metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert-butylester

En blanding av 0,94 g (2 mmol) 4'-[(2-n-butyl-7-hydroksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert-butylester, 36 ml dimetylformamid, 4 ml vann, 1,4 g (10 mmol) kaliumkarbonat og 0,9 g (6,6 mmol) n-butylbromid ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Blandingen ble helt over i 200 ml isvann og det utfelte oljeaktige bunnfall etter avdekantering, tatt opp i metylenklorid. Metylenkloridløsningen ble tørket over natriumsulfat og inndampet i vakuum. Råproduktet ble rensset over en kiselgelsøyle (kornstørrelse: 0,065-0,2 mm, elueringsmiddel: metylenklorid/etanol = 50:1).

Utbytte: 0,8 g (76,2% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,6 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

$C_{34}H_{42}N_2O_3$ (526,7)

Beregnet: C, 77,53 H, 8,04 N, 5,32

Funnet: 77,53 7,87 5,31

Analogt oppnås følgende forbindelser:

4'-[(2-n-butyl-7-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert-butylester

Olje, R_f -verdi: 0,70 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-7-(2-metoksy-etoksy)-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert-butylester

Olje, R_f -verdi: 0,35 (aluminiumoksyd-plate:metylenklorid/etanol = 99:1)

b) 4'-[(7-n-butoksy-2-n-butyl-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

0,8 g (1,5 mmol) 4'-[(7-n-butoksy-2-n-butyl-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert-butylester ble oppløst i 15 ml metylenklorid, tilsatt 5 ml

trifluoreddiksyre og omrørt i 2 timer ved romtemperatur.
Blandingen ble inndampet til tørrhet på rotasjonsfordamper
under vakuum og residuet krystallisert fra aceton.

Krystallisatet ble tørket i vakuum ved 50°C.

Utbytte: 0,45 g (51,3% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 172-174°C

$C_{30}H_{34}N_2O_3 \times CF_3COOH$ (584,65)

Beregnet:	C, 65,74	H, 6,03	N, 4,73
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	65,52	6,15	4,95
---------	-------	------	------

Analogt oppnås følgende forbindelser:

4'-[(2-n-butyl-7-(2-(1-imidazolyl)-etoksy)-4-metyl-
benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-bis-
trifluoracetat

Smeltepunkt: 229-231°C

4'-[(2-n-butyl-7-(2-hydroksy-etoksy)-4-metyl-benzimidazol-1-
yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Smeltepunkt: 216°C

Eksempel 62

4'-[(2-n-butyl-4-hydroksy-7-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-
bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 57 fra 4'-[(4-
benzyloksy-2-n-butyl-7-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-
2-karboksylsyre og hydrogen i metanol/dimetylformamid i nærvær
av 20% palladiumhydroksyd på kull.

Utbytte: 64,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 291-294°C

$C_{26}H_{26}N_2O_3$ (414,51)

Beregnet:	C, 75,34	H, 6,32	N, 6,76
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	75,22	6,40	6,64
---------	-------	------	------

Eksempel 634'-[(2-ethylsulfinylmetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

2,01 g (5,0 mmol) 4'-[(2-ethyltiometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre ble oppløst i 25 ml iseddik og tilsatt 0,51 ml 30% hydrogenperoksyd. Oppløsningen fikk stå i 24 timer ved romtemperatur og ble deretter inndampet til tørrhet. Residuet ble renset over en kiselgelsøyle

(kornstørrelse: 40-63 μ , elueringsmiddel:

metylenklorid/etanol/iseddik = 50/1/0,15). Ensartede fraksjoner ble samlet, oppløsningsmidlet avdestillert, hvorpå residuet ble oppløst i metylenklorid og vasket tre ganger med vann. Den organiske fase ble tørket med magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet. Det krystallinske residuum ble utgidd med dietyleter og suget av og krystallene tørket i vakuum ved 75°C.

Utbytte: 1,90 g (90,9% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 161-163°C

$C_{24}H_{22}N_2O_3S$ (418,51)

Beregnet:	C, 68,88	H, 5,30	N, 6,69	S, 7,66
Funnet:	68,65	5,40	6,72	7,64

Eksempel 644'-[(2-n-propylsulfinylmetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 63 fra 4'-[(2-n-propyltiometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre og hydrogenperoksyd i iseddik.

Utbytte: 78,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 128-130°C

$C_{25}H_{24}N_2O_3S$ (432,54)

Beregnet:	C, 69,42	H, 5,59	N, 6,48	S, 7,41
Funnet:	69,57	5,46	6,04	7,28

Eksempel 654'-[(2-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-3-N-oksyd

Fremstillet analogt med Eksempel 63 fra 4'-[(2-metylmerkapto-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre og hydrogenperoksyd i iseddik.

Utbytte: 35,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 272-274°C

C₂₁H₁₆N₂O₄ (360,37)

Beregnet:	C, 66,99	H, 4,47	N, 7,77
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	70,00	4,85	7,51
---------	-------	------	------

Eksempel 664'-[(2-metylsulfinylmetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 63 fra 4'-[(2-metyltio-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre og hydrogenperoksyd/eddiksyre.

Utbytte: 79,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 232-234°C

C₂₃H₂₀N₂O₃S (404,48)

Beregnet:	C, 68,30	H, 4,98	N, 6,93	S, 7,93
-----------	----------	---------	---------	---------

Funnet:	68,17	4,86	7,04	7,89
---------	-------	------	------	------

Eksempel 674'-[(2-etylsulfonylmetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

2,01 g (5,0 mmol) 4'-[(2-etyltiometyl-benzimidazol-1-yl)metyl]bifenyl-2-karboksylsyre ble oppløst i 25 ml maursyre og tilsatt 1,02 ml (10 mmol) 30% hydrogenperoksyd. Oppløsningen fikk stå ved romtemperatur i 24 timer og ble deretter inndampet til tørrhet. Residuet ble rensset over en kiselgelsøyle (kornstørrelse: 40-63 µ, elueringsmiddel: metylenklorid/etanol/-iseddik = 100/1/0,15 til 50/1/0,15). Ensartede fraksjoner ble samlet og inndampet til tørrhet.

Residuet ble oppløst i metylenklorid og vasket tre ganger med vann, hvorpå den organiske fase ble tørket med magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet. Det krystallinske residuum ble utgnidd med dietyleter, avsuget og tørket i vakuum ved 75°C.

Utbytte: 1,80 g (82,9% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 158-160°C

$C_{24}H_{22}N_2O_4S$ (434,51)

Beregnet:	C, 66,34	H, 5,10	N, 6,45	S, 7,38
-----------	----------	---------	---------	---------

Funnet:	66,32	5,05	6,54	7,27
---------	-------	------	------	------

Eksempel 68

4'-[(2-n-propylsulfonylmetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 67 fra 4'-[(2-n-propyltio-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre og hydrogenperoksyd i maursyre.

Utbytte: 78,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 135-137°C

$C_{25}H_{24}N_2O_4S$ (448,54)

Beregnet:	C, 66,95	H, 5,39	N, 6,25	S, 7,15
-----------	----------	---------	---------	---------

Funnet:	66,83	5,46	6,03	7,06
---------	-------	------	------	------

Eksempel 69

4'-[(2-metylsulfonylmetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 67 fra 4'-[(2-metyltio-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre og hydrogenperoksyd.

Utbytte: 80,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 290-292°C

$C_{23}H_{20}N_2O_4S$ (420,48)

Beregnet:	C, 65,70	H, 4,79	N, 6,66	S, 7,62
-----------	----------	---------	---------	---------

Funnet:	65,67	4,64	6,88	7,72
---------	-------	------	------	------

Eksempel 704'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-etyler

1,2 g (7 mmol) 2-n-butyl-benzimidazol ble oppløst i 25 ml dimetylsulfoksyd og tilsatt 0,8 g (7 mmol) kalium-tert-butylat, hvorpå blandingen ble omrørt i 20 minutter ved romtemperatur. Det ble tilsatt 2,25 g (7 mmol) 2-karbetoksybifenyl-4'-yl-metylbromid og omrørt inntil kvantitativ omsetning (ca. 1 time) ved romtemperatur. Etter overføring til 100 ml isvann ble det ekstrahert 2 x med etylacetat, hvorpå de samlede organiske ekstraktene ble tørket over natriumsulfat og inndampet. Det oppnådde råprodukt ble renset over en kiselgelsøyle (kornstørrelse: 0,06-0,2 mm, elueringsmiddel: metylenklorid/etanol = 24:1).

Utbytte: 2,3 g (79,3% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,6 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylene = 1:1)

$C_{27}H_{28}N_2O_2$ (412,53)

Beregnet:	C, 78,61	H, 6,84	N, 6,79
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	78,43	6,76	7,01
---------	-------	------	------

Analogt oppnås følgende forbindelse:

4'-[(2-n-butyl-7-n-butylsulfonamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-etyler

Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 10:1)

Eksempel 714'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert-butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 62,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 214-215°C

$C_{25}H_{24}N_2O_2$ (384,48)

Beregnet:	C, 78,10	H, 6,29	N, 7,29
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	77,93	6,21	7,39
---------	-------	------	------

Eksempel 724'-[(6-benzylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

1,30 g (2,5 mmol) 4'-[(6-benzylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-etyler ble oppløst i 20 ml etanol, tilsatt 20 ml 2N natronlut og kokt under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble oppløsningen fortynnet med vann til 500 ml og surgjort med iseddik til pH 5. Det derved utfelte bunnfall ble suget av, suspendert i aceton, suget av på nytt og tørket i vakuum ved 90°C.

Utbytte: 1,10 g (89,4% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 250-251°C

$C_{32}H_{31}N_3O_2$ (489,62)

Beregnet:	C, 78,50	H, 6,38	N, 8,58
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	78,30	6,49	8,71
---------	-------	------	------

Analogt oppnås følgende forbindelse:

4'-[(2-n-butyl-7-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Smeltepunkt: 278-279°C (dekom.)

Eksempel 734'-[(2-n-butyl-4-metyl-7-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-
bifenyl-2-karboksytsyre-hydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 72 fra 4'-[(2-n-butyl-4-metyl-7-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-metylester og 2N natronlut i etanol.

Utbytte: 55,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 313-315°C

$C_{26}H_{26}N_2O_3 \times H_2O$ (432,52)

Beregnet:	C, 72,20	H, 6,53	N, 6,43
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	72,43	6,30	6,34
---------	-------	------	------

Eksempel 744'-[(2-n-butyl-4-metyl-7-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-
bifenyl-2-karboksytsyre-tert-butylester

Fremstillet analogt med Eksempel 57 fra 4'-[(2-n-butyl-4-metyl-7-benzyloksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert-butylester og hydrogen i nærvær av palladiumhydroksyd på kull i metanol.

Utbytte: 80,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 214-216°C

$C_{30}H_{34}N_2O_3$ (470,62)

Beregnet:	C, 76,57	H, 7,28	N, 5,95
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	76,83	7,12	6,00
---------	-------	------	------

Eksempel 754'-[(2-n-butyl-7-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-
karboksytsyre-hydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 56 fra 3-amino-2-[(2-tert-butoksykarbonyl-bifenyl-4'-yl)-metyl]aminotoluen og valeriansyre.

Utbytte: 28,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 231-233°C

$C_{26}H_{26}N_2O_2 \times H_2O$ (416,52)

Beregnet:	C, 74,98	H, 6,78	N, 6,73
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	74,89	6,52	6,85
---------	-------	------	------

Eksempel 764'-[(6-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-ditrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(6-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.-butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 72,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 72-74°C

$C_{25}H_{25}N_3O_2 \times 2 CF_3COOH$ (627,54)

Beregnet: C, 55,51 H, 4,34 N, 6,70

Funnet: 55,70 4,61 6,55

Eksempel 774'-[(5-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-ditrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(5-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.-butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 45,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 64-66°C

$C_{25}H_{25}N_3O_2 \times 2 CF_3COOH$ (627,54)

Beregnet: C, 55,51 H, 4,34 N, 6,70

Funnet: 55,66 4,42 6,54

Eksempel 784'-[(2-n-butyl-5-(n-butylaminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-semitrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-(n-butylaminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.-butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 84,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 165-167°C

$C_{30}H_{34}N_4O_3 \times 1/2 CF_3COOH$ (555,64)

Beregnet: C, 67,01 H, 6,26 N, 10,08

Funnet: 66,88 6,51 9,89

Eksempel 79

4'-[(2-n-butyl-6-fenylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-fenylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert-butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 92,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 281-283°C

$C_{32}H_{30}N_4O_3$ (518,61)

Beregnet:	C, 74,11	H, 5,83	N, 10,80
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	73,93	5,83	10,58
---------	-------	------	-------

Eksempel 80

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert-butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 86,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 199-200°C

$C_{32}H_{36}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (638,68)

Beregnet:	C, 63,94	H, 5,84	N, 8,77
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	64,12	6,15	9,01
---------	-------	------	------

Eksempel 81

4'-[(2-n-butyl-5-butanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-butanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert-butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 93% av det teoretiske

Smeltepunkt: 163-165°C

$C_{29}H_{31}N_3O_3$ (469,59)

Beregnet:	C, 74,18	H, 6,65	N, 8,95
-----------	----------	---------	---------

Funnet: 74,13 6,67 8,74

Eksempel 82

4'-[(2-(4-hydroksyfenyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(4-hydroksyfenyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Udbytte: 87,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 251-253°C

$C_{27}H_{20}N_2O_3$ (420,47)

Beregnet: C, 77,13 H, 4,79 N, 6,66

Funnet: 76,98 4,83 6,62

Eksempel 83

4'-[(2-(4-n-butoksyfenyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(4-n-butoksyfenyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Udbytte: 85,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 246-248°C

$C_{31}H_{28}N_2O_3$ (476,58)

Beregnet: C, 78,13 H, 5,92 N, 5,88

Funnet: 78,33 5,76 5,67

Eksempel 84

4'-[(2-n-butyl-6-klor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-klor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Udbytte: 63,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 220-222°C

$C_{25}H_{23}ClN_2O_2$ (418,92)

177533

114

Beregnet:	C, 71,68	H, 5,53	N, 6,69	Cl,
				8,46
Funnet:	71,81	5,64	6,69	
				8,39

Eksempel 85

4'-[(2-n-butyl-6-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.-butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 70,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 219-221°C

$C_{26}H_{26}N_2O_2$ (398,51)

Beregnet:	C, 78,36	H, 6,58	N, 7,03
Funnet:	78,49	6,53	6,98

Eksempel 86

4'-[(2-n-butyl-5-metansulfonamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-metansulfonamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 75,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 242-244°C

$C_{26}H_{27}N_3O_4S$ (477,59)

Beregnet:	C, 65,39	H, 5,70	N, 8,80	S,
				6,71
Funnet:	65,52	5,65	8,55	
				6,51

Eksempel 87

4'-[(7-n-butanoyloksy-2-n-butyl-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 60 fra 4'-[(2-n-butyl-7-hydroksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre og smørsyreklorid i pyridin.

Utbytte: 29,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 240-242°C

$C_{30}H_{32}N_2O_4$ (484,60)

Beregnet: C, 74,63 H, 6,66 N, 5,78

Funnet: 74,20 6,76 5,87

Eksempel 88

4'-[(2-n-butyl-6-etoksykarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-etoksykarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 88,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 240-242°C

$C_{28}H_{29}N_3O_3$ (471,55)

Beregnet: C, 71,32 H, 6,20 N, 8,91

Funnet: 71,06 6,36 9,04

Eksempel 89

4'-[(2-n-butyl-6-isopropylsulfonamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-isopropylsulfonamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 91,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 155-157°C

$C_{28}H_{31}N_3O_4S$ (505,63)

Beregnet: C, 66,51 H, 6,18 N, 8,31 S, 6,34

Funnet: 66,26 6,33 8,34

6,43

Eksempel 904'-[(2-n-butyl-4-nitro-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-4-nitro-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.-butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 84,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 238-240°C

$C_{25}H_{23}N_3O_4$ (429,48)

Beregnet: C, 69,92 H, 5,40 N, 9,78

Funnet: 69,85 5,43 9,67

Eksempel 914'-[(2-n-butyl-4-butanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-4-butanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 96,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 270-271°C

$C_{29}H_{31}N_3O_3$ (469,58)

Beregnet: C, 74,18 H, 6,65 N, 8,95

Funnet: 74,02 6,74 8,99

Eksempel 924'-[(2-n-butyl-4-etylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-4-etylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 87,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 344-346°C (dekom.)

$C_{28}H_{30}N_4O_3$ (470,57)

Beregnet: C, 71,47 H, 6,43 N, 11,91

Funnet: 71,51 6,29 11,48

Eksempel 934'-[(2-(3-pyridyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(3-pyridyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 73,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 249-251°C

$C_{26}H_{19}N_3O_2$ (405,46)

Beregnet: C, 77,02 H, 4,72 N, 10,36

Funnet: 76,85 4,72 10,15

Eksempel 944'-[(2-n-butyl-5-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 58,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 188-190°C (dekomp.)

$C_{26}H_{26}N_2O_2$ (398,51)

Beregnet: C, 78,36 H, 6,58 N, 7,03

Funnet: 78,21 6,62 6,98

Eksempel 954'-[(2-n-butyl-6-dimetylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-dimetylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 65,4% av det teoretiske

$C_{27}H_{29}N_3O_2 \times CF_3COOH$ (541,58)

Beregnet: C, 64,31 H, 5,58 N, 7,76

Funnet: 64,53 5,66 7,89

Eksempel 96

4'-[(2-n-butyl-5-(tert.butoksykarbonylamino-acetamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 72 fra 4'-[(2-n-butyl-5-(tert.butoksykarbonylamino-acetamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-etyler og 2N natronlut.

Utbytte: 16,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 149-151°C

$C_{32}H_{36}N_4O_5$ (556,66)

Beregnet:	C, 69,05	H, 6,52	N, 10,06
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	69,12	6,32	9,87
---------	-------	------	------

Eksempel 97

4'-[(2-n-butyl-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluorediksyre i metylenklorid.

Utbytte: 17,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 222-225°C

$C_{27}H_{28}N_2O_2$ (412,50)

Beregnet:	C, 78,62	H, 6,84	N, 6,79
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	78,36	6,90	6,83
---------	-------	------	------

Eksempel 98

4'-[2-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[2-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluorediksyre i metylenklorid.

