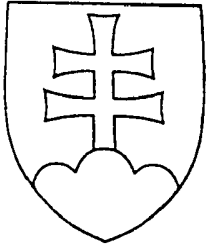


SLOVENSKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) 324-93

(13) A3

(22) 08.04.93

(32) 11.04.92, 27.07.92

(31) P 42 12 250.3, P 42 24 752.7

(33) DE, DE

(40) 09.02.93

5(51) C 07 D 235/20, 235/24,
403/04, 403/14,
413/04, 413/14,
417/04, 417/14,
A 61 K 31/415, 31/42,
31/425

(71) THOMAE Karl Dr., GmbH, Biberach/Riss, DE;

(72) RIES Uwe Dr., Biberach, DE; HAUER Norbert Dr.,
Schemmerhofen, DE; NARR Berthold Dr., Biberach,
DE; VAN MEEL Jaques Dr., Mittelbiberach, DE;

(54) Benzimidazolové deriváty, spôsob ich výroby a far-
maceutické prostriedky s ich obsahom

(57) Riešenie sa týka substituovaných benzimidazolových
derivátov všeobecného vzorca I. Riešenie sa tiež
týka kvartérnych N-alkylových solí týchto látok,
ktoré majú cenné farmakologické vlastnosti. Uvede-
né látky je možné spracovať na farmakologické
prostriedky s účinkom, antagonistickým účinkom an-
giotenzínu a sú vhodné najmä na liečenie zvýšeného
krvného tlaku a srdcovej nedostatočnosti. Riešenie
sa týka aj spôsobu výroby uvedených látok.

Benzimidazolové deriváty, spôsob ich výroby a farmaceutické prostriedky s ich obsahom

Oblasť vynálezu

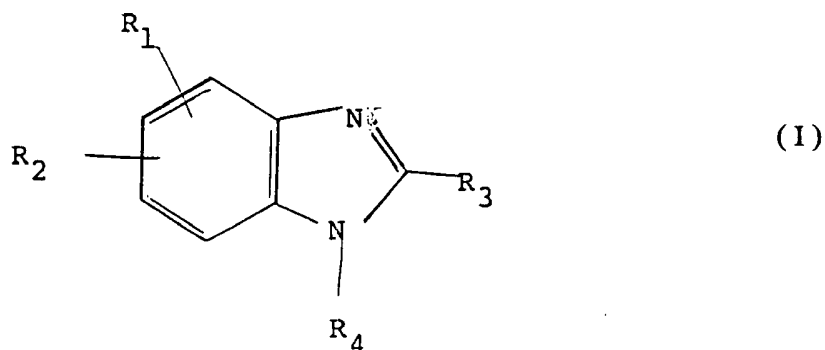
Vynález sa týka benzimidazolových derivátov spôsobu výroby týchto látok a farmaceutických prostriedkov, ktoré tieto látky obsahujú. Uvedené zlúčeniny sú veľmi účinnými látkami, ktoré antagonizujú angiotenzín, najmä angiotenzín II, a preto je možné ich použiť na liečenie zvýšeného krvného tlaku a srdčej nedostatočnosti.

Doterajší stav techniky

V európskom patentovom spise č. 468 470 boli opísané niektoré benzimidazolové deriváty, ktoré účinne antagonizujú angiotenzín.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoria nové benzimidazolové deriváty všeobecného vzorca I



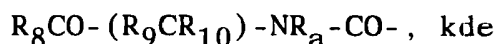
kde

- R_1 znamená atóm vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, chlór-
metylovú, difluórmetylovú, trifluórmetylovú alebo alky-
lovú skupinu,
- R_2 znamená imidazol-2-ylovú skupinu, prípadne substituovanú
v polohe 1 zvyškom R_a , pričom
- R_a znamená fenylovú alebo fenylalkylovú skupinu, ktorej
fenylový kruh je prípadne mono- alebo di- substitu-
ovaný alkylovou skupinou, hydroxyskupinou alebo
akoxyskupinou, pričom substituenty môžu byť rovnaké
alebo rôzne ďalej cykloalkylovú skupinu s 3 až 7
atómami uhlíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6
atómami uhlíka, v ktorej je alkylová časť prípadne
substituovaná skupinou, ktorá je metabolizovateľná
in vivo na karboxylovú skupinu, trifluórmetylovú,
karboxylovú, alkoxykarbonylovú, aminokarbonylovú,
alkylaminokarbonylovú alebo dialkylaminokarbonylovú
alebo od polohy 2 hydroxyskupinu, alkoxyskupinu,
aminoskupinu, alkylaminoskupinu, pyrrolidinovú skupi-
nu, piperidínovú alebo morfolínovú skupinu,
- 5,5-spirocyclopentadihydroimidazol-4-on-2-ylovú skupinu,
imidazolium-2-ylovú skupinu, substituovanú v polohe 1 a
3 zvyškami R_b , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne,
- R_b znamená fenylalkylovú skupinu, v ktorej je fenylový
zvyšok prípadne mono- alebo disubstituovaný alkylo-
vou skupinou, hydroxyskupinou alebo alkoxyskupinou,
pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne,
alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v
alkylovej časti prípadne substituovanú skupinou, me-
tabolizovateľnou in vivo na karboxylovú skupinu,
trifluórmetylovú skupinu, karboxylovú skupinu, ami-
nokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu
alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu,

oxazol-2-ylovú alebo tiazol-2-ylovú skupinu,

pričom hore uvedené imidazol-2-ylové, imidazolium-2-ylové, oxazol-2-ylové alebo tiazol-2-ylové časti môžu byť v polohách 4, 5 substituované alkylovou skupinou s 1 až 5 atómami uhlíka alebo fenylovou skupinou, pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne, alebo môže byť na polohách 4, 5 pripojený n-propylénový alebo n-butylénový mostík,

oxazolín-2-ylovú alebo imidazolín-2-ylovú skupinu, substituovanú v polohe 4 substituentami R_9 a R_{10} alebo v polohe 5 substituentom R_{10} , pričom iminoskupina môže byť prípadne substituovaná ešte skupinami vo význame symbolu R_a alebo skupinou všeobecného vzorca

