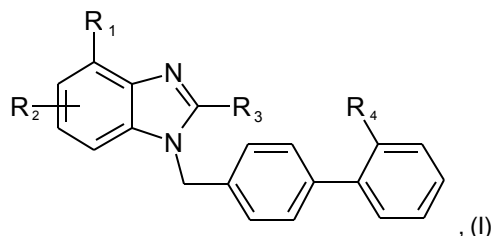


Изобретение относится к новым пиримидинсодержащим производным, обладающим биологической активностью, более конкретно к производным бензимидазола и фармацевтической композиции на их основе, обладающей антагонистической в отношении ангиотензина активностью.

Известны производные гистардина, в том числе и производные бензимидазола, которые благодаря антагонистической в отношении ангиотензина активности можно применять в качестве антигипертензивного средства (см. заявку ЕР № 0175180, С07D233/64, А61К31/415, 1986 г.).

Задачей изобретения является расширение арсенала новых производных бензимидазола, которые можно применять в качестве активного компонента фармацевтической композиции, обладающей антагонистической в отношении ангиотензина активностью.

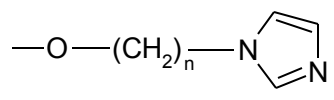
Поставленная задача решается предлагаемыми производными бензимидазола общей формулы (I)



где:

$R_1 = C_1-C_3$ -алкил или Cl;

R_2 = в положении 6: бензимидазол-2-ил, тетрагидробензимидазол-1-ил, 1-метилбензимидазол-2-ил, фталимидобензимидазол-1-ил, 1-оксоимидазол-2-ил, 1-оксоизоиндол-2-ил, 2-оксопиперидин-1-ил, бутансультам-1-ил, N-бензолсульфонил-метиламино, имидазо[1,2a]пиридин-2-ил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил, имидазо[2,1b]тиазол-6-ил, пиридин-2-ил, 1-изопропил-имидазол-4-ил, изопропилкарбониламино, 2,3-ди-метилмалеинимида, морфолинкарбониламино, циклогексиламинкарбониламино, амидино или, в положении 7, группа формулы



где: $n=2-5$;

R_3 = этил, н-пропил, н-бутил;

$R_4 = CO_2H$ или 1H-тетразол-5-ил, в виде смеси изомеров, отдельных изомеров, гидратов и солей.

Предпочтительными производными являются производные бензимидазола формулы (I) 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновую кислоту и ее соли с неорганическими или органическими кислотами или основаниями.

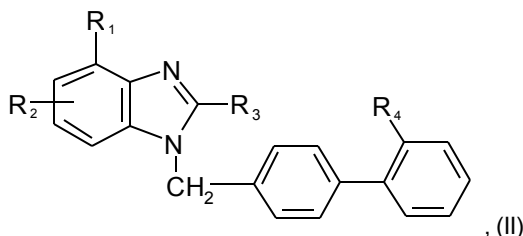
Производные бензимидазола вышеприведенной формулы (I) или их физиологически приемлемые соли с неорганическими или органическими кислотами или основаниями могут представлять собой активный компонент фармацевтической композиции, обладающей антагонистической в отношении ангиотензина активностью, которая содержит еще фармацевтически приемлемый носитель.

Данная фармацевтическая композиция, которая содержит активный компонент в эффективном количестве, является дополнительным объектом изобретения.

Новые соединения можно получать известными способами, например, по следующим реакциям.

а) для получения соединения общей формулы I, где В, означает карбоксил.

Гидролиз, термолиз или гидрогенолиз соединения общей формулы (II)



где R_1-R_3 имеют вышеуказанные значения, а радикал R_4 , означает группу, переводимую в карбоксил.

Так, например, функциональные производные карбоксильной группы, как, например, незамещенные или замещенные амиды, сложные эфиры, сложные тиольные эфиры, сложный ортоэфир, простой иминоэфир, амидины, ангидриды, нитрильная или тетразолильная группа, можно перевести посредством гидролиза в карбоксильную группу, сложные эфиры с третичным спиртом, например, сложный третбутиловый эфир – посредством термолиза в карбоксильную группу, а сложный эфир с аралканолом, например, сложный бензиловый эфир - посредством гидрогенолиза в карбоксильную группу.

Гидролиз целесообразно проводят или в присутствии кислоты, как, например, соляной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, трихлоруксусной кислоты или трифторуксусной кислоты, или в присутствии основания, как, например, гидроокиси натрия или гидроокиси калия, в среде пригодного растворителя, такого, как, например, вода, смесь воды и метанола, этанол, смесь воды и этанола, смесь воды и изопропанола или смесь воды и диоксана, при температуре от -10 до 120°C, например, при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси. При гидролизе в присутствии органической кислоты, как, например, трихлоруксусной кислоты или трифторуксусной кислоты, имеющиеся в случае необходимости спиртовые гидроксильные группы могут одновременно переводиться в соответствующую ацилоксигруппу, как трифторацетоксигруппу.

Если R₄ в соединении формулы II означает цианогруппу или аминокарбонил, то эти группы можно также переводить в карбоксильную группу обработкой нитритом, например, нитритом натрия, в присутствии кислоты, как, например, серной кислоты, которую целесообразно одновременно используют в качестве растворителя, при температуре 0-50°C.