Utbytte: 45% av det teoretiske

Smeltepunkt: fra 115°C (amorft)

$C_{28}H_{30}N_2O_2$ (426,60)

Beregnet:	C, 78,83	H, 7,09	N, 6,57
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	78,64	7,11	6,89
---------	-------	------	------

Eksempel 994'-[(2-benzyl-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-benzyl-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 68% av det teoretiske

Smeltepunkt: 252-255°C

$C_{30}H_{26}N_2O_2$ (446,60)

Beregnet:	C, 80,69	H, 5,87	N, 6,27
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	80,94	5,76	5,97
---------	-------	------	------

Eksempel 1004'-[(2-(2-metylbutyl)-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(2-metylbutyl)-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 57% av det teoretiske

Smeltepunkt: 211-215°C

$C_{28}H_{30}N_2O_2$ (426,60)

Beregnet:	C, 78,84	H, 7,09	N, 6,57
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	78,67	7,24	6,43
---------	-------	------	------

Eksempel 1014'-[(2-cykloheksylmetyl)-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-cykloheksylmetyl)-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 31% av det teoretiske

Smeltepunkt: 199-201°C

$C_{30}H_{32}N_2O_2$ (452,60)

120

Beregnet:	C, 79,61	H, 7,13	N, 6,19
Funnet:	79,45	7,17	6,06

Eksempel 102

4'-[(2-(cykloheksylmetyl-5,6-diklor-benzimidazol-1-yl)-metyl)-bifenyl-2-karboksylsyre]

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(cykloheksylmetyl-5,6-diklor-benzimidazol-1-yl)-metyl)bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 39% av det teoretiske

Smeltepunkt: 219-222°C

$C_{28}H_{26}Cl_2N_2O_2$ (493,40)

Beregnet:	C, 68,16	H, 5,31	N, 5,68	Cl, 14,37
-----------	----------	---------	---------	-----------

Funnet:	67,97	5,29	5,52	14,12
---------	-------	------	------	-------

Eksempel 103

4'-[(2-(2-metylbutyl)-nafto[2,3-d]imidazol-1-yl)-metyl)bifenyl-2-karboksylsyre]

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(2-metylbutyl)-nafto[2,3-d]imidazol-1-yl)-metyl)bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 64% av det teoretiske

Smeltepunkt: 206-208°C

$C_{30}H_{28}N_2O_2$ (448,60)

Beregnet:	C, 80,33	H, 6,29	N, 6,25
Funnet:	80,20	6,36	6,24

Eksempel 104

4'-[(2-n-propyl-nafto[2,3-d]imidazol-1-yl)-metyl)bifenyl-2-karboksylsyre]

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-propyl-nafto[2,3-d]imidazol-1-yl)-metyl)bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 85% av det teoretiske

Smeltepunkt: 269-272°C

$C_{28}H_{24}N_2O_2$ (420,50)

Beregnet: C, 79,98 H, 5,75 N, 6,66

Funnet: 79,87 5,68 6,48

Eksempel 105

4'-[(2-n-butyl-5,6-diklor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5,6-diklor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 50% av det teoretiske

Smeltepunkt: 237-239°C

$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_2$ (453,40)

Beregnet: C, 66,23 H, 4,89 N, 6,18 Cl,

15,64 Funnet: 66,10 4,82 6,05

15,42

Eksempel 106

4'-[(2-cykloheksylmetyl-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-cykloheksylmetyl-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 45% av det teoretiske

Smeltepunkt: 245-247°C

$C_{30}H_{32}N_2O_4$ (484,60)

Beregnet: C, 74,36 H, 6,66 N, 5,78

Funnet: 74,11 6,58 6,02

Eksempel 107

4'-[(2-n-butyl-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Udbytte: 52% av det teoretiske

Smeltepunkt: 257-259°C

$C_{27}H_{28}N_2O_4$ (444,50)

Beregnet: C, 72,95 H, 6,35 N, 6,30

Funnet: 72,77 6,26 6,49

Eksempel 108

4'-[(2-(cyklopentylmetyl-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-cyklopentylmetyl-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Udbytte: 47% av det teoretiske

Smeltepunkt: 233-234°C

$C_{29}H_{30}N_2O_4$ (470,60)

Beregnet: C, 74,02 H, 6,43 N, 5,95

Funnet: 73,96 6,56 6,18

Eksempel 109

4'-[(2-(3-metylbutyl)-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(3-metylbutyl)-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Udbytte: 39% av det teoretiske

Smeltepunkt: 237-239°C

$C_{28}H_{30}N_2O_4$ (458,60)

Beregnet: C, 73,34 H, 6,59 N, 6,11

Funnet: 73,50 6,48 6,02

Eksempel 110

4'-[(2-(cykloheksyl-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(cykloheksyl-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 27% av det teoretiske

Smeltepunkt: 240-242°C

$C_{29}H_{30}N_2O_2$ (438,60)

Beregnet: C, 79,42 H, 6,89 N, 6,39

Funnet: 79,30 7,02 6,39

Eksempel 111

4'-[(2-(1-butyn-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(1-butyn-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.-butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 55% av det teoretiske

Smeltepunkt: 218-221°C

$C_{25}H_{20}N_2O_2$ (380,50)

Beregnet: C, 78,93 H, 5,30 N, 7,36

Funnet: 78,97 5,24 7,31

Eksempel 112

4'-[(2-cyklopentyl-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-cyklopentyl-5,6-dimetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 75% av det teoretiske

Smeltepunkt: 262-265°C

$C_{28}H_{28}N_2O_2$ (424,50)

124

Beregnet:	C, 79,22	H, 6,65	N, 6,60
Funnet:	78,99	6,54	6,67

Eksempel 113

4'[(2-n-butyl-5- og 6-fluor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-fluor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 80% av det teoretiske

Smeltepunkt: 167-169°C

$C_{25}H_{23}FN_2O_2$ (402,50)

Beregnet:	C, 74,61	H, 5,76	N, 6,96
Funnet:	74,57	5,77	7,05

Eksempel 114

4'[(2-n-butyl-5- og 6-benzoyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-benzoyl og 6-benzoyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 58,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 180-182°C

$C_{32}H_{28}N_2O_3$ (488,60)

Beregnet:	C, 78,67	H, 5,78	N, 5,73
Funnet:	78,75	5,74	5,63

Eksempel 115

4'[(2-n-butyl-5- og 6-trifluormetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-trifluormetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 85% av det teoretiske

Smeltepunkt: 172-174°C

$C_{26}H_{23}F_3N_2O_3$ (452,50)

Beregnet: C, 69,01 H, 5,12 N, 6,19

Funnet: 69,10 5,24 6,11

Eksempel 116

4'[(2-n-butyl-4-cyano-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-4-cyano-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.-butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 72% av det teoretiske

Smeltepunkt: 190-192°C

$C_{26}H_{23}N_3O_2$ (409,49)

Beregnet: C, 76,26 H, 5,66 N, 10,62

Funnet: 76,01 5,72 10,51

Eksempel 117

4'[(2-n-butyl-5- og 6-n-butylaminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-n-butylaminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 69% av det teoretiske

Smeltepunkt: fra 88°C (dekomp.)

$C_{30}H_{33}N_3O_3 \times 1/2 CF_3COOH$ (483,60)

Beregnet: C, 68,88 H, 6,25 N, 7,77

Funnet: 68,65 6,32 7,71

Eksempel 118

4'-[(2-n-butyl-6-karboksy-benzimidazol-1-yl)metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-karboksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 91% av det teoretiske

Smeltepunkt: 315-320°C (dekomp.)

$C_{26}H_{24}N_2O_4$ (428,50)

Beregnet: C, 72,88 H, 5,65 N, 6,54

Funnet: 72,74 5,66 6,55

Eksempel 119

4'-[(2-n-butyl-5-karboksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-karboksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 63% av det teoretiske

Smeltepunkt: 247-248°C

$C_{26}H_{24}N_2O_4$ (428,50)

Beregnet: C, 72,88 H, 5,65 N, 6,54

Funnet: 72,76 5,52 6,52

Eksempel 120

4'-[(2-n-butyl-6-aminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-aminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 45% av det teoretiske

Smeltepunkt: 243-244°C

$C_{26}H_{25}N_3O_3 \times 1/2 H_2O$ (436,51)

Beregnet: C, 71,54 H, 6,00 N, 9,63

Funnet: 71,34 6,16 9,45

Eksempel 121

4'-[(2-n-butyl-5-aminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-aminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 55% av det teoretiske

177533

127

Smeltepunkt: 227-228°C

 $C_{26}H_{25}N_3O_3 \times 1/2 H_2O$ (436,51)

Beregnet: C, 71,54 H, 6,00 N, 9,63

Funnet: 71,42 5,94 9,46

Eksempel 1224'-[(2-n-butyl-5- og 6-cyano-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-cyano-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 70% av det teoretiske

Smeltepunkt: 214-215°C

 $C_{26}H_{23}N_3O_2$ (409,50)

Beregnet: C, 76,26 H, 5,66 N, 10,26

Funnet: 76,06 5,44 10,11

Eksempel 1234'-[(2-n-butyl-5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 66% av det teoretiske

Smeltepunkt: 249-250°C

 $C_{26}H_{24}N_6O_2$ (452,50)

Beregnet: C, 69,01 H, 5,35 N, 18,57

Funnet: 68,92 5,48 18,78

Eksempel 1244'-[(2-n-butyl-5- og 6-(1H-tetrazol-5-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-(1H-tetrazol-5-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 55% av det teoretiske

Smeltepunkt: fra 220°C (dekomp.)

$C_{26}H_{24}N_6O_2$ (452,50)

Beregnet: C, 69,01 H, 5,35 N, 18,57

Funnet: 68,92 5,41 18,35

Eksempel 125

4'-[(2-n-butyl-5-dimetylaminosulfonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-dimetylaminosulfonyl-3-N-oksydo-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester ved katalytisk hydrering i nærvær av Raney-nikkel og påfølgende omsetning med og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 92% av det teoretiske

Smeltepunkt: 240-242°C

$C_{27}H_{29}N_3O_4S$ (491,60)

Beregnet: C, 65,97 H, 5,95 N, 8,55 S, 6,52

Funnet: 65,41 6,09 8,46 6,60

Eksempel 126

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-metoksykarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

0,71 g (1,0 mmol) 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-metoksykarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenylmetyl-tetrazol-5-yl)-bifenyl ble oppvarmet med 25 ml 5% metanolisk ammoniakk i en trykkbeholder i 16 timer til 125-130°C. Etter avkjøling ble oppløsningsmidlet avdestillert, residuet tatt opp i fortynnet eddiksyre og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De samlede etylacetatfasene ble vasket med koksaltoppløsning, tørket over natriumsulfat og inndampet, hvorpå residuet ble rensert over en kiselgelsøyle med metylenklorid/etanol = 25:1 som elueringsmiddel.

Utbytte: 0,34 g (73% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 136-138°C

$C_{27}H_{26}N_6O_2$ (466,56)

Beregnet: C, 69,50 H, 5,57 N, 17,98

Funnet: 69,42 5,33 17,44

Eksempel 127

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-n-butylaminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

216 mg (1,05 mmol) dicykloheksylkarbodiimid og 141 mg (1,05 mmol) 1-hydroksy-benzotriazolhydrat ble oppløst i 30 ml acetonitril og tilsatt 452 mg (1,00 mmol) 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-karboksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl. Etter 30 minutters omrøring ved romtemperatur ble 146 mg (2,00 mmol) n-butylamin tilsatt og reaksjonsblandingen omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Utfelt dicykloheksylurea ble frafiltrert og filtratet inndampet. Det oppnådde residuum ble tatt opp i metylenklorid og vasket én gang med 5% natriumbikarbonatoppløsning og med koksaltoppløsning. Etter ny inndampning ble sluttproduktet oppnådd ved kromatografi på en kiselgelsøyle (elueringsmiddel: metylenklorid/etanol = 25:1). Utbytte: 95 mg (19% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 245-247°C

$C_{30}H_{33}N_7O$ (507,63)

Beregnet: C, 71,00 H, 6,50 N, 19,30

70,77 6,66 19,36

Eksempel 128

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-aminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 127 fra 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-karboksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl.

Utbytte: 17% av det teoretiske

Smeltepunkt: 225-227°C

$C_{26}H_{25}N_7O$ (451,62)

Beregnet: C, 69,98 H, 5,54 N, 21,62

Funnet: 69,85 5,30 21,48

Eksempel 129

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-hydroksymetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

452 mg (1,00 mmol) 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-karboksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl ble oppløst i 20 ml tetrahydrofuran og tilsatt 67,0 mg (1,75 mmol) litiumaluminiumhydrid. Suspensjonen ble deretter omrørt i 4 timer ved 40°C og deretter dekomponert med 20 ml vann/etanol (1:1). Etter filtrering over kiselgur ble blandingen inndampet og kromatografert på kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid/etanol = 9:1 under tilsetning av 1% ammoniakk).

Utbytte: 90 mg (21% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 173-175°C

$C_{26}H_{26}N_6O$ (438,54)

Beregnet:	C, 71,50	H, 5,96	N, 19,20
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	71,32	6,06	19,02
---------	-------	------	-------

Analogt oppnås følgende forbindelse:

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-(n-butylaminometyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

Smeltepunkt: 146-149°C

Eksempel 130

4'-[(2-n-butyl-5- og 6-karboksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

2,1 g (3,0 mmol) 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-metoksykarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenyl-metyl-tetrazol-5-yl)-bifenyl ble under oppvarming oppløst i 100 ml etanol og ved 40°C tilsatt 25 ml 1N natronlut og omrørt i 60 timer ved romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen ble inndampet, residuet oppløst i isvann og bragt til pH 4-5 med 2N eddiksyre. Det utfelte råprodukt ble suget av, vasket med vann til nøytral reaksjon og rensset over en kiselgelsøyle (elueringsmiddel: metylenklorid/etanol = 9:1 med tilsetning av 1% iseddik).

Utbytte: 0,65 g (48% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 188-190°C

131

$C_{26}H_{24}N_6O_2$ (452,60)

Beregnet: C, 68,80 H, 5,53 N, 18,52

Funnet: 68,63 5,34 18,65

Eksempel 131

4'-[(2-n-butyl-7-cyano-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-7-cyano-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.-butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 68% av det teoretiske

Smeltepunkt: 190-192°C

$C_{26}H_{23}N_3O_2$ (409,49)

Beregnet: C, 76,26 H, 5,66 N, 10,26

Funnet: 75,99 5,46 10,25

Eksempel 132

4'-[(2-n-butyl-5,7-difluor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5,7-difluor-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 49% av det teoretiske

Smeltepunkt: fra 155°C (amorft)

$C_{25}H_{22}F_2N_2O_2$ (420,40)

Beregnet: C, 71,41 H, 5,27 N, 6,66

Funnet: 71,38 5,09 6,39

Eksempel 133

4'-[(2-n-butyl-5-acetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-acetyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 59,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 182-184°C

$C_{27}H_{26}N_2O_3$ (426,50)

132

Beregnet:	C, 76,03	H, 6,14	N, 6,57
Funnet:	75,89	6,35	6,33

Eksempel 1344'-[(2-cykloheksylmetyl-5,6-dihydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Til en suspensjon av 242 mg (0,5 mmol) 4'-[(2-cykloheksylmetyl-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre i 25 ml diklormetan ble det ved -5°C dryppet inn 0,29 ml (3 mmol) bortribromid. Etter endt tilsetning ble kjølebadet fjernet og blandingen omrørt i 5 timer ved romtemperatur. Under isavkjøling ble deretter 20 ml metanol tilsatt, hvorpå reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet og residuet under omrøring suspendert i 10 ml vann. Det utfelte råprodukt ble suget av, vasket med ytterligere 10 ml vann, tørket og kromatografert over en kiselgelsøyle (elueringsmiddel: diklormetan/etanol = 9:1).

Utbytte: 51 mg (22% av det teoretiske)

Smeltepunkt: amorft

$C_{28}H_{28}N_2O_4$ (456,50)

Beregnet:	C, 73,66	H, 6,18	N, 6,14
Funnet:	73,79	6,31	6,22

Analogt oppnås følgende forbindelser:

4'-[(2-n-butyl-5-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Smeltepunkt: 306-307°C

4'-[(2-n-butyl-4-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Smeltepunkt: 292-293°C

4'-[(2-n-butyl-7-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Smeltepunkt: 295-297°C

Eksempel 135

4'-[(2-(3-metylbutyl)-5-metoksy-6-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre og
 4'-[(2-(3-metylbutyl)-5-hydroksy-6-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Til en suspensjon av 600 mg (1,3 mmol) 4'-[(2-(3-metylbutyl)-5,6-dimetoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre i 50 ml tørket diklormetan ble det tilsatt 3 g aluminiumtriklorid og blandingen kokt under tilbakeløpskjøling i 15 minutter. Deretter ble oppløsningsmidlet fradestillert, residuet suget av, vasket med 30 ml vann og tørket. Etter kromatografi over kiselgel (elueringsmiddel: diklormetan/-etanol = 9:1) ble det oppnådd 360 mg (62% av det teoretiske) av en blanding av isomerer av produktet. For å separere isomerene ble 230 mg av blandingen på nytt kromatografert over kiselgel (elueringsmiddel: diklormetan/etanol = 11:1). Det ble derved oppnådd 80 mg 4'-[(2-(3-metylbutyl)-5-metoksy-6-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre (Smeltepunkt: 189-192°C)

$C_{27}H_{28}N_2O_4$ (444,50)

Beregnet: C, 72,95 H, 6,35 N, 6,30

Funnet: 72,84 6,32 6,19

og 30 mg 4'-[(2-(3-metylbutyl)-5-hydroksy-6-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

(Smeltepunkt: 188-190°C)

$C_{27}H_{28}N_2O_4$ (444,50)

Beregnet: C, 72,95 H, 6,35 N, 6,30

Funnet: 73,13 6,39 6,41

Eksempel 136

4'-[(2-n-butyl-7-n-propylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-etylester

2,0 g (4,7 mmol) 4'-[(7-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-etylester ble oppløst i 50 ml etanol og tilsatt 0,53 ml (7,5 mmol) propionaldehyd og 0,5 g 10% palladium på kull og hydrert i 2 timer ved romtemperatur under 5 bar hydrogentrykk. Katalysatoren ble

deretter suget av og oppløsningsmidlet fjernet i vakuum. Det oljeaktige residuum ble rensset over en aluminiumoksydsøyle (nøytral, aktivitet II-III), eluert med cykloheksan/metylenklorid = 3:1 og 1:1. Ensartede fraksjoner ble rensset og inndampet på rotasjonsfordamper. Utbytte: 2,0 g (90,9% av det teoretiske) Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metylenklorid/etanol) = 19:1)

Analogt ble følgende forbindelser oppnådd:

4'-[(2-n-butyl-5-n-pentylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
 R_f -verdi: 0,45 (aluminiumoksyd, metylenklorid)

4'-[(2-n-butyl-6-n-pentylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,40 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-6-n-butylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,50 (Kiselgel: metyl-etylketon/xylen = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(2-cykloheksyl-etyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,40 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 60:40)

4'-[(2-n-butyl-6-(cis- og trans-dekahydro-naft-2-yl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester
Olje, R_f -verdi: 0,65 (aluminiumoksyd-plate: petroleter/etylacetat = 9:1)

Eksempel 1374'-[2-n-butyl-7-n-propylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 72 fra 4'-[(2-n-butyl-7-n-propylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-etyler og 2N natronlut/etanol.