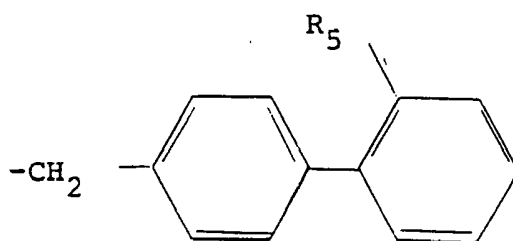


R_a má vyššie uvedený význam a

R_8 až R_{10} , rovnaké alebo rôzne znamenajú atóm vodíka, alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka alebo fenyl,

R_3 znamená alkylovavú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, alkoxylovú alkyltioskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka a

R_4 znamená atóm vodíka alebo skupinu všeobecného vzorca



kde

R_5 znamená skupinu, metabolizovateľnú in vivo na karboxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, kyanoskupinu, 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1H-tetrazolyl, 1-trifenylmetyltetrazolyl alebo 2-trifenylmetyltetrazolyl,

pričom všetky vyššie uvedené skupiny a alkoxy skupiny môžu obsahovať 1 až 3 atómi uhlíka, pokiaľ nie je pri nich priamo uvedený počet uhlíkových atómov a

pod pojmom "skupina, metabolizovateľná in vivo na karboxylovú skupinu" sa rozumejú napríklad esterové skupiny vzorca

- CO - OR ,

- CO - O - (HCR") - O - CO - R" a

- CO - O - (HCR") - O - CO - OR"

kde

R znamená alkylový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylový zvyšok s 5 až 7 atómami uhlíka, benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl, 3-fenylpropyl, metoxymetyl alebo cinnamyl,

R" znamená atóm vodíka alebo metyl a

R" znamená alkylový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 5 až 7 atómami uhlíka, fenyl, benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl alebo 3-fenylpropyl,

ako aj 3 izoméry týchto látok, zmesi ich izomérov 1- a 3- a tiež ich soli.

Nové zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R_5 znamená skupinu, ktorú je možné in vivo metabolicky previesť na karboxylovú skupinu, karboxylovú skupinu alebo 1H-tetrazoly-

lovú skupinu, majú najmä významné farmakologické vlastnosti a sú schopné antagonizovať angiotenzín, angiotenzín II. Ostatné zlúčeniny vzorca I, v ktorých R_4 znamená atóm vodíka alebo R_5 znamená kyanoskupinu, 1-trifenylmetyltetrazolylovú alebo 2-trifenylmetyltetrazolylovú skupinu sú cennými medziproduktami pri výrobe vyššie uvedených účinných látok.

Podstatu vynálezu tvoria tiež nové medzi produkty všeobecného vzorca I a ich soli, nové z zlúčeniny všeobecného vzorca I, antagonizujú účinok angiotenzínu II, a ich soli, prijateľné z fyziologického hľadiska a farmaceutické pros-
triedky, ktoré tieto látky obsahujú a sú vhodné najmä na liečenie zvýšeného krvného tlaku a srdčej nedostatočnosti a tiež na liečenie ischemických periférnych porúch prekrvenia, ischemie srdiečného svalu, na prevenciu zhoršovania nedostatočnosti srdčej činnosti po infarkte, na liečenie diabetickej nefropatie, glaukomu, nektorých chorôb zažívacej sústavy, močového mechúra, na prevenciu aterosklerotických zmien na cievach a opätovného vytvorenia zúžení po operatívnom rozšírení zúžených miest na cievach. Podstatu vynálezu tvoria tiež spôsoby výroby uvedených nových zlúčenín.

Z vyššie uvedených významov zvyškov R_1 až R_5 pripadajú do úvahy napríklad nasledujúce významy:

R_1 môže znamenať atóm vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, fluórmetyl, difluórmetyl, trifluórmetyl, metyl, etyl, n-propyl alebo izopropyl,

R_2 môže znamenať 5,5-spirocyclopentanodihydroimidazol-4-on-2-yl, 1-metyl-5,5-spirocyclopentanodihydroimidazol-4-on-2-yl, 1-etyl-5,5-spirocyclopentanodihydroimidazol-4-on-2-yl, 1-n-propyl-5,5-spirocyclopentanodihydroimidazol-4-on-2-yl, 1-izopropyl-5,5-spirocyclopentanodihydroimidazol-4-on-2-yl,

