

(11) Patent numeris: **3246**

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>: **C07D 235/04,  
A61K 31/41**

(21) Paraiškos numeris: **IP438**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 03 19**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 10 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 04 25**

(60) SU duomenys: **SU 4895495, 1991 04 23**

(31,32,33) Prioritetas: **02-113148, 1990 04 27, JP 02-141942, 1990 05 30, JP  
02-208662, 1990 08 06, JP 02-264579, 1990 10 01, JP  
02-413679, 1990 12 24, JP**

(72) Išradėjas:  
**Takehiko Naka, JP  
Kohei Nishikawa, JP  
Takeshi Kato, JP**

(73) Patent savininkas:  
**TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka  
541, JP**

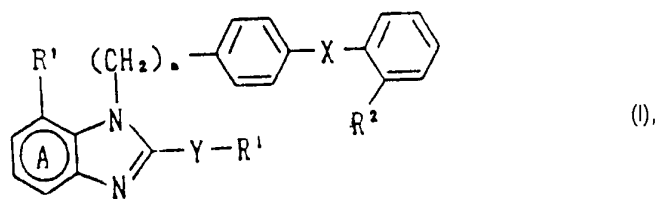
(74) Patentinis patikėtinis:  
**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001  
Vilnius, LT**

---

(54) Pavadinimas:  
**Benzimidazolo dariniai, jų gavimo būdas ir panaudojimas farmacinėse kompozicijose**

(57) Referatas:

Išradimas skirtas benzimidazolo, kurio formulė (I), dariniams:



kurioje žiedas A yra benzeno žiedas, kuris papildydamas grupę  $R^1$ , pasirinktinai turi pakaitą.  $R^1$  yra vandenilis arba pasirinktinai pakeista angliavandenilio liekana;  $R^2$  yra grupė, galinti sudaryti anijoną, arba grupė, galinti tapti anijonu; X yra jungtis arba jungianti grupė, kurios ilgis du arba mažiau atomų, tarp fenileno ir fenilo grupių;  $R^3$  yra karboksilas arba jo esteris, arba jo amidas, arba grupė, galinti sudaryti anijoną, arba grupė, galinti tapti anijonu; Y yra -O-, -S(O)<sub>m</sub>- arba -N(R<sup>4</sup>)-, kur m yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2, o R<sup>4</sup> yra vandenilis arba pasirinktinai pakeista alkilo grupė; n yra sveikas skaičius lygus 1 arba 2; ir jų farmaciškai tinkamoms druskoms; Tai pat minėtas junginys pasižymi stipriu angiotenziną II inhibuojančiu aktyvumu, ir gali būti naudojamas kaip vaistas kraujotakos ligoms, tokioms kaip hipertenzija, širdies-kraujagyslių ligos, pavyzdžiui kardiomegalija, širdies nepakankamumas, infarktai, ir t.t., šokai, insultai, nefritai ir t.t. gydyti.

Išradimas skirtas naujiems benzimidazolo dariniams, turintiems stiprų farmacinį poveikį, taip pat tarpiniams junginiams, kurie naudojami šių darinių gavimui. Taip pat šis išradimas skirtas junginiams, kurie pasižymi stipriu hipotensyviu aktyvumu ir yra stiprūs angiotenzino II antagonistai ir kurie gali būti panaudoti kaip vaistai gydyti ligas, kurių eigoje sutrinka kraujotaka, tokių kaip hipertoninės ligos, širdies ligos (pavyzdžiui, kardiomegalija, širdies nepakankamumas, infarktai ir t.t.), šokai, kraujo išsiliejimas į smegenis, nefritai ir t.t.

Renin-angiotenzino sistema organizme atlieka homeostatinę funkciją reguliuodama sisteminių kraujospūdį, skysčio kiekį organizme, joninį balansą, ir kitas svarbias organizmo būsenas, susijusias su aldesterono sekrecija. Tyrimai, kurie buvo atlikti gaminant inhibitorius fermentams, stimuliuojantiems angiotenzino II susidarymą, (ACE-inhibitorius), tai yra fermentams, katalizuojantiems angiotenzino II, turinčio stiprų kraujagysles siaurinantį poveikį, susidarymą aiškiai parodė ryšį tarp renin-angiotenzino sistemos ir hipertenzijos. Kadangi angiotenzinas II savo receptoriais ląstelių membranose skatina kraujagyslių susiaurėjimą, tuo pačiu padidindamas kraujospūdį, tai angiotenzino sukeltos hipertenzijos gydymui tikslinga naudoti junginius, kurie yra angiotenzino II antagonistai, pavyzdžiui, inhibitorius ACE.

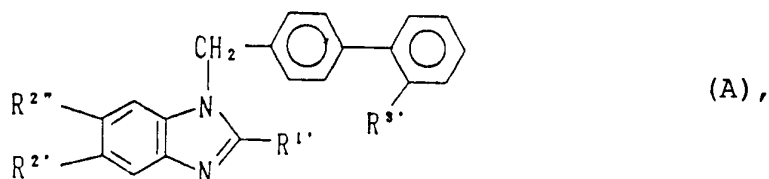
Žinoma, kad įvairūs angiotenzino II analogai, tokie kaip saralazinas [ $\text{Sar}^1 \text{Ile}^8$ ] A II ir t.t., pasižymi stipriu antagonistiniu aktyvumu prieš angiotenziną II.

Tačiau taip pat yra žinoma, kad naudojant parenteralinį peptidinių antagonistų įvedimą į organizmą jų poveikis yra trumpalaikis, o naudojant peroralinį - jie iš viso

yra neefektyvūs. (M.A. Ondetti ir D.W. Cushman, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 13, 82-91, (1978)).

Todėl, siekiant išvengti minėtų trūkumų, tikslinga naudoti nepeptidinius angiotenzino II antagonistus. Ankstyvesniuose darbuose, skirtuose tyrimams, atliktiems šioje srityje, buvo aprašyti imidazolo dariniai, pasižymintys antagonistiniu aktyvumu prieš angiotenziną II, pavyzdžiui, eksponuotose japonų paraiškose Nr. 71073/1981; Nr. 71074/1981; Nr. 92270/1982; Nr. 157768/1983; JAV Nr. 4355040; Nr. 4340598 ir t.t. Vėliau europatentuose Nr. 0253310, Nr. 0291969, japonų eksponuotose paraiškose Nr. 23868/1988 ir Nr. 117876/1989, buvo išaiškinti pagerinti imidazolo dariniai. Be to, europatente Nr. 0323841 ir japonų eksponuotose paraiškose Nr. 287071/1989 kaip angiotenzino II antagonistai yra aprašyti pirolo, pirazolo ir triazolo dariniai.

JAV patente Nr. 4380804 aprašomi benzimidazolo dariniai, antagonistišškai veikiantys angiotenzino II receptorius ir, kurie yra *in vivo* - aktyvus, suleidžiant juos į venas žiurkėms, sergančioms kepenų hipertenzija. Nurodytų benzimidazolo darinių pavyzdžiais yra junginiai, kurių formulė (A):

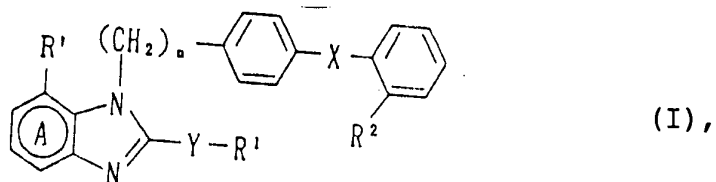


kurioje pakaitais, pavyzdžiui, 5- ir/arba 6- padėtyje yra hidroksimetilas, metoksi, formilas, chloro arba karboksi. Iš esmės didžioji dalis minėtų junginių yra neaktyvūs, naudojant peroralinį įvedimą ir tik 6-hidroksimetilas ir 6-chloro- junginiai yra efektyvūs

panaudojant peroralinį įvedimą (ne mažiau 100 mg/kg). Tačiau šio aktyvumo nepakanka, klinikiniam minėtų junginių panaudojimui.

- 5 Išradimas skirtas benzimidazolo dariniams, pasižymin-  
tiems stipriu hipotensyviu poveikiu ir dideliu  
angiotenziną II inhibuojančiu (slopinančiu) aktyvumu,  
dėl ko minėtus junginius galima panaudoti kaip vaistus.
- 10 Šio išradimo autoriai mano, kad renin-angiotenzininės  
sistemos reguliavimui ir gydymui susijusių su šia  
sistema ligų su kraujotakos sutrikimais, tai yra tokių  
ligų, kaip hipertoniya, širdies ligos (pavyzdžiui,  
kardiomegalija, širdies nepakankamumas, infarktai ir  
15 pan.) šokai, insultas ir pan., būtina naudoti  
junginius, pasižyminčius dideliu antagonistiniu  
aktyvumu prieš angiotenzino II receptorių ir junginius,  
ir yra stiprūs ir ilgai veikiantys angiotenzino II  
inhibitoriai, naudojant peroralinį įvedimą. Minėtas  
20 tvirtinimas buvo pagrįstas intesyviais tyrimais,  
kuriuos atliko šio išradimo autoriai. Šių tyrimų  
pasėkoje buvo sėkmingai susintetinti nauji 2- pakeisti  
benzimidazolo (I) dariniai, pasižymintys dideliu  
antagonistiniu aktyvumu prieš angiotenzino II  
25 receptorių, taip pat turintys stiprų ir ilgalaikį  
poveikį, naudojant peroralinį įvedimą.

Šis išradimas skirtas benzimidazolo dariniams, kurių  
formulė (I):



30

35

kurioje žiedas A yra benzeno žiedas, kuris pasirinktinai gali turėti pakeistus  $R'$  grupėje;  $R^1$  - yra vandenilis arba pasirinktinai pakeista angliavandenilio liekana;  $R^2$  - yra grupė galinti sudaryti anijoną, arba  
5 tapti anijonu; X yra jungtis arba jungianti grupė tarp fenileno ir fenilo grupių, kurios ilgis 2 arba mažiau atomų;  $R'$  - yra karboksilas, jo esteris, jo amidas, arba grupė, galinti sudaryti anijoną arba tapti anijonu; Y yra  $-O-$ ,  $-S-(O)_m-$  arba  $-N(R^4)-$ , kur m yra  
10 sveikas skaičius, lygus 1 arba 2, o  $R^4$  yra vandenilis arba pasirinktinai pakeista alkilo grupė; ir n yra sveikas skaičius lygus 1 arba 2, arba jų farmaciškai tinkamos druskos.

15 Aprašyti junginiai yra nelauktai stiprūs angiotenzino antagonistai ir todėl gali būti sėkmingai panaudoti gydymui ligų, susijusių su kraujotakos sutrikimais, tokių kaip hipertoniya, širdies-kraujagyslių ligos, šokai, inkstų nepakankamumas, nefritai ir panašiai.

20 Kitas šio išradimo objektas yra farmacinės kompozicijos, kurių sudėtyje yra efektyvus benzimidazolo darinio (formulės (I) kiekis ir farmaciškai tinkamas nešiklis, ir kurie gali būti panaudoti, kaip vaistai gydymui  
25 ligų, susijusių su kraujotakos sutrikimais, tokių kaip hipertoniya, širdies-kraujagyslių ligos, šokai, inkstų nepakankamumas, nefritai ir panašiai. Šis išradimas taip pat skirtas minėtų junginių ir kompozicijų gavimo būdui.

30 Be to, šis išradimas skirtas anksčiau minėtų kraujotakos sistemos ligų gydymui, įvedant į organizmui efektyvų benzimidazolo, kurio formulė (I) darinių kiekį arba farmacinę kompoziciją, kurios sudėtyje yra šie  
35 junginiai.

Fig. 1 pavaizduota rentgeno spindulių išsklaidymo diagrama, gauta 1 eksperimentiniame pavyzdyje.

Fig. 2 pavaizduota IR spektro diagrama, gauta 1 eksperimentiniame pavyzdyje.

Fig. 3 pavaizduota diagrama, gauta 1 eksperimentiniame pavyzdyje, panaudojant diferencinę skleidimo kalorimetriją.

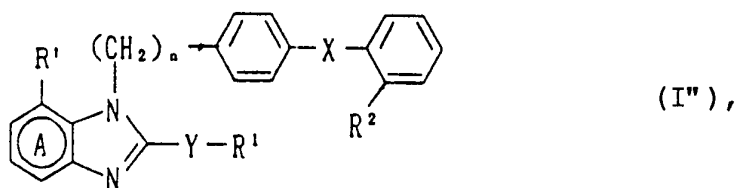
10

Išradimas skirtas benzimidazolo (I) dariniams ir jų farmaciškai tinkamoms druskoms, kurios pasižymi dideliu angiotenziną II inhibuojančiu aktyvumu ir gali būti naudojami gydymui ligų, susijusių su kraujotakos sistemos sutrikimais, tokių kaip hipertoninės ligos, širdies-kraujagyslių ligos, šokai, nefritai ir pan., taip pat naudojant sudaryti farmacines kompozicijas, kurių sudėtyje yra benzimidazolo (formulė I) darinių efektyvus kiekis derinyje su farmaciškai tinkamu nešikliu ir skirtoms anksčiau minėtų ligų gydymui, taip pat minėtų junginių ir kompozicijų gavimo būdui.

20

Svarbiai šio išradimo junginių grupei priklauso junginiai, kurių formulė (I''):

25



30

kurioje A yra benzolo žiedas, kuris pasirinktinai gali turėti grupei R' pakaitus; R¹ yra vandenilis arba pasirinktinai pakeista angliavandenilio liekana; R² yra grupė, galinti sudaryti anijoną, arba grupė galinti tapti anijonu; X yra jungtis arba jungianti grupė, kurios ilgis yra du arba mažiau atomų, esančių tarp

35

fenileno ir fenilo grupių;  $R'$  yra karboksilas arba jo esteris arba amidas;  $Y$  yra  $-O-$ ,  $-S(O)_m-$  arba  $-N(R^4)-$ , kur  $m$  yra sveikas skaičius lygus 0, 1, 2, o  $R^4$  – vandenilis arba nebūtinai pakeista alkilo grupė; ir  $n$  yra sveikas skaičius lygus 1 arba 2; ir jų farmaciškai tinkamos druskos.

Anksčiau pateiktoje formulėje (I) angliavandenilio liekanos, pavaizduotos  $R^1$ , gali būti, pavyzdžiui, alkilas, alkenilas, alkinilas, cikloalkilas, arilas ir aralkilas. Iš jų tinkamiausi yra alkilas, alkenilas ir cikloalkilas.

Be to, alkilai, pavaizduoti  $R^1$ , yra žemesnės alkilo grupės, turinčios nuo 1 iki 2 anglies atomų ir gali turėti kaip tiesią, taip ir išsišakojusią grandinę, pavyzdžiui, tokie kaip metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, antrinis butilas, t-butilas, pentilas, i-pentilas, heksilas, heptilas, oktilas ir t.t.

Alkenilai pavaizduoti  $R^1$  yra žemesnės alkenilo grupės, turinčios tiesią arba išsišakojusią grandinę, turinčios nuo 2 iki 8 anglies atomus, pavyzdžiui, tokie, kaip vinilas, propenilas, 2-butenilas, 3-butenilas, izobutenilas, oktenilas ir t.t.

Alkinilai, pavaizduoti  $R^1$  yra žemesnės alkinilo grupės su tiesia arba išsišakojusia grandine, turinčia nuo 2 iki 8 anglies atomų, pavyzdžiui, tokios, kaip etinilas, 2-propinilas, 2-butinilas, 2-pentinilas, 2-oktinilas ir t.t.

Cikloalkilai, pavaizduoti  $R^1$ , yra žemesnės cikloalkilo grupės, turinčios nuo 3 iki 6 anglies atomų, pavyzdžiui, tokios kaip ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas ir t.t.

Aukščiau minėti alkilai, alkenilai, alkinilai, cikloalkilai, gali būti pakeisti hidroksilu, nebūtinai pakeista amino grupe (pavyzdžiui, amino, metilamino ir pan.), halogenais, žemesne ( $C_{1-4}$ ) alkoksi-grupe ir pan.

Aralkilais, pavaizduotais  $R^1$ , gali, pavyzdžiui, būti fenilas-žemesnis ( $C_{1-4}$ ) alkilas, toks kaip benzilas, fenetilas ir pan.; kartu minėti aralkilai gali būti pakeisti, pavyzdžiui, halogenais (F, Cl, Br ir t.t.) nitro, žemesne ( $C_{1-4}$ ) alkoksi (metoksi, etoksi ir pan.)-grupe; žemesne ( $C_{1-4}$ ) alkilo (metilo, etilo ir pan.)-grupe; arba analogiškomis grupėmis, esančiomis įvairiose benzeno žiedo padėtyse.

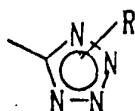
Arilo grupės, pavaizduotos  $R^1$ , pavyzdžiu gali būti fenilas arba pakeistomis, pavyzdžiui, halogenais (F, Cl, Br ir pan.), nitro, žemesne ( $C_{1-4}$ ) alkoksi-grupe, tokia, kaip metoksi, etoksi ir pan.), žemesne  $C_{(1-4)}$  alkilo grupe (tokia kaip metilas, etilas ir pan.) arba analogiškomis grupėmis, esančiomis įvairiose benzeno žiedo padėtyse.

Iš aukščiau minėtų grupių, pavaizduotų  $R^1$ , tinkamiausios yra pasirinktinai pakeistos alkilo arba alkenilo grupės: (pavyzdžiui, žemesnės ( $C_{1-5}$ ) alkilo ir žemesnės ( $C_{2-5}$ ) alkenilo grupės, nebūtinai pakeistos hidroksilo grupe, amino grupe, halogenais arba žemesne ( $C_{1-4}$ ) alkoksi-grupe).

Grupių, kurios gali sudaryti anijoną arba tapti anijonu, ir kurios formulėje yra pavaizduotos  $R^2$  pavyzdžiais yra karboksilas, tetrazolilas, trifluormetan-sulfonamidas ( $-NHSO_2CF_3$ ), fosforo rūgštis, sulfurūgštis, ciano, žemesnis ( $C_{1-4}$ ) alkoskikarbonilas ir pan. Minėtos grupės gali būti pakeistos, pavyzdžiui, pasirinktinai žemesne alkilo grupe (tokia, kaip žemesnis ( $C_{1-4}$ ))

alkoksimetilas, nebūtinai pakeistas arilmetilas ir pan.) arba acilo grupė (tokia kaip žemesnis ( $C_{2-5}$ ) alkanoilas, nebūtinai pakeistas benzoilas ir pan.). Minėtos grupės gali būti grupėmis, galinčiomis sudaryti anijonus arba atitinkamose cheminėse, biologinėse ir/arba fiziologinėse sąlygose pačios gali tapti anijonais (pavyzdžiui, vykstant *in vivo* - reakcijai, tokiai, kaip oksidacijos-redukcijos reakcija arba fermentų katalizuojama hidrolizė).

Junginiai, kuriuose  $R^2$  yra grupė, galinti sudaryti anijoną arba tapti juo, vykstant cheminėms reakcijoms (tokioms, kaip oksidacija, redukcija arba hidrolizė) [Pavyzdžiui, nebūtinai pakeista tetrazolilo grupė (pavyzdžiui, grupė, kurios formulė:



kur  $R$  yra metilas, trifenilmetilas, 2-tetrahidropiranas, tret-butilas, metoksimetilas, etoksimetilas, arba nebūtinai pakeistos benzilu, tokiu, kaip p-metoksibenzilas, p-nitrobenzilas), ciano ir pan.] gali būti naudojami, kaip sintetiniai tarpiniai junginiai.

Iš aukščiau minėtų grupių, pavaizduotų  $R^2$ , tinkamiausios yra tetrazolilo grupės, pasirinktinai pakeistos žemesniu alkilu arba alcilu; karboksilo grupės, pasirinktinai pakeistos alkilu; ir trifluormetansulfono rūgšties amidas.

Karboksilo, jo esterių ir jo amidų pavaizduotų  $R'$  pavyzdžiai yra grupės, kurių formulė:  $-CO-D'$ , kur  $D'$  yra hidroksilas, pasirinktinai pakeistas amino grupe (pavyzdžiui, amino  $N$  - žemesniu ( $C_{1-4}$ ) alkilaminu,  $N,N$ -di žemesniu ( $C_{1-4}$ ) alkilaminu ir t.t., ir pasirinktinai

pakeista alkoksi-grupe [pavyzdžiui, žemesne ( $C_{1-6}$ )  
alkoski-grupe, pasirinktinai pakeista hidroksilu;  
pasirinktinai pakeista amino grupe (pavyzdžiui, aminu,  
dimetilaminu, dietilaminu, piperidinu, morfolinu ir  
5 t.t.), halogenu, žemesne ( $C_{1-6}$ ) alkoksi-grupe, žemesne  
( $C_{1-6}$ ) alkiltio arba pasirinktinai pakeistu dioksolenilu  
(pavyzdžiui, 3-metil-2-okso-1,3-dioksolen-4-ilu, ir  
pan.) alkilo dalyje; ir grupe, kurios formulė:  $-OCH(R^7)$   
 $OCOR^8$ , kur  $R^7$  yra vandenilis, tiesus arba išsišakojęs  
10 žemesnis alkilas su 1 arba 6 anglies atomais  
(pavyzdžiui, metilas, etilas, n-propilas, izopropilas,  
izopentilas, neopentilas ir pan.); arba cikloalkilas su  
5 arba 7 anglies atomais (pavyzdžiui, ciklopentilas,  
cikloheksilas, cikloheptilas ir pan.), o  $R^8$  yra tiesus  
15 arba išsišakojęs žemesnis alkilas su 1 arba 6 anglies  
atomais (pavyzdžiui, metilas, etilas, n-propilas,  
izopropilas, n-butilas, izobutilas, antrinis butilas,  
t-butilas, n-heptilas, izopentilas, neopentilas ir  
pan.), tiesus arba išsišakojęs žemesnis alkenilas,  
20 turintis nuo 2 iki 8 anglies atomų (pavyzdžiui,  
vinilas, propenilas, 2-butenilas, 3-butenilas, izobute-  
nilas, oktenilas ir pan.), cikloalkilas su 5-7 anglies  
atomais (pavyzdžiui, ciklopentilas, cikloheksilas,  
cikloheptilas ir pan.) žemesnis ( $C_{1-3}$ ) alkilas  
25 (pavyzdžiui, metilas, etilas, n-propilas, izopropilas  
ir pan.), kuris yra pakeistas pasirinktinai pakeistu  
arilu arba cikloalkilu su 5-7 anglies atomais  
(pavyzdžiui, cinamilu ir pan.), pasirinktinai pakeistas  
arilas (pavyzdžiui, fenilas, n-toluenas, naftilas ir  
30 pan.), tiesia arba išsišakojusia žemesne alkoksi-grupe  
su 1 arba 6 anglies atomais (pavyzdžiui, metoksi,  
etoksi, n-propoksi, izopropoksi, n-butoksi, izobutoksi,  
antrinis-butoksi, t-butoksi, n-pentiloksi, izopentil-  
oksi, neopentiloksi ir pan.), tiesi arba išsišakojusi  
35 žemesnė alkenilo-grupė, turinti nuo 2 iki 8 anglies  
atomų (pavyzdžiui, aliloksi, izobuteniloksi ir pan.),  
cikloalkiloksi su 5-7 anglies atomais (pavyzdžiui,

ciklopentiloksi, cikloheksiloksi, cikloheptiloksi ir pan.), žemesnė ( $C_{1-3}$ ) alkoksi (pavyzdžiui, metoksi, etoksi, n-propoksi, izopropoksi ir pan.), kuri yra pakeista pasirinktinai pakeistu arilu arba cikloalkilu su 5-7 anglies atomais (pavyzdžiui, benziloksi, fenetiloksi, ciklopentilmetiloksi, cikloheksimetiloksi ir pan.), žemesnė ( $C_{2-3}$ ) alkeniloksi (pavyzdžiui, viniloksi, propeniloksi, aliloksi, izopropeniloksi ir pan.), kuri yra pakeista pasirinktinai pakeistu arilu arba cikloalkilu su 5-7 anglies atomais (pavyzdžiui, cinamiloksi ir pan.), pasirinktinai pakeista ariloksi-grupe (pavyzdžiui, fenoksi, n-nitrofenoksi, naftoksi ir pan.). Grupių, galinčių sudaryti anijoną arba grupių, galinčių tapti anijonu pavyzdžiais pavaizduotų  $R'$  yra, pavyzdžiui, tetrazolilo grupės pasirinktinai apsaugotos pasirinktinai pakeistais žemesniais alkilais, tokiais kaip žemesnis ( $C_{1-4}$ ) alkilas ir žemesnis ( $C_{1-4}$ ) alkoksi-žemesnis ( $C_{1-4}$ ) alkilas arba acilas, toks, kaip žemesnis ( $C_{2-5}$ ) alkanoilas; ir nebūtinai oakeistas benzoilas, trifluormetansulfonamilas, fosforo rūgštis, sulforūgštis ir pan. Pakaitų  $R^1$  pavyzdžiais yra  $-COOH$  ir jų druskos  $-COOMe$ ,  $-COOEt$ ,  $-COOtBu$ ,  $-COOPr$ , privaloiloksimetoksikarbonilas, 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksikarbonilas, 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etoksikarbonilas, 5-metil-2-oksi-1,3-dioksolen-4-ilmetiloksikarbonilas, acetoksimetiloksikarbonilas, propioniloksimetoksikarbonilas, n-butiriloksimetoksikarbonilas, izobutiriloksimetoksikarbonilas, 1-(etoksikarboniloksi)etoksikarbonilas, 1-(acetiloksi)etoksikarbonilas, 1-(izobutiriloksi)etoksikarbonilas, cikloheksilkarboniloksimetoksikarbonilas, benziloksimetoksikarbonilas, cinamiloksikarbonilas, ciklopentilkarboniloksimetoksikarbonilas ir pan. Minėtos grupės taip pat gali turėti savo sudėtyje grupes, galinčias sudaryti anijonus (pavyzdžiui,  $-COO-$ , jų darinius ir pan.) arba grupes, galinčias tapti anijonais, esant atitinkamoms cheminėms arba biologinėms ir/arba fiziologinėms sąlygoms

(pavyzdžiui, *in vivo*-reakcijos, tokios kaip oksidacijos-redukcijos reakcija arba fermentais *in vivo* katalizuojama hidrolizė).

- 5 Benzolo žiedas A, kuris papildydamas grupę R' gali turėti tokius pakaitus, tarp kurių halogenai (pavyzdžiui, F, Cl, Br ir t.t.); nitro; ciano; nebūtinai pakeistą amino grupę (pavyzdžiui, amino, N-žemesnė (C<sub>1-4</sub>) alkilamino tokią kaip metilamino ir
- 10 etilamino, N,N-di-žemesnė (C<sub>1-4</sub>) alkilamino, tokią kaip dimetilamino ir dietilamino, N-arilamino, tokią kaip fenilamino ir naftilamino, N-aralkilamino, tokią kaip benzilamino ir naftilmetilamino, aliciklinę amino grupę, tokią, kaip morfolino, piperidino piperazino ir
- 15 N-fenil-piperazino], grupes, kurių formulė:  $-W-R^{13}$ , kur W yra cheminės jungtys, -O-, -S-, arba  $-C-\overset{\overset{O}{\parallel}}{O}$ ,
- o R<sup>13</sup> yra vandenilis arba pasirinktinai žemesnė alkilo grupė (pavyzdžiui, žemesnis (C<sub>1-4</sub>) alkilas, pasirinktinai pakeistas hidroksilu, pasirinktinai pakeistas aminu (pavyzdžiui, aminu, dimetilaminu, dietilaminu, piperidinu, morfolinu ir pan.), halogenu arba žemesniu (C<sub>1-4</sub>) alkoksi ir pan.); grupės, kurių formulės:  $-(CH_2)_p$
- 25  $-CO-D$ , kur D yra vandenilis, hidroksilas, pasirinktinai pakeista amino grupė (pavyzdžiui, amino, N-žemesnės (C<sub>1-4</sub>) alkilamino, N,N-di-žemesnės (C<sub>1-4</sub>) alkilamino ir pan.) arba pasirinktinai pakeista alkoksi (pavyzdžiui, žemesnė (C<sub>1-4</sub>) alkoksi-grupė, pasirinktinai pakeistu
- 30 hidroksilu, pasirinktinai pakeista amino grupe (pavyzdžiui, aminu, dimetilaminu, dietilaminu, piperidinu, morfolinu ir pan.), halogenu, žemesne (C<sub>1-6</sub>) alkoksi grupe, žemesne (C<sub>1-6</sub>) alkilitio arba pasirinktinai pakeistu dioksolinilu (pavyzdžiui, 5-metil-2-okso-1,3-
- 35 dioksolen-4-il ir pan.) alkilo dalyje; ir grupės, kurių formulės:  $-OCH(R^9)OCOR^{10}$ , kur R<sup>9</sup> yra vandenilis su tiesiu arba išsišakojusiu žemesniu alkilu, turinčiu 1-6 anglies atomus (pavyzdžiui, metilas, etilas, n-

propilas, izopropilas, n-butilas, izobutilas, t-butilas, n-pentilas, izopentilas, neopentilas ir pan.) arba cikloalkilas su 5-7 anglies atomais (pavyzdžiui, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas ir pan.), o

5  $R^{10}$  yra tiesus arba išsišakojęs žemesnis alkilas su 1-6 anglies atomais (pavyzdžiui, metilas, etilas, n-propilas, izopropilas, n-butilas, izobutilas, antrinis butilas, t-butilas, n-pentilas, izopentilas, izopentilas, neopentilas ir pan.), tiesus arba išsišakojęs

10 žemesnis alkenilas, turintis nuo 2 iki 8 anglies atomų (pavyzdžiui, vinilas, propenilas, 2-butenilas, 3-butenilas, izobutenilas, oktenilas ir pan.), cikloalkilas su 5-7 anglies atomais (pavyzdžiui, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas ir pan.)

