

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 106821 A



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

7(51) C 07 D 235/18
A 61 K 31/415
A 61 P 25/28
C 07 D 405/04
C 07 D 401/04
A 61 K 31/44
C 07 D 417/04
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12

(21) Регистров № 106821
(22) Заявено на 13.06.2002
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 10002898 (32) 14.01.2000 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 31.01.2003
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин №
на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
BERLIN (DE)

(72) Изобретател(и):
Joachim Kuhnke, Potsdam
Wolf-gang Halfbrodt, Berlin
Ursula Moenning, Woltersdorf (DE)

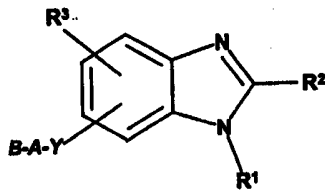
(74) Представител по индустриална
собственост:
Фани Владимирова Божинова, 1000 София,
п.к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/EP01/00334, 12.01.2001

(87) № и дата на PCT публикация:
WO01/51473, 19.07.2001

(54) 1,2-ДИАРИЛБЕНЗИМИДАЗОЛИ И ФАРМАЦЕВТИЧНОТО ИМ ИЗПОЛЗВАНЕ

(57) Изобретението се отнася до бензимидазоли с обща формула



и до използването на техни производни за получаване на лекарствени средства за лечение и профилактика на заболявания, които са свързани с активиране на микроглия.

24 претенции

BG 106821 A

13.05.02¹

1,2 – ДИАРИЛБЕНЗИМИДАЗОЛИ И ТЯХНОТО ФАРМАЦЕФТИЧНО ИЗПОЛЗВАНЕ

Област на техниката

Изобретението се отнася до нови бензимидазолови производни и използването на бензимидазоловите производни за получаване на лекарствени средства за лечение и профилактика на заболявания, свързани с активирането на микроглия.

Предшестващо състояние на техниката

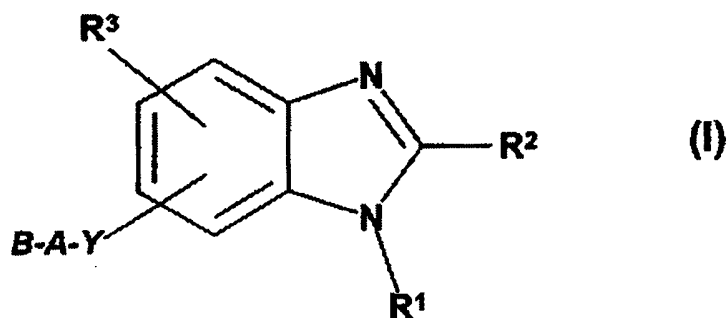
Почти всички дегенеративни заболявания на централната нервна са свързани с едно хроничско възпаление. Важен фактор за проявяване на едно възпаление е активирането на моноядрени фагоцитни клетки, микроглия. Последната протича например при болестта на Алцхаймер чрез сенилна чума, при болестта на Кройцфелд – Якобс чрез един прион – протеин и при исхемични удари чрез отмрели клетки. Микроглията остава в активна форма за едно по - продължително време, в което те произвеждат и отделят различни възпалителни фактори, например реактивни кислород/азотни –интермедиати, протеази, цитокини, допълнителни фактори и невротоксини. Последните предизвикват отново невродисфункция и дегенерация.

За една възможна терапия на невроинфламация досега не са описани нестероидни противовъзпалителни средства (COX II инхибитори) (Mc Geer, P.L. Roger, *Neurology* 42, 447 – 449 (1992), Rogers, J., Kirby, L.C., Hempleman, S.R., Berry, D.L. Mc Geer, P.L. Kaszniak, A. W., Zalinski, J., Cofield, M., Mansukhani, L., Wilson, P., Kogan, F. *Neurology* 43, 1609 – 1611 (1993), Andersen, K., Launer, L.J., Ott, A., Hoes, A.W., Breteler, M.M.B., Hofman, A. *Neurology* 45, 1441 – 1445 (1995), Breitner, J.C.S., Gau, B.A. Welsh, K.A., Plassman, B.L., McDonald, W.M., Helms, M.J., Anthony, J.C. *Neurology* 44, 227 – 232 (1994), The Canadian Study of Health and Aging, *Neurology* 44, 2073 – 2079 (1994), Cytokine – Modulators (McGeer, P.L., McGeer, E.G. *Res. Rev* 21& 195 – 218 (1995), McGeer, E.G., McGeer, P.L., *CNS Drugs* 7, 214 – 228 (1997), Barone, F.C. and Feuerstein, G.Z., *J. Cerebral BloodFlow and Metabolism* 19, 819 – 834 (1999) и допълнителни степенни инхибитори (Chen, S., Frederickson, R.C.A., and Brunden, K.R., *Neurobiol. Aging* (1996), McGeer, E.G., McGeer, P.L., *Drugs* 55:739 – 746 (1998)). Тези субстанции възпрепятстват синтеза или действието на отделни възпалителни фактори. Би могло обаче да се желае, да има такива субстанции, които да възпрепятстват равните един по – ранен етап на възпаление и по този начин да предотвратяват възникването или действието на многобройните фактори на възпаление.

13.08.03

Техническа същност на изобретението

Този съществуващ проблем се решава чрез създаване на бензимидазолови производни с обща формула I, техни тавтомери или изомери или соли



В КОЯТО

R^1 означава една моно- или бициклична C_6-12 - арилна група или една моно- или бициклична 5—10 членна хетероарилна група с 1-4 хетероатоми избрани от групата състояща се от N, S или O, като посочените арилни или хетероарилни групи могат да бъдат заместени с до три от следващите заместители независимо един от друг:

F, Cl, Br, I,

$C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^4$, $C(NH)NR^4R^4$, $C(NR^4)NH_2$, $C(NR^4)NHR^4$, $C(NR^4)NR^4R^4$,
 XOH , XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,

$XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$

XCN , $XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONR^4R^4$, $XCONHR^4$, $XCONHOH$,

$XCONHOR^4$, $XCOSR^4$

XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 ,

SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$,

NO_2 , XNH_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNH SO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)SO_2R^4$, $XNR^4SO_2R^4$,

$XNHCOR^4$, $XNHCOOR^4$, $XNHCONHR^4$,

тетрахидро-2,5-диоксипирол-1-ил,

2,5-дихидро-2,5-

диоксипирол-1-ил, 1,2 -дихидро-2,7-диоксиизоиндол-1-ил,

R^4 ,

13.08.02⁴

като два заместителя към R^1 , когато са разположени един спрямо друг в орто положение, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно да образуват метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,2-диил, бутан-1,4-диил,

R^2 означава една моно- или бициклична C_{6-10} – арилна група или една моно- или бициклична 5 – 10 членна хетероарилна група с 1 – 4 хетероатоми избрани от групата състояща се от N, S или O, като посочените арилна или хетероарилна група могат да бъдат заместени независимо една от друга с до три от следващите заместители:

XOH , XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,
 $XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$,
 $XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONHR^4$, $XCONR^4R^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$,
 $XCOSR^4$,
 XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$,
 NO_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNHSO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)SO_2R^4$, $XNR^4SO_2R^4$,

тетраhydro-2,5-диоксипирол-1-ил, 2,5-дихидро-2,5-диоксипирол-1-ил, 2,7-дихидро-2,7-диоксиизоиндол-1-ил,
 R^4 ,

като заместителите към R^2 , когато са разположени в ортоположение един спрямо друг, могат да бъдат свързани един с друг така, че да образуват метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил,

R^3 означава един или два заместителя, които независимо един от друг могат да означават:

Водород,

F, Cl, Br, I,

XOH, XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,

$XCOR^4$, $XC(NOHR^4)$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$

XCN, XCOOH, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONHR^4$, $XCONR^4R^4$, $XCONHOH$,

$XCONHOR^4$, $XCOSR^4$, XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$,

NO_2 , XNH_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 ,

$XNHOSO_2R^4$, $XNR^4SO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)(SO_2R^4)$,

$XNHCOR^4$, $XNHCOOR^4$, $XNHCONHR^4$,

тетрахидро-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,5-дихидро-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,7-дихидро-2,7-диоксоизоиндол-1-ил, или R^4 , като два заместителя R^3 , когато са разположени в орто положение един спрямо друг, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно да образуват метандиилбисоксид, етан-1,2-диилбисоксид, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил,

R^4 и R^4 независимо един от друг означават C_{1-4} перфлуоралкил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, (C_{1-3} алкил – C_{3-7} циклоалкил), C_{1-3} алкил- C_{6-10} -арил, C_{1-3} алкил-5-10 членен хетероарил с 1 – 4 N-, S- или O-ни атоми, C_{6-10} -арил или 5 – 10 членен хетероарил с 1 – 4 N-, S- или O-ни атоми, като арилните и хетероарилните групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от групата състояща се от F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , NO_2 , OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 или могат да имат една анелирана метандиилбисоксид-, етан-1,2-диилбисоксигрупа, и освен това в един 5 – членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде един азот един кислород и в един 6- или 7 – членен циклоалкилов пръстен един или два членове на пръстена могат да бъдат азот и/или

13.08.00⁶

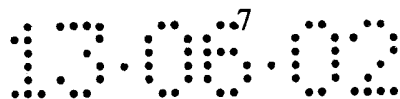
кислород, като азотът от пръстена в даден случай може да бъде заместен с алкил с 1 – 3 въглеродни атома или алканоил с 1 до 3 въглеродни атома,

R^5 и R^5 независимо един от друг означават алкил с 1 до 6 въглеродни атома, алкенил с 2 до 6 въглеродни атома, алкинил с 2 до 6 въглеродни атома, като един въглероден атом може да бъде заместен с O, S, SO, SO₂, NH, NC₁₋₃ алкил или NC₁₋₃ алканоил,

C₃₋₇ циклоалкил – C₀₋₃ алкил, като в един 5- членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде един азот или един кислород, а в един 6- или 7- членен циклоалкилов пръстен един или два члена на пръстена могат да бъдат азот и/ или кислород, като азотите от пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с алкил с 1 до 3 въглеродни атоми или алканоил с 1 до 3 въглеродни атоми

C₆₋₁₀ –арил или 5 –10 членен хетероарил с 1 – 4 хетероатоми от N, S и O, като посочените алкилни, алкенилни и алкинилни вериги могат да бъдат заместени с един от посочените вече циклоалкили, арили или хетероарили,

като всички посочени дотук алкилни и циклоалкилни радикали могат да бъдат заместени с един до два заместители от CF₃, C₂F₅, OH, O C₁₋₃ алкил, NH₂, NHC₁₋₃ – алкил, NHC₁₋₃ алканоил, N (C₁₋₃ алкил)₂, N(C₁₋₃ алкил) (C₁₋₃ алканоил), COOH, CONH₂, COO C₁₋₃ алкил и всички посочени по – горе арилни и хетероарилни групи могат да бъдат заместени и един или два заместителя от група състояща се от F, Cl, Br, CH₃,



C_2H_5 , NO_2 , OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 и също така могат да имат една анелирана метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисоксигрупа,

или R^5 и R^5 заедно с азотния атом образуват един 5 – 7 членен хетероцикъл, който може да съдържа един друг кислороден, азотин или серен атом и може да бъде заместен с C_{1-4} - алкил, C_{1-4} - алкокси- C_{0-2} - алкил, C_{1-4} - алкокси-карбонил, аминокарбонил или фенил,

А означава алкандиил с 1 до 10 въглеродни атома, алкендиил с 2 до 10 въглеродни атома, алкиндиил с 2 до 10 въглеродни атома, (C_{0-5} –алкандиил – C_3 – γ циклоалкандиил- C_{0-5} алкандиил), като в един 5 членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде азот или кислород и в един 6- или 7- членен циклоалкилов пръстен един или два от членовете на пръстена могат да бъдат азот и/ или кислород, при което азотите в пръстена могат да бъдат заместени в даден случай с алкил с 1 до 3 въглеродни атоми или алканоил с 1 – 3 въглеродни атома

при това в горепосочените алифатни вериги един или два въглеродни атома могат да бъдат заменени с O , NH , NC_{1-3} алкил, NC_{1-3} алканоил и при това алкилните или циклоалкилните групи могат да бъдат заместени с до два заместителя от $=O$, OH , OC_{1-3} алкил, NH_2 , NHC_{1-3} алкил, NHC_{1-3} алканоил, $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $N(C_{1-3}$ алкил)(C_{1-3} алканоил),

В означава

13.08.02

COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHNH₂, CONHR⁵, CONR⁵R^{5'}, CONHOH, CONHOR⁵,
SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, SO₂NR⁵R^{5'},
PO₃H, PO(OH)(OR⁵), PO(OR⁵)(OR^{5'}), PO(OH)(NHR⁵), PO(NHR⁵)(NHR^{5'}),

тетразолил,

обикновено свързан към един въглероден атом в
група А,

или общата група Y-A-B N(SO₂ R⁴)(SO₂ R⁴) или
NH SO₂ R⁴,

X означава една връзка,

CH₂, (CH₂)₂, CH(CH₃), (CH₂)₃, CH(CH₂CH₃), CH(CH₃)CH₂,
CH₂CH(CH₃),

Y означава O, NH, NR⁴, NCOR⁴, NSO₂R⁴,

при условие, че когато Y означава NH, NR⁴,
NCOR⁴ или NSO₂R⁴, и

a) радикалът R² съдържа един азотсъдържащ
наситен хетероцикъл, този хетероцикъл не
е заместен към иминния азотен атом с H,
метил, етил, пропил или изопропил,

или

b) и в даден случай наличните XHNR⁴ или
XNR⁴R^{4'} в радикала R² R⁴ и/или R^{4'} не означават
алкил с 1 до 4 въглеродни атоми,

при условие, че не в същото време B означава
COOH, SO₃H, PO₃H₂ или тетразолил и R¹ и R²
независимо един от друг означават хетероарил с 5 до 6
въглеродни атоми или фенил, когато те независимо един
от друг не са заместени, просто са заместени с алкил с 1
до 6 въглеродни атома, перфлуоралкил с 1 до 4 въглеродни

13.05.02

атома, OC_{1-6} алкил, OC_{1-4} перфлуоралкил, COOH , COOC_{1-6} алкил, CONH_2 , CONHR^4 , NO_2 , NH_2 , NHCOR^4 , NHSO_2R^4 или с 1 или 2 халогенни атома от групата F, Cl, Br, J, и

при което се изключват следните съединения:

метилов естер на [(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]оцетна киселина

метилов естер на 5-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]пентанова киселина,

етилов естер на 4-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]бутанова киселина,

метилов естер на 5-[[1-(4-нитрофенил)-2-фенил-1H-бензилимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина,

метилов естер на 6-[[1-(4-нитрофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 5-[[1-(4-аминофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина,

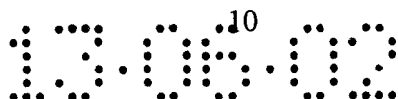
метилов естер на 5-[[1-[4-[(4-хлорфенил)сулфонил]амино]фенил-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина,

метилов естер на 5-[[1-[4-(ацетил)амино]фенил]-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина,

метилов естер на 5-[[1-(3-нитрофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина,

метилов естер на 6-[[1-(3-нитрофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина,

метилов естер на 5-[[1-(3-аминофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина,



метилов

естер

на

5-[[1-[3-[(4-

хлорфенил)сулфонил]амино]фенил]-2-фенил-1Н-

бензимидазол-6-ил]окси] пентанова киселина,

метилов естер на 5-[[1-[3-[(ацетил)амино]фенил]2-фенил-1Н-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина.

Физиологично поносимите соли могат да бъдат получени с неорганични и органични киселини като например оксалова киселина, млечна киселина, лимонена киселина, фумарова киселина, оцетна киселина, малеинова киселина, винена киселина, фосфорна киселина, солна киселина, бромоводородна киселина, сярна киселина, р – толуолсулфонова киселина, метансулфонова киселина.

За солеобразуването с киселинните групи са подходящи също така и неорганични или органични основи, които са известни за образуването на физиологични поносими соли като например алкилхидроксиди, натриев и калиев хидроксид, алкалоземни хидроксиди като калциев хидроксид, амоняк, амини като етаноламин, диетаноламин, триетаноламин, N – метилглюкамин, трис – (хидроксиметил)-метиламин.

Под една " арилна група " трябва де се разбира по – специално в даден случай заместена фенилна група или бифенил, нафтил, индан или флуоренил.

Една хетероарилна група е съставена от 5 – 10 атома в скелета и може да съдържа 1 до 4 хетероатома. Хетероатоми са кислород (O), азот (N) и сяра (S). Примери за една моноциклична хетероарилна група са пиролилна, тиенилна, фуранилна, имидазолилна,

тиазолилна, изотиазолилна, оксазолилна, изоксазолилна, пиазолилна, фуразанилна, пиридилна, пиримидинилна, пиазинилна и пиадазинилна. Пример за една бициклична хетероарилна група са тиеноимидазолилна, индолилна, изоиндолилна, бензотиофенилна, бензофуранилна, бензимидазолилна, индазолилна, имидазопиридинилна, пиринилна, хинолилна, изохинолилна, фталазинилна, хиназолинилна, хинаксолинилна, хинолинилна, нафтиридинилна или птеридинилна. Когато арилната или хетероарилната са част от R^1 , следва свързването към азота на бензимидазола чрез един въглероден атом.

Алкилните групи могат да бъдат с права или разклонена верига. Те са например метилни, етилни, пропилни, изопропилни, n -бутилни, сек. бутилни, трет. бутилни, n -пентилни, сек. пентилни, трет. пентилни, неопентилни, n -хексилни, сек. хексилни, хептилни, октилни, нонилни, хексилни.

Перфлуорираните алкили са за предпочитане CF_3 и C_2F_5 и алканоили за предпочитане формил, ацетил, пропионил.

Алкенилните групи могат да бъдат с права или разклонена верига. Биха могли да бъдат посочени например следните радикали: винилов, 2-пропенилов, 1-пропенилов, 2-бутенилов, 1-бутенилов, 1-метил-1-пропенилов, 2-метил-2-пропенилов, 3-метил-2-пропенилов.

Алкинилните групи могат да бъдат с права или разклонена верига. Примери за това са: етил, 1-пропилна, 2-пропилна, 1-бутинилна, 2-бутинилна.

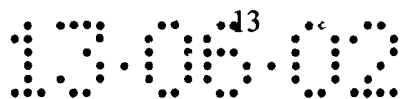
Под циклоалкилни групи обикновено се разбират циклопропилни, циклобутилни, циклопентилни циклохексилни или циклохептилни.

Като наситен хетероцикъл съответно като циклоалкил с 1 или повече хетероатоми могат да бъдат посочени например: пиперидинов, пиролидинов, тетраhydroфуранов, морфолинов, пиперазинов, хексахидроазепинов както и 2,6-диметил морфолинов, N-фенил-пиперазинов, метоксиметилпиролидинов, като свързването с един съседен на пръстена въглероден атом може да стане в даден случай чрез наличния азот в пръстена.

Като алкани, алкени и алкини за **A** могат да бъдат посочени например:

Алкилени с права или разклонена верига с 1 – 8 въглеродни атома като: метилени, етилени, пропилени, бутилени, пентилени и т. н., 1-метиленетилен, 1-етилетилен, 1-метилпропилен, 2-метилпропилен, 1 – метилбутилен, 2-метилбутилен, 1 – етилбутилен, 2-етилбутилен, 1-метилпентилени, 2-метилпентилени, 3-метилпентилени и т.н.

Алкенилени и алкинилени с права или разклонена верига с 2 – 8 въглеродни атома са алкиленови групи съответно алкиниленови групи с двойни и тройни връзки във всички възможни позиции както и с всички възможни метилни или етилни замествания. В тези радикали обикновено един или два въглеродни атома могат да бъдат заменени с O, NH, NC₁₋₃- алканоил, като



заменената група е отделена от Y с най – малко два въглеродни атома.

Когато два радикала се намират на орто място, те могат с два съседни атома да образуват съединения с общ пръстен. Съединения в които азотните, кислородните или серни атоми са свързани с олефинови или ацетиленови ненаситени връзки, или в които повече азотни, кислородни, серни или халогенни атоми са свързани с един и същи алифатен въглероден атом, или в които азотните, кислородните или серни атоми са свързани непосредствено един до друг, са изключени, доколкото тези връзки не са изрични, са дефинирани във функционалните групи или в хетероатомите посочени в претенциите.

Предпочитани са бензимидазоли в които

R^1 означава една моно - или бициклична арилна група с 6 – 12 въглеродни атома или една моно- или бициклична 5 – 10 членна хетероарилна група с 1 – 2 хетероатома избрани от групата състояща се от азот, сяра или кислород, като посочените арилна или хетероарилна групи могат да бъдат заместени независимо една от друга със следващите заместители:

F, Cl, Br,

XOH, XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,

$XCOR^4$, XCN, XCOOH, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONR^4R^4$, $XCONHR^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$, $XCOSR^4$, XSR^4 , NO_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , R^4 ,

при което два заместителя към R^1 , когато са разположени един спрямо друг в орто положение, така могат да се

свържат един с друг, че заедно да образуват метандиизобисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил.

Предпочитани са също бензимидазоли при които

R^2 означава една моно- или бициклична група с 6 –10 въглеродни атома или една моно- или бициклична хетероарилна група с 5 –10 члена с 1 –2 хетероатома избрани от групата състояща се от азот, сяра или кислород, като посочените арилна или хетероарилна група могат да бъдат заместени независимо една от друга с един до три от следващите заместители:

F, Cl, Br,

XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴,

XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴,

XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴,

XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴,

NO₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)SO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, R⁴,

като два заместителя към R^2 , когато са разположени един спрямо друг в орто положение, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно да образуват метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил.

Препочитани са също така бензимидазоли с обща формула I, в която

R^3 означава един или два заместителя, които независимо един от друг могат да означават:

Водород, флуор, хлор, бром,

XOH , XOR^4 , XOCOR^4 , XOCONHR^4 , XOCOOR^4 ,
 XCOR^4 , $\text{XC}(\text{NOH})\text{R}^4$, $\text{XC}(\text{NOR}^4)\text{R}^4$, $\text{XC}(\text{NO}(\text{COR}^4))\text{R}^4$
 XCN , XSR^4 , XSOR^4 , XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^4$,

NO_2 , XNH_2 , XNHR^4 , XNR^4N^4 ,
 $\text{XNH}\text{SO}_2\text{R}^4$, $\text{XNR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$, $\text{XN}(\text{SO}_2\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^4$,
 XNHCOR^4 , XNHCOOR^4 , XNHCONHR^4 ,

или R^4 , като два от заместителите R^3 , когато са разположени един спрямо друг в орто положение, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно да образуват метадиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил.

Предпочитани са също така бенимидазоли с обща формула I, при които

R^4 и R^4 означават независимо един от друг CF_3 , C_2F_5 , алкил с 1 - 4 въглеродни атома, алкенил с 2 - 4 въглеродни атома, алкинил с 2 - 4 въглеродни атома, циклоалкил с 3 - 6 въглеродни атома, (C_{1-3} -алкил- C_{3-6} -циклоалкил), фенил или 5 - 6 членен хетероарил с 1 - 2 азотни, серни или кислородни атома, като фенилните и хетероарилни групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от групата състояща се от флуор, хлор, бром, метил, етил, метокси, етокси, CF_3 , C_2F_5 ,

и освен това в един 5- членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде азот или кислород и в един 6 - членен циклоалкилов пръстен един или два члена на пръстена могат да бъдат азот и/или кислород, като азотите от пръстена в даден случай могат да бъдат

13.08.16

заместени с алкил с 1 – 3 въглеродни атома или с алканоил с 1 – 3 въглеродни атома.

Също така се предпочитат бензимидазоли с обща формула I, в които

R^5 и $R^{5'}$ означават независимо един от друг алкил с 1 – 6 въглеродни атома, един въглероден атом може да бъде заменен с NH, NC_{1-3} алкил, NC_{1-3} алканоил,

C_{3-7} циклоалкил- C_{0-3} алкил, като в един 5 – членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде азот или кислород и в един 6- или 7-членен циклоалкилов пръстен един или два члена на пръстена могат да бъдат азот и/или кислород, като азота от пръстена може да бъде заместен в даден случай с алкил с 1 – 3 въглеродни атома или алканоил с 1 – 3 въглеродни атома,

като посочената алкилна част с 1 – 6 въглеродни атома може да бъде заместена с един споменат вече циклоалкил или също така да бъде заместена с един 5 – 6 членни хетероароматни съединения с 1-2 хетероатома, избрани от азот, сяра или кислород,

като посочените до тук алкилни и циклоалкилни части могат да бъдат заместени с един до два заместителя от групата CF_3 , OH, O C_{1-3} алкил, и посочените по – горе хетероарилни групи могат да бъдат заместени с един до два заместителя от флуор, хлор, CF_3 , метил, етил, метокси, етокси и R^5 и $R^{5'}$ образуват заедно с азотния атом един 5 – 7 членен хетероцикъл, който може да съдържа и друг кислороден, азотен или

серен атом и може да бъде заместен с алкил с 1 – 4 въглеродни атома, C_{1-4} -алкокси – C_{0-2} -алкил, C_{1-4} - алкокси – карбонил, аминокарбонил или фенил.

Предпочитани са също така и бензимидазоли с обща формула I, при които

A означава алкандиил с 1 – 10 въглеродни атома, алкендиил с 2-10 въглеродни атома, алкиндиил с 2-10 въглеродни атома, (C_{0-5} алкандиил – C_{3-7} циклоалкандиил- C_{0-5} алкандиил),

като в един 5 – членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде азот или един кислород и в един 6- или 7-членен циклоалкилов пръстен един или два от членовете на пръстена могат да бъдат азот и/ или кислород, като азотите в пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с алил с 1-3 въглеродни атома или с алканоил с 1 – 3 въглеродни атома,

като в посочените по – горе алифатни вериги един или два въглеродни атома могат да бъдат заменени с кислород, NH, N C_{1-3} алкил, N C_{1-3} алканоил.

Предпочитани са също така бензимидазоли с обща формула I, при които

B означава

$COOH$, $COOR^5$, $CONH_2$, $CONHR^5$, $CONR^5R^5$, $CONHOH$, $CONHOR^5$

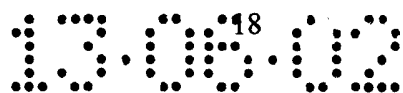
или тетразолил,

обикновено свързани с един въглероден атом от групата **A**.

Особено предпочитан е **B** със значения

$COO R^5$, $CONH_2$, $CONH R^5$, $CON R^5$ |

R^5 .



Предпочитани са също бензимидазоли собща формула I, при които

X означава една връзка или метилен.

Предпочитани са също така и бензимидазоли с обща формула I, при които

Y означава кислород.

За предпочитане R^1 и R^2 независимо един от друг означават фенил или 5 – 6членни хетероарили, с 1 – 2 хетероатоми като азотни, кислородни или серни атоми, които могат да бъдат заместени с флуор, хлор, бром, циано, алкил с 1 – 4 въглеродни атома, алкокси с 1 – 4 въглеродни атома, метилendiокси, алкилтио с 1 – 4 въглеродни атома, NO_2 , CF_3 , NH_2 , $NH(C_{1-3}\text{-алкил})$, $N(C_{1-3}\text{-алкил})_2$.

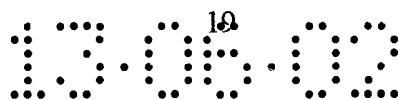
Особено предпочитано значение за R^3 е водород, флуор, хлор, OH, алкокси с 1 – 4 въглеродни атоми, алкил с 1 – 4 въглеродни атома, NO_2 , NH_2 , $NH-C_{1-4}\text{-алканоил}$ $NH-SO_2\text{-фенил}$, като фениловият радикал може да бъде заместен с флуор, хлор, бром, алкил с 1 – 4 въглеродни атома, алкокси с 1 – 4 въглеродни атома, CF_3 или ацетиламино.

Особено предпочитани са следните бензимидазоли:

Изопропилов естер на [(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]оцетна киселина

Метиллов естер на 3-[(1,2-дифенил-1H – бензимидазол-6-ил)окси]пропанова киселина

Метиллов естер на 2-[(1,2-дифенил-1 H-бензимидазол-6-ил)окси]пропанова киселина



Изопропилов естер на 4-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]бутанова киселина

Изобутилов естер на 5-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]пентанова киселина

Метиллов естер на 6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазоли-6-ил)окси]хексанова киселина

Изопропилов естер на 6-[(дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

N-метокси-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

N-(фенилметокси)-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

N-хидрокси-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

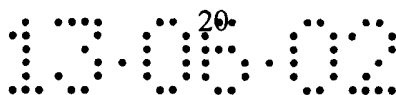
Метиллов естер на 7-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хептанова киселина

Изопропилов естер на 6-[[1-(3-нитрофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метиллов естер на 6-[[2-фенил-1-[3-(трифлуорметил)фенил]-1H-бенимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилестер на 6-[[2-фенил-1-[3-(трифлуорметил)фенил]1H-бензимидазол-6-ил]хексанова киселина
метиллов естер на 6-[[1-(3-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-(3-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина



6-[[1-(3-цианопенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина метилов естер на 6-[[1-(4-цианопенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-(4-цианопенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(3-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-(3-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(4-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-(4-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(3-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-(3-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(3,5-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-(3,5-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

13.08.24

метилов естер на 6-[[1-(3-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(3,4-диметоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-[3,4-(метилендиокси)фенил]-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-[[1-[(3,4-метилендиокси)фенил]-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-[[2-фенил-1-(3,4,5-метоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

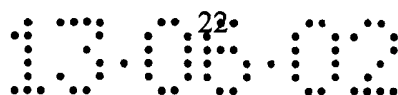
метилов естер на 6-[[1-[4-(N,N-диметиламино)фенил]-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-[[1-[4-(N,N-диметиламино)фенил]-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-фенил-2-[3-(трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-(3-хлорфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[2-(3-хлорфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина



метилов естер 6-[[2-(4-циклопентил)-1-фенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[2-(4-хлорфенил)-1-фенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-(4-метилфенил)-1-фенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[2-(4-метилфенил)-1-фенил-

1H-бензимидазол]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-фенил-2-(4-пиридинил)-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[(1,2-дифенил-5-нитро-1H-

бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[(1,2-дифенил-5-нитро-1H-

бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[5-[(4-

бромфенил)сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[5-[(4-

хлорфенил)сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[5-[(4-

хлорфенил)сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1,2-дифенил-5-[(3-

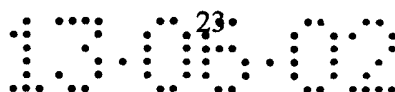
метилфенил)сулфонил]амино]-1H-бензимидазол-6-

ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1,2-дифенил-5-[(4-

метилфенил)сулфонил]амино]-1H-бензимидазол-6-

ил]окси]хексанова киселина



изопропилов естер на 6-[[1,2-дифенил-5-[[4-метоксифенил)сулфонил]амино]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1,2-дифенил-5-[[[4-трифлуорметил)фенил]сулфонил]амино]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]-хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[5-[[4-(ацетиламино)фенил]сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[5-[[бис(3-хлорфенил)сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1,2-дифенил-5-[[пропилсулфонил]амино]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[5-[(бензилсулфонил)амино]-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 2-[2-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]етокси]оцетна киселина

метилов естер на 3-[2-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]етокси]пропанова киселина

етилов естер на 6-[[1-(3-нитрофенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[4-ацетил-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[4-(тиометил)фенил]-1H-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[(4-тиометил)фенил]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3-тиенил)-1H-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3-тиенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 4-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]бутанова киселина

N-(фенилметокси)-6-[[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид

N,N-диметил-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

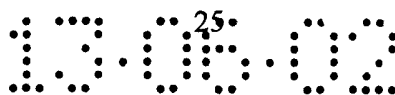
N-изопропил-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]1-пиролидин-1-илхексан-1-он

метилов естер на 5-[[5-[(4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина

метилв естер на 6-[[5-[(4-хлорфенил)сулфонил]амино]1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[5-[(4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина



метил естер на 6-[[4-(ацетилокси)-1-(4-

метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-

ил]окси]хексанова киселина

метил естер на 6-[[4-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-[[4-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метил естер на 6-[[7-метил-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метил естер на 6-[[2-фенил-1-(3-пиридил)-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

метил естер на 6-[[2-фенил-1-(3-пиридил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метил естер на 6-[[2-фенил-1-(4-пиридил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метил естер на 6-[[2-(4-флуор-фенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

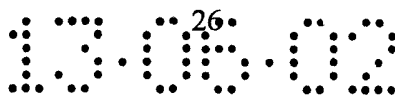
метил естер на 6-[[2-(4-метоксифенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метил естер на 6-[[2-(4-бромфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метил естер на 6-[[2-[4-(трифлуорметил)фенил]-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метил естер на 6-[[1-фенил-2-(бензотиен-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-[[1-фенил-2-(бензотиен-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина



изопропилов естер на 6-[[5-хидроксн-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-[[5-хидроксн-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[5-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[5-хидроксн-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[5-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

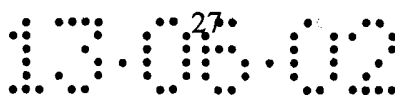
метилов естер на 6-[[5-[[4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(3,4-диметифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина
бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[5-[[4-хлорфенил)сулфонил]амино]-2-(4-флуорфенил)-1-(4-метоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[5-[[4-хлорфенил)сулфонил]амино-1-(4-метоксифенил)-2-(метоксифенил)-1*H*-бенимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 4-[[5-[[4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]бутанова киселина

метилов есер на 5-[[5-[[4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина



метилов

естер

на

5-[[5-[[4-

хлорфенил)сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1*H*-

бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина

метилов

естер

на

6-[[5-[[4-

(трифлуорметил)фенил)сулфонил]амино]-1-(4-

метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-

ил]окси]хексанова киселина

метилов

естер

на

6-[[5-[[4-

хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-

1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов

естер

на

6-[[1-(индан-5-ил)-2-фенил-1*H*-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-[[1-(индан-5-ил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-

ил]окси]хексанова киселина

метилов

естер

на

6-[[1-(3-флуорфенил)-2-фенил-1*H*-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов

естер

на

6-[[2-(4-нитрофенил)-1-фенил-1*H*-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов

естер

на

6-[[1-фенил-2-(3-пиридинил)1*H*-

бинзимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

N-(циклопропилметокси)-6-

[(1,2-дифенил-1*H*-

бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

N-изобутоксигексан-6-

[[1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-

ил]окси]хексанамид

N-(циклопропилметокси)-6-

[2-фенил-1-(3,4,5-

триметоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси хексанамид

N-изобутил-6-

[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1*H*-

бензимидазол-6-ил]окси хексанамид

13.06.28

N-(2-метоксиетил)-6- [(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]гексанами́д

N-(3-метоксипропил)-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]гексанами́д

N-изобутил-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]гексанами́д

6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]1-морфолин-1-илгексан-1-он

N,N-ди(-2-метоксиетил)-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]гексанами́д

N-изопентил-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]гексанами́д

N-(пиридин-2-ил)-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]гексанами́д

N-(пиридин-3-ил)-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]гексанами́д

N-изопропил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N,N-диметил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N,N-диетил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N-изобутил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N-циклопропил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N-циклобутил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N-трет.-бутил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид

(*R*)-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]1-(2-метоксиметил)-пирролидин-1-илхексан-1-он

N-(3-имидазол-1-ил-пропил)-6- [[1-(3,4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид

N-(2-пиридин-2-илетил)-6- [[1- (3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид

N-(3-метоксипропил)-6- [[1-(индан-5-ил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хептанамид

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(3-пиридил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(4-пиридил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(2-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(3-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[2-(3-индолил)-1-(4-метилфенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(2-фурил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(3-фурил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(5-метил-2-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

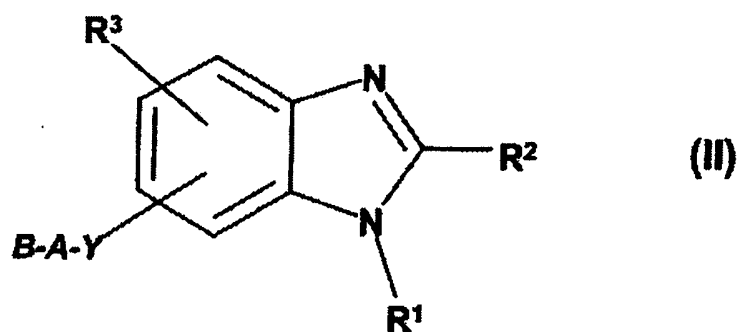
13.08.00³⁰

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(3-метил-2-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Бензимидазолите производни съгласно изобретението възпращатстват активирането на микроглията и поради това могат да бъдат използвани за получаване на лекарствени средства предназначени за лечение или предотвратяване на болести, които са свързани с микроглия. Под микроглия тук трябва да се разбират макрофаги на мозъка.