4,5-dimetyloxazol-2-yl, 4-metyl-5-etyloxazol, 4-metyl-5-n-propyloxazol-2-yl, 4-metyl-5-n-butyloxazol-2-yl, 4-metyl-5-n-pentyloxazol-2-yl, 4-metyl-5-fenyloxazol-2-yl, 4,5-dietyloxazol-2-yl, 4-etyl-5-n-propyloxazol-2-yl, 4-etyl-5-n-butyloxazol-2-yl, 4-etyl-5-n-pentyloxazol-2-yl, 4-etyl-5-n-fenyloxazol-2-yl, 4,5-di-n-propyloxazol-2-yl, 4-n-propyl-5-n-butyloxazol-2-yl, 4-n-propyl-5-n-pentyloxazol-2-yl, 4-n-propyl-5-fenyloxazol-2-yl, 5-metyl-4-etyloxazol-2-yl, 5-metyl-4-n-propyloxazol-2-yl, 4,5-difenyloxazol-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl, 4,5-dimetyltiazol-2-yl, 4-metyl-5-etyltiazol-2-yl, 4-metyl-5-n-propyltiazol-2-yl, 4-metyl-5-fenyltiazol-2-yl, 4,5-dietyltiazol-2-yl, 4-etyl-5-n-propyltiazol-2-yl, 4-etyl-5-fenyltiazol-2-yl, 4,5-di-n-propyltiazol-2-yl, 4,5-di-n-izopropyltiazol-2-yl, 4-n-propyl-5-fenyltiazol-2-yl, 4,5-difenyltiazol-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydrobenztiazol-2-yl, 4-metyloxazolin-2-yl, 4-etyloxazolin-2-yl, 4-n-propyloxazolin-2-yl, 4-izopropyloxazolin-2-yl, 4-n-butyl-oxazolin-2-yl, 4-izobutyloxazolin-2-yl, 4-benzyloxazolin-2-yl, 4-fenyloxazolin-2-yl, 4,4-dimetyloxazolin-2-yl, 4-metyl-5-fenyloxazolin-2-yl, 4,4-dimetyl-5-n-propyloxazolin-2-yl, 4,5-tetrametylénoxazolin-2-yl, 4-metylimidazolin-2-yl, 4,5-dimetylimidazolin-2-yl, 4,5-tetrametylénimidazolin-2-yl, 4-metylimidazol-2-yl, 4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1,4,5-trimetylimidazol-2-yl, 1-etyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-n-propyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-izopropyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-n-butyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-izobutyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-cyklopropyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-cyklobutyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-cyklopentyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-cyklohexyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-cyklohexyl-4,5dimetylimidazol-2-yl, 1-benzyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-fenyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-karbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 3-metoksykarbonylmetyl-4,5-

dimetylimidazol-2-yl, 1-etoxykarbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-n-propoxykarbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-izopropoxykarbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-aminokarbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-metylaminokarbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-etylaminokarbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-n-propylaminokarbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-izopropylkarbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-dimetylaminokarbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-dietylaminokarbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-di-n-propylaminokarbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-diizopropylaminokarbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-N-metyletylaminokarbonylmetyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-karboxyetyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-metoksykarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-etoxykarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-n-propoxykarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-izopropoxykarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-aminokarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-metylaminokarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-etylaminokarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-n-propylaminokarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-izopropylaminokarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-dimetylaminokarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-dietylaminokarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-di-n-propylaminokarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-diizopropylaminokarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-N-metyletylaminokarbonyletyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-karboxypropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-metoksykarbonylpropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-etoxykarbonylpropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-n-propoxyaminokarbonylpropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-izopropoxykarbonylpropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-aminokarbonylpropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-metylaminokarbonylpropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-etylaminokarbonylpropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-n-propylaminokarbonylpropyl)-

-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-izopropylaminokarbonylpropyl)
-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-dimetylamino-karbonylpropyl)-
-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-dietylamino-karbonylpropyl)-
-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-di-n-propylaminokarbonylpro-
pyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-diizopropylaminokarbonyl-
propyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-N-metyletylaminokarbo-
nylpropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2,2,2-trifluoretyl)-
-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-hydroxyetyl)-4,5-dimetylimi-
dazol-2-yl, 1-(3-hydroxypropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-
-(4-hydroxybutyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-metoksyetyl)-
-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-metoksypropyl)-4,5-dimetylimi-
dazol-2-yl, 1-(4-metoksybutyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-
-etoksyetyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-etoksypropyl)-4,5-
-dimetylimidazol-2-yl, 1-(4-etoksybutyl)-4,5-dimetylimidazol-
-2-yl, 1-(2-izopropoksyetyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-n-
-propoksypropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(4-izopropoksybu-
tyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-pyrrolidinetyl)-4,5-dime-
tylimidazol-2-yl, 1-(3-pyrrolidinpropyl)-4,5-dimetylimidazol-
-2-yl, 1-(4-pyrrolidinbutyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-
-piperidinyetyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-piperidinpropyl)
-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(4-piperidinbutyl)-4,5-dimetyl-
imidazol-2-yl, 1-(2-morfolinetyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl,
1-(3-morfolinpropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(4-morfolin-
butyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-fenyl-4,5-dimetylimidazol-
-2-yl, 1-benzyl-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(1-fenyletyl)-4,5-
-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-fenyletyl)-4,5-dimetylimidazol-
-2-yl, 1-(1-fenylpropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(2-fe-
nylpropyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-(3-fenylpropyl)-
-4,5-dimetylimidazol-2-yl, 1-metyl-4,5-dietylimidazol-2-yl,
1,4,5-trietylimidazol-2-yl, 1-etyl-4-izopropyl-5-metylimida-
zol-2-yl, 1-etyl-4-izobutyl-5-metylimidazol-2-yl, 1-n-propyl-
-4-izopropyl-5-metylimidazol-2-yl, 1-n-propyl-4-izobutyl-5-me-
tylimidazol-2-yl, 1,4-diizopropyl-5-metylimidazol-2-yl, 1-izo-