15 žemesnis ( $C_{1-3}$ ) alkilas (pavyzdžiui, metilas, etilas, n-propilas, izopropilas ir pan.), kuris yra pakeistas pasirinktinai pakeistu arilu arba cikloalkilu su 5-7 anglies atomais (pavyzdžiui, benzilu, p-chlorobenzilu, fenetilu, ciklopentilmetilu, cikloheksilmetilu ir

20 pan.), žemesnis ( $C_{2-3}$ ) alkenilas (pavyzdžiui, vinilas, propenilas, alilas, izopropenilas ir pan.), kuris yra pakeistas pasirinktinai pakeistu arilu arba cikloalkilu su 5-7 anglies atomais (pavyzdžiui, cinamilas ir pan.), pasirinktinai pakeistas arilu (pavyzdžiui, fenilu, p-toluenu, naftilu ir pan.), tiesia arba išsišakojusia

25 alkoksi-grupe su 1-6 anglies atomais (pavyzdžiui, metoksi, etoksi, n-propoksi, izopropoksi, n-butoksi, izobutoksi, di-butoksi, t-butoksi, n-pentiloksi, izopentiloksi, neopentiloksi ir pan.), tiesia arba

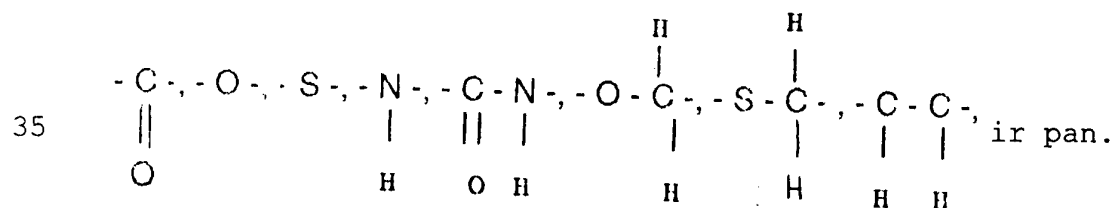
30 išsišakojusia žemesne alkeniloksi-grupe, turinčia nuo 2 iki 8 anglies atomų (pavyzdžiui, aliloksi, izobuteniloksi ir pan.), cikloalkiloksi su 5-7 anglies atomais (pavyzdžiui, ciklopentiloksi, cikloheksiloksi, cikloheptiloksi ir pan.) žemesne ( $C_{1-3}$ ) alkoksi (pavyzdžiui, metoksi, etoksi, n-propoksi, izopropoksi ir pan.), kuri

35 yra pakeista pasirinktinai pakeistu arilu arba cikloalkilu su 5-7 anglies atomais (pavyzdžiui,

benziloksi, fenetiloksi, ciklopentilmetiloksi, cikloheksilmetiloksi ir pan.), žemesnė ( $C_{2-3}$ ) alkeniloksi (pavyzdžiui, viniloksi, propeniloksi, alilkoksi, izopropeniloksi ir pan.), kuri yra pakeista pasirinktinai pakeistu arilu arba cikloalkilu su 5-7 anglies atomais (pavyzdžiui, cinamiloksi ir pan.) pasirinktinai pakeista ariloksigrupe (pavyzdžiui, feniloksi, p-nitrofenoksi, naftoksi ir pan.), o p yra lygus 0 arba 1; tetrazolilas, pasirinktinai apsaugotas, pavyzdžiui, pasirinktinai pakeistu žemesniu alkilu (pavyzdžiui, žemesniu ( $C_{1-4}$ ) alkoksimetilu, pasirinktinai pakeistu arilmetilu ir pan.) arba acilu (pavyzdžiui, žemesniu ( $C_{2-5}$ ) alkanoilu, pasirinktinai pakeistu benzoilu ir pan.); trifluormetansulfono rūgšties amidas, fosforo rūgštis; sulfurūgštis ir pan.

Vienas arba du minėti pakaitai gali būti įvairiose benzeno žiedo padėtyse. Jeigu žiede dalyvauja du pakaitai 4- ir -5 arba -5 ir -6 padėtyse, tai kartu jie gali sudaryti žiedą (pavyzdžiui, benzeną ir pan.). Minėti žiedai gali būti pakeisti grupėmis, analogiškomis žiedo A pakaitams.

25 X reiškia, kad mišrios fenileno ir fenilo grupės yra  
arba tiesiogiai tarpusavyje arba per jungiančią grupę  
susijusios su grandimi, susidedančia iš 2 arba mažiau  
atomų. Tarpine grupe gali būti bet kokia divalentė  
grandis, kurioje atomų, sudarančių tiesią grandį,  
skaičius yra lygus 1 arba 2; taip pat ši grupė gali  
30 turėti ir šoninę grandį. Minėtų tarpinių grupių  
pavyzdžiais gali būti žemesnis ( $C_{1-4}$ ) alkilenas,



Geriausiai, jeigu X yra cheminė jungtis tarp fenileno ir fenilo grupių.

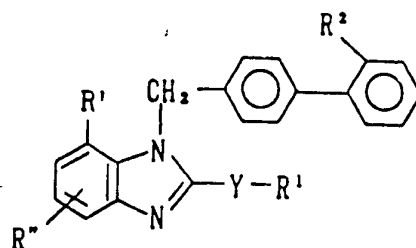
Y reiškia, kad  $R^1$  heteroatomo pagalba yra sujungtas 2 benzimidazolo padėtimis. Y pavyzdžiais yra  $-O-$ ,  $-S-$ , kur m yra lygus 0, 1 arba 2;  $-N(R^4)-$  kur  $R^4$  ra vandenilis, arba nebūtinai pakeista žemesne ( $-4$ ) alkilo grupė, ir pan., geriausiai  $-O-$ ,  $-S-$  ir  $-NH-$ , o dar geriau  $-O-$  ir  $-S-$ , o ypač gerai  $-O-$   $R^1$  ir  $R^4$ , kartu paimti su jais sujungtais atomais N, sudaro heterociklinį žiedą (pavyzdžiui, piperidino, morfolino ir pan.).

Jeigu  $R^1$  yra lygus H, tai junginiai, kurių formulė (I) [Junginiai (I)], gali egzistuoti dvejose tautomerinėse formose.

Jeigu šio išradimo junginiai turi kelis asimetriškus anglies atomus, tai jie gali egzistuoti keliose stereocheminėse formose. Šis išradimas taip pat apima izomerų mišinius ir stereoizomeras. Išradimas apima geometrinius izomeras, sukimosi izomeras, enantiomeras, racematus ir diastereomeras.

Šio išradimo junginiai gali egzistuoti pro-vaistų pavidale, kur  $R'$  yra karboksilas arba iš jo kilęs anijonas.

Tarp junginių, pateiktų formule (I) tinkamiausi junginiai yra tie, kurių formulė (I')



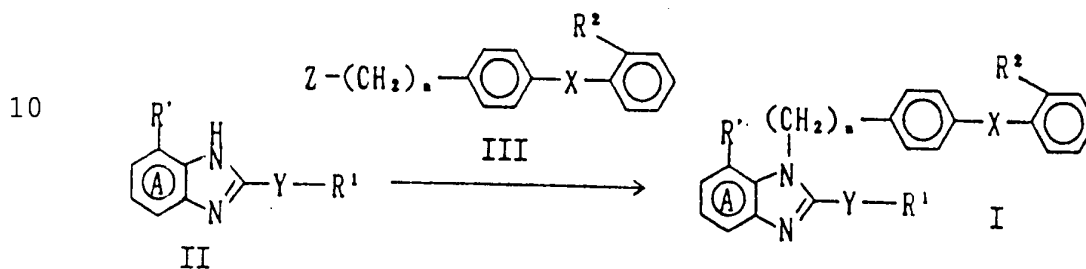
(I'),

kurioje R' yra žemesnis ( $C_{1-5}$ ) alkilas, pasirinktinai pakeistas hidroksilu, aminu, halogenu arba žemesne ( $C_{1-4}$ ) alkoksi-grupe (tarp kitų, žemesniu ( $C_{2-3}$ ) alkilu; R' yra -CO-D', kur D' yra hidroksilas, aminos, N-žemesnis ( $C_{1-4}$ ) alkilaminas, N,N-di-žemesnis ( $C_{1-4}$ ) alkilaminas arba žemesnis ( $C_{1-4}$ ) alkoksi, pasirinktinai pakeistas hidroksilu; aminos, halogenas, žemesnis ( $C_{1-4}$ ) alkoksi, žemesnis ( $C_{2-6}$ ) alkanoiloksi (pavyzdžiui, acetiloksi, pivaloiloksi ir pan.), arba 1-žemesnis  $C_{(1-6)}$  alkoksikarboniloksi (pavyzdžiui, metoksikarboniloksi, etoksikarboniloksi, cikloheksiloksikarboniloksi ir pan.) alkilo dalyje; arba tetrazolilas pasirinktinai apsaugotas pasirinktinai pakeistu žemesniu ( $C_{1-4}$ ) alkilu arba acilo grupe (pavyzdžiui, žemesniu ( $C_{2-5}$ ) alkanoilu, benzoilu ir pan.); R<sup>2</sup> yra tetrazolilas pasirinktinai apsaugotas pasirinktinai pakeistu žemesniu ( $C_{1-4}$ ) alkilu (pavyzdžiui, metilu, trifenilmetilu, tritilu, metoksimetilu, etoksimetilu, p-metoksibenzilu, p-nitrobenzilu ir pan.) arba acilas (pavyzdžiui, žemesnis ( $C_{2-5}$ ) alkanoilas, benzoilas ir pan.), arba karboksilas, pasirinktinai apsaugotas pasirinktinai pakeistu žemesniu ( $C_{1-4}$ ) alkilu (pavyzdžiui, metilu, trifenilmetilu, tritilu, metoksimetilu, etoksimetilu, p-metoksibenzilu, p-nitrobenzilu ir pan.); R'' yra vandenilis, halogenas, žemesnis ( $C_{1-4}$ ) alkilas, žemesnis ( $C_{1-4}$ ) alkoksi, nitro arba -CO-D'', kur D'' yra hidroksilas arba žemesnis ( $C_{1-2}$ ) alkoksi pasirinktinai pakeistas hidroksilu, žemesniu ( $C_{1-4}$ ) alkoksi, žemesniu ( $C_{2-6}$ ) alkanoiloksi (pavyzdžiui, acetiloksi, pivaloiloksi ir pan.) arba 1-žemesniu ( $C_{1-6}$ ) alkoksikarboniloksi (pavyzdžiui, metoksikarboniloksi, etoksikarboniloksi, cikloheksiloksikarboniloksi ir pan.) alkilo dalyje; arba amino grupė, pasirinktinai pakeista žemesniu ( $C_{1-4}$ ) alkilu (pavyzdžiui, vandeniliu, žemesniu ( $C_{1-4}$ ) alkilu arba halogenu, o dar geriau vandeniliu); Y yra -O-, -S-, arba -N(R<sup>4</sup>)- kur R<sup>4</sup> yra vandenilis arba

žemesnis ( $C_{1-4}$ ) alkilas; arba jo farmaciškai tinkamos druskos.

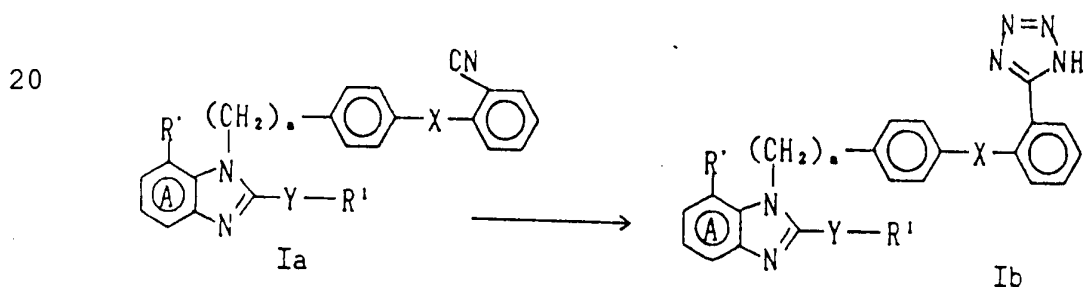
Junginiai (I) gali būti gaunami naudojant reakcijas, parodytas žemiau pateiktose schemose.

Schema A



15 kur  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R'$ ,  $X$ ,  $Y$  ir  $n$  turi aukščiau nurodytas reikšmes, o  $Z$  yra halogenas.

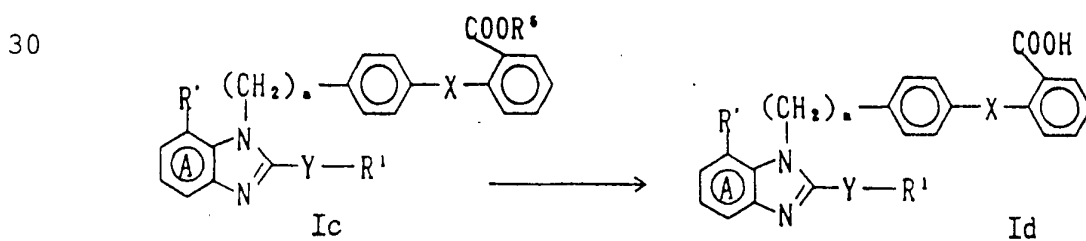
Schema B



25

kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes

Schema C

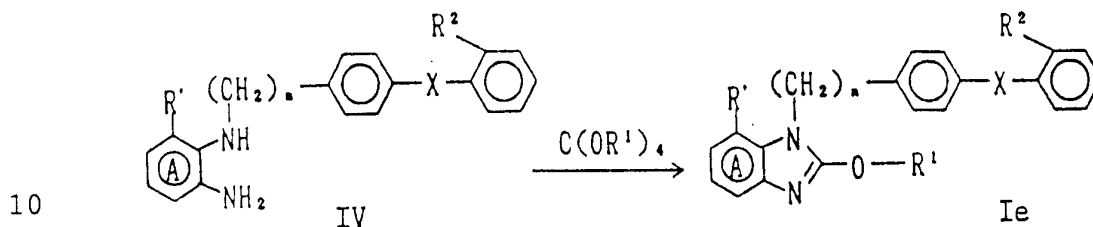


35

kur  $R^1$ ,  $R'$ , A, X, Y ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, ir  $R^5$  yra pasirinktinai pakeistas žemesniu ( $C_{1-4}$ ) alkilu.

5

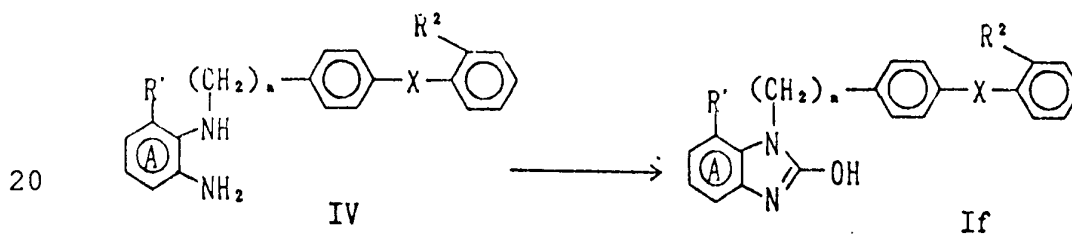
Schema D



kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes

15

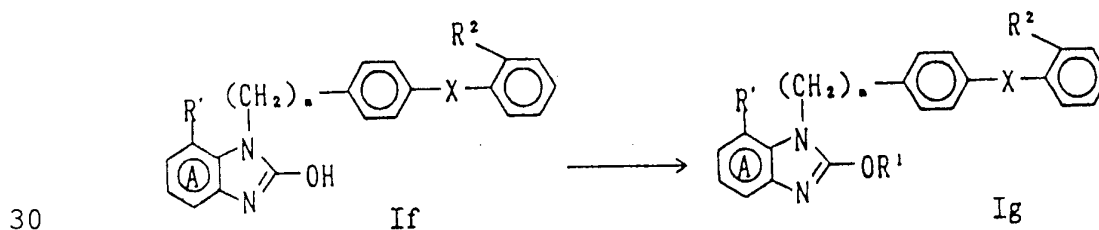
Schema E



kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes

25

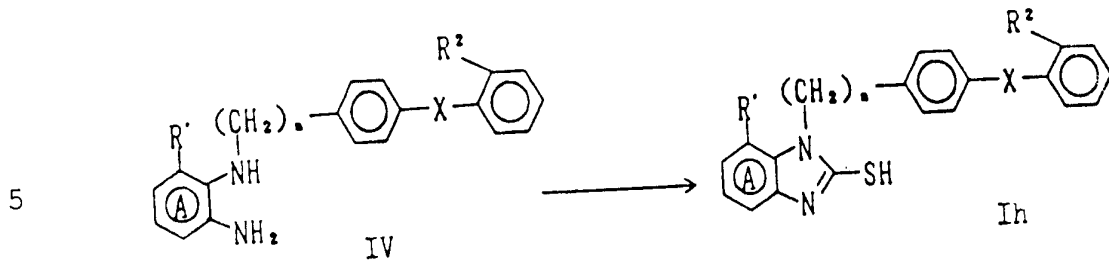
Schema F



kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes

18

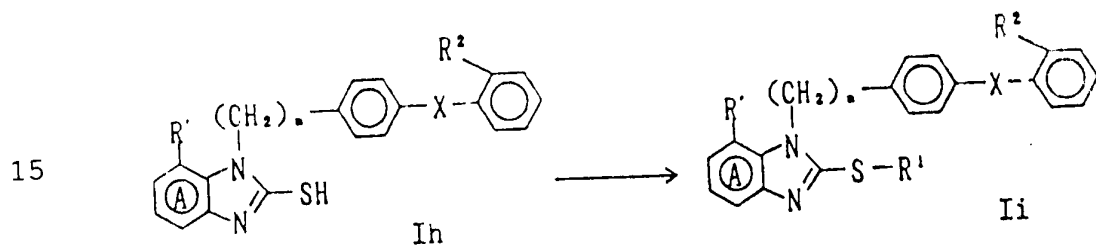
Schema G



kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes

10

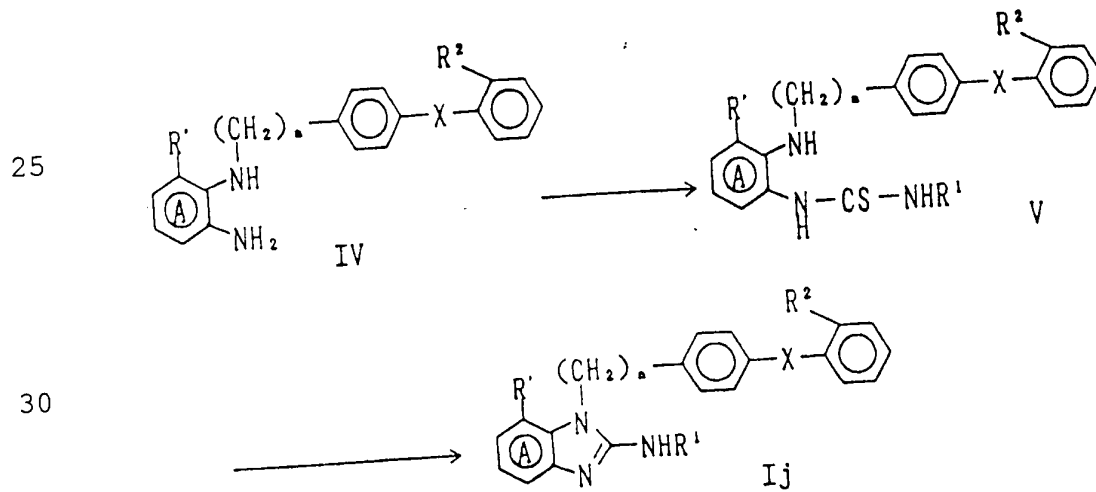
Schema H



kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes

20

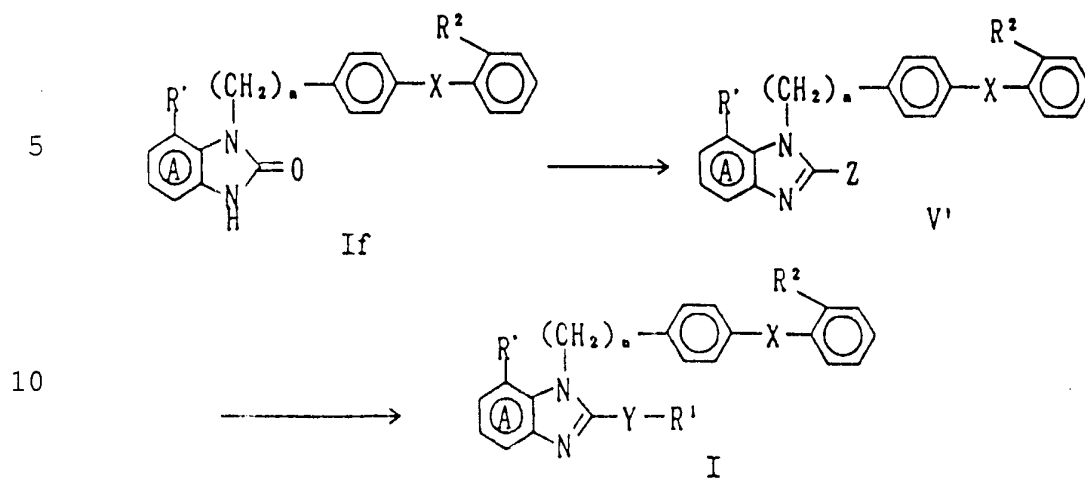
Schema I



30

kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes

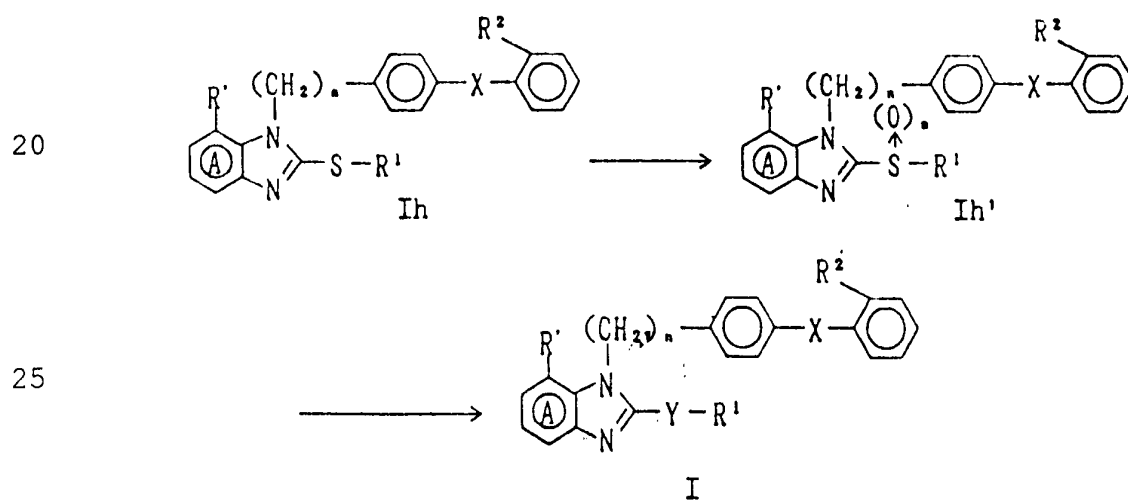
Schema I'



kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes

15

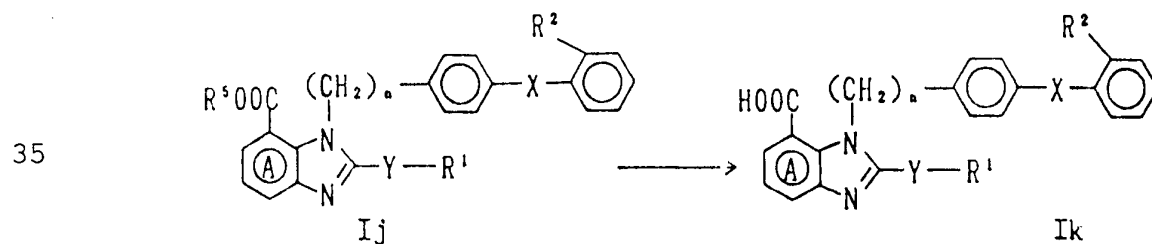
Schema I''



kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes

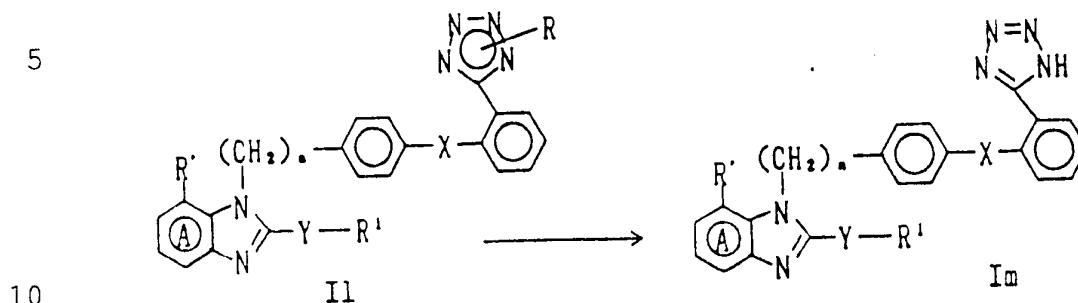
30

Schema J



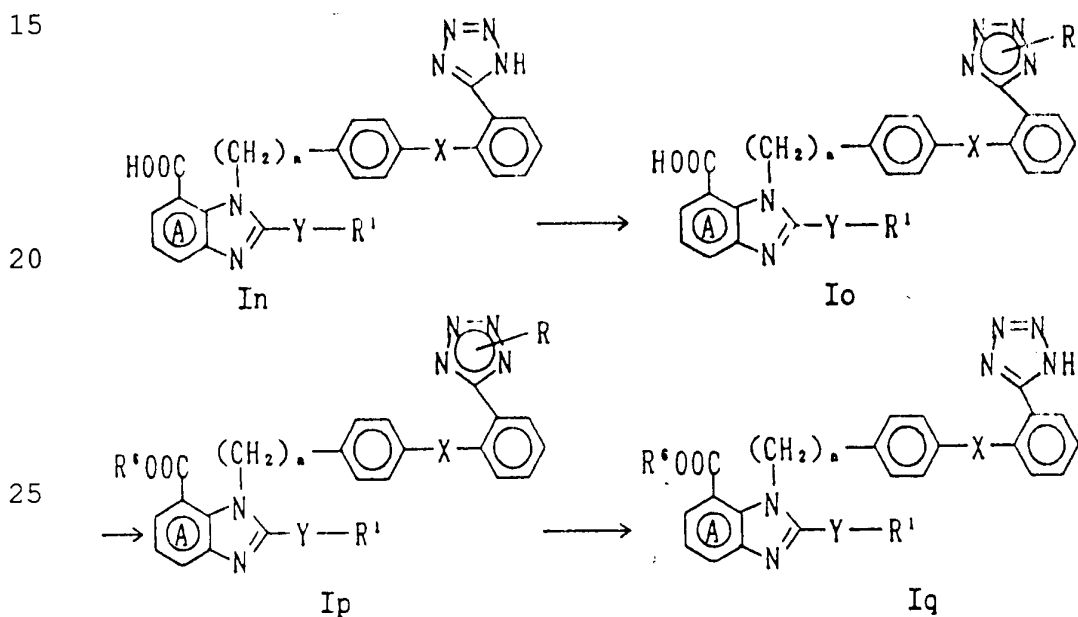
kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes

Schema K



kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes

Schema L



30 kur A, R, R<sup>1</sup>, X, Y ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, o R<sup>6</sup> yra žemesnis (C<sub>1-6</sub>) alkilas, pasirinktinai pakeistas žemesne (C<sub>2-6</sub>) alkanoiloksi-grupe, 1-žemesne (C<sub>1-6</sub>) alkoksikarboniloksi-grupe arba R' skirta grupe.

35 Reakcija, pavaizduota scheme A, yra alkilimas, naudojant alkilimo agentą, ir dalyvaujant bazei. Vienai junginio (II) molinei daliai yra naudojama 1-3 M

- bazės ir 1-3 M alkilinančio agento. Paprastai reakcija vykdoma tirpikliuose, tokiuose, kaip dimetilformamidas, dimetilacetamidas, dimetilsulfoksidas, acetonitrilas, tetrahidrofuranas, acetonas, etilmetilketonas ir pan.
- 5 Bazių pavyzdžiais gali būti natrio hidridas, kalio karbonatas, kalio t-butoksidas, natrio karbonatas ir pan. Alkilinančių agentų pavyzdžiais gali būti halogenidai (pavyzdžiui, chloridai, bromidai, jodidai ir pan.), pakeisti sulforūgšties esteriai (pavyzdžiui, 10 toluensulforūgšties esteriai ir pan.). Reakcijos sąlygos gali būti keičiamos priklausomai nuo bazės ir alkilavimo agento derinių. Geriausiai, kada reakcija vykdoma nuo 1 iki 10 valandų, nuo atšaldymo ledu iki kambario temperatūros.
- 15
- Minėtoje alkilavimo reakcijoje dviejų izomerų (I) ir (I' ") mišinys gali būti gautas santykiu, priklausančiu nuo alkilavimo atomo N padėties. Todėl, kad gautų junginių (I) ir (I' ") santykis kinta priklausomai nuo 20 reakcijos sąlygų ir pakaitų benzimidazolo žiede, tai šie du junginiai gali būti lengvai gaunami kaip gryni produktai, naudojant standartinę atskyrimo ir/arba valymo techniką (pavyzdžiui, kristalizaciją, chromatografiją kolonėlėje ir pan.).
- 25
- Kaip parodyta schemoje B - nitrilo junginys (Ia) reaguoja su įvairiais azidais, sudarydamas tetrazolio junginius (Id). 1-5 M azido sunaudojama 1 M junginio (Ia). Reakcija dažniausiai vykdoma tirpikliuose, 30 tokiuose, kaip dimetilformamidas, dimetilacetamidas, toluenas, benzenas ir pan. Azidų pavyzdžiai yra trialkilo azidas (pavyzdžiui, trimetilo azidas, tributilo azidas, trifenilo azidas ir pan.), vandenilio azidas ir jo amonio druskos ir t.t. Naudojant alavo organinio junginio azidą, junginiui (Ia) tenka 1-4 M 35 azido, ir minėta reakcija vyksta 1-4 dienas toluene arba benzene šildant inde su grįžtamuoju šaldytuvu.

Naudojant vandenilio azidą arba jo amonio druskas, junginiui (Ia) tenka 1-5 M natrio azido ir amonio chlorido ir triamino (pavyzdžiui, trietilamino, tributilamino ir pan.), o reakcija vykdoma dimetilformamide 100<sup>0</sup>C-120<sup>0</sup>C temperatūroje 1-4 dienas. Reakcijos palengvinimui, jos vykdymo metu geriausia įdėti atitinkamą kiekį natrio azido ir amonio chlorido. Šiuo atveju, įdedant atitinkamų azido junginio frakcijų, kai kada pastebimas išeiigos padidėjimas.

10

Kaip pavaizduota schemoje C, esteris (Ic), dalyvaujant šarmui, hidrolizuojamas, ko pasėkoje gaunama karboksilino rūgštis (Id). Minėta reakcija paprastai vykdoma tirpiklyje, tokiaime kaip vandeninis alkoholis (pavyzdžiui, etanolis, metanolis, etilenglikolio monometilo eteris ir pan.), naudojant 1 M junginio (Ic) 1-3 M šarmo. Šarmo pavyzdžiais gali būti natrio hidroksidas, kalio hidroksidas ir pan. Minėta reakcija vykdoma nuo 1 iki 10 valandų 100<sup>0</sup>C temperatūroje, o geriausiai 2-5 valandas tirpiklio virimo temperatūroje.