Това действие е изненадващо, тъй като досега са описани само бензимидазолни производни използвани за лечение на тромбози и артериосклероза (EP 0531883, WO98/07263, EP 0104727, WO 97/12613), на цистити (WO 97/33873) и на болести, които са свързани с β -амилоид-пептид (US 5,552,426) и с едно по-силно активиране на Ca-каналите (EP 520200), обаче не е познат ефект върху микроглия.

Изобретението се отнася също така и до използване на един бензимидазол с формула II



В КОЯТО

13.05.02

R^1 означава моно- или бициклична група с 6 – 12 въглеродни атома или една моно- или бициклична 5- 1- членна хетероарилна група с 1 – 4 хетероатома избрани от т.групата състояща се от азот, сяра или кислород, като посочените посочените арилна или хетероарилна група могат да бъдат заместени независимо една от друга със следните заместители:

F, Cl, Br, I, C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R⁴, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴, C(NR⁴)NR⁴R⁴, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNR⁴SO₂R⁴, XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴,

XNHCONHR⁴, тетраhydro-2,5-диоксипирол-1-ил, 2,5-дихидро-2,5-диоксипирол-1-ил, 2,7-дихидро-2,7-диоксоизоиндол-1-ил, R⁴, като два заместителя към R¹, когат са разположени един спрямо друг в орто положение, могат така свързани ес.дин с друг, че заедно могат да образуват метаандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан – 1,3 – диил, бутан – 1,4- диил,

R^2 означава една моно- или бициклична арилна група с 6 – 10 въглеродни атома или една моно- или бициклична 5- 10 членна хетероалирна група с 1 – 4 хетероатоми избрани от групата състояща се от азот, сяра или кислород, като посочените арилни или хетероарилни групи могат да бъдат заместени независимо един от друг със следните заместители:

F, Cl, Br, I, C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R⁴, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴,
 C(NR⁴)NR⁴R⁴, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴,
 XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴,
 XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴,
 XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴,
 XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNR⁴SO₂R⁴, XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴,
 XNHCONHR⁴, тетраhydro-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,5-

дихидро-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,7-дихидро-2,7-
 диоксоизоиндол-1-ил, R⁴, като два заместителя към R²,
 когато са разположени един спрямо друг в орто положение,
 могат да бъдат свързани един с друг така, че да
 образуват заедно метандиилбисокси, етан-1,2-
 диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил,

R³ означава един или два заместителя, които
 независимо един от друг означават водород,

F, Cl, Br, I, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴,
 XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴,
 XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴,
 XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴,
 XNHSO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴,

XNHCONHR⁴, тетраhydro-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,5-
 дихидро-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,7-дихидро-2,7-
 диоксоизоиндол-1-ил, R⁴, като два от заместителите към R³,
 когато са разположени един спрямо друг в орто
 положение, могат да бъдат свързани един с друг, че да
 образуват заедно метандиилбисокси, етан-1,2-
 диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил,

R⁴ и R⁴ независимо един от друг означават
 перфлуоралкил с 1 – 4 въглеродни атома, алкил с 1 – 6
 въглеродни атома, алкенил с 2-6 въглеродни атома,

алкинил с 2 – 6 въглеродни атома, циклоалкил с 3 – 7 въглеродни атома, (C_{1-3} алкил - C_{3-7} циклоалкил), C_{1-3} алкил – C_{6-10} арил, C_{1-3} алкил 5- 10 членен хетероарил с 1 до 4 азотни, серни или кислородни атоми, арил с 6 – 10 въглеродни атома или 5 – 10 членен хетероарил с 1 – 4 азотни, серни или кислородни атоми, като арилните групи с 6 до 10 въглеродни атома и хетероарилните групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от групата състояща се от флуор, хлор, бром, метил, етил, NO_2 , метокси, етокси, CF_3 , C_2F_5 или могат да съдържат също така една анелирана метандиилбисокси -, етан-1,2-диилбисоксирупа, като в един 5-членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде един азот или един кислород и в един 6- или 7- членен циклоалкилов пръстен един или два от членовете на пръстена могат да бъдат азот и/или кислород, като азотите от пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с алкил с 1 до 3 въглеродни атома или алканоил с 1 до 3 въглеродни атома,

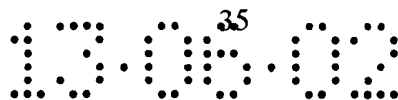
R^5 и R^5 независимо един от друг означават водород, алкил с 1 до 6 въглеродни атоми, алкенил с 2 до 6 въглеродни атома, алкинил с 2 до 6 въглеродни атома, като един въглероден атом може да бъде заменен с кислород, сяра, SO , SO_2 , NH , N C_{1-3} алкил или N C_{1-3} алканоил,

C_{3-7} циклоалкил- C_{0-3} алкил, като в един 5-членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде един азот или един кислород и в един 6- или 7-членен циклоалкилов пръстен един или два от членовете

на пръстена могат да бъдат азот и/ или кислород, като азотите от пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с алкил с 1 до 3 въглеродни атома или с алканоил с 1 до 3 въглеродни атома,

арил с 6 до 10 въглеродни атома или 5 – 10 членен хетероарил с 1 до 4 хетероатома от азот, сяра и кислород, като посочените алкилни, алкенилни и алкинилни вериги могат да бъдат заместени с посочените вече циклоалкили, арили или хетероарили, като всички посочени дотук алкилни и циклоалкилни радикали могат да бъдат заместени с до два заместителя от CF_3 , C_2F_5 , OH , O C_{1-3} алкил, NH_2 , NH C_{1-3} алкил, NH C_{1-3} алканоил, $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил) $_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил)(C_{1-3} алканоил), COOH , CONH_2 , COO C_{1-3} алкил и всички посочени дотук арилни и хетероарилни групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от групата състояща се от F , Cl , Br , CH_3 , C_2H_5 , NO_2 , OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 или могат да съдържат една анелирана метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси група, или R^5 и $\text{R}^{5'}$ образуват заедно с азотния атом един 5-7 членен хетероцикъл, който може да съдържа и друг кислороден, азотен или серен атом и може да бъде заместен с алкил с 1 до 4 въглеродни атома, C_{1-4} -алкокси – C_{0-2} -алкил, C_{1-4} -алкокси – карбонил, аминокарбонил или фенил.

А означава алкандиил с 1 до 10 въглеродни атома, алкендиил с 2 до 10 въглеродни атома, алкиндиил с 2 до 10 въглеродни атома, (C_{0-5} алкандиил – C_3 -7-циклоалкандиил – C_{0-5} алкандиил), (C_{0-5} алкандииларил –



$\text{C}_0\text{--}5$ алкандиил), ($\text{C}_0\text{--}5$ алкандиил –хетероарил- $\text{C}_0\text{--}5$ алкандиил),

като арилните и хетероарилните групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от флуор, хлор, бром, метил, етил, нетро, метокси, етокси, CF_3 , C_2F_5 .

като в един 6- или 7-член циклоалкилов пръстен един или два от членовете на пръстена могат да бъдат азот и/или кислород, като азотите от пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с алкил с 1 до 3 въглеродни атома или алканоил с 1 до 3 въглеродни атома,

като в посочените алифатни вериги един или два въглеродни атома могат да бъдат заменени с O, NH, NR^4 , NCOR^4 , NSO_2R^4 ,

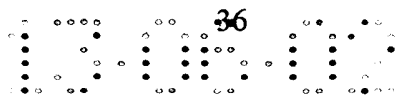
като алкилните или циклоалкилни групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от F, OH, OR^4 , OCOR^4 , $=\text{O}$, NH_2 , NR^4 , NHCOR^4 , NHCOOR^4 , NHCONHR^4 , NHSO_2R^4 , SH, SR^4 ,

B означава водород,

, OH, OCOR^5 , OCONHR^5 , OCOOR^5 , COR^5 , $\text{C}(\text{NOH})\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NOR}^5)\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NO}(\text{COR}^5))\text{R}^5$, COOH , COOR^5 , CONH_2 , CONHNH_2 , CONHR^5 , CONR^5R^5 , CONHOH , CONHOR^5 , SO_3H , SO_2NH_2 , SO_2NHR^5 , $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^5$, PO_3H , $\text{PO}(\text{OH})(\text{OR}^5)$, $\text{PO}(\text{OR}^5)(\text{OR}^5)$, $\text{PO}(\text{OH})(\text{NHR}^5)$, $\text{PO}(\text{NHR}^5)(\text{NHR}^5)$,

тетразолил обикновено свързан с един въглероден атом от групата **A**,

или означава общата група **Y-A-B** $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^4)(\text{SO}_2\text{R}^4)$ или NHSO_2R^4 ,



X означава една връзка, CH_2 , $(\text{CH}_2)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $(\text{CH}_2)_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$,

Y означава една връзка, O, S, SO, SO_2 , NH , NR^4 , NCOR^4 , NSO_2R^4 ,

за получаване на лекарствени средства за лечение или профилактика на заболявания, които са свързани с активиране на микроглия.

Общата формула II включва наред с новите съединения с обща формула I също така и познати съединения (EP 0 531 883, DE 4330959). Съединенията с обща формула II възпрепятстват активирането на микроглия.

Това действие е ново и за познатите вече съединения.

Предпочитано е използването на съединения с обща формула II в която

R^1 означава една моно- или бициклична арилна група, или една моно- или бициклична 5 – 10 членна хетероарилна група с 1 – 2 хетероатома избрани от групата състояща се от азот, сяра или кислород, като посочените арилна или хетероарилни групи могат да бъдат заместени независимо една от друга с до три от следващите заместители:

F, Cl, Br,

XOH , XOR^4 , XOCOR^4 , XOCONHR^4 , XOCOOR^4 ,

XCOR^4 , XCN , XCOOH , XCOOR^4 , XCONH_2 , XCONR^4R^4 , XCONHR^4 , XCONHOH ,

XCONHOR^4 , XCOSR^4 , XSR^4 , NO_2 , XNHR^4 , XNR^4R^4 , R^4 ,

като два от заместителите към R^1 , когато са разположени в орто положение един спрямо друг, могат

така да бъдат свързани помежду си, че да образуват заедно метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил.

Предпочитано е също така използването на съединения с обща формула II когато

R^2 означава една моно- или бициклична арилна група или една моно - или бециклична 5 – 10 членна хетероарилна група с 1 – 2 хетероатома избрани от групата състояща се от азот, сяра или кислород, като посочените арилни или хетероарилни групи независимо един от друг могат да бъдат заместени с до три от следните заместители:

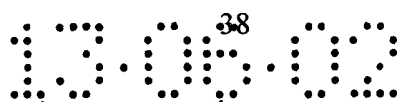
F, Cl, Br, XOH, XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$, $XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$, XCN , $XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONR^4R^4$, $XCONHR^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$, $XCOSR^4$, $XS R^4$, $XSOR^4$, XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$, NO_2 , XNH_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNH SO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)(SO_2R^4)$, $XNR^4SO_2R^4$, $XNH COR^4$, $XNH COOR^4$, $XNH CONHR^4$, R^4 .

при което два от заместителите към R^2 , когато са разположени един спрямо друг в орто положение, могат така да се свържат един с друг, че заедно да образуват метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-ддил, бетан1,4-диил.

Предпочитано е също така използването на съединения с обща формула II, в която

R^3 означава водород,

F, Cl, Br, XOH, XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$, $XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$, XCN , $XS R^4$, $XSOR^4$, XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$, NO_2 , XNH_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNH SO_2R^4$, $XNR^4SO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)(SO_2R^4)$, $XNH COR^4$, $XNH COOR^4$,



XNHCONHR⁴ или R⁴, като два заместителя R³,

когато са разположени в орто положение един спрямо друг, могат така да бъдат свързани помежду си, че заедно да образуват метандиилбисокси, етан-1,2- диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил,

Предпочитани са също така съединенията с обща формула II когато

R⁴ и R⁴ независимо един от друг означават CF₃, C₂F₅, алкил с 1 до 4 въглеродни атома, алкенил с 2 до 4 въглеродни атома, алкинил с 2 до 4 въглеродни атома, циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома, (C₁₋₃ алкил – C₃₋₆циклоалкил), алкиларил с 1 до 3 въглеродни атома, алкилхетероарил с 1 до 3 въглеродни атома, моноцикличен арил или 5 – 6 членен хетероарил с 1 – 2 азотни, серни или кислородни атоми, като ариловата и хетероариловата групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от групата F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅, или могат да съдържат анелирана метандиилбисокси- или етан-1,2-диилбисоксигрупа, освен това в един 5 – членен циклоалкилов пръстен един от членовете може да бъде един азот или един кислород, а в един 6 – членен циклоалкилов пръстен един или два от членовете на пръстена могат да бъдат азот и/или кислород, като азотите от пръстена могат да бъдат в даден случай заместени с алкил с 1 до 3 въглеродни атома или алканоил с 1 до 3 въглеродни атома,

Предпочитани са също така съединения с обща формула II когато



един от друг означават алкил с 1 до 6 въглеродни атома, като един въглероден атом може да бъде заменен с O, NH, N C₁₋₃ алканоил

C₃₋₇ циклоалкил-C₀₋₃ алкил, като в един 5-членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде един азот или един кислород, а в един 6- или 7-членен циклоалкилов пръстен един или два от членовете на пръстена могат да бъдат могат да бъдат един или два азота и/или кислорода, при това азотите от пръстена могат да бъдат в даден случай заместени с алкил с 1 до 3 въглеродни атома или алканоил с 1 до 3 въглеродни атома, като посочената алкилна част с 1 до 6 въглеродни атома може да бъде заместена с един от посочените по – горе циклоалкани или с един 5-6 членни хетероатоми избрани от групата състояща се от азот, сяра или кислород,

като всички посочени вече алкилни и циклоалкилни части могат да бъдат заместени с до два заместителя от CF₃, OH, O C₁₋₃ алкил, и посочените по – горе хетероарилни групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от F, Cl, CF₃, CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅,

или R⁵ и R^{5'} заедно с азотния атом образуват един 5 – 7 членен хетероцикъл, който може да съдържа един друг кислороден, азотен или серен атом и може да бъде заместен с алкил с 1 до 4 въглеродни атома, алкил с 1 до 4 въглеродни атома, C₁₋₄ –алкокси-C₀₋₂-алкил, C₁₋₄-алкокси-карбонил, аминокарбонил или фенил.

Предпочитано е също така използването на съединения с обща формула II когато

A означава алкандиил с 1 до 10 въглеродни атома, алкендиил с 2 до 10 въглеродни атома, алкиндиил с 2 до 10 въглеродни атома, (C_{0-5} алкандиил- C_{3-7} циклоалкандиил- C_{0-5} алкандиил) или (C_{0-5} алкандиил- C_{3-7} циклоалкандиил- C_{0-5} алкандиил) или (C_{0-5} алкандиил-хетероарил - C_{0-5} алкандиил), като в даден случай една налична хетероарилна група може да бъде заместена с един или два заместителя от F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , NO_2 , OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 ,

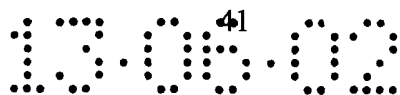
и освен това в един 5-членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде един азот или един кислород, а в един 6- или 7-членен циклоалкилов пръстен един или два от членовете на пръстена могат да бъдат азот и/или кислород, като азотите от пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с алкил с 1 до 3 въглеродни атома или алканоил с 1 до 3 въглеродни атома,

като в една една алифатна верига един или два от въглеродните й атоми могат да бъдат заменени с O, NH, N C_{1-3} алкил, N C_{1-3} алкил, N C_{1-3} алканоил, NSO_2 C_{1-3} алкил,

и при това алкилната или циклоалкилна част могат за бъдат заместени с до два флуорни атома или с един от заместителите OH, O C_{1-3} алкил, O C_{1-3} алканоил, =O, NH_2 , NHC_{1-3} алкил, $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, NH C_{1-3} алканоил, $N(C_{1-3}$ алкил), (C_{1-3} алканоил), $NHCOO$ C_{1-3} алкил, $NHCONH$ C_{1-3} алкил, $NHSO_2$ C_{1-3} алкил, SH, S C_{1-3} алкил,

Предпочитано е също така използването на съединения с обща формула II когато

B означава водород,



OH, OCOR⁵, OCONHR⁵, OCOOR⁵, COOH, COOR⁵, CONH₂,
CONHR⁵, CONR⁵R⁵, CONHOH, CONHOR⁵

или тетразолил, обикновено свързан с един въглероден атом от грапа А.

Предпочитано е също така използването на съединения с обща формула II когато

X означава една връзка или CH₂,

Предпочитано е също така използването на съединения с обща формула II когато

Y означава една връзка, O, S, NH, NR⁴, NCOR⁴ или NSO₂R⁴.

В пример 307 е описано, как се измерва възпрепятстването на активирането на микроглия. Активирането на микроглия може да бъде стимулирано чрез различни стимули, като например Аβ – пептид (β – Amyloid, Araujo, D.M. and Cotman, C.M. *Brain Res.* 569, 141-145 (1992)), прион – протеин, цитокини или чрез части от клетки (Combs, C.K. et al. (1999) *J. Neurosci.*, 19, 928-939, Wood, P.L. (1998) *Neuroinflammation: Mechanismus and Management*, Humana Press). Така например съединението от пример 49 изопропилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина показва едно задължане от IC₅₀ = 0,75 μM.

Стимулирането с Аβ-пептид отговаря на фармакологично положение при болесста на Алцхаймер. В този тест субстанциите съгласно изобретението показват при стимулиране с Аβ – пептид задържане на активирането на микроглия. Задържането на активирането

на микроглия със субстанциите от изобретението води до едно силно редуциране на производството на цитокини и на цитокиновата секреция, например от $IL\ 1\beta$ и $TNF\alpha$ (измерено чрез ELISA и mRNA – разширен анализ), и до една възпрепятствана секреция от реактивните кислород/азот. Следователно едновременно се задържат повече фактори на възпаление.

Действието *in vivo* на субстанциите съгласно изобретението се показва в един MCAO – модел при плъхове. Този модел симулира състоянието на случай с удар. Субстанциите съгласно изобретението намаляват активирането на микроглия, което при акутна форма настъпва при животните.

Изобретението се отнася също така до използване на съединения с обща формула I и обща формула II съгласно изобретението за получаване на лекарствени средства за лечение и профилактика на заболявания, смързани с активиране на микроглия. Примери за такива болести са СПИН – деменция, амиотропна латерална склероза, болестта на Кройц – Якоб, синдром на Доуенс, болестта на diffuse Lewy Body, болестта на Хунтингстон, левкосепталопатия, мултиплена склероза, болестта на Паркинсон, болестта Picksche, болестта на Алцхаймер, удари, темпорална лобе – епилепсия и тумори.

Изобретението се отнася също така до фармацевтични средства, които съдържат едно или повече съединения с формула I от изобретението и един или повече носители. Фармацевтичните средства

например съставите съгласно изобретението се получават по познат начин с обичайните твърди или течни носители или разредители и обичайните фармацевтични и технически спомагателни средства отговаряща на желаната форма за приемане със съответната дозировка. Предпочитаните форми за приложение се състоят от една форма за приемане, която е подходяща за орално, ентéralно или парентерално приемане. Такива форми за приемане са например таблетки, таблетки с филмово покритие, дражета, хапчета, капсули, прахове или депо-форми както и свещички. Съответните таблетки могат да се получат чрез смесване на активната субстанция с познати спомагателни средства, например инертни разредители като декстроза, захар, сорбит, манит, поливинилпиролidon, взривни вещества като царевично нишесте или алгинова киселина, свързватели като нишесте или желатин, средства улесняващи плъзгането като карбоксиполиметилен, карбоксиметилцелулоза, целулозен ацететфталат или поливинилацетат. Таблетките могат да се състоят и от повече слоеве.

Съответно могат да бъдат получени дражета чрез покриване на получените ядра, аналогично на таблетките, с обичайните използвани за дражета средства за покрития, например поливинилпиролidon или шеллак, гumi арабика, талк, титанов оксид или захар. При това обвивката на дражетата може да са състои от повече слоеве, като тук могат да бъдат използвани спомагателни средства споменати по – горе при таблетките.

Капсулите съдържащи активна субстанция могат да се получат например, като активната субстанция се смесва с инертен носител като млечна захар или сорбит и след това се пълнят желатинови капсули.

Субстанциите съгласно изобретението поставени в подходящи разтвори като например физиологичен разтвор на натриев хлорид, могат да бъдат използвани като инфузионни или инжекционни разтвори.

За парентерално приемане се използват по – специално маслени разтвори, като например разтвори в сусамено масло, рициново масло и памучно масло. За повишаване на разтворимостта могат да се използват разтварящи средства, като например бензилабензоат или бензилалкохол.

Възможно е също така, субстанциите съгласно изобретението могат да бъдат преработвани в една трансдермална система и така да бъдат използвани.

Дозировката на субстанциите с обща формула I съгласно изобретението и с обща формула II се определя от лекуващия лекар и зависи между другото и от приетата субстанция, от пътя на приемането, необходим за лекуването заболяване и от тежестта на заболяването. Дневната доза не надвишава 1000 mg, за предпочитане не по – голяма от 100 mg, като дозата може да се приема като еднократна доза за прием или е разпределена на две или повече дневни дози.

Съединенията съгласно изобретението с обща формула I могат да бъдат като тавтомери, стереоизомери или геометрични изомери. Изобретението включва всички

13.08.45.03

възможни изомери като E- и Z – изомери, S - и R - енантиомери, диастереомери, рацемати и смеси от тях включително и тези на таавтомерните съединения.

Изомерните смеси могат да бъдат разделени на енантиомери съответно E/ Z – изомери по обичайни начини като например кристализация, хроматография или солеобразуване.

Получаването на съединенията съгласно изобретението протича аналогично на познатите методи, които са описани например в ЕР 531 883. Доколкото не е описано получаването на изходните съединения, тези изходни съединения са познати или могат да бъдат купени или начинът на тяхното получаване е аналогичен на описаните тук методи. По - долу ще бъде описано примерното получаване в някои предварителни етапи, получаването на междинни продукти и продукти.

За получаване на субстанциите съгласно изобретението се използват например следните методи:

Общо предписание за работа 1:

Редуциране на нитрогрупи, хидриране на двойните връзки и хидрогенолитично отцепване от бензилетери

Съединението за редуциране се разтваря в етилацетат, тетраhydroфуран, метанол или етанол или смеси от разтворители и върху 2,5 % (отнесено спрямо нитросъединение) паладий върху въглен (10 %) се

хидрира при нормално налягане. След края на насищането с водород се изсмуква, остатъкът се промива с етилацетат или метанол или етанол и филтратът се концентрира под вакуум. По правило продуктът по нататък се превръща без допълнително пречистване.

Общо предписание за работа 2:

Редуциране на нитрогрупи

9.2 g желязен (II)сулфат се поставят в 30 мл вода и 9 мл амонячен разтвор. Прибавя се на капки един разтвор на 3.6 mmol нитросъединение в 100 мл етанол и суспензията се разбърква интензивно в продължение на 1 час при температура 70 ° C. Накрая се оставя да се утаи, филтрува се от твърдото вещество, филтратът се концентрира, смесва се с вода и се екстрахира трикратно с етилацетат. Обединените екстракти се сушат над натриев сулфат и се канцентрират под вакуум. Аминосъединението се преработва по – нататък като суров продукт.

Общо предписание за работа 3:

Циклизиране до бензимидазоли с ортоестери

10 mmol от 1,2-диаминобензолни производни се разтварят в 25 мл етанол. На капки се прибавят 47 мл от 0.8 M етерен разтвор на HCl, разбърква се в продължение на 30 минути и се концентрира под вакуум до сухо. Остатъкът се абсорбира в 230 мл метанол и се смесва с 6 мл триметилортобензоат или със съответните количества от един друг ортоестер. Загрява се за 2 – 8

13.05.03⁴⁷

часа в противоток, след охлаждане се излива върху разтвор на натриев хидрогенкарбонат, екстрахира се трикратно с етилацетат, обединените екстракти се сушат над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез кристализация или колонна хроматография върху силикагел.

Общо предписание за работа 4:

**Циклизиране до бензимидазоли с
иминоестерхидрохлориди**

1.2 mmol едно 1,2-диаминобензолно производно се разтварят в 5 мл тетраhydroфуран, смесват се с 1.5 mmol бензимидахидрохлорид и сместа се разбърква в продължение на 15 минути. Изходната смес се смесва с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат, разрежда се с вода и се екстрахира трикратно с етилацетат. Обединените органични фази се промиват трикратно с 1 N воден разтвор на солна киселина и еднократно с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат, филтрува се през фрита със силикагел и разтворът се концентрира до сухо. Продуктът кристализира от диизопропилетер.

Общо предписание за работа 5:

**Циклизиране до бензимидазоли през анилиди на
карбонови киселини**

4.7 mmol 1,2-диаминобензолни производни се разтварят в 20 мл дихлорметан, смесват се с 14 mmol триетиламин и бавно се смесват с 6 mmol хлорид на

13.08.48.03

карбонова киселина и получената смес се разбърква в продължение на 15 часа. Сместа се смесва с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат, разрежда се с вода и двукратно се екстрахира с дихлорметан. Обединените органични фази се промиват с вода и наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Останалият суров анилид на карбонова киселина се адсорбира в смес 9 : 1 от метанол и конц. солна киселина и се разбърква в продължение на 1 час в противоток. След охлаждане реакционната смес се прибавя бавно към наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат, разрежда се с вода и трикратно се екстрахира с дихлорметан. Обединените органични фази се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, сушат се над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. В случай на необходимост остатъкът се пречиства чрез кристализация или колонна хроматография върху силикагел.

Общо предписание за работа 6:

Етерно отцепване с бромоводородна киселина

5 г арилметилетер се смесват с 160 мл 48 %-ен воден бромоводород и се загряват в противоток в продължение на 1 – 5 часа. След охлаждане се филтрува. Остатъкът се абсорбира в етилацетат, и се екстрахира трикратно с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат. След сушене над натриев сулфат се концентрира под вакуум. Ако е необходимо остатъкът се пречиства чрез кристализация или колонна хроматография.

13.06.03⁴⁹

Общо предписание за работа 7 :

Етерно отцепване с борен трибромид

1.86 mmol арилметилов етер се разтварят в 18 мл дихлорметан и при температура -35°C бавно се смесват с 7.4 мл 1М разтвор на борен трибромид в дихлорметан. Остава се да престои в продължение на 12 -15 часа при температура -30°C , след това се смесва с наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат, екстрахира се трикратно с дихлорметан, обединените екстракти се сушат над натриев сулфат и се канцентрират под вакуум. Ако е необходимо остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел.

Общо предписание за работа 8 :

Алкилиране на хидроксибензимидазолни производни и фенолни производни с алкилхалогениди

Разтвор на 1.85 mmol хидроксибензимидазолно производни в 12 мл *N,N*-диметилформамид се смесват с 1.85 mmol цезиев карбонат и 2.24 mmol алкилбромид или алкилйодид. При използване на алколбромиди се смесват най – много 1.85 mmol натриев йодид. Разбърква се в продължение на 12 – 96 часа, излива се във вода, абсорбира се в етилацетат, органичната фаза се промива четирикратно с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум.

13.08.50

Алтернативно на това водно обработване реакционната смес може да се смеси с дихлорметан, отделя се от утаените соли чрез филтруване и филтратът се концентрира под вакуум.

Независимо от метода на дообработване остатъкът се пречиства чрез кристализация или колонна хроматография.

Общо предписание за работа 9 :

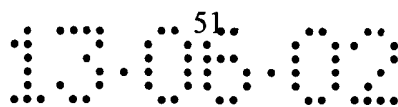
Осапунване на алкилови естери на карбонови киселини

0,77 mmol алкилов естер на карбонова киселина се разтварят в 5 мл метанол и 5 мл тетрахидрофурани се смесват с 5 мл 0.5 N воден разтвор на натриев хидроксид. След разбъркване в продължение на 2 –12 часа се концентрира под вакуум, неутрализира се чрез добавяне на водна солна киселина и се екстрахира с етилацетат. Суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Ако е необходимо остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел.

Общо предписание за работа 10 :

Осапунване на карбонови киселини

0.2 mmol карбонова киселина се разтварят в 1 мл първичен или вторичен алкохол, смесва се с две капки конц. сярна и се разбърква в продължение на 12 часа при температура 60° C. Сместа се смесва след това с наситен разтвор на калиев бикарбонат, разрежда се с вода и трикратно се екстрахира с етилацетат. След промиване



обединените екстракти с наситен разтвор на натриев хлорид и сушене над натриев сулфат се концентрира под вакуум и остатъкът кристализира от диизопропилетер.

Общо предписание за работа 11 :

Редуциране на алкилови естери на карбонови кеселини с литиевоалуминиев хидрид

0.15 mmol естер на карбонова киселина се разтварят в тетраhydroфуран и се смесват с 0.09 mmol литиевоалуминиев хидрид. Разбърква се в продължение на 1 –48 часа, смесва се с вода и се екстрахира трикратно с дихлорметан. Обединените органични фази се сушат над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. Ако е необходимо остатъкът се пречиства чрез кристализация или чрез колонна хроматография върху силикагел.

Общо предписание за работа 12 :

Реакция на Wittig за бензимидазолкарбалдехиди с (ω -карбоксиалкил)трифенилфосфониеви бромиди и естерифициране с метанол

2 mmol (ω - карбоксиалкил)трифенилфосфониев бромид се смесват в 2.5 мл диметилсулфоксид и 2.5 мл тетраhydroфуран при температура 0°C с 4 mmol калиев –трет.-бутилат и се разбърква в продължение на 30 минути при температура $> 10^{\circ}\text{C}$. Накрая се прибавя разтвор на 0.67 mmol алдехид в 2 мл тетраhydroфуран и се разбърква 3 часа при 20°C . След това разтворът се смесва с наситен разтвор на амониев хлорид, разрежда се с вода и трикратно се екстрахира с етилацетат. След сушене на

13.08.02⁵²

обединените органични фази над натриев сулфат се концентрира под вакуум. Остатъкът се разтваря в 15 мл метанол, смесва с две капки конц. сярна киселина и се оставя да предстои 48 –72 часа. След концентриране под вакуум остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел.

Общо предписание за работа 13 :

Превръщане на аминобензимидазоли с халогениди на алкил – и арилсулфонове киселини

47 μmol аминобензимидазолно производно се разтварят в 0.5 мл дихлорметан, смесват се с 51 μmol триетиламин и 51 μmol халогенид на алкил- или арилсулфорова киселина и реакционната смес се разбърква 2 –15 часа. За дообработване се прибавя наситен разтвор на натриев бикарбонат, екстрахира се трикратно с дихлорметан, обединените органични фази се промиват с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез кристализация или колонна хроматография върху силикагел.

Общо предписание за работа 14 :

O- или N – арилиране на бензимидазоли със съдействието на мед

5 mmol N-незаместено бензимидазолно производно или едно N – заместено хидроксибензимидазолно производно се разтварят в 20 мл дихлорметан. Добавят се 10 mmol арилборонова киселина, 5 mmol безводен

меден (II)ацетат, 10 mmol пиридин или триетиламин и около 2.5 г молекулярно сито (4), разбърква се в продължение на 48 – 72 часа при изключване на влага, добавя се силикагел, концентрира се под вакуум до сухо и останалият прах се пречиства чрез хроматография върху силикагел. Региоизомерните N-арилирани продукти се разделят в случай на необходимост с помощтта на HPLC.

Общо предписание за работа 15 :

N – заместване на бензимидазоли катализирано с основи

5 mmol N – незаместено бензимидазолово производно се разтварят в 20 мл диметилацетамид. Добавят се 25 mmol един беден на електрони арил- или хетероарил – халогенид и се загрява в продължение на 48 – 72 часа при отстраняване на влагата в противоток, след това се прибавя силикагел, концентрира се под вакуум до сухо и останалият прах се пречиства чрез хроматография върху силикагел. Региоизомерите N – арилираните продукти се разделят ако е необходимо с помощта на HPLC.

Общо предписание за работа 16 :

Циклизиране до бензимидазоли с алдехиди

1 mmol 1,2 – диаминобензимидазолови производни се разтварят в 3 мл нитробензол. Добавя се 1mmol арил-съответно хетероарилалдехид. Загрява се за два до шест часа при температура 150⁰ C и се оставя да се охлади. Остатъкът се подлага без допълнително дообработване

директно на пречистване чрез колонна хроматография върху силикагел.