propyl-4-izobutyl-5-metylimidazol-2-yl, 1-(2-dimetylamino-
etyl)-4-izopropyl-5-metylimidazol-2-yl, 1-(2-dimetylaminoetyl)-
-4-izobutyl-5-metylimidazol-2-yl, 1-(3-dimetylaminoethyl)-
-4-izopropyl-5-metylimidazol-2-yl, 1-(3-dimetylaminoethyl)-
-4-izobutyl-5-metylimidazol-2-yl, 1,5-dimetyl-4-etylimidazol-
-2-yl, 1,5-dimetyl-4-n-propylimidazol-2-yl, 1,5-dimetyl-4-
izopropylimidazol-2-yl, 1,5-dimetyl-4-izobutylimidazol-2-yl,
1,5-dimetyl-4-fenylimidazol-2-yl, 1-metyl-4,5-difenylimida-
zol-2-yl, 1-etyl-4,5-difenylimidazol-2-yl, 1-n-propyl-4,5-di-
fenyylimidazol-2-yl, 1-izopropyl-4,5-difenylimidazol-2-yl, 1-
-karboxymetyl-4,5-difenylimidazol-2-yl, 1-metoksykarbonilmetyl-
-4,5-difenylimidazol-2-yl, 1-etoxykarbonilmetyl-4,5-difenyl-
imidazol-2-yl, 4,5-trimetylénimidazol-2-yl, 1-metyl-4,5-tri-
metylénimidazol-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-
-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-etyl-5,6,7,8-tet-
rahydrobenzimidazol-2-yl, 1-n-propyl-5,6,7,8-tetrahydrobenz-
imidazol-2-yl, 1-izopropyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl,
1-n-butyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-izobutyl-
-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-n-pentyl-5,6,7,8-tet-
rahydrobenzimidazol-2-yl, 1-n-hexyl-5,6,7,8-tetrahydrobenz-
imidazol-2-yl, 1-cyklopropyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-
-2-yl, 1-cyklobutyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-
-cyklopentyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-cyklohe-
xyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-cykloheptyl-5,6,7,8-
-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-karboxymetyl-5,6,7,8-tetra-
hydrobenzimidazol-2-yl, 1-metoksykarbonilmetyl-5,6,7,8-tetra-
hydrobenzimidazol-2-yl, 1-etoxykarbonilmetyl-5,6,7,8-tetrahyd-
robenzimidazol-2-yl, 1-n-propoxykarbonilmetyl-5,6,7,8-tetra-
hydrobenzimidazol-2-yl, 1-izopropoxykarbonilmetyl-5,6,7,8-tet-
rahydrobenzimidazol-2-yl, 1-aminokarbonilmetyl-5,6,7,8-tetra-
hydrobenzimidazol-2-yl, 1-metylamino-karbonilmetyl-5,6,7,8-tet-
rahydrobenzimidazol-2-yl, 1-etylaminokarbonilmetyl-5,6,7,8-
-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-n-propylaminokarbonilmetyl-

-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-izopropylaminokarbonylmetyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-dimetylamino-karbonylmetyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-dietylaminokarbonylmetyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-di-n-propylaminokarbonylmetyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-diizopropylaminokarbonylmetyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-N-metyletylaminokarbonylmetyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2_karboxyetyl)5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-metoksykarbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-etoxykarbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-n-propoksykarbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-izopropoksykarbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-aminokarbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-metylamino-karbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-etylaminokarbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-n-propylaminokarbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-izopropylaminokarbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-dimetylamino-karbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-dietylaminokarbonylmetyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-di-n-propylaminokarbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-diizopropylaminokarbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-N-metyletylaminokarbonyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-karboxypropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-metoksykarbonylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-etoxykarbonylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-n-propoksykarbonylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-izopropoksykarbonylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-aminokarbonylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3metylamino-karbonylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-etylaminokarbonylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-n-propylaminokarbonylpro-

pyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-izopropylamino-karbonylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-dimetylamino-karbonylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-dietylaminokarbonylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-di-n-propylaminokarbonylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-diizopropylaminokarbonylpropyl)-5,6,-7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-N-metyletylaminokarbonylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2,2,2-trifluoretyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-fenyl-5,6,-7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(1-fenyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-fenyletyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(1-fenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(2-fenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1-(3-fenylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl, 1,3-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazolium-2-yl, 1,3-dietyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazolium-2-yl, 1,3-di-n-propyl-5,6,-7,8-tetrahydrobenzimidazolium-2-yl, alebo 1,3-dibenzyl-5,6,-7,8-tetrahydrobenzimidazolium-2-yl,

R₃ môže znamenať napríklad metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, izobutyl, n-butyl, 1-metyl-n-propyl, terc.butyl, n-pentyl, 1-metyl-n-butyl, 2-metyl-n-butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, metoxyskupinu, etoxyskupinu, n-propoxyskupinu, izopropoxyskupinu, n-butoxyskupinu, izobutoxyskupinu, metyltioskupinu, etyltioskupinu, n-propyltioskupinu alebo izobutyltioskupinu a