20

Kaip pavaizduota schemoje D 2-alkoksi darinys (Ie) yra gaunamas, reaguojant fenilendiaminui (IV) ir alkilorto-karbonatui. Reakcija vykdoma dalyvaujant rūgščiai ir naudojant 1 M junginio (IV) 1-3 M alkilotokarbonato. Minėtų alkilokarbonatų pavyzdžiais yra metilo, etilo, propilo, izopropilo, butilo ir pan. ortokarbonatai. O, pavyzdžiui, panaudojant acto rūgštį arba p-toluensulfurūgštį, pagreitinama reakcija ir padidinama gautų junginių su uždaru žiedu išeiiga. Tirpikliais gali būti panaudojami halogeninti angliavandeniliai ir eteriai, bet paprastai reakcija vykdoma be tirpiklio. kaip taisyklė reakcija vykdoma 1-5 valandas nuo 70 iki 100<sup>0</sup>C temperatūroje. Minėtoje reakcijoje gaunami dialkoksimino junginiai yra tarpiniai junginiai, kurie tuoj pat, dalyvaujant rūgščiai, yra panaudojami žiedo uždarymo reakcijoje, gaunant 2-alkoksi junginius (Ie).

30

35

Taip pat galima išskirti tarpinius reakcijos junginius, kurie po to panaudojami žiedo uždarymo reakcijoje, dalyvaujant rūgščiai ir susidarant 2-alkoksi junginiui (Ie).

5

Schemoje E pavaizduota fenilendiamino junginių (IV) reakcija su įvairiais reagentais, gaunant 2-ketojunginius (arba 2-hidroksijunginius, (1 f). Minėta reakciją vykdo, 1 M junginio (IV) naudodami nuo 1 iki 5  
10 M karbonilinančio reagento (pavyzdžiui, karbamidą, dietilkarbonatą, bis (1-imidazolil) ketoną ir pan.) ir panaudodami, pavyzdžiui, halogenintus angliavandenilius (tokius kaip metilenchloridas, chloroformas ir pan.), alkoholius (tokius, kaip metanolis, etanolis ir pan.)  
15 arba amidus (tokius, kaip dimetilformamidus, dimetilacetamidas ir pan.).

Schemoje F parodytas 2-hidroksi-junginio (If) selektyvus O-alkilimas, panaudojant Meerweino reagentą, ko  
20 pasėkoje gaunamas 2-alkoksi junginys (Ig). Minėta reakcija vykdoma, panaudojant nuo 1 iki 3 M Meerweino reagento 1 M junginio (If), taip pat kaip taisyklė, panaudojant halogenintus angliavandenilius (pavyzdžiui, metilenchloridą, chloroformą ir pan.) ir eterius  
25 (pavyzdžiui, metilo eterį, etilo eterį ir pan.). Meerweino reagento pavyzdžiais tarp kitų yra trimetiloksonio fluorboratas ( $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ ), tretiloksonio fluorboratas ( $\text{Et}_3^+\text{BF}_4^-$ ) ir pan. Gaminant in situ geriausiai taikyti būdą, aprašytą literatūroje (H. Meerwein,  
30 Org.Syn. 46,113 ir 120 (1966). Reakcija geriausia vykdyti nuo 2 iki 20 valandų, nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros.

Schemoje G pavaizduota fenilendiamino junginio (IV)  
35 reakcija su įvairiais reagentais organiniame tirpiklyje, gaunant 2-merkpto-junginį (Ih). 1 M fenilendiamino-junginio (IV) panaudoja 1-3 M tiokarbo-

- nilinančio agento (pavyzdžiui, anglies disulfidą, tiokarbamidą, kalio ksantatą ir pan.) arba izotiocianatą (pavyzdžiui, metilizotiocianatą, etilizotiocianatą ir pan.). Reakcijos tirpikliais gali būti
- 5 panaudojami alkoholiai (pavyzdžiui, metanolis, etanolis ir pan.), amidai (pavyzdžiui, dimetilformamidas, dimetilacetamidas ir kiti) arba panašiai. Geriausia reakcija vykdyti nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros, nuo 5 iki 20 valandų.
- 10
- Schemoje H pavaizduotas 2-merkaptojunginio (Ih) alkilnimas, dalyvaujant organiniam, turinčiam bazę tirpikliui, gaunant alkiltio-junginį (Ii). Reakcija vykdoma 1 M junginio (Ih) panaudojant 1-3 M
- 15 alkilinančio agento tirpiklyje, tokiaime, kaip dimetilformamidas, dimetilacetamidas, dimetilsulfoksidas, acetonitrilas, acetonas, etilmetilketonas, etanolis, metanolis ir vanduo. Baze gali būti natrio hidroksidas, kalio karbonatas, natrio karbonatas, natrio hidridas,
- 20 kalio t-butoksidas, kalio hidroksidas ir pan. Alkilinančiu agentu gali būti, pavyzdžiui, halogenidas (toks, kaip metilo jodidas, etilo jodidas, propilo jodidas, butilo jodidas arba jų bromidas ir chloridas). Minėtą reakciją paprastai vykdoma nuo atšaldymo ledu
- 25 temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros, be to, reakcijos sąlygos yra keičiamos, priklausomai nuo to, kokios naudojamos bazės, alkilinantys agentai ir tirpikliai.
- 30
- Schemoje I pavaizduota fenilendiamino (IV) reakcija su izotiocianatu susidarant tiokarbamidui (V), kuriam po to yra taikoma desulfurizacija-ciklizacija, kad būtų gautas 2-pakeistas amino junginys (Ij). Minėta reakcija, panaudojant 1 M junginio (IV) 1-3 M
- 35 izotiocianato, vykdoma tirpiklyje tokiaime, kaip halogeninti angliavandeniliai (pavyzdžiui, chloroformas, metilenchloridas ir pan.), eteriai (pavyzdžiui,

tetrahidrofuranas, dioksanas ir kiti), aromatiniai angliavandeniliai (pavyzdžiui, benzenas, toluenas ir kiti), alkoholiai (pavyzdžiui, metanolis, etanolis ir kiti), acetonitrilas, dimetilformamidas ir pan.

5 Reakcija gali vykti ir be tirpiklio. Minėtų izotiocianatų pavyzdžiai yra metilo, etilo, propilo, izopropilo, butilo izotiocianatai ir pan. Geriausia, kai reakciją vykdo 10-60 valandų, nuo kambario temperatūros iki 50°C. Desulfurizacija-ciklizacija gali

10 būti vykdoma žemiau aprašytu būdu.

Reakcija vykdoma halogenintuose angliavandeniliuose (pavyzdžiui,  $\text{HgCl}_2$ ), panaudojant 1-3 M metalo halogenido (pavyzdžiui,  $\text{HgCl}_2$ ) 1 M karbamido (V), gauto

15 aukščiau nurodytu būdu. Geriausia, kai reakcija vykdoma 3-10 valandų, nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros. Reakcija taip pat gali būti vykdoma, naudojant 1-3 M metilo jodido 1 M karbamido

20 (V) alkoholyje (pavyzdžiui, metanolyje arba etanolyje), geriausiai 3-15 valandų, pradedant nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros.

Kaip parodyta Schemoje I', 2-halogenintas junginys gali būti lengvai gaunamas iš junginio (If), šio junginio

25 reakcijos su įvairiais nukleofiliniais reagentais, susidarant junginiui (I). Minėta reakcija gali būti vykdoma standartiniu būdu (pavyzdžiui, D. Harrison, T.I. Ralph, J. Chem.Soc. 1965, 236. Junginys (If) reaguoja su halogeninančiu agentu (pavyzdžiui, fosforo

30 oksichloridu, fosforo trichloridu ir pan.), susidarant 2-halogeno junginiui (V'), kuris reaguoja su įvairiais nukleofiliniais reagentais (pavyzdžiui, alkoholiais, merkaptanais, aminais ir pan.) atitinkamame organiniame tirpiklyje, susidarant junginiui (I). Reakcijos sąlygos

35 gali būti keičiamos, priklausomai nuo nukleofilinio reagento panaudojimo. Geriausia, kai reakcijoje panaudojami alkoholiai, alkoholiatai (pavyzdžiui,

natrio metoksidas, natrio etoksidas, natrio propoksidas ir pan.), susidarantys iš alkoholio ir metalinio natrio. Nukleofilinių reagentų tirpikliu gali būti panaudoti alkoholiai. 1 M junginio (V') paprastai  
5 naudoja 2-5 M alkoholiato. Reakciją geriausia vykdyti tirpiklio virimo temperatūroje apie 1-3 valandas. Reakcijoje su aminais 1 M junginio (V') panaudoja 3-10 M amino. Tirpikliu gali būti panaudojami alkoholiai, tačiau tada turi būti amino perteklius. Reakciją  
10 geriausia vykdyti 1-10 valandų, temperatūroje nuo tirpiklio virimo temperatūros iki 150°C. Reakcijoje su merkaptanais 1 M junginio (V') naudoja 2-5 M merkaptano. Geriausia, kai reakcija vykdoma, dalyvaujant 1-3 M bazės (pavyzdžiui, natrio karbonato, kalio karbonato ir pan.) 1 M junginio (IV). Tirpiklių  
15 pavyzdžiais yra acetonitrilas, alkoholiai, halogeninti angliavandeniliai (pavyzdžiui, chloroformas, dichlor-etanas ir pan.), eteriai (pavyzdžiui, tetrahidro-furanas, dioksanas ir pan.) arba amidai (pavyzdžiui, dimetilformamidas, dimetilacetamidas ir pan.). Reakciją  
20 geriausia vykdyti 1-5 valandas, temperatūroje nuo 50°C iki tirpiklio virimo temperatūros.

Schemoje I" junginys (Ih) reaguoja su oksiduojančiu  
25 reagentu (pavyzdžiui, m-chlorperbenzoine rūgštimi ir pan.), susidarant sulfoksidui arba sulfonio junginiui (Ih'), kurio reakcijos su įvairiais nukleofiliniais reagentais (pavyzdžiui, alkoholiais, aminais, merkaptanais ir pan.) dėka, gaunamas junginys (I). Junginio  
30 (Ih) oksidavimą iki sulfoksidinio arba sulfoninio junginio (Ih') geriausiai vykdyti tirpikliuose, tokiuose, kaip halogeninti angliavandeniliai (pavyzdžiui, dichlormetanas, chloroformas, chloretanas ir pan.), eteriai (pavyzdžiui, tetrahidrofuranas, dioksanas ir  
35 kiti) ir pan. Minėtų oksiduojančių reagentų pavyzdžiais yra organinės perrūgštys, tokios, kaip m-chlorperbenzoinė rūgštis, N-halogensukcinimidai, pavyzdžiui, N-

bromosukcinimidas ir pan. Paprastai, naudojamo oksiduojančio reagento kiekis yra lygus arba su nedideliu pertekliumi, palyginus su junginio (Ih) kiekiu. Sulfoksidas gali būti gaunamas, panaudojant 1 M oksiduojančio reagento, o sulfoninis junginys (Ih') - panaudojant 2 M oksiduojančio reagento. Reakciją geriausia vykdyti 3-10 valandų, nuo atšaldymo ledu temperatūros iki kambario temperatūros.

10 Junginio (Ih') reakcija, kurios dėka gaunamas junginys (I), vykdoma analogišku Schemoje I' pavaizduotam būdui.

Schemoje J pavaizduotas karboksilo rūgštis (Ik) gavimas bazinio junginio (Ij) ir karbono rūgštis esterio hidrolizės būdu. Reakcija vykdoma, panaudojant 1-3 M šarmo 1 M junginio (Ij), paprastai tirpiklyje, tokiame, kaip vandeninis alkoholis (metanolis, etanolis, etilenglikolio monometilo eteris ir pan.). Minėtų šarmų pavyzdžiais gali būti natrio hidroksidas, kalio hidroksidas ir pan. Reakciją geriausia vykdyti 1-10 valandų, nuo kambario temperatūros iki 100°C, o dar geriau 3-5 valandas tirpiklio virimo temperatūroje.

25 Schemoje K parodyta apsaugoto tetrazolinio darinio (II) apsaugos nuėmimas, gaunant junginį (Im). Minėtos apsaugos nuėmimo sąlygos priklauso nuo po to panaudojamos blokuotos grupės (R). Jeigu R yra trifenilmetilas, 2-tetrahidropiranas, metoksimetilas, etoksimetilas arba kiti, tai reakcija vykdoma vandeniniame alkoholyje (pavyzdžiui, metanolyje, etanolyje ir pan.), turinčiame 0,5 N-2 N chloro vandenilio rūgštis arba acto rūgštis, 1-10 valandų kambario temperatūroje.

35 Schemoje L pavaizduotas junginio (lg) gavimas, tetrazolio grupės apsaugos būdu, dalyvaujant bazei, o po to karboksilo grupei, gaunant esterio junginį (lp), po to sekančiu apsaugos grupės pašalinimu rūgščioje

terpėje. Reakcijoje, kurioje iš junginio (1n) gaunamas junginys (1o), 1 M junginio (1n) naudojama nuo 1 iki 1,5 alkilinančio agento. Reakcijoje naudojamų tirpiklių pavyzdžiais yra halogeninti angliavandeniliai, tokie kaip chloroformas, metilenchloridas ir etilenchloridas; eteriai, tokie kaip dioksanas, tetrahidrofuranas, acetonitrilas, piridinas ir t.t. Bazių pavyzdžiais gali būti kalio karbonatas, natrio karbonatas, trietilaminas, piridinas ir t.t. Alkilinančių agentų pavyzdžiais gali būti halogenidai, tokie kaip trifenilmetilchloridas ir metoksimetilchloridas ir t.t. Kadangi reakcijos sąlygos kinta priklausomai nuo bazės ir alkilinančio agento derinio, tai reakciją geriausia vykdyti, naudojant trifenilmetilchloridą 1-3 valandas, nuo atšaldymo ledu temperatūros iki kambario temperatūros, metilenchloride, dalyvaujant trietilaminui. Reakcijoje, kurioje iš tokiu būdu gauto junginio (1o) gaunamas junginys (1p), 1 M junginio (1g) naudojama 1-3 M alkilinančio agento. Reakcijos tirpiklių pavyzdžiais yra amidai, tokie, kaip dimetilformamidas ir dimetilacetamidas, acetonitrilas, dimetilsulfoksidas, acetonas, etilmetilketonas ir t.t. Bazių pavyzdžiais yra kalio karbonatas, natrio karbonatas, natrio hidridas, kalio t-butoksidas ir t.t. Minėtų alkilinančių agentų pavyzdžiais yra halogenidai, tokie kaip cikloheksilas 1-jodoetilkarbonatas, etil 1-jodoetilkarbonatas, pivailoksimetiljodidas ir t.t. Kadangi reakcijos sąlygos kinta priklausomai nuo bazės ir alkilinančio agento derinio, tai geriausia, kad junginio (1o) reakcija būtų vykdoma dimetilformamide (DMF), įdėjus alkilinančio agento, dalyvaujant kalio karbonatui, nuo 30 minučių iki 1 valandos kambario temperatūroje.

35 Tokiu būdu gauto junginio (1p) apsaugos nuėmimo reakciją, geriausia vykdyti būdu, analogišku reakcijos (K) vykdymo būdui. Jeigu tetrazolio grupei blokavimo

grupe naudojama tritilo grupė, tai reakciją geriausia vykdyti metanolyje arba etanolyje, įdedant 1N-HCl, nuo 30 minučių iki 1 valandos kambario temperatūroje.

- 5 Aukščiau aprašytų reakcijų (A)-(L) dėka, gauti produktai gali būti lengvai atskiriami ir/arba išvalomi standartiniais būdais, pavyzdžiui, tokiais kaip tirpiklio išgarinimas, ekstrahavimas vandeniu arba organiniais tirpikliais, koncentravimas, neutrali-
- 10 zavimas, kristalizacija, distiliacija, chromatografija kolonėlėje ir t.t. Junginys (I), gautas Schemose (A)-(L) aprašytų reakcijų dėka, gali būti atskirtas ir/arba išvalytas iš reakcijos mišinio standartiniais būdais, tokiais, kaip kristalizacija arba chromatografija
- 15 kolonėlėje, siekiant gauti kristalų pavidalo produktus.

- Junginiai, gauti Schemose (A)-(L) aprašytų reakcijų dėka, gali būti solvatai arba druskos, gaunamos iš farmaciškai arba fiziologiškai tinkamų rūgščių arba
- 20 bazių. Tokių druskų pavyzdžiais yra druskos su neorganinėmis rūgštimis, tokiomis, kaip chloro vandenilio rūgštis, bromo vandenilio rūgštis, jodo vandenilio rūgštis, sieros rūgštis, azoto rūgštis, fosforo rūgštis, taip pat su organinėmis rūgštimis, tokiomis,
- 25 kaip acto rūgštis, oksalo rūgštis, gintaro rūgštis, citrinos rūgštis, askorbino rūgštis, pieno rūgštis, p-tolueno rūgštis, metansulforūgštis, fumaro rūgštis, vyno rūgštis ir maleino rūgštis. Kitais druskų pavyzdžiais gali būti taip pat amonio druskos, šarminių
- 30 metalų arba žemės šarminių metalų, tokių, kaip natris, kalis, kalcis arba magnis, druskos, arba druskos su organinėmis bazėmis, pavyzdžiui, trialkilaminu, dibenzilaminu, etanolaminu, trietanolaminu, metilmorfolinu ir t.t.

35

Naudojant standartinius būdus, junginiai (I) gali būti gaunami kaip druskos su netoksiškomis, fiziologiškai

- arba farmaciškai tinkamomis rūgštimis ir bazėmis, pavyzdžiui, kaip druskos su neorganinėmis rūgštimis, tokios, kaip hidrochloridas, sulfatas arba nitratas, ir priklausomai nuo junginio, kaip druskos su organinėmis rūgštimis, tokios, kaip acetatas, oksalatas, sukcinatas arba maleatas; šarminių metalų druskos, tokios kaip natrio ir kalio druskos; arba žemės šarminių metalų druskos, tokios kaip kalcio druskos.
- 10 Minėtų junginių (I) sintezei naudojami pradiniai junginiai (II) ir (IV), kurie gali būti gauti žemiau pateiktoje literatūroje aprašytais būdais arba analogiškais būdais, pavaizduotais žemiau pateiktose Schemose (M), (N), (O) ir (P).
- 15
- (1) P.N. Preston, The chemistry of Heterocyclic Compounds, t. 40, P.N. Preston, John Wiley & Sons Inc., New York (1981), p. 1-286,
- 20
- (2) E.S. Schipper ir A.R. Day, Heterocyclic Compounds, t. 5, R.C. Elderfield, John Wiley & Sons Inc., New York (1965), p. 194-297,
- (3) N.J. Leonard, D.Y. Curtin, & K.M. Beck, J. Am. Chem.Soc. 69,2459 (1947),
- 25
- (4) S. Weiss, H. Michaud, H. Prietzel, & H. Kromer, Angew. Chem. 85, 866 (1973),
- 30
- (5) W.B. Wright, J. Heterocycl. Chem., 2,41 (1965),
- (6) A.M.E. Omar, Synthesis, 1974, 41,
- (7) d.J. Brown & R.K. Lynn, J. Chem.Soc. (Perkin I),
- 35 1974, 349,

(8) J.A. Van Allan & B.D. Deacon, *Org.Syn.*, 30,56 (1950),

(9) S.P. Singh, S.S. Parmar & B.R. Pandey, *J. Heterocycl. Chem.*, 14, 1093 (1977),

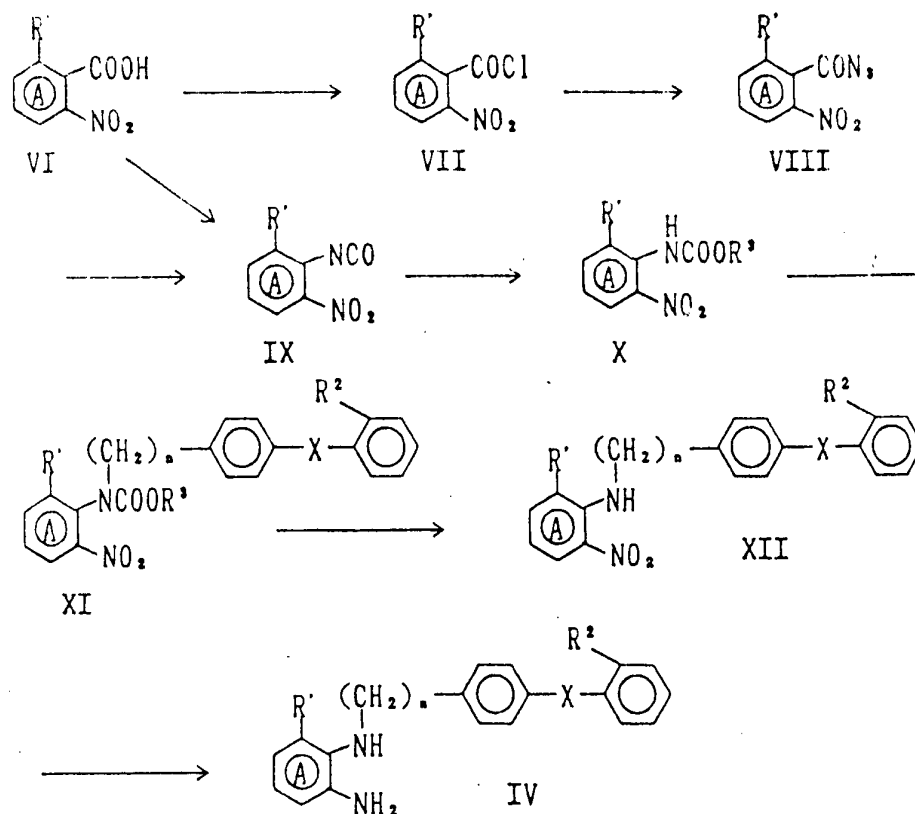
(10) S. Nakajima, I. Tanaka, T. Seki & T. Anmo, *Yakugaku Zasshi*, 78, 1378 (1959),

(11) K. Seno, S. Hagishita, T. Sato & K. Kuriyama, *J. Chem.Soc., Perkin Trans.* (1984), 2013,

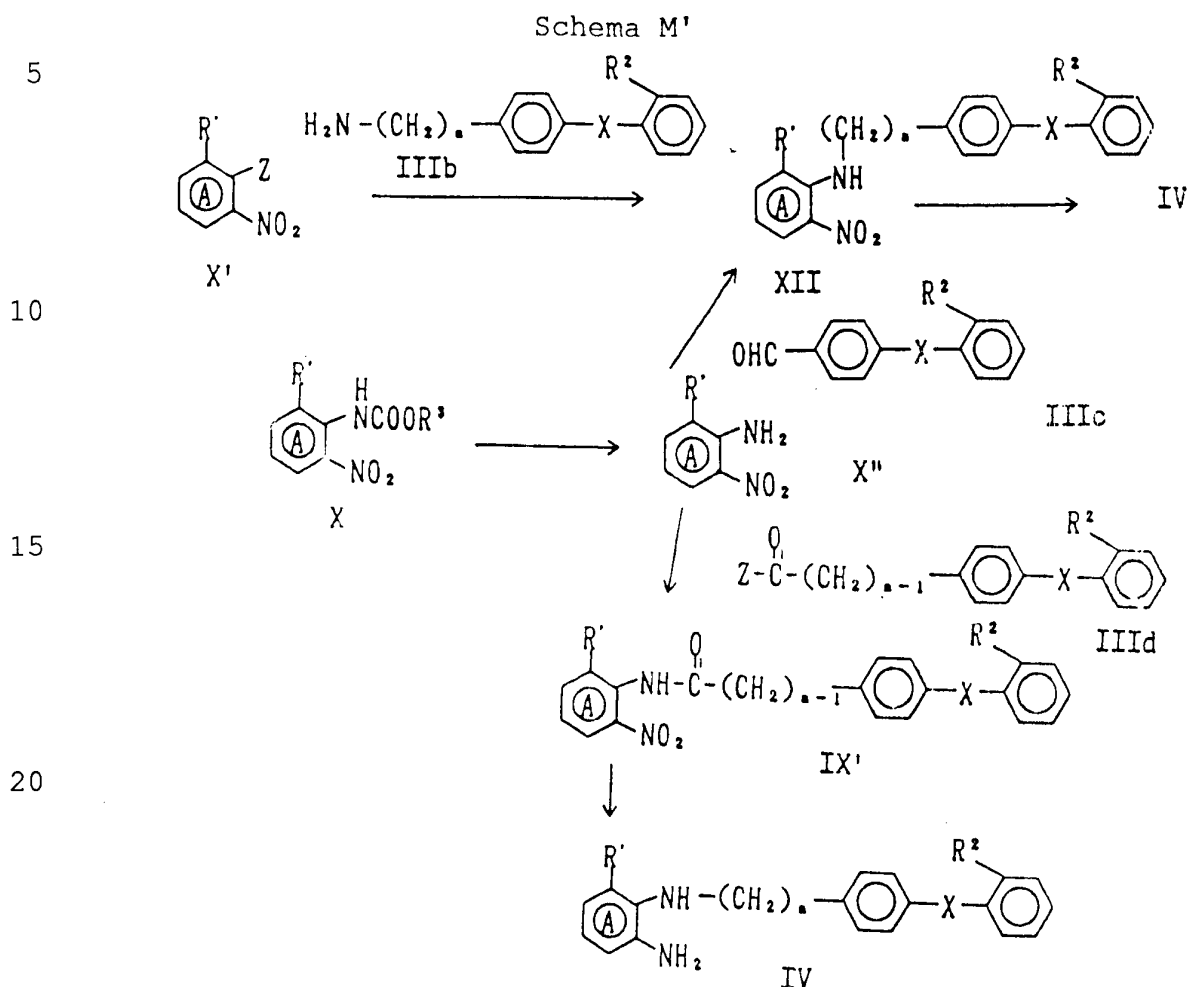
(12) D.R. Buckle *et al.*, *J. Med. Chem.*, 30,2216 (1987),

(13) R.P. Gupta, C.A. Larroquette & K.C. Agrawal, *J. Med. Chem.*, 25, 1342 (1982), *inter alia*.

Schema M



kur  $R^2$ ,  $R'$ , A, X ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes, o  $R^3$  yra žemesnė ( $C_{1-4}$ ) alkilo grupė.



kur  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R'$ , A, Z, X ir n turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Schemas M ir M' iliustruoja svarbių tarpinių junginių, naudojamų junginio (I) sintezei, gavimo būdą.

30

Šie junginiai gali būti gaunami aukščiau nurodytais būdais. Iš junginių (VI) Curtius reakcijos pagalba gaunama karbamino rūgštis (X), po to ji alkilinama, o po to redukuojant nitro junginius, gaunamas diamino junginys (IV). Junginio (VI) persigrupavimo į junginį (X) reakcijoje gaunamas, turintis didelę išeigą junginys (X), vadovaujantis standartiniu Curtius

35

pergrupavimo būdu: chloro anhidridas (VII) → rūgštis azidas (VIII) → izocianatas (IX) → Junginys (X). Junginys (VI) dažniausiai kaitinamas su difenilfosforilazidu (DPPA), dalyvaujant trietilaminui dimetilformamide (DMF), ko pasėkoje, dėka azido rūgštis (VIII), susidaro izocianatas (IX), kuris vėliau reaguoja su alkoholiu, dėl ko galų gale susidaro junginys (X), pasižymintis aukšta išeiga. Tokiu būdu gautas junginys (X) yra alkilinamas, būdu, analogišku schemeje A parodytam būdui, ir susidarant junginiui (XI). Minėtoje reakcijoje reakcijos mišinį 4-6 valandas kaitina inde su grįžtamuoju šaldytuvu, dalyvaujant bazei, būtent kalio karbonatui acetonitrile. Junginį (XI) kaitina inde su grįžtamuoju šaldytuvu, alkoholyje, kurio sudėtyje yra mineralinė rūgštis (pavyzdžiui, druskos rūgštis, sieros rūgštis ir pan.) arba organinė rūgštis (trifluoracto rūgštis ir pan.) maždaug 1-2 valandas, ko pasėkoje gauna junginį (XII). Nitro junginio (XII) redukavimui į diamino junginį (IV) gali būti panaudoti įvairūs redukavimo agentai (pavyzdžiui, skeletinis nikelio katalizatorius, geležies chloridas ir pan.). Todėl geriausiai naudoti geležies chloridą ir hidrazinhidratą alkoholyje. Be to, junginys (IV) gali būti gaunamas ir kitais, skirtingais negu aukščiau paminėti, būdais.

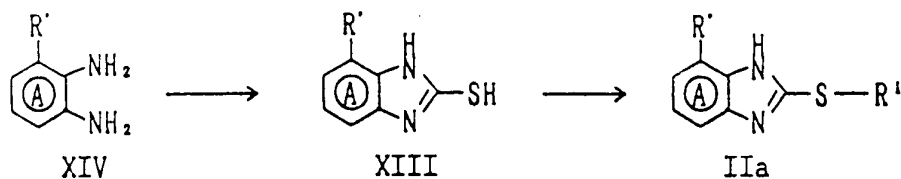
Junginį (X') galima nusipirkti arba jis gali būti lengvai gaunamas jau žinomais būdais, geriausiai reakcijos su aminu (IIIb) dėka, dalyvaujant bazei (pavyzdžiui, kalio karbonatui, natrio karbonatui, aminui ir pan.) organiniame tirpiklyje (pavyzdžiui, alkoholiuose, eteriuose, halogenintuose angliavandeniliuose, amiduose ir pan.) 5-20 valandų temperatūroje nuo tirpiklio iki 100°C.

Junginys (X''), kuris gali būti gaunamas veikiant junginį (X) rūgštimi, kondensuojamas dehidratavimo sąly-

gomis, įskaitant azeotropinį vandens pašalinimą (arba dalyvaujant dehidratuojančiam agentui) organiniame tirpiklyje (pavyzdžiui, eteriuose, halogenintuose angliavandeniliuose, aromatiniuose angliavandeniliuose ir pan.) po to sekančia reakcija, su redukuojančiais reagentais (pavyzdžiui, NaC NBH<sub>3</sub> ir pan.), ko pasėkoje gaunamas junginys (XII). MInėta kondensacija dehidratavimo sąlygomis gali būti pagreitinta naudojant atitinkamus rūgščių arba bazių katalizatorius.

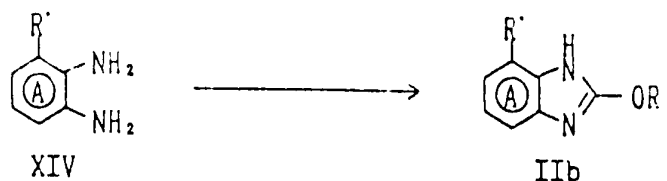
Junginys (X") reaguoja su chloro anhidridu (IIId), geriausiai, kai dalyvauja bazė (pavyzdžiui, piridinas, trietilaminas, dimetilaminopiridinas ir pan.) organiniame tirpiklyje (pavyzdžiui, halogenintuose angliavandeniliuose, piridine ir pan.) nuo 2 iki 20 valandų, temperatūroje nuo kambario temperatūros iki maždaug tirpiklio virimo temperatūros, ko pasėkoje susidaro amidas (XI). Tokiu būdu gautas amidas (XI) reaguoja su redukciniu reagentu (pavyzdžiui, natrio aliumohidridu, bis (2-metoksietoksi) natrio aliumohidridu ir pan.) ir gaunamas diamino junginys (IV).