Общо предписание за работа 17 :

Превръщане на карбонови киселини в амиди на карбонови киселини

0.25 mmol карбонова киселина се разтварят в 3 мл *N,N* –диметилформаид, смесва се с 0.38 mmol един първичен или вторичен амин, 0.5 mmol триетиламин и 0.25 mmol дифеснилфосфорилазид и сместа се разбърква в продължение на 2 d. За дообработване се прибавя вода, екстрахира се трикратно с етилацетат, обединените органични фази се промиват с вода, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел.

Общо предписание за работа 18 :

Превръщане на естери на карбонови киселини в амиди на карбонови киселини

0.36 mmol амин се разтварят в 3 мл тилуол и при охлаждане в ледена баня се смесва на капки с 0.18 мл 2M разтвор на триметилалуминий в толуол. Смесва се с разтвор на 0.33 mmol метилов естер на карбонова киселина в 3 мл толуол и се разбърква в продължение на 2 – 8 часа при температура 95⁰ C. За дообработване след охлаждане се прибавя вода , екстрахира се трикратно с етилацетат, обединените органични фази се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев



сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1

Изопропилов естер на [(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]оцетна киселина

се получава чрез превръщане на 1,2 – дифенил-6-хидрокси-1*H*-бензимидазол (Benincori, T.; Sannicolo, F.; J. Heterocycl. Chem.; 25; 1988; 1029 - 1033) с изопропилов естер на бромоцетна киселина съгласно общото предписание за работа 8.

Пламта точка (п.т.) 137-138° C

Пример 2

[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]етан-1-ол

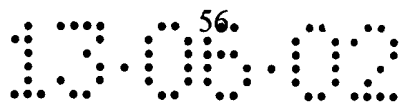
се получава чрез превръщане на метилов естер на [(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]оцетна киселина (DE 4330959) съгласно общото предписание за работа 11.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3.72 ppm t (J = 7.5 Hz, 2H); 4.02 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.72 d (J = 2 Hz, 1H); 7.10 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.38-7.68 m (10H); 7.76 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 3

3-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]пропан-1-ол

0.5 г 1,2-дифенил-6-хидрокси-1*H*-бензимидазол се смесват според предписание за работа 8 с 3-



(бромпропокси)-трет-бутилдиметилсилан.

След

хроматография върху силикагел се абсорбира в 2.5 мл метанол, добавят се 0.4 мл конц. солна киселина и се разбърква в продължение на 2 часа при температура 20° С. Изсипва се в наситен разтвор на натриев бикарбонат, екстрахира се трикратно с етилацетат, обединените екстракти се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум.

П.т. 191-193° С

Пример 4

3-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]пропанова киселина

100 мг 3-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]пропан –1-ол се поставят в 2.5 мл ацетон и при температура -15° С се смесват с разтвор от Jones – реагенти (получени от 0.27 г схомен(VI)оксид, 1 мл вода и 0.23 мл конц. сярна киселина). След разбъркване в продължение на 3.5 часа се насища чрез добавяне на изопропанол. Разрежда се с вода, екстрахира се трикрантно с дихлорметан, смесените органични фази се сушат над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Осатъкът се пречиства чрез хроматография.

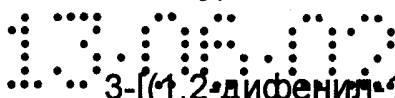
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.60 ppm t (J = 7.5 Hz, 2H); 4.15 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.64 d (J = 2 Hz, 1H); 6.95 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.30-7.61 m (10H); 7.69 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 5

Метилов естер на 3-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-) окси] пропанова киселина

45

мг



3-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]пропанова киселина се разтварят в 0.5 мл *N,N* – диметилформамид и се смесват с 41 мг цезиев карбонат и 10 μ l метилйодид. Разбърква се в продължение на 2 часа, разрежда се с дихлорметан, филтрува се, филтратът се концентрира се под вакуум и остатъкът се хроматографира върху силикагел.

П.т. 120-121⁰ C

Пример 6

Метилов естер на 2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]пропанова киселина

се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-1H-бензимидазол с метило естер на 2-бромпропанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 132-135⁰ C

Пример 7

Изопропилов естер на 4-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]бутанова киселина

се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-1H-бензимидазол с изопропилов естер на 4-бромбутанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 89-91⁰ C

Пример 8

4-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]бутан-1-ол

13.05.00⁵⁸

се получава чрез превръщане на метилов естер на 4-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]бутанова киселина съгласно общото предписание за работа 11.

П.т. 159-160° С

Пример 9

Оцетна киселина[4-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]бут-1-ил]естер

50 мг 4-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]бутан-1-ол се разтварят в 1 мл дихлорметан, смесва се с 0.34 мл и 20 µl ацетилхлорид и се разбърква в продължение на 15 часа. Смесва се с наситен разтвор на натриев бикарбонат, разрежда се с вода, екстрахира се двукратно с дихлорметан, смесените органични фази се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев хлорид и се концентрира под вакуум. Осатъкът се пречиства с помощта на дебелослойна хроматография.

П.т. 68-69° С

Пример 10

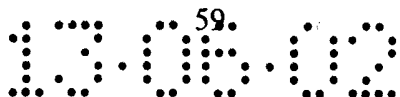
Пивалинова киселина-[4-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]бут-1-ил]-естер

се получава аналогично на описания в пример 9 начин на работа от 50 мг 4-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]бутан-1-ол, 0.34 мл пиридин и 22 µl хлорид на триметилоцетна киселина.

П.т. 104-106° С

Пример 11

4-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-)-окси]бутил-N-метилкарбамат



100 мг

4-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-

ил)окси]бутан-1-ол се разтварят в 4 мл дихлорметан, смесват се с 0.1 мл триетиламин и 20 мг метилизоцианат и се разбърква в продължение на 15 часа. Добавят се нови 0.1 мл триетиламин и 20 мг метилизоцианат, разбърква се 20 часа и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел.

П.т. 124-126° С

Пример 12

Изопропилов естер на 5-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]пентанова киселина 994

се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-1*H*-бензимидазол с изопропилов естер на 5-бромпентанова киселина съгласно общите предписания за работа 8.

П.т. 91-92° С

Пример 13

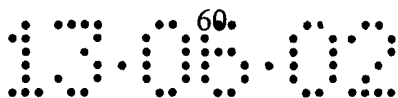
Метиллов естер на 6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-1*H*-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.44-1.56 m (2H); 1.64-1.85 m (4H); 2.33 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.66 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.70 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.22-7.38 m (5H); 7.43-7.58 m (5H); 7.76 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 14

Изопропилов естер на 6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина



се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-1*H*-бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.22 ppm d (J = 7.5 Hz, 6H); 1.43-1.56 m (2H); 1.62-1.87 m (4H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.01 sp (J = 7.5 Hz, 1H); 6.69 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.25-7.38 m (5H); 7.43-7.55 m (5H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 15

6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

се получават чрез превръщане на метилов естер на 6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.35-1.49 ppm m (2H); 1.50-1.63 m (2H); 1.65-1.77 m (2H); 2.23 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.92 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.62 d (J = 2 Hz, 1H); 6.95 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.30-7.62 m (10H); 7.68 d (J = 10 Hz, 1H).

Пример 16

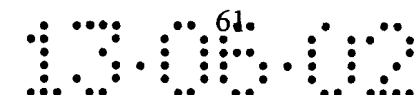
6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексан-1-ол

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина съгласно общот предписание за работа 11.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.35-1.85 ppm m (8H); 3.67 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.98 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.70 d (J = 2 Hz, 1H); 6.98 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.24-7.38 m (5H); 7.45-7.58 m (5H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 17

6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид



а) 6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексаннитрил

се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-1*H*-бензимидазол с 6-бромхексаннитрил съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 108-112° С

6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

Към разтвор на 50 мг 6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексаннитрил в 1 мл метанол се прибавят 18 мг калиев карбонат и 40 µl 30 %-ен водан разтвор на водороден пероксид и се разбърква в продължение на 24 часа. След това леденостудения разтвор на натриев тиосулфат се разбърква и екстрахира трикратно с етилацетат. След сушене над натриев сулфат се концентрира под вакуум и остатъкът се хроматографира на силикагел.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.48-1.60 ppm m (2H); 1.65-1.87 m (4H); 2.25 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.30-5.53 breit (2H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.95 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.23-7.38 m (5H); 7.42-7.58 m (5H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 18

N-метокси-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

100 мг 6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се разтварят в 2 мл тетраhydroфуран, смесват се с 39 мг калбонилдиимидазол, разбърква се в продължение на 30 минути при температура 20°С и след това се загрява 30 минути в противоток. При 20°С се добавят 21 мг О-

13.05.02⁶²

метилхидроксиламинхидрохлорид и се разбърква 18 часа. Реакционната смес се разрежда с етилацетат и се промива с 2 N водна солна киселина и наситен разтвор на калиев бикарбонат. След сушене над натриев сулфат се концентрира под вакуум и остатъкът се хроматографира върху силицагел.

П.т. 144-145⁰ C.

Пример 19

N-(фенилметокси)-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

се получава чрез превръщане на 6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина с *O*-бензилхидроксиламинхидрохлорид съгласно описания в пример 18 начин на работа.

П.т. 144⁰ C

Пример 20

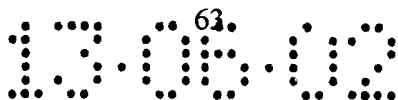
N-хидрокси-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

23 мг *N*-(фенилметокси)-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид се разтварят в 4 мл етанол, смесват се с 15 мг паладий върху въглен (10 %) и във водородна атмосфера се разбърква в продължение на 3 часа. След отделяне от катализатора се концентрира под вакуум и остатъкът кристализира от диетилетер.

П.т. 83-85⁰ C

Пример 21

Метилов естер на 7-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хептанова киселина



се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-1*H*-бензимидазол с метилов естер на 7-бромхептанова киселина съгласно описаното общо предписание за работа 8.

П.т. 77-80⁰ С

Пример 22

7-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хептанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 7-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хептанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 142-145⁰ С

Пример 23

Изопропилов естер на 7-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хептанова киселина

се получава чрез превръщане на 7-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хептанова киселина с изопропанол съгласно общото предписание за работа 10.

П.т. 98-100⁰ С

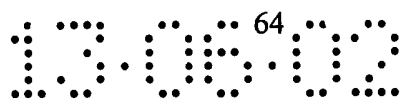
Пример 24

Изопропилов естер на 6-[[1-(3-нитрофенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-1-(3-нитрофенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол (DE 4330959) с изо-пропилов естер на 6-бром-хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 111-113⁰ С

Пример 25



Метиллов естер на 6-[[2-фенил-1-[3-(трифлуорметил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]гексанова киселина

а) (5-метокси-2-нитрофенил)[(3-трифлуорметил)фенил]амин

2 г 3-флуор-4-нитроанизол и 16 мл 3-(трифлуорметил)анилин се разбъркват в продължение на 72 часа при температура 140⁰ C. Накрая сместа се разрежда с етилацетат, промива се десет пъти с 4 N воден разтвор на солна киселина и един път с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат, концентрира се под вакуум и остатъкът се хроматографира върху силикагел.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.78 ppm s (3H); 6.42 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.60 d (J = 2 Hz, 1H); 7.45-7.60 m (4H); 8.22 d (J = 8 Hz, 1H); 9.78 s (breit)(1H).

б) 6-метокси-2-фенил-1-[(3-трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол

се получава чрез хидриране на (5-метокси-2-нитрофенил)[(3-трифлуорметил)фенил]амин съгласно общото предписание за работа 1 и заключително циклизиране с триетилортобензиат съглас общото предписание за работа 3.

П.т. 135-137⁰ C

с) 6-хидрокси-2-фенил-1-[(3-трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол

се получава чрез превръщане на 6-метокси-2-фенил-1-[(3-трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 6.



¹H-NMR (D₂O-DMSO): δ = 6.56 ppm d (J = 2 Hz, 1H); 6.82 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.32-7.50 m (5H); 7.60 d (J = 8 Hz, 1H); 7.70-7.95 m (4H); 9.48 s (broad) (1H).

метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[3-(трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-2-фенил-1-[(3-трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 106-108⁰ C

Пример 26

Изопропилов естер на 6-[[2-фенил-1-[3-(трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-2-фенил-1-[(3-трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 113-115⁰ C

Пример 27

6-[[2-фенил-1-[3-(трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[3-(трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 156-158⁰ C

Пример 28



6-[[2-фенил-1-[3-(трифлуорметил)фенил]-1-*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексан-1-ол

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[3-(трифлуорметил)фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 11.

П.т. 143-145⁰ С

Пример 29

Метилов естер на 6-[[1-(3-цианофенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 3-(5-метокси-2-нитрофенил)аминобензонитрил

2г 3-флуор-4-нетроанизол и 15 мл 3-аминобензинитрил се разбъркват в продължение на 65 часа при температура 140⁰ С. Накрая сместа се разрежда с етилацетат, промива се трикратно с вода и един път с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат, коцентрира се под вакуум и остатъкът се хроматографира на силикагел, п.т. 157-158⁰ С

б) 6-метокси-(3-цианофенил)-2-фенил-1*H*бензимидазол

се получава чрез хидриране на 3-(5-метокси-2-нитрофенил)аминобензонитрил съгласно общите предписания за работа 1 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3. При циклизирането в отклоние с общото предписание за работа се използва тетраhydroфуран като разтворител.

П.т. 185-191⁰ С (разграждане)



с) 6-хидрокси-1-(3-цианофенил)-2-фенил-1H-

бензимидазол

се получава чрез превръщане на 6-метокси-1-(3-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 7.

П.т. 216-218⁰ С

Метилов естер на 6-[[1-(3-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси—1-(3-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол с метилов естер на 6- бромхексанова киселина съгласно общо предписани за работа 8.

П.т. 115-118⁰ С

Пример 30

Изопропилов естер на 6-[[1-(3-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-1-(3-цианофенил)-2-фенил-1H- бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 101-102⁰ С

Пример 31

6-[[1-(3-цианофенил)-2-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6- [[1-(3-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 99-101⁰ С

Пример 32

Метил естер на 6-[[1-(4-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 4-(5-метокси-2-нитрофенил)аминобензонитрил

2г 3-флуор-4-нитроанизол и 15 мл 4-аминобензонитрил се разбъркват в продължение на 22 часа при температура 140° C. Накрая сместа се разрежда с етилацетат, трикратно се промива с 2 N водна солна киселина, трикратно с вода и еднократно с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат, концентрира се под вакуум и остатъкът се хроматографира на силикагел.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.70 ppm s (3H); 6.38 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 7.27 d (J = 8 Hz, 2H); 7.54 d (J = 8 Hz, 2H); 8.08 d (J = 8 Hz, 1H); 9.60 s (breit) (1H).

б) 6-метокси-1-(4-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол

се получава чрез хидриране на 4-(5-метокси-2-нитрофенил)аминобензонитрил сагласно общото предписание за работа 1 и заключително циклизиране с триетилортобензиат съгласно общото предписание за работа 3. При циклизирането в отклонение с общото предписание за работа се използва тетраhydroфуран като разтворител.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.82 ppm s (3H); 6.72 d (J = 2 Hz, 1H); 7.00 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.30-7.49 m (7H); 7.78 d (J = 8 Hz, 1H); 7.81 d (J = 8 Hz, 2H).

в) 6-хидрокси-1-(4-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол

се получава чрез превръщане на 6-метокси-1-(4-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 7.

13.08.69

П.т. 266-268⁰ С

Метил естер на 6-[[1-(4-цианофенил)2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-1-(4-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 145-148⁰ С

Пример 33

Изопропилов естер на 6-[[1-(4-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-1-(4-цианофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 102-103⁰ С

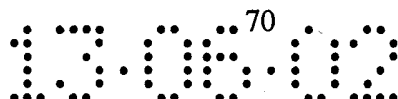
Пример 34

Метилов естер на 6-[[1-(3-хлорфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 1-(3-хлорфенил)-6-метокси-2-фенил-1H-бензимидазол

се получава чрез безукция на (3-циклофенил)-(5-метокси-2-нитрофенил)амин (Belton, Mc Inerney; Proc.R.Ir.Acad.Sect. B; 69; 1970; 21,27) съгласно общото предписани за работа 2 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

П.т. 140-143⁰ С



b) 1-(3-хлорфенил)-6-хидрокси-2-фенил-1H-

бензимидазол

се получава чрез превръщане на 6-метокси-1-(3-хлорфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 6.

п.т. 210-214⁰ C

метилов естер на 6-[[1-(3-хлорфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 1-(3-циклофенил)-6-хидрокси-2-фенил-1H-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 101-105⁰ C

Пример 35

Метилов естер на 6-[[1-(3-циклофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

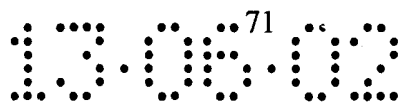
се получава чрез превръщане на 1-(3-хлорфенил)-6-хидрокси-2-фенил-1H-бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 107-112⁰ C

Пример 36

6-[[1-(3-хлорфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-(3-хлорфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{-DMSO}$): $\delta = 1.36\text{--}1.78$ ppm m (6H); 2.24 t ($J = 7.5$ Hz, 2H); 3.96 t ($J = 7.5$ Hz, 2H); 6.68 d ($J = 2$ Hz, 1H); 6.97 dd ($J = 8, 2$ Hz, 1H); 7.32–7.65 m (9H); 7.69 d ($J = 8$ Hz, 1H).

Пример 37

6-[[1-(3-хлорфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексан –1-ол

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-(3-хлорфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.38\text{--}1.88$ ppm m (8H); 3.67 t ($J = 7.5$ Hz, 2H); 3.96 t ($J = 7.5$ Hz, 2H); 6.70 d ($J = 2$ Hz, 1H); 6.97 dd ($J = 8, 2$ Hz, 1H); 7.18 ddd ($J = 8, 2, 2$ Hz, 1H); 7.25–7.55 m (8H); 7.76 d ($J = 8$ Hz, 1H).

Пример 38

Метилов естер на 6-[[1-(4-хлорфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 1-(4-хлорфенил)-6-метокси-2-фенил-1H-бензимидазол

се получава чрез редукция на (4-хлорфенил)-(5-метокси-2-нитрофенил)амин (Kottenhahn et al.; J. Org.Chem.; 28; 1963; 3114, 3118) съгласно общото предписание за работа 2 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.82$ ppm s (3H); 6.67 d ($J = 2$ Hz, 1H); 6.97 dd ($J = 8, 2$ Hz, 1H); 7.22–7.40 m (5H); 7.46–7.55 m (4H); 7.77 d ($J = 8$ Hz, 1H).

б) 1-(4-хлорфенил)-6-хидрокси-2-фенил-1H-бензимидазол

13.08.72

се получава чрез превръщане на 6-метокси-1-(4-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 6.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 6.60 ppm d (J = 2 Hz, 1H); 6.87 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.40-7.56 m (7H); 7.64 d (J = 8 Hz, 1H); 7.70 d (J = 8 Hz, 2H); 9.50 s (breit)(1H).

Метил естер на 6-[[1-(4-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 1-(4-хлорфенил)-6-хидрокси-2-фенил-1*H*-бензимидазол с метил естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 100-104⁰ C

Пример 39

Изопропил естер на 6-[[1-(4-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 1-(4-хлорфенил)-6-хидрокси-2-фенил-1*H*-бензимидазол с изопропил естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 83-88⁰ C

Пример 40

6-[[1-(4-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метил естер на 6-[[1-(4-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.35\text{--}1.78$ ppm m (6H); 2.25 t ($J = 7.5$ Hz, 2H); 3.94 t ($J = 7.5$ Hz, 2H); 6.68 d ($J = 2$ Hz, 1H); 6.95 dd ($J = 8, 2$ Hz, 1H); 7.33–7.54 m (7H); 7.63 d ($J = 8$ Hz, 2H); 7.69 d ($J = 8$ Hz, 1H).

Пример 41

6-[[1-(4-хлорфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексан-1-ол

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-(4-хлорфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 11.

П.т. $115\text{--}120^\circ\text{C}$

Пример 42

Метилов естер на 6-[[1-(2-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 5-хлор-2-нитрофенил-о-толиламин

Към разтвор на 10 г 1-хлор-3,4-динитробензил в 50 мл етанол се прибавят 81 мл о – толуидин и се загрява за 72 часа в противоток. Концентрира се под вакуум и остатъкът се абсорбира в етилацетат и 2 N водна солна киселина. Органичната фаза се екстрахира още три пъти с 2 N водна солна киселина, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.28$ ppm s (3H); 6.70 dd ($J = 10, 2$ Hz, 1H); 6.80 d ($J = 2$ Hz, 1H); 7.22–7.40 m (4H); 8.18 d ($J = 10$ Hz, 1H); 9.40 s (breit)(1H).

б) 5-метокси-2-нитрофенил-о-толиламин

Към разтвор на 1 г натрий в 2- мл метанол се прибавя 1 г 5-хлор-2-нитрофенил-о-толиламин и се

13.08.74

загрява 72 часа в противоток. Накрая се охлажда до 0° C и кристалният продукт се изсмуква на нуч-филтър.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.30 ppm s (3H); 3.72 s (3H); 6.19 d (J = 2 Hz, 1H); 6.32 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.20-7.40 m (4H); 8.20 d (J = 10 Hz, 1H); 9.62 s (breit)(1H).

с) 6-метокси-1-(2-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол

се получава чрез превръщане на 5-метокси-2-нитрофенил-о-толиламин съгласно общото предписани за работа 1 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.93 ppm s (3H); 3.78 s (3H); 6.42 d (J = 2 Hz, 1H); 6.97 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.22-7.48 m (7H); 7.57 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.78 d (J = 8 Hz, 1H).

метилов естер на 6-[[1-(2-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-метокси-1-(2-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол

се превръща съгласно общото предписание за работа 6. Суровият продукт се превръща с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43-1.58 ppm m (2H); 1.62-1.84 m (4H); 1.93 s (3H); 2.34 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.90 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.42 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.22-7.48 m (7H); 7.56 dd (J = 8, 1.5 Hz, 2H); 7.76 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 43

6-[[1-(2-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-(2-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-

ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 198-200⁰ С

Пример 44

Метилов естер на 6-[[1-(3-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 5-хлор-2-нитрофенил-*m*-толиламин

Към разтвор на 50 г 1-хлор-3,4-динитробензол в 250 мл етанол се прибавят 81 мл *m*-толуидин и се оставя да престои 72 часа. Реакционната смес се филтрува и кристализатът се промива със студен етанол и 2 N водна солна киселина. Пречиства се чрез хроматография върху силикагел.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.40 ppm s (3H); 6.72 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.04-7.13 m (3H); 7.14 d (J = 2 Hz, 1H); 7.32 t (J = 10 Hz, 1H); 8.18 d (J = 10 Hz, 1H); 9.52 s (breit)(1H).

б) 5-метокси-2-нитрофенил-*m*-толиламин

Към разтвор на 9 г натрий в 670 мл метанол се прибавят 39 г 5-хлор-2-нитрофенил-*m*-толиламин и се загрява за 72 часа в противоток. Накрая се охлажда до 0⁰ С и кристалният продукт се изсмуква на нуч-филтър.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.40 ppm s (3H); 3.73 s (3H); 6.33 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.58 d (J = 2 Hz, 1H); 7.03-7.15 m (3H); 7.31 t (J = 10 Hz, 1H); 8.19 d (J = 10 Hz, 1H); 9.72 s (breit)(1H).

с) 6-метокси-1-(3-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол

се получава чрез превръщане на 5-метокси-2-нитрофенил-*m*-толиламин съгласно общото предписание за работа 1 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.42 ppm s (3H); 3.81 s (3H); 6.69 d (J = 2 Hz, 1H); 7.03 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.10-7.18 m (2H); 7.30-7.48 m (5H); 7.62 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.89 d (J = 8 Hz, 1H).

d) 6-хидрокси-1-(3-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол

се получава чрез превръщане на 6-метокси-1-(3-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 6.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{-DMSO}$): δ = 2.34 ppm s (3H); 6.52 d (J = 2 Hz, 1H); 6.80 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.15 d (J = 8 Hz, 1H); 7.28 s (breit)(1H); 7.32-7.55 m (7H); 7.59 d (J = 8 Hz, 1H); 9.37 s (breit)(1H).

Метилов естер на 6-[[1-(3-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-1-(3-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.44-1.58 ppm m (2H); 1.64-1.85 m (4H); 2.35 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.40 s (3H); 3.68 s (3H); 3.95 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.70 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.10 d (J = 8 Hz, 1H); 7.16 s (breit)(2H); 7.25-7.43 m (4H); 7.55 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.77 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 45

Изопропилов естер на 6-[[1-(3-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-1-(3-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.22 ppm d (J = 8 Hz, 6H); 1.44-1.56 m (2H, CH_2); 1.64-1.84 m (4H, CH_2); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.41 s (3H); 3.95 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.00 sp (J = 8 Hz, 1H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.10 d (J = 8 Hz, 1H); 7.14 s (breit)(1H); 7.25-7.41 m (4H); 7.54 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 46

6-[[1-(3-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хесанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-(3-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото укадание за робата 9.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.38-1.80 ppm m (6H); 2.23 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.84-3.93 m (2H); 6.60 d (J = 2 Hz, 1H); 6.87 d (breit)(J = 8 Hz, 1H); 7.15 d (J = 8 Hz, 2H); 7.20-7.32 m (4H); 7.42-7.50 m (2H); 7.59 d (J = 8 Hz, 1H); 7.77 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 47

6-[[1-(3-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексан-1-ол

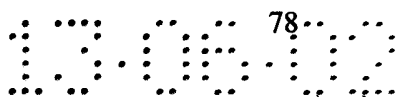
се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-(3-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за барота 11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.40-1.85 m (8H); 2.40 s (3H); 3.68 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.96 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.69 d (J = 1.5 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 7.10 d (J = 8 Hz, 1H); 7.13 s (breit)(1H); 7.25-7.42 m (5H); 7.54 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.76 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 48

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 5-хлор-2-нитрофенил-*p*-толиламин



се получава аналогично на 5-хлор-2-нитрофенил-*m*-толиламин от 1-хлор-3,4-динитробензил и *p*-толуидин. Пречиства се чрез кристализация.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.40$ ppm s (3H); 6.70 dd ($J = 10, 2$ Hz, 1H); 7.08 d ($J = 2$ Hz, 1H); 7.16 d ($J = 10$ Hz, 2H); 7.28 d ($J = 10$ Hz, 2H); 8.18 d ($J = 10$ Hz, 1H); 9.50 s (breit)(1H).

b) 5-метокси-2-нитрофенил-*p*-толиламин

се получава аналогично на 5-метокси-2-нитрофенил-*m*-толиламин от 5-хлор-2-нитрофенил-*p*-толиламин и натриев метанолат.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.39$ ppm s (3H); 3.72 s (3H); 6.31 dd ($J = 10, 2$ Hz, 1H); 6.50 d ($J = 2$ Hz, 1H); 7.19 d ($J = 10$ Hz, 2H); 7.25 d ($J = 10$ Hz, 2H); 8.19 d ($J = 10$ Hz, 1H); 9.70 s (breit)(1H).

c) 6-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол

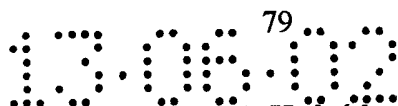
се получава чрез превръщане на 5-метокси-2-нитрофенил-*p*-толиламин съгласно общото предписание за работа 1 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.49$ ppm s (3H); 3.80 s (3H); 6.69 d ($J = 2$ Hz, 1H); 6.97 dd ($J = 8, 2$ Hz, 1H); 7.20 d (breit)($J = 8$ Hz, 2H); 7.25-7.36 m (5H); 7.53 dd ($J = 8, 1$ Hz, 2H); 7.76 d ($J = 8$ Hz, 1H).

d) 6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол

се получава чрез превръщане на 6-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 6.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{-DMSO}$): $\delta = 2.40$ ppm s (3H); 6.50 d ($J = 2$ Hz, 1H); 6.80 dd ($J = 8, 2$ Hz, 1H); 7.28 d ($J = 8$ Hz, 2H); 7.32-7.43 m (5H); 7.46-7.52 m (2H); 7.56 d ($J = 8$ Hz, 1H); 9.28 s (breit)(1H).



Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получават чрез превъзване на 6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.44-1.58 ppm m (2H); 1.62-1.86 m (4H); 2.34 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.48 s (3H); 3.68 s (3H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.69 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.19 d (J = 8 Hz, 2H); 7.28-7.38 m (5H); 7.55 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 49

Изопропилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общоо предписание за работа 8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.22 ppm d (J = 7.5 Hz, 6H); 1.44-1.56 m (2H); 1.62-1.85 m (4H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.47 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.01 sp (J = 7.5 Hz, 1H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.20 d (J = 8 Hz, 2H); 7.26-7.36 m (5H); 7.55 dd (J = 8, 1 Hz, 2H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 50

6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписани за работа 9.

П.т. 186-190⁰ C

Пример 51



6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексан-1-ол

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.38\text{--}1.80$ m (8H); 2.47 s (3H); 3.65 t ($J = 7.5$ Hz, 2H); 3.93 t ($J = 7.5$ Hz, 2H); 6.68 d ($J = 2$ Hz, 1H); 6.97 dd ($J = 8, 2$ Hz, 1H); 7.18 d ($J = 8$ Hz, 2H); 7.24–7.37 m (5H); 7.54 dd ($J = 8, 1$ Hz, 2H); 7.75 d ($J = 8$ Hz, 1H).

Пример 52

Метилов естер на 6-[[1-(3,4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 3-(3,4-диметилфенил)амино-4-нитрофенил

3г 3-флуор-4-нитрофенол и 6.9 г 3,4-диметиланилин се смесват и се разбъркват в продължение на 2 часа при температура 150° C. След охлаждане се разтваря в дихлорметан и се екстрахира шесткратно с 1N водна солна киселина. Органичната фаза се изхвърля, а обединените водни фази се екстрахират с хлороформ. Смесените екстракти и остатъкът се хроматографира на силикагел.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ -DMSO): $\delta = 2.18$ ppm s (6H); 6.13 dd ($J = 8, 2$ Hz, 1H); 6.36 d ($J = 2$ Hz, 1H); 6.90–7.00 m (2H); 7.09 d ($J = 8$ Hz, 1H); 7.93 d ($J = 8$ Hz, 1H); 9.50 s (breit)(1H); 10.19 s (breit)(1H).

б) Метилов естер на 6-[3-(3,4-диметилфенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина

се получава чрез превръщане на 3-(3,4-диметилфенил)амино-4-нитрофенил с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.38-1.52 ppm m (2H); 1.59-1.80 m (4H); 2.30 s (6H); 2.33 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.87 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.28 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.48 d (J = 2 Hz, 1H); 7.04 d (J = 8 Hz, 1H); 7.06 s (breit)(1H); 7.18 d (J = 8 Hz, 1H); 8.17 d (J = 8 Hz, 1H); 9.71 s (breit) (, 1H).

Метилов естер на 6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина
се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[3-(3,4-диметилфенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина съгласно общото предписание за работа 1 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.44-1.56 ppm m (2H); 1.62-1.84 m (4H); 2.30 s (3H); 2.33 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.34 s (3H); 3.68 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.67 d (J = 2 Hz, 1H); 6.94 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.03 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 7.09 s (breit)(1H); 7.22-7.35 m (4H); 7.57 dd (J = 8, 1.5 Hz, 2H); 7.76 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 53

6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-(3,4-диметилфенил)2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9. П.т. 158-161 $^{\circ}$ C

Пример 54

Метилов естер на 6-[[1-(3,5-диметилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 3-(3,5-диметилфенил)амино-4-нитрофениол

5.4 г 3-флуор-4-нитрофенил и 3.4 мл 3,5-диметиланилин се смесват и се разбъркват 6 часа при 120 $^{\circ}$ C. След охлаждане се абсорбира в етилацетат и вода и трикратно се екстрахира с 1N водна солна киселина.

13.08.82

Смесените водни фази се сушат над натриев сулфат, концентрира се под вакуум и остатъкът кристализира.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.30 ppm s (6H); 6.28 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.49 d (J = 2 Hz, 1H); 6.52 d (J = 2 Hz, 1H); 6.90 s (breit)(1H); 6.98 s (breit)(2H); 8.04 d (J = 8 Hz, 1H); 9.51 s (breit) (1H).

б) метилов естер на 6-[3-(3,5-диметилфенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина

се получава чрез превръщане на 3-(3,5-диметилфенил)амино-4-нитрофенил с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40-1.52 ppm m (2H); 1.60-1.80 m (4H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H) 2.32 s (6H); 3.68 s (3H); 3.88 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.30 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.52 d (J = 2 Hz, 1H); 6.88 s (breit)(1H); 6.91 s (breit)(2H); 8.17 d (J = 8 Hz, 1H); 9.69 s (breit) (1H).

Метилов естер на 6-[3-(3,5-диметилфенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина

се получават чрез превръщане на метилом естер на 6-[3-(3,5-диметилфенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина съгласно общото предписание за работа 2 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

П.т. 124-126 °C

Пример 55

6-[[1-(3,5-диметилфенил)-2-фенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получават чрез превръщане на метилов естер на 6-[3-(3,5-диметилфенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 162-164 °C

13.08.83

Пример 56

Изопропилов естер на 6-[[1-(3,5-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-[3-(3,5-диметилфенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина с изопропанол съгласно общото предписание за работа 10.

П.т. 98-101° С

Пример 57

Метилов естер на 6-[[1-(3-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 3-(3-метоксифенил)амино-4-нитрофенил

4г 3-флуор-4-нитрофенил и 9.4 г *m*-анизидин се смесват и 2.5 часа се разбъркват при 150° С. След охлаждане се разтваря в дихлорметан и трикратно се екстрахира с 1 N водна солна киселина. Органичната фаза се суши над натриев сулфат, концентрира се под вакуум и остатъкът се хроматографира на силикагел.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.83 ppm s (3H); 6.30 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.57 d (J = 2 Hz, 1H); 6.70-6.84 m (2H); 6.89 d (breit)(J = 10 Hz, 1H); 7.32 t (J = 10 Hz, 1H); 8.19 d (J = 10 Hz, 1H); 9.68 s (breit)(1H); 9.69 s (breit).

б) метилов естер на 6-[3-(3-метоксифенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина

се получава чрез превръщане на 3-(3-метоксифенил)амино-4-нитрофенил с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.42-1.58 ppm m (2H); 1.60-1.93 m (4H); 2.34 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.80 s (3H); 4.03 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.32 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.59 d (J = 2 Hz, 1H); 6.68-6.84 m (2H); 6.90 d (brett) (J = 8 Hz, 1H); 7.32 t (J = 8 Hz, 1H); 8.19 d (J = 10 Hz, 1H); 9.70 s (brett) (1H).