R₅ môže znamenať karboxylovú skupinu, kyanoskupinu, 1H-tetra- zolyl, 1-trifenylnmetyltetrazolyl, 2-trifenylnmetyl- tetrazolyl, metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, n-propyloxykarbo- nyl, izopro pyloxykarbonyl, n-butyloxykarbonyl, izobutyloxy- karbonyl, terc.butyloxykarbonyl, n-pentyloxykarbonyl, izoamyl- oxykarbonyl, n-hexyloxykarbonyl, cyklopentyloxykarbonyl, cyk- lohexyloxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, 1-fenyletyloxykarbonyl, 2-fenyletyloxykarbonyl, 3-fenylpropyloxykarbonyl, metoxymeto- xykarbonyl, cinnamyloxykarbonyl, acetoxymetoxycarbonyl, pro- pionyloxymetoxycarbonyl, n-butyryloxymetoxycarbonyl, izobuty- ryloxymetoxycarbonyl, n-pentanoyloxymetoxycarbonyl, izopenta- noyloxymetoxycarbonyl, pivaloyloxymetoxycarbonyl, n-hexanoyl- oxymetoxycarbonyl, cyklopentanoyloxymetoxycarbonyl, cyklohe- xanoyloxymetoxycarbonyl, fenylacetoxymetoxycarbonyl, 1-fenyl- propionyloxymetoxycarbonyl, 2-fenylpropionyloxymetoxycarbonyl, 3-fenylbutyryloxymetoxycarbonyl, benzoyloxymetoxycarbonyl, 1-acetoxyetoxycarbonyl, 1-propionyloxyetoxycarbonyl, 1-n-bu- tyryloxyetoxycarbonyl, 1-izobutyryloxyetoxycarbonyl, 1-n-pen- tanoyloxyetoxycarbonyl, 1-izopentanoyloxyetoxycarbonyl, 1-pi- valoyloxyetoxycarbonyl, 1-n-hexanoyloxyetoxycarbonyl, 1-cyk- lopentanoyloxyetoxycarbonyl, 1-cyklohexanoyloxyetoxycarbonyl, 1-fenylacetoxycetoxycarbonyl, 1-(1-fenylpropionyloxy)etoxycarbo- nyl, 1-(2-fenylpropionyloxy)etoxycarbonyl, 1-(3-fenylbuty- ryloxy)etoxycarbonyl, 1-benzoyloxyetoxycarbonyl, metoxykarbo- nyloxymetoxycarbonyl, etoxykarbonyloxymetoxycarbonyl, n-pro- pyloxykarbonyloxymetoxycarbonyl, izopropyloxykarbonyloxymet- oxykarbonyl, n-butyloxykarbonyloxymetoxycarbonyl, izobutyl- oxykarbonyloxymetoxycarbonyl, terc.butyloxykarbonyloxymetoxyc- arbonyl, n-pentyloxykarbonyloxymetoxycarbonyl, izoamyloxykar- bonyloxymetoxycarbonyl, n-hexyloxykarbonyloxymetoxycarbonyl, cyklopentyloxykarbonyloxymetoxycarbonyl, cyklohexyloxykarbo- nyloxymetoxycarbonyl, benzyloxykarbonyloxymetoxycarbonyl, 1-fenylloxykarbonyloxymetoxycarbonyl, 2-fenyletoxykarbonyloxy-

metoxykarbonyl, 3-fenylpropyloxykarbonyloxymetoxycarbonyl, cinnamyloxykarbonyloxymetoxycarbonyl, 1-(metoxykarbonyloxy)etoxykarbonyl, 1-(etoxykarbonyloxy)etoxykarbonyl, 1-(n-propyloxykarbonyloxy)-etoxykarbonyl, 1-(izopropyloxykarbonyloxy)-etoxykarbonyl, 1-(n-butyloxykarbonyloxy)etoxykarbonyl, 1-(izobutyloxykarbonyloxy)etoxykarbonyl, 1-(terc.butyloxykarbonyloxy)etoxykarbonyl, 1-(n-pentyloxykarbonyloxy)etoxykarbonyl, 1-(izoamyloxykarbonyloxy)etoxykarbonyl, 1-(n-hexyloxykarbonyloxy)etoxykarbonyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)etoxykarbonyl, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)etoxykarbonyl, 1-(benzyloxykarbonyloxy)etoxykarbonyl, 1-(1-fenyletoxykarbonyloxy)-etoxykarbonyl, 1-(cinnamyloxykarbonyloxy)etoxykarbonyl, aminokarbonyl, metylaminokarbonyl, etylaminokarbonyl, n-propylaminokarbonyl, izopropylaminokarbonyl, dimethylaminokarbonyl, diethylaminokarbonyl, di-n-propylaminokarbonyl, diizopropylaminokarbonyl, N-metyletylaminokarbonyl, N-etylizopropylaminokarbonyl alebo 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl.

Výhodnými zlúčeninami vyššie uvedeného všeobecného vzorca I sú látky, v ktorých

- R_1 znamená atóm vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, trifluormetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,
- R_2 znamená imidazol-2-ylovú skupinu, prípadne substituovanú v polohe 1 substituentom R_a , kde R_a znamená fenylovú skupinu, fenyalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl s 5 až 7 atómami uhlíka alebo alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka, pričom alkylová časť môže byť substituovaná skupinou, metabolizovateľnou in vivo na karboxylovú skupinu, trifluormetylovú skupinu, karboxy-skupinu, me-

toxykarbonylovú, etoxyokarbonylovú, aminokarbonylovú, metylaminokarbonylovú skupinu alebo dimetylamínokarbonylovú skupinu alebo od polohy 2 hydroxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, aminoskupinu, metylaminokupinu, pyrrolidinovú skupinu, piperidínovú alebo morfolínovú skupinu,

5,5-spirocyklopentadihydroimidazol-4-on-2-ylovú skupinu,

imidazolium-2-ylovú skupinu, substituovanú prípadne v polohe 1 a 3 zvyškami R_b , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, kde

R_b znamená alkyl alebo fenylalkyl, vždy s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine,