Schema N



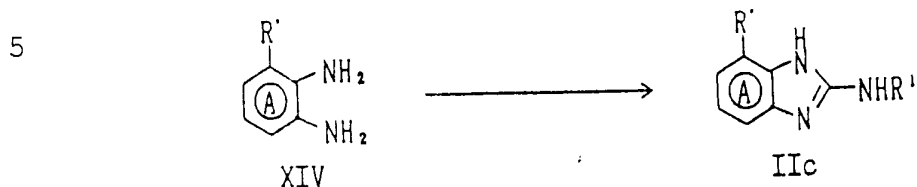
kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes

Schema O



kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes

Schema P



10 kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes.

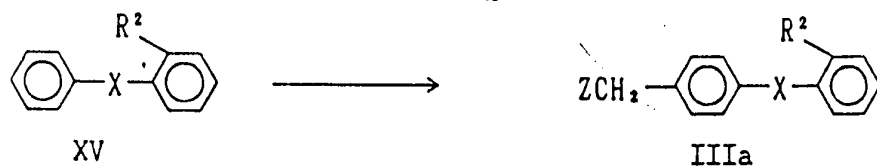
Iš pradinių junginių (III), junginį, kuriame  $n=1$ , tai yra junginį (IIIa) galima nusipirkti arba jis gali būti lengvai gaunamas junginio (XV) halogenmetilinio

15 būdais, kurie yra aprašyti literatūroje, pavyzdžiui:

- 1) J.R. Hoover, A.W. Chow, R.J. Stedman, N.M. Hall, H.S. Greenberg, M.M. Dolan, R.J. Feriauto, J. Med.Chem., 7,245 (1964),
- 20 2) R.J. Stedman, J.R.E. Hoover, A.W. Chow, M.M. Dolan, N.M. Hall, R.J. Feriauto, J. Med.Chem., 7,251 (1964),
- 25 3) H. Gilman, R.D. Gorsich, J. Am.Chem.Soc., 78,2217 (1956),
- 4) M. Orchin, E. Oscar Woolfolk, J. Am. Chem. Soc., 67 122 (1945) ir taip toliau.

30

Schema Q

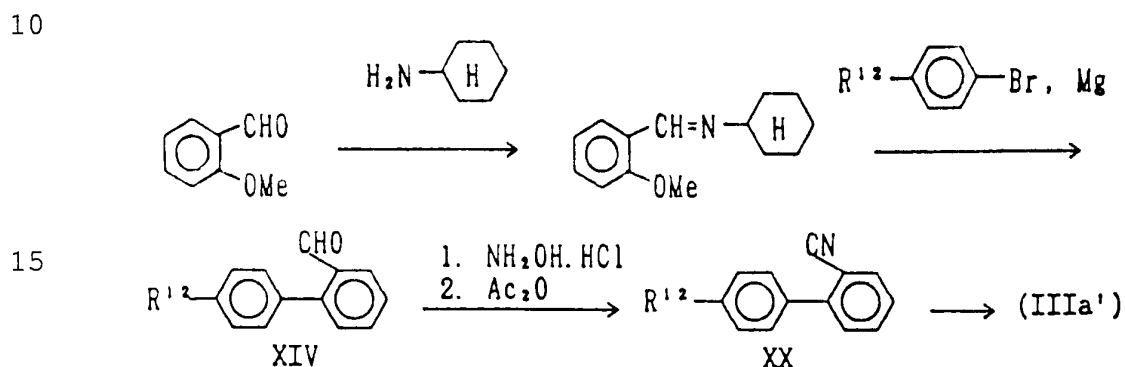


35

kur kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Junginį (IIIa') taip pat galima lengvai gauti būdu, kuris aprašytas L.N. Bridgen, L. Snyoler, J. Prol, Jr., J. Org.Chem., 54,1523, (1989), darbuose, kaip parodyta Schemoje R su po to sekančiu halogeninimu ( $R^{12}=\text{Me}$ ) arba halogenmetiliniu ( $R^{12}=\text{H}$ )

Schema R

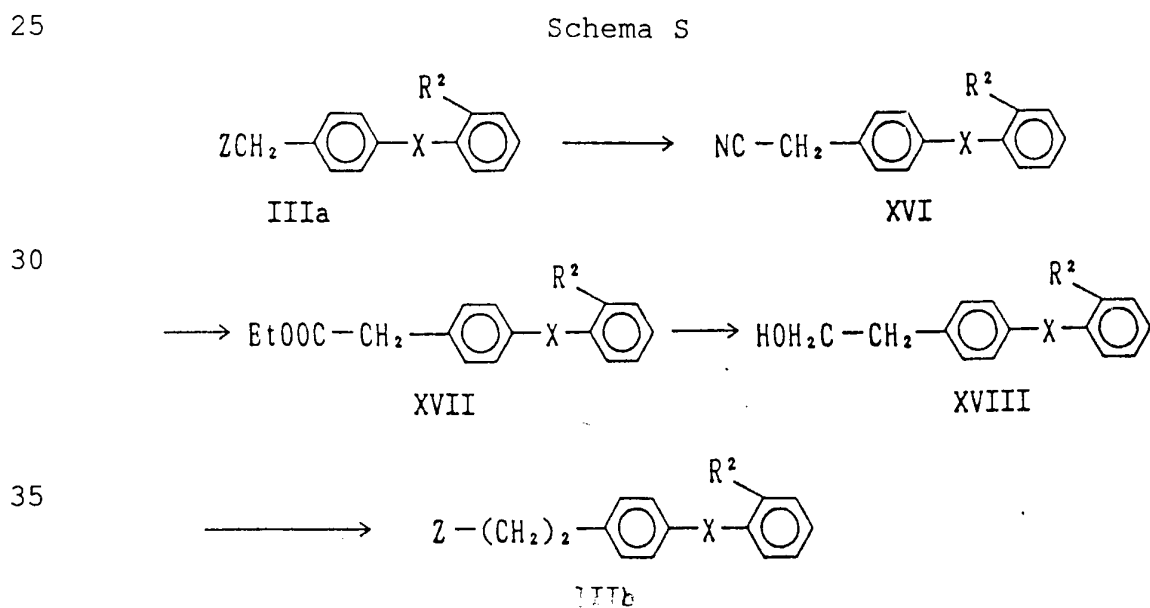


kur  $R^{12}$  yra vandenilis arba metilas.

20

Iš pradinių junginių (III), junginys, kuriame  $n=2$ , tai yra junginys (IIIb), gali būti gaunamas pagal Schemoje S parodytą reakciją.

Schema S



kur kiekviena grupė gali turėti aukščiau nurodytas reikšmes.

5 Tokiu būdu gauti junginiai ir grupės yra mažiau toksiškos ir yra stiprūs kraujagysles siaurinančio ir hipertensyviai veikiančio angiotenzino II inhibitoriai, kurie gali būti panaudoti kaip vaistai gyvulių, dažniausiai žinduolių (pavyzdžiui, žmonių, šunų, 10 triušių, kiaulių, žiurkių ir t.t.), ne tik hipertenzijos, bet ir ligų, susijusių su kraujotakos pažeidimais, tokių kaip širdies nepakankamumas (širdies hipertrofija, infarktas ir pan.), šokų, insulto, nefropatijos ir nefritų gydymui. Junginiai (I) ir jų 15 druskos, gautos pagal šį išradimą, yra stiprūs kraujagysles siaurinančio ir hipertensyviai veikiančio angiotenzino II inhibitoriai ir todėl pasižymi hipotensyviu aktyvumu, įvedant jį gyvuliams, ypač žinduoliams (pavyzdžiui, žmogui, šunims, kiaulėms, 20 triušiams, kiaulėms, žiurkėms ir pan.). Be to, junginiai (I) ir jų druskos yra ypač mažai toksiškos ir todėl yra ypač kliniškai vertingi vaistai ne tik hipertenzijai, bet ir širdies-kraujagyslių sistemos ligoms, tokioms, kaip širdies ir smegenų funkcijų 25 pažeidimai, šokai, inkstų nepakankamumas, nefritai ir t.t. gydyti.

Terapijos tikslais junginiai (I) ir jų druskos gali būti įvedamos peroraliniu, parenteraliniu, rektaliniu 30 būdu, inhaliacijos būdu arba išoriniu būdu, kaip farmacinės kompozicijos arba preparatai (pavyzdžiui, milteliai, granulės, tabletės, žirneliai, kapsulės, tirpalai, sirupai, emulsijos, eliksyras, suspensijos, tirpalai injekcijoms ir pan.), kurių sudėtyje yra bent 35 vienas atskirai paimtas junginys arba mišinys su farmaciškai tinkamu nešikliu, adjuvantais, užpildais ir/arba skiedikliais. Minėtos farmacinės kompozicijos

gali būti sudarytos vadovaujantis atitinkamais farmacinės technikos standartais. Aprašyme naudojamas terminas "parenteralinis įvedimas" reiškia injekcijas po oda, injekcijas į veną, injekcijas į raumenis, injekcijas į pilvą arba įvedimą infuzijos būdu. Preparatai injekcijai, pavyzdžiui, sterilios vandens arba aliejaus suspensijos gali būti pagamintos standartiniu būdu, naudojant atitinkamus disperguojančius arba drėkstančius ir suspenduojančius agentus. Sterilūs injekuojami preparatai taip pat gali būti pagaminti kaip sterilūs injekcijų tirpalai arba suspensijos injekcijoms netoksiškame parenteraliai tinkamame skiediklyje arba tirpiklyje, pavyzdžiui, kaip tirpalas vandenyje. Tinkamais užpildais ir skiedikliais gali būti naudojamas vanduo, Ringerio tirpalas, natrio chlorido izotoninis tirpalas. Be to, suspenduojančios terpės gali būti sterilūs riebūs aliejai. Šiems tikslams gali būti panaudoti bet kokie riebūs aliejai arba riebios rūgštys, tarp kurių natūralūs, sintetiniai ir pusiausintetiniai riebūs aliejai arba rūgštys, ir natūralūs, sintetiniai arba pusiausintetiniai mono-, di-, arba trigliceridai.

Supozitoriai, skirti rektaliniam vaistinių medžiagų įvedimui gali būti gaunami, sumaišant aktyvų komponentą su atitinkamu neerzinančiu užpildu, tokiu, kaip kakao aliejus ir polietilenglikolis, kurie kambario temperatūroje yra kieti, o įvedus juos į tiesiąją žarną, išsilydo iki skystos būsenos, tuo pačiu išlaisvindami vaistines medžiagas. Kietomis vienkartinėmis vaistų formomis, tinkančiomis peroraliniam įvedimui gali būti naudojami preparatai, miltelių, granulių, tablečių, žirnelių ir kapsulių pavidale. Minėtose kietose dozuotose formose aktyvūs komponentas gali dalyvauti, kaip mišinys, bent su vienu priedu, tokiu, kaip sacharozė, laktozė, celiuliozė, manitas, maltitas, dekstranas, krakmolos, agarai, alginatai, chitinai,

chitozanai, pektinai, tragakanto lipai, gumiarabikas, želatinas, kolagenai, kazeinas, albuminas ir sintetiniai arba pusiausintetiniai polimerai arba gliceridai. Minėtos dozuotos vaistų formos gali turėti savo sudėtyje šalia inertinių skiediklių ir kitus priedus, tokius, kaip tepalų agentus, pavyzdžiui, magnio stearatą; konservantus, pavyzdžiui, tokius, kaip parabanai ir sorbino rūgštis; antioksidantus, pavyzdžiui, askorbino rūgštis,  $\alpha$ -tokoferolas ir cisteinas; dezintegruojantys agentai, surišantys buferiai, saldinantys agentai, aromatizatoriai ir vedintojai. Be to, tabletės ir žirneliai gali būti padengtu paviršiumi. Skystos dozuotos formos, skirtos peroraliniam įvedimui, gali būti pagamintos kaip farmaciškai tinkamos emulsijos, sirupai, eliksyrų, suspensijos ir tirpalai, kurių sudėtyje yra tirpikliai, paprastai naudojami farmacijoje, tokie, kaip vanduo.

Konkrečiai kiekvieno paciento dozė priklauso nuo daugelio faktorių, pavyzdžiui, tokių, kaip konkretaus junginio aktyvumas, amžius, kūno svoris, sveikatos stovis, lytis ir paciento mityba, įvedimo būdas ir laikas, įvedimo greitis, vaistinių medžiagų derinys ir ligos sunkumas. Dozė gali kisti priklausomai nuo konkretaus susirgimo, simptomų, įvedimo būdo ir konkretaus paciento, bet iš esmės geriausia dozė dienai yra 1-50 mg peroraliniam įvedimui arba 1-30 mg injekcijai į veną, ir gali būti įvedama iš karto arba paskirstoma per 2-3 kartus suaugusiam organizmui. Pavyzdžiui, gydant suaugusį žmogų nuo hipertenzijos, geriausia įvesti aktyvų ingredientą 10-100 mg per dieną peroraliniu būdu, ir apie 5-50 mg per dieną suleidžiant į veną. Aktyvų ingredientą geriausia įvesti lygiomis dozėmis 2 arba 3 kartus per dieną. Žemiau pateikti pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą, tačiau neapriboja galimo jo pritaikymo variantų.

# Pavyzdžiai

Žemiau pateikti kompozicijų sudarymo pavyzdžiai, darbo pavyzdžiai, eksperimentiniai pavyzdžiai ir palyginamieji pavyzdžiai išsamiau iliustruoja šį išradimą, tačiau tuo pačiu galimi variantai ir modifikacijos šio išradimo įgyvendinimo ribose.

Šio išradimo aprašyme naudojamos tokios abreviatūros:

10

Me: metilas; Et: etilas; Tet: tetrazolilas; cycl: ciklo-; Pr: propilas; Bu: butilas; Pen: pentilas; Hex: heksilas; Hep: heptilas; Ph: fenilas; DMF: dimetilformamidas; THF: tetrahidrofuranas;

15

Kompozicijų pavyzdžiai

Jeigu junginys (I) naudojamas kaip vaistas kraujotakos sutrikimų, tokių, kaip širdies-kraujagyslių ligos, šokai, inkstų ligos ir pan. gydymui, tai jis gali būti įvedamas šių preparatų pavidalu:

20

## 1. Kapsulės:

|                                                                                             |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| (1) (2-etoksi-1-[[2'-(IH-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilo rūgštis | 10 mg  |
| (2) Laktozė                                                                                 | 90 mg  |
| (3) Smulkiai sumalta kristalinė celiuliozė                                                  | 70 mg  |
| (4) Magnio stearatas                                                                        | 10 mg  |
| Viena kapsulė                                                                               | 180 mg |

25

Komponentus (1), (2), (3) ir pusę (4) sumaišo ir granuluoja. Į gautas granules sudeda likusią pusę komponento (4) ir visą mišinį patalpina į želatino kapsulę.

2. Tabletės

|                                                                                             |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| (1) (2-etoksi-1-[[ 2-(IH-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilo rūgštis | 10 mg  |
| (2) Laktozė                                                                                 | 35 mg  |
| (3) Kukurūzų krakmolos                                                                      | 150 mg |
| (4) Smulkiai sumalta kristalinė celiuliozė                                                  | 30 mg  |
| (5) Magnio stearatas                                                                        | 5 mg   |
| Viena tabletė                                                                               | 230 mg |

5 Komponentus (1), (2), (3), du trečdalius komponento (4), ir pusę komponento (5) sumaišo ir granuliuoja. Į gautas granules sudeda likusias komponentų (4) ir (5) dalis ir granules supresuoja.

3. Injekcijos

10

|                                                                                                             |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| (1) 2-metil-1-[[ 2'-(IH-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilo rūgšties dinatrio druska | 10 mg  |
| (2) Inozitas                                                                                                | 100 mg |
| (3) Benzilo alkoholis                                                                                       | 20 mg  |
| Viena ampulė                                                                                                | 130 mg |

15 Komponentus (1), (2), (3) ištirpdo distiliuotame vandenyje injekcijoms, ko pasekoje gauna 2 ml tirpalo, kuriuo pripildo ampules. Tirpalas ruošiamas steriliose sąlygose.

4. Kapsulės:

|                                                                                                                               |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| (1) (1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etil2-etoksi-1-[[ 2'-(IH-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-) karboksilatas | 10 mg |
| (2) Laktozė                                                                                                                   | 90 mg |
| (3) Smulkiai sumalta kristalinė celiuliozė                                                                                    | 70 mg |
| (4) Magnio stearatas                                                                                                          | 10 mg |

Viena kapsulė 180 mg

5 Komponentus (1), (2), (3) ir pusę (4) sumaišo ir granuliuoja. Į gautas granules sudeda likusią pusę komponento (4) ir visą mišinį patalpina į želatino kapsulę.

### 5. Tabletės

|                                                                                                                         |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| (1) 1-(cikloheksiloksikarboniloksi)etil2-etoksi-1-[[2-(IH-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilatas | 10 mg  |
| (2) Laktozė                                                                                                             | 35 mg  |
| (3) Kukurūzų krakmolas                                                                                                  | 150 mg |
| (4) Smulkiai sumalta kristalinė celiuliozė                                                                              | 30 mg  |
| (5) Magnio stearatas                                                                                                    | 5 mg   |

Viena tabletė 230 mg

10 Komponentus (1), (2), (3), du trečdalius komponento (4), ir pusę komponento (5) sumaišo ir granuliuoja. Į gautas granules sudeda likusias komponentų (4) ir (5) dalis ir granules supresuoja.

### 15 3. Injekcijos

|                                                                                                            |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| (1) 2-etoksi-1-[[2-(IH-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilo rūgšties dinatrio druska | 10 mg  |
| (2) Inozitas                                                                                               | 100 mg |
| (3) Benzilo alkoholis                                                                                      | 20 mg  |

Viena ampulė 130 mg

20 Komponentus (1), (2), (3) ištirpdo distiliuotame vandenyje injekcijoms, ko pasėkoje gauna 2 ml tirpalo, kuriuo pripildo ampules. Tirpalas ruošiamas steriliose sąlygose.

I palyginamasis pavyzdys

2-Propoksibenziimidazolas.

5 Į o-fenilendiamino (2 g) tirpalą propilortokarbonate (5  
ml) įpylė acto rūgšties (1,1 ml) ir gautą tirpalą maišė  
3 valandas 80°C temperatūroje. Į reakcijos mišinį įdėjo  
etilacetato ir tirpalą perplovė natrio bikarbonato  
10 vandeniniu tirpalu, po to išdžiovino natrio sulfatu ir  
koncentravo iki sausumo. Koncentratą išvalė, naudodami  
chromotografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo  
kristalus. Perkristalizavę minėtą produktą iš  
etilacetato ir benzeno mišinio, gavo bespalvius  
kristalus (1,54 g, 47%) lydymosi temperatūra: 163-  
15 164°C.

2 palyginamasis pavyzdys

Etil 2-karboksi-3-nitrobenzoatas.

20 3-nitroftalio rūgšties (35 g) mišinį etanolyje (300  
ml), turinčiame koncentruotos sieros rūgšties, (20 ml)  
24 valandas šildė inde su grįžtamuoju šaldytuvu.  
Tirpiklį išgarino vakuume, o liekaną išpylė į šaltą  
25 vandenį (700 ml). Mišinį ekstrahavo etilacetatu.  
Organinį sluoksnį perplovė vandeniu ir suplakė su kalio  
karbonato vandeniniu tirpalu. Vandeninį sluoksnį  
parūgštino druskos rūgštimi ir gautą mišinį ekstrahavo  
metilenchloridu. Organinį sluoksnį perplovė vandeniu,  
30 išdžiovino, o tirpiklį išgarino. Gautą kietą produktą  
(29 g, 74%) panaudojo neišvalytą sekančioje reakcijoje.

$^1\text{H-BMR}$ (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,43(3H,t), 4,47(2H,q), 7,70(1H,t)  
35 , 8,40(2H,d), 9,87(1H,d s).

R(Nujolas) $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1535, 1350, 1300, 1270.

## Palyginamasis pavyzdys

## Etil-2-t-butoksikarbonilamino-3-nitrobenzoatas

5 2-karbonil-3-nitrobenzoato (23,9 g) ir tionilchlorido (12 ml) mišinį benzole (150 ml) 3 valandas šildė kolboje su grįžtamuoju šaldytuvu. Po to reakcijos mišinį koncentravo iki sausumo. Gautą chloranhidridą (26 g kokybiškas) ištirpdė metilenchloride (20 ml).  
 10 Mišinį lašino į natrio azido (9,75 g) mišinį dimetilformamide (20 ml), kartu energingai maišydami. Reakcijos mišinį išpylė į eterio mišinį heksane (3:1, 200 ml) ir į vandenį (250 ml), kad būtų galima atskirti du sluoksnius. Organinį sluoksnį perplovė vandeniu ir išgarino tirpiklį. Liekaną ištirpdė t-butanole (200 ml), ir mišinį maišydami palaipsniui kaitino, o po to šį mišinį 2 valandas šildė su grįžtamuoju šaldytuvu. Reakcijos mišinį koncentravo vakuume ir gavo aliejinį produktą (30 g).

20

$^1\text{H}$ -BMR (90MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (3H, t), 1,53 (9H, s), 4,43 (2H, kv.), 7,23 (1H, t), 8,03-8,27 (2H, m), 9,70 (1H, br s).

25

IR(grynas)  $\text{cm}^{-1}$ : 3320, 2980, 1740, 1585, 135, 1500, 1440, 1375, 1265, 1155.

## 1. Darbo pavyzdys

## Etil-2-[[2'-cianobifenil] amino]-3-nitrobenzoatas

30

Į etil-3-t-butoksikarbonilamino-3-nitrobenzoato (20 g) tirpalą tetrahidrofurane (50 ml), maišydami ir atšaldydami ledu, įdėjo natrio hidridą (60% dispersija mineraliniame aliejuje, 2,8 g). Mišinį 20 min. maišė kambario temperatūroje, po to į šį mišinį įdėjo 4-(2-ciandifenil) benzilbromido (18 g) ir kalio jodido (360 mg), ir gautą mišinį 10 valandų kaitino inde su

35

grižtamuoju šaldytuvu. Po to tirpiklį išgarino iki sausumo, o liekaną paskirstė tarp vandens (250 ml) ir eterio (200 ml). Organinį sluoksnį perplovė vandeniu, išdžiovino ir koncentravo, susidarė geltonos spalvos sirupas. Ši sirupą ištirpdė trifluoracto rūgšties (60 ml) ir metilenchlorido (40 ml) mišinyje ir gautą tirpalą maišė 1 valandą kambario temperatūroje. Reakcijos mišinį koncentravo iki sausumo, o į liekaną įdėjo eterio (200 ml), ko pasėkoje gavo kristalus. Šiuos kristalus nufiltravo, perplovė eteriu ir gavo blyškiai geltonos spalvos kristalus (2,21 g, 85%), lydymosi temperatūra 118-119°C.

$^1\text{H}$ -BMR(90MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :1,37(3H,t),4,23(2H,s),4,37(2H,kv),6,37(1H,t),7,33-7,83(9H,m),7,97-8,20(2H,m)

IR(Nujolas) $\text{cm}^{-1}$ :3280, 1690, 1575, 1530, 1480, 1450, 1255, 1105, 755.

## 2 Darbo pavyzdys

Etil 3-amino-2-[[ (2'-cianobifenil-4-il)metil] amino] benzoatas

Į etil 2-[[ (2'-cianobifenil-4-il)metil] -amino] nitrobenzoato(10,4 g) tirpalą etanolyje (50 ml) įdėjo alavo dichlorido dihidratą (28,1 g) ir gautą mišinį 2 valandas maišė 80°C temperatūroje. Tirpiklį išgarino iki sausumo. Į atšaldytą ledų mišinio liekaną etilacetate (300 ml), maišydami, po lašą lašino 2H NaOH (500 ml). Vandeninį sluoksnį ekstrahavo etilacetatu (200 ml). Organinius sluoksnius sujungė, perplovė vandeniu ir išdžiovino. Tirpiklį išgarino iki sausumo, o liekaną išvalė naudojant chromatografinę kolonėlę su silikageliu, ko pasėkoje gavo kristalus. Perkristalizavę šiuos kristalus iš acto ir heksano mišinio, gavo

bespalvius kristalus (7,3 g, 79%), lydymosi temperatūra: 104-105°C.

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,33 (3H, t), 4,23 (2H, s), 4,27 (2H, q), 6,83-6,93 (2H, m), 7,35-7,55 (7H, m), 7,64 (1H, dt), 7,76 (dd).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3445, 3350, 2220, 1680, 1470, 1280, 1240, 1185, 1160, 1070, 1050, 1020, 805, 750.

10

### 3 Darbo pavyzdys

Etil-1[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metoksibenzimidazol-7-karboksilatas

15

Acto rūgštį (0,2 g) ipylė į etil 3-amino-2-[[2'-cianobifenil-4-il)metil]amino]benzoato (1,1 g) tirpalą metilortokarbonate (5 ml). Mišinį 1 valandą maišė 80°C temperatūroje. Reakcijos mišinį koncentravo, o koncentratą ekstrahavo etilacetatu. Organinį sluoksnį perplovė natrio bikarbonato vandeniniu tirpalu ir vandeniui. Tirpiklį išgarino vakuume ir gavo kristalus, po to juos perkristalizavę iš etilacetato-benzono, gavo bespalvius kristalus (1,09 g, 90%), lydymosi temperatūra: 160-161°C.

25

<sup>1</sup>H-BMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,23 (3H, t), 4,23 (2H, kv), 4,26 (3H, s), 5,72 (2H, s), 7,09 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,38-7,48 (4H, m), 7,58-7,66 (2H, m), 7,73-7,79 (2Hm).

30

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3000, 2220, 1725, 1560, 1465, 1440, 1415, 1285, 1250, 1220, 1040, 760, 750, 740.

### 4 Darbo pavyzdys

35

Etil-1[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-etoksibenzimidazol-7-karboksilatas

Acto rūgštį (0,2 g) įpylė į etil 3-amino-2-N-[[2'-cianobifenil-4-il)metil] amino] benzoato (1,0 g) tirpalą etilortokarbonate (5 ml). Mišinį 1 valandą  
 5 maišė 80°C temperatūroje. Reakcijos mišinį sukonzentravo, o koncentratą ekstrahavo etilacetatu. Organinį sluoksnį perplovė natrio bikarbonato vandeniniu tirpalu ir vandeniu. Tirpiklį išgarino ir gavo kristalus, po to juos perkristalizavę iš etilacetato-benzono, gavo  
 10 bespalvius kristalus (0,79 g, 69%), lydymosi temperatūra: 131-132°C.

C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> elementų analizė:

|                  | C     | H    | N    |
|------------------|-------|------|------|
| Apskaičiuota, %: | 73,39 | 5,45 | 9,88 |
| Rasta, %:        | 73,36 | 5,42 | 9,83 |

15

<sup>1</sup>H-BMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (3H, t), 1,49 (3Ht), 4,24 (2H, q), 4,68 (2H, kv), 5,72 (2H, s), 7,10 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,38-7,46 (4H, m), 7,56-7,66 (2H, m), 7,73-7,77 (2Hm).

20

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2220, 1720, 1550, 1480, 1430, 1280, 1245, 1215, 1040, 760, 740.

5 Darbo pavyzdys

25

Etil 1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-propoksiben-  
 zimidazol-7-karboksilatas.

30

Į etil-3-amino-2-N-[[ (2'-cianobifenil-4-il)metil] amino] benzoato (0,9 g tirpalą propilortokarbonate (5 ml) įpylė acto rūgšties (0,2 g). Mišinį 1 valandą maišė 80°C temperatūroje. Tirpalą perplovė natrio bikarbonato vandeniniu tirpalu. Tirpiklį išgarino ir gavo kristalus. Juos perkristalizavę iš etilacetato ir

benzeno mišinio, gavo bespalvius kristalus (0,72 g, 68%), lydymosi temperatūra: 90-92°C.

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>(%) elementų analizė:

5

|                  | C     | H    | N    |
|------------------|-------|------|------|
| Apskaičiuota, %: | 73,79 | 5,73 | 9,56 |
| Rasta, %:        | 73,84 | 5,79 | 9,54 |

<sup>1</sup>H-BMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (3H, t), 1,25 (3Ht), 1,80-1,97 (2H, m);

10

4,24 (2H, kv), 4,57 (2H, kv), 5,72 (2H, s), 7,11 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,38-7,46 (4H, m), 7,56-7,66 (2H, m), 7,73-7,77 (2H, m).

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2220, 1725, 1550, 1480, 1460, 1370, 1280, 1245, 1210, 1115, 1040, 760, 750, 740.

15

6 Darbo pavyzdys

Etil 1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-merkaptobenzi-  
midazol-7-karboksilatas.

20

Etil 3-amino-2-N-[(2'-cianobifenil-4-ilo)metil] amino benzoato (5,6 g) ir O-natrio etilditiokarbonato (7,3 g) mišinį etanolyje (50 ml) 8 valandas kaitino inde su grižtamuoju šaldytuvu. Reakcijos mišinį koncentravo, o liekaną ištirpino vandenyje. Druskos rūgštimi pasiekė, kad tirpalo pH būtų 3-4. Filtracijos būdu surinko nusėdintus kristalus ir gavo geltonos spalvos kristalus (5,0 g, 80%), lydymosi temperatūra: 225-227°C.

30

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,08 (3H, t), 4,12 (2H, q), 5,90 (2H, pl s), 7,08 (2H, d), 7,27 (1H, t), 7,38-7,59 (6H, m), 7,76 (1H, dt), 7,92 (1H, dd).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 2210, 1720, 1460, 1440, 1420, 1375, 1335, 1265, 1180, 1135, 1115, 1100, 985, 760, 740.

#### 4 palyginamasis pavyzdys

5

Metil2-[(2'-cianobifenil)metil] amino]-3-nitrobenzoatas

Etil 2-[(2'-cianobifenil)metil] amino]-3-nitrobenzoato (5 g) ir natrio hidrido (60% dispersija mineraliniame aliejuje, 1,62 g) mišinį metanole (50 ml) 1 dieną maišė kambario temperatūroje. Reakcijos mišinį koncentravo, o liekaną supylė į prisotintą vandeniu natrio bikarbonato tirpalą (100 ml), po to ekstrahavo chloroformu. Organinį sluoksnį perplovė vandeniu, išdžiovino, koncentravo iki sausumo, ko pasėkoje gavo kristalus, kuriuos perkristalizavę iš etilacetato ir heksano mišinio, gavo blyškiai geltonos spalvos kristalus (3,98 g, 83%), lydymosi temperatūra: 106-108<sup>0</sup>C.

<sup>1</sup>H-BMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3,81(3H,s), 3,97(2H,pl s), 4,23(2H,s), 6,40(1H,pl s), 6,88-6,91(2H,m), 7,34-7,55(7H,t), 7,65(1H,dt,J=1,2, 7,7 Hz), 7,77(1H,dd,J=1,4, 8,0 Hz)).

IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 3410, 3350, 2225, 1695, 1485, 1470, 1290, 1200, 780, 760.