Utbytte: 85,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 262-263°C

$C_{28}H_{31}N_3O_2$ (441,57)

Beregnet:	C, 76,16	H, 7,08	N, 9,52
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	76,35	7,26	9,60
---------	-------	------	------

Eksempel 1384'-[(2-n-butyl-5- og 6-nitro-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5- og 6-nitro-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 54,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 223-224°C

$C_{25}H_{23}N_3O_4$ (429,48)

Beregnet:	C, 69,92	H, 5,60	N, 9,78
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	69,81	5,47	9,72
---------	-------	------	------

Eksempel 1394'-[(2-n-butyl-7-n-butylsulfonamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 72 fra 4'-[(2-n-butyl-7-n-butylsulfonamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-etyler og natronlut i etanol.

Utbytte: 94,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 225-226°C

$C_{29}H_{33}N_3O_4S$ (519,66)

Beregnet:	C, 67,03	H, 6,40	N, 8,09	S, 6,17
-----------	----------	---------	---------	---------

Funnet:	66,92	6,63	8,09	5,91
---------	-------	------	------	------

Eksempel 140

4'-[(2-n-butyl-5-n-pentylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-hemitrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-n-pentylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 92,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 155-157°C

$C_{30}H_{35}N_3O_4 \times 1/2 CF_3COOH$ (526,64)

Beregnet:	C, 70,70	H, 6,79	N, 7,98
Funnet:	70,84	6,94	8,05

Eksempel 141

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-amino-bifenyl

2 g (3,2 mmol) 4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-ftalimino-bifenyl ble oppløst i 20 ml metanol og 10 ml dimetylformamid og etter tilsetning av 20 ml 40% metylaminoppløsning omrørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter inndampet til tørrhet i vakuum. Den gjenværende rest ble suspendert i eter og det uoppløste N-metyl-ftalimid frafiltrert. Filtratet ble inndampet til tørrhet i vakuum og renset over kiselgel (kornstørrelse: 0,063-0,2 mm, elueringsmiddel: metylenklorid med 0,5-2% etanol). Det oppnådde produkt ble suspendert i eter, frafiltrert, vasket med eter og tørket i vakuum.

Utbytte: 1,37 g (85,6% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 209-211°C

$C_{31}H_{37}N_5O$ (495,68)

Beregnet:	C, 75,12	H, 7,52	N, 14,13
Funnet:	75,33	7,57	14,01

Analogt oppnås følgende forbindelse:

4'-[(2-n-butyl-7-hydroksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-amino-bifenyl

Smeltepunkt: 249-250°C

Eksempel 142

4'-[(2-n-butyl-7-hydroksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-aminometyl-bifenyl

3,3 g (7,1 mmol) 4'-[(7-benzyloksi-2-n-butyl-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-cyano-bifenyl ble oppløst i 100 ml metanol og hydrert ved romtemperatur i nærvær av 0,5 g palladium (10% på kull) under 5 bar hydrogen. Etter 3 timer ble katalysatoren frafiltrert. Filtratet ble tilsatt 20 ml 20% ammoniakk i metanol og på nytt hydrert ved 70°C under 5 bar hydrogen i nærvær av 0,5 g Raney-nikkel. Etter 4 timer ble katalysatoren frafiltrert og filtratet inndampet til tørrhet i vakuum. Det krystallinske råprodukt ble suspendert i eter, frafiltrert, vasket med eter og tørket i vakuum.

Utbytte: 2,6 g (92,8% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 207-212°C

$C_{26}H_{29}N_3O$ (399,53)

Beregnet:	C, 78,16	H, 7,32	N, 10,52
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	77,97	7,34	10,51
---------	-------	------	-------

Eksempel 143

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-trifluoracetamino-bifenyl

0,35 g (0,7 mmol) 4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-amino-bifenyl, oppløst i 15 ml metylenklorid og 0,85 ml (6,1 mmol) trietylamin, ble avkjølt til -60°C og under omrøring dråpevis tilsatt 0,85 ml trifluoreddiksyreanhydrid i 2 ml metylenklorid. Blandingen fikk i løpet av natten anta romtemperatur, og ble inndampet til tørrhet. Residuet ble rensset over kiselgel (elueringsmiddel: metylenklorid med 0,5-2% etanol). De samlede eluater ble inndampet, krystallisert fra eter/bensin 60-80°C og tørket i vakuum.

Utbytte: 0,21 g (50% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 231-233°C

$C_{33}H_{36}F_3N_5O_2$ (591,68)

Beregnet: C, 66,99 H, 6,13 N, 11,83

Funnet: 66,83 5,96 11,71

Analogt oppnås følgende forbindelser:

4'-[(7-benzyloksy-2-n-butyl-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-
2-trifluoracetamino-bifenyl

Smeltepunkt: 147-149°C

4'-[(2-n-butyl-7-hydroksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-
trifluoracetaminometyl-bifenyl

Smeltepunkt: 247-249°C

4'-[(7-benzyloksy-2-n-butyl-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-
2-trifluormetansulfonamino-bifenyl

Olje, R_f -verdi: 0,65 (Kiselgel: petroleter/etylacetat = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-7-trifluormetansulfonyloksy-4-metyl-
benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-trifluormetansulfonaminometyl-
bifenyl

Smeltepunkt: 137-139°C

Eksempel 144

4'-[(2-n-butyl-4-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-
2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-4-
metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-
tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 76,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 179-181°C

$C_{26}H_{26}N_2O_3$ (414,51)

Beregnet: C, 75,34 H, 6,32 N, 6,76

Funnet: 75,07 6,35 6,71

Eksempel 1454'-[(2-n-butyl-7-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-7-metoksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 80% av det teoretiske

Smeltepunkt: 260-261°C

$C_{26}H_{26}N_2O_3$ (414,51)

Beregnet: C, 75,34 H, 6,32 N, 6,76

Funnet: 75,09 6,37 6,79

Eksempel 1464'-[(5-aminoacetamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(5-aminoacetamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 40% av det teoretiske

Smeltepunkt: 230-232°C (dekomp.)

$C_{27}H_{28}N_4O_3$ (456,54)

Beregnet: C, 71,03 H, 6,18 N, 12,27

Funnet: 70,83 6,36 11,98

Eksempel 1474'-[(2-n-butyl-5-n-pentylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-hemitrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-n-pentylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 92,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 155-157°C (dekomp.)

$C_{30}H_{35}N_3O_2 \times 1/2 CF_3COOH$ (526,64)

Beregnet: C, 70,70 H, 6,79 N, 7,98

Funnet: 71,04 7,14 8,05

Eksempel 148

4'-[(2-n-butyl-6-metylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-hemitrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-metylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 77,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 197-199°C

$C_{26}H_{27}N_3O_2 \times 1/2 CF_3COOH$ (470,53)

Beregnet: C, 68,92 H, 5,89 N, 8,93

Funnet: 68,82 5,80 8,62

Eksempel 149

4'-[(2-n-butyl-6-(N-butanoyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-butanoyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 70,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 165-167°C

$C_{30}H_{33}N_3O_3$ (483,62)

Beregnet: C, 74,51 H, 6,87 N, 8,68

Funnet: 74,51 6,89 8,56

Eksempel 150

4'-[(6-aminokarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(6-aminokarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 93,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 134-136°C (amorft)

$C_{26}H_{26}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (556,54)

Beregnet: C, 60,43 H, 4,89 N, 10,07

Funnet: 60,22 4,87 9,80

Eksempel 151

4'-[(2-n-butyl-6-(n-heksylaminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(n-heksylaminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 93,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 138-140°C

$C_{32}H_{38}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (640,70)

Beregnet: C, 63,74 H, 6,14 N, 8,74

Funnet: 63,66 6,19 8,51

Eksempel 152

4'-[(2-n-butyl-4-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-4-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 72,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 292-293°C

$C_{25}H_{24}N_2O_3$ (400,48)

Beregnet: C, 74,98 H, 6,04 N, 7,00

Funnet: 74,85 6,13 6,91

Eksempel 153

4'-[(2-n-butyl-5-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 81,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 176-177°C (amorft)

$C_{32}H_{36}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (638,69)

Beregnet: C, 63,94 H, 5,84 N, 8,77

Funnet: 64,04 6,00 9,05

Eksempel 154

4'-[(2-n-butyl-7-isopropylaminometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-hydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-7-isopropylaminometyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 53% av det teoretiske

Smeltepunkt: 156-158°C

$C_{29}H_{33}N_3O_2 \times H_2O$ (473,61)

Beregnet: C, 73,54 H, 7,45 N, 8,87

Funnet: 73,69 7,37 8,91

Eksempel 155

4'-[(6-aminotiokarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-hemihydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(6-amino-tiokarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 80,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 147-149°C

$C_{26}H_{26}N_4O_2S \times 1/2 H_2O$ (467,58)

Beregnet: C, 66,80 H, 5,81 N, 6,85

Funnet: 66,92 5,91 6,66

Eksempel 156

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminotiokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminotiokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 88,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 223-225°C (dekomp.)

$C_{32}H_{36}N_4O_2S$ (540,72)

Beregnet: C, 71,08 H, 6,71 N, 10,36 S, 5,93

Funnet: 70,95 6,77 10,53 6,23

Eksempel 1574'-[(2-n-butyl-6-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-hydroksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 76,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 264-266°C

$C_{25}H_{24}N_2O_3$ (400,48)

Beregnet:	C, 74,98	H, 6,04	N, 7,00
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	75,06	5,95	6,98
---------	-------	------	------

Eksempel 1584'-[(2-n-butyl-7-(2-metoksy-etoksy)-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-7-(2-metoksy-etoksy)-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 63,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 205-207°C

$C_{29}H_{32}N_2O_4$ (472,58)

Beregnet:	C, 73,71	H, 6,82	N, 5,93
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	73,48	6,64	6,15
---------	-------	------	------

Eksempel 1594'-[(2-n-butyl-6-trifluoracetyl-amino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-trifluoracetyl-amino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 69,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 84-86°C

$C_{27}H_{24}N_3O_3F_3$ (495,50)

Beregnet:	C, 65,45	H, 4,88	N, 8,48
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	65,20	5,06	8,64
---------	-------	------	------

Eksempel 160

4'-[(2-n-butyl-4-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-4-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 94,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 242-244°C (dekomp.)

$C_{32}H_{36}N_4O_3$ (524,66)

Beregnet:	C, 73,26	H, 6,92	N, 10,68
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	72,42	6,93	10,77
---------	-------	------	-------

Eksempel 161

4'-[(6-allylaminokarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(6-allylamino-karbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 96% av det teoretiske

Smeltepunkt: 90-92°C

$C_{29}H_{30}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (596,61)

Beregnet:	C, 62,41	H, 5,24	N, 9,39
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	62,20	5,17	9,13
---------	-------	------	------

Eksempel 162

4'-[(6-benzylaminokarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(6-benzylamino-karbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 79,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 244-245°C

$C_{33}H_{32}N_4O_3$ (532,64)

Beregnet:	C, 74,41	H, 6,06	N, 10,52
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	74,32	6,09	10,31
---------	-------	------	-------

Eksempel 163

4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 54% av det teoretiske

Smeltepunkt: 149-152°C

$C_{32}H_{38}N_4O_3$ (526,68)

Beregnet:	C, 72,98	H, 7,27	N, 10,64
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	72,95	7,27	10,73
---------	-------	------	-------

Eksempel 164

4'-[(5-aminotio-karbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-hydroklorid

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(5-aminotio-karbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 66,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 150-152°C

$C_{26}H_{27}N_4O_2SCl$ (495,04)

Beregnet:	C, 63,08	H, 5,49	N, 11,31	S, 6,46
-----------	----------	---------	----------	---------

Funnet:	62,83	5,76	11,15	6,22
---------	-------	------	-------	------

Eksempel 165

4'-[(2-n-butyl-5-formylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-formylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 64,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 229-230°C

$C_{26}H_{25}N_3O_3$ (427,51)

Beregnet:	C, 73,05	H, 5,89	N, 9,83
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	73,31	6,11	9,58
---------	-------	------	------

Eksempel 1664'-[(2-n-butyl-5-(N-propanoyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-(N-propanoyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 77,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 178-180°C

$C_{29}H_{31}N_3O_3$ (469,59)

Beregnet: C, 74,18 H, 6,65 N, 8,95

Funnet: 73,93 6,70 9,07

Eksempel 1674'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 85,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 163-165°C

$C_{28}H_{30}N_4O_3$ (470,58)

Beregnet: C, 71,46 H, 6,42 N, 11,91

Funnet: 71,33 6,64 11,74

Eksempel 1684'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butylaminokarbonyl)-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butylaminokarbonyl)-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 90% av det teoretiske

Smeltepunkt: 145-147°C

$C_{31}H_{36}N_4O_3$ (512,65)

Beregnet: C, 72,64 H, 7,08 N, 10,93

Funnet: 72,90 7,16 10,69

Eksempel 169

4'-[(2-n-butyl-5-(N-metylaminokarbonyl-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-(N-metylaminokarbonyl-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 75% av det teoretiske

Smeltepunkt: 240-242°C

$C_{32}H_{38}N_4O_3$ (526,69)

Beregnet: C, 72,97 H, 7,27 N, 10,64

Funnet: 72,78 7,23 10,66

Eksempel 170

4'-[(2-n-butyl-6-(N-propanoyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-propanoyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 53,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 152-154°C

$C_{29}H_{31}N_3O_3$ (469,59)

Beregnet: C, 74,16 H, 6,65 N, 8,95

Funnet: 73,96 6,53 8,97

Eksempel 171

4'-[(6-acetamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(6-acetamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 87% av det teoretiske

Smeltepunkt: 252-254°C

$C_{27}H_{27}N_3O_3$ (441,53)

Beregnet: C, 73,45 H, 6,16 N, 9,52

Funnet: 73,28 5,95 9,39

Eksempel 172

4'-[(2-n-butyl-6-propionylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-
bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-propionylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 90% av det teoretiske

Smeltepunkt: 269-271°C

$C_{28}H_{29}N_3O_3$ (455,56)

Beregnet:	C, 73,82	H, 6,42	N, 9,22
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	73,99	6,42	9,18
---------	-------	------	------

Eksempel 173

4'-[(6-n-butanoylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-
bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(6-n-butanoylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 79,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 253-255°C

$C_{29}H_{31}N_3O_3$ (469,58)

Beregnet:	C, 74,18	H, 6,66	N, 8,96
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	73,99	6,65	8,87
---------	-------	------	------

Eksempel 174

4'-[(2-n-butyl-6-(n-butylaminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(n-butylaminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 69,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 239-242°C

$C_{30}H_{34}N_4O_3$ (498,62)

Beregnet:	C, 72,27	H, 6,87	N, 11,24
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	71,92	6,86	10,93
---------	-------	------	-------

Eksempel 175

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 80% av det teoretiske

Smeltepunkt: 215-217°C

$C_{33}H_{38}N_4O_3$ (538,69)

Beregnet:	C, 73,58	H, 7,11	N, 10,40
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	73,52	7,19	10,54
---------	-------	------	-------

Eksempel 176

4'-[(2-n-butyl-6-(N-dimetylaminokarbonyl)-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-dimetylaminokarbonyl)-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 66% av det teoretiske

Smeltepunkt: 224-226°C

$C_{29}H_{32}N_4O_3$ (484,60)

Beregnet:	C, 71,88	H, 6,66	N, 11,56
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	71,61	6,92	11,27
---------	-------	------	-------

Eksempel 177

4'-[(2-n-butyl-6-n-pentanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-n-pentanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 74,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 253-255°C

$C_{30}H_{33}N_3O_3$ (483,61)

Beregnet:	C, 74,57	H, 6,88	N, 8,70
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	74,23	7,08	8,63
---------	-------	------	------

Eksempel 178

4'-[(2-n-butyl-6-(N-dimetylaminokarbonyl)-amino)-benzimidazol-1-yl]-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-dimetylaminokarbonyl)-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 83,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 198-200°C

$C_{28}H_{30}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (584,60)

Beregnet: C, 61,63 H, 5,34 N, 9,58

Funnet: 61,62 5,50 9,68

Eksempel 179

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butylaminokarbonyl)-metylmino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butylaminokarbonyl)-metylmino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 70% av det teoretiske

Smeltepunkt: 152-154°C

$C_{31}H_{36}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (626,68)

Beregnet: C, 63,25 H, 5,95 N, 8,94

Funnet: 63,18 6,07 9,03

Eksempel 180

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 46,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 134-137°C

$C_{37}H_{46}N_4O_3$ (594,80)

Beregnet: C, 74,72 H, 7,79 N, 9,42

Funnet: 74,52 7,85 9,34

Eksempel 181

4'-[(2-n-butyl-6-(N-acetyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

4,5 g (9 mmol) 4'-[(2-n-butyl-6-(acetylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester ble oppløst i 50 ml dimetylformamid og tilsatt 0,48 g (9 mmol + 10%) natriumhydrid-suspensjon i olje (50%). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter ved 80°C, avkjølt til romtemperatur og tilsatt 1,5 g metyljodid (9 mmol + 20%). Etter endt omsetning ble blandingen inndampet i vakuum, tatt opp i etylacetat og vasket med vann. Den organiske fase ble tørket over natriumsulfat og inndampet i vakuum, hvorved et oljeaktig residuum ble oppnådd. Etter rensing over en kiselgelsøyle (kornstørrelse: 0,02-0,5 mm, elueringsmiddel: metylenklorid/etanol = 49:1, 24:1) ble det oppnådd en gulaktig olje.

Utbytte: 3,7 g (80,4% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,75 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

$C_{32}H_{37}N_3O_3$ (511,66)

Beregnet: C, 75,12 H, 7,29 N, 8,21

Funnet: 74,99 7,32 8,22

Analogt fremstilles følgende forbindelser:

4'-[(2-n-butyl-5-(N-propionyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,80 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 90:10:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(N-propionyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,65 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

Eksempel 182

4'-[(2-n-butyl-6-(tetrahydropyran-2-yl-aminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 7 fra 4'-[(6-amino-2-n-butylbenzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre og tetrahydropyran-2-yl-isocyanat.