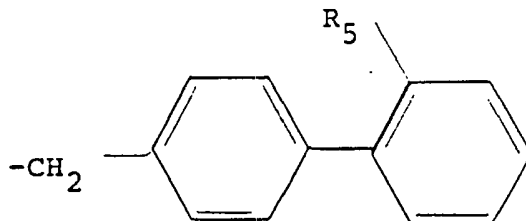
oxazol-2-yl- alebo tiazol-2-yl-

pričom v uvedených imidazol-2-ylových, imidazolium-2-ylových, oxazol-2-ylových alebo tiazol-2-ylových skupinách sú prípadne polohy 4, 5 substituované alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovou skupinou, pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne, alebo môžu byť polohy 4, 5 spojené n-butylénovým mostíkom,

oxazolín-2-yl alebo imidazolín-2-ylovú skupinu, substituovanú R_9 a R_{10} pričom iminoskupina môže byť ešte substituovaná symbolom R_a a R_9 , R_{10} a R_a znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka,

R_3 znamená alkyl s 2 až 5 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka, alkoxyskupinu alebo alkyltioskupinu vždy s 2 až 4 atómami uhlíka a

R₄ znamená skupinu všeobecného vzorca



kde

R₅ znamená skupinu, metabolizovateľnú in vivo na karboxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, kyanoskupinu, 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1H-tetrazolyl, 1-trifenylnmetyltetrazolyl alebo 2-trifenylnmetyltetrazolyl,

pričom pod pojmom "skupina, metabolizovateľná in vivo na karboxylovú skupinu" sa rozumie napríklad esterová skupina vzorca

- CO - OR ,
- CO - O - (HCR") - O - CO - R" a
- CO - O - (HCR") - O - CO - OR"

kde

R znamená alkylový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo cykloloalkyl s 5 až 7 atómami uhlíka,

R" znamená atóm vodíka alebo metyl a

R" znamená alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo cykloalkyl s 5 až 7 atómami uhlíka,

ako aj 3-izoméry týchto zlúčenín, zmesi 1-izoméru a 3-izoméru soli týchto zlúčenín.

Výhodné sú najmä tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R_3 a R_4 majú vyššie uvedený význam, R_2 v polohe 6 má vyššie uvedený význam a R_1 v polohe 4 znamená atóm fluóru, chlóru alebo brómu, trifluórmetyl alebo alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka.

Výhodné zlúčeniny sú najmä tie látky, v ktorých R_2 v polohe 6 znamená imidazolyl, prípadne substituovaný vyššie uvedeným spôsobom a 3-izoméry týchto zlúčenín, zmesi ich 1-izoméru, 3-izoméru a soli týchto zlúčenín.

Výhodnými zlúčeninami podľa vynálezu sú najmä nasledujúce látky:

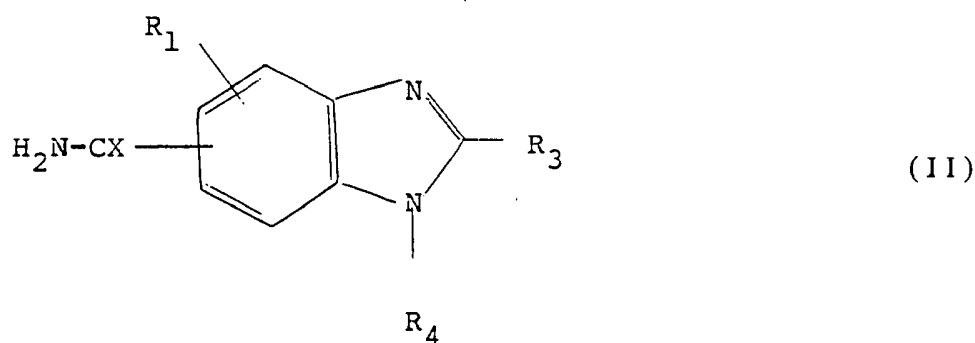
- a) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)/metyl/-bifenyl-2-karboxylová,
- b) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- c) 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl,
- d) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- e) kyselina 4 -//2-etyl-4-metyl-6-(1-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- f) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-karboxymetyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/bifenyl-2-karboxylová,

- g) 4 -//2-etyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl,
- h) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,4-dimetyl-oxazolin-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-/metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- i) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1,5-dimetyl-4-fenylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-/metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- k) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izopropyl-1,5-dimetylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-/metyl/bifenyl-2-karboxylová,

a ich soli.

Podstatu vynálezu tvoria tiež spôsoby výroby nových zlúčenín. Tieto látky je možné vyrobiť napríklad niektorým z nasledujúcich postupov:

a) Pri výrobe zlúčenín obecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená oxazol-2-yl, tiazol-2-yl alebo imidazol-2-yl, v ktorých sú polohy 4, 5 spojené n-butylovým mostíkom a okrem toho môže byť iminoskupina imidazolového kruhu substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylalkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo fenylovou skupinou sa postupuje tak, že sa uskutoční reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca II

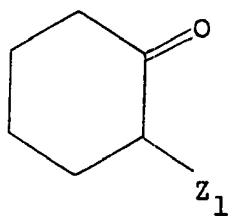


kde

R_1, R_3 a R_4 majú hore uvedený význam a

X znamená atóm kyslíka alebo atóm síry alebo iminoskupinu, prípadne substituovanú alkylovým zvyškom s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylalkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo fenylovým zvyškom,

s alfa-halogénketónom všeobecného vzorca III



(III)

kde Z_1 znamená atóm halogénu, napríklad chlóru.