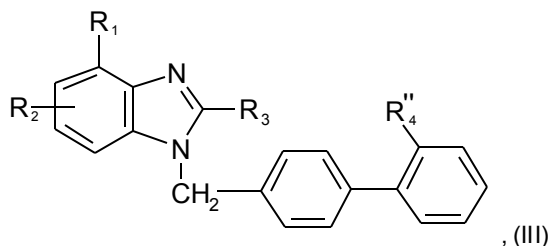
Если R₄ в соединении формулы II означает, например, третбутилоксикарбонил, то третбутильную группу можно также снимать путем термолиза, в случае необходимости, в среде инертного растворителя, такого, как, например, метиленхлорид, хлороформ, бензол, толуол, тетрагидрофуран или диоксан, предпочтительно в присутствии каталитического количества кислоты, как, например, п-толуолсульфокислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты или полифосфорной кислоты, предпочтительно при температуре кипения используемого растворителя, например, при температуре 40°C-100°C.

Если R₄ в соединении формулы II означает, например, бензилоксикарбонил, то бенильную группу можно также отщеплять гидрогенолизом в присутствии катализатора гидрирования, такого, как, например, палладий на угле, в среде пригодного растворителя, такого, как, например, метанол, этанол, смесь этанола и воды, ледяная уксусная кислота, сложный этиловый эфир уксусной кислоты, диоксан или диметилформамид, предпочтительно при температуре 0-50°C, например, при комнатной температуре, и давлении водорода 1-5 бар. При гидрогенолизе могут одновременно восстанавливаться и другие радикалы, например, нитрогруппа до аминогруппы, или бензилоксигруппа до гидроксильной группы, или винилиденную группу до соответствующей алкилиденной группы, или группу коричной кислоты до соответствующей фенилпропионовокислой группы, или заменяться атомами водорода, например, атом галогена атомом водорода.

б) для получения соединения общей формулы I, где R₄ означает 1Н-тетразолильную группу:

А.

Снятие защитного радикала с соединения общей формулы (III)



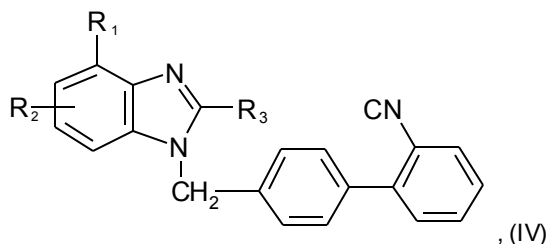
где R₁, R₂, и R₃ имеют вышеуказанные значения и R₄'' означает 1Н-тетразолильную группу, имеющую защитный радикал в положении 1 или 3.

В качестве защитного радикала используют, например, трифенилметил, трибутиллово или трифениллово.

Снятие используемого защитного радикала проводят предпочтительно в присутствии галогенированного углеводорода, предпочтительно в присутствии хлористо-водорода, в присутствии основания, как, например, гидроокиси натрия или спиртового аммиака, в среде пригодного растворителя, как, например, метиленхлорида, метанола, смеси метанола и аммиака, этанола или изопропанола, при температуре от 0 до 100°C, однако предпочтительно при комнатной температуре или же, если реакцию проводят в присутствии спиртового аммиака, то при повышенной температуре, например, при температуре 100-150°C, предпочтительно при температуре 120-140°C.

Б.

Взаимодействие соединения общей формулы (IV)



где R₁-R₃ имеют вышеуказанные значения с азотистоводородной кислотой или ее солями.

Реакцию предпочтительно проводят в среде инертного растворителя, такого, как, например, бензол, толуол или диметилформамид, при температуре 80°C-150°C, предпочтительно при 125°C. При этом

целесообразно поступают следующим образом. Во время реакции азотистоводородную кислоту высвобождают из азидов щелочного металла, например, азидов натрия, в присутствии слабой кислоты, как хлорида аммония, или же тетразолидную соль, получаемую в реакционной смеси в результате взаимодействия с солью азотистоводородной кислоты, предпочтительно азидом алюминия или трибутилового, который целесообразно образует в реакционной смеси путем реакции хлорида алюминия или трибутилового с азидом щелочного металла, как, азидом натрия, затем высвобождают путем подкисления разбавленной кислотой, как, например, 2N соляной кислотой или 2N серной кислотой.

Получаемую вышеописанным образом смесь изомеров соединения общей формулы (I) можно разделять предпочтительно хроматографией при использовании носителя, как силикагеля или окиси алюминия.

Кроме того, получаемые соединения общей формулы I можно переводить в кислотно-аддитивные соли, в частности, в физиологически переносимые соли с неорганическими или органическими кислотами, пригодные для фармацевтического применения. В качестве кислот можно, например, назвать соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, янтарную кислоту, молочную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту или малеиновую кислоту.

Соединения формулы (I) можно переводить в аддитивные соли с неорганическими или органическими основаниями, в частности, в физиологически переносимые аддитивные соли, пригодные для фармацевтического применения. При этом в качестве оснований можно, например, использовать гидроокись натрия, гидроокись калия, циклогексиламин, диэтиламин и триэтиламин.

Используемые в качестве исходных веществ соединения формул II-IV либо известны из литературы, либо получают известными из литературы способами.

Как уже указывалось выше, новые соединения формулы (I) и их физиологически переносимые соли представляют собой антагонисты ангиотензина, в частности, антагонисты ангиотензина II.