Utbytte: 35,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 172-174°C

$C_{31}H_{34}N_4O_4$ (562,64)

Beregnet:	C, 70,70	H, 6,51	N, 10,64
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	70,59	6,77	10,88
---------	-------	------	-------

Eksempel 183

4'-[(2-n-butyl-6-fenylacetamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-hemitrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-fenylacetamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 29,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 273-275°C (dekomp.)

$C_{33}H_{31}N_3O_3 \times 0,5 CF_3COOH$ (574,64)

Beregnet:	C, 71,07	H, 5,53	N, 7,31
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	71,01	5,60	7,11
---------	-------	------	------

Eksempel 184

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-heksylaminokarbonyl)-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-heksylaminokarbonyl)-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 97,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 196-197°C

$C_{38}H_{48}N_4O_3$ (608,82)

Beregnet:	C, 74,97	H, 7,95	N, 9,20
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	74,75	7,92	9,19
---------	-------	------	------

Eksempel 185

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylkarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylkarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 68,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 298-300°C (decomp.)

$C_{32}H_{35}N_3O_4$ (509,65)

Beregnet:	C, 75,41	H, 6,92	N, 8,24
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	75,38	6,78	8,11
---------	-------	------	------

Eksempel 186

4'-[(6-benzyloksylkarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(6-benzyloksylkarbonylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 64,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 238-240°C (decomp.)

$C_{33}H_{31}N_3O_4$ (533,63)

Beregnet:	C, 74,28	H, 5,86	N, 7,87
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	74,14	5,97	7,72
---------	-------	------	------

Eksempel 187

4'-[(2-n-butyl-6-(2-cykloheksyl-etyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(2-cykloheksyletylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 66,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 217-219°C

$C_{33}H_{39}N_3O_2$ (509,69)

Beregnet:	C, 77,77	H, 7,71	N, 8,24
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	77,57	7,56	8,23
---------	-------	------	------

Eksempel 188

4'-[(2-n-butyl-6-(cykloheksylmetylaminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylmetylaminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 80,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 239-241°C

$C_{33}H_{37}N_3O_3$ (523,67)

Beregnet:	C, 75,69	H, 7,12	N, 8,02
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	75,53	6,94	7,97
---------	-------	------	------

Eksempel 189

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 89,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 305-308°C (dekomp.)

$C_{32}H_{35}N_3O_3$ (509,65)

Beregnet:	C, 75,42	H, 6,92	N, 8,24
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	75,31	7,03	8,11
---------	-------	------	------

Eksempel 190

4'-[(2-n-butyl-6-(N-metyl-n-butylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-metyl-n-butylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 94,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 176-178°C

$C_{31}H_{35}N_3O_3$ (497,64)

Beregnet:	C, 74,82	H, 7,09	N, 8,44
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	74,98	7,21	8,50
---------	-------	------	------

Eksempel 1914'-[(2-n-butyl-6-etoksykarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-etoksykarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 59,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 219-220°C

$C_{28}H_{28}N_2O_4$ (456,54)

Beregnet:	C, 73,66	H, 6,18	N, 6,14
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	73,49	6,13	5,94
---------	-------	------	------

Eksempel 1924'-[(2-n-butyl-5-n-butylaminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-5-n-butylaminokarbonyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 48,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 209-210°C

$C_{30}H_{33}N_3O_3$ (483,61)

Beregnet:	C, 74,51	H, 6,88	N, 8,69
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	74,54	6,79	8,79
---------	-------	------	------

Eksempel 1934'-[(2-n-butyl-6-(3-cykloheksyl-piperidino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-sesqui-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(3-cykloheksylpiperidino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 85,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 155-157°C

$C_{36}H_{43}N_3O_2 \times 1,5 CF_3COOH$ (720,80)

Beregnet:	C, 64,99	H, 6,22	N, 5,83
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	64,88	6,41	5,95
---------	-------	------	------

Eksempel 194

4'-[(2-n-butyl-6-(cis- og trans-decahydronaft-2-yl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-dihydroklorid

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(cis- og trans-decahydronaft-2-yl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 24,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: fra 132°C

$C_{35}H_{41}N_3O_2 \times 2 HCl$ (608,65)

Beregnet:	C, 69,07	H, 7,12	N, 6,90
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	68,98	7,23	6,97
---------	-------	------	------

Eksempel 195

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-sesqui-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 99,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 64-66°C (amorft)

$C_{31}H_{35}N_3O_2 \times 1,5 CF_3COOH$ (652,68)

Beregnet:	C, 62,57	H, 5,64	N, 6,44
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	62,68	5,81	6,25
---------	-------	------	------

Eksempel 196

4'-[(2-n-butyl-6-(2-isopropyl-5-metyl-cykloheksyloksykarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-semi-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(2-isopropyl-5-metyl-cykloheksyloksykarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 94,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 149-151°C

$C_{36}H_{43}N_3O_4 \times 0,5 CF_3COOH$ (638,77)

177533

157

Beregnet:	C, 69,57	H, 6,86	N, 6,58
Funnet:	69,39	6,91	6,56

Eksempel 197

4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-(N-benzensulfonyl)-amid

960 mg (2,5 mmol) 4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre ble oppløst i 25 ml metylenklorid, tilsatt 2 ml tionylklorid og kokt under tilbakeløpskjøling i 1 time. Oppløsningsmidlet ble deretter avdestillert og residuet inndampet 2 ganger etter tilsetning av metylenklorid. Residuet ble tilsatt 390 mg (2,5 mmol) benzensulfonamid og oppvarmet i 1 time til 140°C. Etter avkjøling ble den oppnådde olje tatt opp i etylacetat/-natriumkloridoppløsning og ekstrahert 3 ganger med etylacetat. De samlede etylacetatfaser ble tørket over natriumsulfat og inndampet og det oppnådde råprodukt renses over en kiselgelsøyle med metylenklorid/etanol som eluent.

Utbytte: 0,15 g (11% av de teoretiske)

Smeltepunkt: 131-132°C

$C_{31}H_{29}N_3O_3S$ (523,65)

Beregnet:	C, 71,11,	H, 5,58,	N, 8,02
Funnet:	70,96	5,49	8,21

Eksempel 198

4'-[(2-n-butyl-6-formylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre x 0,75 trifluoreddiksyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-formylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 84,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 110-112°C (amorf)

$C_{33}H_{37}N_3O_3 \times 0,75 CF_3COOH$ (513,02)

Beregnet:	C, 64,38	H, 5,06	N, 8,19
Funnet:	64,70	5,25	7,91

Eksempel 199

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-semitrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluor-eddiksyre.

Utbytte: 91,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 130-132°C (amorft)

$C_{38}H_{46}N_4O_3$ x 0,5 CF_3COOH (663,82)

Beregnet: C, 70,57 H, 7,06 N, 8,44

Funnet: 70,48 7,13 8,60

Eksempel 200

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butylaminokarbonyl)-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butylaminokarbonyl)-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluor-eddiksyre.

Utbytte: 85,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 227-228°C

$C_{36}H_{44}N_4O_3$ (580,77)

Beregnet: C, 74,45 H, 7,64 N, 9,65

Funnet: 74,32 7,70 9,50

Eksempel 201

4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluor-eddiksyre.

Utbytte: 88,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 204-206°C

$C_{33}H_{38}N_4O_3$ (538,69)

Beregnet:	C, 73,58	H, 7,11	N, 10,40
Funnet:	73,65	6,99	10,49

Eksempel 202

4'-[(2-n-butyl-6-(N-etoksykarbonyl-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-etoksykarbonyl-cykloheksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 89,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 239-240°C

$C_{34}H_{39}N_3O_4$ (553,70)

Beregnet:	C, 73,75	H, 7,10	N, 7,59
Funnet:	73,76	7,25	7,68

Eksempel 203

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylacetamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre x 0,7 trifluoreddiksyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylacetamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 97,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 117-119°C

$C_{33}H_{37}N_3O_3$ x 0,7 CF_3COOH (603,49)

Beregnet:	C, 68,46	H, 6,30	N, 6,96
Funnet:	68,80	6,60	6,73

Eksempel 204

4'-[(2-n-butyl-6-ftalimino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-semitrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-ftalimino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 85,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 181-183°C

$C_{33}H_{27}N_3O_4$ x 0,5 CF_3COOH (586,61)

Beregnet:	C, 69,62	H, 4,73	N, 7,16
-----------	----------	---------	---------

Funnet: 69,70 4,81 7,31

Eksempel 205

4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-
(N-metansulfonyl)-amid

Fremstillet analogt med Eksempel 198 fra 4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre og tionyl-klorid/metansulfonamid.

Utbytte: 32,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 127-129°C

C₂₆H₂₇N₃O₃S (461,50)

Beregnet: C, 67,67 H, 5,90 N, 9,10 S, 6,92

Funnet: 67,52 6,10 9,07 6,87

Eksempel 206

4'-[(2-n-butyl-6-((5-trifluoracetoksy-n-pentyl)aminokarbonyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-
semitrifluoracetat-semihydrat

1,92 g (3,3 mmol) 4'-[(2-n-butyl-6-(tetrahydropyran-2-yl-aminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester ble oppløst i 100 ml etanol og tilsatt 1,9 g Raney-nikkel. Reaksjonsoppløsningen ble hydrert i 4 timer ved 120°C og 100 bar hydrogen. Deretter ble katalysatoren suget av og oppløsningsmidlet avdestillert i vakuum. Det oljeaktige residuum ble rensset over en kolonne (Kisegel; kornstørrelse: 0,063-0,2 mm), hvorunder det ble eluert med metylenklorid og økende andeler av 2-5% etanol. Etter inndampning av de tilsvarende fraksjoner på rotasjonsfordamper, ble den oppnådde olje oppløst i en blanding av 10 ml metylenklorid og 10 ml trifluorediksyre og oppløsningen hensatt i 15 timer ved romtemperatur. Deretter ble oppløsningsmidlet fordampet på rotasjonsfordamper, residuet oppløst i ca. 50 ml etylacetat og den organiske fase vasket 3 ganger med ca. 50 ml vann. Den organiske oppløsning ble tørket med ca. 20 g magnesiumsulfat, filtrert og inndampet på rotasjonsfordamper. Det således oppnådde produkt ble tørket ved 50°C i vakuum.

Utbytte: 1,5 g (66,0% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 80-82°C (amorft)

Beregnet:	C, 59,13	H, 5,33	N, 8,11
Funnet:	59,22	5,52	7,95

Eksempel 207

4'-[(2-n-butyl-6-(N-etoksykarbonyl-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-etoksykarbonyl-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 86,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 218-220°C

$C_{35}H_{35}N_3O_4$ (561,68)

Beregnet:	C, 74,84	H, 6,28	N, 7,48
Funnet:	74,57	6,14	7,59

Eksempel 208

4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 83,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 247-249°C

$C_{34}H_{34}N_4O_3$ (546,67)

Beregnet:	C, 74,70	H, 6,27	N, 10,25
Funnet:	74,95	6,37	10,12

Eksempel 209

4'-[(2-n-butyl-6-(n-heksyloksykarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(n-heksyloksykarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 89,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 243-244°C

$C_{32}H_{37}N_3O_4$ (527,66)

Beregnet: C, 72,84 H, 7,07 N, 7,96

Funnet: 72,65 7,15 7,98

Eksempel 210

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-heksylaminokarbonyl)-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-heksylaminokarbonyl)-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluor-eddiksyre.

Utbytte: 69,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 186-187°C

$C_{39}H_{44}N_4O_3$ (616,80)

Beregnet: C, 75,94 H, 7,19 N, 9,08

Funnet: 75,85 7,24 9,14

Eksempel 211

4'-[(2-n-butyl-6-(n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluor-eddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 75% av det teoretiske

Smeltepunkt: 108-113°C

$C_{30}H_{35}N_3O_2$ (469,62)

Beregnet: C, 76,73 H, 7,51 N, 8,94

Funnet: 76,56 7,40 8,91

Eksempel 212

4'-[(2-n-butyl-6-(5,7-diokso-1H,3H-imidazo[1,5-c]tiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(5,7-diokso-1H,3H-imidazo[1,5-c]tiazol-6-yl)benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluor-eddiksyre.

Utbytte: 95,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 229-230°C

$C_{30}H_{28}N_4O_4S$ (540,64)

Beregnet:	C, 66,65	H, 5,22	N, 10,36	S,
	5,93			

Funnet:	66,42	5,29	10,15
	6,01		

Eksempel 213

4'-[(2-n-butyl-6-(5-hydroksy-n-pentyl)-aminokarbonylamino)-
benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-monohydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 72 fra 4'-[(2-n-butyl-6-
(5-hydroksy-n-pentyl)aminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-etylester og 2N NaOH/etanol.

Utbytte: 50,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 158-160°C

$C_{31}H_{36}N_4O_4 \times H_2O$ (546,67)

Beregnet:	C, 68,11	H, 7,01	N, 10,25
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	68,01	6,90	10,30
---------	-------	------	-------

Eksempel 214

4'-[(2-n-butyl-6-(5-hydroksy-n-pentyl)aminokarbonylamino)-
benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-etylester

7,5 g (13,5 mmol) 4'-[(2-n-butyl-6-(tetrahydropyran-2-yl)-
aminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-
karboksytsyre-etylester ble oppløst i 250 ml etanol og tilsatt
7,5 g Raney-nikkel. Oppløsningen ble hydrert i en autoklav i 2
timer ved 120°C og 100 bar hydrogen. Deretter ble
katalysatoren suget av og oppløsningsmidlet avdestillert i
vakuum. Det gjenværende oljeaktige produkt ble rensert over en
kolonne (Kisegel; kornstørrelse: 0,063-0,2 mm) som ble eluert
med etylacetat/petroleter 9:1 samt med etylacetat/etanol
99:1). Tilsvarende fraksjoner ble inndampet i vakuum og tørket
i vakuum-tørkeskap ved 50°C.

Utbytte: 2,6 g (34,7% av det teoretiske)

Olje, R_f : 0,50 (Kisegel: etylacetat/etanol = 9:1)

Eksempel 215

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butanoyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butanoyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 90,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 234-235°C

$C_{33}H_{39}N_3O_3$ (525,69)

Beregnet: C, 75,40 H, 7,48 N, 7,99

Funnet: 75,55 7,49 8,02

Eksempel 216

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(4-metoksykarbonyl-tiazolidin-3-ylkarbonyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(4-metoksykarbonyl-tiazolidin-3-ylkarbonyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 92,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 86-88°C (amorft)

$C_{35}H_{40}N_4O_5S$ (628,79)

Beregnet: C, 66,86 H, 6,41 N, 8,91 S, 5,10

Funnet: 66,68 6,40 8,50 5,41

Eksempel 217

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl)-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 96,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 106-108°C (amorft)

$C_{36}H_{44}N_4O_3$ (580,77)

Beregnet: C, 74,45 H, 7,64 N, 9,65

Funnet: 74,54 7,65 9,50

Eksempel 218

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester.

Utbytte: 95,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 203-204°C

$C_{39}H_{42}N_4O_3$ (614,79)

Beregnet: C, 76,19 H, 6,89 N, 9,11

Funnet: 75,93 7,04 9,34

Eksempel 219

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(2-trifluormetylfenylaminokarbonyl)-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(2-trifluormetylfenylaminokarbonyl)-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 72,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 142-144°C

$C_{34}H_{31}F_3N_4O_3 \times CF_3COOH$ (714,67)

Beregnet: C, 60,52 H, 4,51 N, 7,84

Funnet: 60,53 4,48 8,03

Eksempel 220

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-n-heksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-n-heksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 94,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 177-178°C

$C_{38}H_{48}N_4O_3$ (608,82)

Beregnet: C, 74,97 H, 7,95 N, 9,20

Funnet: 74,75 8,04 9,09

Eksempel 221

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylkarbonyl-n-heksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylkarbonyl-n-heksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 92,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 195-197°C

$C_{38}H_{47}N_3O_3$ (593,81)

Beregnet: C, 76,86 H, 7,98 N, 7,08

Funnet: 76,66 7,94 7,16

Eksempel 222

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-n-propylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-n-propylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 93,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 180-182°C

$C_{35}H_{42}N_4O_3$ (566,74)

Beregnet: C, 74,18 H, 7,47 N, 9,89

Funnet: 73,98 7,54 10,05

Eksempel 223

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylkarbonyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-semihydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylkarbonyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 93,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 230-231°C

$C_{33}H_{37}N_3O_3 \times 0,5 H_2O$ (532,68)

167

Beregnet:	C, 74,41	H, 7,19	N, 7,89
Funnet:	74,59	7,14	7,70

Eksempel 224

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-etylamo)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-etylamo)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 95,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 185-186°C

$C_{34}H_{40}N_4O_3$ (552,72)

Beregnet:	C, 73,89	H, 7,29	N, 10,14
Funnet:	73,79	7,13	10,11

Eksempel 225

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butanoyl)-n-pentylamo)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butanoyl)-n-pentylamo)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 77,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 206-208°C

$C_{34}H_{41}N_3O_3$ (539,72)

Beregnet:	C, 75,66	H, 7,66	N, 7,79
Funnet:	75,54	7,47	7,67

Eksempel 226

4'-[(2-n-butyl-6-isopropylkarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-isopropylkarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 73,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 273-275°C

$C_{29}H_{31}N_3O_3$ (469,58)

Beregnet: C, 74,18 H, 6,65 N, 8,95

Funnet: 73,93 6,66 8,84

Eksempel 227

4'-[(2-n-butyl-6-(N-etoksykarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-etoksykarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluorediksyre.

Utbytte: 91,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 190-192°C

$C_{29}H_{31}N_3O_4$ (485,58)

Beregnet: C, 71,73 H, 6,43 N, 8,65

Funnet: 71,60 6,40 8,69

Eksempel 228

4'-[(2-n-butyl-6-(N-etoksykarbonyl-n-pentyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-etoksykarbonyl-n-pentyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluorediksyre/-metylenklorid.

Utbytte: 86,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 201-203°C

$C_{33}H_{39}N_3O_4$ (541,69)

Beregnet: C, 73,17 H, 7,26 N, 7,76

Funnet: 72,97 6,98 7,69

Eksempel 229

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(dimetylaminokarbonyl)-benzyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(dimetylaminokarbonyl)-benzyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluorediksyre.