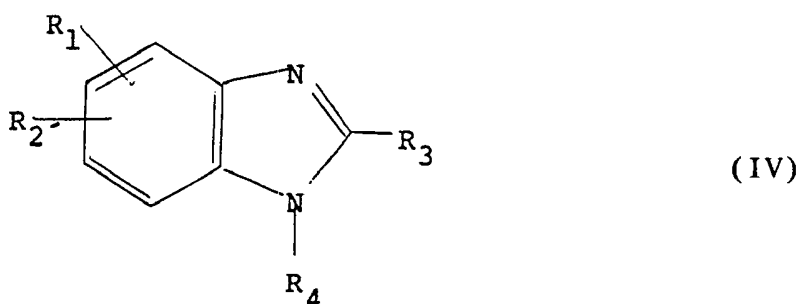
Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti vhodného rozpúšťadla, napríklad dimetylformamidu, dietylénglykoldimetyleteru alebo sulfolanu, prípadne v prítomnosti bázy, napríklad uhličitanu draselného, pyridínu, trietylamínu, N-etyldiizopropylamínu alebo N-etyldicyklohexylamínu pri teplote 0 až 150 °C.

V prípade, že X znamená atóm kyslíka alebo síry, reakcia sa uskutočňuje s výhodou v rozpúšťadle s teplotou varu vyššou ako 150 °C alebo v tavenine pri teplote 150 až 250 °C, s výhodou pri teplote 175 až 225 °C.

V prípade, že X znamená iminoskupinu, prípadne substituovanú alkylovým zvyškom, reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti odpovedajúceho amínu ako rozpúšťadla, napríklad v prítomnosti kvapalného amoniaku, metylamínu, etylamínu,

n-propylamínu pri teplote v rozsahu 0 až 100 °C, s výhodou 20 až 75 °C.

b) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých R_2 znamená hore uvedenú imidazol-2-ylovú skupinu, prípadne substituovanú v polohe 1 skupinou R_a sa postupuje tak, že sa uskutoční reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca IV

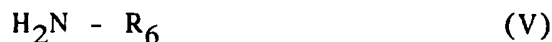


kde

R_1, R_3 a R_4 majú hore uvedený význam a

R_2 znamená niektorú z vyššie uvedených oxazol-2-ylových skupín,

s amínom všeobecného vzorca V

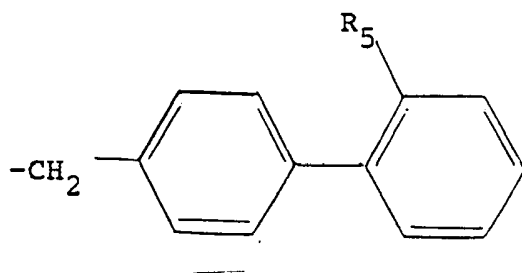


kde R_6 znamená niektorú zo skupín vo význame R_a alebo atóm vodíka.

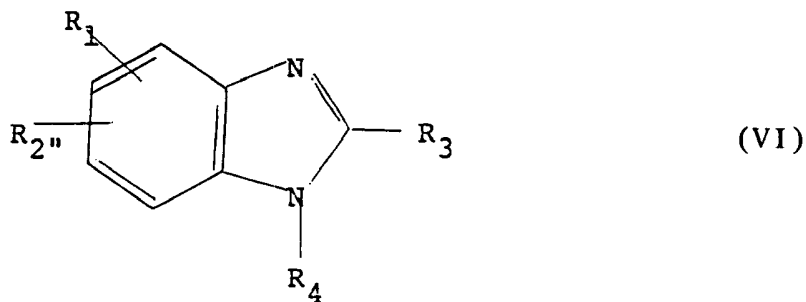
Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti nadbytku amínu a s výhodou v prítomnosti odpovedajúceho formamidu všeobecného vzorca HCONHR_6 ako rozpúšťadla, prípadne pod tlakom pri vyššej teplote, napríklad v rozsahu 100 až 250, s výhodou v rozsahu 175 až 225 °C.

V priebehu tejto reakcie je možné súčasne previesť substituovanú karboxylovú skupinu vo význame R_4 na karboxylovú skupinu alebo prípadne substituovanú tetrazolylovou skupinou na 1H-tetrazol-5-ylovú skupinu.

c) Pri výrobe benzimidazolov všeobecného vzorca I, v ktorom R_4 znamená skupinu všeobecného vzorca



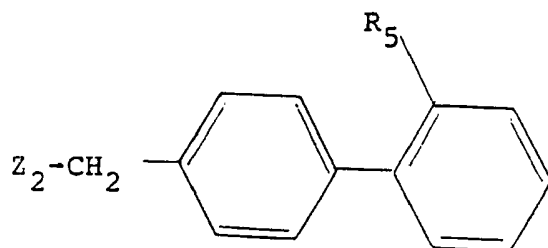
sa postupuje tak, že sa uskutoční reakcia benzimidazolového derivátu všeobecného vzorca VI



kde

R_1, R_3 a R_4 majú hore uvedený význam a R_2'' znamená tie isté skupiny, ktoré boli uvedené pre R_2 s výnimkou nesubstituovanej imidazol-2-ylovej a imidazolín-2-ylovej skupiny v polohe 1,

s bifenylovým derivátom všeobecného vzorca VII



(VII)