Так, например, на биологическую активность исследовались следующие соединения:

A=4'-[[2-н-бутил-7-[3-имидазол-1-ил]-пропило-кси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота,

B=4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-бифенил]-2-карбоновая кислота,

V=4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил,

G=4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-оксо-изоиндолин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил,

D=4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил,

E=соединение 4'-[[2-н-бутил-6-(2,3-диметил-малеинимино)-4-метилбензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты,

Ж=4'-[[2-н-бутил-6-(изопропилкарбониламино)-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота,

З=4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(морфолинокарбониламино)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота,

И=соединение 4'-[[2-н-бутил-6-(цикло-гексиламинокарбониламино)-4-метилбензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты,

K=4'-[[2-н-бутил-7-[3-(имидазол-1-ил)-пропило-кси]-4-метилбензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил,

L=4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота,

M=4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил,

N=гидрохлорид 4'-[[2-н-пропил-4-хлор-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенила,

O=4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[2,1b]тиазол-6-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Описание метода по определению связывания рецептора с ангиотензином.

Ткань (легкие крысы) гомогенизируют в трис-буфере (50 ммоль трис, 150 ммоль хлористого натрия, 5 ммоль этилендиаминотетрауксусной кислоты, pH 7,40) и центрифугируют два раза, каждый раз при 20000х в течение 20 минут. Получаемый центрифугат ресуспендируют в инкубационном буфере (50 ммоль трис, 5 ммоль хлористого магния, 0,3% альбумина сыворотки крупного рогатого скота, pH 7,40) в соотношении 1:75, в пересчете на влажный вес ткани. По 0,1 мл гомогената и 5 ммоль [125] ангиотензина II (продукт иофирмы НЕН, г. Дрейейх, ДЕ) инкубируют при повышающихся концентрациях исследуемых веществ в общем объеме 0,25 мл при температуре 37°C в течение 60 минут.

Инкубацию прекращают путем фильтрации через стекловолокнистые маты. Фильтры промывают 4 мл холодного как лед буфера (25 ммоль трис, 2,5 ммоль хлористого магния, 0,1% альбумина сыворотки крупного рогатого скота, pH 7,40). Связанную радиоактивность определяют при помощи гамма-счетчика. По кривой действия/дозы определяют концентрацию торможения KT_{50} исследуемых соединений А-У.

Результаты опыта сведены в таблице.

Таблица

Исследуемые соединения №	KT_{50} [нмоль]
-----------------------------	-------------------

А	510,0
Б	3,7
В	14,0
Г	5,0
Д	1,2
Е	20,0
Ж	6,6
З	3,5
И	17,0
К	240,0
Л	1,2
М	1,7
Н	20,0
О	7,8

Соединения Б, В, Г, Д, Е дополнительно исследуют еще на действия после оральной дачи бодрствующим, ренально гипертензивным крысам. При дозе 10 мг/кг эти соединения обладают снижающим кровяное давление действием.

Кроме того, при аппликации вышеприведенных соединений до дозы 30 мг/кг (внутривенно) не наблюдается токсичных побочных действий, отрицательного инотропного действия и нарушений сердечного ритма. Таким образом, соединения являются хорошо переносимыми.

Благодаря их фармакологическим свойствам новые соединения и их физиологически переносимые соли пригодны для лечения гипертонии и недостаточности сердца, а также для лечения имеющихся нарушений кровообращения в периферических сосудах миокардной ишемии (ангины), для профилактики прогрессии недостаточности сердца после миокардного инфаркта, для диабетической нефропатии, глаукомы, желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний мочевого пузыря.

Кроме того, новые соединения и их физиологически переносимые соли пригодны для лечения заболеваний лёгких, например, отека легкого и хронического бронхита, для профилактики артериального рестеноза после ангиопластики, утолщений стенок кровеносных сосудов, артериосклероза и диабетической ангиопатии. Благодаря влиянию ангиотензина на выделение ацетилхолина и дофамина в головном мозге новые антагонисты ангиотензина также пригодны для лечения нарушений центральной нервной системы, например, дисперсий, болезни Альцгеймера, синдрома паркинсонизма, булимии и нарушений познавательных функций.

Нижеследующие примеры иллюстрируют получение новых производных бензимидазола.

Пример 1.

Гидрат 4'-[[2-н-бутил-7-[5-(имидазол-1-ил)-пентилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты.

0,7 г (1,15 ммоль) сложного бутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-7-[5-(имидазол-1-ил)-пентилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты растворяют в 35 мл метиленхлорида, добавляют 5 мл трифторуксусной кислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. Разбавляют метиленхлоридом и встряхивают водой и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и сгущают в вакууме. Полученный таким образом сырой продукт очищают на силикагельсодержащей колонке (величина зерен 0,063-0,02 мм, смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты, этанола и аммиака в объемном соотношении 90:10:0,1) и кристаллизуют из ацетона.

Выход: 0,19 г (29,9% теории).

Т. пл. 185-187°C.

$C_{34}H_{38}N^4O_3 \cdot H_2O$ (550,70)

рассчит.: С 71,81 Н 7,09 N 9,85

найдено: 72,03 7,19 9,71

Масс-спектр: $m/e = M^+$ 550.

Пример 2.

4'-[[2-н-бутил-7-[3-(имидазол-1-ил)-пропилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-7-[3-(имидазол-1-ил)-пропилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 69,4% теории.

Т. пл.: 208-210°C.

$C_{32}H_{34}N_4O_3$ (852,64)

рассчит.: С 73,54 Н 6,56 N 10,72

найдено: 73,45 6,62 10,60

Значение R_f : 0,50 (силикагель; смесь сложного этилового эфира уксусной кислоты, этанола и аммиака в объемном соотношении 50:45:5).

Пример 3.