Utbytte: 75,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 202-203°C

$C_{35}H_{36}N_4O_3$ (560,69)

Beregnet: C, 74,98 H, 6,47 N, 9,99

Funnet: 74,89 6,24 10,02

Eksempel 230

4'-[(2,5-di-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2,5-di-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.-butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 82,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 199-201°C

$C_{29}H_{32}N_2O_2$ (440,58)

Beregnet: C, 79,06 H, 7,32 N, 6,36

Funnet: 78,87 7,29 6,58

Eksempel 231

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-N-(2-fenyletyl)-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-N-(2-fenyletyl)-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 70,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 168-170°C

$C_{40}H_{44}N_4O_3$ (628,81)

Beregnet: C, 76,40 H, 7,05 N, 8,91

Funnet: 76,31 7,26 8,79

Eksempel 232

4'-[(2-n-butyl-6-dietylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-semitrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-dietylaminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 79,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 235-237°C

$C_{30}H_{34}N_4O_3$ x 0,5 CF_3COOH (555,64)

Beregnet: C, 67,01 H, 6,26 N, 10,08

Funnet: 66,99 6,02 10,12

Eksempel 233

4'-[(2-n-butyl-6-dimetylaminoacetamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-ditrifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(dimetylaminoacetamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluor-eddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 75,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 218-220°C

$C_{29}H_{32}N_4O_3$ x 2 CF_3COOH (712,65)

Beregnet: C, 55,61 H, 4,81 N, 7,86

Funnet: 55,61 5,05 8,19

Eksempel 234

4'-[(2-n-butyl-6-(2,2-dimetyl-propionylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(2,2-dimetyl-propionylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 67,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 326-327°C

$C_{30}H_{33}N_3O_3$ (483,61)

Beregnet: C, 74,51 H, 6,88 N, 8,69

Funnet: 74,32 7,06 8,58

Eksempel 235

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-heksylaminokarbonyl)-N-(2-fenyletyl)-amino)benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-heksylaminokarbonyl)-N-(2-fenyletyl)-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 66,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 176-177°C

$C_{40}H_{46}N_4O_3$ (630,83)

Beregnet:	C, 76,16	H, 7,35	N, 8,88
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	75,97	7,44	8,98
---------	-------	------	------

Eksempel 236

4'-[(2,6-di-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2,6-di-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.-butylester og trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 75,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 188-190°C

$C_{29}H_{32}N_2O_2$ (440,59)

Beregnet:	C, 79,06	H, 7,32	N, 6,36
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	78,96	7,36	6,18
---------	-------	------	------

Eksempel 237

4'-[(2-n-butyl-6-cyklopentylkarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-semihydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-cyklopentylkarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 72,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 272-274°C

$C_{31}H_{33}N_3O_3 \times 0,5 H_2O$ (504,63)

Beregnet:	C, 73,79	H, 6,79	N, 8,33
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	74,00	6,91	8,25
---------	-------	------	------

Eksempel 238

4'-[(2-n-butyl-6-cyklopropylkarbonylamino)-benzimidazol-1-yl]-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-semihydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-cyklopropylkarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 91,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 275-277°C

$C_{29}H_{29}N_3O_3 \times 0,5 H_2O$ (476,57)

Beregnet: C, 73,09 H, 6,34 N, 8,82

Funnet: 72,97 6,50 8,52

Eksempel 239

4'-[(2-n-butyl-6-(1-okso-isindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-trifluoracetat

1,6 g (3 mmol) 4'-[(2-n-butyl-6-ftalimino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-trifluoracetat i 30 ml iseddik ble under tilbakeløpskjøling tilsatt 1,6 g sinkstøv. Etter hver time ble det to ganger tilsatt 1,6 g sinkstøv og kokt under tilbakeløpskjøling i 1 time. Overskuddet av sink ble suget av og filtratet inndampet til tørrhet på rotasjonsfordamper. Råproduktet ble renset over en kiselgelkolonne (kornstørrelse: 0,063-0,2 mm) med etylacetat/etanol/ammoniakk (90:10:0,1 til 80:20:0,1) og krystallisert fra eter.

Utbytte: 0,45 g (64,1% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 214-216°C

$C_{33}H_{29}N_3O_3 \times CF_3COOH$ (629,64)

Beregnet: C, 66,76 H, 4,80 N, 6,67

Funnet: 66,62 5,08 6,69

Eksempel 240

4'-[(2-(1-trans-butenyl)-6-dimetylamino-karbonylamino-
benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-trifluoracetat

a) 4'-[(2-(1-brombutyl)-6-ftalimino-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

10,3 g (17,6 mmol) 4'-[(2-n-butyl-6-ftalimino-
 benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-
 tert.butylester, 1 liter tetraklormetan og 3,1 g (17,5 mmol)
 N-bromsuccinimid ble under omrøring belyst i 3 timer med en
 neddyppet kvikksølvlampe. Herved steg den innvendige
 temperatur til 50°C. Det utfelte klebrige produkt ble
 frafiltrert og residuet oppløst i metylenklorid, og deretter
 utristet med vann. Den organiske fase ble tørket over
 natriumsulfat og inndampet på rotasjonsfordamper. Råproduktet
 ble rensed over en kiselgelkolonne (kornstørrelse: 0,063-
 0,2 mm) med etylacetat/petroleter (1:4).
 Utbytte: 4,5 g (38,4% av det teoretiske)

b) 4'-[2-(1-trans-butenyl)-6-ftalimino-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester

10,8 g (16,25 mmol) 4'-[2-(1-brombutyl)-6-ftalimino-
 benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-
 tert.butylester, 110 ml dimetylformamid og 5,1 ml
 (5,2 g = 34,1 mmol) 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en ble
 omrørt over natten ved romtemperatur. Det ble fortynnet med
 200 ml eter og utristet med 2N saltsyre. De samlede sure faser
 ble utristet med etylacetat. Etylacetatfasen ble tørket over
 natriumsulfat og etter inndampning på rotasjonsfordamper
 rensed over en kiselgelkolonne (kornstørrelse: 0,063-0,2 mm)
 med etylacetat/petroleter (20:80 til 30:70). Etter inndampning
 av tilsvarende fraksjoner, krystalliserte produktet ut. Det
 ble suget av og vasket med eter.

Utbytte: 2,30 g (24,2% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 232-234°C

C₃₇H₃₃N₃O₄ (583,69)

Beregnet: C, 76,14 H, 5,70 N, 7,20

Funnet: 75,92 5,69 7,34

c) 4'-[6-amino-(2-(1-trans-butenyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

2,3 g (3,94 mmol) 4'-[(2-(1-trans-butenyl)-6-ftalimino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester, 80 ml etanol og 25 ml 40% vandig metylamin ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Blandingen ble oppvarmet 1/4 timer på dampbad, avkjølt og inndampet på rotasjonsfordamper. Residuet ble oppslemmet i aceton og avkjølt, hvorpå det uoppløste N-metylfthalimid ble frafiltrert. Filtratet ble inndampet til tørrhet.

Utbytte: 1,78 g (100% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 174-176°C

d) 4'-[(2-(1-trans-butenyl)-6-dimetylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Fremstillet analogt med Eksempel 8 fra 4'-[6-amino-(2-(1-trans-butenyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og dimetylkarbamoylchlorid.

Utbytte: 82,2% av det teoretiske

Olje, R_f -verdi: 0,35 (Kiselgel: metylenklorid/etanol = 19:1)

e) 4'-[(2-(1-trans-butenyl)-6-dimetylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-(1-trans-butenyl)-6-dimetylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 66,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 221-223°C

$C_{28}H_{28}N_4O_3 \times CF_3COOH \times 0,5 H_2O$ (591,59)

Beregnet: C, 60,90 H, 5,11 N, 9,47

Funnet: 60,83 4,96 9,53

Analogt med Eksempel 241c ble følgende forbindelser oppnådd:

4'-[(6-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-trifluormetansulfonamino-bifenyl

Olje, R_f -verdi: 0,30 (Kiselgel: etylacetat/etanol/ammoniakk = 90:10:1)

4'-[(6-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Smeltepunkt: 235-237°C

Eksempel 241

4'-[(2-(1-trans-butenyl)-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 241 fra 4'-[(2-(1-trans-butenyl)-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 93,7% av et teoretiske

Smeltepunkt: 171-173°C

$C_{32}H_{34}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (636,67)

Beregnet: C, 64,14 H, 5,54 N, 8,80

Funnet: 64,00 5,49 8,97

Eksempel 242

4'-[(2-n-butyl-6-(cis-heksahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

1,8 g (4 mmol) 4'-[(6-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester, 30 ml iseddik og 1,85 g (1,2 mmol) cis-cykloheksan-1,2-dikarboksylsyreanhydrid ble kokt under tilbaketilbakekjøling og omrøring i 1 time. Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet. Residuet ble oppløst i metylenklorid, vasket til nøytral reaksjon med mettet natriumbikarbonatoppløsning, tørket over natriumsulfat og inndampet på rotasjonsfordamper. Råproduktet ble renset over en kiselgelkolonne (kornstørrelse:

0,063-0,2 mm) med etylacetat/petroleter (10:90; 20:80 og 30:70).

Utbytte: 1,5 g (64,1% av det teoretiske)

$C_{37}H_{41}N_3O_4$ (591,80)

Beregnet:	C, 75,10	H, 6,98	N, 7,10
Funnet:	74,92	7,10	6,99

Analogt ble følgende forbindelser oppnådd:

4'-[(2-n-butyl-6-(4,5-dimetyl-1,2,3,6-tetrahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,30 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 1:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(3,4-dimetoksy-ftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 238-239°C

4'-[(2-n-butyl-6-(cis-heksahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,45 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 4:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(cis-heksahydro-ftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenylmetyl-tetrazol-5-yl)bifenyl

Olje, R_f -verdi: 0,55 (Kiselgel: etylacetat/petroleter/ammoniakk = 80:20:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(endo-bicyklo[2.2.2]oct-5-en-2,3-dikarboksylsyreimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 180-182,5°C

4'-[(2-n-butyl-6-(cis-heksahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,43 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 2:1)

4'-[(2-n-butyl-6-(trans-heksahydro-ftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 168-170°C

4'-[(2-n-butyl-6-(cis-5-norbornen-endo-2,3-dikarboksylsyreimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: 179-180°C

4'-[(2-n-butyl-5-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenylmetyl-tetrazol-5-yl)bifenyl

Olje, R_f -verdi: 0,45 (Kiselgel: etylacetat/petrol-eter/ammoniakk =90:10:1)

4'-[(2-n-butyl-5-(cis-heksahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenylmetyl-tetrazol-5-yl)bifenyl

Olje, R_f -verdi: 0,35 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 4:1)

Eksempel 243

4'-[(2-n-butyl-6-(cis-heksahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(cis-heksahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 58,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 270°C (dekomp.)

$C_{33}H_{33}N_3O_4 \times CF_3COOH$ (649,68)

Beregnet: C, 64,71 H, 5,28 N, 6,47

Funnet: 64,76 5,41 6,65

Eksempel 244

4'-[(2-n-butyl-6-(4,5-dimetyl-1,2,3,6-tetrahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-hydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(4,5-dimetyl-1,2,3,6-tetrahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i

metylenklorid.

Utbytte: 30% av det teoretiske

Smeltepunkt: 219-221°C

$C_{35}H_{35}N_3O_4 \times H_2O$ (579,69)

Beregnet:	C, 72,52	H, 6,43	N, 7,23
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	72,66	6,49	7,43
---------	-------	------	------

Eksempel 245

4'-[(2-n-butyl-6-(3,4-dimetoksyftalimino)-benzimidazol-1-yl)-
metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-dihydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(3,4-dimetoksyftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 24,3% av det teoretiske

Smeltepunkt: 206-208°C

$C_{35}H_{31}N_3O_6 \times 2 H_2O$ (625,68)

Beregnet:	C, 67,19	H, 5,64	N, 6,72
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	67,22	5,84	6,97
---------	-------	------	------

Eksempel 246

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(dimetylaminokarbonyl)-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(dimetylaminokarbonyl)-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksytsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 81,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 174-176°C

$C_{33}H_{40}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (654,73)

Beregnet:	C, 64,21	H, 6,31	N, 8,55
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	64,38	6,28	8,64
---------	-------	------	------

Eksempel 247

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 58 fra 4'-[(6-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl og cykloheksylisocyanat i metylenklorid.

Utbytte: 55,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 232-234°C

$C_{32}H_{36}N_8O$ (548,69)

Beregnet:	C, 70,05	H, 6,61	N, 20,42
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	69,86	6,66	20,25
---------	-------	------	-------

Eksempel 248

4'-[(2-n-butyl-6-dimetylaminoaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 58b fra 4'-[(2-n-butyl-6-dimetylaminoaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenylmetyl-tetrazol-5-yl)-bifenyl og saltsyre i eter/metanol/-metylenklorid.

Utbytte: 69,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 239-241°C

$C_{28}H_{30}N_8O$ (494,60)

Beregnet:	C, 67,99	H, 6,11	N, 22,65
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	67,85	6,08	22,55
---------	-------	------	-------

Eksempel 249

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminoaminokarbonyl-metylamin)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-hydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 58b fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminoaminokarbonyl-metylamin)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenylmetyl-tetrazol-5-yl)-bifenyl og saltsyre i metylenklorid/eter/metanol.

Utbytte: 97,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 163-165°C

$C_{33}H_{38}N_8O \times H_2O$ (580,73)

Beregnet:	C, 68,25	H, 6,94	N, 19,30
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	68,43	6,90	19,15
---------	-------	------	-------

Eksempel 250

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminoaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-trifluormetansulfonamino-bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 7 fra 4'-[(6-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-trifluormetansulfonamino-bifenyl og cykloheksylisocyanat.

Utbytte: 90,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 163-165°C

$C_{32}H_{36}F_3N_5O_3S$ (627,73)

Beregnet:	C, 61,23	H, 5,78	N, 11,15
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	61,12	5,67	11,29
---------	-------	------	-------

Eksempel 251

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonyloksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonyloksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 80,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 218-219°C

$C_{32}H_{35}N_3O_4$ (525,65)

Beregnet:	C, 73,12	H, 6,71	N, 7,99
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	73,04	6,84	7,92
---------	-------	------	------

Eksempel 252

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksyloksykarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksyloksykarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 90,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 238-240°C

$C_{32}H_{35}N_3O_4$ (525,65)

Beregnet:	C, 73,12	H, 6,71	N, 7,99
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	73,18	6,74	8,11
---------	-------	------	------

Eksempel 2534'-[(2-n-butyl-6-morfolinokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-morfolinokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 85,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 278-279°C

$C_{30}H_{32}N_4O_4$ (512,61)

Beregnet: C, 70,29 H, 6,29 N, 10,93

Funnet: 70,28 6,28 11,00

Eksempel 2544'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-N-(3-cykloheksyl-n-propyl)-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-N-(3-cykloheksyl-n-propyl)-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 84,8% av det teoretiske

Smeltepunkt: 215-216°C

$C_{36}H_{44}N_4O_3$ (580,72)

Beregnet: C, 74,45 H, 7,64 N, 9,65

Funnet: 74,52 7,75 9,76

Eksempel 2554'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-fenylnaftalen-3-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-fenylnaftalen-3-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 57% av det teoretiske

Smeltepunkt: sintrer fra 100°C

$C_{29}H_{26}N_2O_2$ (434,54)

Beregnet: C, 80,34 H, 5,81 N, 6,46

Funnet: 80,63 5,89 6,28

Eksempel 2564'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-1-fenylnaftalen-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-1-fenylnaftalen-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 42,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 218-220°C

$C_{29}H_{26}N_2O_2$ (434,54)

Beregnet:	C, 80,34	H, 5,81	N, 6,46
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	80,18	6,01	6,55
---------	-------	------	------

Eksempel 2574'-[(2-n-propyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-1-(1H-tetrazol-5-yl)-2-fenylnaftalen

Fremstillet analogt med Eksempel 59 fra 4'-[(2-n-propyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-1-cyano-2-fenylnaftalen og ammoniumklorid/natriumazid.

Eksempel 2584'-[(2-n-propyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-fenylnaftalen-1-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-propyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-fenylnaftalen-1-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 73,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 193-195°C

$C_{36}H_{38}N_4O_3$ (574,70)

Beregnet:	C, 75,28	H, 6,67	N, 9,75
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	75,10	6,71	9,72
---------	-------	------	------

Eksempel 2594'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-fenylnaftalen-1-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-fenylnaftalen-1-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 89,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 228-230°C

$C_{29}H_{26}N_2O_2$ (434,51)

Beregnet: C, 80,16 H, 6,03 N, 6,45

Funnet: 80,11 6,00 6,30

Eksempel 2604'-[(2-n-butyl-6-(cis-heksahydro-ftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-fenylnaftalen-1-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(cis-heksahydro-ftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-fenylnaftalen-1-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre.

Utbytte: 37,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 215-218°C

$C_{36}H_{33}N_3O_4$ (571,65)

Beregnet: C, 75,63 H, 5,82 N, 7,35

Funnet: 75,47 5,63 7,11

Eksempel 2614'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-dodecylaminokarbonyl)-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-dodecylaminokarbonyl)-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester i trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 85,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 61-62°C (amorft)

$C_{39}H_{52}N_4O_3 \times CF_3COOH$ (738,89)

Beregnet: C, 66,65 H, 7,23 N, 7,58

Funnet: 66,68 7,47 7,83

Eksempel 262

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(cykloheksylaminokarbonyl)-n-oktylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 72 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(cykloheksylaminokarbonyl)-n-oktylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-etyler i etanol/2N natronlut.

Utbytte: 94,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 151-152°C

$C_{40}H_{52}N_4O_3$ (636,88)

Beregnet:	C, 75,44	H, 8,23	N, 8,80
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	75,63	8,37	8,92
---------	-------	------	------

Eksempel 263

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-oktylamino)-metylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-oktylamino)-metylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester i trifluoreddiksyre/metylenklorid.

Utbytte: 87,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 169-170°C

$C_{35}H_{44}N_4O_3$ (568,76)

Beregnet:	C, 73,91	H, 7,80	N, 9,85
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	73,98	7,95	9,78
---------	-------	------	------

Eksempel 264

4'-[(2-n-butyl-6-(cis-heksahydro-ftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 58 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(cis-heksahydro-ftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenylnmetyl-tetrazol-5-yl)-bifenyl og saltsyre i eter/metanol/metylenklorid.