Метиллов естер на 6-[[1-(3-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метиллов естер на 6-[3-(3-метоксифенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина съгласно общото предписание за работа 1 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.44-1.58 ppm m (2H); 1.62-1.86 m (4H); 2.34 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.78 s (3H); 3.95 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.71 d (J = 1.5 Hz, 1H); 6.83 dd (J = 1.5, 1.5 Hz, 1H); 6.90 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 6.94 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 7.01 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 7.27-7.36 m (3H); 7.40 t (J = 8 Hz, 1H); 7.56 dd (J = 8, 2 Hz, 2H); 7.74 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 58

6-[[1-(3-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метиллов естер на 6-[[1-(3-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

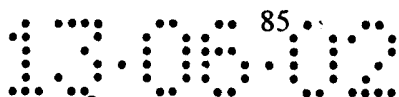
П.т. 149-152 $^{\circ}$ C

Пример 59

Метиллов естер на 6-[[1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 3-(метоксифенил)амино-4-нитрофенил

0.16 г 3-флуор-4-нитрофенил и 0.37 г *p*-анизидин се смесват и се разбъркват в продължение на 1,5 часа при



температура 150⁰ C. След охлаждане се разтваря в дихлорметан, двукратно се екстрахира с 1 N водна солна киселина и еднократно с наситен разтвор на натриев хлорид. Органичната фаза се суши над натриев сулфат, и се концентрира под вакуум.

¹H-NMR (CDCl₃/D₆-DMSO): δ = 3.57 ppm s (3H); 6.06 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.18 d (J = 2 Hz, 1H); 6.77 d (J = 10 Hz, 2H); 7.03 d (J = 10 Hz, 2H); 7.89 d (J = 10 Hz, 1H); 9.40 s (breit)(1H); 9.80 s (breit).

b) метилов естер на 6-[3-(4-метоксифенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина

се получава чрез превръщане на 3-(4-метоксифенил)амино-4-нитрофенол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото указание за работа 8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38-1.50 ppm m (2H); 1.60-1.80 m (4H); 2.33 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.67 s (3H); 3.85 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.88 s (3H); 6.29 dd (J = 10, 1.5 Hz, 1H); 6.30 d (J = 1.5 Hz, 1H); 6.98 d (J = 10 Hz, 2H); 7.20 d (J = 10 Hz, 2H); 8.18 d (J = 10 Hz, 1H); 9.63 s (breit)(1H).

Метилов естер на 6-[[1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[3-(4-метоксифенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина съгласно общата предписание за работа 1 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото указание за работа 3.

П.т. 98-102⁰ C

Пример 60

6-[[1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

13.05.86

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото указание за работа 9.

П.т. 160-165° C

Пример 61

Метилов естер на 6-[[1-(3,4-метилоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 3-(3,4-диметоксифенил)амино-4-нитрофенил

3 г 3-флуор-4-нитрофенил и 8.8 г 3,4-диметоксианилин се смесват и се разбъркват в продължение на 2 часа при температура 150° C. След охлаждане се разтваря в дихлорметан и двукратно се екстрахира с 1 N водна солна киселина. Органичната фаза се екстрахира двукратно с хлороформ и смесените хлороформени екстракти се сушат над натриев сулфат и се концентрират под вакуум.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3.75 ppm s (3H); 3.78 s (3H); 6.25 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.35 d (J = 2 Hz, 1H); 6.88 dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H); 6.98 d (J = 1.5 Hz, 1H); 7.05 d (J = 8 Hz, 1H); 8.04 d (J = 10 Hz, 1H); 9.52 s (breit)(1H); 10.72 s (breit).

б) Метилов естер на 6-[3-(3,4-диметоксифенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина

се получава чрез превръщане на 3-(3,4-диметоксифенил)амино-4-нитрофенол с метилов естер на 6-броххексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.



¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40-1.52 ppm m (2H); 1.60-1.80 m (4H); 2.32 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.85 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.88 s (3H); 3.93 s (3H); 6.29 dd (J = 10, 1.5 Hz, 1H); 6.33 d (J = 1.5 Hz, 1H); 6.80 d (J = 1.5 Hz, 1H); 6.87 dd (J = 10, 1.5 Hz, 1H); 6.92 d (J = 10 Hz, 1H); 8.18 d (J = 10 Hz, 1H); 9.68 s (broad) (1H).

Метиллов естер на 6-[[1-(3,4-диметоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метиллов естер на 6-[3-(3,4-диметоксифенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина съгласно общото предписание за работа 1 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

П.т. 116-118⁰ C

Пример 62

6-[[1-(3,4-диметоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метиллов естер на 6-[[1-(3,4-диметоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото указание за работа 9.

П.т. 158-161⁰ C

Пример 63

Метиллов естер на 6-[[1-(3,4-метилендиокси)фенил]-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси] хексанова киселина

а) 3-(3,4-метилендиоксифенил)амино-4-нитрофенол

0.86 г 3-флуор-4-нитрофенол и 2.25 г 3,4-метилендиоксианилин се смесват и се разбъркват 5 часа



при температура 120°C . Суровата смес се хроматографира на силикагел.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 6.02 \text{ ppm s (2H)}$; $6.25 \text{ dd (J = 10, 2 Hz, 1H)}$; $6.33 \text{ d (J = 2 Hz, 1H)}$; $6.72 \text{ dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H)}$; $6.87 \text{ d (J = 1.5 Hz, 1H)}$; $7.05 \text{ d (J = 10 Hz, 1H)}$; $8.18 \text{ d (J = 10 Hz, 1H)}$; $9.52 \text{ s (breit)(1H)}$.

б) етилов естер на 6-[3-(3,4-метилендиоксифенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина

се получава чрез превръщане на 3-(3,4-метилендиоксифенил)амино-4-нитрофенил с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

п.т. $108-111^{\circ}\text{C}$

Метилов естер на 6-[[1-(3,4-метилендиоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[3-(3,4-метилендиоксифенил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина съгласно общото предписание за работа 1 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.43-1.55 \text{ ppm m (2H)}$; $1.65-1.82 \text{ m (4H)}$; $2.35 \text{ t (J = 7.5 Hz, 2H)}$; 3.68 s (3H) ; $3.95 \text{ t (J = 7.5 Hz, 2H)}$; 6.10 s (2H) ; $6.65 \text{ d (J = 1.5 Hz, 1H)}$; $6.72-6.83 \text{ m (2H)}$; $6.90 \text{ d (J = 10 Hz, 1H)}$; $6.93 \text{ dd (J = 10, 1.5 Hz, 1H)}$; $7.29-7.38 \text{ m (3H)}$; $7.52-7.62 \text{ m (2H)}$; $7.72 \text{ d (J = 10 Hz, 1H)}$.

Пример 64

6-[[1-[3,4-(метилендиокси)фенил]-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

13.05.89

получава се чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-(3,4-метилendioсифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 130° С

Пример 65

Метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 3-(3,4,5-триметоксифенил)амино-4-нитрофенил

3,7 г 3-флуор-4-нитрофенол и 4.76 г 3,4,5-триметоксианилин се смесват и се разбъркват в продължение на 10 часа при температура 100° С. След охлаждане се абсорбира в етилацетат и вода и трикратно се екстрахира с етилацетат. Смесените органични фази екстрахират трикратно с 1 N водна солна киселина и еднократно с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Продуктът се дигерира с диизопропилов етер.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3.70 ppm s (3H); 3.80 s (6H); 6.28 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.53 d (J = 2 Hz, 1H); 6.70 s (2H); 8.05 d (J = 10 Hz, 1H); 9.50 s (brett)(1H); 10.71 s (brett).

б) Метилов естер на 6-[4-нитро-3-[(3,4-триметоксифенил)амино]фенил]оксихексанова киселина се получава чрез превръщане на 4-нитро-3-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]фенол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.



¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40-1.53 ppm m (2H); 1.60-1.82 m (4H); 2.32 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.67 s (3H); 3.85 s (6H); 3.88 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.90 s (3H); 6.30 dd (J = 10, 1.5 Hz, 1H); 6.50 d (J = 1.5 Hz, 1H); 6.52 s (2H); 8.18 d (J = 10 Hz, 1H); 9.68 s (breit)(1H).

Метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[4-нитро-3-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]фенил]оксихексанова киселина съгласно общото предписание за работа 1 и заключителното циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

П.т. 128-130⁰ С

Пример 66

6-[[1-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 198-201⁰ С

Пример 67

Изопропилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-[[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина с изопропанол съгласно общото предписание за работа 10.

П.т. 98-101⁹¹ C

Пример 68

Метил естер на 6-[[1-[4-(*N,N*-диметиламино)фенил]-2-фенил]окси]хексанова киселина

а) *N,N*-диметил-*N*'-(5-хлор-2-нитрофенил)бензол-1,4-диамин

се получава аналогично на 5-хлор-2-нитрофенил-*m*-толиламин от 1-хлор-3,4-динитробензол и *N,N*-диметил-*p*-фенилендиамин.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.01 ppm s (6H); 6.63 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.80 d (breit) (J = 10 Hz, 2H); 6.97 d (J = 2 Hz, 1H); 7.14 d (J = 10 Hz, 2H); 8.14 d (J = 10 Hz, 1H); 9.42 s (breit) (1H).

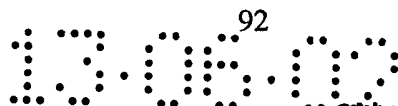
б) *N,N*-диметил-*N*'-(5-метокси-2-нитрофенил)бензол-1,4-диамин

24.9 г *N,N*-диметил-*N*'-(5-хлор-2-нитрофенил)бензол-1,4-диамин се прибавят в разтвор на 8 г натрий в 200 мл метанол и сместа се загрява в автоклав в продължение на 9 часа до температура 120⁰ C. След охлаждане кристалният продукт се изсмуква на нуч-фиртър.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.00 ppm s (6H); 3.70 s (3H); 6.25 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.34 d (J = 2 Hz, 1H); 6.78 d (J = 10 Hz, 2H); 7.14 d (J = 10 Hz, 2H); 8.16 d (J = 10 Hz, 1H); 9.67 s (breit) (1H).

с) 6-метокси-1-[4-(*N,N*-диметиламино)фенил]-2-фенил-1*H*-бензимидазол

се получава чрез превръщане на *N,N*-диметил-*N*'-(5-метокси-2-нитрофенил)бензол-1,4-диамин съгласно общото предписание за работа 1, заключително превръщане на суровият диамин с триметилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3 и следващо



загряване на суровият продукт с 6N водна солна киселина за 1 час в противоток. След алкализирание на реакционната смес с водна натриева основа се екстрахира с етилацетат, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.04 ppm s (6H); 3.80 s (3H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.78 d (J = 10 Hz, 2H); 6.95 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.17 d (J = 10 Hz, 2H); 7.25-7.33 m (3H); 7.56-7.64 m (2H); 7.74 d (J = 10 Hz, 1H).

d) 6-хидрокси-1-[4-(*N,N*-диметиламино)фенил]-2-фенил-1*H*-бензимидазол

се получава чрез превръщане на 6-метокси-1-[4-(*N,N*-диметиламино)фенил]-2-фенил-1*H*-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 6.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 2.98 ppm s (6H); 6.48 d (J = 2 Hz, 1H); 6.78 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.83 d (J = 10 Hz, 2H); 7.17 d (J = 10 Hz, 2H); 7.30-7.38 m (3H); 7.50-7.57 m (3H); 9.32 s (breit) (1H).

Метил естер на 6-[[1-[4-(*N,N*-диметиламино)фенил]-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-1-[4(*N,N*-диметиламино)фенил]-2-фенил-1*H*-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.43-1.57 ppm m (2H); 1.64-1.85 m (4H); 2.33 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.05 s (6H); 3.67 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.65 d (J = 2 Hz, 1H); 6.76 d (J = 10 Hz, 2H); 6.93 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.14 d (J = 10 Hz, 2H); 7.23-7.27 m (3H); 7.62 dd (J = 10, 1.5 Hz, 2H); 7.74 d (J = 10 Hz, 1H).

Пример 69

6-[[1-[4-(*N,N*-диметиламино)фенил]-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

13.06.93

се получана чрез превръщане на метил естер на 6-[[1-[4-(*N,N*-диметиламино)фенил]-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 210-213⁰ С

Пример 70

Метилов естер на 6-[[1-(4-бифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 5-хлор-2-нитрофенил-4-бифениламин

се получава аналогично на 5-хлор-2-нитрофенил-*m*-толиламин от 1-хлор-3,4-динитробензил и 4-бифениламин. Пречиства се чрез хроматография върху силикагел.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.76 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.26 d (J = 2 Hz, 1H); 7.35 d (J = 8 Hz, 1H); 7.32-7.52 m (4H); 7.60-7.72 m (4H); 8.19 d (J = 10 Hz, 1H); 9.60 s (breit)(1H).

б) 5-метокси-2-нитрофенил-4-бифениламин

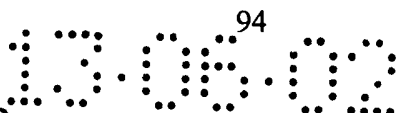
се получава аналогично на 5-метокси-2-нитрофенил-*m*-4-бифениламин и натрием метанолат.

П.т. 150-154⁰ С

б) 1-(4-бифенил)-6-метокси-2-фенил-1*H*-бензимидазол се получава чрез превръщане на 5-метокси-2-нитрофенил-4-бифениламин съгласно общото предписание за работа 1 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

П.т. 140-144⁰ С

с) 1-(4-бифенил)-6-хидрокси-2-фенил-1*H*-бензимидазол се получава чрез превръщане на 1-(4-бифенил)-6-метокси-2-фенил-1*H*-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 6.

П.т. 312⁰ C 

Метил естер на 6-[[1-(4-бифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 1-(4-бифенил)-6-хидрокси-2-фенил-1H-бензимидазол с метил естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание да работа 8.

П.т. 106-108⁰ C

Пример 71

6-[[1-(4-бифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метил естер на 6-[[1-(4-бифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

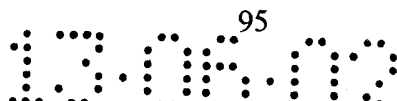
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.35-1.78 ppm m (6H); 2.20 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.96 m (2H); 6.72 d (J = 2 Hz, 1H); 6.97 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.32-7.58 m (10H); 7.69 d (J = 10 Hz, 1H); 7.80 d (J = 8 Hz, 2H); 7.89 d (J = 10 Hz, 2H).

Пример 72

Метил естер на 6-[[1-(2-нафтил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 3-(2-нафтиламино)-4-нитрофенил

3 г 3-флуор-4-нитрофенил и 8.2 г 2-нафтиламин се смесват и се разбъркват в продължение на 8 часа при температура 180⁰ C. Суровата смес се абсорбира в хлороформ и се промива с 2N солна киселина. Органичната фаза се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира върху силикагел.



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 6.02 \text{ ppm s (2H)}$; $6.25 \text{ dd (J = 10, 2 Hz, 1H)}$; $6.33 \text{ d (J = 2 Hz, 1H)}$; $6.72 \text{ dd (J = 8, 1.5 Hz, 1H)}$; $6.87 \text{ d (J = 1.5 Hz, 1H)}$; $7.05 \text{ d (J = 10 Hz, 1H)}$; $8.18 \text{ d (J = 10 Hz, 1H)}$; $9.52 \text{ s (breit) (1H)}$.

b) Метил естер на 6-[3-(2-нафтил)амино-4-нитрофенил]оксихексанова киселина

се получава чрез превръщане на 3-(2-нафтиламино)-4-нитрофенол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.35\text{-}1.49 \text{ ppm m (2H)}$; $1.60\text{-}1.80 \text{ m (4H)}$; $2.30 \text{ t (J = 7.5 Hz, 2H)}$; 3.64 s (3H) ; $3.84 \text{ t (J = 7.5 Hz, 2H)}$; $6.35 \text{ dd (J = 10, 2 Hz, 1H)}$; $6.62 \text{ d (J = 2 Hz, 1H)}$; $7.43 \text{ dd (J = 10, 2 Hz, 1H)}$; $7.48\text{-}7.57 \text{ m (2H)}$; $7.75 \text{ d (J = 2 Hz, 1H)}$; $7.78\text{-}7.90 \text{ m (2H)}$; $7.91 \text{ d (J = 10 Hz, 1H)}$; $8.21 \text{ d (J = 10 Hz, 1H)}$; $9.92 \text{ s (breit) (1H)}$.

Метилов естер на 6-[[1-(2-нафтил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[3-(2-нафтиламин)-4-нитрофенил]оксихексанова киселина съгласно общото указание за работа 1 и заключително циклизиране с триетилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

П.т. $111\text{-}114^\circ \text{C}$

Пример 73

6-[[1-(2-нафтил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-(2-нафтил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. $170\text{-}175^\circ \text{C}$

13.08.96

Пример 74

Метиллов естер на 6-[[1-(2-флуоренил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

2.17 г 3-флуор-4-нитрофенил и 5 г 2-аминофлуорен се смесват и разбъркват в продължение на 9 часа при температура 140° С. Суровата смес се абсорбира в етилацетат и вода и се промива с 1N водна солна киселина. Водната фаза се екстрахира с етилацетат и смесените органични фазисе промиват трикратно с 2N водна солна киселина и еднократно с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат е се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира върху силикагел.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3.96 ppm s (2H); 6.30 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.52 d (J = 2 Hz, 1H); 7.28-7.45 m (3H); 7.57 s (breit)(1H); 7.60 d (J = 8 Hz, 1H); 7.92 d (J = 8 Hz, 1H); 7.98 d (J = 8 Hz, 1H); 8.10 d (J = 10 Hz, 1H); 9.70 s (1H); 10.80 s (breit)(1H).

b) Метиллов естер на 6-[3-(2-флуорениламино)-4-нитрофенил]оксихексанова киселина

се получава чрез превръщане на 3-(2-флуорениламино)-4-нитрофенил с метиллов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото указание за работа 8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38-1.50 ppm m (2H); 1.58-1.80 m (4H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.65 s (3H); 3.84 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.95 s (2H); 6.31 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.53 d (J = 2 Hz, 1H); 7.33 t (J = 8 Hz, 2H); 7.42 t (J = 8 Hz, 1H); 7.47 s (1H); 7.58 d (J = 8 Hz, 1H); 7.80 d (J = 8 Hz, 1H); 7.83 d (J = 8 Hz, 1H); 8.21 d (J = 10 Hz, 1H); 9.87 s (breit)(1H).

Метиллов естер на 6-[[1-(2-флуоренил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метиллов естер на 6-[3-(2-флуоренил)амино)-4-нитрофенил]оксихексанова киселина съгласно общото предписание за работа 1 и



заклучително циклизиране ⁹⁷С триетилортобензоат
съгласно общото предписание за работа 3.

П.т. 125-128⁰ С

Пример 75

Метилов естер на 6-[[1-фенил-2-[3-(трифлуорметил)фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) етил-(3-

трифлуорметил)бензимидаатхидрохлорид

9.7 мл 3-(трифлуорметил)бензонитрил се разтварят в 12 мл етанол и разтворът се насища с хлороводород – гас при охлаждане в ледена баня. След 72 часа утаеният продукт се изсмуква на нуч-филтър. Продуктът се промива с диетилетер.

П.т. 131-133⁰ С (разгр.)

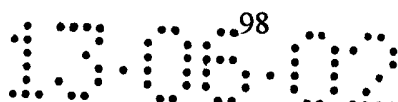
б) 5-метокси-2-нитрофенилдифениламин

Разтвор на 2 г 3-флуор-4-нитроанизол в 16 мл анилин се разбърква в продължение на 24 часа при температура 140⁰ С. След охлаждане се абсорбира в етилацетат и се екстрахира с 2 N водна силна киселина. Органичната фаза се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира на силикали.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.72 ppm s (3H); 6.36 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.57 d (J = 2 Hz, 1H); 7.22-7.33 m (3H); 7.44 dd (J = 8, 8 Hz, 2H); 8.18 d (J = 10 Hz, 1H); 9.78 s (broad)(1H).

с) 4-метокси-N²-фенил-о-фенилендиамин

се получава чрез превръщане на 5-метокси-2-нитрофенилдифениламин съгласно общото предписание за работа 1.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.42 \text{ ppm s (breit)(2H)}$; 3.72 s (3H) ; $5.33 \text{ s (breit)(1H)}$; $6.56 \text{ dd (J = 10, 2 Hz, 1H)}$; $6.76 \text{ d (J = 10 Hz, 1H)}$; $6.79 \text{ d (J = 2 Hz, 1H)}$; $6.82\text{--}6.90 \text{ m (3H)}$; $7.25 \text{ dd (J = 8, 8 Hz, 2H)}$.

d) 6-метокси-1-фенил-2-[3-

(трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол

се получава чрез превръщане на 4-метокси- N^2 -фенил-о-фенилендиамин с етил-(3-трифлуорметил)бензимидахидрохлорид съгласно общото предписание за работа 4.

п.т. $138\text{--}140^\circ \text{C}$

е) 6-хидрокси-1-фенил-2-[3-

(трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол

се получават чрез превръщане на 6-метокси-1-фенил-2-[3-(трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 7.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 6.60 \text{ ppm d (J = 2 Hz, 1H)}$; $6.99 \text{ dd (J = 10, 2 Hz, 1H)}$; $7.50\text{--}7.89 \text{ m (10H)}$.

Метилов естер на 6-[[1-фенил-2-[3-(трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-1-фенил-2-[3-(трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. $68\text{--}70^\circ \text{C}$

Пример 76

Изопропилов естер на 6-[[1-фенил-2-[3-(трифлуорметил)фенил]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

13.06.99

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-1-фенил-2-[3-(трифлуорметил)фенил]-1*H*-бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т.96-98⁰ C

Пример 77

6-[[1-фенил-2-[3-(трифлуорметил)фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-фенил-2-[3-(трифлуорметил)фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.38-1.80 ppm m (6H); 2.27 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.98 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.70 d (J = 2 Hz, 1H); 7.02 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.48-7.88 m (9H); 7.77 d (J = 10 Hz, 1H); 11.94 s (breit)(1H).

Пример 78

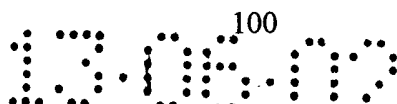
6-[[1-фенил-2-[3-(трифлуорметил)фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексан-1-ол

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-фенил-2-[3-(трифлуорметил)фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 11.

= 7.5 Hz, 2H); 6.69 d (J = 2 Hz, 1H); 6.99 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.25-7.35 m (2H); 7.40 dd (J = 8.8 Hz, 1H); 7.50-7.61 m (4H); 7.68 d (breit)(J = 8 Hz, 1H); 7.78 d (J = 10 Hz, 1H); 7.8: s (breit)(1H).

Пример 79

Метилов естер на 6-[[2-(3-хлорфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина



a) 2-(3-хлорфенил)-6-метокси-1-фенил-1H-

бензимидазол се получава чрез превръщане на 4-метокси-N²-фенил-о-фенилендиамин с етил-3-хлорбензимидаатхидрохлорид (получен по: DeWolfe und Augustine; J. Org. Chem.; 30; 699) съгласно общото предписание за работа 4.

П.т. 149-151⁰ C

b) 2-(3-хлорфенил)-6-хидрокси-1-фенил-1H-бензимидазол

се получава чрез превръщане на 2-(3-хлорфенил)-6-метокси-1-фенил-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 7.

П.т. 199-202⁰ C

Метилов естер на 6-[[2-(3-хлорфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 2-(3-хлорфенил)-6-хидрокси-1-фенил-1H-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

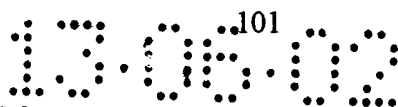
П.т. 69-72⁰ C

Пример 80

Изопропилов естер на 6-[[2-(3-хлорфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 2-(3-хлорфенил)-6-хидрокси-1-фенил-1H-бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 98-100⁰ C



Пример 81

6-[[2-(3-хлорфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-(3-хлорфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 137-140⁰ C

Пример 82

6-[[2-(3-хлорфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексан-1-ол

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-(3-хлорфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 11.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40-1.70 ppm m (6H); 1.75-1.86 m (2H); 3.67 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.69 d (J = 2 Hz, 1H); 6.99 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.20 dd (J = 8.8 Hz, 1H); 7.26-7.38 m (4H); 7.47-7.58 m (3H); 7.60 dd (J = 2, 2 Hz, 1H); 7.76 d (J = 10 Hz, 1H).

Пример 83

Метилов естер на 6-[[2-(хлорфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) етил-4-хлорбензимидадхидрохлорид

10 г 4-хлорбензонитрил се суспендират в 12 мл етанол и се разтварят чрез добавяне на диетилетер. При охлаждане в ледена баня се насища с хлороводороден газ. След 72 часа се утаеният продукт се изсмуква на нуч-филтър. Продуктът се промива с диетилов етер.

П.т. 173-174⁰ C (разгр.)

а) 2-(4-хлорфенил)-6-метокси-1-фенил-1H-

бензимидазол се получават чрез правръщане на 4-метокси-N²-фенил-о-фенилендиамин с етил-4-бензимидаданхидрохлорид съгласно общото указание за работа 4.

П.т. 162-164⁰ С

б) 2-(4-хлорфенил)-6-хидрокси-1-фенил-1H-

бензимидазол

се получава чрез превръщане на 2-(4-хлорфенил)-6-метокси-1-фенил-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 7.

П.т. 246-250⁰ С

Метилев естер на 6-[[2-(4-хлорфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 2-(4-хлорфенил)-6-хидрокси-1-фенил-1H-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 86-87⁰ С

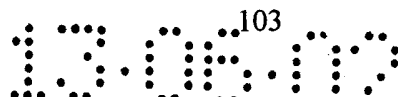
Пример 84

Изопропилов естер на 6-[[2-(4-хлорфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 2-(4-хлорфенил)-6-хидрокси-1-фенил-1H-бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 124-126⁰ С

Пример 85



6-[[2-(4-хлорфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-(4-хлорфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

¹H-NMR (D₂O-DMSO): δ = 1.35-1.48 ppm m (2H); 1.50-1.62 m (2H); 1.64-1.77 m (2H); 2.23 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.91 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.64 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.38-7.50 m (6H); 7.52-7.65 m (3H); 7.70 d (J = 10 Hz, 1H).

Пример 86

6-[[2-(4-хлорфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексан-1-ол

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-(4-хлорфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 11.

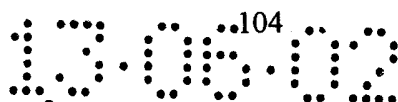
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38-1.68 ppm m (6H); 1.74-1.85 m (2H); 3.67 t (breit)(J = 7.5 Hz, 2H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.98 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.22-7.35 m (5H); 7.47 d (J = 8 Hz, 2H); 7.49-7.59 m (2H); 7.73 d (J = 10 Hz, 1H).

Пример 87

Метилов естер на 6-[[2-(3-метилфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол]окси]хексанова киселина

а) 6-метокси-2-(3-метилфенил)-фенил-1*H*-бензимидазол

се получава чрез превръщане на 4-метокси-N²-фенил-о-фенилендиамин с етил-3-метилбензимидазатхидрохлорид (получен по: DeWolfe und Augustune; J. Org. Chem. ; 30; 699) съгласно общото предписание за работа 4.



П.т. 156-158⁰ C

в) 6-хидрокси-2-(3-метилфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол

се получава чрез превръщане на 6-метокси-2-(3-метилфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 7.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.23 ppm s (3H); 6.52 d (J = 2 Hz, 1H); 6.80 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.18 s (breit)(3H); 7.35-7.52 m (3H); 7.50-7.63 m (4H); 9.28 s (breit)(1H).

(breit) = (широк)

Метилов естер на 6-[[2-(3-метилфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-2-(3-метилфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

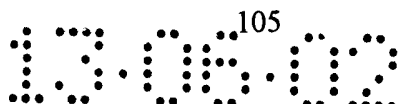
П.т. 82-84⁰ C

Пример 88

Изопропилов естер на 6-[[2-(3-метоксифенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-2-(3-метилфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание на работа 8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.22 ppm d (J = 7.5 Hz, 6H); 1.38-1.56 m (2H); 1.62-1.85 m (4H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.30 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.00 sp (J = 7.5 Hz, 1H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.95 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.13 s (breit)(3H); 7.31 dd (J = 8, 2 Hz, 2H); 7.42-7.57 m (4H); 7.76 d (J = 10 Hz, 1H).

Пример 89



6-[[2-(3-метоксифенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-

6-ил]окси]хексанова

киселина

се получават чрез превръщане на метилов естер на метилов естер на 6-[[2-(3-метилфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.35-1.49 ppm m (2H); 1.50-1.63 m (2H); 1.64-1.78 m (2H); 2.22 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.24 s (3H); 3.92 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.62 d (J = 2 Hz, 1H); 6.95 dd (J = 10,

2 Hz, 1H); 7.18 s (breit)(3H); 7.37-7.42 m (3H); 7.51-7.65 m (3H); 7.67 d (J = 10 Hz, 1H); 11.90 s (breit)(1H).

Пример 90

6-[[2-(3-метилфенил)1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексан-1-ол

се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 92-94⁰ C

Пример 91

Метилов естер на 6-[[2-(4-метилфенил)1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а)6-метокси-2-(4-метилфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол

се получава чрез превръщане на 4-метокси-N²-фенил-о-фенилендиамин с етил-4-метилбензимидаатхидрохлорид (получен по: DeWolfe und Augustine; J. Org. Chem.; 30; 699) съгласно общото предписание за работа 4.

П.т. 150 -152⁰ C

б)6-хидрокси-2-(4-метилфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол

13.05.106

се получава чрез превръщане на 6-метокси-2-(4-метилфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 7.

П.т. 257-264⁰ С

Метилов естер на 6-[[2-(4-метилфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-2-(4-метилфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 99-102⁰ С

Пример 92

Изопропилов естер на 6-[[2-(4-метилфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-2-(4-метилфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

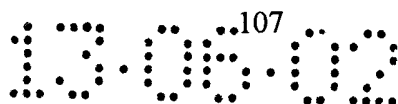
П.т. 107-109⁰ С

Пример 93

6-[[2-(4-метилфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-(4-метилфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

¹H-NMR (D₂O-DMSO): δ = 1.33-1.49 ppm m (2H); 1.50-1.62 m (2H); 1.64-1.77 m (2H); 2.22 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.30 s (3H); 3.90 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.62 d (J = 2 Hz, 1H); 6.94 dd (J = 10,



2 Hz, 1H); 7.15 d ($J = 8$ Hz, 2H); 7.36 d ($J = 8$ Hz, 2H); 7.40 dd ($J = 8, 1.5$ Hz, 2H); 7.52-7.62 m (3H); 7.68 d ($J = 10$ Hz, 1H).

Пример 94

6-[[2-(4-метилфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексан-1-ол

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-(4-метилфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 11.

П.т. 150-152⁰ C

Пример 95

Метилов естер на 6-[[1-фенил-2-(4-пиридинил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 6-метокси-1-фенил-2-(4-пиридинил)-1*H*-бензимидазол

0.4 г 4-метокси- N^2 - фенил-о-фенилидендиамин се разтварят в 8 мл *N,N*-диметилформаид и разтворът се смесва с 0.7 г етил-2-етокси-1,2-дихидрохинолин-1-карбоксилат и 0.34 г изоникотинова киселина. Разбърква се в продължение на 16 часа при температура 100⁰ C, след охлаждане се смесва с вода, трикратно се екстрахира с етилацетат, смесените органични фази се промиват наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. След хроматографско пречистване върху силикагел амидът се абсорбира в 5 мл 6 N воден разтвор на солна киселина и се загрява в продължение на 3 часа в противоток. След охлаждане се разбърква в наситен разтвор на натриев бикарбонат, екстрахира се трикратно с етилацетат,

13.06.108

смесените екстракти с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.80 \text{ ppm s (3H)}$; $6.66 \text{ ppm d (J = 2 \text{ Hz, 1H})}$; $7.02 \text{ dd (J = 10, 2 \text{ Hz, 1H})}$; $7.32\text{--}7.38 \text{ m (2H)}$; $7.42 \text{ dd (J = 8, 1.5 \text{ Hz, 2H})}$; $7.54\text{--}7.62 \text{ m (3H)}$; $7.79 \text{ d (J = 10 \text{ Hz, 1H})}$; $8.53 \text{ d (breit)(J = 6 \text{ Hz, 2H})}$.

b) 6-хидрокси-1-фенил-2-(4-пиридинил)-1H-бензимидазол

се получава чрез превръщане на 6-метокси-1-фенил-2-(4-пиридинил)-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 7.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 6.52 \text{ ppm d (J = 2 \text{ Hz, 1H})}$; $6.82 \text{ dd (J = 10, 2 \text{ Hz, 1H})}$; $7.28\text{--}7.33 \text{ m (2H)}$; $7.39 \text{ dd (J = 8, 1.5 \text{ Hz, 2H})}$; $7.49\text{--}7.57 \text{ m (4H)}$; $8.40 \text{ d (breit)(J = 6 \text{ Hz, 2H})}$.

Метилов естер на 6-[[1-фенил-2-(4-пиридинил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получават чрез превръщане на 6-хидрокси-1-фенил-2-(4-пиридинил)-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. $100\text{--}103^\circ \text{C}$

Пример 96

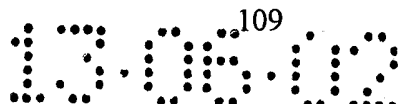
6-[[1-фенил-2-(4-пиридинил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1-фенил-2-(4-пиридин)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. $160\text{--}162^\circ \text{C}$

Пример 97

Метилов естер на 6-[(1,2-дифенил-5-нитро-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина



а) 1,2-дифенил-6-хидрокси-5-нитро-1H-

бензимидазол

б) 1,2-дифенил-6-хидрокси-7-нитро-1H-

бензимидазол

с) 1,2-дифенил-6-хидрокси-5,7-динитро-1H-

бензимидазол

5 г 1,2-дифенил-6-хидрокси-1H-бензимидазол се разтварят в 45 мл оцетна киселина и при температура 10-15° С се смесна на капки с разтвор на 1.67 г калиев нитрит в 15 мл вода. Разбърква се в ледена баня в продължение на 2 часа при температура 20° С, реакционната смес се концентрира под вакуум и се пречиства чрез хроматографиране върху силикагел.

а) ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.83 ppm s (1H); 7.25-7.44 m (5H); 7.52-7.60 m (5H); 8.66 s (1H); 10.78 s (1H).

б) ¹H-NMR (D₂O-DMSO): δ = 7.05 ppm d (J = 10Hz, 1H); 7.30-7.53 m (10H); 7.82 d (J = 10Hz, 1H); 10.83 s (1H).