Гидрат 4'-[[2-н-бутил-7-[4-(имидазол-1-ил)-бутилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты.

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет. бутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-7-[4-(имидазол-1-ил)-бутилокси]-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 68,5% теории.

Т. пл.: 126-128°C.

$C_{33}H_{36}N_4O_3 \cdot H_2O$ (554,68)

рассчит.: C 71,46 H 6,91 N 10,10

найдено: 71,63 7,02 9,98

Масс-спектр: m/e=536.

Пример 4.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из третбутилового эфира 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в диметилформамиде.

Выход: 63,9% теории.

Т. пл.: 261-263°C.

$C_{33}H_{30}N_4O_2$ (514,60)

рассчит.: C 77,02 H 5,87 N 10,89

найдено: 76,90 5,85 10,99

Пример 5.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

К раствору 1,60 г (3,3 ммоль) 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила в 50 мл диметилформамида добавляют 4,3 г (66 ммоль) азида натрия и 3,5 г (66 ммоль) хлорида аммония и смесь перемешивают при температуре 140°C в течение 24 часов. Затем смешивают с водой и осадок отсасывают. Полученный таким образом сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле (300 г силикагеля, метиленхлорид и 6% этанола).

Выход: 900 мг (51 % теории).

Т. пл.: 228-230°C.

$C_{33}H_{30}N_8$ (538,70)

рассчит.: C 73,58 H 5,61 N 20,80

найдено: 73,48 5,55 20,70

Пример 6.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(2-фталимидобензи-мидазол-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(2-фталимидобензимидазол-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азида натрия в диметилформамиде.

Выход: 6,8% теории.

Т. пл.: спекает, начиная с 160°C.

$C_{33}H_{27}N_7O_2$ (553,60)

рассчит.: C 71,59 H 4,92 N 17,71

найдено: 71,39 4,88 17,54

Пример 7.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(2-фталимидобензи-мидазол-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(2-фталимидобензимидазол-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азида натрия в диметилформамиде.

Выход: 7,1% теории.

Т. пл.: спекает, начиная с 150°C.

$C_{34}H_{29}N_7O_2$ (567,70)

рассчит.: C 71,94 H 5,15 N 17,27

найдено: 71,75 5,19 17,22

Пример 8.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-оксо-изондол-2-ил)бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил. Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(1-оксо-изоиндол-2-ил)-бензи-мидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азида натрия в диметилформамиде.

Выход: 25,0% теории.

Т. пл.: спекает, начиная с 170°C.

$C_{33}H_{29}N_7O$ (539,60)

рассчит.: C 73,45 H 5,42 N 18,17

найдено: 73,20 5,41 18,33

Пример 9.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(1-оксо-изоиндол-2-ил) -бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(1-оксо-изоиндол-2-ил)-бензими-дазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азида натрия в диметилформамиде.

Выход: 21,0% теории.

Т. пл.: начинает спекать с 165°C.

$C_{34}H_{31}N_7O$ (553,70)

рассчит.: C 73,76 H 5,64 N 17,71
найдено: 73,58 5,33 17,41

Пример 10.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 49,0% теории.

Т. пл.: начинает спекать с 186°C.

$C_{29}H_{31}N_7O_2S$ (541,70)

рассчит.: C 64,30 H 5,77 N 18,10 S 5,92

найдено: 64,10 5,39 18,01 5,98

Пример 11

4'-[[2-этил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-этил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 60,0% теории.

Т. пл.: аморфно спекает, начиная с 194°C.

$C_{28}H_{29}N_7O_2S$ (527,70)

рассчит.: C 63,74 H 5,54 N 18,58 S 6,08

найдено: 63,83 5,66 18,41 5,82

Пример 12.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 48,0% теории.

Т. пл.: аморфно, начинает спекать с 183°C.

$C_{30}H_{33}N_7O_2S$ (555,70)

рассчит.: C 64,84 H 5,99 N 17,64 S 5,77

найдено: 64,53 5,66 17,63 5,55

Пример 13.

4'-[[2-н-пропил-4-этил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-пропил-4-этил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 27,0% теории.

Т. пл.: аморфно, начинает спекать с 189°C.

$C_{30}H_{33}N_7O_2S$ (555,70)

рассчит.: C 64,84 H 5,99 N 17,64 S 5,77

найдено: 64,81 5,68 17,87 5,31

Пример 14.

4'-[[2-этил-4-этил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-этил-4-этил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 39,0 % теории.

Т. пл.: аморфно, начинает спекать с 212°C.

$C_{29}H_{31}N_7O_2S$ (541,70)

рассчит.: C 64,30 H 5,77 N 18,10 S 5,92

найдено: 64,30 5,51 17,99 5,59

Пример 15.

4'-[[2-н-пропил-4-изопропил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-пропил-4-изопропил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия и диметилформамида.

Выход: 22,0% теории.

Т. пл.: аморфно.

$C_{31}H_{35}N_7O_2S$ (569,70)

рассчит.: C 65,35 H 6,19 N 17,21 S 5,63

найдено: 65,13 6,10 17,54 5,40

Пример 16.

4'-[[2-этил-4-изопропил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-этил-4-изопропил-6-(бутансультам-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 24,0% теории.

Т. пл.: аморфно, начинает спекать с 209°C.

$C_{30}H_{33}N_7O_2S$ (555,70)

рассчит.: C 64,84 H 5,99 N 17,64 S 5,77

найдено: 64,99 5,71 17,43 5,71

Пример 17.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(N-бензолсульфо-нил-метиламино)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 8 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(N-бензолсульфонил-метил-амино)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 42,0% теории.