#### 7 Darbo pavyzdys

Etil 1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-etoksibenzimidazol-7-karboksilatas

Į metil-3-amino-2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil] amino] benzoato (2,03 g) tirpalą ortokarbonate (5 ml) įpylė acto rūgšties (0,37 g). Mišinį 1 valandą maišė 80<sup>0</sup>C temperatūroje. Reakcijos mišinį koncentravo iki sausumo, o liekaną ištirpino etilo acetate. Tirpalą perplovė natrio hidrokarbonato vandeniniu tirpalu.

Tirpiklį išgarino vakuume ir gavo kristalus. Juos perkristalizavę iš etilacetato ir benzolo mišinio, gavo bespalvius kristalus (2,01 g, 86%), lydymosi temperatūra: 168,5-169,5°C.

5

Elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 72,98 | 5,14 | 10,21 |
| Rasta, %:        | 72,71 | 5,19 | 9,97  |

<sup>1</sup>H-BMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,2 (3H, t, J=7,1Hz), 3,71 (3H s), 4,63 (2H, g, J=7,1 Hz), 5,51 (2H, s), 7,09 (2H, d J=8,4 Hz), 7,20 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,45-7,59 (5H, m), 7,69-7,80 (2H, m), 7,92 (1H, dd, J=1,4, 7,8Hz).

10

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2225, 1725, 1550, 1480, 1430, 1350, 1280, 1250, 1040, 760, 750.

15

5 palyginamasis pavyzdys

20

Etil 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil] amino]-3-(3-etil-tioureido)benzoatas

25

Etil 3-amino-2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil] amino] benzoato (1,6 g), etilo izotiocianato (1,5 ml) ir etanolio (1 ml) mišinį 3 dienas maišė kambario temperatūroje. Reakcijos mišinį ištirpino acetate ir tirpalą perplovė vandeniu, išdžiovino ir koncentravo iki sausumo, ko pasėkoje gavo kristalus. Perkristalizavę iš etilo acetato ir heksano, gavo blyškiai geltonos spalvos kristalus (1,92 g, 91%), lydymosi temperatūra 108-110°C.

30

<sup>1</sup>H-BMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,15 (3H, t), 1,40 (3H, t), 3,50-3,70 (2H, pl s), 4,37 (2H, kv), 4,56 (2H, D), 6,07 (1H, t), 6,78 (1H, t),

7,19-7,24 (1H,m), 7,38-7,53 (6H,t), 7,63 (1H,dt), 7,72-7,76 (1H,m), 7,99 (1H,dd), 8,29 (1H,pl s).

5 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2225, 1725, 1550, 1480, 1430, 1350, 1280, 1250, 1040, 760, 750.

6 palyginamasis pavyzdys

10 Etil 2-[[ (2'-cianobifenil-4-il)metil] amino] -3-(3-propiltioureido)benzoatas.

15 Naudodami būdą, analogišką aprašytam 5 palyginamajame pavyzdyje, gavo blyškiai geltonos spalvos sirupo pavidalo junginį (2,0 g, 98%), iš etil 3-amino-2-[[ (2'-cianobifenil-4-il)metil] amino] benzoato (1,6 g), propilizotiocianato (1,5) ml) ir etanolio (1 ml).

20  $^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,88 (3H,t), 1,40 (3H t), 1,48-1,67 (2H,m);

3,42-3,68 (2H pl s), 4,37 (2H,kv), 4,56 (2H,d), 6,13 (1H,t), 6,78 (1H,t), 7,21-7,25 (1H,m), 7,36-7,53 (6H,m), 7,36-7,53 (6H,m), 7,64 (1H,dt), 7,73-7,77 (1H,m), 7,99 (1H,dd), 8,20-8,40 (1H,pl s).

25 IR (grynas)  $\text{cm}^{-1}$ : 3325, 3175, 2960, 2930, 2875, 2220, 1710, 1690, 1590, 1475, 1360, 1175, 1140, 1090, 1020, 760.

30 8 Darbo pavyzdys

Etil 1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil] -2-etilaminobenzimidazol-7-karboksilatas.

35 Etil 2-[[ (2'-cianobifenil-4-il)metil] amino] -3-(etiltioureido) benzoato (1,8 g) tirpalą etanolyje (50 ml) 12 valandų kaitino inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Į gautą reakcijos mišinį įdėjo 1N HCl (60 ml) ir 20 min. mišinį

maišė kambario temperatūroje. Reakcijos mišinį koncentravo iki sausumo, o koncentratą ištirpino etilacetate. Mišinį perplovė natrio bikarbonato vandeniniu tirpalu bei vandeniu ir išdžiovino. Tirpiklį išgarino iki sausumo, o liekaną išvalė, panaudojant chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ko pasėkoje gavo geltonos spalvos sirupą (0,96 g, 58%).

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, t), 3,48-3,62 (2H, m), 4,09 (1H, t), 4,23 (2H, kv), 5,57 (2H, s), 7,15 (1H, t), 7,25 (2H, d), 7,40-7,77 (8H, m).

IR (grynas)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3225, 2975, 2930, 2210, 1710, 1610, 1570, 1480, 1425, 1365, 1320, 1270, 1250, 1210, 1130, 1100, 1060, 770, 750.

#### 9 Darbo pavyzdys

Etil-1[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-propilaminobenzimidazol-7-karboksilatas

Naudodami būdą, analogišką aprašytam 8 darbo pavyzdyje, gavo geltonos spalvos sirupą (1,2 g, 65%), iš etil 2-[[ (2'-cianobifenil-4-il)metil] amino]-3-(3-propiltioureido)-benzoato (2,0 g), ir metilo jodido (4,8 g) tirpalo etanolyje (50 ml)

$^1\text{H}$ -BMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,87 (3H, t), 1,25 (6H t), 1,52-1,70 (2H, m);

3,42-3,52 (2H t), 4,12 (1H, t), 4,25 (2H, kv), 5,58 (2H, s), 7,16 (1H, m), 7,29 (2H, d), 7,41-7,78 (8H, m).

IR (grynas)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 3250, 2975, 2950, 2890, 2225, 1715, 1620, 1590, 1570, 1480, 1430, 1370, 1285, 1220, 1135, 1070, 760.

## 10 Darbo pavyzdys

Metil 1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metoksibenzimidazol-7-karboksilatas

5

Į etil 1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metoksibenzimidazol-7-karboksilato (1,3 g) tirpalą metanolyje (50 ml) įdėjo 5,2 M natrio metoksido tirpalo metanolyje (0,5 ml). Mišinį 4 valandas šildė inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Po to reakcijos mišinį koncentravo, o nusėdintus kristalus nufiltravo. Juos perkristalizavę iš metanolio, gavo prizmės pavidalo bespalvius kristalus (1,1 g, 85%), lydymosi temperatūra: 149-150°C.

15

C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 72,53 | 4,82 | 10,57 |
| Rasta, %:        | 72,38 | 4,93 | 10,44 |

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,75 (3H s), 4,26 (3H, s), 5,69 (2H, s), 7,09 (2H, d), 7,23 (1H, t), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 7,72-7,78 (2H, m).

20

## 7 palyginamasis pavyzdys

25 Metil 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil] amino-3-(3-metiltioureido)benzoatas

Aukščiau nurodytą junginį susintetino (išeiga 86%), naudodamiesi būdu, analogišku aprašytam 5 palyginamajame pavyzdyje, lydymosi temperatūra: 152-155°C.

30

<sup>1</sup>H-BMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,05-3,07 (3H, pl s), 3,92 (3H s), 4,58 (2H, d), 6,04-6,08 (1H, pl s), 6,77 (1H, t), 7,22-7,26

(1H,m), 7,39-7,52 (6H,m), 7,63 (1H,dt), 7,75 (1H,dd), 7,97 (1H dd), 8,28 (1H,pl s).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3375, 3325, 3175, 2220, 1680, 1590, 1540,  
5 1500, 1480, 1450, 1435, 1265, 1230, 1190, 1145, 1050,  
830, 760, 740.

11 Darbo pavyzdys

10 Metil 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-metilamino-  
benzimidazol-7-karboksilatas.

Aukščiau nurodytą sirupo pavidalo junginį susintetino,  
(išeiga 42%), naudodamiesi būdu, analogišku aprašytam 8  
15 darbo pavyzdyje.

<sup>1</sup>H-BMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ:3,11 (3H,d), 3,73 (3H s), 4,22  
(1H,kv), 5,54 (2H,s), 7,17 (1H,t), 7,27 (2H,d), 7,41-  
7,79 (8H,m).

20

IR (grynas) cm<sup>-1</sup>:3400, 3250, 3025, 2950, 2220, 1720,  
1625, 1610, 1580, 1480, 1410, 1340, 1280, 1240, 1210,  
1130, 1060, 750.

25 8 palyginamasis pavyzdys

2-propoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-  
il]metil]benzimidazolas

30 Šaldydami, ledu į išmaišytą 2-propoksibenzimidazolo  
(0,71 g) tirpalą dimetilformamide (10 ml), įdėjo natrio  
hidrido (60% dispersija mineraliniame aliejuje, 0,24  
g). Mišinį maišė 20 minučių, po to į jį įdėjo N-  
trifenilmetil-5-[2-(4-brometilbifenil)]tetrazolo (2,3  
35 g) ir gautą mišinį 5 valandas maišė kambario  
temperatūroje. Po to į reakcijos mišinį įpylė ledinio  
vandens ir mišinį ekstrahavo etilacetatu. Organinį

sluoksnį perplovė vandeniu, išdžiovino ir sukonzentravo iki sausumo. Koncentratą ištirpino metanolyje (50 ml), į mišinį įdėjo 1N HCl (15 ml) ir 2 valandas mišinį maišė 60°C temperatūroje. Reakcijos mišinį koncentravo, po to  
 5 įpylė į vandens (15 ml) ir etilo acetato (15 ml). Mišinį šarmino 1N NaOH ir suplakė. Panaudodami 1N HCl pasiekė, kad vandens sluoksnio pH būtų lygus 3-4, o po to ekstrahavo chloroformu. Organinį sluoksnį perplovė vandeniu, išdžiovino ir sukonzentravo iki sausumo.  
 10 Koncentratą išvalė, panaudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo kristalus. Juos perkristalizavę iš etilacetato ir metanolio mišinio, gavo bespalvius kristalus (0,58 g, 35%) lydymosi temperatūra: 177-179°C (skaidymasis).

15

C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 70,23 | 5,40 | 20,47 |
| Rasta, %:        | 69,93 | 5,43 | 20,22 |

<sup>1</sup>H-BMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,95 (3H, t), 1,70-1,88 (2H, m), 4,46  
 20 (2H, t), 5,23 (2H, s), 7,04-7,10 (4H, m), 7,20 (2H, d), 7,38-  
 7,43 (2H, m), 7,48-7,70 (4H, m).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1540, 1535, 1488, 1475, 1450, 1425, 1285,  
 1271, 1040, 980, 755, 745.

25

12 Darbo pavyzdys

Metil 2-butylamino-1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]  
 benzimidazol-7-karboksilatas

30

Pavadinime nurodytą junginį gavo iš metil[[ (2'-cianobifenil-4-il)metil] amino] -3-(butilureido)benzoato, naudodamiesi būdu, analogišku aprašytam 8 darbo pavyzdyje.

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,89 (3H, t), 1,21-1,39 (2H, m), 1,45-1,60 (2H, m), 3,50-3,65 (3H, pl s), 3,92 (3H, s), 4,56 (2H, d), 6,08 (1H, t), 6,78 (1H, t), 7,21-7,30 (1H, m), 7,39-7,54 (6H, m), 7,64 (1H, dt), 7,75 (1H, dd), 8,26 (1H, pl s)

### 13 Darbo pavyzdys

Metil 2-(N-etilmetilamino-1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]benzimidazol-7-karboksilatas

Natrio hidrido (60% dispersija mineraliniame aliejuje 0,13 g) mišinį dimetilformamide (6 ml) maišė 5 minutes atšaldydami ledu, po to į šį mišinį įdėjo metil 2-etilamino-1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]benzimidazol-7-karboksilato (0,95 g), mišinį maišė dar 10 minučių. Po to į mišinį įdėjo metilo jodido (0,2 ml) ir 20 minučių maišė. Į reakcijos mišinį įpylė vandens ir mišinį ekstrahavo etilo acetatu. Ekstraktą praskiedė vandeniu, išdžiovino ir išgarino iki sausumo. Liekaną išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo nevalytus kristalus, kuriuos perkristalizavę iš etilo acetato-heksano, gavo bespalvius adatų formos kristalus (0,88 g, 82%), lydymosi temperatūra: 66-69°C.

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (3H, t), 3,03 (3H s), 3,36 (2H, q), 3,73 (3H, s), 5,60 (2H, s), 6,88 (2H, d), 7,16 (1H, t), 7,34-7,49 (5H, m), 7,59 (1H, dt), 7,73 (1H, dd), 7,78 (1H, dd).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2210, 1710, 1540, 1530, 1435, 1420, 1385, 1300, 1275, 1250, 1005, 760.

9 palyginamasis pavyzdys

Metil 1-[ (2'-cianobifenil-4-il)metil] -2-okso-2,3-dihidrobenzimidazol-7-karboksilatas

I metil-[ (2'-cianobifenil-4-il)metilamino] -3-metoksi-  
5 karbonilaminobenzoato (10,5 g) tirpalą metanolyje (100 ml) įdėjo NaOMe (10 g) ir 20 valandų šildė mišinį inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Reakcijos mišinį neutralizavo, panaudodami 1N HCl ir sukonzentravo iki sausumo. Liekaną ekstrahavo chloroformo ir vandens  
10 mišiniu ir gavo adatos formos bespalvius kristalus (8,67 g, 89%), lydymosi temperatūra: 250-253°C.

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,65 (3H, s), 5,35 (2H, s), 7,04-  
7,16 (3H, m), 7,48-7,59 (4H, m), 7,76 (1H, dt), 7,92 (1H, dd).

15 IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2210, 1720, 1690, 1635, 1430, 1390, 1270, 1255, 760, 750, 730, 690.

10 palyginamasis pavyzdys

20 Metil 2-chloro-1-[ (2'-cianobifenil-4-il)metil] benzimidazol-7-karboksilatas

Metil-[ (2'-cianobifenil-4-il)metil] -2-okso-2,3-dihidrob-  
25 benzimidazol-7-karboksilato (8,02 g) mišinį fosforo oksichloride (30 ml) 8 valandas šildė inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Reakcijos mišinį koncentravo ir gautą liekaną išpylė į ledinį vandenį. Liekaną ekstrahavo chloroformu. Ekstraktą perplovė vandeniu,  
30 išdžiovino ir išgarino. Liekaną išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo kristalus, kuriuos po to perkristalizavo iš chloroformo ir metanolio mišinio ir gavo bespalvius adatos formos kristalus (2,2 g, 28%), lydymosi temperatūra: 154-  
35 157°C.

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,78 (3H, s), 5,95 (2H, s), 7,06 (2H, d), 7,31 (1H, t), 7,39-7,48 (4H, m), 7,58-7,66 (1H, m), 7,71 (2H, m), 7,93 (1H, dd).

5 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2240, 1720, 1480, 1450, 1440, 1425, 1370, 1350, 1290, 1270, 1200, 1150, 1120, 1000, 775, 760, 750.

11 palyginamasis pavyzdys

10

Metil 2-[(2'-cianobifenil-4-il)metilamino]-3-metoksi-karbonilaminobenzoatas

15 Į išmaišytą metil 3-amino-2-[(2'-cianobifenil-4-il)metilamino]benzoato (10 g) tirpalą piridine (50 ml), atšaldydami ledu, po vieną lašą lašino metilchloroformiatą (9,0 ml). Mišinį 3 valandas maišė kambario temperatūroje. Liekaną ekstrahavo etilacetatu. Ekstraktą perplovė vandeniu, išdžiovino ir išgarino. Po  
20 to liekaną rekristalizavo iš etilacetato ir heksano mišinio ir gavo adatos formos blyškiai geltonos spalvos kristalus (10,5 g, 90%), lydymosi temperatūra: 113-115°C.

25  $^1\text{H}$ -BMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,11 (2H, d), 6,29 (1H, pl s), 7,09 (1H, t), 7,40-7,70 (10H, m), 8,11 (1H, d).

14 Darbo pavyzdys

30

Metil 1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-morfolinobenzimidazol-7-karboksilatas

35 Metil 2-chloro-1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]benzimidazol-7-karboksilato (0,8 g) mišinį morfoline (15 ml) maišė 2 valandas 100°C temperatūroje ir gautą reakcijos mišinį sukonzentravo iki sausumo. Liekaną ekstrahavo

etilacetatu. Ekstraktą perplovė vandeniu, išdžiovino ir išgarino. Gautus kristalus rekristalizavo iš etilacetato ir heksano mišinio ir gavo bespalvius prizmės formos kristalus (0,69 g, 77%).

5

$^1\text{H}$ -BMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,38 (4H, t), 3,72 (3H, s), 3,90 (4H, t), 5,63 (2H, s), 6,89 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,37-7,65 (6H, m), 7,74 (1H, dd), 7,82 (1H, dd).

10 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2225, 1715, 1520, 1440, 1415, 1280, 1260, 1220, 1130, 1120, 1010, 860, 770, 760, 750.

15 Darbo pavyzdys

15 Metil 1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-piperidinobenzimidazol-7-karboksilatas

Pavadinime nurodytą junginį gavo naudodamiesi būdu, analogišku aprašytam 14 darbo pavyzdyje. Išeiga: 81%,  
20 lydymosi temperatūra: 119-121°C.

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,62-1,77 (6H, m), 3,31-3,36 (4H, m), 3,73 (3H, s), 5,58 (2H, s), 6,88 (2H, d), 7,15 (1H, t), 7,35-7,49 (5H, m), 7,56-7,64 (1H, m), 7,73 (1H, dd), 7,79 (1H, dd).

25

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2225, 1720, 1530, 1445, 1410, 1385, 1305, 1285, 1265, 1250, 1130, 1110, 770, 750.

12 palyginamasis pavyzdys

30

Metil 2-[(2'-metoksikarbonilifenil-4-il)metilamino]-3-nitrobenzoatas

I metil 2-tret-butoksikarbonilamino-3-nitrobenzoato  
35 (1,84 g) tirpalą acetonitrile (10 ml) įpylė 4-(2'-metoksikarbonilbifenil-4-il) metilbromido (1,9 g) tirpalo acetonitrato (5 ml) ir įdėjo kalio karbonato

(0,86 g), po to reakcijos mišinį 20 valandų šildė inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Reakcijos mišinį sukonzentravo iki sausumo ir gautą liekaną ekstrahavo etilacetatu ir vandeniu. Organinį sluoksnį perplovė vandeniu, išdžiovino ir išgarino. Liekaną išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo blyškiai geltonos spalvos sirupą. Šį sirupą ištirpino etanolyje (10 ml) ir į tirpalą įpylė 20% druskos rūgšties tirpalo etanolyje (4 ml). Reakcijos mišinį 22 valandas maišė kambario temperatūroje ir koncentravo iki sausumo. Liekaną ištirpino etilacetate ir tirpalą perplovė vandens prisotintu natrio bikarbonatu ir vandeniu, išdžiovino ir išgarino, ko pasėkoje gavo geltonos spalvos sirupą (1,39 g, 53%).

15

$^1\text{H}$ -BMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,61 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,21 (2H, d), 6,72 (1H, t), 7,30 (4H, d), 7,36 (1H, dd), 7,42 (1H, dd), 7,35 (1H, dd), 7,82 (1H, dd), 8,00 (1H, dd), 8,10 (1H, dd).

20

13 palyginamasis pavyzdys

Metil 3-amino-2-[(2'-metoksikarbonilbifenil-4-il)metilamino]-benzoatas

25

Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip blyškiai geltonos spalvos sirupą iš metil 2-[(2'-metoksikarbonilbifenil-4-il)metilamino]-3-nitrobenzoato, naudodamiesi būdu, analogišku aprašytam, 2 darbo pavyzdyje. Išeiga: 79%.

30

$^1\text{H}$ -BMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,63 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,79 (3H, pl s), 4,22 (2H, d), 6,40 (1H, pl s), 6,82-6,92 (2H, m), 7,27-7,44 (7H, m), 7,53 (1H, dt), 7,79-7,83 (1H, t).

35

IR (grynas)  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 3360, 2970, 1730, 1700, 1470, 1460, 1450, 1440, 1290, 1250, 1200, 770, 750.

16 Darbo pavyzdys

Metil 2-etoksi-1-[(2'-metoksikarbonilbifenil-4-il)metil]-benzimidazol-7-karboksilatas

5

Pavadinime nurodytą junginį gavo, kaip bespalvius plokštelių formos kristalus, iš metil 3-amino-2-[(2'-metoksikarbonilbifenil-4-il)metilamino]benzoato, naudodamiesi būdu, analogišku aprašytam 4 darbo pavyzdyje. Išeiga: 72%, lydymosi temperatūra: 112-113°C.

10

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,50 (3H, t), 3,55 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,68 (2H, kv), 5,65 (2H, s), 6,99 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,17 (1H, t), 7,31-7,55 (4H, m), 7,73 (1H, dd), 7,77 (1H, dd).

15

IR (grynas) cm<sup>-1</sup>: 1730, 1710, 1545, 1470, 1430, 1380, 1340, 1320, 1270, 1250, 1235, 1210, 1120, 1080, 1030, 750, 740, 710.

20

17 Darbo pavyzdys

Metil 2-butoksi-1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-benzimidazol-7-karboksilatas

25

Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius adatos formos kristalus, naudodamiesi būdu, analogišku aprašytam 7 darbo pavyzdyje. Išeiga: 75%, lydymosi temperatūra: 74-75°C.

30

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (3H, t), 1,35-1,54 (2H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,60 (2H, t), 5,69 (2H, s), 7,10 (2H, d), 7,17 (1H, t), 7,43 (4H, d), 7,54-7,65 (2H, m), 7,74 (2H, dd).

35

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2220, 1725, 1560, 1490, 1470, 1440, 1395, 1320, 1295, 1265, 1245, 1120, 1050, 1020, 770.

18 Darbo pavyzdys

Metil 2-aliloksi-1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-benzimidazol-7-karboksilatas

5

Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius plokštelių formos kristalus, naudodamiesi būdu, analogišku aprašytam 7 darbo pavyzdyje. Išeiga: 73%, lydymosi temperatūra: 118-119°C.

10

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,76 (3H, s), 5,12 (2H, m), 5,33 (1H, m), 5,43 (1H, m), 5,72 (2H, s), 6,02-6,21 (1H, m), 7,11 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,44 (4H, d), 7,56-7,66 (2H, m), 7,75 (2H, dd).

15

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2220, 1705, 1540, 1470, 1460, 1425, 1410, 1400, 1330, 1300, 1275, 1250, 1225, 1205, 1100, 1015, 995, 760, 750, 740, 730.

19 Darbo pavyzdys

20

Metil 2-etilamino-1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]benzimidazol-7-karboksilatas

25

Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius kristalus (3,2 g, 32%) iš metil 3-[(2'-cianobifenil-4-ilo)metil]amino-3-(3-etiloureido) benzoato (10,5 g), kuri gavo būdu, analogišku aprašytame 5 palyginamajame pavyzdyje iš metil 3-amino-2-[[[(2'-cianobifenil-4-il)metil]amino] benzoato.

30

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (3H, t), 3,49-3,63 (2H, m), 4,06 (1H, t), 5,55 (2H, s), 7,16 (1H, t), 7,27 (2H, d), 7,41-7,79 (8H, m).

35

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3275, 2225, 1720, 1620, 1610, 1580, 1570, 1480, 1350, 1275, 1240, 1215, 1100, 1070, 770, 760.

20 Darbo pavyzdys

2-Ciano-4'-metilbifenilas

5 20 a) N-(2-metoksifenil) metilidencikloheksilaminas

Anyžių aldehido (21 g) ir cikloheksilamino (15 g) tirpalą chloroforme (100 ml) maišė 2 valandas kambario temperatūroje, po to išgarino, ko pasėkoje gavo rudos spalvos sirupą (35 g, kiekybinis).

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21-1,87 (10H, m), 3,14-3,28 (1H, m), 3,86 (3H, s), 6,88-7,00 (2H, m), 7,36 (1H, m), 7,95 (2H, dd), 8,75 (1H, s).

15

20 b) 4'-metil-2-bifenilkarbaldehydas

Į metalinio magnio (1,1 g) suspensiją tetrahidrofurane (3 ml) po lašą lašino 4-bromtolueno (7,5 g) tirpalą tetrahidrofurane (10 ml), nežymiai drėkinant. Gautą Grignardo reaktyvo tirpalą po lašą lašino į ledu atšaldytą maišomą N-(2-metoksifenil)metilidencikloheksilamino (4,3 g) tirpalą tetrahidrofurane (30 ml). Reakcijos mišinį 1,5 valandos maišė kambario temperatūroje, o po to 7 valandas šildė su grįžtamuoju šaldytuvu. Įpylė ledinio vandens, reakcijos mišinį parūgštino, panaudodami koncentruotą druskos rūgštį. Po to reakcijos mišinį ekstrahavo etilo acetatu ir ekstraktą perplovė 1N HCl ir vandeniu, išdžiovino ir išgarino iki sausumo. Liekaną išvalė, panaudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo blyškiai geltoną sirupą (2,0 g, 51%).

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,43 (3H, s), 7,28 (4H, s), 7,42-7,51 (2H, m), 7,63 (1H, t), 8,02 (1H, d), 10,00 (1H, s).

35

20 c) 2-Ciano-4-metilbifenilas

4-metil-2-bifenilkarbaldehido (2,0 g) ir hidroksiamino  
 hidrochlorido (1,0 g) mišinį piridine (10 ml) 15  
 minučių maišė kambario temperatūroje, po to įdėjo acto  
 rūgšties anhidrido (4,1 g). Reakcijos mišinį 1 valandą  
 maišė 90-100°C temperatūroje ir sukonzentravo iki  
 sausumo. Į liekaną įpylė vandens, o nusėdintus  
 kristalus nufiltravo. Perkristalizavę iš heksano, gavo  
 10 bespalvius adatos formos kristalus (1,5 g, 79%).

$^1\text{H}$ -BMR (90 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :2,40(3H,s),7,720-7,80(8H,m).

Pavadinime nurodytą junginį lengvai galima paversti  
 15 junginiu (IIIa') pagal aukščiau duotas nuorodas.

21 Darbo pavyzdys

Metil 2-karboksi-3-nitrobenzoatas

20

Į 3-nitroftalio rūgšties (211 g) ir metilortoformiato  
 (127 g) suspensiją metanolyje (420 ml), maišydami  
 lašino po lašą koncentruotą sieros rūgštį (20 ml).  
 Reakcijos mišinį 18 valandų šildė su grįžtamuoju  
 25 šaldytuvu, o po to sausai sukonzentravo. Įpylė į  
 liekaną vandens (30 ml), mišinį 1 valandą maišė 3-10°C  
 temperatūroje. Nusėdintus kristalus perkristalizavo iš  
 etilo acetato ir heksano mišinio ir gavo blyškiai  
 geltonos spalvos prizmės formos kristalus (185 g, 82%),  
 30 lydymosi temperatūra: 166-168°C.

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :4,03(3H,s),7,74(1H,t),  
 8,39(1H,dd),8,42(1H,dd).

35 22 Darbo pavyzdys

Metil 2-tret-butoksikarbonilamino-3-nitrobenzoatas

Į metil 2-karboksi-3-nitrobenzoato (7,23 g) tirpalą dimetilformamide (50 ml) kambario temperatūroje įdėjo difenilfosforilazido (11,3 g) ir į maišomą reakcijos mišinį po lašą lašino trietilaminą (6,7 ml). Po to 3 valandas maišė kambario temperatūroje. Į išmaišytą reakcijos mišinį įdėjo tret-butanolio (54 ml). Po 50 minučių maišymo kambario temperatūroje, reakcijos mišinį 1 valandą šildė su grįžtamuoju šaldytuvu ir sausai išgarino. Gautą liekaną ištirpino etilacetate, perplovė atskiesta druskos rūgštimi, vandeniniu natrio bikarbonatu ir vandeniu, o po to išdžiovino. Išgarinę tirpiklį, į gautą liekaną įdėjo metanolio ir mišinį atšaldė, ko pasėkoje gavo bespalvius kristalus (g, 70%).

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,50 (9H, s), 3,96 (3H, s), 7,23 (1H, t), 8,10 (1H, dd), 8,17 (1H, dd).

IR(KBr) $^{-1}$ : 3360, 1730, 1705, 1580, 1520, 1490, 1440, 1365, 1355, 1310, 1270, 1240, 1150, 870, 770, 725, 705.

### 23 Darbo pavyzdys

Metil 2-[[N-tret-butoksikarbonil-N-(2'-cianobifenil-4-il)metil] amino]-3-nitrobenzoatas

Metil 2-tret-butoksikarbonilamino-3-nitrobenzoato (0,6 g), 2-(4-bromometilfenil)benzonitrilo (0,54 g) ir  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,28 g) tirpalą acetonitrile (10 ml) 4 valandas šildė inde su grįžtamuoju šaldytuvu ir koncentravo iki sausumo, gautą liekaną ipylė vandens ir mišinį ekstrahavo etilo acetatu. Ekstraktą perplovė vandeniu, išdžiovino ir išgarino iki sausumo. Liekaną išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo kristalus. Perkristalizavę iš etilo acetato ir heksano mišinio, gavo bespalvius prizmės formas

kristalus (0,83 g, 85%), lydymosi temperatūra: 153-154°C.

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35 (9H, s), 3,70 (3H, s), 4,63 (1H, d), 4,80 (1H, d), 7,23-7,29

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35 (9H, s), 3,70 (3H, s), 4,63 (1H, d), 4,80 (1H, d), 7,23-7,29 (3H, m), 7,39-7,53 (6H, m), 7,59-7,67 (1H, m), 7,75 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 8,05 (1H, dd), 8,11 (1H, dd).

IR(KBr)<sup>-1</sup>: 2220, 1700, 1530, 1390, 1360, 1315, 1290, 1160, 765.

24 Darbo pavyzdys

Metil 2-(2'-cianobifenil-4-il)metil] amino] -3-nitrobenzoatas

Metil 2-[[N-tret-butoksikarbonil-N-(2'-cianobifenil-4-il)metil] amino] -3-nitrobenzoato (0,49 g), 20% HCl-etanolyje (3 ml) ir etilacetato (3 ml) mišinį 1 valandą maišė kambario temperatūroje. Išgarinę tirpiklį, i liekaną įdėjo metanolio ir prisotinto natrio bikarbonato ir gavo kristalus. Nufiltravę kristalus ir perkristalizavę iš chloroformo ir metanolio mišinio, gavo blyškiai geltonos spalvos kristalus (0,3 g, 77%), lydymosi temperatūra: 140-141°C.

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,84 (3H, s), 4,26 (2H, m), 6,86 (1H, t), 7,46 (2H, d), 7,54 (4H, m), 7,79 (1H, d), 7,95 (dd), 8,05-8,11 (2H, m), 8,67 (1H, t).