с) ¹H-NMR (D₂O-DMSO): δ = 7.32-7.58 ppm m (10H); 8.67 s (1H).

Метил естер на 6-[(1,2-дифенил-5-нитро-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

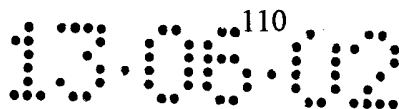
се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-5-нитро-1H-бензимидазол- с метил естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 123° С

Пример 98

Изопропилов естер на 6-[(1,2-дифенил-5-нитро-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-5-нитро-1H-бензимидазол с изопропилов естер



на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 115-117⁰ С

Пример 99

Метиллов естер на 6-[(1,2-дифенил-7-нитро-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-7-нитро-1H-бензимидазол с метиллов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 110-112⁰ С

Пример 100

Изопропилов естер на 6-[(1,2-дифенил-7-нитро-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-5-нитро-1H-бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

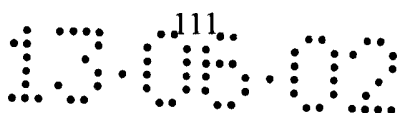
П.т. 88⁰ С

Пример 101

Метиллов естер на 6-[(7-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

340 м метиллов естер на 6-[(1,2-дифенил-7-нитро-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се хидрират с Реней-никел в метанол при температура 50⁰ С в автоклав и нормално налягане. След завършване на абсорбирането на водород катализаторът се отделя чрез филтруване и се провежда конценцентриране под вакуум.

п.т. 113-115⁰ С



Пример 102

Изопропилов естер на 6[(7-амино-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексановакиселина

се получава аналогично на описания начин работа в пример 101 чрез превръщане на изопропилов естер на 6-[(1,2-дифенил-7-нитро-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.22 ppm d (J = 7.5 Hz, 6H); 1.43-1.88 m (6H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 4.04 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.00 sp (J = 7.5 Hz, 1H); 6.97 d (J = 7.5 Hz, 1H); 7.20-7.33 m (4H); 7.42-7.53m (7H).

Пример 103

Метиллов естер на 6-[(5,7-динитро-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 5,7-динитро-1,2-дифенил-6-хидрокси-1*H*-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 88-91⁰ C

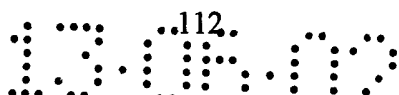
Пример 104

Изопропилов естер на 6-[(5,7-динитро-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 5,7-динитро-1,2-дифенил-6-хидрокси-1*H*-бензимидазол с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 92-93⁰ C

Пример 105



Метилов естер на 6-[[5-(ацетиламино)-1,2-дифенил-1Н-бензимидазол-6-ил]окси] хексанова киселина

а) 5-флуор-2,4-динитрофенил

0.41 г 1,3-дифлуор-4,6-динитробензол се разтварят в 8 мл 0.5 N водна натриева основа и се загрява в продължение на 2 часа в противоток. След охлаждане се разрежда с вода и трикратно се екстрахира с диетилов етер. Водната фаза се подкиселява чрез добавяне на 1N солна киселина и се екстрахира с диетилов етер. Органичната фаза се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.10 ppm d (J = 12 Hz, 1H); 9.03 d (J = 8 Hz, 1H); 11.10 s (1H).

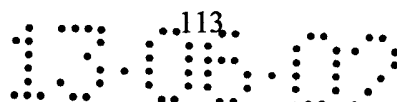
б) 2,4-динитро-5-хидроксидифениламин

Към суспензия на 50 мг 5-флуор-2,4-динитрофенил в 0,5 мл етанол се прибавят 100 µl анилин, разбърква се 30 минути и се оставя да престои в продължение на 15 часа. Изсмуква се на нуч-филтър, твърдият продукт се промива с 1 N водна солна киселина и се суши под вакуум.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.58 ppm s (1H); 7.31 d (J = 10 Hz, 2H); 7.39 dd (J = 10, 10 Hz, 1H); 7.51 dd (J = 10, 10 Hz, 2H); 9.20 s (1H); 9.90 s (broad)(1H); 10.97 s (broad)(1H).

с) Оцетна киселина-(2,4-динитро-5-фениламино)фенилов естер

Към 275 мг 2,4-динитро-5-хидроксидифениламин в 1 мл пиридин се прибавят 0,11 мл анхидрид на оцетна киселина и се разбърква 30 минути в ледена баня след което се бърка още 1 час при температура 20° C. След разреждане с етилацетат се промива трикратно с ледена 1N водна солна киселина, еднократно с наситен разтвор



на калиев бикарбонат и еднократно с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.34$ ppm s (3H); 6.80 s (1H); 7.32 d ($J = 10$ Hz, 2H); 7.40 dd ($J = 10$, 10 Hz, 1H); 7.52 dd ($J = 10, 10$ Hz, 2H); 9.21 s (1H); 9.95 s (broad) (1H).

d) Оцетна киселина-(1,2-дифенил-6-хидрокси-1H-бензимидазол-5-ил)амид

се получава чрез превръщане на оцетна киселина-(2,4-динитро-5-фениламино)фенилестер съгласно общото предписание за работа 1 и следващо превръщане с триметортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.26$ ppm s (3H); 6.88 s (1H); 7.22-7.36 m (5H); 7.42-7.53 m (5H); 7.61 s (1H); 8.43 s (broad) (1H).

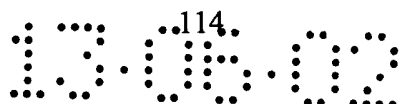
Метиллов естер на 6-[[5-(ацетиламино)-1,2-дифенил-1H-бензимидазол—6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на оцетна киселина-(1,2-дифенил-6-хидрокси-1H-бензимидазол-5-ил)амид с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 128-130 $^{\circ}$ C

Пример 106

Изопропилов естер на 6-[(5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се получава чрез превръщане на изопропилов естер на 6-[(1,2-дифенил-5-нитро-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 1.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.23 ppm d (J = 7.5 Hz, 6H); 1.47-1.90 m (6H); 2.32 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.95 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.02 sp (J = 7.5 Hz, 1H); 6.60 s (1H); 7.20 s (1H); 7.22-7.33 m (5H); 7.43-7.58m (5H).

Пример 107

Изопропилов естер на 6-[[5-[[[4-бромфенил)сулфони]амино]-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Изопропилов естер на 6-[(5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-бромбензолсулфонова киселина.

П.т. 173-175⁰ C

Пример 108

Метил естер на 6-[(5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се получава чрез превръщане на метил естер на 6-[(1,2-дифенил-5-нитро-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.48-1.88 ppm (6H); 2.36 t (J = 7.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2=\text{CO}$); 3.67 s (3H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.60 s (1H); 7.21 s (1H); 7.22-7.35 m (5H); 7.43-7.59m (5H).

Пример 109

Метил естер на 6-[[5-[[[4-хлорфенил)сулфони]амино]-1,2-дифенил-1H-бензимидазол—6-ил]окси]хексанова киселина

Метил естер на 6-[(5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-хлорбензолсулфонова киселина

П.т. 157-159⁰ C

13.08.02¹¹⁵

Пример 110

Изопропилов естер 6-[[5-[[[4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Изопропилов естер на 6-[(5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото указание за работа 13 с хлорид на 4-хлорбензолсулфонова киселина.

п.т. 158-159⁰ С

Пример 111

6-[[5-[[[4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[5-[[[4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 201-203⁰ С

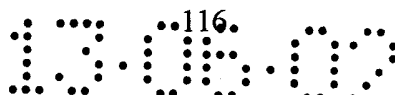
Пример 112

Изопропилов естер на 6-[[1,2-дифенил-5-[[[3-метилфенил)сулфонил]амино]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Изопропилов естер на 6-[(5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 3-метилбензолсулфонова киселина .

П.т. 149-151⁰ С

Пример 113



Изопропилов естер на 6-[[1,2-дифенил-5-[[4-метилфенил)сулфонил]амино]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Изопропилов естер на 6-[(5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-метилбензолсулфонова киселина.

П.т. 139-141⁰ С

Пример 114

Изопропилов естер на 6-[[1,2-дифенил-5-[[4-метоксифенил)сулфонил]амино]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Изопропилов естер на 6-[(5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се преръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-метоксибензилсулхонова киселина.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.25 ppm d (J = 7.5 Hz, 6H); 1.35-1.45 m (2H); 1.59-1.73 m (4H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.72 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.80 s (3H); 5.02 sp (J = 7.5 Hz, 1H); 6.50 s (1H); 6.85 d (J = 10 Hz, 2H); 6.99 s (1H); 7.25-7.35 m (5H); 7.45-7.52 m (5H); 7.74 d (J = 10 Hz, 2H); 7.99 s (1H).

Пример 115

Изопропилов естер на 6-[[1,2-дифенил-5-[[[4-трифлуорметил)фенил]сулфонил]амино]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Изопропилов естер на 6-[(5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-(трифлуорметил)бензолсулфонова киселина

П.т. 170-171⁰ С

13.08.02¹¹⁷

Пример 116

Изопропилов естер на 6-[[5-[[[4-(ацетиламино)фенил]сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Изопропилов естер на 6-[(5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-(ацетиламино)бензолсулфонова киселина.

П.т. 100-102⁰ С

Пример 117

Изопропилов естер на 6-[[5-[[бис(3-хлорфенил)сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Изопропилов естер на 6-[(5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръща сагласно общото прдеписание за работа 13 с хлорид на 3-хлорбензилсулфонова киселина.

П.т. 163-167⁰ С

Пример 118

Изопропилов естер на 6-[[1,2-дифенил-5-[(пропилсулфонил)амино]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Шзопропилов естер на 6-[(5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се пресвръща съгласно общото прдписание за работъ 13 с хлорид на пропансулфонова киселин.

п.т. 126-128⁰ С

Пример 119



[(бензилсулфонил)амино]-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хесанова киселина

Изопропилов естер на 6-[(5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на бензолметансулфонова киселина.

П.т. 137-138⁰ С

Пример 120

Метилов естер на 4-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]бензоена киселина

се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-1H-бензимидазол с метилов естер на 4-(бромметил)-бензоена киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 180-184⁰ С

Пример 121

4-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]метилбензоена киселина

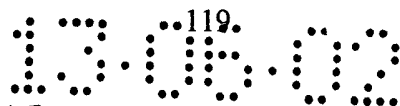
се получава чрез превръщане на метилов естер на 4-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]метилбензоена киселина съгласно общото предписание за работа 9.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 5.12 ppm s (2H); 6.76 d (J = 2 Hz, 1H); 7.04 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.30-7.63 m (12H); 7.70 d (J = 10 Hz, 1H); 7.89 d (J = 8 Hz, 2H).

Пример 122

Метилов естер на 4-[[1-(3-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]бензоена кесилина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-1-(3-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол с метилов естер



на 4-(бромметил)бензоена киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 138-142⁰ С

Пример 123

Метилов естер на 4-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]метилбензоена киселина

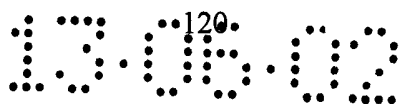
се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол с метилов естер на 4-(бромметил)бензоена киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 145-148⁰ С

Пример 124

Трет.-бутилов естер на 2-[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етокси]оцетна киселина

0.2 г [(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етан-1-ол се суспензират в 1.7 мл толуол и 0.7 мл тетраhydroфуран. Добавя се 0.1 мл *трет*-бутилов естер на бромоцетна киселина и 13 мг тетрабутиламониев хидрогенсулфан и 1.45 мл 32 % -на натриева основа и се разбърква в продължение на 48 часа. Добавят се нови 0.1 мл *трет*-бутилов естер на бромоцетната киселина и 13 мг тетрабутиламониев хидрогенсулфат и сместа се оставя в продължение на 48 часа в ултразвукова баня. Накрая се разрежда с вода и трикратно се екстрахира с толуол. Смесените органични фази се промиват с вода и наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфан и се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира върху силикагел.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.43 ppm s (9H); 3.91 t (J = 6 Hz, 2H); 4.10 s (2H); 4.17 t (J = 6 Hz, 2H); 6.75 d (J = 2 Hz, 1H); 7.00 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.24-7.36 m (5H); 7.45-7.56 m (5H); 7.76 d (J = 10 Hz, 1H).

Пример 125

2-[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етокси]оцетна киселина

50 мг *трет*-бутилестер на 2-[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етоки] оцетна киселина се разтварят в 0.5 мл трифлуороцетна киселина и се разбърква в 0.5 мл трифлуороцетна киселина в продължение на 48 часа. Накрая се разрежда с вода и трикратно се екстрахира с етилацетат. Смесените органични фази се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира върху силикагел.

П.т. 134-136 $^{\circ}\text{C}$

Пример 126

Метилов естер на 2-[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етокси]оцетна киселина

35 мг 2-[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етокси] оцетна киселина се разтварят в 0.4 мл *N,N*-диметилформаид и се смесват с 29 мг цезиев карбонат и 50 μl метилйодид. Разбърква се в продължение на 20 часа след това се концентрира под вакуум и се хроматографира на силикагел.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.73 ppm s (3H); 3.93 t (J = 6 Hz, 2H); 4.18 t (J = 6 Hz, 2H); 4.25 s (2H); 6.73 d (J = 2 Hz, 1H); 7.00 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.25-7.42 m (5H); 7.46-7.58 m (5H); 7.77 d (J = 10 Hz, 1H).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43 ppm s (9H); 3.91 t (J = 6 Hz, 2H); 4.10 s (2H); 4.17 t (J = 6 Hz, 2H); 6.75 d (J = 2 Hz, 1H); 7.00 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.24-7.36 m (5H); 7.45-7.56 m (5H); 7.76 d (J = 10 Hz, 1H).

Пример 125

2-[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етокси]оцетна киселина

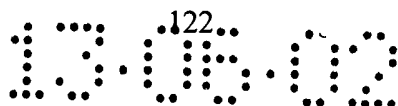
50 мг *трет*-бутилестер на 2-[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етоки] оцетна киселина се разтварят в 0.5 мл трифлуороцетна киселина и се разбърква в 0.5 мл трифлуороцетна киселина в продължение на 48 часа. Накрая се разрежда с вода и трикратно се екстрахира с етилацетат. Смесените органични фази се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира върху силикагел.

П.т. 134-136⁰C

Пример 126

Метилов естер на 2-[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етокси]оцетна киселина

35 мг 2-[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етокси] оцетна киселина се разтварят в 0.4 мл *N,N*-диметилформаид и се смесват с 29 мг цезиев карбонат и 50 μ l метилйодид. Разбърква се в продължение на 20 часа след това се концентрира под вакуум и се хроматографира на силикагел.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.73 ppm s (3H); 3.93 t (J = 6 Hz, 2H); 4.18 t (J = 6 Hz, 2H); 4.25 s (2H); 6.73 d (J = 2 Hz, 1H); 7.00 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.25-7.42 m (5H); 7.46-7.58 m (5H); 7.77 d (J = 10 Hz, 1H).

Пример 127

Трет-бутилов естер на 3-[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етокси]пропанова киселина

0.2 г [(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етан-1-ол се суспензират в 1.7 мл толуол и 0.7 мл тетраhydroфуран. Добавят се и 60 μl трет-бутилов естер на акрилова киселина, 13 мг тетрабутиламониев хидрогенсулфат и 1.45 мл 32 %- на натриева основа и се разбърква в продължение на 48 часа. Добавят се още 60 μl трет-бутилестер на акрилова киселина и 13 мг тетрабутиламониев хидрогенсулфат и се оставя за 48 часа в ултразвукова баня. Накрая се разрежда с вода и трикратно се екстрахира с толуол. Смесените органични фази се промиват с вода и наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира на силикагел.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.45 ppm s (9H); 2.52 t (J = 8 Hz, 2H); 3.73-3.84 m (4H); 4.10 t (J = 6 Hz, 2H); 6.72 d (J = 2 Hz, 1H); 6.99 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.22-7.38 m (5H); 7.45-7.57 m (5H); 7.75 d (J = 10 Hz, 1H).

Пример 128

3-[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етокси]пропанова киселина

50 мг трет-бутилестер на 3[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазил-6-ил)окси]етокси]пропанова киселина се разтварят в 0.5 мл трифлуороцетна киселина и се разбърква в продължение на 15 часа. Накрая се разрежда

с вода и трикратно се екстрахира с етилацетат. Смесените органични фази се сушат над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира на силикагел.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.26 ppm t (J = 8 Hz, 2H); 3.60-3.70 m (4H); 3.98-4.06 m (2H); 6.65 d (J = 2 Hz, 1H); 6.94 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.30-7.62 m (10H); 7.68 d (J = 10 Hz, 1H).

Пример 129

Метилов естер на 3-[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етокси]пропанова киселина

35 мг 3-[2-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]етокси]пропанова киселина се разтварят в 0.4 мл N,N-диметилформамид, смесва се с 28 мг цезиев карбонат и 50 μ l метилйодид и се разбърква в продължение на 30 часа. Накрая се разрежда с вода и трикратно се екстрахира с етилацетат. Смесените органични фази се промиват с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира на силикагел.

П.т. 91-93° C

Пример 130

Трет-бутилов естер на 3-[3-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]пропокси] пропанова киселина

0.2 г 3-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]пропан-1-ол се суспензират в 1.7 мл толуол и 0.7 мл тетраhydroфуран. Добавят се 60 μ l трет-бутилов естер на акрилова киселина, 13 мг тетрабутиламониев хидрогенсулфат и 1.47 мл 32- % на натриева основа и се

130500¹²⁴

разбърква в продължение на 48 часа. Добавят се 60 μ l *трет-* бутилестер на акрилова киселина и 13 мг тетрабутиламониев хидрогенсулфат и сместа се оставя да престои в ултразвукова баня в продължение на 48 часа. Накрая се разрежда с вода и трикратно се екстрахира с толуол. Смесените органични фази се промиват с вода и наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира на силикагел.

П.т.95 – 98 °C

Пример 131

(Метилов естер на (E/Z)-5-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)пент-4-ен киселина

а) 1,2-дифенил-6-метил-1*H*-бензимидазол

5.1 г 5-метил-2-нитродифениламин в 55 мл етанол се хидрират съгласно общото предписание за работа 1. Суровият продукт се смесва с триметилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

п.т. 134-136 °C

б) 1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-илкарбалдехид

1 г 1,2-дифенил-6-метил-1*H*-бензимидазол се суспензират в 31 мл 40 %– на сярна киселина и се смесват с 13.5 г церамониев нитрат. Разбърква се 2.5 часа при температура 80 °C, охлажда се до 20 °C и се разбърква много внимателна в наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат. Сместа се екстрахира трикратно с етилацетат, смесените екстракти се промиват с наситен воден разтвор на натриев хлорид, суши се над натриев

13.05.00¹²⁵

сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира на силикагел.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.30-7.42 ppm m (5H); 7.50-7.66 m (5H); 7.81 d (J = 2 Hz, 1H); 7.89 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 8.00 d (J = 8 Hz, 1H); 10.05 s (1H).

Метиллов естер на (E/Z)-1-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)пент-4-енова киселина

се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-карбалдехид съгласно общото предписание за работа 12 с 3-карбоксипропилтрифенилфосфониев бромид.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.40-2.71 ppm m (4H); 3.68 (3.66) je s (3H); 5.56-5.64 (6.12-6.22) je m (1H); 6.50 d (J = 18 Hz, 1H); 6.58 d (breit) (J = 12 Hz, 1H); 7.12 (7.15) je s (breit)(1H); 7.25-7.40 m (6H); 7.45-7.62 m (5H); 7.80 (7.83) je d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 132

E-5-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)пент-4-енова киселина

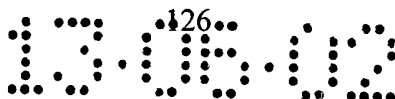
се получава чрез превръщане на метилов естер на (E/Z)-5-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)пент-4-енова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 2.26-2.43 ppm m (4H); 6.10-6.21 m (1H); 6.45 d (J = 18 Hz, 1H); 7.08 s (1H); 7.22-7.52 m (11H); 7.59 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 133

Метиллов естер на 5-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)пентанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на (E/Z)-5-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)пент-4-енова киселина съгласно общото предписание за работа 1.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.63\text{--}1.72$ ppm m (4H); 2.30–2.39 m (2H); 2.68–2.77 m (2H); 3.65 s (3H); 7.04 s (breit) (1H); 7.17 dd ($J = 8, 2$ Hz, 1H); 7.25–7.38 m (5H); 7.45–7.60 m (5H); 7.79 d ($J = 8$ Hz, 1H).

Пример 134 5-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)пентанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 5-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)пентанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 192–193 $^{\circ}$ C

Пример 135 Метилов естер на (E/Z)-6-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)хекс-5-енова киселина се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-карбалдехид съгласно общото предписание за работа 12 с 4-карбоксибутилтрифенилфосфониев бромид.

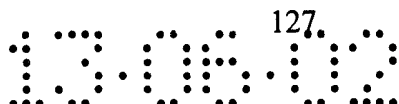
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.72\text{--}1.88$ ppm m (2H); 2.20–2.42 m (4H); 3.65 (3.67) je s (3H, CH_3); 5.57–5.68 (6.10–6.20) je m (1H); 6.48 d ($J = 18$ Hz, 1H); 6.56 d (breit) ($J = 12$ Hz, 1H); 7.12 (7.16) je s (breit) (1H); 7.25–7.38 m (6H); 7.45–7.60 m (5H); 7.80 (7.84) je d ($J = 8$ Hz, 1H).

Пример 136 (E/Z)-6-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)хекс-5-енова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на (E/Z)-6-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)хекс-5-енова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.74\text{--}1.89$ ppm m (2H); 2.22–2.43 m (4H); 5.58–5.68 (6.10–6.22) je m (1H); 6.47 d ($J = 18$ Hz, 1H); 6.55 d (breit) ($J = 12$ Hz, 1H); 7.11 (7.14) je s (breit) (1H); 7.25–7.40 m (6H); 7.48–7.59 m (5H); 7.80 (7.85) je d ($J = 8$ Hz, 1H).

Пример 137 Метилов естер на 6-(1,2-дифенил-6-ил)хексанова киселина



се получава чрез превръщане на метилов естер на (E/Z)-6-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)хекс-5-енова киселина съгласно общото предписание за работа 1.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.32-1.43 ppm m (2H); 1.62-1.74 m (4H); 2.31 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.72 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.56 s (3H); 7.02 s (breit) (1H); 7.18 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.27-7.38 m (5H); 7.45-7.60 m (5H); 7.80 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 138

6-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30-1.45 ppm m (2H); 1.54-1.74 m (4H); 2.32 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.70 t (J = 7.5 Hz, 2H); 7.02 s (breit) (1H); 7.20 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.25-7.38 m (5H); 7.42-7.60 m (5H); 7.81 d (J = 8 Hz, 1H).

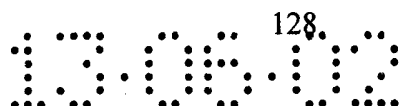
Пример 139 Метилов естер на (E/Z)-7-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)хепт-6-енова киселина

се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-карбалдехид съгласно общото предписание за работа 12 с 5-карбоксипентилтрифенилфосфониев бромид.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43-1.55 ppm m (2H); 1.58-1.72 m (2H); 2.18-2.38 m (4H); 3.65 (3.66) je s (3H, CH₃); 5.58-5.68 (6.12-6.22) je m (1H); 6.45 d (J = 18 Hz, 1H); 6.54 d (breit) (J = 12 Hz, 1H); 7.12 (7.14) je s (breit) (1H); 7.26-7.40 m (6H); 7.48-7.60 m (5H); 7.80 (7.83) je d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 140

(E/Z)-7-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)хепт-6-енова киселина



се получава чрез превръщане на метилов естер на (E/Z)-7-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)хепт-6-енова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.40-1.60 ppm m (4H); 2.14-2.28 m (4H); 6.18-6.30 m (1H); 6.50 d (J = 18 Hz, 1H); 7.07 (7.12) je s (breit)(1H); 7.32-7.64 m (11H); 7.70 (7.78) je d (J = 8 Hz, 1H); 12.00 s (breit)(1H).

Пример 141

Метилов естер на 7-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)хептанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на (E/Z)-7-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)хепт-6-енова киселина съгласно общото предписание за работа.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30-1.42 ppm m (4H); 1.55-1.70 m (4H); 2.30 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.68 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.56 s (3H); 7.02 s (breit)(1H); 7.18 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.28-7.35 m (5H); 7.45-7.58 m (5H); 7.79 d (J = 8 Hz, 1H).

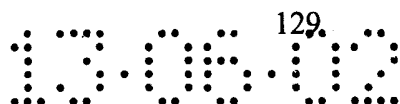
Пример 142 7-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)хептанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 7-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)хептанова киселина
п.т. 99-103⁰ C

Пример 143 N-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил)бензолсулфонамид

Пример 144 N-(фенилсулфонил)-N-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил)бензолсулфонамид

а) 5-амино-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол
2,4-диаминодифениламин се превръща съгласно общото предписание за работа 3 с триметилортобензоат.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.70$ ppm dd ($J = 7.5, 2$ Hz, 1H); 7.06 d ($J = 7.5$ Hz, 1H); 7.18 d ($J = 2$ Hz, 1H); 7.28-7.60 m (10H).

5-амино-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол се превръщат съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на бензолсулфонона киселина.

143: п.т. 196-205⁰ C

144: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.94$ ppm dd ($J = 7.5, 2$ Hz, 1H); 7.20 d ($J = 2$ Hz, 1H); 7.26-8.04 m (21H).

Пример 145 3-хлор-N-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил)бензолсулфонамид

Пример 146 N-[(3-хлорфенил)сулфони́л]-N-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил)-(3-хлорбензол)сулфонамид

5-амино-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 3-хлорбензолсулфонова киселина.

145: п.т. 160-162⁰ C

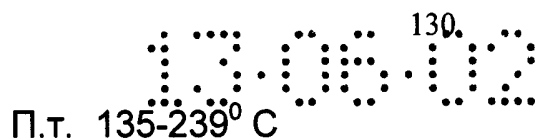
146: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.93$ ppm dd ($J = 7.5, 2$ Hz, 1H); 7.25 d ($J = 2$ Hz, 1H); 7.28-7.57 m (13H); 7.66 d (breit)(2H); 7.90 d (breit)(2H); 8.00 d (breit)(2H).

Пример 147 4-хлор-N-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил)бензолсулфонамид

5-амино-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-хлорбензолсулфонова киселина.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.86$ ppm s (breit)(1H); 7.11 d ($J = 7.5, 2$ Hz, 1H); 7.17 d ($J = 2$ Hz, 1H); 7.25-7.55 m (12H); 7.70 d ($J = 10$ Hz, 2H).

Пример 148 4-бром-N-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил)бензолсулфонамид



149 N-(4-бромфенилсулфонил)-N-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил)-4-бромбензолсулфонамид

5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-бромбензолсулфонова киселина.

149: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.90 ppm dd (J = 7.5, 2 Hz, 1H); 7.23 d (J = 2 Hz, 1H); 7.28-7.43 m (11H); 7.72 d (J = 10 Hz, 2H); 7.86 d (J = 10 Hz, 2H).

Пример 150 4-(трифлуорметил)-N-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил)бензолсулфонамид

Пример 151 N-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол)-N-[(3-трифлуорметил)фенилдулфонил]-(3-трифлуорметил)бензолсулфонамид

5-амино—1,2-дифенил-1H-бензимидазол се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на (3-трифлуорметил)бензолсулфонова киселина

150: п.т. 116-121⁰ C

151: п.т. 238-241⁰ C

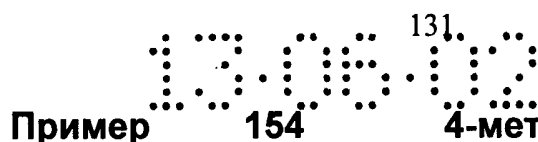
Пример 152 3-метил-N-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил)бензолсулфонамид

Пример 153 N-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил)-N-(3-метилфенилсулфонил)-3-метилбензолсулфонамид

5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 3-метилбензолсулфонова киселина.

152: п.т. 192-195⁰ C

153: п.т. 173-176⁰ C



Пример 154 4-метил-N-(1,2-дифенил-1H-

бензимидазол-5-ил)бензолсульфонамид

Пример 155 N-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил)-N-(4-метилфенилсульфонил)-4-метилбензолсульфонамид

5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-метилбензолсульфонова киселина.

154: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.38 ppm s (3H); 6.77 s (breit)(1H); 7.14-7.55 m (14H); 7.66 d (J = 10 Hz, 2H).

155: п.т. 234-236 $^\circ$ C

Пример 156

4-метокси-N-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил)бензолсульфонамид

Пример 157 N-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил)-N-(4-метоксифенилсульфонил)-4-метоксибензолсульфонамид

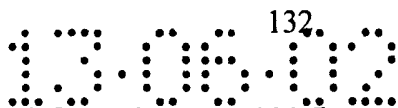
5-амино-1,2-дифенил-1H-бензимидазол се превръща съгласно общото указание за работа 13 с хлорид на 4-метоксибензолсульфонова киселина.

156: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.82 ppm s (3H); 6.78 s (breit)(1H, H-4); 6.88 d (J = 7.5 Hz, 1H); 7.14 d (J = 1.5 Hz, 1H); 7.28-7.55 m (12H); 7.72 d (J = 8 Hz, 2H).

157: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.90 ppm s (6H); 6.93 dd (J = 7.5, 2 Hz, 1H); 7.00 d (J = 10 Hz, 4H); 7.06 d (J = 2 Hz, 1H); 7.30-7.58 m (11H); 7.93 d (J = 10 Hz, 4H).

Пример 158 N-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил)пропансульфонамид

Пример 159 N-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил)-N-(пропилсульфонил)-пропансульфонамид



5-амино-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на пропанбензолсулфонова киселина.

158: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0.80 \text{ ppm t (J = 7.5 Hz, 3H)}$; 1.65 m (2H) ; 2.82 m (2H) ; $6.95 \text{ d (J = 7.5 Hz, 1H)}$; $7.08 \text{ dd (J = 7.5, 2 Hz, 1H)}$; $7.10\text{-}7.40 \text{ m (10H)}$; $7.61 \text{ d (J = 2 Hz, 1H)}$; $9.05 \text{ s (breit)(1H, NH)}$.

159: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.08 \text{ ppm t (J = 7.5 Hz, 3H)}$; $1.12 \text{ t (J = 7.5 Hz, 3H)}$; 2.00 m (4H) ; 3.60 m (4H) ; $7.25\text{-}7.63 \text{ m (13H)}$.

Пример 160

N-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил)бензолметансулфонамид

5-амино-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на бензолметансулфонова киселина.

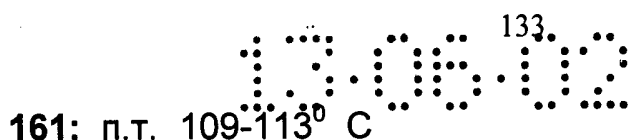
П.т. $185\text{-}188^{\circ} \text{C}$

Пример 161 Метилев естер на 6-[[1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]амино]хексанова киселина

Пример 162

Метилев естер на 6-[N-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил)-N-[(5-метоксикарбонил)фенил]амино]хексанова киселина

Към разтвор на 285 мг 5-амино-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол в 5 мл метанол се прибавят 207 мг метилев естер на 6-бромхексанова киселина, 138 мг калиев карбонат и 150 мг натриев йодид и се разбърква в продължение на 3 d при температура 20°C . Смесва се с вода, екстрахира се трикратно с етилацетат, смесените органични фази се сушат над натриев сулфат и се концентрират под вакуум. Остатъкът се хроматографира на силикагел.



162: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30-1.43 m (4H); 1.53-1.73 m (8H); 2.32 t (J = 7.5 Hz, 4H); 3.30 t (J = 7.5 Hz, 4H); 3.68 s (6H); 6.75 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 7.10 d (J = 10 Hz, 1H); 7.14 d (J = 2 Hz, 1H); 7.23-7.35 m (5H); 7.42-7.58 m (5H).

Пример 163 6-[[1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил]амино]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил]амино]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.35-1.50 ppm m (2H); 1.50-1.68 m (4H); 2.23 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.05 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.67 dd (J = 10, 2 Hz, 1H); 6.80 d (J = 2 Hz, 1H); 6.92 d (J = 10 Hz, 1H); 7.30-7.40 m (4H); 7.45-7.62 m (6H).

Пример 164

Метилов еестер на 6-[[2-фенил-1-[4-(фенилметокси)фенил]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) (5-хидрокси-2-нитрофенил)[4-(фенилметокси)фенил]амин

1 г 3-флуор-4-нитрофенил- и 3,8 г 4-бензилоксианилин се разбъркват в продължение на 6,5 часа при температура 150⁰ С. След това сместа се разрежда с дихлорметан. След двукратно екстрахиране с 1 N водна солна киселина и промиване с вода се екстрахира двикратно с 2N водна натриева основа. Основната водна фаза се смесва с етилацетат и 1 N водна солна киселина. След фазово разделяне органичната фаза се екстрахира многократно с 1 N солна киселина. След промиване на органичната фаза с наситен разтвор на натриев хлорид се суши над натриев сулфат, концентрира

13.08.134

се под вакуум и остатъкът се хроматографира на силикагел.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 5.14 \text{ ppm s (2H)}$; 6.23 m (2H) ; $7.10 \text{ d (J = 8 Hz, 2H)}$; $7.26 \text{ d (J = 8 Hz, 2H)}$; $7.32\text{-}7.52 \text{ m (5H)}$; $8.03 \text{ d (J = 8 Hz, 1H)}$; 9.52 s (1H) ; 10.71 s (1H) .

b) Метиллов естер на 6-[[4-нитро-3-[[4-(фенилметокси)фенил]амино]фенил]окси]хексанова киселина се получава чрез превръщане на (5-хидрокси-2-нитрофенил)[4-(фенилметокси)фенил]амин с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.37\text{-}1.50 \text{ m (2H)}$; $1.59\text{-}1.80 \text{ m (4H)}$; $2.33 \text{ t (J = 7.5 Hz, 2H)}$; 3.67 s (3H) ; $3.83 \text{ t (J = 7.5 Hz, 2H)}$; 5.12 s (2H) ; $6.24\text{-}6.33 \text{ m (2H)}$; $7.04 \text{ d (J = 8 Hz, 2H)}$; $7.21 \text{ d (J = 8 Hz, 2H)}$; $7.32\text{-}7.50 \text{ m (5H)}$; $8.17 \text{ d (J = 8 Hz, 1H)}$; 9.66 s (1H) .