Т. пл.: 161-163°C.

$C_{32}H_{31}N_7O_2S$ (577,70)

рассчит.: C 66,53 H 5,41 N 16,97 S 5,55

найдено: 66,32 5,36 16,70 5,31

Пример 18.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(N-бензолсульфонил-метиламино)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1H-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(N-бензолсульфонил-метиламино)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 37,0% теории.

Т. пл.: 150-153°C.

$C_{33}H_{33}N_7O_2S$ (591,70)

рассчит.: C 66,98 H 5,62 N 16,57

найдено: 66,71 5,38 16,39

Пример 19.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота

Получают аналогично примеру 1 из сложного трет. бутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метилхлориде.

Выход: 48,0% теории.

Т. пл.: 233-235°C.

$C_{34}H_{32}N_4O_2$ (528,70)

рассчит.: C 77,25 H 6,10 N 10,60

найдено: 77,10 5,98 10,46

Пример 20.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1H-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 41,0% теории.

Т. пл.: 235-237°C.

$C_{34}H_{32}N_8$ (552,70)

рассчит.: C 73,89 H 5,84 N 20,28

найдено: 73,67 5,81 19,93

Пример 21.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(2-оксо-пиперидин-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1H-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(2-оксо-пиперидин-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 51,0% теории.

Т. пл.: аморфно, начинает спекать с 140°C.

$C_{30}H_{31}N_7O$ (505,60)

рассчит.: C 71,26 H 6,18 N 19,39

найдено: 71,08 6,22 19,47

Пример 22.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(2-оксо-пиперидин-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1H-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(2-оксо-пиперидин-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 39,0% теории.

Т. пл.: аморфно, начинает спекать с 128°C.

$C_{31}H_{33}N_7O$ (519,70)

рассчит.: C 71,65 H 6,40 N 18,87

найдено: 71,44 6,23 18,59

Пример 23.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(2-оксо-пиперидин-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1H-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(2-оксо-пиперидин-1-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(2-трифенилметил-тетразол-5-ил)-бифенила путем отщепления трифенилметильной группы посредством метанольной соляной кислоты.

Выход: 51,0% теории.

Т. пл.: аморфно, начинает спекать с 115°C.

$C_{30}H_{31}N_7O$ (505,60)

рассчит.: C 71,26 H 6,18 N 19,39

найдено: 71,51 6,39 19,09

Пример 24.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 38,0% теории.

Т. пл.: 195-197°C (после упаривания растворителя).

Т. пл.: 299-303°C (смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 20:1).

$C_{32}H_{28}N_4O_2$ (500,60)

рассчит.: C 76,78 H 5,64 N 11,19

найдено: 76,55 5,61 10,87

Пример 25.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход: 21,0% теории.

Т. пл.: начинает спекать с 181°C.

$C_{32}H_{28}N_8$ (524,60)

рассчит.: C 73,26 H 5,38 N 21,36

найдено: 73,10 5,24 21,13

Пример 26.

4'[[2-н-бутил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 51,0% теории.

Т. пл.: 194-197°C.

$C_{33}H_{30}N_4O_2$ (514,60)

рассчит.: C 77,02 H 5,88 N 10,89

найдено: 76,81 5,78 10,64

Пример 27.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход: 26,0% теории.

$C_{33}H_{30}N_8$ (538,60)

рассчит.: C 73,58 H 5,61 N 20,80

найдено: 73,39 5,40 20,92

Пример 28.

4'[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[2,1-б]тиазол-6-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[2,1-б]тиазол-6-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 43% теории.

Т. пл.: 192-195°C (после упаривания растворителя).

Т. пл.: >300°C (смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 20:1).

$C_{30}H_{26}N_4O_2S$ (506,64)

рассчит.: C 71,12 H 5,17 N 11,06 S 6,33

найдено: 70,97 5,19 10,88 6,09

Пример 29.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[2,1-б]тиазол-6-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[2,1-б]тиазол-6-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход: 21% теории.

Т. пл.: аморф. спекает, начиная с 196°C.

$C_{30}H_{26}N_8S$ (530,67)

рассчит.: C 67,90 H 4,94 N 21,12 S 6,04

найдено: 67,77 4,84 21,00 5,87

Пример 30.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход: 28% теории.

Т. пл.: 202-205°C.

$C_{32}H_{28}N_8$ (524,64)

рассчит.: C 73,26 H 5,38 N 21,36
найдено: 73,01 5,22 21,56

Пример 31.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(бензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 43% теории.

Т. пл.: 239-242°C.

$C_{32}H_{28}N_4O_2$ (500,61)

рассчит.: C 76,78 H 5,64 N 11,19
найдено: 76,55 5,60 11,41

Пример 32.

4'-[[2-н-бутил-7-[3-(имидазол-1-ил)-пропилокси]-4-метилбензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают из 4'-[[2-н-бутил-7-[3-(имидазол-1-ил)-пропилокси]-4-метилбензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1-трифенилметил-тетразол-5-ил)-бифенила путём отщепления 1-трифенилметильной группы посредством этанольной и соляной кислоты.

Выход: 89,8% теории.

Т. пл.: 83-87°C.

$C_{32}H_{34}N_8O_{1,5}H_2O$ (573,69)

рассчит.: C 66,99 H 6,50 N 19,53
найдено: 66,83 6,52 19,43

Пример 33.