25 Darbo pavyzdys

35

Metil 3-amino-2-[[2'-cianobifenil-4-il)metil] amino] -3-benzoatas

Metil 2-[[2'-cianobifenil-4-il]metil] amino-3-nitro-  
benzoato (10 g),  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,1 g), aktyvuotos anglies  
(1,0 g) mišinį metanolio (100 ml) ir tetrahidrofurano  
5 (50 ml) mišinyje 30 minučių kaitino inde su grįžtamuoju  
šaldytuvu. Į reakcijos mišinį po lašą įlašino hidrazino  
hidrato (7,2 ml), po ko mišinį 14 valandų šildė inde su  
grįžtamuoju šaldytuvu. Filtruodami, iš reakcijos  
mišinio pašalino netirpų produktą ir gautą filtratą  
10 sausai koncentravo. Į liekaną įdėjo vandeninio natrio  
bikarbonato ir mišinį ekstrahavo etilo acetatu.  
Ekstraktą perplovė vandeniu, išdžiovino ir išgarino iki  
sausumo. Liekaną išvalė, naudodami chromatografiją  
kolonėlėje su silikageliu, ir gavo kristalus.  
15 Perkristalizavę iš izopropilo eterio, gavo blyškiai  
geltonos spalvos adatos formos kristalus (6,0 g, 64%),  
lydymosi temperatūra: 110-111°C.

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,81 (3H, s), 3,97 (2H, pl s), 4,23  
20 (2H, d), 6,39 (1H, t), 6,84-6,93 (2H, m), 7,26-7,55 (8H, m),  
7,64 (1H, dt), 7,77 (1H, dd).

## 26 Darbo pavyzdys

25 Metil 1-[(2'-cianobifenil-4-il)-2-(2,2,2-trifluoretok-  
si)benzimidazol-7-karboksilatas

Pavadinime nurodytą kristalų pavidalo junginį gavo iš  
metil 3-amino-2-[[2'-cianobifenil-1-il]metil] amino ben-  
zoato ir 2,2,2-trifluoretilorto-karbonato pagal 3 darbo  
30 pavyzdyje aprašytą metodiką. Išeiga 25%, lydymosi  
temperatūra: 143-145°C.

$\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  elementų analizė

35

|                  | C     | H    | N    |
|------------------|-------|------|------|
| Apskaičiuota, %: | 64,52 | 3,90 | 9,03 |

Rasta, %: 64,35 3,95 8,98

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,80 (3H, s), 5,01 (2H, q), 5,74 (2H, s), 7,13 (2H, d), 7,23 (1H, t), 7,38-7,47 (4H, m), 7,58-7,66 (2H, s), 7,72-7,78 (2H, m).

5

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2225, 1735, 1550, 1465, 1430, 1305, 1280, 1270, 1250, 1170, 1060, 770, 745.

27 Darbo pavyzdys

10

Etil 1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-etoksibenzimidazol-7-karboksilatas

15

I etil-2-chloro-1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]benzimidazol-7-karboksilato (1,0 g) tirpalą etanolyje (30 ml) įdėjo NaOEt (0,17 g) ir mišinį 1 valandą kaitino inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Reakcijos mišinį koncentravo iki sausumo. Liekaną ištirpino etilo acetate ir tirpalą perplovė vandeniu, o po to išdžiovino. Išgarinę tirpiklį, liekaną išvalė naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ko pasėkoje gavo pavadinime nurodytą junginį, bespalvį kristalų pavidalę (0,37 g, 70%).

20

25

$^1\text{H}$ -BMR ir IR spektras patvirtina, kad pagal aprašytą procedūrą gautas produktas yra identiškasis 4 darbo pavyzdyje gautam produktui.

14 palyginamasis pavyzdys

30

2-(4-formilfenil)benzonitrilas

35

2-(4-bromometilfenil)benzonitrilo (12 g) ir natrio bikarbonato (26 g) mišinį dimetilsulfoksido (150 ml) 5 valandas maišydami kaitino  $120^\circ\text{C}$  temperatūroje. Įpylę vandens, mišinį ekstrahavo etilo acetatu. Ekstraktą

perplovė vandeniu, išdžiovino ir koncentravo iki sausumo. Liekaną išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo kristalus. Perkristalizavę iš chloroformo ir izopropilo mišinio, gavo bespalvius adatos formos kristalus (5,77 g, 63%).

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,49-7,58 (2H, m), 7,67-7,84 (4H, m), 8,00-8,05 (2H, m), 10,10 (1H, s).

15 15 palyginamasis pavyzdys

2-(4-aminometilfenil)benzonitrilas

2-(4-bromometilfenil)benzonitrilo (12 g) ir kalio ftalamido (15 g) mišinį dimetilformamide (200 ml) maišė 5 valandas  $70^\circ\text{C}$  temperatūroje. Įpylę vandens, mišinį ekstrahavo metilenchloridu. Ekstraktą perplovė vandeniu, išdžiovino ir koncentravo iki sausumo, to pasėkoje gaudami kristalus. Perkristalizavę iš etilo acetato ir izopropilo eterio mišinio, gavo bespalvius kristalus. Į kristalų suspensiją metanolyje (500 ml) įdėjo hidrazino hidrato (10 ml) ir mišinį 12 valandų šildė inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Tirpiklį išgarino, liekaną ištirpino etilo acetate, o tirpalą perplovė 1N NaOH ir vandeniu. Organinį sluoksnį išdžiovino ir sukonzentravo iki sausumo ir gavo kristalus (14,2 g, 93%).

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,56 (2H, pl s), 3,88 (2H, s), 7,27-7,78 (8H, m)

28 Darbo pavyzdys

35 Etil 2-etoksi-1-[[ (2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il] metil]benzimidazol-7-karboksilatas

Etil 1-(2'-cianobifenil-4-il) metil]-2-etoksibenzimidazol-7-karboksilato (0,7 g) ir trimetiltino azido (0,7 g) mišinį toluole (15 ml) 4 dienas šildė inde su grižtamuoju šaldytuvu. Reakcijos mišinį sukonzentravo  
 5 iki sausumo, o į likutį įdėjo metanolio (20 ml) ir 1N HCl (10 ml). Mišinį 30 minučių maišė kambario temperatūroje ir panaudodami NaOH pasiekė, kad pH būtų 3-4. Pašalinę tirpiklį, liekaną paskirstė tarp chloroformo ir vandens. Organinį sluoksnį perplovė  
 10 vandeniu ir išdžiovino, tirpiklį sausai išgarino ir gavo sirupą. Sirupą išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo kristalus. Perkristalizavę juos iš etilo acetato ir benzolo mišinio, gavo bespalvius kristalus (0,35 g, 45%),  
 15 lydymosi temperatūra: 158-159°C.

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 66,56 | 5,16 | 17,94 |
| Rasta, %:        | 66,61 | 5,05 | 17,84 |

20 <sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,09 (3H, t), 1,43 (3H, t), 4,02 (2H, kv), 4,30 (2H, kv), 5,57 (2H, s), 6,71 (2H, d), 6,83-6,96 (4H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,40 (1H, dd), 7,55-7,66 (2H, m), 8,04-8,09 (4H, m)

25 IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1720, 1605, 1540, 1470, 1430, 1250, 1040, 750.

29 Darbo pavyzdys

30 2-Etoksi 1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

Etil-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilato (0,24 g) ir 1N NaOH

(1,5 ml) tirpalą etanolyje (4 ml) 1 valandą maišė 80°C temperatūroje. Reakcijos mišinį sukonzentravo, o koncentratą ekstrahavo vandeniu ir etilo acetatu. Panaudodami 1N HCl, pasiekė, kad vandeninio sluoksnio pH būtų 3-4 ir gavo kristalus. Perkristalizavę kristalus iš etilacetato ir metanolio mišinio, gavo bespalvius kristalus (0,15 g, 67%), lydymosi temperatūra (183-185°C).

10  $C_{24}H_{20}N_6O_3$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 64,91 | 4,63 | 18,93 |
| Rasta, %:        | 65,04 | 4,51 | 18,77 |

$^1H$ -BMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,38 (3H, t), 4,58 (2H, kv), 5,63 (2H, s), 6,67 (4H, kv), 7,17 (1H, t), 7,47-7,68 (6H, m).

15

IR(KBr)  $cm^{-1}$ : 1710, 1550, 1480, 1280, 1240, 1040, 760.

30 Darbo pavyzdys

20 Etil 2-propoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]benzimidazol-7-karboksilatas

Etil 1-[(2'-cianobifenil-4-il) metil]-2-propoksibenzimidazol-7-karboksilato (0,69 g) ir trimetiltino azido (0,7 g) mišinį toluole (15 ml) 4 dienas šildė inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Reakcijos mišinį sukonzentravo iki sausumo, po to į mišinį įdėjo metanolio (20 ml) ir 1N HCl (10 ml). 30 minučių maišė kambario temperatūroje, panaudodami 1N NaOH pasiekė, kad mišinio pH būtų 3-4. Pašalinę tirpiklį, liekaną ekstrahavo chloroformo ir vandens mišiniu. Organinį sluoksnį perplovė vandeniu ir išdžiovino, o tirpiklį išgarino iki sausumo ir gavo sirupą. Šį sirupą išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo

kristalus. Perkristalizavę iš etilo acetato ir benzolo mišinio, gavo bespalvius kristalus (0,31 g, 43%), lydymosi temperatūra: 157-159°C.

5  $C_{27}H_{26}N_6O_3$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 67,21 | 5,43 | 17,42 |
| Rasta, %:        | 67,26 | 5,45 | 17,28 |

$^1H$ -BMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,03 (3H, t), 1,13 (3H, t), 1,75-1,92 (2H, m), 4,05 (2H, kv), 4,23 (2H, kv), 5,57 (2H, s), 6,75 (2H, d), 6,90 (2H, d), 6,96 (2H, d), 7,28-7,33 (1H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,57-7,62 (2H, m), 8,07-8,11 (1H, m).

IR(KBr)  $cm^{-1}$ : 1720, 1540, 1470, 1430, 1280, 1250, 1130, 1020, 750.

31 Darbo pavyzdys

2-propoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

Etil 2-propoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilato (0,23 g) tirpalą etanolyje (4 ml), turinčiame 1N NaOH (1,5 ml), kaitino 2 valandas 80°C temperatūroje. Reakcijos mišinį sukonzentravo iki sausumo ir liekaną ekstrahavo vandeniu ir etilo acetatu. Naudodami 1N HCl pasiekė, kad vandens sluoksnio pH būtų 3-4 ir gavo kristalus. Perkristalizavę iš etilo acetato ir metanolio mišinio, gavo bespalvius kristalus (0,15 g, 69%), lydymosi temperatūra: 174-175°C.

$C_{25}H_{22}N_6O_{30} \cdot 3H_2O$  elementų analizė:

73

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 65,29 | 4,95 | 18,27 |
| Rasta, %:        | 65,41 | 4,92 | 18,20 |

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,92 (3H, t), 1,70-1,87 (2H, m), 4,47 (2H, kv), 5,63 (2H, s), 6,96 (4H, dd), 7,16 (1H, t), 7,42-7,67 (6H, m).

5

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1700, 1550, 1430, 1290, 1240, 765.

32 Darbo pavyzdys

10 Etil 2-merkapt-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilatas

Etil [1-(2'-bifenil-4-il)metil]-2-merkaptobenzimidazol-7-karboksilato (4,1 g) ir trimetiltino azido (8,0 g) mišinį toluene (100 ml) 4 dienas kaitino inde su grižtamuoju šaldytuvu. Tirpiklį išgarino iki sausumo, o liekaną 20 minučių maišė kambario temperatūroje koncentruotos druskos rūgšties (2 ml) ir metanolio (20 ml) mišinyje. Po to į reakcijos mišinį įdėjo 1N NaOH, kad pH pasiektų 4, ir mišinį ekstrahavo etilo acetatu. Organinį sluoksnį perplovė vandeniu, išdžiovino, sukonzentravo iki sausumo ir gavo kristalus. Juos perkristalizavę, gavo bespalvius kristalus (5,0 g, 89%), lydymosi temperatūra: 262-264 $^{\circ}\text{C}$  (skaidymasis).

25

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 61,92 | 4,55 | 18,05 |
| Rasta, %:        | 61,99 | 4,30 | 17,86 |

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,10 (3H, t), 4,09 (2H, kv), 5,82 (2H, br, s), 6,87 (2H, d), 7,00 (2H, d), 7,26 (1H, t), 7,37-7,69 (6H, m).

30

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1460, 1440, 1365, 1340, 1260, 1180, 1145, 1150, 1110, 990, 745.

### 33 Darbo pavyzdys

5

Etil 2-metiltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilatas

10

I etil 2-merkaptio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]benzimidazol-7-karboksilato (0,68 g) ir etanolio (10 ml), turinčio 1N NaOH (3,0 ml), tirpalą įdėjo metilo jodido (0,24 g) ir gautą mišinį maišė 2 valandas kambario temperatūroje. Po to reakcijos mišinį neutralizavo praskiesta druskos rūgštimi ir gavo kristalus. Šiuos kristalus išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu. Perkristalizavę iš etilo acetato, gavo bespalvius prizmės formos kristalus (0,3 g, 44%), lydymosi temperatūra: 207-208°C (skaidymasis).

20

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 63,81 | 4,71 | 17,86 |
| Rasta, %:        | 63,55 | 4,81 | 17,50 |

25

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,13 (3H, t), 2,77 (3H, s), 4,14 (2H, kv), 5,62 (2H, s), 6,84 (2H, d), 7,26 (1H, t), 7,46-7,50 (5H, m).

30

IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1705, 1480, 1450, 1420, 1360, 1340, 1275, 1255, 1190, 1140, 1100, 1025, 990, 770, 750.

### 34 Darbo pavyzdys

Etil 2-etiltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilatas

I etil 2-merkpto-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-metil]benzimidazol-7-karboksilato (0,91 g) ir etanolio (13 ml), turinčio 1N NaOH (4,0 ml), tirpalą idėjo etilo jodido (0,34 g) ir gautą mišinį maišė 4 valandas kambario temperatūroje. Panaudodami praskiestą druskos rūgštį pasiekė, kad reakcijos mišinio pH būtų 4 ir gavo kristalus. Filtruodami, surinko šiuos kristalus ir išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu. Perkristalizavę iš etilo acetato, gavo bespalvius prizmės formos kristalus (0,55 g, 57%), lydymosi temperatūra: 153-154°C (skaidymasis).

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S elementų analizė:

15

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 64,44 | 4,99 | 17,34 |
| Rasta, %:        | 64,37 | 5,05 | 17,20 |

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19 (3H, t), 1,37 (3H, t), 3,20 (2H, kv), 4,12 (2H, kv), 5,67 (2H, s), 6,75 (2H, d), 6,92 (2H, d), 7,05 (1H, t), 7,26-7,34 (2H, m), 7,50 (1H, dd), 7,53-7,63 (2H, m), 8,05-8,11 (1H, m).

20

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1715, 1540, 1420, 1365, 1345, 1280, 1195, 1145, 1110, 1035, 1015, 990, 760, 745.

25 35 Darbo pavyzdys

Etil 2-propiltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilatas

30 I etil 2-merkpto-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilato (0,91 g) ir etanolio (13 ml), turinčio 1N NaOH (4,0 ml) tirpalą buvo idėta etilo jodido (0,34 g) ir gautą mišinį maišė 5 valandas kambario temperatūroje. Panaudodami praskiestą druskos

rūgštį pasiekė, kad reakcijos mišinio pH būtų 4 ir gavo kristalus. Filtruodami surinko šiuos kristalus ir išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu. Perkristalizavę iš etilo acetato ir eterio mišinio, gavo bespalvius prizmės formos kristalus (0,40 g, 40%), lydymosi temperatūra: 177-178°C (skaidymasis).

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S elementų analizė:

10

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 65,04 | 5,26 | 16,85 |
| Rasta, %:        | 64,88 | 5,25 | 16,78 |

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,04 (3H, t), 1,19 (3H, t), 1,76 (2H, m), 3,18 (2H, t), 4,12 (2H, kv), 5,69 (2H, s), 6,75 (2H, d), 6,93 (2H, d), 7,05 (1H, t), 7,27-7,34 (2H, m), 7,50 (1H, dd), 7,54-7,63 (2H, m), 8,07-8,12 (1H, m).

15

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1715, 1450, 1420, 1380, 1365, 1350, 1280, 1190, 1145, 1035, 1020, 990, 760, 745.

20

36 Darbo pavyzdys

2-metiltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

25

Etil 2-metiltio-1-[(2'-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilato (0,2 g) tirpalą metanolyje (5 ml), turinčiame 1N NaOH (1,3 ml), 2 valandas šildė inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Panaudodami praskiestą druskos rūgštį pasiekė, kad reakcijos mišinio pH būtų 4 ir gavo kristalus. Filtruodami surinko šiuos kristalus ir išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu. Perkristalizavę iš etilo acetato ir etano mišinio, gavo bespalvius prizmės

30

formos kristalus (0,17 g, 81%), lydymosi temperatūra: 223-225°C (skaidymasis).

$C_{23}H_{18}N_6O_2S \cdot 1/2C_4H_8O_2$  elementų analizė:

5

| C                | H     | N    |       |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 61,72 | 4,56 | 17,27 |
| Rasta, %:        | 61,59 | 4,54 | 17,54 |

$^1H$ -BMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 2,75 (3H, s), 5,76 (2H, s), 6,88 (2H, d), 7,01 (2H, d), 7,25 (1H, t), 7,47-7,66 (5H, m), 7,82 (1H, d).

10

IR(KBr)  $cm^{-1}$ : 1710, 1485, 1450, 1420, 1370, 1345, 1320, 1280, 1245, 1195, 1150, 990, 780, 760.

37 Darbo pavyzdys

15

2-Etiltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

20

Etil 2-etiltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilato (0,35 g) tirpalą metanolyje (7 ml), turinčiame 1N NaOH (2,2 ml), 2 valandas šildė inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Išgarinę tirpiklį, panaudodami 1H HCl pasiekė, kad vandeninio sluoksnio pH būtų 3-4 nufiltravo ir gavo kristalus. Perkristalizavę iš etilo acetato ir metanolio mišinio, gavo bespalvius kristalus (0,21 g, 84%), lydymosi temperatūra: 209-210°C (skaidymasis).

25

$C_{24}H_{20}N_6O_2S$  elementų analizė:

30

| C                | H     | N    |       |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 63,14 | 4,42 | 18,41 |
| Rasta, %:        | 62,89 | 4,35 | 18,15 |

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,39 (3H, t), 3,36 (2H, q), 5,76 (2H, s), 6,87 (2H, d), 7,01 (2H, d), 7,25 (1H, t), 7,47-7,69 (5H, m), 7,82 (1H, dd).

5 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1695, 1450, 1415, 1350, 1275, 1225, 1190, 1180, 1145, 755, 740.

38 Darbo pavyzdys

10 2-propiltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

Etil 2-propiltio-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilato (0,25 g) tirpalą metanolyje (5 ml), turinčiame 1N NaOH (5 ml), 2 valandas šildė inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Pašalinę tirpiklį, panaudodami 1N HCl pasiekė, kad vandens liekanos pH būtų 3-4 ir gavo kristalus, kuriuos nufiltravo. Perkristalizavę iš etilo acetato ir heksano mišinio, gavo bespalvius kristalus (0,21 g, 91%), lydymosi temperatūra: 222-223 $^{\circ}\text{C}$  (skaidymasis).

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 63,95 | 4,51 | 17,90 |
| Rasta, %:        | 63,78 | 4,85 | 17,59 |

25

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,99 (3H, t), 1,67-1,85 (2H m), 3,35 (2H, t), 5,77 (2H, s), 6,87 (2H, d), 7,01 (2H, d), 7,25 (1H, t), 7,46-7,70 (5H, m), 7,82 (1H, dd).

30 IR(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1700, 1450, 1280, 1240, 1195, 1140, 755, 740.

## 39 Darbo pavyzdys

Metil 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilatas

5

Metil 2-etoksi-1-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-2-etoksi-benzimidazol-7-karboksilato (2,80 g) mišinį toluene (15 ml), 1 dieną šildė inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Po to reakcijos mišinį koncentravo iki sausumo. Į liekaną įdėjo metanolio (50 ml) ir 1N HCl (20 ml) ir mišinį 30 minučių maišė kambario temperatūroje. Panaudodami 1N NaOH pasiekė, kad reakcijos mišinio pH būtų 4. Pašalinę tirpiklį, sirupo pavidalo liekaną, išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo kristalus.

15

Perkristalizavę iš etilo acetato ir benzolo mišinio, gavo bespalvius kristalus (1,16 g, 56%), lydymosi temperatūra: 191 - 193<sup>0</sup>C (skaidymasis).

20

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 1/5H<sub>2</sub>O elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 65,58 | 4,75 | 18,53 |
| Rasta, %:        | 65,55 | 4,93 | 18,35 |

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,43 (3H, t, J=7,0Hz), 3,57 (3H, s), 4,30 (2H, kv, J=7,0Hz), 5,54 (2H, d, J=8,2), 5,54 (2H, s), 6,72 (2H, d, J=8,2), 6,84-6,97 (4H, m), 7,28-7,33 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J=1,8, 7,0Hz), 7,57-7,62 (2H, m), 8,03-8,07 (1H, m)

25

IR (KBr)cm<sup>-1</sup>: 1720, 1550, 1475, 1430, 1280, 1250, 1040, 755, 735.

30

## 40 Darbo pavyzdys

Etil 2-etilamino 1-[[2'-(1H-tetrazol-5il) bifenil-4-il]metil] benzimidazol-karboksilatas

5

Etil 1-[2'-cianobifenil-4-il) metil]-2-etilaminobenzimidazol-7-karboksilato (1,23 g) ir trimetiltino azido (2,80 g) mišinį toluole (15 ml) 40 valandų kaitino inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Filtruodami surinko nuosėdas ir suspendavo metanolyje (50 ml). Į suspensiją idėjo 1N HCl (15 ml) ir 10 minučių mišinį maišė kambario temperatūroje. Panaudodami 1N NaOH pasiekė, kad reakcijos mišinio pH būtų 5, o po to ekstrahavo chloroformu. Organinį skuoksnį perplovė vandeniu, išdžiovino ir sukonzentravo iki sausumo. Liekaną išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo kristalus, kuriuos perkristalizavę iš etilo acetato ir metanolio mišinio, gavo bespalvius kristalus (0,83 g, 61%), lydymosi temperatūra: 166-168°C.

20

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,13 (3H, t), 1,21 (3H, t), 3,43 (2H, kv), 4,13 (2H, kv), 5,48 (2H, d), 6,99 (2H, d), 7,07 (1H, t), 7,22 (1H, dd), 7,42-7,49 (2H, m), 7,54-7,69 (3H, m).

25

IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1650, 1310, 1285, 765, 755, 750.

## 41 Darbo pavyzdys

30

Etil 2-propilamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

35

Etil 1-[2'-cianobifenil-4-il) metil]-2-propilamino-benzimidazol-7-karboksilato (1,20 g) ir trimetiltino azido (2,70 g) mišinį toluole (15 ml) 50 valandų kaitino inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Filtruodami

surinko nuosėdas ir suspendavo metanolyje (20 ml). Įdėję 1N HCl (15 ml), reakcijos mišinį 10 minučių maišė kambario temperatūroje. Panaudodami 1N NaOH pasiekė, kad reakcijos mišinio pH būtų 5, o po to ekstrahavo chloroformu. Organinį sluoksnį perplovė vandeniu, išdžiovino ir sukonzentravo iki sausumo. Koncentratą išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo kristalus, kuriuos perkristalizavę iš etilo acetato ir metanolio mišinio gavo bespalvius kristalus (10 g, 77%), lydymosi temperatūra: 170-172°C.

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,89(3H, t), 1,14(3H, t), 1,52-1,70(2H, m), 3,35(2H, t), 4,14(2H, q), 5,49(2H, s), 6,77(2H, d), 6,99(2H, d), 7,05(1H, t), 7,21(1H, dd), 7,39-7,47(2H, m), 7,50-7,65(3H, m).

IR (KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1670, 1660, 1290, 1270, 760.

#### 42 Darbo pavyzdys

20

2-etoksi-1-[[2'-(N-trifenilmetiltetrazol-5-il)-bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

2-Etoksi-[(2'-(N-tetrazol-5-il) bifenil-4-il) metil] benzimidazol-7-karboksilo rūgšties (2,07 g) tirpalą metilenchloride (10 ml) įdėjo tritilchlorido (1,59 g) ir trietilamino (0,8 g). Mišinį 1 valandą maišė kambario temperatūroje. Reakcijos mišinį perplovė vandeniu, išdžiovino ir sukonzentravo iki sausumo. Liekaną išvalė, naudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu ir gavo kristalus. Perkristalizavę iš etilo acetato ir benzolo mišinio, gavo bespalvius kristalus (2,12 g, 66%), lydymosi temperatūra: 168-170°C.  $\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_3$  elementų analizė:

35

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 75,64 | 5,02 | 12,31 |

Rasta, %: 75,37 4,96 11,20

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,40 (3H, t), 4,61 (2H, s), 6,76 (2H, d), 6,91-6,96 (8H, m), 7,12 (1H, t), 7,17-7,41 (12H, m), 7,60 (1H, dd), 7,73-7,83 (2H, m)

5

43 Darbo pavyzdys

Pivaloiloksimetil 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] benzimidazol-7-karboksilatas

10

I 2 etoksi-1-[[2'-(N-trifenilmetiltetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilo rūgšties (2,2 g) tirpalą dimetilformamide (10 ml) įdėjo kalio karbonato (0,53 g) ir pivaloiloksimetiljodido (0,94 g) ir gautą mišinį 30 minučių maišė kambario temperatūroje. Į reakcijos mišinį įpylė vandens ir mišinį ekstrahavo etilo acetatu. Organinį sluoksnį perplovė vandeniu ir išdžiovino. Pašalinę tirpiklį, liekaną ištirpino metanolyje (30 ml) ir 1N HCl (6 ml). Mišinį 1 valandą maišė kambario temperatūroje. Reakcijos mišinį sukonzentravo iki sausumo ir liekaną paskirstė tarp vandens ir etilo acetato. Organinį sluoksnį perplovė vandeniu ir išdžiovino. Pašalinę tirpiklį, liekaną išvalė, panaudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo kristalus, kuriuos perkristalizavę iš etilo acetato ir heksano mišinio, gavo bespalvius kristalus (1,13 g, 63%), lydymosi temperatūra: 104-104°C.

30

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5$  1/5 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$  1/5 $\text{C}_6\text{H}_{14}$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 65,06 | 5,90 | 14,32 |
| Rasta, %:        | 64,79 | 5,85 | 14,43 |

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,13(9H, s), 1,44(3H, t), 4,37(2H, kv), 5,61 (2H, s), 5,68(2H, d), 6,93(2H, d), 6,99-7,11(2H, m), 7,33-7,37(1H, m), 7,49-7,54(1H, m), 7,59-7,62(2H, m), 8,03-8,07(1H, m).

5

44 Darbo pavyzdys

1-(cikloheksilkarboniloksietoksi) etil 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il]metil benzimidazol-7-karboksilatas

10

Į 2-etoksi-1-[[2'-(N-trifenilmetiltetrazol-5il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilo rūgšties (0,5 g) tirpalą dimetilforamide (5 ml) įdėjo kalio karbonato (0,12 g) ir cikloheksil-1-jodetilokarbonato (0,26 g). Gautą mišinį 1 valandą maišė kambario temperatūroje. Į reakcijos mišinį įpylė vandens ir mišinį ekstrahavo etilo acetatu. Organinį sluoksnį perplovė vandeniu ir išdžiovino. Pašalinę tirpiklį, liekaną ištirpino metanolyje (10 ml) ir į tirpalą įdėjo 1N HCl (2 ml). Mišinį 1 valandą maišė kambario temperatūroje. Reakcijos mišinį koncentravo iki sausumo ir liekaną paskirstė tarp vandens ir etilo acetato. Organinį sluoksnį perplovė ir išdžiovino. Pašalinę tirpiklį, liekaną išvalė, panaudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu, ir gavo bespalvius miltelius (0,21 g, 47%), lydymosi temperatūra: 103-106°C.

15

20

25

C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> elementų analizė:

30

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 64,91 | 5,61 | 13,76 |
| Rasta, %:        | 64,94 | 5,71 | 13,66 |

Į gautus miltelius (1,0 g) įdėjo etanolio. Mišinį 3 valandas maišė kambario temperatūroje ir paliko atšaldydami ledu. Po to mišinį 1 valandą maišė kambario

temperatūroje, bet ne aukštesnėje, kaip 10°C. Filtruodami surinko gautus kristalus ir perplovė šaltu etanolio. Kristalus 9 valandas džiovino 25°C temperatūroje sumažintame slėgyje, o po to dar 18 valandų 35°C temperatūroje ir gavo baltos spalvos kristalų pavidalo miltelius (0,94 g), lydymosi temperatūra: 158-156°C (skaidymasis).

C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> elementų analizė:

10

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 64,91 | 5,61 | 13,76 |
| Rasta, %:        | 64,73 | 5,66 | 13,64 |

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,13-1,84(16H, m), 4,28-4,55(3H, m), 5,65(2H, d), 6,72(1H, q), 6,81(2H, d), 6,93(2H, d), 7,03(1H, t), 7,22-7,23(1H, m), 7,31-7,36(1H, m), 7,52-7,60(3H, m), 8,02-8,07(1H, m).

15

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2942, 1754, 1717, 1549, 1476, 1431, 1076, 1034, 750.

20 MS (m/z: 611 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Darbo pavyzdys

25 Metil 2-metoksi-1-[(2')-(1H-tetrazol-5il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

30 Metil[1-(2'-cianobifenil-4-il) metil]-2-metoksi-benzimidazol-7-karboksilatą (1,60 g) ir trimetiltino azido (1,50 g) mišinį toluole (15 ml) 40 valandų kaitino inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Nusėdintus kristalus ištirpino metanolyje (10 ml) ir į tirpalą idėjo 1N HCl (3 ml). Mišinį 10 minučių maišė kambario temperatūroje, o metanolį išgarino. Panaudodami 1N NaOH pasiekė, kad vandens sluoksnio pH būtų 3-4, o po to ekstrahavo etilo

acetatu. Organinį sluoksnį perplovė vandeniu, išdžio-  
vino. Liekaną, išvalė, naudodami chromatografiją  
kolonėlėje su silikageliu ir gavo kristalus, kuriuos  
rekristalizavę iš etilo acetato, gavo bespalvius  
5 prizmės formos kristalus (0,65 g, 65%), lydymosi  
temperatūra: 165-166°C.

$C_{24}H_{20}N_6O_3$  1/10  $H_2O$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 65,18 | 4,60 | 19,00 |
| Rasta, %:        | 64,91 | 4,49 | 18,99 |

10

$^1H$ -BMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ : 3,64 (3H, s), 3,93 (3H, s),  
5,55 (2H, s), 6,75 (2H, d), 6,90-7,01 (4H, m), 7,31-  
7,36 (1H, m), 7,49 (1H, dd), 7,55-7,64 (7,55-7,64 (2H, m),  
8,03-8,07 (1H, m).