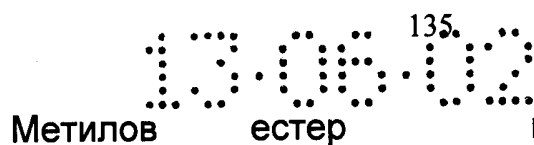
Метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[4-(фенилметокси)фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез редуциране на метилов естер на 6-[[4-нитро-3-[[4-(фенилметокси)фенил]амино]фенил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 2 и заключително циклизиране с триметилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.43\text{-}1.58 \text{ m (2H)}$; $1.65\text{-}1.86 \text{ m (4H)}$; $2.35 \text{ t (J = 7.5 Hz, 2H)}$; 3.67 s (3H) ; $3.94 \text{ t (J = 7.5 Hz, 2H)}$; 5.14 s (2H) ; $6.64 \text{ d (J = 2 Hz, 1H)}$; $6.95 \text{ dd (J = 8, 2 Hz, 1H)}$; $7.11 \text{ d (J = 8 Hz, 2H)}$; $7.18\text{-}7.61 \text{ m (12H)}$; $7.74 \text{ d (J = 8 Hz, 1H)}$.

Пример 165

6-[[2-фенил-1-[4-(фенилметокси)фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина



6-[[2-фенил-1-[4-(фенилметокси)фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се превръщат съгласно общото предписание за работа 9.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.36-1.62 m (4H); 1.65-1.78 m (2H); 2.22 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.92 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.18 s (2H); 6.59 d (J = 2 Hz, 1H); 6.92 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.20 d (J = 8 Hz, 2H); 7.30-7.54 m (12H); 7.66 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 166

6-[[1-(4-хидроксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина
6-[[2-фенил-1-[4-(фенилметокси)фенил]-1*H*-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 1.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.37-1.79 m (6H); 2.22 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.92 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.60 d (J = 2 Hz, 1H); 6.91 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.94 d (J = 8 Hz, 2H); 7.20 d (J = 8 Hz, 2H); 7.36 m (3H); 7.52 m (2H); 7.63 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 167

Метиллов естер на 6-[[2-фенил-1-[3-(фенилметокси)фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина
а)(5-хидрокси-2-нитрофенил)[3-(фенилметокси)фенил]амин

1 г 3-флуор-4-нитрофенил и 3,81 г 3-бензилоксианилин се разбърква в продължение на 22 часа при температура 150° C. Накрая се абсорбира в малко количество дихлорметан и се хроматографира директно на силикагел.

13.06.10¹³⁶

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.10 ppm s (2H); 5.82 s (br) (1H); 6.27 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.48 d (J = 2 Hz, 1H); 6.86 m (3H); 7.28-7.48 m (5H); 8.15 d (J = 8 Hz, 1H); 9.52 s (br) (1H); 10.71 s (1H).

б) Метилов естер на 6-[[4-нитро-3-[[3-(фенилметокси)фенил]амино]фенил]окси]хеканова киселина

се получава чрез превръщане на (5-хидрокси-2-нитрофенил)[3-(фенилметокси)фенил]амин с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.40-1.53 m (2H); 1.61-1.82 m (4H); 2.34 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.67 s (3H); 3.88 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.10 s (2H); 6.33 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.58 d (J = 2 Hz, 1H); 6.83-6.96 m (3H); 7.28-7.49 m (5H); 8.17 d (J = 8 Hz, 1H); 9.74 s (br).

Метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[3-(фенилметокси)фенил]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

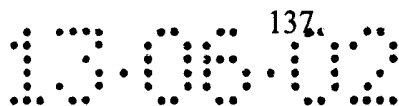
се получава чрез редуциране на 6-[[4-нитро-3-[[3-(фенилметокси)фенил]амино]фенил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 2 и заключително циклизиране с триметилортобензоат съгласно общото предписание за работа 3.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.45-1.60 m (2H); 1.66-1.88 m (4H); 2.35 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.02 s (2H); 6.69 d (J = 2 Hz, 1H); 6.90 m (2H); 6.97 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.11 ddd (J = 8, 2, 2 Hz, 1H); 7.28-7.46 m (9H); 7.78 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 168

6-[[2-фенил-1-[3-(фенилметокси)фенил]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[3-(фенилметокси)фенил]-1H-бензимидазол-6-



ил]окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 9.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.49-1.62 m (2H); 1.67-1.88 m (4H); 2.39 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.03 s (2H); 6.68 d (J = 2 Hz, 1H); 6.91 m (3H); 6.98 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.12 ddd (J = 8, 2, 2 Hz, 1H); 7.29-7.47 m (8H); 7.57 d (J = 8 Hz, 2H); 7.81 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 169

6-[[1-(3-хидроксифенил)-2-фенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-[[2-фенил-1-[3-(фенилметокси)фенил]-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 1.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.39-1.80 m (6H); 2.23 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.57 d (J = 2 Hz, 1H); 6.74 dd (J = 2, 2 Hz, 1H); 6.84 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.94 m (2H); 7.38 m (4H); 7.53 m (2H); 7.66 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 170

Метилов естер на 6-[[1-(3-хидроксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[3-(фенилметокси)фенил]-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 1.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.38-1.80 m (6H); 2.32 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.59 s (3H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.66 d (J = 2 Hz, 1H); 6.74 dd (J = 2, 2 Hz, 1H); 6.83 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.93 dd (J = 8, 2 Hz, 2H); 7.38 m (4H); 7.54 m (2H); 7.67 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 171

Етилов естер на 6-[[1-(3-нитрофенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 6-хидрокси-1-(3-нитрофенил)-2-фенилбензимидазол (DE 4330959) с

13.08.00¹³⁸

етиллов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно
общото предписание за работа 8.

П.т. 104-106⁰ С

Пример 172

Метиллов естер на 6-[[4-бром-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 4-бром-6-метокси-2-фенил-1*H*-бензимидазол

36,6 г 4-амино-3-бромо-5-нитроанизол (J. Chem. Soc. 1966, 1769) се поставят в 750 мл етанол и се смесват с 19,8 г железен прах и 126 мл оцетна киселина. След разбъркване в продължение на 2,5 часа при температура 55⁰ С, се смесва с 350 мл дихлорметан и се алкализира с 2 N натриева основа. След филтруване през целит се промива с вода и наситен разтвор на натриев хлорид и се концентрира. Такаполученият суров фенилиндиамин се превръща съгласно общото предписание за работа 3 с триметилортобензоат.

П.т. 203-205⁰ С

б) 4-бром-6-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол

2,5 г 4-бром-6-метокси-2-фенил-1*H*-бензимидазол и 2,24 г 4-(метилбензол)боронова киселина се разбъркват с 1,5 г безводен меден(II)ацетат и около 3 г Molsieb в пиридин в продължение на 7 часа при температура 100⁰ С. След добавяне на дихлорметан и целит се концентрира и хроматографира върху силикагел с една смес от хексан/етилацетат.

П.т. 209-210⁰ С

13.06.13⁹

с) 4-бром-6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол

1,2 г 4-бром-6-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол, 6 мл оцетна киселина и 6 мл водна бромоводородна киселина (62 %-на) се вари в продължение на 5,5 часа. Накрая се утаява с вода и утайката се изсмуква. Последната се разделя между етилацетат и 2 N натриева основа. След промиване на органичните фази с вода се концентрира.

П.т. 136-137⁰ С

Метилов естер на 6-[[4-бром-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на 4-бром.6.хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 136⁰ С

Пример 173

Метилов естер на 6-[[4-ацетил-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол]окси]хексанова киселина

0,5 г 4-бром-6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол, 0,37 мл (α-етоксивинил)трибутилкалай и 140 дихлоробис(трифенилфосфин)паладий се разбъркват в 10 мл толуол в продължение на 18 часа при температура 100⁰ С. След охлаждане се разбърква в продължение на 0,25 часа с 2 N водна солна киселина. След фазово разделяне органичната фаза се промива и концентрира. Остатъкът се хроматографира на силикагел със смес от хексан/ етилацетат.

10.06.140
П.т. 114-115⁰ С

Пример 174

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

а) **5-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол**

16,8 г 5-метокси-2-фенил-1H-бензимидазол (Bull. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, 11 **1953**, 42) и 20,4 г 4-(метилбензол)боронова киселина се превръщат съгласно общото предписание за работа 14.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.45 s (3H); 3.91 s (3H); 6.90 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.12 d (J = 8 Hz, 1H); 7.18 d (J = 8 Hz, 2H); 7.25-7.38 m (6H); 7.57 m (2H).

Освен това се получава 6-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол.

б) **5-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол**

се получава от 5-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 6.

П.т. 270⁰ С

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

се получава от 5-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол чрез превръщане с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.48-1.92 m (6H); 2.38 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.46 s (3H); 3.69 s (3H); 4.06 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.89 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.11 d (J = 8 Hz, 1H); 7.18 d (J = 8 Hz, 2H); 7.24-7.37 m (6H); 7.57 m (2H).



Пример 175

6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

се получава от метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.41-1.67 m (4H); 1.70-1.83 m (2H); 2.26 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.43 s (3H); 4.05 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.90 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.04 d (J = 8 Hz, 1H); 7.23-7.40 m (8H); 7.52 m (2H); 11.92 s (br.) (1H).

Пример 176

Метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[4-(тиометил)фенил]-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

а) Метилов естер на 6-[[2-фенил]-1*H*-бензимидазол-5-ил]

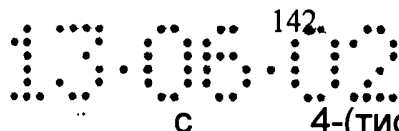
окси]хексанова киселина

4,84 г 2-фенил-5-хидрокси-1*H*-бензимидазол (Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Chim. 8 1990, 1888) се получава чрез превръщане с метилов естер на 6-бромхексанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.43-1.58 m (2H); 1.64-1.87 m (4H); 2.37 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.69 s (3H); 3.94 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.87 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.02 s (br.); 7.40-7.57 m (4H); 8.05 m (2H).

Метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[4-(тиометил)фенил]-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-фенил]-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова



киселина 4-(тиометилбензол)боронова

киселина сагласното предписание за работа 14.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.48-1.61 m (2H); 1.66-1.92 m (4H); 2.36 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.54 s (3H); 3.68 s (3H); 4.05 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.90 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.11 d (J = 8 Hz, 1H); 7.22 d (J = 8 Hz, 2H); 7.27-7.49 m (6H); 7.57 m (2H).

Пример 177

Метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[(4-тиометил)фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-фенил]-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]-хексанова киселина с 4-(тиометилбензол)боронова киселина съгласно общото предписание за работа 14.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.45-1.57 m (2H); 1.62-1.86 m (4H); 2.44 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.56 s (3H); 3.66 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.66 d (J = 2 Hz, 1H); 6.96 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.18-7.39 m (7H); 7.54 m (2H); 7.73 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 178 Метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3-тиенил)-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова

киселина се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-фенил]-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина с тιοфен-3-боронова киселина съгласно общото предписание за работа 14.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.48-1.62 m (2H); 1.66-1.92 m (4H); 2.47 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 4.04 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.93 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 6.98 dd (J = 5, 1 Hz, 1H); 7.18 d (J = 8 Hz, 1H); 7.28 dd (J = 3, 1 Hz, 1H); 7.30-7.40 m (4H); 7.46 dd (J = 5, 3 Hz, 1H); 7.60 m (2H).

Пример 179 Метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова

киселина се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-фенил]-1*H*-бензимидазол-5-



ил]окси]хексанова киселина с тиофен-3-боронова киселина
съгласно общото предписание за работа 14.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.45-1.58 m (2H); 1.64-1.87 m (4H); 2.35 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.67 s (3H); 3.97 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.74 d (J = 2 Hz, 1H); 6.95 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.01 dd (J = 5, 1 Hz, 1H); 7.29 dd (J = 3, 1 Hz, 1H); 7.30-7.38 m (4H); 7.47 dd (J = 5, 3 Hz, 1H); 7.58 m (2H); 7.73 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 180

Метил естер на 4-[3-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]фенокси]бутанова киселина

а) 6-(3-метоксифенокси)-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол

се получава от 6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол и 3-метоксибензолборонова киселина съгласно общото предписание за работа 14.

П.т. 120-122 $^{\circ}$ C

б) 3-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]фенол

се получава чрез превръщане на 6-(3-метоксифенокси)-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 6 при добавяне на 10 молни % хександецилтрибутилфосфониев бромид.

П.т. 252-253 $^{\circ}$ C

Метил естер на 4-[3-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]фенокси]бутанова киселина
се получава чрез превръщане на 3-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]фенол с метил естер на 4-броммаслена киселина.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.00-2.13 m (2H); 2.43 s (3H); 2.50 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.67 s (3H); 3.93 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.44-6.62 m (3H); 6.95 d (J = 2 Hz, 1H); 7.06 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.12-7.22 m (3H); 7.25-7.39 m (5H); 7.59 m (2H); 7.87 d (J = 8 Hz, 1H).



Пример 181

Метиллов естер 4-[4-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]фенокси]бутанова киселина

а) 6-(4-метоксифенокси)-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол

се получава от 6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол и 4-метоксибензолборонова киселина съгласно общото предписание за работа 14.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.44 s (3H); 3.79 s (3H); 6.82-6.98 m (5H); 7.01 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.17 d (J = 8 Hz, 2H); 7.25-7.41 m (5H); 7.57 m (2H); 7.82 d (J = 8 Hz, 1H).

б) 4-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]фенол

се получава чрез превръщане на 6-(3-метоксифенокси)-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 6 и добавяне на 10 молни % хексадецилтрибутилфосфониев бромид.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.38 s (3H); 6.61 d (J = 2 Hz, 1H); 6.74 d (J = 8 Hz, 2H); 6.86 d (J = 8 Hz, 2H); 6.91-7.01 m (2H); 7.22-7.41 m (6H); 7.49 m (2H); 7.75 d (J = 8 Hz, 1H); 9.32 s (1H).

Метиллов естер на 4-[4-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]фенокси]бутанова киселина се получава чрез превръщане на 4-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]фенол с метиллов естер на 4-броммаслена киселина съгласно общото предписание за работа 8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.03-2.16 m (2H); 2.42 s (3H); 2.53 t (J = 7.5 Hz, 2H); 3.69 s (3H); 3.97 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.78-6.94 m (5H); 6.99 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.16 d (J = 8, Hz, 2H); 7.24-7.38 m (5H); 7.57 m (2H); 7.79 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 182

13.05.145

Метиллов естер на 4-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]фенокси]оцетна киселина
се получава чрез превръщане на 4-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]фенол с метилов естер на бромоцетна киселина съгласно общото предписание за работа 8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.43 s (3H); 3.82 s (3H); 4.61 s (2H); 6.78-6.96 m (5H); 7.00 dd (J = 8, 2 Hz, 1H); 7.14 d (J = 8, Hz, 2H); 7.23-7.38 m (5H); 7.56 m (2H); 7.80 d (J = 8 Hz, 1H).

Пример 183

Метиллов естер на 4-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]бутанова киселина
се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-1H-бензимидазол с метилов естер на бромбутанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 107-110⁰ C

Пример 184

Метиллов естер на 6-[[2-фенил-1-(3-пиридил)-1H-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина
се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-фенил-1H-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина с пиридин-3-боронова киселина съгласно общото предписание за работа 14.

MS (EI): 415 (молукулен пик)

Пример 185

Метиллов естер на 6-[[2-фенил-1-(3-пиридил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

13.08.14⁶

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-пиридил]-1*H*-бензимидазол-5-ил]хексанова киселина с пиридин-3-боронова киселина съгласно общото предписание за работа 14.

MS (EI): 415 (молекулин пик)

Пример 186

6-[[2-фенил-1- (2-пиридил)-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-фенил]-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина с 2-флуор-пиридин съгласно общото предписание за работа 15.

MS (EI): 401 (молекулен пик)

Пример 187

6-[[2-фенил-1- (2-пиридил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-фенил]-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина с 2-флуор-пиридин съгласно общото предписание за работа 15.

MS (EI) : 401 (молекулен пик)

Пример 188

Метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(4-пиридил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-фенил]-1*H*-бензимидазол-5-ил]хексанова киселина с пиридин-4-боронова киселина съгласно общото предписание за работа 14.

MS (EI) : 415 (молекулен пик)

13.08.147

Пример 189

Метил естер на 6-[[2-(4-флуорфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метил естер на 6-[[4-амино-3-(фениламино)фенил]окси]хексанова киселина с 4-флуорбензоилхлорид съгласно общото предписание за работа 5.

MS (EI) : 432 (молекулен пик)

Пример 190

Метил естер на 6-[[2-(4-метоксифенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метил естер на 6-[[4-амино-3-(фениламино)фенил]окси]хексанова киселина с 4-метоксибензоилхлорид съгласно общото предписание за работа 5.

MS (EI) : 444 (молекулен пик)

Пример 191

Метил естер на 6-[[2-(3-флуорфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метил естер на 6-[[4-амино-3-(фениламино)фенил]окси]хексанова киселина с 3-флуорбензоилхлорид съгласно общото предписание за работа 5.

MS (EI) : 432 (молекулен пик)

Пример 192

Метил естер на 6-[[2-(4-бромфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

13.08.14⁸

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[4-амино-3-(фениламино)фенил]окси]хексанова киселина с 4-бромбензоилхлорид съгласно общото предписание за работа 5.

MS (EI) : 492/494 (молекулен пик)

Пример 193

Метилов естер на 6-[[2-[4-(трифлуорметил)фенил]-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[4-амино-3-(фениламино)фенил]окси]хексанова киселина с 4-(трифлуолметил)бензоилхлорид съгласно общото предписание за работа 5.

MS (EI) : 482 (молекулен пик)

Пример 194

6-[[2-(4-флуорфенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[2-(4-флуорфенил)-1фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина съгласно общото предписание за работа 9.

MS (EI) : 418 (молелен пик)

Пример 195

Метилов естер на 6-[[1-фенил-2-(бензотиен-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[4-амино-3-(фениламино) фенил]окси]хексанова киселина с хлорид на бензотиофен-2-карбонова киселина съгласно общото предписание за работа 5.

13.08.149

П.т. 129-130⁰ С

Пример 196

6-[[1- фенил-2-(бензотиен-2-ил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 340⁰ С (резграждане)

Пример 197

Изопропилов естер на 6-[[5-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Пример 198

Изопропилов естер на 6-[[6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

4,5 –диметокси-1,2-динитробензол се хидрират до диаминосъединение съгласно общото предписание за работа 1, като диаминосъединението като суров продукт съгласно общото предписание за работа 3 се циклизира с триметилортобензоат до 5,6-диметокси-2-фенил-1*H*-бензимидазол (п.т. 131-133⁰С). Това бензимидазолово производно се предръща съгласно общото предписание за работа 14 с 4-метилфенилборонова киселина до 5,6-диметокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол- (п.т. 145-148⁰ С). След отцепване на етера с бромоводородна киселина съгласно общото предписание за работа 6 до 5,6-дихидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол (¹H-NMR на хидробромида (D₆-DMSO): δ = 2.42 ppm s(3H); 6.68 s (1H); 7.22 s (1H); 7.40-7.62 m (10H)) се алкилира съгласно общото предписание за

13.08.150

работа 8 с изопропилов естер на 6-бромхексанова киселина. Получава се изопропилов естер на 6-[[5-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина.

П.т. 137-139⁰ С

и изопропилов естер на 6-[[6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

п.т. 177-178⁰ С

Пример 199

6-[[5-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 245-248⁰ С

Пример 200

6-[[6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 182-184⁰ С

Пример 201

Изопропилов естер на 6-[[5-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Изопропилов естер на 6-[[5-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се метилира съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 89-91⁰ С

Пример 202



154

6-[[5-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 184-186⁰ C

Пример 203

Метилов естер на 6-[[5-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Пример 204 Метилов естер на 6-[[6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

се получава аналогично на изопропиловия естер чрез алкилиране на 5,6-дихидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол съгласно общото предписание за работа 8 с метилов естер на 6-бромхексанова киселина. Получава се метилов естер на 6-[[5-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.45-1.58 ppm m (2H); 1.65-1.90 m (4H); 2.37 t (J = 7.5 Hz, 2H); 2.48 s (3H); 3.68 s (3H); 3.98 t (J = 7.5 Hz, 2H); 5.68 s (breit) (1H, OH); 6.62 s (1H); 7.18 d (J = 8 Hz, 2H); 7.22-7.38 m (5H); 7.40 s (1H); 7.53 dd (J = 8, 1 Hz, 2H)

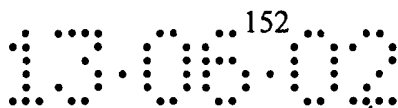
и метилов естер на 6-[[6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

п.т. 141-143⁰ C

Пример 205

Метилов естер на 6-[[5-метокси-1-(4-метилфенил)-2-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

40 мг 6-[[5-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се разтварят



в 2 мл метанол, смесва се с 1 капка конц. сарна киселина и сместа се разбърква в продължение на 2 часа. Смесва се с наситен разтвор на калиев хидрогенкарбонат, разрежда се с вода, екстрахира се с етилацетат, екстрактът се суши над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът кристализира от диизопропилов етер.

П.т. 81-82° С

Пример 206 Метиллов естер на 6-[[6-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

Метиллов естер на 6-[[6-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина се метилира с метилйодид съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 108-110° С

Пример 207

6-[[6-метокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

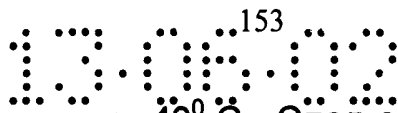
се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 182-184° С

Пример 208 Метиллов естер на 6-[(5-амино-1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

а) 3-[(3,4-диметилфенил)амино]-4,6-динитрофенол

Към суспензия от 4 г 4,6-динитро-3-флуорфенол (J. Org. Chem. 1991, 5958) в 100 мл етанол се прибавят 6.6 г 3,4-диметиланилин и се разбърква в продължение на 7



часа при температура 40°C . След охлаждане се изсмуква на нуч-филтър и остатъкът кристализира от етанол.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.20 \text{ ppm s (6H)}$; 6.43 s (1H) ; $6.90\text{--}7.0 \text{ m (2H)}$; $7.14 \text{ d (J = 8 Hz, 1H)}$; 9.08 s (1H) ; $9.70 \text{ s (breit) (1H)}$; $10.2\text{--}10.6 \text{ (1H)}$

б) Метиллов естер на 6-[[3-[(3,4-диметилфенил)амино]-4,6-динитрофенил]окси]хексанова киселина

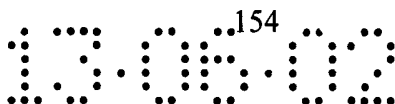
5г 3-[(3,4-диметилфенил)амино]-4,6-динитрофенол се O-алкилира аналогично на общото предписание за работа 8 с метилов естер на 6-бромхексанова киселина при температура 70°C .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.45\text{--}1.88 \text{ ppm m (6H)}$; 2.30 s (6H) ; $2.33 \text{ t (J = 7.5 Hz, 2H)}$; 3.68 s (3H) ; $3.88 \text{ t (J = 7.5 Hz, 2H)}$; 6.45 s (1H) ; $7.00\text{--}7.08 \text{ m (2H)}$; $7.25 \text{ d (J = 8 Hz, 1H)}$; 9.03 s (1H) ; $9.89 \text{ s (breit) (1H)}$

с) Метиллов естер на 6-[(5-амино-1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

2,45 г метилов естер на 6-[[3-[(3,4-диметилфенил)амино]-4,6-динитрофенил]окси]хексанова киселина се хидрира в метанол съгласно общото предписание за работа 1. 500 мг от суровия продукт се превръщат с бензимидадохидрохлорид съгласно общото предписание за работа 4. За разлика от общото предписание за работа 4 тук суровият продукт след абсорбиране в разтворител не се промива с водна солна киселина.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.48\text{--}1.58 \text{ ppm m (2H)}$; $1.62\text{--}1.78 \text{ m (2H)}$; $1.78\text{--}1.90 \text{ m (2H)}$; 2.30 s (3H) ; 2.38 s (3H) ; $2.38 \text{ t (J = 7.5 Hz, 2H)}$; 3.67 s (3H) ; $3.93 \text{ t (J = 7.5 Hz, 2H)}$; 6.56 s (1H) ; $6.98\text{--}7.08 \text{ m (2H)}$; 7.18 s (1H) ; $7.20\text{--}7.32 \text{ m (4H)}$; $7.52 \text{ dd (J = 8 Hz u. 2 Hz, 2H)}$



Метилов

естер

на

6-[[5-[[4-

хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[(5-амино-1-(3,4диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръща с хлорид на 4-хлорбензолсулфонова киселина съгласно общото предписание за работа 13.

П.т. 186-191⁰ C

Пример 210

Метилов естер на 6-[(5-амино-2-(4-флуорфенил)-1-(4-метоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

се получава аналогично на метилов естер на 6-[(5-амино-1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина.

MS (EI) : 477 (молекулен пик)

Пример 211

Метилов естер на 6-[(5-амино-1-(4-метоксифенил)-2-(4-метоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава аналогично на 6-[(5-амино-1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

MS (EI) : 489 (молекулен пик)

Пример 212

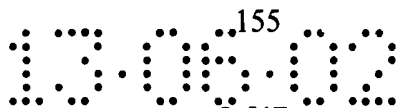
Метилов

естер

на

6-[[5-[[4-

хлорфенил)сулфонил]амино]-2-(4-флуорфенил)-1-(4-метоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина



Метилов естер на 6-[[5-амино-2-(4-флуорфенил)-1-(4-метоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се превръща с хлорид на 4-хлорбензолсулфонова киселина съгласно общото предписание за работа 13.

П. т. 180-182⁰ С

Пример 213

Метилов есетран на 6-[[5-[[4-хлорфенил]сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-(4-метоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[5-амино-1-(4-метоксифенил)-2-(4-метоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-хлорбензолсулфонова киселина.

П.т. 169-171⁰ С

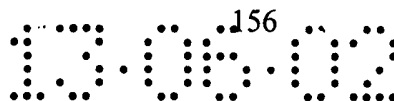
Пример 214

Метилов естер на 4-[[5-амино-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]бутанова киселина

се получава аналогично на метилов естер на 6-[[5-амино-1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.17 ppm tt (J=8 u. 8 Hz, 2H); 2.52 t (J=8 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.90 s (3H); 3.98 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.54 s (1H); 7.0 d (J=12 Hz, 2H); 7.18-7.35 m (6H); 7.50-7.58 m (2H)

Пример 215



Метилов

естер

на

4-[[5-[[4-

хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]бутанова киселина

Метилов естер на 4-[(5-амино-1-(4-метоксифенил-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]бутанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-хлорбензолсулфонова киселина.

MS (EI) : 605 (молекулен пик)

Пример 216

Метилов естер на 5-[(5-амино-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]пентанова киселина

се получава аналогично на 6-[(5-амино-1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.78-1.89 ppm m (4H); 2.32 t (J=8 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.88 s (3H); 3.92 t (J = 7.5 Hz, 2H); 6.53 s (1H); 7.0 d (J=12 Hz, 2H); 7.18-7.36 m (6H); 7.48-7.58 m (2H)

Пример 217

Метилов

естер

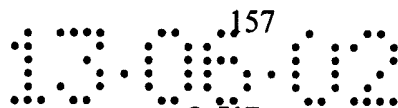
5-[[5-[[4-

хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метокси фенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина

Метилов естер на 5-[(5-амино-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]пентанова киселина се превръща с хлорид на 4-хлорбензолсулфонова киселина съгласно общото предписание за работа 13.

MS (EI) : 619 (молекулен пик)

Пример 218



Метилов естер на 6-[(5-амино-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се получава аналогично на метилов естер на 6-[(5-амино-1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина.

П.т. 129-131⁰ С

Пример 219

Метилов естер на 6-[[5-[(4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[(5-амино-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-хлорбензолсулфонова киселина.

П.т. 168-170⁰ С

Пример 220

6-[[5-[(хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 181-182⁰ С

Пример 221

Метилов естер на 6-[(5-амино-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

се получава аналогично на метилов естер на 6-[(5-амино-1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина.

П.т. 105-107⁰ С

13.06.158

Пример 222

Метилов естер на 6-[[5-[(4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензиимдазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[(5-амино-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръща с хлорид на 4-хлорбензолсулфонова киселина съгласно общото предписание за работа 13.

П.п. 189-191° C

Пример 223

6-[[5-[(4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метилфенил)-2-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава съгласно общото предписание за работа 9.

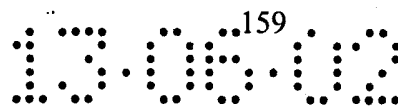
П.т. 102-105° C

Пример 224 Метилов естер на 5-[(5-амино-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]пентанова киселина се получава аналогично на 6-[(5-амино-1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.82-1.95 ppm m (4H); 2.39 t (J=8 Hz, 2H); 3.69 s (3H); 3.92-4.00 m (2H); 6.60 s (1H); 7.26-7.34 m (6H); 7.43-7.58 m (5H)

Пример 225 Метилов естер на 5-[[5-[(4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина

Метилов естер на 5-[(5-амино-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]пентанова киселина се превръща



съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-хлорбензолсулфонова киселина.

П.т. 157-161⁰ С

Пример 226 5[[5-[[[(хлорфенил)сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 236-242⁰ С

Пример 227 Метилов естер на 6-[[5-[[[(4-флуорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[(5-амино-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръщат съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-флуорбензолсулфонова киселина.

MS (EI) : 617 (молекулен пик)

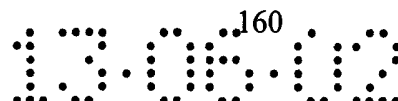
Пример 228

Метилов естер на 6-[[5-[[[(4-(трифлуорметил)фенил)сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[(5-амино-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-(трифлуорметил)бензолсулфонова киселина.

MS (EI) : 668 (молекулен пик)

Пример 229



6-[[5-[[4-трифлуорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получават съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 190-192° С

Пример 230 Метиллов естер на 6-[[5-[[4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

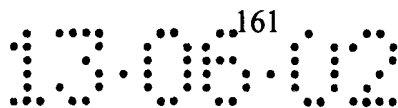
100 мг метилов естер на 6-[[5-[[4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина се разтварят в 3 мл тетраhydroфуран. При температура 0° С се прибавят 10 мг натриев хидрод, разбърква се в продължение на 30 минути, прибавят се на капки 50 µl метилйодид като се разбърква нови 60 минути при 0° С. Смесва се с наситен разтвор на амониевхлорид, екстрахира се трикратно с етилацетат, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира на силикагел.

П.т. 178-180° С

Пример 231

Метиллов естер на [[(4-хлорфенил)сулфонил][1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]окси]оцетна киселина

100 мг 4-хлор-N-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил)бензолсулфонамид се суспензират в 0,5 мл *N,N*-диметилформамид, смесват се с 8 мг натриев хидрид и се разбъркват в продължение на 30 минути при температура 20° С. Добавят се 50 мг метилов естер на бромоцетна киселина, разбърква се в продължение на 15



часа, смесва се с вода, трикратно се екстрахира с етилацетат, екстрактът се суши над натриев сулфат, концентрира се под вакуум и остатъкът се хроматографира на силикагел.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.70$ ppm s (3H); 4.52 s (2H); 7.20 d ($J = 8$ Hz, 1H); 7.26-7.58 m (14H); 7.70 d ($J = 10$ Hz, 2H)

Пример 232

[[[(4-хлорфенил)сулфонил][1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил]амино]оцетна киселина

се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 248^0 C

Пример 233

Метил естер на 4-[[[(4-хлорфенил)сулфонил][1,2-дифенил-1Hбензимидазол-5-ил]амино]бутанова киселина

100 мг 4-хлор-N-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил)бензолсулфонамид се суспензират в 0,5 мл *N,N*-диметилформамид, смесват се с 6 мг натриев хидрод и се разбъркват в продължение на 30 минути при температура 20^0 C. Добавят се 56 мг метил естер на 4-броммаслина киселина, базбърква се в продължение на 15 часа, смесва се с вода, трикратно се екстрахира с етилацетат, екстрактът се суши над натриев сулфат, канцентрира се под вакуум и остатъкът се дигерира с диизопропилов естер.

п.т. $54-58^0$ C

Пример 234

13.05.162

4-[[[(4-хлорфенил)сулфонил][1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил]амино]бутанова киселина

се получава съгласно общот предписание за работа 9.

П.т. 249-254⁰ C

Пример 235

Метил естер на 5-[[[(4-хлорфенил)сулфонил][1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил]амино]пентанова киселина

100 мг 4-хлор-N-(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил)бензолсулфонамид се суспензират в 0.5 мл N,N-диметилформамид, смесват се с 8 мг натриев хидрид и разбъркват в продължение на 30 минути при температура 20⁰ C. Добавят се 60 мг метил естер на 5-бромхептанова киселина, разбърква се в продължение на 15 часа, смесва се с вода, екстрактът се суши над натриев сулфат, кинцентрира се под вакуум и остатъкът се хроматографира на силикагел.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.46-1.54 ppm m (2H); 1.62-1.78 m (2H); 2.30 t (J=8 Hz, 2H); 3.62 s (3H); 3.62 t (J=8 Hz, 2H); 7.12-7.53 m (17H)

Пример 236

5-[[[(4-хлорфенил)сулфонил][1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил]амино]пентанова киселина
се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 123-127⁰ C

Пример 237

Метил естер на 6-[[[(4-хлорфенил)сулфонил][1,2-дифенил-1H-бензимидазол-5-ил]амино]хексанова киселина



Метил¹⁶³ов естер на 6-[[1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]амино]хексанова киселина се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-хлорбензолсулфонова киселина.

MS (EI) : 588 (молекулен пик)

Пример 138

Метил¹⁶³ов естер на 7-[[*(*4-хлорфенил)сулфонил][1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]амино]пентанова киселина

100 мг 4-хлор-*N*-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил)бензолсулфонамид се суспензират в 0.5 мл *N,N*-диметилформамид, смесват се с 8 мг натриев хидрид и се разбърква в продължение на 30 минути при температура 20°C. Добавят се 70 мг метилов естер на 7-бромхептанова киселина, разбърква се 15 часа, смесва се с вода, трикратно се екстрахира с етилацетат, екстрактът се суши над натриев сулфат, концентрира се под вакуум и се хроматографира на силикагел.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.26-1.64 ppm m (8H); 2.27 t (J=8 Hz, 2H); 3.60 t (J=8 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 7.12 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.22 d (J=10 Hz, 1H); 7.30-7.61 m (15H)

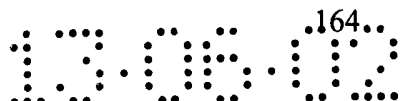
Пример 239

7-[[*(*4-хлорфенил)сулфонил][1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]амино]хептанова киселина
се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 172-178°C

Пример 240

***N*-(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил)-4-флуорбензолсулфонамид**



5-амино-1,2-дифенил-1¹⁶⁴*H*-бензимидазол се превръщат
съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на
4-флуорбензолсулфонова киселина.