4'-[[6-(N-бензосульфони-метиламино)-2-н-бутил-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[[6-(N-бензосульфони-метиламино)-2-н-бутил-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 95,6% теории,

Т. пл.: 211-212°C.

$C_{33}H_{33}N_3O_4S$ (567,70)

рассчит.: C 69,80 H 5,86 N 7,40 S 5,65
найдено: 69,52 5,92 7,33 5,84

Пример 34.

4'-[[2-н-бутил-6-(изопропилкарбониламино)-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-6-изопропилкарбониламино)-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 86,3% теории.

Т. пл.: 313-315°C.

$C_{30}H_{33}N_3O_3$ (483,61)

рассчит.: C 74,51 H 6,88 N 8,69
найдено: 74,37 7,10 8,74

Пример 36.

Семигидрат 4'-[[2-н-бутил-6-(2,3-диметилмале-инимидо)-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-6-(2,3-диметилмалеинимидо)-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 88,9% теории.

Т. пл.: 321-322°C.

$C_{32}H_{31}N_3O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (530,62)

рассчит.: C 72,43 H 6,08 N 7,92
найдено: 72,89 6,16 7,89

Пример 37.

Семигидрат 4'-[[6-(2,3-диметилмалеинимидо)-2-н-пропил-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[[6-(2,3-диметилмалеинимидо)-2-н-пропил-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 75,4% теории.

Т. пл.: 329-331°C.

$C_{31}H_{29}N_3O_4 \cdot 0,5 H_2O$ (516,60)

рассчит.: C 72,08 H 5,85 N 8,13
найдено: 72,04 5,84 7,96

Пример 38.

4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(морфолинокарбонил-амино)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-4-метил-6-(морфолинокарбониламино)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 80,9% теории.

Т. пл.: 279-281°C.

$C_{31}H_{34}N_3O_4$ (526,64)

рассчит.: C 70,70 H 6,51 N 10,64

найдено: 70,48 6,50 10,51

Пример 39.

Семирифторацетат 4'-[[2-н-бутил-6-(циклогексиламинокарбониламино)-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[[2-н-бутил-6-(циклогексиламинокарбониламино)-4-метил-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 76,9% теории.

Т. пл.: 288-289°C.

$C_{33}H_{38}N_4O_3 \cdot 0,5 CF_3COOH$ (595,70)

рассчит.: C 68,55 H 6,51 N 9,41

найдено: 69,08 7,02 9,65

Пример 40.

4'-[[2-н-пропил-4-изопропил-6-(1-оксо-изоиндол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-пропил-4-изопропил-6-(1-оксоизоиндол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход: 14% теории.

Т. пл.: аморфно.

$C_{35}H_{33}N_7O$ (567,71)

рассчит.: C 74,05 H 5,86 N 17,27

найдено: 73,97 5,82 17,26

Масс-спектр: $M^+ = 567$.

Пример 41.

4'-[[2-н-пропил-4-этил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[[2-н-пропил-4-этил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 64% теории.

Т. пл.: 217-219°C.

$C_{34}H_{32}N_4O_2$ (528,70)

рассчит.: C 77,24 H 6,10 N 10,60

найдено: 77,12 6,09 10,75

Пример 42.

4'-[[2-н-пропил-4-этил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-пропил-4-этил-6-(1-метилбензимидазол-1-ил)-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход: 15% теории.

Т. пл.: 215-217°C.

$C_{34}H_{32}N_8$ (552,70)

рассчит.: C 73,89 H 5,84 N 20,28

найдено: 73,66 6,02 20,56

Пример 43.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход: 16,5% теории.

Т. пл.: начиная с 275°C (разл.).

$C_{31}H_{27}N_9H_2O$ (543,65)

рассчит.: C 68,49 H 5,38 N 23,19

найдено: 68,25 5,50 23,37

Пример 44.

4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[[2-н-пропил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 67% теории.

Т. пл.: начиная с 240°C (спекание).

$C_{32}H_{32}N_4O_2$ (504,64)

рассчит.: C 76,16 H 6,39 N 11,10

найдено: 75,94 6,46 11,20

Пример 45.

4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-имидазо[1,2-а]-пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]-пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 73,5% теории.

Т. пл.: начиная с 275°C (разл.).

$C_{32}H_{32}N_8$ (528,67)

рассчит.: C 72,70 H 6,10 N 21,20

найдено: 72,40 6,07 21,48

Пример 46.

4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-оксо-изоиндол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-оксо-изоиндол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 75% теории.

Т. пл.: 209-210°C.

$C_{33}H_{26}ClN_3O_3$ (536,04)

Масс-спектр: $m/e=535/537$.

Значение R_f : 0,25 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 9:1).

Пример 47.

4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 52,7% теории.

Т. пл.: 292-295°C.

$C_{32}H_{27}ClN_4O_2$ (535,06)

Значение R_f : 0,30 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 19:1).

рассчит.: C 71,90 H 5,08 N 10,45 Cl 6,63

найдено: 71,29 5,21 10,40 6,76

Пример 48.

Гидрохлорид 4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-2-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенила.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 54,8% теории.

Т. пл.: начинает спекать с 204°C.

$C_{32}H_{27}ClN_8 \cdot HCl$ (595,55)

Значение R_f : 0,20 (силикагель; смесь простого петролейного эфира и сложного этилового эфира уксусной кислоты в объемном соотношении 1:1 и 1% ледяной уксусной кислоты).

рассчит.: C 62,55 H 4,71 N 18,85 Cl 11,85

найдено: 62,34 4,97 18,84 11,57

Пример 49.