Utbytte: 47,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 147-149°C

$C_{33}H_{33}N_7O_2$ (559,67)

Beregnet:	C, 70,82	H, 5,94	N, 17,52
-----------	----------	---------	----------

Funnet:	70,61	6,12	17,63
---------	-------	------	-------

Eksempel 265

4'-[(2-n-butyl-6-(endo-bicyklo[2.2.2]okt-5-en-2,3-dikarboksylsyreimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-trifluoracetat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(endo-bicyklo[2.2.2]okt-5-en-2,3-dikarboksylsyreimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 88,6% av det teoretiske

Smeltepunkt: 161-163°C

$C_{35}H_{33}N_3O_4 \times CF_3COOH$ (673,69)

Beregnet: C, 65,96 H, 5,08 N, 6,23

Funnet: 65,72 4,99 6,11

Eksempel 266

4'-[(2-n-butyl-6-(trans-heksahydro-ftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-dihydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(trans-heksahydro-ftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 60,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 188-190°C (dekomp.)

$C_{33}H_{33}N_3O_4 \times 2 H_2O$ (571,67)

Beregnet: C, 69,33 H, 6,52 N, 7,35

Funnet: 69,48 6,40 7,57

Eksempel 267

4'-[(2-n-butyl-6-(cis-5-norbornen-endo-2,3-dikarboksylsyreimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-monohydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(cis-5-norbornen-endo-2,3-dikarboksylsyreimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 22,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 263-265°C

$C_{34}H_{31}N_3O_4 \times H_2O$ (563,65)

177533

186

Beregnet:	C, 72,44	H, 5,90	N, 7,45
Funnet:	72,28	5,81	7,46

Eksempel 268

4'-[(2-n-butyl-6-(2-karboksy-cykloheksylkarbonylamino)-
benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

0,6 g (1,5 mmol) 4'-[(6-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre ble oppløst i 150 ml metylenklorid under oppvarming og avkjølt til romtemperatur. Etter tilsetning av 240 mg (1,55 mmol) cis-cykloheksan-1,2-dikarboksylsyreanhydrid ble blandingen omrørt i 5 timer ved romtemperatur. Det utkrystalliserte reaksjonsprodukt ble suget av, vasket med metylenklorid og tørket i vakuum-tørkeskap ved 50°C.

Utbytte: 0,58 g (69,8% av det teoretiske)

Smeltepunkt: 186-188°C

C₃₃H₃₅N₃O₅ (553,66)

Beregnet:	C, 71,59	H, 6,37	N, 7,59
Funnet:	71,42	6,56	7,56

Eksempel 269

4'-[(2-n-butyl-6-(3-karboksy-cis-5-norbornen-endo-2-karbonyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(cis-5-norbornen-endo-2,3-dikarboksylsyreimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 17,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 199-201°C

C₃₄H₃₃N₃O₅ (563,66)

Beregnet:	C, 72,44	H, 5,90	N, 7,45
Funnet:	72,26	5,82	7,44

Eksempel 2704'-[(2-n-butyl-6-dimetylamino-karbonyloksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-dimetylamino-karbonyloksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 81,9% av det teoretiske

Smeltepunkt: 241-242°C

$C_{28}H_{29}N_3O_4$ (471,56)

Beregnet: C, 71,32 H, 6,20 N, 8,91

Funnet: 71,15 6,28 8,89

Eksempel 2714'-[(2-n-butyl-6-(N-acetyl-n-oktylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(N-acetyl-n-oktylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 77,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 192-193°C

$C_{35}H_{43}N_3O_3$ (553,74)

Beregnet: C, 75,92 H, 7,83 N, 7,59

Funnet: 75,75 8,03 7,45

Eksempel 2724'-[(2-n-butyl-6-(2-fenyletylamino-karbonyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

484 mg (1 mmol) 4'-[(2-n-butyl-6-karboksy-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester ble oppløst i 10 ml absolutt tetrahydrofuran og avkjølt under omrøring til -20°C i tørris/isopropanol. Ved denne temperatur ble 101 mg (1 mmol) N-metylmorfolin tilsatt. Deretter ble blandingen avkjølt til -30°C, hvorpå en oppløsning av 136 mg (1 mmol) klormaursyre-isobutylester i 5 ml absolutt tetrahydrofuran, langsomt ble dryppet inn. For fullstendig dannelsen av det

blandede anhydrid ble omrøringen fortsatt i 1 time ved -40°C . Ved -40°C ble det langsomt dryppet inn 134 mg (1,1 mmol) 2-fenyletylamin oppløst i 2 ml absolutt tetrahydrofuran. Deretter fikk temperaturen langsomt stige til romtemperatur, hvorpå blandingen ble omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet ble avdestillert, den gjenværende viskøse olje tatt opp i mettet koksaltoppløsning/etylacetat og ekstrahert tilsammen 3 x med etylacetat. Etylacetatfasene ble tørket over natriumsulfat og inndampet. Den viskøse olje ble oppløst i metylenklorid og rensset over en kiselgelkolonne (elueringsmiddel: metylenklorid/etanol = 50:1 og 25:1).

Utbytte: 505 mg (86% av det teoretiske)

Olje, R_f -verdi: 0,5 (Kiselgel: etanol/metylenklorid = 1:19)

$\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3$ (587,80)

Beregnet:	C, 77,65	H, 7,03	N, 7,15
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	77,58	7,24	7,34
---------	-------	------	------

Analogt ble følgende forbindelser oppnådd:

4'-[(2-n-butyl-6-(2-fenylamino-etylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,45 (Kiselgel: etanol/metylenklorid = 1:19)

4'-[(2-n-butyl-6-(5-karboksy-n-pentylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Smeltepunkt: $166-167^{\circ}\text{C}$

Eksempel 273

4'-[(2-n-butyl-6-(2-fenyletylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(2-fenyletylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 19,7% av det teoretiske

Smeltepunkt: 208-210°C

$C_{34}H_{33}N_3O_3$ (531,65)

Beregnet: C, 76,81 H, 6,26 N, 7,90

Funnet: 76,69 6,48 7,92

Eksempel 274

4'-[(2-n-butyl-6-(2-fenylaminoetylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre x 1,5 HCl

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(2-fenylaminoetylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 30% av det teoretiske

Smeltepunkt: 240-242°C

$C_{34}H_{34}N_4O_3$ x 1,5 HCl (601,36)

Beregnet: C, 67,91 H, 5,95 N, 9,32

Funnet: 67,88 5,93 9,15

Eksempel 275

4'-[(2-n-butyl-6-(5-karboksy-n-pentylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(5-karboksy-n-pentylaminokarbonyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 37,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: fra 116°C (dekomp.)

$C_{37}H_{35}N_3O_5$ (541,70)

Beregnet: C, 70,96 H, 6,51 N, 7,76

Funnet: 70,84 6,42 7,85

Eksempel 276

4'-[(2-n-butyl-6-homoftalimino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

1,5 g (3,3 mmol) 4'-[(6-amino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert-butylester og 0,6 g (3,63 mmol) homoftalsyreanhydrid ble kokt under tilbakeløpskjøling i 20 ml pyridin i 20 timer. Deretter ble oppløsningsmidlet fjernet i vakuum og residuet rensset over en kiselgelkolonne (kornstørrelse: 0,063-0,2 mm; elueringsmiddel: metylenklorid/etanol = 100:2, 100:3 og 100:5).

Utbytte: 15,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 109-112°C

$C_{38}H_{37}N_3O_4$ (599,73)

Beregnet: C, 76,10 H, 6,22 N, 7,01

Funnet: 75,90 6,28 6,90

Analogt ble følgende forbindelse oppnådd:

4'-[(2-n-butyl-6-(5-metyl-heksahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester

Olje, R_f -verdi: 0,75 (Kiselgel: etylacetat/petroleter = 4:1)

Eksempel 277

4'-[(2-n-butyl-6-homoftalimino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-homoftalimino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 79% av det teoretiske

Smeltepunkt: 171-173°C

$C_{34}H_{29}N_3O_4$ (543,62)

Beregnet: C, 75,12 H, 5,38 N, 7,73

Funnet: 74,95 5,18 7,64

Eksempel 278

4'-[(2-n-butyl-6-(4,4-dimetyl-homoftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-monohydrat

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(4,4-dimetyl-homoftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 77,4% av det teoretiske

Smeltepunkt: 299-301°C

$C_{36}H_{33}N_3O_4 \times H_2O$ (589,69)

Beregnet: C, 73,33 H, 5,98 N, 7,13

Funnet: 73,60 6,14 7,33

Eksempel 279

4'-[(2-n-butyl-6-(3,3-tetrametylen-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(3,3-tetrametylen-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 40,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 191-194°C

$C_{34}H_{35}N_3O_4$ (549,64)

Beregnet: C, 74,29 H, 6,42 N, 7,65

Funnet: 74,08 6,31 7,52

Eksempel 280

4'-[(2-n-butyl-6-(3,3-pentametylen-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(3,3-pentametylen-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 31,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: 182-185°C

$C_{35}H_{37}N_3O_4$ (563,67)

Beregnet: C, 74,57 H, 6,62 N, 7,46

Funnet: 74,43 6,52 7,32

Eksempel 281

4'-[(2-n-butyl-6-(4,4-dimetyl-7-metoksy-homoftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(4,4-dimetyl-7-metoksy-homoftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 60,1% av det teoretiske

Smeltepunkt: 104-105°C

C₃₇H₃₅N₃O₅ : (601,70)

Beregnet: C, 73,86 H, 5,86 N, 6,98

Funnet: 73,92 6,04 7,11

Eksempel 282

4'-[(2-n-butyl-6-(3,3-pentametylen-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 59 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(3,3-pentametylen-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-cyano-bifenyl og natriumazid/ammoniumklorid.

Utbytte: 29,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: fra 140°C (sintre)

C₃₅H₃₇N₇O₂ (587,70)

Beregnet: C, 71,52 H, 6,35 N, 16,68

Funnet: 71,37 6,20 16,71

Eksempel 283

4'-[(2-n-butyl-6-(3,3-tetrametylen-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 59 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(3,3-tetrametylen-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-cyano-bifenyl og natriumazid/ammoniumklorid.

Utbytte: 31,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: fra 166°C (sintre)

$C_{34}H_{35}N_7O_2$ (573,68)

Beregnet: C, 71,18 H, 6,15 N, 17,09

Funnet: 71,10 6,22 17,20

Eksempel 284

4'-[(2-n-butyl-6-glutarimino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-glutarimino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 82,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: >220°C

$C_{30}H_{29}N_3O_4$ (495,56)

Beregnet: C, 72,71 H, 5,90 N, 8,48

Funnet: 72,56 5,79 8,22

Eksempel 285

4'-[(2-n-butyl-6-glutarimino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 59 fra 4'-[(2-n-butyl-6-glutarimino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-cyano-bifenyl og natriumazid/ammoniumklorid.

Utbytte: 47,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: fra 139°C (sintre)

$C_{30}H_{29}N_7O_2$ (519,59)

Beregnet: C, 69,34 H, 5,62 N, 18,87

Funnet: 69,30 5,52 18,69

Eksempel 286

4'-[(2-n-butyl-6-(3-metyl-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(3-metyl-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 39,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: >220°C

$C_{31}H_{31}N_3O_4$ (509,58)

Beregnet: C, 73,06 H, 6,13 N, 8,25

Funnet: 72,91 5,88 8,02

Eksempel 287

4'-[(2-n-butyl-6-(3-metyl-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 59 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(3-metyl-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-cyano-bifenyl og natriumazid/ammoniumklorid.

Utbytte: 28,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: fra 157°C (sintrer)

$C_{31}H_{31}N_7O_2$ (533,61)

Beregnet: C, 69,77 H, 5,86 N, 18,38

Funnet: 69,69 5,81 18,16

Eksempel 288

4'-[(2-n-butyl-6-(3,3-dimetyl-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(3,3-dimetyl-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 41,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: >220°C

$C_{32}H_{33}N_3O_4$ (523,61)

Beregnet: C, 73,40 H, 6,35 N, 8,03

Funnet: 73,29 6,21 7,91

Eksempel 289

4'-[(2-n-butyl-6-(3,3-dimetyl-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 59 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(3,3-dimetyl-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-cyano-bifenyl og natriumazid/ammoniumklorid.

Utbytte: 29,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: fra 151°C (sintrer)

$C_{32}H_{33}N_7O_2$ (547,64)

Beregnet: C, 70,18 H, 6,07 N, 17,91

Funnet: 69,91 5,98 17,85

Eksempel 290

4'-[(2-n-butyl-6-(3-etyl-3-metyl-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(3-etyl-3-metyl-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 38,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: >220°C

$C_{33}H_{35}N_3O_4$ (537,63)

Beregnet: C, 73,72 H, 6,56 N, 7,82

Funnet: 73,55 6,41 7,76

Eksempel 291

4'-[(2-n-butyl-6-(3-etyl-3-metyl-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 59 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(3-etyl-3-metyl-glutarimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-cyano-bifenyl og natriumazid/ammoniumklorid.

Utbytte: 26,0% av det teoretiske

Smeltepunkt: fra 138°C (sintrer)

$C_{33}H_{35}N_7O_2$ (561,67)

Beregnet: C, 70,56 H, 6,28 N, 17,46

Funnet: 70,47 6,02 17,33

Eksempel 292

4'-[(2-n-butyl-5-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 58b fra 4'-[(2-n-butyl-5-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metyl-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenylmetyl-tetrazol-5-yl)-bifenyl og saltsyre i metylenklorid/eter/metanol.

Utbytte: 76,2% av det teoretiske

Smeltepunkt: 150-152°C

$C_{33}H_{38}N_8O$ (562,72)

Beregnet: C, 70,44 H, 6,80 N, 19,91

Funnet: 70,32 7,05 19,76

Eksempel 293

4'-[(2-n-butyl-6-(5-metyl-heksahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre

Fremstillet analogt med Eksempel 9 fra 4'-[(2-n-butyl-6-(5-metyl-heksahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre-tert.butylester og trifluoreddiksyre i metylenklorid.

Utbytte: 37% av det teoretiske

Smeltepunkt: 143-146°C

$C_{34}H_{35}N_3O_4$ (549,67)

Beregnet: C, 74,29 H, 6,42 N, 7,62

Funnet: 74,47 6,67 7,55

Eksempel 294

4'-[(2-n-butyl-5-(cis-heksahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl

Fremstillet analogt med Eksempel 58 fra 4'-[(2-n-butyl-5-(cis-heksahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]-2-(1-trifenylmetyl-tetrazol-5-yl)-bifenyl og saltsyre/etanol.

Utbytte: 59,5% av det teoretiske

Smeltepunkt: 230-232°C

$C_{33}H_{33}N_7O_2$ (559,67)

Beregnet: C, 70,82 H, 5,94 N, 17,52

Funnet: 70,64 6,10 17,72

Eksempel 295

4'-[(2-n-butyl-5-(2-karboksymetyl-propionyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre x 0,25 H₂O

Fremstillet analogt med Eksempel 72 fra 4'-[(2-n-butyl-5-(2-karboksymetyl-propionyl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-

177533

197

karboksylsyre-metylester og natronlut/etanol.

Utbytte: 25% av det teoretiske

Smeltepunkt: 223-225°C

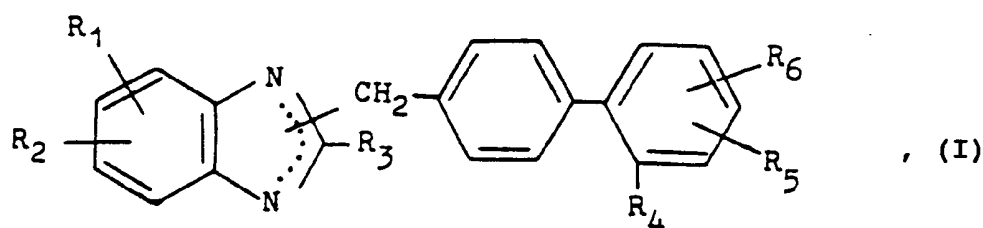
$C_{30}H_{30}N_2O_5$ x 0,25 H_2O (503,08)

Beregnet:	C, 71,62	H, 6,11	N, 5,56
-----------	----------	---------	---------

Funnet:	71,56	6,14	5,58
---------	-------	------	------

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzimidazoler med formel



hvor

R_1 er et hydrogen-, fluor-, klor- eller bromatom,

en alkylgruppe med 1 til 4 karbonatomer som kan være substituert med en hydrokso-, alkokso-, amino-, alkylamino-, dialkylamino- eller acylaminogruppe,

en alkoksogruppe med 1 til 4 karbonatomer som i 2-, 3- eller 4-stilling kan være substituert med en hydrokso-, alkokso-, amino-, alkylamino-, dialkylamino- eller imidazolylgruppe,

en hydrokso-, fenylalkokso-, acyloksy-, trifluormetylsulfonyloksy-, alkylaminokarbonyloksy-, dialkylaminokarbonyloksy-, cykloalkylaminokarbonyloksy-, cykloalkylalkylaminokarbonyloksy-, arylaminokarbonyloksy-, aralkylaminokarbonyloksy-, alkoksykarbonyloksy-, cykloalkoksykarbonyloksy-, cykloalkylalkoksykarbonyloksy-, aryloksykarbonyloksy-, aralkoksykarbonyloksy-, trifluormetyl-, cyano-, nitro-, alkylmerkpto-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, aminosulfonyl-, alkylaminosulfonyl-, dialkylaminosulfonyl-, arylaminosulfonyl-, acylaminosulfonyl- eller acylgruppe,

en aminogruppe, som kan være monosubstituert med en imidazolylalkyl-, dialkylaminoalkanoyl-, acyl-, cykloalkoksykarbonyl-, cykloalkylalkoksykarbonyl-, aryloksykarbonyl-, aralkoksykarbonyl- eller trifluoracetylgruppe, med en bi- eller tricyklisk alkylgruppe med 7 til 11 karbonatomer, med en alkylsulfonylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer eller med en tiazolidin-3-yl-karbonylgruppe som er substituert med en alkoksykarbonylgruppe,

en alkylaminogruppe med 1 til 6 karbonatomer som på nitrogenatomet kan være substituert med en alkyl-, alkylsulfonyl- eller acylgruppe, hvor acylgruppen, dersom den utgjør en alkanoylgruppe, dessuten kan være substituert med en alkoksygruppe, og alkylsubstituenten fra posisjon 2 kan være substituert med en hydroksy-, alkoksy- eller arylaminogruppe,

en aminogruppe som er mono- eller disubstituert med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, fenylalkyl- eller fenylgruppe, hvor substituentene kan være like eller forskjellige,

en N-alkyl-cykloalkylamino-, N-alkyl-cykloalkylalkylamino-, N-alkylfenylalkylamino- eller N-alkylfenylaminogruppe,

en pyrrolidino-, piperidino- eller heksametyleniminogruppe som eventuelt er substituert med en alkyl-, cykloalkyl- eller fenylgruppe,