П.т.209-214⁰ С

Пример 241

**6-[[4-флуорфенил]сулфонил][1,2-дифенил-
1^Hбензимидазол-5-ил]амино]хексанова киселина**

150 мг N-(1,2-дифенил-1^H-бензимидазол-5-ил)-4-
флуорбензолсулфонамид се суспензират в 0.5 мл *N,N*-
диметилформаид, смесва се с 12 мг натриев хидрид и
са разбърква в продължение на 30 минути при температура
20⁰ С. Добавят се 98 мг метилов естер на 6-
бромхексанова киселина, разбърква се 15 минути,
трикратно се екстрахира с етилацетат, екстрактът се
суши над натриев сулфат, концентрира се под вакуум и
остатъкът се хроматографира на силикагел.

П.т.128-134⁰ С

Пример 242

**6-[[4-флуорфенил]сулфонил][1,2-дифенил -1^H-
бензимидазол-5-ил]амино]хексанова киселина**

се получава съгласно общото предписание за работа
9.

П.т. 200-210⁰ С

Пример 243

**Метилов естер на 6-[[4-
(трифлуорметил)фенил]сулфонил][1,2-дифенил-1^H-
бензимидазол-5-ил]амино]хексанова киселина**

150 мг 4-(трифлуорметил)-N-(1,2-бензимидазол-5-
ил)бензолсулфонамид се суспензират в 0.5 мл *N,N*-

13.06.165

диметилформаид, смесват се с 11 мг натриев хидрид и се разбъркват в продължение на 30 минути при температура 20° С. Добавят се 88 мг метилов естер на 6-бромхексанова киселина, разбърква се 15 часа, смесва се с вода, трикратно се екстрахира с етилацетат, суши се над натриев сулфат, концентрира се под вакуум и остатъкът се дегерира с диизопропиетер.

П.т. 159-161° С

Пример 244

6-[[[4-(трифлуорметил)фенил]сулфонил][1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]амино]хексанова киселина

се получават съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 224-230° С

Пример 245

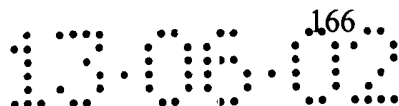
4-хлор-*N*-[1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]бензолсулфонамид

а) (2,4-динитрофенил)(4-метоксифенил)амин

1.43 г (2,4-динитроанилино)фенол, 500 мг калиев карбонат и 0.32 мл метилйодид се разбъркват в 5 мл *N,N*-диметилформаид в продължение на 2d при температура 20° С. Сместа се изсипва във вода, трикратно се екстрахира с етилацетат, екстрактът се суши над натриев сулфат, концентрира се под вакуум и остатъкът се хроматографира на силикагел.

П.т. 117-127° С

б) 5-амино-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол



(2,4-динитрофенил)(4-метоксифенил)амин се

хидрира съгласно общото предписание да работа 1. Суровият продукт се циклизира съгласно общото предписание за работа 3 с триметилортобензоат до бензимидазолово производно.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.88 ppm s (3H); 6.70 dd (J=12, 2 Hz, 1H); 6.95-7.06 m (4H); 7.18-7.38 m (7H); 7.53-7.65 m (2H)

с)4-хлор-N-[1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-5-ил]бензолсулфонамид

5-амино-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1H-

бензимидазол се превръща съгласно общото предписание за работа 13 с хлорид на 4-хлорбензолсулфонова киселина.

П.т. 238-240° C

Пример 246

Метилов естер на 6-[[[(4-хлорфенил)сулфонил][1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-5-ил]амино]хексанова киселина

75 мг 4-хлор-N-[1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-5-ил]бензолсулфонамид се суспензират в 0.5 мл N,N-диметилформаид, смесва се с 6 мг натриев хидрид и се разбърква в продължение на 30 минути при температура 20° C. Добавят се 44 мг метилов естер на 6-бромхексанова киселина, разбърква се в продължение на 15 часа, смесва се с вода, трикратно се екстрахира с етилацетат, екстрактът се суши над натриев сулфат, концентрира се под вакуум и остатъкът се хроматографира на силикагел.

MS (EI) : 617 (молекулен пик)

13.08.02¹⁶⁷

Пример 247

6-[[(4-хлорфенил)сулфонил][1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-5-ил]амино]хексанова киселина се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 205-208⁰ С

Пример 248

2,2-диметил-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

а) 2,2-диметил-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексаннитрил се получава чрез превръщане на 1,2-дифенил-6-хидрокси-1*H*-бензимидазол с 6-бром-1,1-диметилхексаннитрил съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 115-118⁰ С

б) 2,2-диметил-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

500 мг 2,2-диметил-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексаннитрил се загряват в 5 мл 80 %-на сярна киселина в противоток в продължение на 2 часа. След охлаждане се изсипва много внимателно в оцетна киселина, алкализира се до рН 8 с натриева основа, трикратно се екстрахира с етилацетат, екстрактът се суши над натриева основа, и се концентрира под вакуум. Остатъкът се хроматографира на силикагел.

П.т. 115-118⁰ С

Пример 249

Метилов естер на 8-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]октанова киселина

13.08.00¹⁶⁸

се получава чрез превръщане на 1,2- дифенил-6-хидрокси-1*H*-бензимидазол с метилов естер на 8-бромоктанова киселина съгласно общото предписание за работа 8.

П.т. 92-95° С

Пример 250

8-[[1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]октанова киселина

се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 136-140° С

Пример 251

Метилов естер на 6-[[1-(индан-5-ил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава аналогично на метилов естер на 6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

п.т. 81-85° С

Пример 252

6-[[1-(индан-5-ил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 176-180° С

Пример 253

Метилов естер на 7-[[1-(индан-5-ил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хептанова киселина



се получава аналогично на метилов естер на 6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина.

П.т. 92-98⁰ С

Пример 254

7-[[1-(индан-5-ил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хептанова киселина се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 175-178⁰ С

Пример 255

Метилов естер на 6-[[1-(3-флуорфенил)-2-фенил-1*H*-бензиимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава аналогично на метилов естер на 6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

п.т. 104-106⁰ С

Пример 256

6-[[1-(3-флуорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 149-151⁰ С

Пример 257

Метилов естер на 6-[[2-(4-нитрофенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

а) 6-метокси-2-(4-нитрофенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол

200 мг 4-метокси-N²-фенил-о-фенилендиамин се разтварят в 5 мл *N,N*-диметилформаид, смесват се с



346 мг EEDQ и 234 мг 4-нитробензоена киселина и сместа се разбърква в продължение на 5 часа при температура 100° C. След охлаждане се смесва с вода. Утайката се изсмуква на нуч-филтър и се пречиства чрез колонна хроматография, абсорбира се в 6 N солна киселина, и се загрява в противоток в продължение на 2 часа. След охлаждане се прибавя на капки в наситен разтвор на калиев хидрогенкарбонат. Утайката се изсмукна на нуч-филтър и се суши.

П.т. 189-191° C

b) 6-хидрокси-2-(4-нитрофенил)-1-фенил-1H-бензимидазол

се получава чрез превръщане съгласно общото предписание за работа 6.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 6.56 ppm d (J=2 Hz, 1H); 6.87 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.46 dd (J=10, 2 Hz, 2H); 7.53-7.70 m (4H); 7.75 d (J=10 Hz, 2H); 8.20 d (J=10 Hz, 2H); 9.55 s (breit)(1H)

c) Метил естер на 6-[[2-(4-нитрофенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане съгласно общото предписание за работа 8.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.45-1.55 ppm m (2H); 1.62-1.84 m (4H); 2.33 t (J=8 Hz, 2H); 3.68 s (3H); 3.95 t (J=8 Hz, 2H); 6.67 d (J=2 Hz, 1H); 7.00 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.28-7.38 m (2H); 7.52-7.60 m (3H); 7.71 d (J=10 Hz, 2H); 7.77 d (J=10 Hz, 1H); 8.13 d (J=10 Hz, 2H)

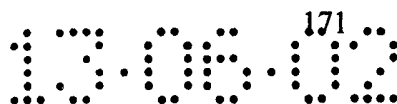
Пример 258

6-[[2-(4-нитрофенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава съгласно общото предписание за работа 9.

П.т. 181-186° C

Пример 259



Метилов естер на 6-[[1-фенил-2-(3-пиридинил)-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава аналогично на метилов естер на 6-[[1-фенил-2-(4-пиридинил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

п.т 159-160° C

Пример 260

N-(циклопропилметокси)-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

MS (EI) : 469 (молукулен пик)

Пример 261

N-изобутоксид-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

MS (EI) : 471 (молекулен пик)

Пример 262

N-(фенилметокси)-6-[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид

Към разтвор на 17 мг карбонилдиимидазол в 1 мл тетраhydroфуран се прибавя разтвор на 50 мг 6-[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина в 1 мл тетраhydroфуран, разбърква се в продължение на 30 минути при температура 20° C и се загрява за 30 минути в противоток. При температура 20° C се прибавят 16 мг O-бензилхидроксиламин и се разбърква 20 часа. За дообработване се прибавя етилацетат, екстрахира се с

13.05.172

2N солна киселина и наситен разтвор на натриев хидрогенкарбонат, суши се над натриев сулфат и се концентрира под вакуум. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография.

П.т. 145-148° C

Пример 263

***N*-(циклопропилметокси)-6-[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида**

се получава аналогично на *N*-(фенилметокси)-6-[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида.

MS (EI) : 559 (молекулен пик)

Пример 264

***N*-изобутоксид-6-[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида**

се получава аналогично на *N*-(фенилметокси)-6-[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.94 ppm d (J=8 Hz, 6H); 1.48-2.03 m (7H); 2.05-2.18 m (2H); 3.60-3.72 m (2H); 3.76 s (6H); 3.90-4.00 m (2H); 3.96 s (3H); 6.50 s (2H); 6.72 d (J=2 Hz, 1H); 6.95 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.28-7.38 m (3H); 7.55-7.62 m (2H); 7.74 d (J=10 Hz, 1H); 8.20 s (breit) (1H)

Пример 265

***N*-изопропил-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-16-ил)окси]хексанамида**

се получава съгласно общото предписание за работа 17.

130600¹⁷³
П.т. 107-112° С

Пример 266

***N,N*-диметил-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]гексанами́д**

се получава съгласно общото предписание за работа
17.

П.т. 83-88° С

Пример 267

6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]-1-пиролидин-1-илгексан-1-он

се получава съгласно общото предписание за работа
17.

П.т. 84-88° С

Пример 268

***N*-(2-метоксиетил)-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]гексанами́д**

се получава съгласно общото предписание за работа
17.

П.т. 63-68° С

Пример 269

***N*-(3-метоксипропил)-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бенимидазол-6-ил)окси]гексанами́д**

се получава съгласно ощото предписание за работа
18.

П.т. 84-91° С

Пример 270

***N*-изобутил-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]гексанами́д**

13.08.02¹⁷⁴

се получават съгласно общото предписание за работа

17.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90 ppm d(J=8 Hz, 6H); 1.44-1.57 m (2H); 1.65-1.85 m (5H); 2.20 t (J=8 Hz, 2H); 3.08 t (J=8 Hz, 2H); 3.94 t (J=8 Hz, 2H); 6.68 d (J=2 Hz, 1H); 6.96 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.25-7.38 m (5H); 7.45-7.58 m (5H); 7.75 d (J=10 Hz, 1H)

Пример 271

***N*-[(2,2-диметиламино)етил]-*N*-метил -6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид**

се получава съгласно общото предписание за работа 17.

¹H-NMR (CDCl₃) (Signale des Hauptrotameren): δ = 1.44-1.57 ppm m (2H); 1.64-1.84 m (4H); 2.30 s (6H); 2.34 t (J=8 Hz, 2H); 2.47 t (J=8 Hz, 2H); 3.00 s (3H); 3.50 t (J=8 Hz, 2H); 3.94 t (J=8 Hz, 2H); 6.69 d (J=2 Hz, 1H); 6.96 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.25-7.36 m (5H); 7.45-7.56 m (5H); 7.73 d (J=10 Hz, 1H)

Пример 272

***N*-(2-метоксиетил)-*N*-метил-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид**

се получава съгласно общото предписание за работа 17.

¹H-NMR (CDCl₃) (Signale des Hauptrotameren): δ = 1.43-1.58 ppm m (2H); 1.63-1.84 m (4H); 2.33 t (J=8 Hz, 2H); 3.07 s (3H); 3.32 s (3H); 3.47-3.58 m (4H); 3.95 t (J=8 Hz, 2H); 6.70 d (J=2 Hz, 1H); 6.96 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.25-7.35 m (5H); 7.45-7.55 m (5H); 7.75 d (J=10 Hz, 1H)

Пример 273 6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]-1-морфолин-1-илхексан-1-он

се получава съгласно общото предписание за работа 17.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.47-1.59 ppm m (2H); 1.63-1.88 m (4H); 2.34 t (J=8 Hz, 2H); 3.42-3.49 m (2H); 3.57-3.70 m (6H); 3.94 t (J=8 Hz, 2H); 6.68 d (J=2 Hz, 1H); 6.96 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.23-7.38 m (5H); 7.45-7.56 m (5H); 7.75 d (J=10 Hz, 1H)

Пример 274

***N,N*-ди(-2-метоксиетил)-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамид**

13.08.00¹⁷⁵

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

П.т. 88-98⁰ С

Пример 275

***N*-изопентил-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанами**

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

П.т. 127-129⁰ С

Пример 276

***N*-(пиридин-2-ил)-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанами**

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

П.т. 120-124⁰ С

Пример 277

***N*-(пиридин-3-ил)-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанами**

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

П.т. 154⁰ С

Пример 278

6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]-1-пиперидин –1-илхексан1-он

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

П.т. 93-98⁰ С

Пример 279

[6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]-1-хексаноил]пиперидин-4-карбонамид

се получава съгласно общото предписание за работа 17.

П.т. 177-178⁰ С



Пример 280 Етилов стер на [[6-[(1,2-дифенил-1H-

бензимидазол-6-ил)окси]-1-

хексаноил]метиламино]оцетна киселина

се получава съгласно общото предписание за работа 17.

¹H-NMR (CDCl₃) (Signale des Hauptrotameren): δ = 1.23 ppm t (J=8 Hz, 3H); 1.45-1.88 m (6H); 2.40 t (J=8 Hz, 2H); 3.08 s (3H); 3.93 t (J=8 Hz, 2H); 4.12 s (2H); 4.18 q (J=8 Hz, 2H); 6.70 d (J=2 Hz, 1H); 6.97 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.23-7.35 m (5H); 7.45-7.58 m (5H); 7.75 d (J=10 Hz, 1H)

Пример 281

Етилов естер на 4-[[6-[(1,2-дифенил-1H-

бензимидазол-6-ил)окси]-1-хексаноил]]пиперазин-1-

карбонова киселина

се получава съгласно общото прдеписание за работа 17.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.27 ppm t (J=8 Hz, 3H); 1.45-1.60 m (2H); 1.63-1.88 m (4H); 2.36 t (J=8 Hz, 2H); 3.40-3.53 m (6H); 3.56-3.64 m (2H); 3.93 t (J=8 Hz, 2H); 4.15 q (J=8 Hz, 2H); 6.69 d (J=2 Hz, 1H); 6.96 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.23-7.38 m (5H); 7.45-7.56 m (5H); 7.76 d (J=10 Hz, 1H)

Пример 282

N-изопропил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

MS (EI) : 469 (молекулен пик)

Пример 283

N,N-диметил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-

1Hбензимидазол-6-ил]окси]хексанамид

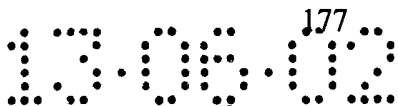
се получава съгласно общото прдеписание за работа 18.

MS (EI) : 455 (молекулен пик)

Пример 284

N,N-диметил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид



се получава съгласно общото предписание за работа 18.

MS (EI) : 483 (молекулен пик)

Пример 285

***N*-изобутил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид**

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.42-1.55 ppm m (2H); 1.60-1.88 m (8H); 2.15 t (J=8 Hz, 2H); 2.28-2.40 m (2H); 2.30 s (3H); 2.35 s (3H); 3.93 t (J=8 Hz, 2H); 4.40 quintett (J= 8 Hz, 2H); 5.55 s (breit)(1H); 6.63 d (J=2 Hz, 1H); 6.92 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.03 dd (J=10 Hz u. 2 Hz, 1H); 7.08 d (J= 2 Hz, 1H); 7.20-7.36 m (4H); 7.57 dd (J=8, 2 Hz, 2H); 7.72 d (J=10 Hz, 1H)

Пример 286

***N*-циклопропил –6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид**

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

MS (EI) : 467 (молекулен пик)

Пример 287

***N*-циклобутил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид**

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.42-1.55 ppm m (2H); 1.60-1.88 m (8H); 2.15 t (J=8 Hz, 2H); 2.28-2.40 m (2H); 2.30 s (3H); 2.35 s (3H); 3.93 t (J=8 Hz, 2H); 4.40 quintett (J= 8 Hz, 2H); 5.55 s (breit)(1H); 6.63 d (J=2 Hz, 1H); 6.92 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.03 dd (J=10 Hz u. 2 Hz, 1H); 7.08 d (J= 2 Hz, 1H); 7.20-7.36 m (4H); 7.57 dd (J=8, 2 Hz, 2H); 7.72 d (J=10 Hz, 1H)

Пример 288

***N*-трет-бутил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид**

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.32 ppm s (9H); 1.42-1.55 m (2H); 1.62-1.82 m (4H); 2.10 t (J=8 Hz, 2H); 2.30 s (3H); 2.36 s (3H); 3.92 t (J=8 Hz, 2H); 5.23 s (breit)(1H); 6.66 d (J=2 Hz, 1H);

13.08.02¹⁷⁸

6.93 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.02 dd (J=10 Hz u. 2 Hz, 1H); 7.09 s (breit) (1H); 7.22-7.36 m (4H); 7.56 dd (J=8, 2 Hz, 2H); 7.73 d (J=10 Hz, 1H)

Пример 289

(R)-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]1-(2-метоксиметил)пиролидин-1-илхексан-1-он

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

MS (EI) : 467 (молекулен пик)

Пример 290

**N-(3-имидазол-1-илпропил)-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]]окси
Хексанамид**

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.42-1.53 ppm m (2H); 1.62-2.02 m (6H); 2.17 t (J=8 Hz, 2H); 2.27 s (3H); 2.34 s (3H); 3.24 q (J=8 Hz, 2H); 3.92 t (J=8 Hz, 2H); 3.96 t (J=8 Hz, 2H); 5.68 s (breit)(1H); 6.63 d (J=2 Hz, 1H); 6.88-6.95 m (2H); 7.00 dd (J=10 Hz u. 2 Hz, 1H); 7.04-7.10 m (2H); 7.20-7.36 m (4H); 7.50 s (breit) (1H); 7.53 dd (J=8, 2 Hz, 2H); 7.72 d (J=10 Hz, 1H)

Пример 291

N-(2-пиридин-2-илетил)-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.38-1.52 ppm m (2H); 1.62-1.82 m (4H); 2.15 t (J=8 Hz, 2H); 2.30 s (3H); 2.35 s (3H); 2.96 t (J=8 Hz, 2H); 3.66 q (J=8 Hz, 2H); 3.90 t (J=8 Hz, 2H); 6.48 s (breit)(1H); 6.65 d (J=2 Hz, 1H); 6.92 dd (J=10, 2 Hz, 1H); 7.00 dd (J=10 Hz u. 2 Hz, 1H); 7.06-7.38 m (7H); 7.53-7.62 m (3H); 7.72 d (J=10 Hz, 1H); 8.50 d (breit)(J=6 Hz, 1H)

Пример 292

N,N-диметил-6-[[2-(4-нитрофенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид

се получава съгласно общото предписание за работа 18.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.46-1.58 ppm m (2H); 1.64-1.88 m (4H); 2.32 t ($J=8$ Hz, 2H); 2.93 s (3H); 3.00 s (3H); 3.96 t ($J=8$ Hz, 2H); 6.65 d ($J=2$ Hz, 1H); 7.00 dd ($J=10$, 2 Hz, 1H); 7.28-7.36 m (2H); 7.53-7.61 m (3H); 7.70 d ($J=10$ Hz, 2H); 7.76 d ($J=8$ Hz, 1H); 8.13 d ($J=8$ Hz, 2H)

Пример 293

***N*-изопропил-6-[[2-(4-нитрофенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид**

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

П.т. 162-165 $^{\circ}$ C

Пример 294

***N*-изопентил-6-[[2-(4-нитрофенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид**

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

П.т. 148-154 $^{\circ}$ C

Пример 295

***N*-(3-метоксипропил)-6-[[2-(4-нитрофенил)-1-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид**

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

П.т. 104-110 $^{\circ}$ C

Пример 296

***N*-(3-метоксипропил)-6-[[1-(индан-5-ил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид**

се получава съгласно общото предписание за работа 18.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.43-1.56 ppm m (2H); 1.62-1.85 m (6H); 2.10-2.23 m (4H); 2.95 t ($J=10$ Hz, 2H); 3.00 t ($J=10$ Hz, 2H); 3.32 s (3H); 3.32-3.40 m (2H); 3.48 t ($J=8$ Hz, 2H); 3.93 t ($J=8$ Hz, 2H); 6.03 s (breit)(1H); 6.67 d ($J=2$ Hz, 1H); 6.93 dd ($J=10$, 2 Hz, 1H); 7.03 dd ($J=10$, 2 Hz, 1H); 7.12 s (breit)(1H); 7.26-7.35 m (4H); 7.55 dd ($J=10$ Hz, 2H); 7.72 d ($J=8$ Hz, 1H)

Пример 297



Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(3-пиридил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[4-амино-3-((4-метилфенил)амино)фенил]-окси]хексанова киселина с 3-пиридилкарбалдехид съгласно общото предписание за работа 16.

MS (EI) : 429 (молекулен пик)

Пример 298

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(4-пиридил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане от метилов естер на 6-[[4-амино-3-((4-метилфенил)амино)фенил]]-окси]хексанова киселина с 4-пиридилкарбалдехид.

MS (EI) : 429 (молекулен пик)

Пример 299

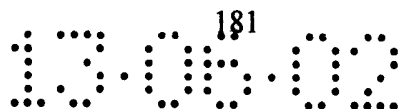
Метилов естер на 6[[1-(4-метилфенил)-2-(2-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане от метилов естер на 6-[[4-амино-3-((4-метилфенил)амино)фенил]-окси]хексанова киселина с 2-тиенилкарбалдехид съгласно общото предписание за работа 16.

MS (EI) : 434 (молекулен пик)

Пример 300

Метилов естер 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(3-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина



се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[4-амино-3-((4-метилфенил)амино)фенил]-окси]хексанова киселина с 3-тиенилкарбалдехид съгласно общото предписание за работа 16.

MS (EI) : 434 (молекулен пик)

Пример 301

Метилов естер на 6-[[2-(3-индолил)-1-(4-метилфенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[4-амино-3-((4-метилфенил)амино)фенил]-окси]хексанова киселина с 3-индолилкарбалдехид съгласно общото предписание за работа 16.

MS (EI) : 467 (молекулен пик)

Пример 302

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(2-фурил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[4-амино-3-((4-метилфенил)амино)фенил]-окси]хексанова киселина с 2-фурилкарбалдехид съгласно общото предписание за работа 16.

MS (EI) : 418 (молекулен пик)

Пример 303

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(3-фурил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[4-амино-3-((4-метилфенил)амино)фенил]-окси]хексанова киселина с 3-фурилкарбалдехид съгласно общото предписание за работа 16.

MS (EI) : 418 (молекулен пик)

Пример 304

Метил естер на 6-[[1-(метилфенил)-2-(5-метил-2-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова

киселина се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[4-амино-3-((4-метилфенил)амино)фенил]-окси]хексанова киселина с 5-метил-2-тиенил-карбалдехид съгласно общото предписание за работа 16.

MS (EI) : 448 (молекулен пик)

Пример 305

Метиллов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(4-бром-2-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова

киселина се получава чрез превръщане на метилов естер на 6- [[4-амино-3-((4-метилфенил)амино)фенил]-окси]хексанова киселина с 4-бром-2-тиенилкарбалдехид съгласно общото предписание за работа 16.

MS (EI) : 512 / 514 (молекулен пик)

Пример 306

Метил естер на 6-[[1-(метилфенил)-2-(3-метил-2-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова

киселина се получава чрез превръщане на метилов естер на 6-[[4-амино-3-((4-метилфенил)амино)фенил]-окси]хексанова киселина с 3-метил-2-тиенилкарбалдехид съгласно общото предписание за работа 16.

MS (EI) : 448 (молекулен пик)

Пример 307

Задържане на активирането на микроглия

За получаване на А β – активирана микроглия *in vitro* се инкубира първична микроглия в плъхове със синтетичен А β пептид:

За симулиране на А β -натрупване се изсушава синтетичен А β пептид върху перфорирана плочка – 96. Основният пептиден разтвор от 2 mg/ ml вода се разрежда 1 : 50 с вода. За покриването на плочката -96 се поставят 30 μ L от този разреден пептиден разтвор / на отвор и се изсушава през нощта при стайна температура.

Първична микроглия от плъхове се отделя (събира) от смесени глиакултури, които се образуват от РЗ мозъци на плъхове. За получаването на смесени култури се отделят мозъците на плъхове на възраст 3 дни като се отстранява мозъчната кора. Разделянето на клетките става чрез трипсинизиране (0,25 % -ен разтвор на трипсин, 15 минути при 37⁰ C). След отделянето от на невключени тъканни фрагменти с помощта на 40 μ m Nylonnetz изолираните клетки се отстраняват чрез филтруване (800 rpm/ 10 Min). Клетъчният гранулат се ресуспензира в хранителната среда и се пренася с 100 милилитрови шишета за тъканни култури (1 мозък/ 1 шише за тъканна култура). Култивирането на клетки протича в рамките на 5 -7 дни в Dulbeccos modified Eagle среда (DMEM, с глутамин), допълнително се модифицира с Penicillin (50 U/ ml) и 10 % (v/v) умъртвен серум от телета (FCS) при 37⁰ C и 5 % CO₂. По време на това инкубиране се образува едно адхезивно клетъчно покритие, състоящо се основно от астроцити. Микроглия се произвежда като неадхезивни или слабоадхезивни

клетки върху астроцитите и се отделя чрез инкубиране с клатене (420 обороти/ минута, 1 час).

За активирането на микроглия чрез Аβ – пептид се посяват 2,5 пъти по 10^4 микроглия/ отвор от Аβ-покрытните тъканни плочки и за време от 7 дни се инкубира в DMEM (с желатин), допълнително с Penicillin (50 U/ ml), Streptomycin (40 µg/ ml) и 10 % (v/v) умъртвен серум от телета (FCS) при температура 37° C и 5 % CO₂. На петия ден следва добавяне на едно съединение съгласно изобретението с различни концентрации (0,1, 0,3 1,3 и 10 µM).

За оценяване реактивността на микроглия на 7-я ден от култивирането се измерва метаболитната активност чрез редуциране на MTS (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(Зкарбоксиметоксифенил)-2-(сулфофенил)-2H-тетразолин), Owen's Reagenz, Baltrop, J.A. et al. Bioorg. & Med. Lett 1, 6111 (1991)). Процентът на инхибиране се отнася спрямо контрола третирана само с DMSO. Съединенията съгласно изобретението инхибират активирането на микроглия.

Пример 308

Церебрален мозъчен инфаркт при плъхове (MCAO-модел)

Съединения съгласно изобретението се тестват в образец от животно за церебрална исхемия (удар), в MCAO модел (permanent middle cerebral artery occlusion), за активност *in vivo*. Чрез едностранно затваряне на средната мозъчна артерия (MCA) се предизвиква мозъчен инфаркт, който се основава на пониженото снабдяване

на съответната мозъчна област с кислород и хранителни вещества. Резултат на това понижено захранване е едно изразено отмиране на клетки, едно силно активиране на микроглия. Това активиране на микроглия достига своя максимум действително едва след няколко дни и може да се овладее в рамките на повече седмици. За тестване на субстанциите съединенията от изобретението се приемат интраперитонално 1 – 6 дни след оклюзия. На 7-я ден животните се перфундират и умъртвяват. Степента на активирането на микроглия се измерва чрез един модифициран имунохистохимичен метод. За целта се инкубират с антитела Vibratom – части от фиксирани мозъци, като антителата разпознават върху активирана микроглия CR3 допълнителни рецептори съответно MHCII комплекс. Количественото определяне на първичното образуване на антитела протича чрез една ензимносвързана детекторна система.

Третирането със съединенията съгласно изобретението води до едно значително понижаване на активирането на микроглия в поразените от мозъчен инфаркт мозъчни части. Редукцията е най- малко 20 %.

Пример 309

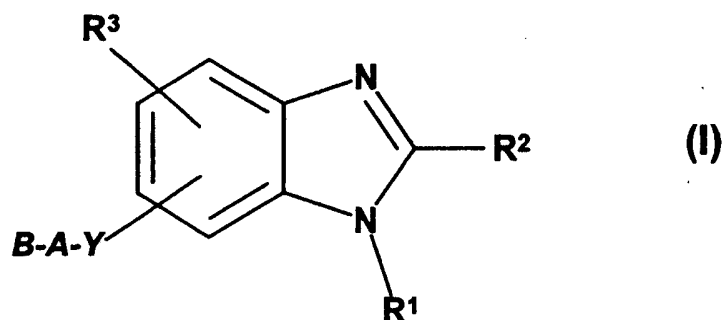
Активиране на макрофаги

За тестване на субстанции върху макрофаги / моноцити се поставят LPS- активирани THP – 1 клетки. За целта се поставят $2,5 \times 10^6$ клетки/мл в RPMI среда (RPMI1640 +10 % FCS). Съединенията съгласно изобретението се подлагат на прединкубиране в концентрация $5\mu\text{M}$ в продължение на

13.05.02¹⁸⁶

30 минути. Стимулацията на клетките протича през нощта при температура 37°C с концентрация $1\text{ }\mu\text{g/ml}$ LPS. След това средта се прибира и количеството на TNF_{α} се определя количествено. Третирането на клетките със съединения съгласно изобретението води до намаляване на количеството на TNF_{α} най – малко 30 %.

1.



В КОЯТО

R^1 означава моно- или бициклична C_{6-12} -алкилна група или една моно- или бициклична 5-10 членна хетероарилна група с 1 – 4 хетероатоми избрани от групата състояща се от N, S или O, като споменатите арилна- или хетероарилни групи могат да бъдат заместени с до три от следващите заместители независимо един от друг:

F, Cl, Br, I,

$C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^4$, $C(NH)NR^4R^4$, $C(NR^4)NH_2$, $C(NR^4)NHR^4$, $C(NR^4)NR^4R^4$,

XOH , XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,

$XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$

XCN , $XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONR^4R^4$, $XCONHR^4$, $XCONHOH$,

$XCONHOR^4$, $XCOSR^4$

XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 ,

SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$,

NO_2 , XNH_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNH SO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)SO_2R^4$, $XNR^4SO_2R^4$,

$XNH COR^4$, $XNH COOR^4$, $XNH CONHR^4$,

тетрахидро-2,5-диоксипириол-1-ил,

2,5-дихидро-2,5-

диоксипириол-1-ил,

2,7-дихидро-2,7-диоксиизоиндол-1-ил,

R^4 ,

като два от заместителите към R^1 , когато са в орто положение един спрямо друг, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно да образуват метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил,

R^2 означава една моно- или бициклична C_{6-10} – арилна група или една моно- или бициклична 5-10 членна хетероарилна група с 1 – 4 хетероатоми избрана от групата състояща се от N, S или O, като посочените арилна или хетероарилни групи могат да бъдат заместени с до три от следващите заместители независимо един от друг :

F, Cl, Br, I,

XOH, XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,

$XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$,

$XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONHR^4$, $XCONR^4R^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$, $XCOSR^4$,

XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$,

NO_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNHSO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)SO_2R^4$, $XNR^4SO_2R^4$;

тетрахидро-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,5-дихидро-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,7-дихидро-2,7-диоксоизоиндол-1-ил, R^4 , като два от заместителите към R^2 , когато са в ортоположение един към друг, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно да образуват метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил,

R^3 означава един или два заместителя, които независимо един от друг означават:

водород,

F, Cl, Br, I,

XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴,

XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴

XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R⁴, XCONHOH,

XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴,

NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴,

XNH₂SO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴),

XNHCOR⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴,

тетраhydro-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,5-дихидро-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,7-дихидри-2,7-диоксоизоиндол-1-ил, или R⁴, като два от заместителите към R³, когато са в орто положение един към друг, могат така да бъдат свързани един с друг, че да заедно да образуват метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил

R⁴ и R⁴ независимо един от друг означават C₁₋₄ перфлуоралкил, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₇ циклоалкил, (C₁₋₃ алкил-C₃₋₇ циклоалкил), C₁₋₃алкил- C₆₋₁₀-арил, C₁₋₃ алкил – 5-10 членен хетероарил с 1 – 4 азотен, серен или кислороден атом, C₆₋₁₀- арил или 5-10 членен хетероарил с 1 – 4 азотни, серни или кислородни атоми, като арилните и хетероарилните групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от групата състояща се от F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NF₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ или могат да имат една анелирана метандиилбисокси-, етан-1,2-диилбисоксигрупа, и в един 5-членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде един азот или един кислород, а в един 6-или 7-членен циклоалкилов пръстен един или два от члена на пръстена могат да бъдат азот и/или кислород,

като азотите от пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с C_{1-3} алкил или C_{1-3} алконоил,

R^5 и $R^{5'}$ означават независимо един от друг C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, като един въглероден атом може да бъде заменен с O, S, SO, SO_2 , NH, N C_{1-3} алкил или N C_{1-3} алканоил,

C_{3-7} циклоалкил – C_{0-3} алкил, като в един 5-членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде азот или кислород и в един 6- или 7- членен циклоалкилов пръстен един или два от членовете на пръстена могат да бъдат азот и/или кислород, като азотите на пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с C_{1-3} алкил или C_{1-3} алканоил C_{6-10} арил или 5-10 членен хетероарил могат да бъдат заместени с 1 – 4 хетероатоми от азот, сяра и кислород, като посочените алкилни, алкенилни и алкилни вериги могат да бъдат заместени с посочените по-горе циклоалкили, арили или хетероарили,

като посочените по-горе алкилни и циклоалкилни радикали могат да бъдат заместени с до два заместителя от CF_3 , C_2F_5 , OH, OC_{1-3} алкил, NH_2 , NH C_{1-3} алкил, NHC_{1-3} алканоил, $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, $N(C_{1-3}$ алкил)(C_{1-3} алканоил), $COOH$, $CONH_2$, $COOC_{1-3}$ алкил и всички посочени по-горе арилни и хетероарилни групи с един или два заместителя от групата състояща се от F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , NO_2 , OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 или също да имат една анелирана метандиилбисокси-, етан-1,2-диилбисоксигрупа, или R^5 и $R^{5'}$ заедно с азотния атом образуват един 5-7 членен хетероцикъл, който може да съдържа друг

кислороден, азотен или серен атом и може да бъде заместен с C₁₋₄-алкил, C₁₋₄-алкокси-C₀₋₂ – алкил, C₁₋₄-алкокси-карбонил, аминокарбонил или фенил,

А означава C₁₋₁₀ алкандиил, C₂₋₁₀ алкендиил, C₂₋₁₀ алкиндиил, (C₀₋₅ алкандиил –C₃₋₇ циклоалкандиил-C₀₋₅ алкандиил), като в един 5-членен циклоалкилов пръстен един от членовете на пръстена може да бъде азот или кислород и в един 6- или 7- членен циклоалкилов пръстен един или два от членовете на пръстена могат да бъдат азот и/или кислород, като азотите на пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ алканоил

като в посочените по-горе алифатни вериги един въглероден атом или два въглеродни атома могат да бъдат заменени с O, NH, NH₁₋₃ алкил, NC₁₋₃ алканоил и при това алкилните или циклоалкилните групи могат да бъдат заместени с до два заместителя от = O, OH, OC₁₋₃ алкил, NH₂, NH C₁₋₃ алканоил, N(C₁₋₃ алкил)₂, N(C₁₋₃ алкил)(C₁₋₃ алканоил),

B означава

COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHNH₂, CONHR⁵, CONR⁵R⁵, CONHOH, CONHOR⁵,
SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, SO₂NR⁵R⁵,
PO₃H, PO(OH)(OR⁵), PO(OR⁵)(OR⁵), PO(OH)(NHR⁵), PO(NHR⁵)(NHR⁵),
тетразолил,

обичайно свързан с един въглероден атом на групата **A**,
или означава общата група

Y-A-B N(SO₂R⁴)(SO₂R⁴) oder NHSO₂R⁴.