4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-оксо-изоиндол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(1-оксо-изоиндол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 24,6% теории.

Т. пл.: 246-248°C.

$C_{32}H_{26}ClN_7O$ (560,08)

Значение R_f : 0,15 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 9:1).

рассчит.: C 69,00 H 4,67 N 17,55 Cl 6,40

найдено: 68,26 4,75 17,73 6,97

Пример 50.

4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(циклогексиламино-карбониламино)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[(2-н-пропил-4-хлор-6-(циклогексиламинокарбониламино)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 75% теории.

Т. пл.: 222-224°C.

$C_{31}H_{33}ClN_4O_3$ (545,09)

Значение R_f : 0,15 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 19:1).

рассчит.: C 68,50 H 6,10 N 10,30 Cl 6,48
 найдено: 68,89 5,98 10,02 7,04

Пример 51.

Гидрат 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-амидино-бен-зимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты.

а) сложный метиловый эфир 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-амидино-бензимида-зол-1-ил)-метил]-би-фенил-2-карбоновой кислоты.

Размешивая, 2,1 г (5 ммоль) сложного метилового эфира 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-циано-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты растворяют в 250 мл метанола при комнатной температуре. При температуре 10-20°C в течение 3 часов при охлаждении льдом подают хлористый водород. Затем перемешивают в течение дальнейших 3 часов при комнатной температуре. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток смешивают два раза с простым эфиром и упаривают. Образовавшийся иминоэфир поглощают в 250 мл метанола и смешивают с 10,0 г карбоната аммония. Реакционную смесь перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре. После удаления растворителя в вакууме остаток очищают на силикагельсодержащей колонке (величина зерен: 0,063-0,032 мм), причем в качестве элюента используют смеси метиленхлорида и метанола с повышающейся полярностью (в объемном соотношении 9:1 и 8:2). Однородные фракции сгущают в вакууме.

Выход: 1,5 г (58% теории).

Значение R_f : 0,15 (силикагель; растворитель: смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).

б) 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-амидино-бензими-дазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

0,51 г (1,0 ммоль) сложного метилового эфира 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-амидино-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты растворяют в 6 мл тетрагидрофурана, смешивают с 2,8 мл 1,4 М водного раствора гидроксида лития и с 3 мл воды и перемешивают при комнатной температуре в течение двух дней. Затем добавляют раствор 300 мг хлорида аммония в 4 мл воды. Эту смесь перемешивают в течение 5 минут, образовавшийся осадок отсасывают, промывают ацетоном и сушат над гидроокисью калия.

Выход: 0,25 г (59% теории).

Т. пл.: 270-271°C (разложение).

$C_{32}H_{26}ClN_3O_3$ (426,53)

рассчит.: C 70,25 H 6,35 N 12,60

найденно: 70,04 6,23 12,50

Значение R_f : 0,55 (силикагель; растворитель: смесь метиленхлорида, метанола и аммиака в объемном соотношении 2:1:0,25).

Пример 52.

4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(4,5,6,7-тетрагидро-бензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 51 из сложного метилового эфира 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(4,5,6,7-тетрагидро-бензимидазол-1-ил)-метил]-би-фенил-2-карбоновой кислоты и гидроксида лития в водном тетрагидрофуране.

Выход: 59 % теории.

Т. пл.: 310-311°C.

Пример 53.

4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(2-пиридил)-бензи-мидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифе-нил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(2-пиридил)-бензимидазол-1-ил) -метил]-2-цианобифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход: 56% теории.

Т. пл.: начиная с 136°C (разложение).

$C_{30}H_{27}N_7O_{0,5}H_2O$ (545,09)

рассчит.: C 72,85 H 5,71 N 19,83

найденно: 72,45 6,01 19,83

Пример 54.

4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-метил-имидазол-4-ил)-бензи-мидазол-1-ил)-метил]-2-циано-бифенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход: 24% теории.

Т. пл.: 255-257°C.

Значение R_f : 0,24 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).

$C_{29}H_{28}N_8H_2O$ (506,62)

рассчит.: C 68,75 H 5,97 N 22,12

найденно: 68,90 5,97 22,03

Пример 55.

4'[(2-этил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-ими-дазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-ме-тил]-2-(1Н-тетразол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[(2-этил-4-метил-4-(5,6,7,8-тетрагидро-имидазо[1,2-а]пири-дин-2-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-циано-би-фенила и азидата натрия в диметилформамиде.

Выход: 21% теории.

Т. пл.: аморфно.

Значение R_f : 0,27 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 9:1).

$C_{31}H_{30}N_8$ (514,64)

рассчит.: C 72,35 H 5,88 N 21,78

найдено: 72,01 5,82 21,44

Пример 56.

4'-[2-этил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил-бифенил-2-карбоновая кислота.

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[2-этил-4-метил-6-(5,6,7,8-тетрагидро-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-бензимидазол-1-ил]-метил-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 50% теории.

Т. пл.: >300°C.

Значение R_f : 0,16 (силикагель; смесь метиленхлорида и этанола в объемном соотношении 9:1).

Пример 57

4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-изопропил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновая кислота

Получают аналогично примеру 1 из сложного третбутилового эфира 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-изопропил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-бифенил-2-карбоновой кислоты и трифторуксусной кислоты в метиленхлориде.

Выход: 84% теории.

Т. пл.: 285-286°C.

Значение R_f : 0,55 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).

Пример 58.