15

46 Darbo pavyzdys

2-metoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]  
metil] benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

20

I 2-metoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il]  
metil] benzimidazol-7-karboksilato (0,22 g) tirpalą  
metanolyje (10 ml) įdėjo 1N NaOH (1,5 ml). Mišinį 6  
valandas šildė inde su grįžtamuoju šaldytuvu. Reakcijos  
25 mišinį koncentravo iki sausumo ir į liekaną įpylė  
vandens. Naudodami 1N HCl pasiekė, kad mišinio pH būtų  
3-4 ir gavo kristalus. Juos perkristalizavę iš  
metanolio-chloroformo, gavo bespalvius adatos formos  
kristalus. (0,17 g, 77%), lydymosi temperatūra: 208-  
30 209°C.

$C_{23}H_{18}N_6O_3$  0,7 $H_2O$  elementų analizė:

86

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 62,92 | 4,45 | 19,14 |
| Rasta, %:        | 62,81 | 4,08 | 19,19 |

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 4,15 (3H, s), 5,63 (2H, s), 6,90 (2H, d), 7,00 (2H, d), 7,18 (1H, t), 7,46-7,70 (6H, m)

5 47 Darbo pavyzdys

2-Etilamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil] benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

10 Į etil 2-etilamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] benzimidazol-7-karboksilato (0,52 g) tirpalą etanolio (5 ml) įdėjo 1N NaOH (4 ml) ir mišinį maišė 2 valandas 80°C temperatūroje. Reakcijos mišinį sukcentravo iki sausumo, o naudodami 1N HCl pasiekė, kad vandens liekanos pH būtų 4-5 ir gavo kristalus. Filtruodami surinko kristalus, perkristalizavo iš metanolio ir chloroformo mišinio, gavo bespalvius kristalus (0,3 g, 63,4%), lydymosi temperatūra: 240-242°C.

20

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 62,76 | 5,09 | 21,35 |
| Rasta, %:        | 62,65 | 5,15 | 21,23 |

25  $^1\text{H}$ -BMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,20 (3H, t), 3,43 (2H, q), 5,62 (2H, s), 6,85 (2H, d), 6,99 (2H, g), 7,34 (1H, d), 7,44-7,68 (5H, m).

48 Darbo pavyzdys

30 2-Propilamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il]metil] benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

Aukščiau nurodytas junginys (išeiga 73%, lydymosi temperatūra 244-246°C), buvo gautas naudojantis būdu, aprašytu 47 Darbo pavyzdyje.

5  $C_{25}H_{23}N_7O_2 \cdot 1/2H_2O$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 64,92 | 5,23 | 21,20 |
| Rasta, %:        | 64,79 | 5,27 | 21,08 |

Žemiau nurodyti junginiai (49-53 Darbo pavyzdžiai) buvo gauti, naudojantis 43 Darbo pavyzdyje aprašytu būdu.

10

49 Darbo pavyzdys

(5-Metil-2-okso-1,3-dioksolen-4-il) metil 20 etoksi-1-  
[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimi-  
dazol-7-karboksilatas

15

Išeiga 55%, lydymosi temperatūra: 122-125°C (skaidy-  
masis).

20  $C_{29}H_{24}N_6O_6 \cdot CHCl_3$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 53,63 | 3,75 | 12,51 |
| Rasta, %:        | 53,32 | 3,58 | 12,24 |

$^1H$ -BMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ : 1,43(3H, t), 2,11(3H, s),  
4,40(2H, kv), 4,80(2H, s), 5,58(2H, s), 6,79(2H, d),  
6,94(2H, d), 7,02(1H, t), 7,15(1H, dd), 7,35-7,39(1H,  
m), 7,49-7,63(3H, m), 8,00-8,04(1H, m).

25

50 Darbo pavyzdys

Acetoksimetil 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

5

Išeiga 38%, lydymosi temperatūra: 152-154°C (skaidymasis).

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> elementų analizė:

10

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 63,27 | 4,72 | 16,40 |
| Gauta, %:        | 63,55 | 4,70 | 16,18 |

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,43(3H, t), 2,01(3H, s), 4,33(2H, kv), 5,61(2H, s), 5,69(2H, s), 6,81(2H, d), 6,93(2H, d), 7,01(1H, t), 7,13(H, d), 7,33-7,38(1H, m), 7,53-7,62(3H, m), 8,03-8,07(1H, m).

15

51 Darbo pavyzdys

Propioniloksimetil 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

20

Išeiga 60%, lydymosi temperatūra: 145-150°C (skaidymasis).

C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>.0,2C<sub>7</sub>H<sub>8</sub> elementų analizė:

25

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 64,79 | 5,10 | 15,42 |
| Rasta, %:        | 64,70 | 5,10 | 15,44 |

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,04(3H, t), 1,44(3H, t), 2,29(2H, kv), 4,40(2H, kv), 5,61(2H, s), 5,71(2H, s), 6,82(2H, d), 6,92-7,14(3H, m), 7,20(1H, m), 7,33-7,38(1H, m), 7,53-7,61(3H, m), 8,03-8,08(1H, m).

30

## 52 Darbo pavyzdys

Butiriloksimetil 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)  
5 bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

Išeiga 36%, lydymosi temperatūra: 96-100°C.

C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> 0,4C<sub>7</sub>H<sub>8</sub> elementų analizė:

10

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 66,15 | 5,45 | 14,55 |
| Gauta, %:        | 66,1  | 5,44 | 14,65 |

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 0,85(3H, t), 1,44(3H, t),  
1,55(2H, m), 2,24(2H, kv), 4,38(2H, kv), 5,61(2H, s),  
5,70(2H, s), 6,81(2H, d), 6,93(2H, d), 7,00(1H, t),  
15 7,20(1H, m), 7,33-7,38(1H, m), 7,52-7,61(3H, m), 8,01-  
8,10(1H, m).

## 53 Darbo pavyzdys

20 Izobutiriloksimetil 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)  
bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

Išeiga 53%, lydymosi temperatūra: 143-145°C.

25 C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> 0,1C<sub>7</sub>H<sub>8</sub> elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 64,88 | 5,28 | 15,29 |
| Rasta, %:        | 65,04 | 5,25 | 15,18 |

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,09(2H, s), 1,44(3H, t),  
2,50(1H, m), 4,38(2H, kv), 5,61(2H, s), 5,70(2H, s),  
30 6,81(2H, d), 6,91-7,00(3H, m), 7,19(1H, m), 7,33-  
7,37(1H, m), 7,51-7,63(3H, m), 8,02-8,01(H, m).

Žemiau nurodyti junginiai (54-56 Darbo pavyzdžiai) gauti naudojantis 44 Darbo pavyzdyje aprašytu būdu.

5 54 Darbo pavyzdys

1-(Etoksikarboniloksi) etil 2-etoksi-1-[[2'-(tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

10 Išeiga 44%, lydymosi temperatūra: 85-87°C.

$C_{29}H_{26}N_6O_6 \cdot 0,3H_2O$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 61,98 | 5,13 | 14,95 |
| Rasta, %:        | 62,11 | 5,02 | 14,69 |

15  $^1H$ -BMR (200MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ : 1,20 (3H, t), 1,30 (3H, d), 1,41 (3H, t), 4,03-4,22 (3H, m), 4,31-4,47 (1H, m), 5,61 (2H, s), 6,62-6,72 (3H, m), 6,80-6,95 (4H, m), 7,29-7,32 (1H, m), 7,47 (1H, dd), 7,54-7,64 (2H, m), 7,97-8,01H, m).

20

55 Darbo pavyzdys

Acetoksietil 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas.

25

Išeiga 31%, lydymosi temperatūra: 105-107°C.

$C_{28}H_{26}N_6O_5 \cdot 0,5 H_2O$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 62,80 | 5,08 | 15,69 |
| Gauta, %:        | 62,77 | 4,69 | 15,85 |

30

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,46(3H, t), 1,49(3H, d), 4,47-4,62(2H, m), 5,59(1H, d), 5,83(1H, d), 6,84(1H, kv), 6,90(2H, d), 7,03(2H, d), 7,11(1H, t), 7,34-7,39(1H, m), 7,49(1H, d), 7,53-7,61(3H, m), 8,07-8,11H, m).

56 Darbo pavyzdys

1-(Izopropoksikarboniloksi) etil 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

Išeiga 33%, lydymosi temperatūra: 74-76°C.

15 C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> 1,5 H<sub>2</sub>O elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 61,95 | 5,72 | 14,45 |
| Rasta, %:        | 62,02 | 5,43 | 14,20 |

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,20(3H, d), 1,21(3H, d), 1,30(3H, d), 1,42(3H, t), 4,08-4,24(1H, m), 4,34-4,50(1H, m), 4,79(1H, m), 5,61(2H, s), 6,62-6,75(3H, m), 7,27-7,32(1H, m), 7,48(1H, dd), 7,54-7,64(2H, m), 7,98-8,03(1H, m).

57 Darbo pavyzdys

2-metilamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

Aukščiau nurodytą junginį gavo naudodami 40 ir 47 Darbo pavyzdyje aprašytą būdą

Išeiga 40%, lydymosi temperatūra: 247-250°C (skaidymas),

$C_{23}H_{19}N_7O_2$  2,0  $H_2O$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 59,86 | 5,02 | 21,25 |
| Rasta, %:        | 59,88 | 4,89 | 21,36 |

$^1H$ -BMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ : 2,94 (3H, s), 5,64 (2H, s),  
5 6,82 (2H, d), 6,99 (2H, d), 7,02 (1H, t), 7,31 (1H, d),  
7,42-7,63 (5H, m)

Žemiau nurodytus junginius (58-60 Darbo pavyzdžiai)  
gavo naudodamiesi 43 Darbo pavyzdyje aprašytu būdu.

10

58 Darbo pavyzdys

Cikloheksilkarboniloksimetil 20-etoksi-1-[[2'-(1H-tet-  
15 razol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-  
karboksilatas

Išeiga 54%, lydymosi temperatūra: 140-142 $^{\circ}C$ .

$C_{32}H_{32}N_6O_5$  elementų analizė:

20

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 66,19 | 5,55 | 14,47 |
| Rasta, %:        | 65,93 | 5,46 | 14,39 |

$^1H$ -BMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ : 1,21-1,87 (13H, m) 2,20-2,23 (1H,  
25 m), 4,47 (2H, kv), 5,60 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,86 (2H,  
d), 7,07 (1H, m), 7,27-7,40 (3H, m), 7,54-7,61 (2H, m),  
8,05-8,09 (1H, m)

59 Darbo pavyzdys

Benziloksimetil 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bi-  
30 fenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

Išeiga 47%, lydymosi temperatūra: 138-142°C.

$C_{32}H_{26}N_6O_5 \cdot 0,5H_2O \cdot 0,1H_8O_2$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 65,67 | 4,76 | 14,18 |
| Rasta, %:        | 65,71 | 4,66 | 13,96 |

5

$^1H$ -BMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ : 1,43(3H, m), 4,36(2H, q), 5,60(2H, s), 5,98(2H, s), 6,74(4H, s), 6,99(1H, m), 7,09-7,14(1H, m), 7,21-7,36(3H, m), 7,50-7,59(4H, m), 7,90(2H, d), 8,02-8,06(1H, m)

10

60 Darbo pavyzdys

(E)-cinamoiloksimetil 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

15

Išeiga 56%, lydymosi temperatūra: 146-147°C.

$C_{34}H_{28}N_6O_5 \cdot 0,4C_4H_8O_2$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 67,16 | 5,07 | 13,20 |
| Rasta, %:        | 66,97 | 4,86 | 13,28 |

20

$^1H$ -BMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ : 1,44(3H, m), 4,45(2H, kv), 5,61(2H, s), 5,87(2H, s), 6,33(1H, d), 6,84(2H, d), 7,05(1H, t), 7,31-7,57(10H, m), 7,65(1H, d), 8,00-8,04(1H, m).

25

Žemiau nurodytus (61-63 Darbo pavyzdžiuose) junginius gavo naudodamiesi 43 Darbo pavyzdyje aprašytu būdu.

61 Darbo pavyzdys

30

Ciklopentilkarboniloksimetil 2-etoksi-1-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

5 Išeiga 54%, lydymosi temperatūra: 136-138<sup>0</sup>C.

C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 65,71 | 5,34 | 14,83 |
| Rasta, %:        | 65,59 | 5,33 | 14,67 |

10 <sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,41-1,84(11H, m), 2,61-2,76(1H, m), 4,43(2H, kv), 5,61(2H, s), 5,72(2H, s), 6,84(2H, d), 6,96(2H, d), 7,05(1H, t), 7,22-7,26(1H, m), 7,35-7,39(1H, m), 7,53-7,61(3H, m), 8,03-8,08(1H, m)

15

62 Darbo pavyzdys

Pivaloiloksimetil 2-etilamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

20

Išeiga 59%, lydymosi temperatūra; 130-135<sup>0</sup>C.

C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>.0,4CHCl<sub>3</sub>.0,2H<sub>2</sub>O elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 60,36 | 5,30 | 16,21 |
| Rasta, %:        | 60,20 | 5,20 | 16,08 |

25

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ:1,12(9H, s), 1,20(3H, m), 3,43(2H, kv), 5,52(2H, s), 5,81(2H, s), 6,80(2H, d), 6,99(2H, d), 7,08(1H, t), 7,24(1H, dd), 7,43-7,68(5H, m).

30

63 Darbo pavyzdys

1-(Cikloheksilkarboniloksi) etil 2-etilamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

5

Išeiga 76%, lydymosi temperatūra: 149-152°C.

C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>.0,5H<sub>2</sub>O elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 64,06 | 5,86 | 15,85 |
| Rasta, %:        | 64,27 | 6,02 | 15,86 |

10

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ:1,12-1,88(16H, m), 3,38-3,47(2H, m), 4,48-4,59(1H, m), 5,51(2H, s), 6,75-6,88(5H, m), 7,04(1H, t), 7,29-7,40(2H, m), 7,47-7,51(3H, m), 7,91-7,95(1H, m).

15

64 Darbo pavyzdys

Metil 2-aliloksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

20

Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius kristalus iš metil 2-aliloksi-1-[2'-cianobifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilato pagal 28 Darbo pavyzdyje aprašytą metodiką.

25

Išeiga 30%, lydymosi temperatūra: 154-156°C.

C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>.0,5H<sub>2</sub>O elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 65,67 | 4,88 | 17,67 |
| Rasta, %:        | 65,63 | 4,71 | 17,68 |

30

$^1\text{H}$ -BMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,75 (3H, d), 4,58-4,61 (1H, m), 4,92-4,95 (1H, m), 5,18-5,48 (2H, m), 5,52 (2H, d), 5,83-6,15 (1H, m), 6,98-7,05 (2H, m), 7,09-7,17 (2H, m), 7,35-7,44 (2H, m), 7,47-7,60 (3H, m), 8,09-8,19 (1H, m).

5

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1670, 1550, 1470, 1430, 1280, 1250, 1025, 760, 735

65 Darbo pavyzdys

10

Metil 2-butoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

15

Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius adatos formos kristalus iš metil 2-butoksi-1-[(2'-cianobifenil-4-il) metil] benzimidazol-7-karboksilato pagal 28 Darbo pavyzdyje aprašytą metodiką.

20

Išeiga 91%, lydymosi temperatūra: 146-148 $^{\circ}\text{C}$ .

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$ .elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 67,21 | 5,43 | 17,42 |
| Rasta, %:        | 67,00 | 5,45 | 17,49 |

25

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,99 (3H, t), 1,37-1,55 (2H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 3,61 (3H, s), 4,27 (2H, t), 5,53 (2H, s), 6,75 (2H, d), 6,90 (2H, d), 6,97 (2H, d), 7,30-7,34 (1H, m), 7,41 (2H, dd), 7,57-7,61 (2H, m), 8,04-8,09 (1H, m).

30

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1600, 1540, 1470, 1430, 1270, 1250, 1020, 750.

## 66 Darbo pavyzdys

Metil 2-butilamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] benzimidazol-7-karboksilatas

5

Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius kristalus iš metil 2-butilamino-1-[(2'-cianobifenil-4-il) metil] benzimidazol-7-karboksilato pagal 41 Darbo pavyzdyje aprašytą metodiką.

10

Išeiga 42%, lydymosi temperatūra: 216-218°C.

$C_{27}H_{27}N_7O_2 \cdot H_2O$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 64,91 | 5,85 | 19,63 |
| Rasta, %:        | 64,86 | 5,68 | 19,41 |

15

$^1H$ -BMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0,91 (3H, t), 1,25-1,43 (2H, m), 1,52-1,67 (2H, m), 3,65 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,79 (2H, d), 6,98-7,05 (3H, m), 7,18 (1H, dd), 7,42-7,64 (5H, m).

20

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1720, 1665, 1660, 1650, 1430, 1260, 745.

## 67 Darbo pavyzdys

Metil 1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] morfolinobenzimidazol-7-karboksilatas

25

Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius kristalus iš metil 1-[(2'-cianobifenil-4-il) metil] morfolinobenzimidazol-7-karboksilato pagal 41 Darbo pavyzdyje aprašytą metodiką.

30

Išeiga 62%, lydymosi temperatūra: 163-167°C.

$C_{27}H_{25}N_7O_3 \cdot 0,6CHCl_3O$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 58,45 | 4,55 | 17,29 |
| Rasta, %:        | 58,66 | 4,36 | 17,54 |

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 3,33(4H, t), 3,73(3H, s), 3,90(4H, t), 5,44(2H, s), 6,62(2H, d), 6,97(2H, d), 7,17(1H, t), 7,33-7,38(1H, m), 7,43-7,50(2H, m), 7,55-7,61(2H, m), 8,08-8,13(1H, m).

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1730, 1600, 1630, 1455, 1420, 1405, 1282, 1260, 1120, 1110, 1000, 760, 750, 740.

68 Darbo pavyzdys

Metil 1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] piperidinobenzimidazol-7-karboksilatas

Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius kristalus iš metil-1-[(2'-cianobifenil-4-il) metil] piperidinobenzimidazol-7-karboksilato pagal 41 Darbo pavyzdyje aprašytą metodiką.

Išeiga 47%, lydymosi temperatūra: 146-150°C.

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·0,8CHCl<sub>3</sub> elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 58,72 | 4,76 | 16,64 |
| Rasta, %:        | 58,69 | 4,66 | 16,75 |

<sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 1,72(6H, pl s), 3,11(4H, m), 3,61(3H, s), 5,38(2H, s), 6,45(2H, d), 6,80(2H, d), 6,89-6,96(2H, m), 7,28-7,37(2H, m), 7,56-7,64(2H, m), 8,01-8,06(1H, m).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1715, 1600, 1530, 1450, 1420, 1415; 1405, 1300, 1280, 1260, 1240, 1215, 1130, 770, 760, 750.

69 Darbo pavyzdys

5

Metil 2-etilmetilamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

10

Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius kristalus iš metil 2-etilmetilamino-1-[(2'-cianobifenil-4-il) metil] benzimidazol-7-karboksilato pagal 41 Darbo pavyzdyje aprašytą metodiką.

15

Išeiga 54%, lydymosi temperatūra: 130-136°C (skaidymasis).

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 59,26 | 4,79 | 18,19 |
| Rasta, %:        | 59,04 | 4,95 | 18,05 |

20

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,19(3H, t), 2,57(3H, s), 3,22(2H, s), 3,62(3H, s), 5,40(2H, s), 6,43(2H, d), 6,78-6,94(4H, m), 7,30-7,34(1H, m), 7,57(1H, dd), 7,59-7,63(2H, m), 6,78-6,94(1H, m)

25

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1600, 1540, 1435, 1400, 1300, 1280, 1255, 1015, 750, 740.

70 Darbo pavyzdys

30

2-piperidino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius kristalus iš metil 1-[[2'-tetrazol-5-il) metil] bifenil-4-

il] metil]-2-piperidinobenzimidazol-7-karboksilato pagal 29 Darbo pavyzdyje aprašytą metodiką.

5 Išeiga 91%, lydymosi temperatūra: 215-218<sup>0</sup>C (skaidymas).

C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>.0,5CHCl<sub>3</sub> elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 61,25 | 4,77 | 18,18 |
| Rasta, %:        | 60,95 | 4,70 | 17,90 |

10 <sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ:1,67(6H, pl s), 3,24(4H, pl s), 5,48(2H, s), 6,71(2H, d), 6,92(2H, d), 7,17(1H, t), 7,42-7,48(2H, m), 7,54-7,67(2H, m).

15 IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1685, 1530, 1450, 1440, 1420, 1400, 1285, 1270, 1245, 750, 730.

71 Darbo pavyzdys

20 2-morfolino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

25 Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius kristalus iš metil 2-morfolino-1-[[2'-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilato pagal 29 Darbo pavyzdyje aprašytą metodiką.

Išeiga 59%, lydymosi temperatūra: 202-206<sup>0</sup>C (skaidymas).

30 C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>.0,6CHCl<sub>3</sub> elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 57,76 | 4,30 | 17,73 |
| Rasta, %:        | 57,55 | 4,25 | 17,66 |

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 3,24 (4H, pl s), 3,76 (4H, pl s), 5,56 (2H, s), 6,72 (2H, d), 6,93 (2H, d), 7,16 (1H, t), 7,41-7,70 (6H, m).

5

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1690, 1535, 1460, 1450, 1420, 1410, 1290, 1260, 1245, 1120, 760, 740.

72 Darbo pavyzdys

10

2-(N-Etilmetilamino)-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

15

Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius kristalus iš metil 2-(N-etilmetilamino)-1-[[2'-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilato pagal 47 Darbo pavyzdyje aprašytą metodiką.

20

Išeiga 66%, lydymosi temperatūra: 204-206 $^{\circ}\text{C}$  (skaidy-  
masis).

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 64,92 | 5,23 | 21,20 |
| Rasta, %:        | 65,22 | 5,31 | 21,11 |

25

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1,13 (3H, t), 2,93 (3H, s), 3,27 (2H, m), 5,54 (2H, s), 6,68 (2H, d), 6,92 (2H, d), 7,13 (1H, t), 7,43-7,48 (2H, m), 7,53-7,67 (2H, m).

30

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1725, 1620, 1550, 1540, 1460, 1440, 1420, 1300, 1250, 775.

## 73 Darbo pavyzdys

2-Butilamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il]metil] benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

5

Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius kristalus iš metil 2-butilamino-1-[[2'-tetrazol-5-il) bifenil-4-il]-metil] benzimidazol-7-karboksilato pagal Darbo pavyzdyje aprašytą metodiką.

10

Išeiga 67%, lydymosi temperatūra: 213-216°C (skaidymasis).

$C_{26}H_{25}N_7O_2 \cdot H_2O$  elementų analizė:

15

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 64,32 | 5,60 | 20,19 |
| Rasta, %:        | 64,07 | 5,77 | 20,16 |

$^1H$ -BMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,89 (3H, t), 1,24-1,41 (2H, m), 1,51-1,66 (2H, m), 3,34-3,43 (2H, m), 5,65 (2H, s), 6,83 (2H, d), 6,97-7,05 (3H, m), 7,29 (1H, dd), 7,40-7,67 (5H, m).

20

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1660, 1580, 1540, 1485, 1440, 1380, 1215, 850, 810, 780, 760, 750.

25

## 74 Darbo pavyzdys

2-Etoksi-1-[(2'-karboksifenil-4-il) metil] benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

30

I metil 2-etoksi-1-[(2'-metoksikarbonilbifenil-4-il) metil] benzimidazol-7-karboksilato (0,7 g) tirpalą metanolyje (10 ml įdėjo 1N NaOH (5 ml) ir mišinį 3 valandas maišė 80°C temperatūroje. Išgarinę metanolį, vandens liekaną neutralizavo 1N HCl ir gavo kristalus.

Šiuos kristalus perkristalizavo iš metanolio ir chloroformo mišinio ir gavo bespalvius kristalus (0,54 g, 83%), lydymosi temperatūra: 213-215°C.

5  $C_{24}H_{20}N_2O_5$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N    |
|------------------|-------|------|------|
| Apskaičiuota, %: | 69,22 | 4,84 | 6,73 |
| Rasta, %:        | 68,98 | 4,89 | 6,71 |

$^1H$ -BMR 9200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,42 (3H, t), 4,61 (2H, q), 5,68 (2H, s), 7,01 (2H, d), 7,13-7,56 (7H, m), 7,64-7,71 (2H, m).

IR (grynas)  $cm^{-1}$ : 1725, 1545, 1460, 1420, 1380, 1280, 1260, 1230, 1205, 1120, 1030, 750.

15 75 Darbo pavyzdys

Metil 2-etilamino-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7-karboksilatas

20 Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius kristalus iš metil 2-etilamino-1-[(2'-cianobifenil-4-il) metil] benzimidazol-7-karboksilato pagal 41 Darbo pavyzdyje aprašytą metodiką.

25 Išeiga 63%, lydymosi temperatūra: 256-258°C.

$C_{25}H_{23}N_7O_2 \cdot H_2O$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 63,68 | 5,34 | 20,79 |
| Rasta, %:        | 63,99 | 5,09 | 20,68 |

$^1\text{H}$ -BMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,21 (3H, t), 3,40-3,60 (2H, m), 3,63 (3H, s), 5,47 (2H, s), 6,78 (2H, d), 6,98-7,05 (3H, m), 7,18 (1H, dd), 7,42-7,66 (5H, m).

5 IR (grynas)  $\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1660, 1650, 1645, 1430, 1340, 1300, 1280, 1250, 1050, 740.

76 Darbo pavyzdys

10 Metil 1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil]-2-(2,2,2 trifluoretoksi) benzimidazol-7-karboksilatas

15 Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius adatos formas kristalus (0,37 g, 77%) iš metil 1-[(2'-cianobifenil-4-il)-2-(2,2,2-trifluoretoksi) benzimidazol-7-karboksilato (0,48 g) pagal 28 Darbo pavyzdyje aprašytą metodiką.

Lydymosi temperatūra: 210-212°C.

20

$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$  elementų analizė:

|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 59,06 | 3,77 | 16,53 |
| Rasta, %:        | 59,02 | 3,71 | 16,36 |

25  $^1\text{H}$ -BMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,82 (3H, s), 5,01 (2H, q), 5,64 (2H, s), 6,99 (2H, d), 7,14 (2H, d), 7,25 (1H, t), 7,37-7,41 (1H, m), 7,51-7,63 (3H, m), 7,71 (1H, dd), 8,17-8,22 (1H, m).

30 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1710, 1550, 1425, 1275, 1240, 1180, 1160, 1055, 750.

## 77 Darbo pavyzdys

5 1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil]-2-(2,2,2-trifluoretoksi) benzimidazol-7-karboksilo rūgštis

10 Pavadinime nurodytą junginį gavo kaip bespalvius kristalus (0,23 g, 88%) iš metil 1-[[1H-tetrazol-5-il] bifenil-4-il]-metil]-2-(2,2,2-trifluoretoksi) benzimidazol-7-karboksilato (0,27 g) pagal 47 Darbo pavyzdyje aprašytą metodiką.

Lydimosi temperatūra: 204-206°C.

15 C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O elementų analizė:

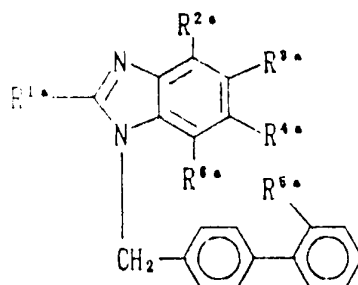
|                  | C     | H    | N     |
|------------------|-------|------|-------|
| Apskaičiuota, %: | 57,26 | 3,60 | 16,69 |
| Rasta, %:        | 57,09 | 3,59 | 16,72 |

20 <sup>1</sup>H-BMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 5,28 (2H, q), 5,66 (2H, s), 6,98 (2H, d), 7,23 (1H, t), 7,44-7,68 (5H, m), 7,12 (1H, dd),

IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1690, 1540, 1470, 1430, 1270, 1225, 1210, 1160, 1050, 740.