X означава една връзка.

13.06.192

CH_2 , $(\text{CH}_2)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $(\text{CH}_2)_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$,

$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$,

Y означава

O , NH , NR^4 , NCOR^4 , NSO_2R^4 ,

при условие, че Y означава NH , NR^4 , NCOR^4 или NSO_2R^4 ,
и

а) заместителят R^2 съдържа един азотсъдържащ наситен хетероцикъл, и този хетероцикъл не е заместен към иминния азот с H , метил, пропил или изопропил,

или

б) в даден случай посочените по – горе групи HNHR^4 или XNR^4R^4 на заместителя R^2 и/или R^4 не означават C_{1-4} – алкил,

че несъщевременно B означава COOH , SO_3H , PO_3H_2 и R^1 и R^2 независимо един от друг означават C_{5-6} хетероарил или фенил, когато те независимо един от друг не са заместени, просто са заместени с C_{1-6} алкил, C_{1-4} перфлуоралкил, O C_{1-6} алкил, O C_{1-4} перфлуоралкил, COOH , COO C_{1-6} алкил, CO C_{1-6} алкил, CONH_2 , CONHR^4 , NO_2 , NH_2 , NHCOR^4 , NHSO_2R^4 или са заместени с 1 или 2 халогенни атома от групата F , Cl , Br , J и

при което са изключени следващите съединения:

метилов естер на [(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]оцетна киселина

метилов естер на 5-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]пентанова киселина

4-[(1,2-дифенил-1Н-бензимидазол-6-ил)окси]бутанова
киселина

метилов естер на 5-[[1-(4-нитрофенил)-2-фенил-1Н-
бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(4-нитрофенил)-2-фенил-1Н-
бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 5-[[1-(4-аминофенил)-2-фенил]-1Н-
бензимидазол-6-ил]оксипентанова киселина

метилов естер на 5-[[1-[4-[(4-
хлорфенил)сулфонил]амино]фенил]-2-фенил-1Н-
бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина,

метилов естер на 5-[[1-[4-[(ацетил)амино]фенил]-2-
фенил-1Н-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина,

метилов естер на 5-[[1-(3-нитрофенил)-2-фенил-1Н-
бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина,

метилов естер на 6-[[1-(3-нитрофенил)-2-фенил-1Н-
бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина,

метилов естер на 5-[[1-(3-аминофенил)-2-фенил-1Н-
бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина,

метилов естер на 5-[[1-[3-[(4-
хлорфенил)сулфонил]амино]фенил]-2-фенил-1Н-
бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина,

метилов естер на 5-[[1-[3-[(ацетил)амино]фенил]-2-
фенил]-1Н-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина.

2.

Бензимидазоли съгласно претенция 1,
характеризиращи се с това, че

R^1 означава една моно- или бецеключна C_{6-12} -
арилна група или една моно- или бициклична 5-10

членни хетероарилни групи с 1-2 хетероатоми избрани от групата състояща се от азот, сяра или кислород, като посочените арилни или хетероарилни групи могат да бъдат заместени независимо един от друг с до три от следващите заместители:

F, Cl, Br,

XOH, XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,

$XCOR^4$, XCN , $XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONR^4R^4$, $XCONHR^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$, $XCOSR^4$, XSR^4 , NO_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , R^4 ,

като два заместителя към R^1 , когато са в ортоположение един към друг, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно да образуват метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил.

3.

Бензимидазоли съгласно претенции 1 или 2, характеризиращи се с това, че

R^2 означава една моно- или бициклични C_{6-10} -арилна група или една моно- или бициклична 5-10 членна хетероарилна група с 1-2 хетероатоми избрани от групата състояща се от азот, сяра или кислород, като споменатите арилни или хетероарилни групи могат да бъдат заместени независимо един от друг със следните заместители:

F, Cl, Br,

XOH, XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,

$XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$,

$XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONHR^4$, $XCONR^4R^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$,

$XCOSR^4$,

XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$,

NO_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNH SO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)SO_2R^4$, $XNR^4SO_2R^4$, R^4 ,

като два от заместителите към R^2 , когато са в орто положение един към друг, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно да образуват метандиилбисоксиди, етан-1,2-диилбисоксиди, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил.

4.

Бензимидазоли съгласно претенции 1 – 3, характеризиращи се с това, че

R^3 означава един или два заместителя, които независимо един от друг означават :

водород, F, Cl, Br,

XOH, XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,
 $XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$
 XCN , XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$,
 NO_2 , XNH_2 , $XNHR^4$, XNR^4N^4 ,
 $XNH SO_2R^4$, $XNR^4SO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)SO_2R^4$,
 $XNH COR^4$, $XNH COOR^4$, $XNH CONHR^4$,

R^4 , като два заместителя R^3 , когато са в ортоположение един към друг, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно да образуват метандиимбисоксиди, етан-1,2-диилбисоксиди, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил.

5.

Бензимидазоли съгласно една от претенциите 1 – 4, характеризиращи се с това, че

R^4 и R^4 независимо един от друг означават CF_3 , C_2F_5 , C_{1-4} -алкил, C_{2-4} -алкенил, C_{2-4} -алкинил, C_{3-6} -циклоалкил, (C_{1-3} -алкил- C_{3-6} -циклоалкил), фенил или 5-6 членен хетероарил с 1 – 2 азотни, серни или кислородни атоми, като фенилните и хетероарилни групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от групата състояща се от F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 ,

и в един 5-членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде един азот или един кислород и в един 6-члене циклоалкилов пръстен един или два члена на пръстена могат да бъдат азот и/или кислород, като азотите на пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алканоил.

6.

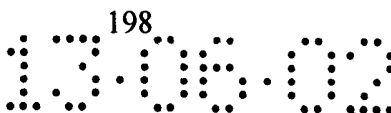
Бензимидазоли съгласно една от претенциите 1 – 5, характеризиращи се с това, че

R^5 и $R^{5'}$ независимо един от друг означават C_{1-6} алкил, като един въглеродин атом може да бъде заменен с O, NH, N C_{1-3} алкил, N C_{1-3} алканоил,

C_{3-7} циклоалкил – C_{0-3} алкил, като в един 5 – членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде един N или един O и в един 6- или 7-членен циклоалкилов пръстен един или два члена на пръстена могат да бъдат N и/или O, като азотите от пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с C_{1-3} алкил или C_{1-3} алканоил, като посочените C_{1-6} алкилни части могат да бъдат заместени с един от посочените по – горе циклоалкили или с един 5-6 членен хетероатом с 1-2 хетероатоми, избрани от N, S или O,

като всички посочени по – горе алкилни и циклоалкилни части могат да бъдат заместени с до два заместителя от CF_3 , OH, O C_{1-3} алкил, и посочените по – горе хетероарилни групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от F, Cl, CF_3 , CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 и R^5 и $R^{5'}$ заедно с азотния атом образуват един 5-7 членен хетероцикъл, който може да съдържа един друг

Бензимидазоли съгласно една от претенциите 1 – 8,
характеризиращи се с това че



X означава идна връзка или метилен.

10.

Бензимидазоли съгласно една от претенциите 1-9, характеризиращи се с това, че

Y означава O.

11.

Изопропилов естер на [(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]оцетна киселина

Метил естер на 3-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]пропанова киселина

Метил естер на 2-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]пропанова киселина

Изопропилов естер на 4-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]бутанова киселина

Изопропилов етер на 5-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]пентанова киселина

Метил естер на 6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

Изопропилов естер на 6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида

N-метокси-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида

N-(фенилметокси)-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида

N-хидрокси-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида



Метиллов естер на 7-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]хептанова киселина

Изопропилов естер на 6-[[1-(3-нитрофенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метиллов естер на 6-[[2-фенил-1-[3-(трифлуорметил)фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Изопропилов естер на 6-[[2-фенил-1-[3-(трифлуорметил)фенил]-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метиллов естер на 6-[[1-(3-цианофенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Изопропилов естер на 6-[[1-(3-цианофенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-[[1-(3-цианофенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метиллов естер на 6-[[1-(4-цианофенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

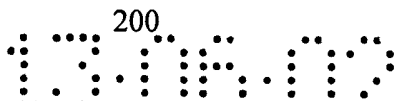
изопропилов естер на 6[[1-(4-цианофенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метиллов естер на 6-[[1-(3-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-(3-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метиллов естер на 6-[[1-(4-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-(4-хлорфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина



метилов естер на 6-[[1-(3-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-(3-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(3,5-диметилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-(3,5-диметилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(3-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

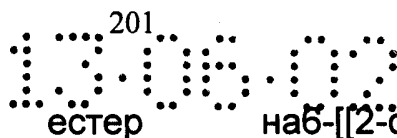
метилов естер на 6-[[1-(3,4-диметоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-[3,4-(метилендиокси)фенил]-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-[[1-[3,4-(метилендиокси)фенил]-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3,4-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-[[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина



изопропилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-[4-(N,N-диметиламино)фенил]-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-[[1-[4-(N,N-диметиламино)фенил]-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[1-фенил-2-[3-(трифлуорметил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-(3-хлорфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[2-(3-хлорфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-(4-хлорфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[2-(4-хлорфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

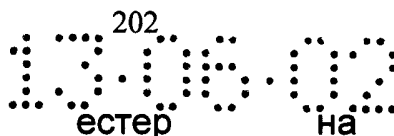
метилов естер на 6-[[2-(4-метилфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[2-(4-метилфенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-фенил-2-(4-пиридинил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[(1,2-дифенил-5-нитро-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[(1,2-дифенил-5-нитро-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанова киселина



изопрпилов эстер на 6-[[5-[[4-
 бромфенил)сулфони]амино]-1,2-дифенил-1H-
 бензимидазол-6-ил]окси]гексанова киселина

метилов эстер на 6-[[5-[[4-
 хлорфенил)сулфони]амино]-1,2-дифенил-1H-
 бензимидазол-6-ил]окси]гексанова киселина

изопрпилов эстер на 6-[[5-[[4-
 хлорфенил)сулфони]амино]-1,2-дифенил-1H-
 бензимидазол-6-ил]окси]гексанова киселина

изопрпилов эстер на 6-[[1,2—дифенил-5-[[3-
 метилфенил)сулфони]амино]-1H-бензимидазол-6-
 ил]окси]гексанова киселина

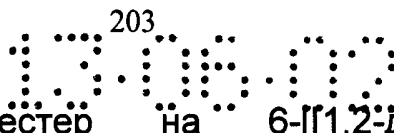
изопрпилов эстер на 6-[[1,2-дифенил-5-[[4-
 метилфенил)сулфони]амино]-1H-бензимидазол-6-
 ил]окси]гексанова киселина

изопрпилов эстер на 6-[[1,2-дифенил-5-[[4-
 метоксифенил)сулфони]амино]-1H-бензимидазол-6-
 ил]окси]гексанова киселина

изопрпилов эстер на 6-[[1,2-дифенил-5-[[[4-
 трифлуорметил)фенил]сулфони]амино]-1H-бензимидазол-
 6-ил]окси]гексанова киселина

изопрпилов эстер на 6-[[5-[[4-
 (ацетиламино)фенил]сулфони]амино]-1,2-дифенил-1H-
 бензимидазол-6-ил]окси]гексанова киселина

изопрпилов эстер на 6-[[5-[[бис(3-
 хлорфенил)сулфони]амино]-1,2-дифенил-1H-
 бензимидазол-6-ил]окси]гексанова киселина



изопропилов естер на 6-[[1,2-дифенил-5-
[(пропилсулфонил)амино]-1H-бензимидазол-6-
ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[5-[(бензилсулфонил)амино]-
1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова
киселина

метилов естер на 2-[2-[(1,2-дифенил-1H-
бензимидазол-6-ил)окси]етокси]оцетна киселина

метилов естер на 3-[2-[(1,2-дифенил-1H-
бензимидазол-6-ил)окси]етокси]пропанова киселина

етилов естер на 6-[[1-(3-нитрофенил)-2-фенил-1H-
бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[4-ацетил-1-(4-метилфенил)-2-
фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-
бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[4-(тиометил)фенил]-
1H-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-фенил-1-[(4-тиометил)фенил]-
1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3-тиенил)-1H-
бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3-тиенил)-1H-
бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 4-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-
ил)окси]хексанова киселина

N-(фенилметокси)-6-[[2-фенил-1-(3,4,5-
триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанамид

N,N-диметил-6-[(1,2-дифеніл-1*H*-бензімідазол-6-ил)окси]гексанамід

***N*-изопропил-6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]гексанамид**

6-[(1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил)окси]-1-
пиролидин-1-илгексан-1-он

метилов естер на 5-[[5-[[4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина

метилов естер на 6-[[5-[[[4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[5-[(4-хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[4-(ацетилокси)-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[4-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

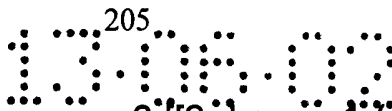
6-[[4-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[7-метил-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

12.

метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3-пиридил)-1H-бензимидазол-5-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(3-пиридил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина



метилов естер на 6-[[2-фенил-1-(4-пиридил)-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-(4-флуор-фенил)-1-фенил-1H –

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-(4-метоксифенил)-1-фенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-(4-бромфенил)-1-фенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-[4-(трифлуорметил)фенил]-1-

фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-фенил-2-(бензотиен-2-ил)-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

6-[[1-фенил-2-(бензотиен-2-ил)-1H-бензимидазол-6-

ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[5-хидрокси-1-(4-

метилфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-

ил]окси]хексанова киселина

6-[[5-хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-фенил-1H-

бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

изопропилов естер на 6-[[5—метокси-1-(4-

метоксифенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-

ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[5—хидрокси-1-(4-метилфенил)-2-

фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

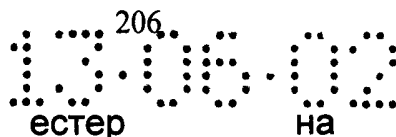
метилов естер на 6-[[5-метокси-1-(4-метилфенил)-2-

фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[5-[[4-

хлорфенил)сулфонил]амино]-1-(3,4-диметилфенил)-2-

фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина



6-[[5-[(4-хлорфенил)сульфонил]амино]-2-(4-флуорфенил)-1-(4-метоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанова киселина

метилов естер на 6-[[5-[(4-хлорфенил)сульфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-(4-метоксифенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]геканова киселина

метилов естер на 4-[[5-[(4-хлорфенил)сульфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]бутанова киселина

метилов естер на 5-[[5-[(4-хлорфенил)сульфонил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина

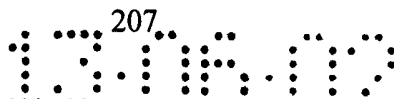
метилов естер на 5-[[5-[(4-хлорфенил)сульфонил]амино]-1,2-дифенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]пентанова киселина

метилов естер на [[5-[(4-(трифлуорметил)фенил)сулфотил]амино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанова киселина

метилов естер на 6-[[5-[(4-хлорфенил)сульфонил]метиламино]-1-(4-метоксифенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-(индан-5-ил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанова киселина

6-[[1-(индан-5-ил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанова киселина



метилов естер на 6-[[1-(3-флуорфенил)-2-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[2-(4-нитрофенил)-1-фенил-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

метилов естер на 6-[[1-фенил-2-(3-пиридинил)-1H-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

N-(циклопропилметокси)-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида

N-изобутоксид-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида

N-(циклопропилметокси)-6-[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида

N-изобутоксид-6-[2-фенил-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида

N-(2-метоксифенил)-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида

N-(3-метоксипропил)-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида

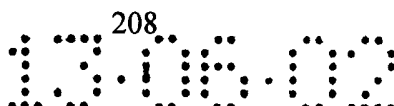
N-изобутил-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида

6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]-1-морфолин-1-илхексан-1-он

N,N-ди(-2-метоксиетил)-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида

N-изопентил-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида

N-(пиридин-2-ил)-6-[(1,2-дифенил-1H-бензимидазол-6-ил)окси]хексанамида



N-(пиридин-3-ил)-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N –изопропил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N,N-диметил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил]1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N,N-диетил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N-изобутил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N-циклопропил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N-циклобутил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N-трет-бутил-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

(*R*)-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]1-(2-метоксиметил)-пиролидин-1-илгексан-1-он

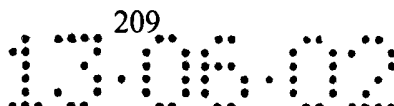
N-(3-имидазол-1-ил-пропил)-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N-(2-пиридин-2-илетил)-6-[[1-(3,4-диметилфенил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанами́д

N-(3-метоксипропил)-6-[[1-(индан-5-ил)-2-фенил-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гептанами́д

Метилов эстер на 6-[[1-(4-метоксифенил)-2-(3-пиридил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанова киселина

Метилов эстер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(4-пиридил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]гексанова киселина



Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(2-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов етер на 6[[1-(4-метилфенил)-2-(3-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[2-(3-индолил)-1-(4-метилфенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(2-фурил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6[[1-(4-метилфенил)-2-(3-фурил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(5-метил-2-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

Метилов естер на 6-[[1-(4-метилфенил)-2-(3-метил-2-тиенил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]окси]хексанова киселина

13.

Използване на едно съединение съгласно една от претенциите 1 – 12 за получаване на едно лекарствено средство за лечение или профилактика на заболявания, които са свързани с активиране на микроглия.

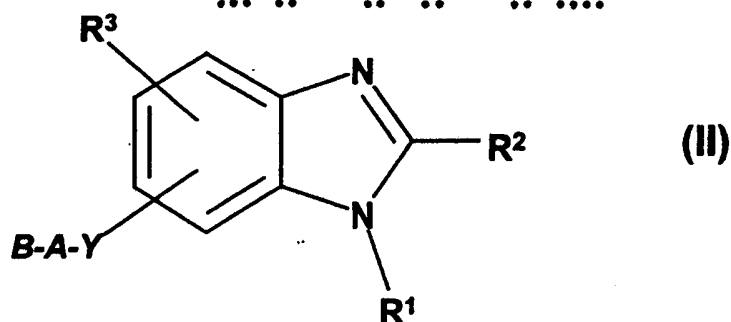
14.

Фармацевтично средство характеризиращо се с това, че съдържа едно или повече съединения съгласно една от претенциите 1 – 12 и един или повече носители.

15.

Използване на един бензимидазол с обща формула II

210
13.08.02



В КОЯТО

R^1 означава една моно- или бициклична C_{6-12} – арилна група или една моно- или бициклична 5-10 членна хетероарилна група с 1 – 4 хетероатими избрани от групата състояща се от N, S или O, като посочените по – горе арилни или хетероарилни групи могат да бъдат заместени независимо един от друг с до три от следващите заместители:

F, Cl, Br, I, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^4$, $C(NH)NR^4R^4$, $C(NR^4)NH_2$, $C(NR^4)NHR^4$, $C(NR^4)NR^4R^4$, XOH , XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$, $XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$, $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$, XCN , $XCOOH$, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONR^4R^4$, $XCONHR^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$, $XCOSR^4$, XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 , SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$, NO_2 , XNH_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNH SO_2R^4$, $XN(SO_2R^4)(SO_2R^4)$, $XNR^4SO_2R^4$, $XNH COR^4$, $XNH COOR^4$, $XNH CONHR^4$, тетрахидро-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,5-дихидро-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,7-дихидро-2,7-диоксоизоиндол-1-ил, R^4 , като два заместителя към R^1 , когато са в орто положение един към друг, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно да образуват метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил,

R^2 означава една моно- или бициклична C_{6-10} – арилна група или една моно- или бициклична 5-10 членна хетероарилна група с 1 – 4 хетероатоми избран от групата

състояща се от N, S или O, като посочените арилни или хетероарилни групи могат да бъдат заместени независимо една от друга с до три от следващите заместители:

F, Cl, Br, I, C(NH)NH₂, C(NH)NHR⁴, C(NH)NR⁴R⁴, C(NR⁴)NH₂, C(NR⁴)NHR⁴, C(NR⁴)NR⁴R⁴, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONR⁴R⁴, XCONHR⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNR⁴SO₂R⁴, XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, тетрахидро-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,5-дихидро-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,7-дихидро-2,7-диоксоиндол-1-ил, R⁴, като два заместителя към R², когато са в ортополижение един към друг, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно образуват метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил,

R³ означава един или два заместителя, които независимо един от друг означават:

H, F, Cl, Br, I, XOH, XOR⁴, XOCOR⁴, XOCONHR⁴, XOCOOR⁴, XCOR⁴, XC(NOH)R⁴, XC(NOR⁴)R⁴, XC(NO(COR⁴))R⁴, XCN, XCOOH, XCOOR⁴, XCONH₂, XCONHR⁴, XCONR⁴R⁴, XCONHOH, XCONHOR⁴, XCOSR⁴, XSR⁴, XSOR⁴, XSO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁴, NO₂, XNH₂, XNHR⁴, XNR⁴R⁴, XNHSO₂R⁴, XNR⁴SO₂R⁴, XN(SO₂R⁴)(SO₂R⁴), XNHCOOR⁴, XNHCONHR⁴, тетрахидро-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,5-дихидро-2,5-диоксопирол-1-ил, 2,7-дихидро-2,7-диоксоиндол-1-ил, R⁴, като два заместителя R³, когато са в орто положение един към друг, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно да образуват метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил,

R^4 и R^4 независимо един от друг означават C_{1-4}

перфлуоралкил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, (C_{1-3} алкил – C_{3-7} циклоалкил), C_{1-3} -алкил – C_{6-10} -арил, C_{1-3} алкил 5-10 членен хетероарил с 1 – 4 N-, S- или O-атоми хетероарил, C_{6-10} -ариб или 5-10 членен хетероарил с 1 – 4 N-, S- или O-атоми, като C_{6-10} -арилните и хетероарилните групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от групата състояща се от F, Cl, Br, CH_3 , C_2H_5 , NO_2 , OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 или съща така могат да имат една анелирана метандиилбисокси-, етан-1,2-диилбисоксигрупа, като в един 5-членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде един N или един O и в един 6- или 7-членен циклоалкилов пръстен един или два члена на пръстена могат да бъдат N и/или O, като азотите на пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с C_{1-3} алкил или C_{1-3} алканоил,

R^5 и R^5 независимо един от друг означават водород C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, като един въглероден атом може да бъде заменен с O, S, SO, SO_2 , NH, N C_{1-3} алкил или N C_{1-3} алканоил,

C_{3-7} циклоалкил – C_{0-3} алкил, като в един 5-членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде един N или O и в един 6- или 7-членен циклоалкилов пръстен един или два члена на пръстена могат да бъдат N и/или O, като азотите на пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с C_{1-3} алкил или C_{1-3} алканоил, C_{6-10} – арил или 5-10 членен хетероарил с 1-4 хетероатоми от N, S и O, като посочените по-горе

алкилни, алкенилни и алкинилни вериги могат да бъдат заместени с един от посочените вече циклоалкили, арили или хетероарили, като всички посочени по-горе алкилни и циклоалкилни радикали могат да бъдат заместени с до два заместителя от CF_3 , C_2F_5 , OH , O C_{1-3} алкил, NH_2 , NH C_{1-3} алкил, NH C_{1-3} алканоил, N (C_{1-3} алкил) $_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ алкил)(C_{1-3} алканоил), COOH , CONH_2 , COO C_{1-3} алкил и всички посочени по-горе арилни и хетероарилни групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от групата състояща се от F , Cl , Br , CH_3 , C_2H_5 , NO_2 , OCH_3 , OC_2H_5 , CF_3 , C_2F_5 или също така да съдържат една анилирана метандиилбисоки-, етен-1,2- диилбисоксигрупа, или R^5 и R^5 заедно с азотния атом да образуват един 5-7 членен хетероцикъл, който може да съдържа друг кислороден, азотен или серен атом и може да бъде заместен с C_{1-4} -алкил, C_{1-4} – алкокси – C_{0-2} -алкил, C_{1-4} -алкокси-карбонил, аминокарбонил или фенил.

А означава C_{1-10} алкандиил, C_{2-10} алкендиил, C_{2-20} алкиндиил, (C_{0-5} алкандиил – C_{3-7} циклоалкандиил – C_{0-5} алкандиил), (C_{0-5} алкандииларили – C_{0-5} алкандиил), (C_{0-5} алкандиил.хетероарили- C_{0-5} алкандиил),

като в един 5-членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде един N или един O и в един 6- или 7-членен циклоалкилов пръстен един или два от членовете на пръстена могат да бъдат N и/или O , като азотите на пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с C_{1-3} -алкил или C_{1-3} -алканоил,

като в посочените по-горе алифатни вериги един въглероден атом или два въглеродни атома могат да бъдат заменени с O , NH , NR^4 , $NCOR^4$, NSO_2R^4 ,

и при това алкилни или циклоалкилни групи могат да бъдат заместени с до два заместителя от F , OH , OR^4 , $OCOR^4$, $=O$, NH_2 , NR^4R^4 , $NHCOR^4$, $NHCOOR^4$, $NHCONHR^4$, $NHSO_2R^4SH$, SR^4 ,

B означава

H , OH , $OCOR^5$, $CONHR^5$, $OCOOR^5$, COR^5 , $C(NOH)R^5$, $C(NOR^5)R^5$,
 $C(NO(COR^5))R^5$, $COOH$, $COOR^5$, $CONH_2$, $CONHNH_2$, $CONHR^5$, $CONR^5R^5$,
 $CONHOH$, $CONHOR^5$, SO_3H , SO_2NH_2 , SO_2NHR^5 , $SO_2NR^5R^5$,
 $\leq PO_3H$, $PO(OH)(OR^5)$, $PO(OR^5)(OR^5)$, $PO(OH)(NHR^5)$, $PO(NHR^5)(NHR^5)$,

тетразолил, обикновено свързан с един въглероден атом на групата **A**,

или означава общата група

: **Y-A-B** $N(SO_2R^4)(SO_2R^4)$ oder $NHSO_2R^4$,

X означава една връзка,

CH_2 , $(CH_2)_2$, $CH(CH_3)$, $(CH_2)_3$, $CH(CH_2CH_3)$, $CH(CH_3)CH_2$,
 $CH_2CH(CH_3)$,

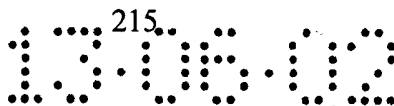
Y означава една връзка,

, O , S , SO , SO_2 , NH , NR^4 , $NCOR^4$, NSO_2R^4 ,

за получаване на лекарствено средство за лечение и профилактика на заболявания, които са свързани с активиране на микроглия.

16.

Използване съгласно претенция 15, при което във формула II



R^1 означава една моно- или бициклична арилна група или една моно- или бициклична 5-10 членна хетероарилна група с 1-2 хетероатоми избрани от групата състояща се от N, S или O, като посочените арилна или хетероарилна група могат да бъдат заместени с до три от следващите заместители независимо един от друг:

F, Cl, Br,
 XOH, XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$,
 $XCOR^4$, XCN, XCOOH, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONR^4R^4$, $XCONHR^4$, $XCONHOH$,
 $XCONHOR^4$, $XCOSR^4$, XSR^4 , NO_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , R^4 ,
 като два заместителя към R^1 , когато са в орто положение един към друг, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно да образуват метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил.

17.

Използване съгласно претенции 15 или 16, при което в общата формула II

R^2 означава една моно- или бициклична арилна група или една моно- или бициклична 5-10 членна хетероарилна група с 1-2 хетероатома избрани от групата състояща се от N, S или O, като посочените по – горе арилни или хетероарилни групи могат да бъдат заместени независимо един от друг с до три от следващите заместители:

F, Cl, Br, XOH, XOR^4 , $XOCOR^4$, $XOCONHR^4$, $XOCOOR^4$, $XCOR^4$, $XC(NOH)R^4$,
 $XC(NOR^4)R^4$, $XC(NO(COR^4))R^4$, XCN, XCOOH, $XCOOR^4$, $XCONH_2$, $XCONR^4R^4$,
 $XCONHR^4$, $XCONHOH$, $XCONHOR^4$, $XCOSR^4$, XSR^4 , $XSOR^4$, XSO_2R^4 ,
 SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^4$, NO_2 , XNH_2 , $XNHR^4$, XNR^4R^4 , $XNH_2SO_2R^4$,

като два заместителя към $R^{2'}$, когато са в орто положение един към друг, могат така да бъдат свързани един с друг, че да образуват заедно метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,3-диил, бутан-1,4-диил.

18.

Използване съгласно една от претенциите 15-17, при което в общата формула II

R^3 означава един или два заместителя, които независимо един от друг означават:

$H, F, Cl, Br, XOH, XOR^4, XOCOR^4, XOCONHR^4, XOCOOR^4, XCOR^4, XC(NOH)R^4, XC(NOR^4)R^4, XC(NO(COR^4))R^4, XCN, XSR^4, XSOR^4, XSO_2R^4, SO_2NH_2, SO_2NHR^4, SO_2NR^4R^4, NO_2, XNH_2, XNHR^4, XNR^4R^4, XNH SO_2R^4, XNR^4SO_2R^4, XN(SO_2R^4)(SO_2R^4), XNH COR^4, XNH COOR^4,$

$XNH CONHR^4$ или R^4 , като два заместителя R^3 , когато са в орто положение един към друг, могат така да бъдат свързани един с друг, че заедно да образуват метандиилбисокси, етан-1,2-диилбисокси, пропан-1,4-диил, бутан-1,4-диил.

19.

Използване съгласно една от претенциите 15-18, при което в обща формула II

R^4 и $R^{4'}$ независимо един от друг означават CF_3 , C_2F_5 , C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, (C_{1-3} алкил – C_{3-6} циклоалкил), C_{1-3} алкиларил, C_{1-3} алкилхетероарил, моноциклически арил или 5-6 членен хетероарил с 1-2 N-, S- или O-атоми, като арилните и хетероарилни групи могат да бъдат заместени с един или

два заместителя от групата състояща се от F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃, C₂F₅ или да имат една анелирана метандиилбисокси- или етан-1,2-диилбисоксигрупа, и в един 5-членен циклоалкилов пръстен един от членовете на пръстена може да бъде N и/или O, като азотите на пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ алканоил.

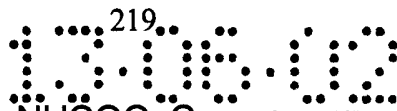
20.

Използване съгласно една от претенциите 15-19, при което в общата формула II

R^5 и $R^{5'}$ независимо един от друг означават C₁₋₆ алкил, като един въглероден атом може да бъде заменен с O, NH, N C₁₋₃ алкил, N C₁₋₃ алканоил

C₃₋₇ циклоалкил – C₀₋₃ алкил, като в един 5-членен циклоалкилов пръстен един член на пръстена може да бъде един N или един O и в един 6- или 7-членен циклоалкилов пръстен един или два членове на пръстена могат да бъдат N и/или O, като азотите на пръстена в даден случай могат да бъдат заместени с C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ алканоил, като посочените по – горе C₁₋₆ алкилни части могат да бъдат заместени с посочените по – горе циклоалкили или също с 5-6 членни хетероаромати с 1-2 хетероатоми избрани от групата състояща се от N, S или O,

като всички посочени по – горе алкилни и циклоалкилни части могат да бъдат заместени с до два заместителя от CF₃, OH, O C₁₋₃ алкил, и посочените по – горе хетероарилни групи могат да бъдат заместени с един или два заместителя от F, Cl, CF₃, CH₃, C₂H₅, OC₂H₅,



алкил)(C₁₋₃алканоил), NHCOO C₁₋₃ алкил, NHCONH C₁₋₃ алкил, NHSO₂ C₁₋₃ алкил, SH, S C₁₋₃ алкил.

22.

Използване съгласно една от претенциите 15-21, при което в общата формула II

B означава водород, OH, OCOR⁵, OCONHR⁵, OCOOR⁵, COOH, COOR⁵, CONH₂, CONHR⁵, CONR⁵R^{5'}, CONHOH, CONHOR⁵ или тетразолил, обикновено свързан с един въглероден атом на групата **A**.

23.

Използване съгласно една от претенциите 15-22, при което в общата формула II

X означава една връзка или CH₂.

24.

Използване съгласно една от претенциите 15-23, при което в общата формула II

Y означава една връзка, O, S, NH, NR⁴, NCOR⁴ или NSO₂R⁴.