en N-alkoksykarbonylalkylamino-, N-cykloalkoksykarbonylalkylamino-, N-cykloalkylalkoksykarbonylalkylamino-, N-aryloksykarbonylalkylamino eller N-aralkoksykarbonylalkylaminogruppe, hvor hver alkylgruppe kan inneholde 1 til 6 karbonatomer, en alkoksykarbonylamino-, cykloalkoksykarbonylamino-, cykloalkylalkoksykarbonylamino-, aryloksykarbonylamino-, aralkoksykarbonylamino-, acylamino- eller alkylsulfonylaminogruppe som på nitrogenatomet er substituert med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller aralkylgruppe,

en karbonylgruppe som er substituert med en alkylgruppe, som i 2- eller 3-stilling er substituert med en hydroksy-, alkanoyl-, oksy- eller alkylaminogruppe,

en karbonylgruppe som er substituert med en hydroksy-karbonylalkyl-, hydroksy-, alkoksy-, amino-, cykloalkylamino-, cykloalkylalkylamino-, arylamino- eller aralkylaminogruppe,

en karbonylgruppe som er substituert med en alkylaminogruppe som i 2- eller 3-stilling er substituert med en arylamino-gruppe, eller med en eventuelt i alkyl delen med en karboksy-gruppe substituert alkylaminogruppe med 1 til 5 karbonatomer, som hver på nitrogenatomet ytterligere kan være substituert med en alkylgruppe,

en aminoacetylaminogruppe som eventuelt er substituert med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 5 karbonatomer,

en aminokarbonylamino- eller aminotiokarbonylamino-gruppe som kan være mono-, di- eller trisubstituert med en alkylgruppe med 1 til 20 karbonatomer, med en alkenyl- eller alkynylgruppe som hver har 3 til 5 karbonatomer, med en bi- eller tricyklisk alkylgruppe med 7 til 11 karbonatomer eller med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, aralkyl- eller arylgruppe idet substituentene kan være like eller forskjellige, og hvor en metylengruppe i en cykloalkylrest med 5 til 7 karbonatomer kan være erstattet med et oksygenatom, og en alkylgruppe i 4-, 5- eller 6-stilling kan være substituert med en hydroksy-, alkanoyl- eller trifluoracetylgruppe,

en cykloalkyleniminokarbonylamino-gruppe med 4 til 6 karbonatomer i cykloalkyleniminodelen eller en morfolinokarbonylaminogruppe, som begge kan være substituert på aminonitrogenet med en alkylgruppe med 1 til 20 karbonatomer, med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, aralkyl- eller arylgruppe,

en ftalimino-, homoftalimino-, 2-karboksyfenylkarbonylamino-,

2-karboksyfenylmetylamino-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe, hvor en karbonylgruppe i en ftaliminogruppe kan være erstattet med en metylengruppe, og hvor en metylengruppe i en homo-ftalimino-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe kan være substituert med 1 eller 2 alkylgrupper, og hvor de ovenfor nevnte fenylkjerner dessuten kan være mono- eller disubstituert med alkyl- eller alkoksygrupper, idet substituentene kan være like eller forskjellige og samtidig kan være helt eller delvis hydrert, en bicykloalkan-3-karboksylysyreamino- eller bicykloalken-3-karboksylysyreaminogruppe som i 2-stilling kan være substituert med en karboksygruppe, en bicykloalkan-2,3-dikarboksylysyreimino- eller bicykloalken-2,3-dikarboksylysyreiminogruppe, hvor hver bicykloalkan- og bicykloalkendel inneholder 9 eller 10 karbonatomer, kan være substituert med 1, 2 eller 3 metylgrupper, og en endometylengruppe være erstattet med et oksygenatom, en glutarsyreimino- eller 3-karboksy-n-propylenkarbonylgruppe, hvor hver n-propylengruppe kan være perfluorert, eller substituert med 1 eller 2 alkylgrupper, eller med en tetrametylen- eller pentametylenengruppe, eller en 5,7-dioksa-1H,3H-imidazol[1,5-c]tiazolylgruppe,

R₂ har de betydninger som ovenfor er angitt for R₁ eller står for en 2-imidazolidon-1-yl- eller 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-gruppe, som i 3-stilling eventuelt er substituert med en alkyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller aralkylgruppe, eller for en tetrazolylgruppe, eller

R₁ og R₂ sammen med 2 karbonatomer i den nabostilte fenylring utgjør en fenyl- eller 1-alkyl-3,3-dialkyl-2,3-dihydro-pyrrol-2-on-gruppe,

R₃ betyr et hydrogen-, fluor-, klor- eller bromatom,

en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, hvori en metylen-

gruppe kan være erstattet med et oksygen- eller svovelatom, eller med en sulfinyl-, sulfonyl- eller alkylaminogruppe, og en metylgruppe kan være substituert med en hydroksy-, alkoksy-, amino-, alkylamino- eller dialkylaminogruppe, hvor imidlertid metylengruppen som er nabostilt til benzimidazolringen ikke være erstattet med en sulfinyl- eller sulfonylgruppe, og ved samtidig erstatning av en metylengruppe og substitusjon av en metylgruppe, disse må være adskilt fra hverandre gjennom minst 2 karbonatomer,

en alkenyl- eller alkynylgruppe som hver har 3 til 5 karbonatomer,

en fenylalkylgruppe,

en cykloalkyl- eller cykloalkylalkylgruppe, hvor hver cykloalkyldel kan inneholde 5 til 7 karbonatomer,

en eventuelt substituert arylgruppe, en hydroksy- eller en imidazolylalkylaminogruppe,

en alkylaminogruppe med 1 til 4 karbonatomer,

en aminokarbonylgruppe som kan være substituert med en alkyl- eller cykloalkylgruppe med 5 til 7 karbonatomer,

en eventuelt med én eller to alkylgrupper substituert pyridyl-, furanyl-, tiazolyl- eller imidazolylgruppe,

R₄ er en amino-, ftalimino-, aminometyl-, cyano-, tert-butoksykarbonyl- eller 1-(trifenylmetyl)tetrazolylgruppe, en gruppe som inneholder en Brønsted-syre, eller en rest som in vivo kan overføres til en Brønsted-syreholdig gruppe,

R₅ er et hydrogenatom,

R₆ er et hydrogenatom eller

R_5 og R_6 sammen med de to orto-stilte karbonatomer utgjør en fenylgruppe, hvorunder om intet annet er nevnt, det ved definisjon av restene R_1 til R_6 med en acylgruppe skal forstås en alkanoylgruppe med 1 til 7 karbonatomer, en cykloalkyl-karbonylgruppe med tilsammen 4 til 8 karbonatomer, en cykloalkylalkanoylgruppe med tilsammen 5 til 10 karbonatomer eller en arylkarbonyl-, aralkanoyl- eller fenylsulfonylgruppe som eventuelt er substituert med et fluor-, klor- eller bromatom eller med en alkyl- eller alkoksygruppe,

med en aralkyl- eller arylgruppe skal med aryl forstås en fenylgruppe som eventuelt er substituert med et fluor-, klor- eller bromatom eller med en hydroksy-, alkyl-, alkoksy-, fenylalkoksy- eller trifluormetylgruppe, hvor hver alkyl-del kan inneholde 1 til 4 karbonatomer, eller en naftylgruppe,

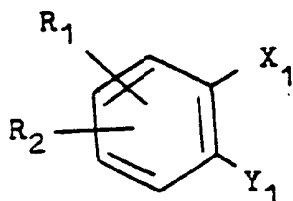
med en cykloalkylgruppe skal forstås en cykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, som kan være substituert med 1 eller 2 alkylgrupper, og

med de øvrige alkyl- og alkanoylgrupper som er nevnt ved definisjonen av restene R_1 til R_6 , skal forstås alkyl- eller alkanoylgrupper med 1 til 3 karbonatomer,

samt deres 1-, 3-isomerblandinger og deres addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer eller baser,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) en forbindelse med formel

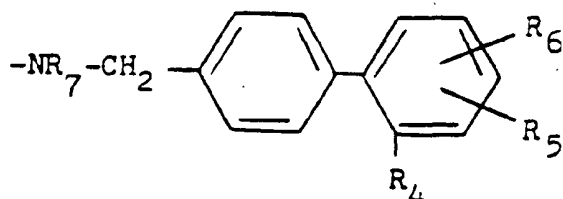


(II)

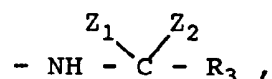
hvor

R_1 og R_2 er som tidligere definert,

den ene av restene X_1 eller Y_1 utgjør en gruppe med formel

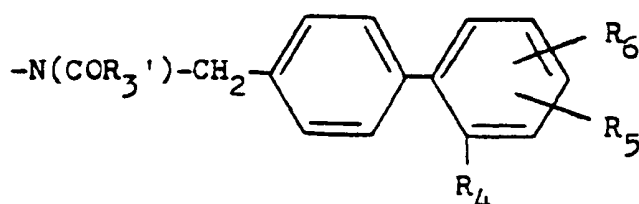


og den andre av restene X_1 eller Y_1 en gruppe med formel



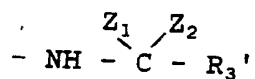
hvor R_3' med unntak av fluor-, klor- eller bromatomet, hydrokso-, merkpto- eller aminokarbonylgruppen, hvor sistnevnte kan være substituert med en alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer eller med en cykloalkylgruppe med 5 til 7 karbonatomer, har de for R_3 tidligere nevnte betydninger, R_4 til R_6 er som tidligere definert, R_7 er et hydrogenatom, en hydroksoygruppe eller en $R_3'\text{CO}$ -gruppe, hvor R_3' er som ovenfor definert, Z_1 og Z_2 , som kan være like eller forskjellige, er eventuelt substituerte aminogrupper eller eventuelt hydrokso- eller merkptogrupper som er substituert med lavere alkylgrupper, eller

Z_1 og Z_2 sammen betyr et oksygen- eller svovelatom, en iminogruppe som eventuelt er substituert med en alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer, en alkylendiokso- eller alkylenditioygruppe som hver har 2 eller 3 karbonatomer, hvor imidlertid en av restene X_1 eller Y_1 må utgjøre en gruppe med formel



eller

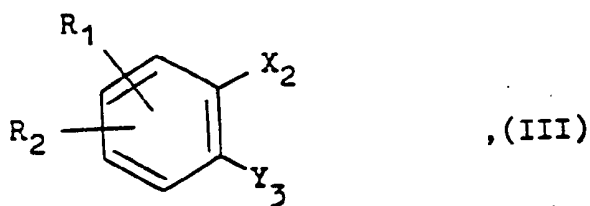
205



cykliseres eller

b) for fremstilling av forbindelser med formel I hvor R_3 utgjør de for R_3 tidligere nevnte aromatiske eller hetero-aromatiske rester:

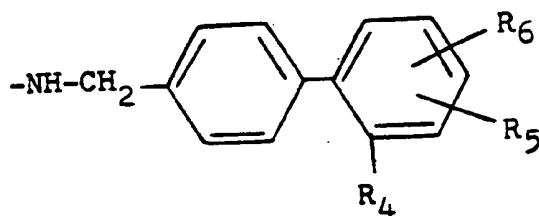
et fenylendiamin med formel



hvor

R_1 og R_2 er som tidligere definert,

den ene av restene X_2 eller Y_2 betyr en gruppe med formel



hvor

R_4 til R_6 er som tidligere definert,

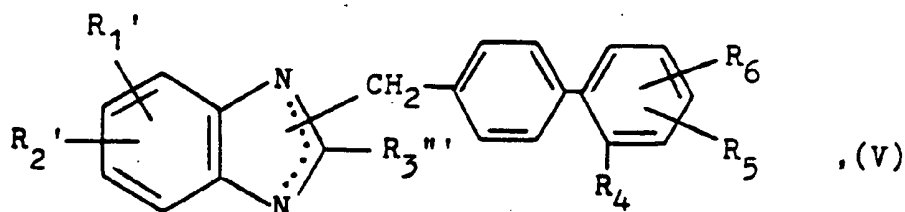
og den andre av restene X_2 eller Y_2 betyr en aminogruppe, omsettes med et aldehyd med formel



hvor

R_3'' står for de for R_3 tidligere nevnte aromatiske eller heteroaromatiske rester, i nærvær av et oksydasjonsmiddel eller

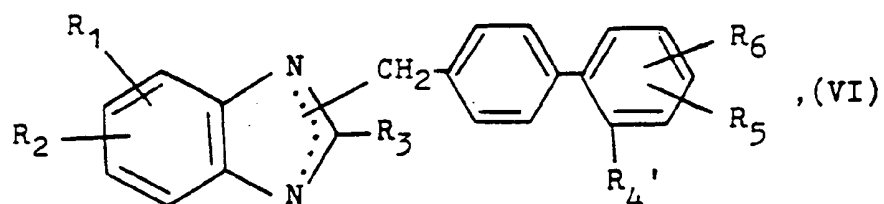
c) for fremstilling av forbindelser med formel I hvor minst én av restene R_1 , R_2 og/eller R_3 utgjør en av de tidligere nevnte R_1 -, R_2 - og/eller R_3 -rester som inneholder en sulfinyl- eller sulfonylgruppe, og de øvrige av restene R_1 , R_2 og/eller R_3 er som tidligere definert:
en forbindelse med formel



hvor

R_4 til R_6 er som tidligere definert, minst én av restene R_1' , R_2' og/eller R_3''' utgjør en av de tidligere nevnte R_1 -, R_2 - og/eller R_3 -rester som inneholder et svovelatom eller en sulfinylgruppe, og de øvrige av restene R_1' , R_2' og/eller R_3''' har de betydninger som tidligere er nevnt for R_1 , R_2 og/eller R_3 , oksyderes eller

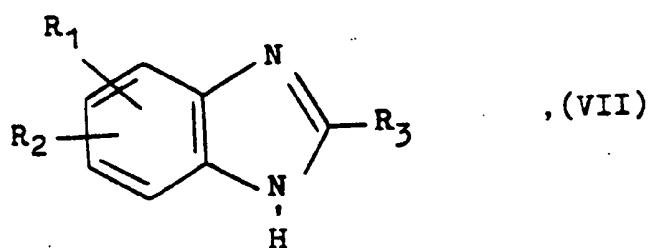
d) for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R_4 utgjør en karboksy- eller aminogruppe:
en forbindelse med formel



hvor

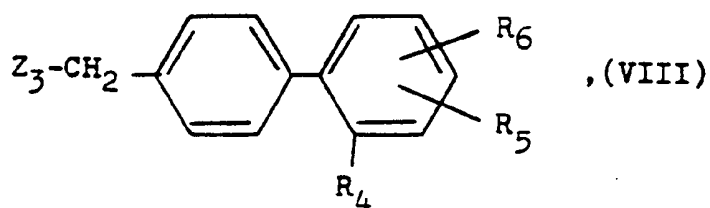
R_1 til R_3 , R_5 og R_6 er som tidligere definert og R_4' utgjør en gruppe som kan overføres i en karboksygruppe, overføres i en tilsvarende karboksy- eller aminoforbindelse eller

e) et benzimidazol med formel



hvor

R_1 til R_3 er som tidligere definert, omsettes med en bifenyylforbindelse med formel



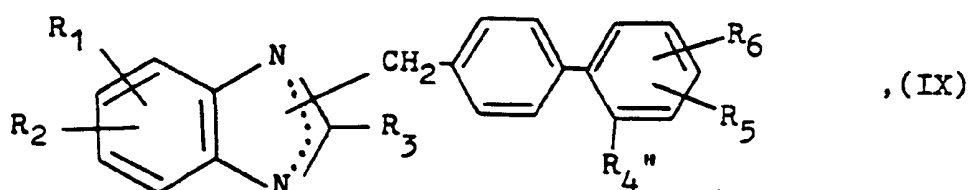
hvor

R_4 til R_6 er som tidligere definert og

Z_3 utgjør en nukleofil utgående gruppe, så som et halogenatom, f.eks. et klor-, brom- eller jodatomb, eller en substituert sulfonyloksygruppe, f.eks. en metansulfonyloksy-, fenylsulfonyloksy- eller p-toluensulfonyloksygruppe eller

f) for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor R_4 utgjør en 1H-tetrazolylgruppe:

en beskyttelsesgruppe avspaltes fra en forbindelse med formel



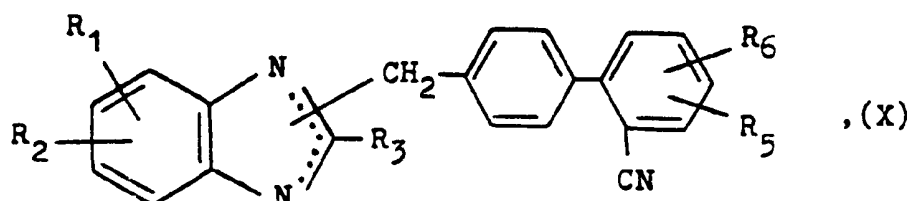
hvor

R_1 til R_3 , R_5 og R_6 er som tidligere definert og

R_4'' utgjør en 1H-tetrazolylgruppe som i 1-stilling er beskyttet med en beskyttelsesrest eller

g) for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R_4 utgjør en 1H-tetrazolylgruppe:

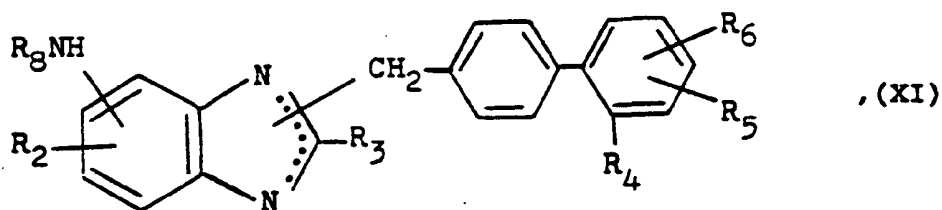
en forbindelse med formel



hvor

R_1 til R_3 , R_5 og R_6 er som tidligere definert, omsettes med hydrogenazidsyre eller

h) for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en aminokarbonylaminogruppe, som kan være mono- di- eller trisubstituert med en bi- eller tricyklisk alkylgruppe, eller med en alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, aralkyl- eller arylgruppe, hvor en metylengruppe i en cykloalkylrest med 4 til 7 karbonatomer kan være erstattet med et oksygenatom, eller en cykloalkylenimino-karbonylaminogruppe med 4 til 6 karbonatomer i cykloalkyleniminodelen eller en morfolinokarbonylaminogruppe, som begge på aminonitrogenet kan være substituert med en alkylgruppe med 1 til 20 karbonatomer, eller med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, aralkyl- eller arylgruppe:
en forbindelse med formel