1 Lentelėje pateiktus junginius pagal Palyginamuosiuose ir Darbo pavyzdžiuose aprašytas metodikas.

I LENTELĖ



I LENTELĖ (tęsinys)

| Junginys<br>No. | R <sup>1a</sup> | R <sup>2a</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>4a</sup> | R <sup>5a</sup> | R <sup>6a</sup> |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 78              | OEt             | Me              | H               | H               | Tet             | COOH            |
| 79              | OEt             | OMe             | H               | H               | Tet             | COOH            |
| 80              | OEt             | NHMe            | H               | H               | Tet             | COOH            |
| 81              | OEt             | F               | H               | H               | Tet             | COOH            |
| 82              | OEt             | Cl              | H               | H               | Tet             | COOH            |
| 83              | OEt             | Br              | H               | H               | Tet             | COOH            |
| 84              | OEt             | CF <sub>3</sub> | H               | H               | Tet             | COOH            |
| 85              | OEt             | H               | Me              | H               | Tet             | COOH            |
| 86              | OEt             | H               | OMe             | H               | Tet             | COOH            |
| 87              | OEt             | H               | NHMe            | H               | Tet             | COOH            |
| 88              | OEt             | H               | F               | H               | Tet             | COOH            |
| 89              | OEt             | H               | Cl              | H               | Tet             | COOH            |
| 90              | OEt             | H               | Br              | H               | Tet             | COOH            |
| 91              | OEt             | H               | CF <sub>3</sub> | H               | Tet             | COOH            |
| 92              | OEt             | H               | H               | Me              | Tet             | COOH            |
| 93              | OEt             | H               | H               | OMe             | Tet             | COOH            |
| 94              | OEt             | H               | H               | NHMe            | Tet             | COOH            |

## I LENTELE (tęsinys)

| Junginys<br>No. | R <sup>1a</sup> | R <sup>2a</sup>                                                                     | R <sup>3a</sup>                                                                     | R <sup>4a</sup> | R <sup>5a</sup> | R <sup>6a</sup>                     |
|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------|
| 95              | OEt             | H                                                                                   | H                                                                                   | F               | Tet             | COOH                                |
| 96              | OEt             | H                                                                                   | H                                                                                   | Cl              | Tet             | COOH                                |
| 97              | OEt             | H                                                                                   | H                                                                                   | Br              | Tet             | COOH                                |
| 98              | OEt             | H                                                                                   | H                                                                                   | CF <sub>3</sub> | Tet             | COOH                                |
| 99              | OEt             | Me                                                                                  | H                                                                                   | H               | COOH            | COOH                                |
| 100             | OEt             | H                                                                                   | Me                                                                                  | H               | COOH            | COOH                                |
| 101             | OEt             | H                                                                                   | H                                                                                   | Me              | COOH            | COOH                                |
| 102             | OEt             | H                                                                                   | H                                                                                   | H               | COOH            | COOH                                |
| 103             | OEt             | Cl                                                                                  | H                                                                                   | H               | COOH            | COOH                                |
| 104             | OEt             | H                                                                                   | Cl                                                                                  | H               | COOH            | COOH                                |
| 105             | OEt             | H                                                                                   | Cl                                                                                  | H               | COOH            | COOH                                |
| 106             | SEt             | Me                                                                                  | H                                                                                   | H               | Tet             | COOH                                |
| 107             | NHMe            | H                                                                                   | Me                                                                                  | H               | Tet             | COOH                                |
| 108             | OMe             | H                                                                                   | H                                                                                   | Me              | Tet             | COOH                                |
| 109             | OPr             | H                                                                                   | H                                                                                   | H               | Tet             | COOH                                |
| 110             | SMe             | Me                                                                                  | H                                                                                   | H               | Tet             | COOH                                |
| 111             | OMe             | H                                                                                   | H                                                                                   | H               | Tet             | Tet                                 |
| 112             | OEt             | H                                                                                   | H                                                                                   | H               | Tet             | Tet                                 |
| 113             | OEt             | Me                                                                                  | H                                                                                   | H               | Tet             | Tet                                 |
| 114             | OEt             | H                                                                                   |  |                 | Tet             | COOH                                |
| 115             | OEt             |  |                                                                                     | H               | Tet             | COOH                                |
| 116             | OEt             | H                                                                                   | H                                                                                   | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> OCO-<br>ciklo-Pr |
| 117             | OEt             | H                                                                                   | H                                                                                   | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> OCO-<br>antr-Bu  |

I LENTELĖ (tęsinys)

| Junginys<br>No. | R <sup>1a</sup> | R <sup>2a</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>4a</sup> | R <sup>5a</sup> | R <sup>6a</sup>                          |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------|
| 118             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> OCO-n-Bu              |
| 119             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> OCO-ciklo-Bu          |
| 120             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOH <sub>2</sub> OCO-n-Pen              |
| 121             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> OCO-i-Pen             |
| 122             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> OCO-antr-Pen          |
| 123             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> OCO-n-Hex             |
| 124             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> OCO-antr-Hex          |
| 125             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> OCO-n-Hep             |
| 126             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> Ph |
| 127             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me)-OCOEt                          |
| 128             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me)-OCO-n-Pr                       |
| 129             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me)-OCO-i-Pr                       |
| 130             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me)-OCO-cyclo-Pr                   |
| 131             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me)-OCO-n-Bu                       |
| 132             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me)-OCO-i-Bu                       |

I LENTELE (tęsinys)

| Junginys<br>No. | R <sup>1a</sup> | R <sup>2a</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>4a</sup> | R <sup>5a</sup> | R <sup>6a</sup>               |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|
| 133             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Me) -<br>OCO-antr-Bu   |
| 134             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Me) -<br>OCO-tret-Bu   |
| 135             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Me) -<br>OCO-cyclo-Bu  |
| 136             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Me) -<br>OCO-n-Pen     |
| 137             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Me) -<br>OCO-i-Pen     |
| 138             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Me) -<br>OCO-sec-Pen   |
| 139             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Me) -<br>OCO-cyclo-Pen |
| 140             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Me) -<br>OCO-n-Hex     |
| 141             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Me) -<br>OCO-i-Hex     |
| 142             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Me) -<br>OCO-sec-Hex   |
| 143             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Me) -<br>OCO-cyclo-Hex |
| 144             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Me) -<br>OCO-n-Hep     |
| 145             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Et) -<br>OCO-n-Pr      |
| 146             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH (Pr) -<br>OCO-n-Bu      |

## I LENTELE (tęsinys)

| Junginys<br>No. | R <sup>1a</sup> | R <sup>2a</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>4a</sup> | R <sup>5a</sup> | R <sup>6a</sup>                    |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|
| 147             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(iPr) -<br>OCO-n-Pr           |
| 148             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me) -<br>OCO-OMe             |
| 149             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me) -<br>OCO-O-n-Pr          |
| 150             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me) -<br>OCO-O-i-Bu          |
| 151             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me) -<br>OCO-O-sec-Bu        |
| 152             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me) -<br>OCO-O-n-Pen         |
| 153             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me) -<br>OCO-O-i-Pen         |
| 154             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me) -<br>OCO-O-cyclo-<br>Pen |
| 155             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me) -<br>OCO-O-n-Hex         |
| 156             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me) -<br>OCO-O-cyclo-<br>Hex |
| 157             | OEt             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me) -<br>OCO-O-cyclo-<br>Hep |
| 158             | OMe             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> OCO-<br>tret-Bu |
| 159             | OPr             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> OCO-<br>tret-Bu |

## I LENTELE (tęsinys)

| Junginys<br>No. | R <sup>1a</sup> | R <sup>2a</sup> | R <sup>3a</sup> | R <sup>4a</sup> | R <sup>5a</sup> | R <sup>6a</sup>                        |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------|
| 160             | OMe             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me) -<br>OCO-O-cyclo-<br>Hex     |
| 161             | OPr             | H               | H               | H               | Tet             | COOCH(Me) -<br>OCO-O-cyclo-<br>Hex     |
| 162             | NHEt            | H               | H               | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> OCO-<br>tret-Bu     |
| 163             | NHEt            | H               | H               | H               | Tet             | COOCH <sub>2</sub> OCO-O-<br>cyclo-Hex |

## 1 Eksperimentinis pavyzdys

5 Stabilus C-tipo-kristalinis 1-(cikloheksiloksikarboniloksi) etil 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-6-il) bifenil-4-il] metil]-benzimidazol-7-karboksilatas ir jo gavy-  
mas.

10 Paprastai 1-(cikloheksiloksikarboniloksi) etil 2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il] metil]-benzimidazol-7-karboksilatą valo panaudodami chromatografiją kolonėlėje su silikageliu ir eliuuotą frakciją koncentruoja iki sausumo ir gauna amorfinius miltelius. Šie milteliai yra nestabilūs šildant ir nepraktiški gamyboje.

15 Siekdami išvengti minėtų trūkumų, šio išradimo autoriai atliko daug kristalizacijos eksperimentų ir aprašė C-tipo kristalo formą. C-tipo kristalas yra netikėtai stabilus kaitinimo metu, ir gali būti sėkmingai panaudojamas gamyboje. Aukščiau minėto junginio C-tipo

20 kristalus turi šiuos kristalo gardelės parametrus:

|    |      |                     |
|----|------|---------------------|
|    | 3,5  | Angstremo;vidutinis |
|    | 3,7  | Angstremo;silpnas   |
|    | 3,8  | Angstremo;vidutinis |
|    | 4,0  | Angstremo;vidutinis |
| 5  | 4,1  | Angstremo;silpnas   |
|    | 4,3  | Angstremo;silpnas   |
|    | 4,4  | Angstremo;vidutinis |
|    | 4,6  | Angstremo;vidutinis |
|    | 4,8  | Angstremo;vidutinis |
| 10 | 5,1  | Angstremo;vidutinis |
|    | 5,2  | Angstremo;silpnas   |
|    | 6,9  | Angstremo;silpnas   |
|    | 7,6  | Angstremo;silpnas   |
|    | 8,8  | Angstremo;vidutinis |
| 15 | 9,0  | Angstremo;stiprus   |
|    | 15,9 | Angstremo;silpnas   |

C-tipo kristalo IR-spektras (KBr - tabletė) pavaizduotas 2 Fig. su tiksliais absorbcijos maksimumais 20 2942, 1754, 1717, 1615, 1549, 1476, ir  $750\text{ cm}^{-1}$  ir jo lydymosi temperatūra yra  $158-166^{\circ}\text{C}$  (skaidymasis).

1-3 Fig.. atitinkamai pateikta rentgenograma (miltelių 25 metodas), IR-spektras (KBr-tabletė) ir diferencijuotai sklaidančio kalorimetro pagalba gauta diagrama.

1-(Cikloheksiloksikarboniloksi)metil-2-etoksi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il] metil] benzimidazol-7- 30 karboksilato C-tipo kristalas turi šiuos privalumus:

1. Jis yra labiau termostabilus ir daugiau pritaikomas praktikoje.

2. Kristale liekantis tirpiklio kiekis gali būti minimalus.

5 3. Šiuos kristalus ekonomiškai naudinga panaudoti pramonėje ir klinikiniams reikalams.

Siekdami gauti nagrinėjamą junginį, koncentruotas liekanas, amorfinius miltelius ir/arba kristalus, išskyrus C-tipo kristalą, išmaišė atitinkamame tirpiklyje, kad  
10 susidarytų reikalingas C-tipo kristalas. Tuo atveju, kai C-tipo kristalas nesusidaro, kristalizacijos stimuliavimui galima įdėti nedidelį kiekį C-tipo kristalo, kaip kristalizacijos užuomazgą. Nurodytais tirpikliais gali būti bet kokie tirpikliai, jeigu jie  
15 leidžia gauti C-tipo kristalą, tačiau labiausiai tinka žemesni alkoholiai (pavyzdžiui, metanolis, etanolis, izopropilo alkoholis ir t.t.), žemesnio alkoholio ir vandens mišinį, ir žemesnio alkilketono (pavyzdžiui, acetono ir t.t.) ir vandens mišinį. Tirpiklio kiekis  
20 taip pat neribojamas, bet praktiškai 2-30 kartų viršija kristalo masę. Santykis žemesnio alkoholio su vandeniu ir žemesnio alkilketono su vandeniu nėra ribojamas, tačiau geriausia, kai šis santykis yra 4:1-1:1. Maišymo temperatūra taip pat nėra ribojama, tačiau geriausia,  
25 kai ji yra nuo  $-5^{\circ}\text{C}$  iki  $40^{\circ}\text{C}$ , o dar geriau - nuo  $0^{\circ}\text{C}$  iki  $25^{\circ}\text{C}$ .

## 2 Eksperimentinis pavyzdys

30 Angiotenzino II sujungimo su angiotenzino receptoriumi slopinimas

Angiotenzino II (A II) sujungimo su receptoriumi A II slopinimo eksperimentą vykdė pagal metodo, aprašyto  
35 Douglas ir kt [Endocrinology, 102, 685-696 (1978)] modifikaciją. Receptoriaus A II membranos frakciją gavo iš buliaus antinksčių žievelės. Į receptoriaus

membranos frakciją įdėjo šiame išradime aprašytą junginį ( $10^{-6}$  M arba  $10^{-7}$  M) ir  $^{125}\text{I}$ -angiotenzino II ( $^{125}\text{I}$ -A II) (1,85 kVq/50 I) ir gautą mišinį 1 valandą inkubavo kambario temperatūroje. Laisvą ir sujungtą su receptoriu  $^{125}\text{I}$ -A atskyrė, filtruodami (Whatman G/F filtru) ir išmatavo  $^{125}\text{I}$ -A II, sujungto su receptoriu radioktyvumą.

Gauti šio išradimo junginio rezultatai pateikti 2 lentelėje.

### 3 Eksperimentinis pavyzdys

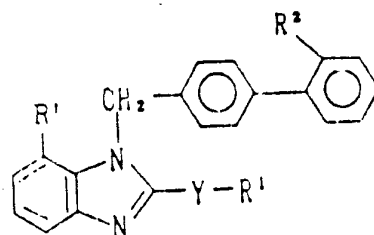
Šiame išradime aprašyto junginio poveikis kraujagysles siaurinančio A II aktyvumui

Eksperimentui panaudojo Jcl : SD žiurkes (9 savaičių amžiaus patinėlius). Gyvuliukams, dieną prieš eksperimentą, veikiant narkozei, į šlaunelės veną įstatė kateterį su pentobarbitalu Na. Gyvuliukus alkino, bet iki eksperimento pradžios gėrimo neribojo. Eksperimento vykdymo dieną arterinį kateterį prijungė prie kraujospūdžio daviklio ir poligrafu registravo vidutinį kraujospūdį. Prieš duodant vaistus, kontrolės tikslais išmatavo momentinį spaudimą, kuri sąlygoja suleistas A II (100 ng/kg). Vaistus sugirdė per burną, po to kiekvienoje matavimo stadijoje A II suleisdavo į veną, ir analogiškai matuodavo momentinį spaudimą. Gautą vaistų A II dėka slopinimo procentą įvertino lygindami momentinį spaudimą prieš ir po vaistų suleidimo.

Gauti rezultatai pateikti 2 lentelėje.

## II LENTELE

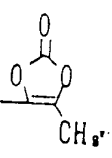
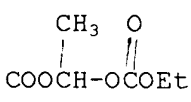
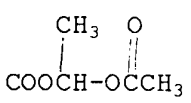
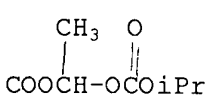
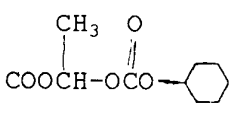
5



II LENTELE (tęsinys)

| Darbo pavyzdys No. | R¹ | Y  | R²  | R'             | Radi oreceptorinė analizė |         | Momentinis spaudimas į AII (p.o.) 3mg/kg |
|--------------------|----|----|-----|----------------|---------------------------|---------|------------------------------------------|
|                    |    |    |     |                | 1x10⁻⁷M                   | 1x10⁻⁶M |                                          |
| 28                 | Et | O  | Tet | COOEt          | 46                        | 82      | +++ a)                                   |
| 29                 | Et | O  | Tet | COOH           | 61                        | 91      | +++                                      |
| 30                 | Pr | O  | Tet | COOEt          | 16                        | 48      | +++                                      |
| 31                 | Pr | O  | Tet | COOH           | 40                        | 79      | +++                                      |
| 33                 | Me | S  | Tet | COOEt          | 2                         | 26      | +                                        |
| 34                 | Et | S  | Tet | COOEt          | 17                        | 54      | +++                                      |
| 35                 | Pr | S  | Tet | COOEt          | 7                         | 32      | NT                                       |
| 36                 | Me | S  | Tet | COOH           | 51                        | 82      | +++                                      |
| 37                 | Et | S  | Tet | COOH           | 41                        | 80      | +++                                      |
| 38                 | Pr | S  | Tet | COOH           | 6                         | 50      | +++                                      |
| 39                 | Et | O  | Tet | COOMe          | 58                        | 89      | +++                                      |
| 40                 | Et | NH | Tet | COOEt          | 54                        | 83      | +++                                      |
| 41                 | Pr | NH | Tet | COOEt          | 45                        | 57      | NT b)                                    |
| 43                 | Et | O  | Tet | COOCH₂OC(=O)Bu | 74                        | 94      | +++                                      |
| 44                 | Et | O  | Tet |                | 32                        | 77      | +++                                      |
| 45                 | Me | O  | Tet | COOMe          | 17                        | 67      | +++                                      |
| 46                 | Me | O  | Tet | COOH           | 66                        | 88      | +++                                      |
| 47                 | Et | NH | Tet | COOH           | 84                        | 96      | +++                                      |

II LENTELĖ (tęsinys)

| Darbo<br>pavyz-<br>dys<br>No. | R <sup>1</sup> | Y  | R <sup>2</sup> | R'                                                                                                          | Radi<br>oreceptorinė<br>analizė |                      | Momentinis<br>spaudimas<br>i AII<br>(p.o.)<br>3mg/kg |
|-------------------------------|----------------|----|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------|
|                               |                |    |                |                                                                                                             | 1x10 <sup>-7</sup> M            | 1x10 <sup>-6</sup> M |                                                      |
| 48                            | Pr             | NH | Tet            | COOH                                                                                                        | 67                              | 92                   | ++                                                   |
| 49                            | Et             | O  | Tet            | COOCH <sub>2</sub>         | 66                              | 91                   | +++                                                  |
| 50                            | Et             | O  | Tet            | COOCH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>                                                                       | 63                              | 92                   | +++                                                  |
| 51                            | Et             | O  | Tet            | COOCH <sub>2</sub> OCOEt                                                                                    | 44                              | 84                   | +++                                                  |
| 52                            | Et             | O  | Tet            | COOCH <sub>2</sub> OCOPr                                                                                    | 48                              | 84                   | +++                                                  |
| 53                            | Et             | O  | Tet            | COOCH <sub>2</sub> OCOiPr                                                                                   | 55                              | 85                   | +++                                                  |
| 54                            | Et             | O  | Tet            |                           | 42                              | 81                   | +++                                                  |
| 55                            | Et             | O  | Tet            |                          | 63                              | 91                   | +++                                                  |
| 56                            | Et             | O  | Tet            |                          | 31                              | 76                   | +++                                                  |
| 57                            | Me             | NH | Tet            | COOH                                                                                                        | 41                              | 79                   | NT                                                   |
| 58                            | eT             | O  | Tet            | COOCH <sub>2</sub> OCO-  | 55                              | 84                   | +++                                                  |
| 59                            | Et             | O  | Tet            | COOCH <sub>2</sub> OCO-  | 37                              | 69                   | +++                                                  |
| 60                            | Et             | O  | Tet            | COOCH=CH-                | 44                              | 81                   | +++                                                  |
| 61                            | Et             | O  | Tet            | COOCH <sub>2</sub> OCO-  | 54                              | 89                   | +++                                                  |
| 62                            | Et             | NH | Tet            | COOCH <sub>2</sub> OCOtBu                                                                                   | 48                              | 87                   | +++                                                  |
| 63                            | Et             | NH | Tet            |                          | 19                              | 61                   | +++                                                  |

a) +++ ≥ 70% > ++ ≥ 50% ≥ + > 30% > -

b) NT, nebandyta

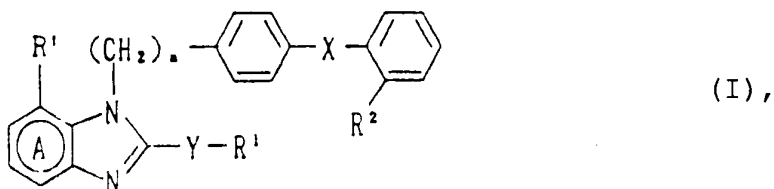
Reikia pažymėti, kad aukščiau aprašytuose pavyzdžiuose padaryti pakeitimai, kurie neperžengia šio, išradimo ribų, duoda analogiškus rezultatus

- 5 Todėl įgyvendinant šį išradimą galimi įvairūs pakeitimai išradimo apibrėžties ribose.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė

5



10

kurioje žiedas A yra benzeno žiedas, kuris pasirinktinai gali turėti pakaitus grupei R¹; R¹ yra vandenilis arba pasirinktinai pakeista angliavandenilio liekana; R² yra grupė, galinti sudaryti anijoną arba grupė galinti tapti anijonu; X yra jungtis arba jungianti grupė, kurios ilgis du arba mažiau atomų tarp fenileno ir fenilo grupių; R' yra karboksilas arba jo esteris, arba jo amidas, arba grupė, galinti sudaryti anijoną, arba grupė, galinti tapti anijonu; Y yra-O-, -S(O)<sub>m</sub>- arba -N(R⁴)-, kur m yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2, o R⁴ yra vandenilis arba pasirinktinai pakeista alkilo grupė; n yra 1 arba 2; arba jo farmaciškai tinkamos druskos.

25

2. 1-(Cikloheksiloksikarboniloksi)-etil-2-etokisi-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]benzimidazol-7-karboksilato stabilus kristalas.

30

3. Stabilus kristalas pagal 2 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad kristalų gardelės parametrai yra tokie:

35

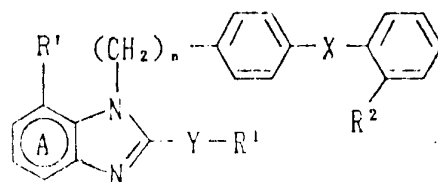
|                |           |
|----------------|-----------|
| 3,5 Angstromo; | vidutinis |
| 3,7 Angstromo; | silpnas   |
| 3,8 Angstromo; | vidutinis |
| 4,0 Angstromo; | vidutinis |
| 4,1 Angstromo; | silpnas   |

|    |                 |           |
|----|-----------------|-----------|
|    | 4,3 Angstrems;  | silpnas   |
|    | 4,4 Angstrems;  | vidutinis |
|    | 4,6 Angstrems;  | vidutinis |
|    | 4,8 Angstrems;  | vidutinis |
| 5  | 5,1 Angstrems;  | vidutinis |
|    | 5,2 Angstrems;  | silpnas   |
|    | 6,9 Angstrems;  | silpnas   |
|    | 7,6 Angstrems;  | silpnas   |
|    | 8,8 Angstrems;  | vidutinis |
| 10 | 9,0 Angstrems;  | stiprus   |
|    | 15,9 Angstrems; | silpnas   |

4. Farmacinė kompozicija angiotenzino II slopinimui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi terapiškai efektyvų kiekį junginio, apibūdinto bet kuriame iš 1-3 punktų arba jo farmaciškai tinkamą druską derinyje su farmaciškai tinkamu nešikliu, užpildu arba skiedikliu.

5. Junginio, kurio formulė (I) gavimo būdas:

20



(I),

25

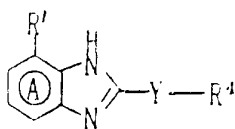
kurioje žiedas A yra benzeno žiedas, kuris pasirinktinai gali turėti pakaitus grupei R'; R<sup>1</sup> yra vandenilis arba pasirinktinai pakeista angliavandenilio liekana; R<sup>2</sup> yra grupė, galinti sudaryti anijoną arba grupė galinti tapti anijonu; X yra jungtis arba jungianti grupė, kurios ilgis du arba mažiau atomų tarp fenileno ir fenilo grupių; R' yra karboksilas arba jo esteris, arba jo amidas, arba grupė, galinti sudaryti anijoną, arba grupė, galinti tapti anijonu; Y yra -O-, -S(O)<sub>m</sub>- arba -N(R<sup>4</sup>)-, kur m yra sveikas skaičius 0, 1 arba 2, o R<sup>4</sup> yra vandenilis arba pasirinktinai pakeista

35

alkilo grupė; n yra sveikas skaičius lygus 1 arba 2,  
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

(i) junginys, kurio formulė (II):

5

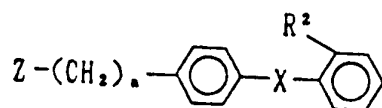


(II),

10

kurioje R¹, R², A ir Y turi aukščiau nurodytas  
reikšmes, reaguoja su junginiu, kurio formulė (III):

15



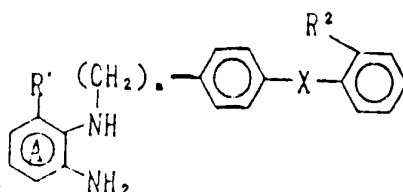
(III),

20

kurioje R², X ir n reikšmės yra nurodytos aukščiau, o Z  
yra halogenas;

(ii) junginys, kurio formulė (IV)

25



(IV),

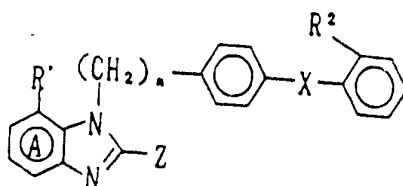
30

kurioje kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas  
reikšmes, reaguoja su alkilortokarbonatu, kuris yra  
karbonilinio arba tiokarbonilinio agentas arba  
izotiocianatu;

35

(iii) junginys, kurio formulė (V')

5



(V'),

kurioje kiekviena grupė turi aukščiau nurodytas  
 10 reikšmes, reaguoja su nukleofiliniu agentu, ir,  
 pageidaujant, produktą, gautą aukščiau nurodytuose  
 procesuose (i) - (iii), naudodami azidavimo, hidroli-  
 zės, redukcijos, halogenavimo, O-, N- arba S-  
 alkilavimo, nukleofilinės reakcijos, žiedo uždarymo,  
 15 acilavimo, esterifikacijos, oksidavimo ir/arba apsaugos  
 grupių pašalinimo būdus, paverčia junginiu, kurio  
 formulė (I); ir, pageidaujant, šį junginį paverčia  
 farmaciškai tinkama druska.

FIG. 1

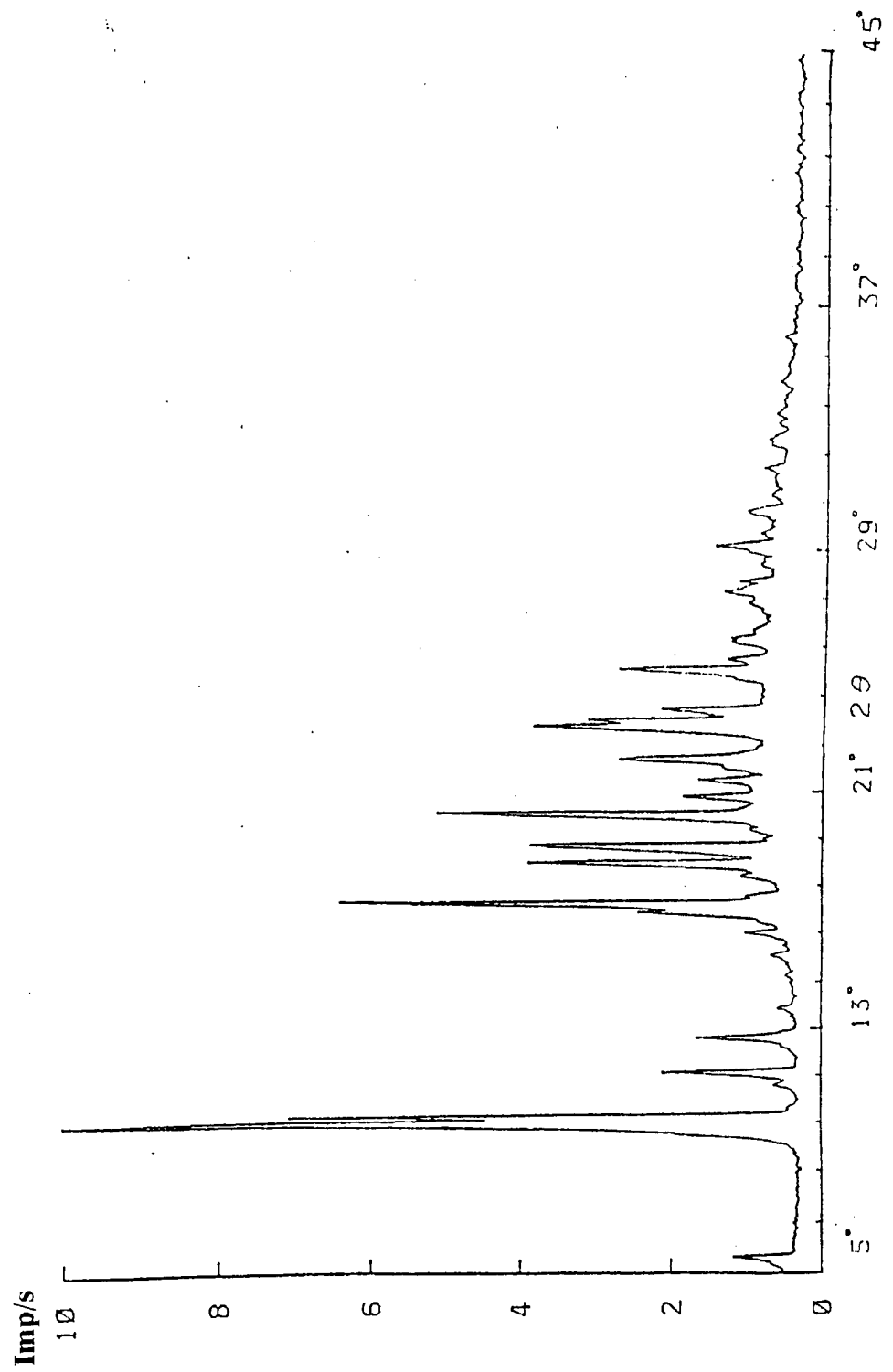


FIG. 2

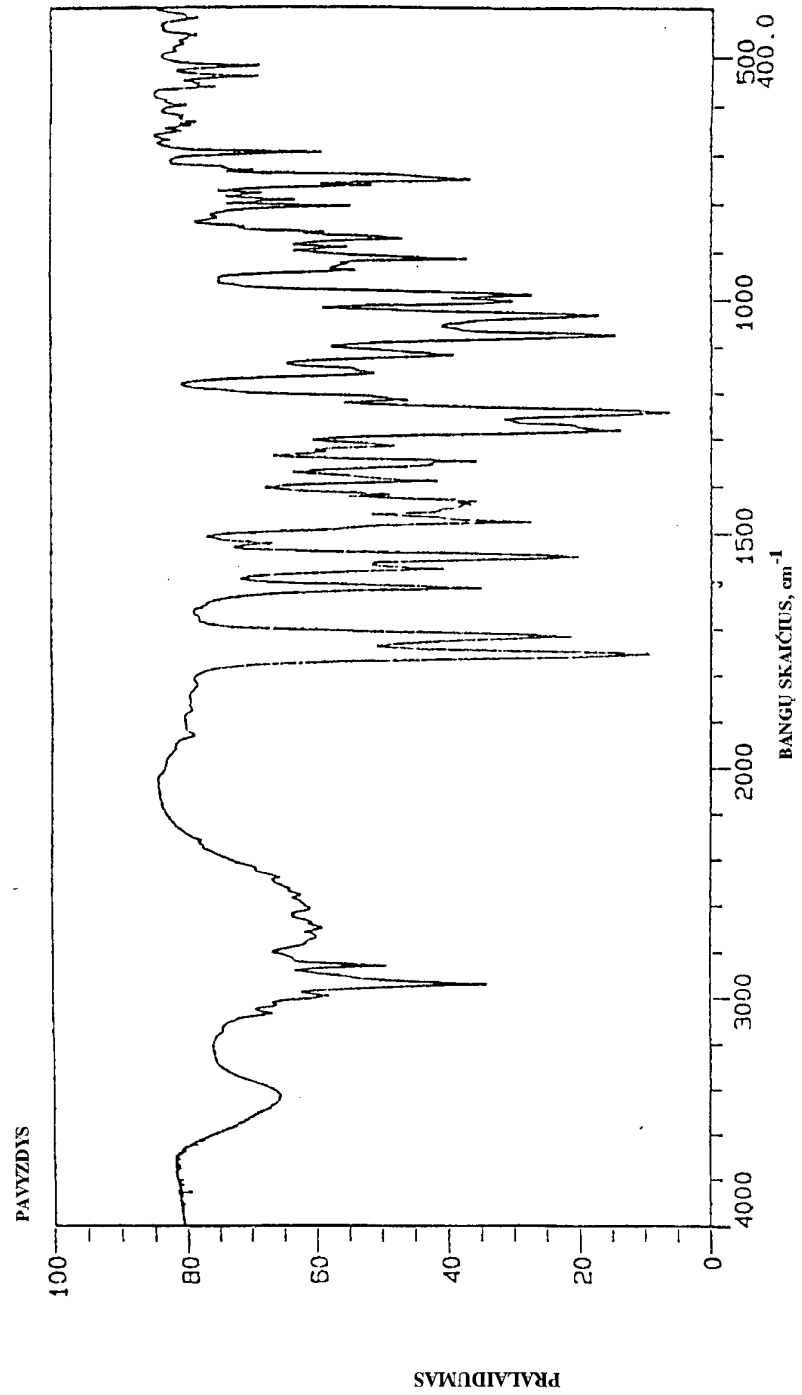


FIG. 3