4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-изопропил-имидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-(1Н-тетра-зол-5-ил)-бифенил.

Получают аналогично примеру 5 из 4'-[(2-н-пропил-4-метил-6-(1-изопропилимидазол-4-ил)-бензимидазол-1-ил)-метил]-2-циано-бифенила и азиды натрия в диметилформамиде.

Выход: 18% теории.

Т. пл.: аморфно.

Значение R_f : 0,29 (силикагель; смесь метиленхлорида и метанола в объемном соотношении 9:1).

$C_{31}H_{32}N_8$ (516,66)

Масс-спектр: $m/e=516$.

Нижеследующие примеры поясняют возможные виды лекарственных средств, которые в качестве активного компонента могут содержать любое пригодное соединение формулы (I).

Пример 59

Ампулы, содержащие 50 мг активного вещества на 5 мл.

активное вещество	50 мг
KH_2PO_4	2 мг
$Na_2HPO_4 \times 2H_2O$	50 мг
NaCl	12 мг
вода для инъекционных целей	до 5 мл

Приготовление:

В одной части воды растворяют буферные вещества и изотоническое вещество. Добавляют активное вещество и после полного растворения водой добавляют до номинального объема.

Пример 60.

Ампулы, содержащие 100 мг активного вещества на 5 мл.

активное вещество	100 мг
метилглюкамин	35 мг
гликофуrol	1000 мг
блокполимер полиэтиленгликоль и полипропиленгликоля	250 мг
вода для инъекционных целей	до 5 мл

Приготовление:

В одной части воды растворяют метилглюкамин и активное вещество растворяют при перемешивании и нагревании. После добавки растворителя водой пополняют до номинального объема.

Пример 61.

Таблетки, содержащие 50 мг активного вещества.

активное вещество	50,0 мг
фосфат кальция	70,0 мг
молочной сахар	40,0 мг
кукурузный крахмал	35,0 мг
толивунилпирролидон	3,5 мг
стеарат магния	<u>1,5 мг</u>
	200,0 мг

Приготовление.

Активное вещество, фосфат кальция, молочный сахар и кукурузный крахмал равномерно увлажняют водным раствором поливинилпирролидона. Массу пропускают через сито с отверстиями величиной 2 мм, сушат в сушильном шкафу при температуре 50°C и снова просеивают.

После добавления смазочного средства гранулят перерабатывают в таблетки на таблетировочной машине.

Пример 62.

Драже, содержащее 50 мг активного вещества.

активное вещество	50,0 мг
лизин	25,0 мг
молочный сахар	60,0 мг
кукурузный крахмал	34,0 мг
желатина	10,0 мг
стеарат магния	<u>1,0 мг</u>
	180,0 мг

Приготовление.

Активное вещество смешивают с вспомогательными веществами и увлажняют водным раствором желатины. После просеивания и сушки гранулят смешивают со стеаратом магния и прессуют в ядра.

Получаемые таким образом ядра заключают в оболочку известными приемами. К соответствующей суспензии или раствору можно добавлять краситель.

Пример 63.

Драже, содержащие 100 мг активного вещества.

активное вещество	100,0 мг
лизин	50,0 мг
молочный сахар	86,0 мг
кукурузный крахмал	50,0 мг
поливинилпирролидон	2,8 мг
микрокристаллическая целлюлоза	60,0 мг
стеарат магния	<u>1,2 мг</u>
	350,0 мг

Приготовление.

Активное вещество смешивают со вспомогательными веществами и увлажняют водным раствором поливинилпирролидона. Влажную массу пропускают через сито с отверстиями величиной 1,5 мм и сушат при температуре 45°C. После сушки опять просеивают и добавляют стеарат магния. Эту смесь прессуют в ядра.

Получаемые таким образом ядра заключают в оболочку известными приемами. К суспензии или раствору можно добавлять красители.

Пример 64.

Капсулы, содержащие 250 мг активного вещества.

активное вещество	250,0 мг
кукурузный крахмал	68,5 мг
стеарат магния	<u>1,5 мг</u>
	320,0 мг

Приготовление:

Активное вещество смешивают с кукурузным крахмалом и увлажняют водой. Влажную массу просеивают и сушат. Сухой гранулят просеивают и смешивают со стеаратом магния. Получаемую смесь подают в капсулы из твердой желатины (величиной 1).

Пример 65.

Оральная суспензия, содержащая 50 мг активного вещества на 5 мл.

активное вещество	50,0 мг
оксиэтилцеллюлоза	50,0 мг
сорбиновая кислота	5,0 мг
70%-ный сорбит	600,0 мг
глицерин	200,0 мг
аромат	15,0 мг
вода	до 5,0 мл

Приготовление.

Дистиллированную воду нагревают до температуры 70°C и растворяют в ней при перемешивании оксиэтилцеллюлозу. Путем добавления раствора сорбита и глицерина охлаждают до комнатной температуры. При комнатной температуре добавляют сорбиновую кислоту, аромат и активное вещество, после чего воздух удаляют при перемешивании. Доза активного вещества (50 мг) содержится в 5,0 мл.

Суппозитории, содержащие 100 мг активного вещества.

активное вещество	100,0 мг
отвержденный жир	<u>1600,0 мг</u>
	1700,0 мг

Изготовление.

35555

Отвержденный жир расплавляют. При температуре 40°C измельченное активное вещество гомогенно диспергируют в расплаве. Охлаждают до температуры 38°C и смесь выливают в слегка предварительно охлажденные формы для получения суппозиториев.