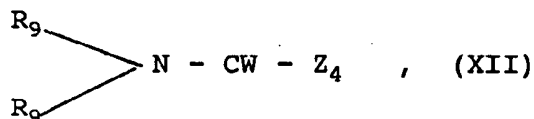


hvor

R_2 til R_6 er som tidligere definert og

R_8 betyr et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 20 karbonatomer, en alkenyl- eller alkynylgruppe som hver har 3 til 5 karbonatomer, en cykloalkylgruppe med 3 til 7 karbonatomer, en cykloalkylalkylgruppe, hvor cykloalkyldelen inneholder 3 til 7 karbonatomer, alkylgruppen 1 til 3 karbonatomer, og en metylengruppe i en cykloalkyldel med 4 til 7 karbonatomer kan være erstattet med et oksygenatom, en bi- eller tricyklisk alkylgruppe med 7 til 10 karbonatomer, en aryl- eller aralkylgruppe

med 1 til 3 karbonatomer i alkyl delen, hvor arylgruppen kan utgjøre en fenylgruppe som eventuelt kan være substituert med et fluor-, klor- eller bromatom eller med en hydroksy-, alkyl- eller alkoksygruppe som hver har 1 til 4 karbonatomer, omsettes med en forbindelse med formel



hvor

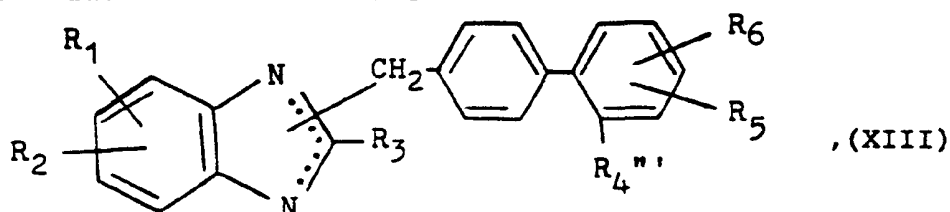
R_9 som kan være like eller forskjellige, oppviser de betydninger som foran er nevnt for R_8 , eller begge restene R_9 sammen med det mellomliggende nitrogenatom utgjør en sykloalkyleniminogruppe med 4 til 9 karbonatomer eller en morfolinogruppe,

W er et oksygen- eller svovelatom,

Z_4 er en nukleofil utgående gruppe, så som et klor- eller bromatom, eller

Z_4 og en av restene R_9 sammen utgjør en nitrogen-karbon-binding eller

i) for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor R_4 utgjør en trifluormetylkarbonylamino-, trifluormetylkarbonylaminometyl-, trifluormetylsulfonylamino-, trifluormetylsulfonylaminometyl- eller 1H-tetrazolylgruppe, en alkylkarbonylamino-, alkylkarbonylaminometyl-, arylkarbonylamino-, arylkarbonylaminometyl-, aralkylkarbonylamino-, aralkylkarbonylaminometyl-, alkylsulfonylamino-, alkylsulfonylaminometyl-, arylsulfonylamino-, arylsulfonylaminometyl-, aralkylsulfonylamino- eller aralkylsulfonylaminometylgruppe, hvor hver alkyl del kan inneholde 1 til 3 karbonatomer: en forbindelse med formel



hvor

R_1 til R_3 , R_5 og R_6 er som tidligere definert og R_4'' utgjør en amino- eller aminometylgruppe, acyleres med en forbindelse med formel

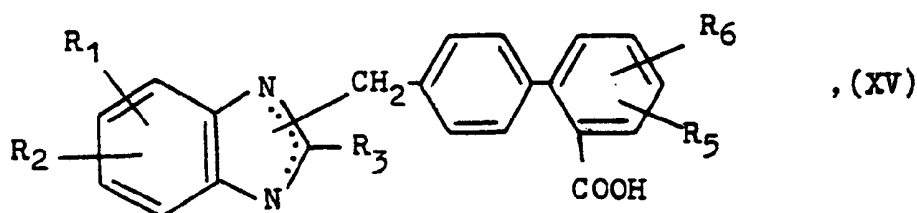


hvor

R_{10} betyr en trifluormetylgruppe, en alkyl-, aryl- eller aralkylgruppe, hvor hver alkylidel kan inneholde 1 til 3 karbonatomer, og

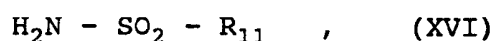
U er en karbonyl- eller sulfonylgruppe, eller med deres reaktive derivater, så som deres syrehalogenider, syreestere eller syreanhydrider eller

k) for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R_4 utgjør en alkylsulfonylaminokarbonyl- eller perfluoralkylsulfonylaminogruppe som hver har 1 til 4 karbonatomer i alkyl-delen, eller en benzylsulfonylaminokarbonylgruppe: et reaktivt derivat av en karboksylsyre med formel



hvor

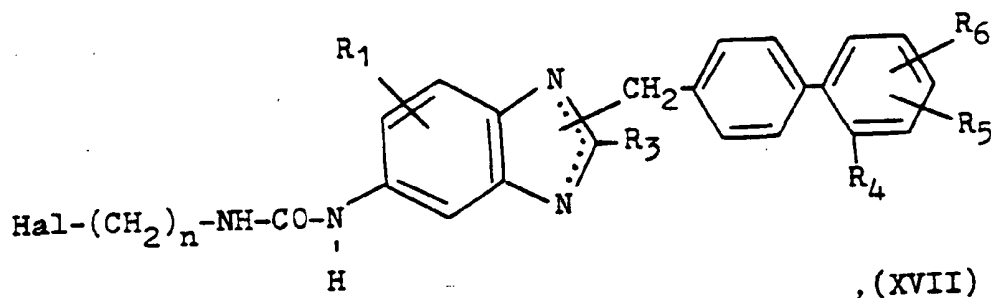
R_1 til R_3 , R_5 og R_6 er som tidligere definert, omsettes med et sulfonamid med formel



hvor

R_{11} utgjør en alkyl- eller perfluoralkylgruppe som hver har 1 til 4 karbonatomer, eller en benzylgruppe, eller alkalialter av disse eller

1) for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor R_2 utgjør en 2-imidazolidon-1-yl- eller 3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-gruppe, som eventuelt er substituert i 3-stilling med en alkyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller aralkylgruppe:
en forbindelse med formel:



hvor

R_1 , R_3 og R_4 til R_6 er som tidligere definert,
Hal utgjør et klor-, brom- eller jodatome og
 n utgjør tallet 2 eller 3,
cykliseres, og den derved oppnådde NH-forbindelse eventuelt
alkyleres med en forbindelse med formel



hvor

R_{12} utgjør en alkyl-, cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller aralkylgruppe, og
Hal utgjør et klor-, brom- eller jodatome eller

m) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I, hvor R_1 betyr

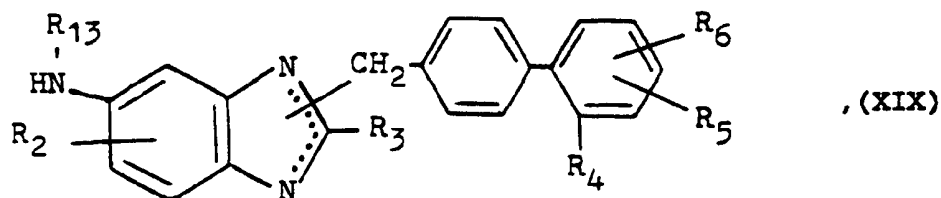
en aminogruppe som er monosubstituert med en dialkylamino-alkanoyl-, acyl-, cykloalkoksykarbonyl-, cykloalkylalkoksykarbonyl-, aryloksykarbonyl-, aralkoksykarbonyl- eller tri-fluoracetylgruppe, med en alkylsulfonylgruppe med 1 til 4 karbonatomer, med en alkoksykarbonylgruppe med tilsammen 2 til 7 karbonatomer, eller med en tiazolidin-3-yl-karbonylgruppe som er substituert med en alkoksykarbonylgruppe,

en alkylaminogruppe med 1 til 6 karbonatomer som på nitrogenatomet kan være substituert med en alkylsulfonyl- eller acylgruppe, hvor acylgruppen, dersom den utgjør en alkanoylgruppe, dessuten kan være substituert med en alkoksygruppe, og alkylsubstituenten fra stilling 2 kan være substituert med en hydroksy-, alkoksy- eller arylaminogruppe,

en N-alkoksykarbonyl-alkylamino-, N-cykloalkoksykarbonyl-alkylamino-, N-cykloalkylalkoksykarbonyl-alkylamino-, N-aryloksykarbonyl-alkylamino- eller N-aralkoksykarbonyl-alkylamino-gruppe, hvor hver alkylgruppe kan inneholde 1 til 6 karbonatomer, en alkoksykarbonylamino-, cykloalkoksykarbonylamino-, cykloalkylalkoksykarbonylamino-, aryloksykarbonylamino-, aralkoksykarbonylamino-, acylamino- eller alkylsulfonylamino-gruppe, som på nitrogenatomet er substituert med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller aralkylgruppe, eller en ftalimino-, homoftalimino-, 2-karboksyfenylkarbonylamino-, 2-karboksyfenylmetylamino-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe, hvor en karbonylgruppe i en ftaliminogruppe kan være erstattet med en metylengruppe og en metylengruppe i en homoftalimino-, 2-karboksyfenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenylkarbonylaminogruppe kan være substituert med én eller to alkylgrupper, og de ovennevnte fenylkjerner dessuten kan være mono- eller disubstituert med alkyl- eller alkoksygrupper, idet substituentene kan være like eller forskjellige og samtidig kan være helt eller delvis hydrert, en bicykloalkan-3-karboksylysyreamino- eller bicykloalken-3-karboksylysyreamino-gruppe som i 2-stilling kan være substituert med en karboksy-

gruppe, en bicykloalkan-2,3-dikarboksylsyreimino- eller bicykloalken-2,3-dikarboksylsyreiminogruppe, hvori hver bicykloalkan- og bicykloalkendel inneholder 9 eller 10 karbonatomer, være substituert med 1, 2 eller 3 metylgrupper, og en endometylengruppe være erstattet med et oksygenatom, en glutarsyreimino- eller 3-karboksy-n-propylenkarbonylgruppe, hvori hver n-propylengruppe kan være perfluorert, substituert med én eller to alkylgrupper eller med en tetrametylen- eller pentametylengruppe, og

R_4 med unntak av aminogruppen, har de betydninger som tidligere er nevnt for R_4 :
en forbindelse med formel



hvor

R_2 , R_3 , R_5 og R_6 er som tidligere definert,
 R_4 med unntak av aminogruppen, er som tidligere definert og R_{13} betyr et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer som fra posisjon 2 kan være substituert med en hydroksy-, alkoksy- eller arylaminogruppe, eller en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl- eller aralkylgruppe, acyleres med en forbindelse med formel



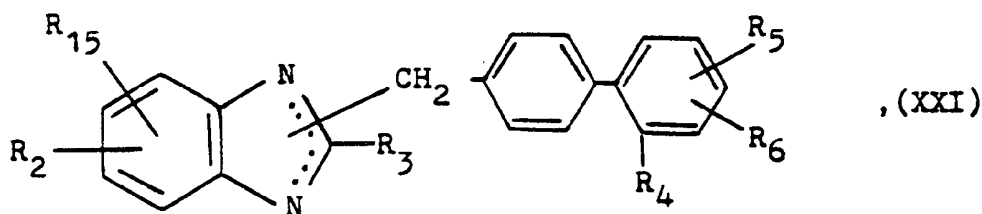
hvor

R_{14} betyr en dialkylaminoalkanoyl-, cykloalkoksykarbonyl-, cykloalkylalkoksykarbonyl-, aryloksykarbonyl-, aralkoksy-

n) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel

I hvor minst én av restene R_1 eller R_2 betyr en 2-karboksy-fenylkarbonylamino-, 2-karboksyfenylmetylamino-, 2-karboksy-fenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenyl-karbonylaminogruppe, hvor en metylengruppe i en 2-karboksy-fenylmetylenkarbonylamino- eller 2-karboksymetylenfenyl-karbonylaminogruppe kan være substituert med én eller to alkylgrupper, og de ovennevnte fenylkjerner ytterligere kan

være mono- eller disubstituert med alkyl- eller alkoksygrupper, idet substituentene kan være like eller forskjellige og samtidig være helt eller delvis hydrert, en i 2-stilling karboksygruppe-substituert bicykloalkan-3-karboksylsyreamino- eller bicykloalken-3-karboksylsyreaminogruppe hvor hver bicykloalkan- og bicykloalkendel inneholder 9 eller 10 karbonatomer, være substituert med 1, 2 eller 3 metylgrupper og en endometylengruppe være erstattet med et oksygenatom, en 3-karboksy-n-propylenkarbonylgruppe, hvor n-propylengruppen kan være perfluorert, substituert med én eller to alkylgrupper eller med en tetrametylen- eller pentametylenengruppe: en forbindelse med den generelle formel



hvor

R_2 til R_6 er som tidligere definert og

R_{15} betyr en ftalimino- eller homoftaliminogruppe, hvor en karbonylgruppe i en ftaliminogruppe kan være erstattet med en metylengruppe og en metylengruppe i en homoftaliminogruppe kan være substituert med én eller to alkylgrupper, og de ovennevnte fenylkjerner ytterligere kan være mono- eller disubstituert med alkyl- eller alkoksygrupper, idet substituentene kan være like eller forskjellige og samtidig være helt eller delvis hydrert, en bicykloalkan-2,3-dikarboksylsyreimino- eller bicykloalken-2,3-dikarboksylsyreiminogruppe, hvori hver bicykloalkan- og bicykloalkendel inneholder 9 eller 10 karbonatomer, være substituert med 1, 2 eller 3 metylgrupper og en endometylengruppe være erstattet

med et oksygenatom, en glutarsyreiminogruppe, hvori n-propylengruppen kan være perfluorert eller være substituert med én eller to alkylgrupper eller med en tetrametylen- eller pentametylengruppe,

partielt hydrolyseres og

om nødvendig en beskyttelsesgruppe anvendt under omsetningene

a) til n) til beskyttelse av reaktive grupper, avspaltes og/eller om ønskes, en derved oppnådd forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en nitrogruppe, ved reduksjon overføres i en tilsvarende aminoforbindelse med formel I eller

en derved oppnådd forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en hydroksy-, amino-, alkylamino-, fenylalkylamino-, alkylsulfonfylamino- eller acylaminogruppe, ved alkylering overføres i en tilsvarende alkylert forbindelse med formel I eller

en derved oppnådd forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en benzyloksygruppe, ved debenzylering overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en hydroksygruppe eller

en derved oppnådd forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en karboksygruppe, ved amidering overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en aminokarbonylgruppe, som eventuelt er substituert med én eller to alkylgrupper med 1 til 3 karbonatomer eller

en derved oppnådd forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en karboksygruppe, og/eller R_4 utgjør en cyanogruppe, ved reduksjon overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en hydroksymetylgruppe og/eller R_4 utgjør en aminometylgruppe eller

en derved oppnådd forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en alkoksykarbonylgruppe, ved hydrolyse overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør

en karboksygruppe eller

en derved oppnådd forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en alkoksy- eller fenylalkoksygruppe, ved eterspaltning overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en hydroksygruppe eller

en derved oppnådd forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en aminokarbonylamino- eller aminotiokarbonylgruppe, som er substituert med en cykloalkylgruppe med 5 til 10 karbonatomer, hvori en metylgruppe i 2-stilling er erstattet med et oksygenatom, og dessuten en alkylgruppe med 1 til 20 karbonatomer kan være mono- eller disubstituert med en alkenyl- eller alkynylgruppe som hver har 3 til 5 karbonatomer, med en bi- eller tricyklisk alkylgruppe med 7 til 11 karbonatomer, med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, aralkyl- eller arylgruppe, ved reduksjon overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en amino-karbonylamino- eller aminotiokarbonylgruppe som er substituert med en 4-hydroksy-n-butyl-, 5-hydroksy-n-pentyl- eller 6-hydroksy-n-heksylgruppe og dessuten kan være mono- eller disubstituert med en alkylgruppe med 1 til 20 karbonatomer, med en alkenyl- eller alkynylgruppe som hver har 3 til 5 karbonatomer, med en bi- eller tricyklisk alkylgruppe med 7 til 11 karbonatomer, med en cykloalkyl-, cykloalkylalkyl-, aralkyl- eller arylgruppe eller

en derved oppnådd forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en ftaliminogruppe som kan være mono- eller disubstituert med en alkyl- eller alkoksygruppe, hvor substituentene kan være like eller forskjellige, ved reduksjon overføres i en tilsvarende forbindelse med formel I hvor R_1 og/eller R_2 utgjør en 1-okso-isindolin-2-yl-gruppe som kan være mono- eller disubstituert med en alkyl- eller alkoksygruppe, hvor substituentene kan være like eller forskjellige eller

en derved oppnådd 1-, 3-isomerblanding av en forbindelse med formel I, ved isomerspaltning spaltes i dens 1- og 3-isomerer eller

en derved oppnådd forbindelse med formel I overføres i dens addisjonssalt, spesielt for farmasøytisk anvendelse, i dens fysiologisk akseptable salt, med en uorganisk eller organisk syre eller base.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av:

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-heksylaminokarbonyl)-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(cykloheksylaminokarbonyl-n-butylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-etylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-n-propylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylaminokarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(1-okso-isoindolin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-n-pentanoylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-propionylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-isopropylkarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(tetrahydropyran-2-yl-aminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(n-butylaminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(6-n-butanoylamino-2-n-butyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]-bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-etoksykarbonyl-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(dimetylaminokarbonyl)-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-cykloheksylaminokarbonyl-n-heksylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-((5-hydroksy-n-pentyl)-aminokarbonylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-metylaminokarbonyl-n-pentylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-cykloheksylkarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-butylaminokarbonyl)-metylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-7-hydroksy-4-metyl-benzimidazol-1-yl)-metyl]2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(cis-heksahydroftalimino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(dimetylamino-karbonyl)-benzylamino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

4'-[(2-n-butyl-6-(N-(n-heksylaminokarbonyl)-N-(2-fenyletyl)-amino)-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre, og

4'-[(2-n-butyl-6-cyklopentylkarbonylamino-benzimidazol-1-yl)-metyl]bifenyl-2-karboksylsyre,

deres 1-, 3-isomerblandinger og deres addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer eller baser,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t b e n y t t e s t i l s v a r e n d e u t g a n g s f o r b i n d e l s e r .