kde

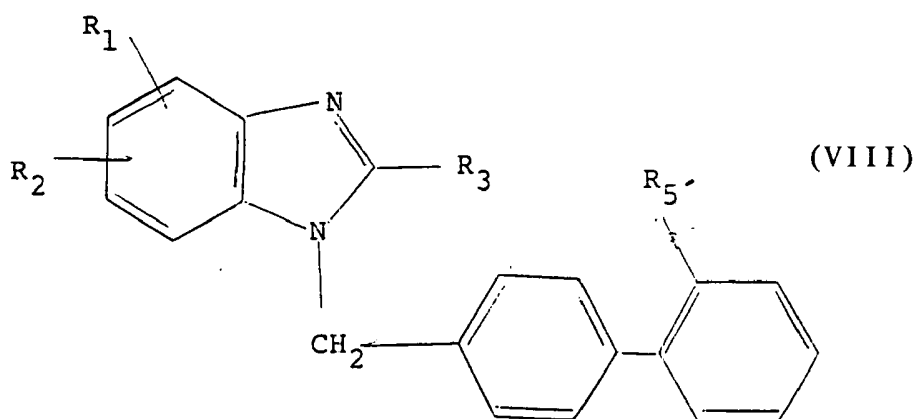
R_5 má hore uvedený význam a

Z_2 znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu, ako chlóru, brómu alebo jódu alebo substituovanú sulfonyloxyskupinu, ako metánsulfonyloxyskupinu, fenylsulfonyloxyskupinu alebo p-toluénsulfonyloxyskupinu.

Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle alebo v zmesi rozpúšťadiel, ako sú metylchlorid, dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, dimetylsulfoxid, dimetylformamid alebo benzén, prípadne v prítomnosti činidla, ktoré viaže kyselinu, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydroxid sodný, terc. butoxid draselný, trietylamín alebo pyridín, pričom obidve posledné látky môžu byť použité súčasne ako rozpúšťadlá. Reakcia sa s výhodou uskutočňuje pri teplote 0 až 100 °C, napríklad pri teplote miestnosti až teplote 50 °C.

Ako reakčný produkt sa obvykle získa zmes 1- a 3-izomérov, túto zmes je možné potom rozdeliť, s výhodou chromatograficky s použitím nosiča, napríklad silikagélu alebo oxidu hlinitého, čím sa získa odpovedajúci 1- a 3-izomér.

d) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_5 znamená karboxylovú skupinu sa prevedie zlúčenina všeobecného vzorca VIII



kde

R_1 až R_3 majú hore uvedený význam a

R_5 znamená skupinu, ktorú je možné previesť hydrolýzou, pôsobením tepla alebo hydrogenolýzou na karboxylovú skupinu,

na zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej R_5 znamená karboxylovú skupinu.

Je možné napríklad previesť funkčné deriváty karboxylovej skupiny, ako napríklad nesubstituované alebo substituované amidy, estery, tiolestery, ortoestery, iminoétery, amidíny alebo anhydridy, nitrilové skupiny alebo tetrazolylové skupiny pôsobením hydrolýzy na karboxylovú skupinu alebo je možné previesť estery s terciárnymi alkoholmi, napríklad terc. butylestery pôsobením tepla na karboxylovú skupinu alebo je možné previesť na karboxylovú skupinu estery s arylalkanoly, napríklad benzylestery, pomocou hydrogenolýzy.

Hydrolýzu je možné uskutočňovať v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny chlór vodíkovej, bróm vodíkovej, sírovej, fosforečnej, trichlór octovej alebo trifluór octovej, prípadne v prítomnosti látok, ktoré môžu priaznivo ovplyvniť priebeh

reakcie, napríklad hexadecyltributylfosfoniumbromidu vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad vo vode, zmesi vody a metanolu, v etanole, zmesi vody a etanolu, vody a izopropanolu alebo vody a dioxanu pri teplote -10 až 120 °C, napríklad pri teplote miestnosti až teplote varu reakčnej zmesi.

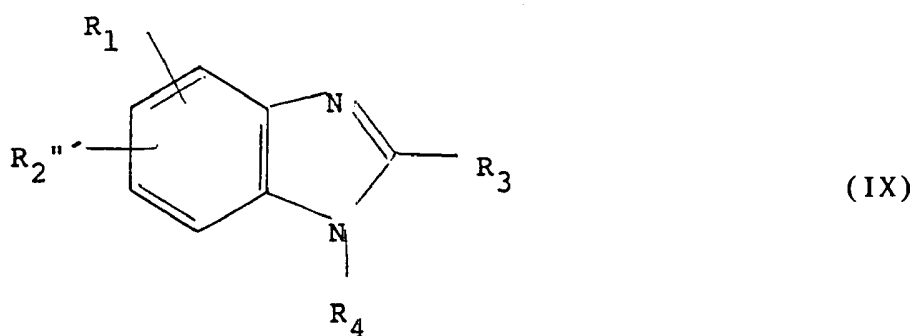
V prípade, že R_5 v zlúčenine všeobecného vzorca VIII znamená kyanoskupinu alebo aminokarbonylovú skupinu, je možné tieto skupiny previesť na karboxylovú skupinu tiež pôsobením dusitanu sodného, napríklad dusitanu sodného v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny sírovej, pričom sa táto kyselina s výhodou použije ako rozpúšťadlo, postup sa uskutočňuje pri teplote 0 až 50 °C.

V prípade, že R_5 v zlúčenine všeobecného vzorca VIII znamená napríklad terc.butyloxykarbonylovú skupinu, je možné terc. butylovú skupinu odštiepiť tiež pôsobením tepla, prípadne v inertnom rozpúšťadle, ako je metylén chlorid, chloroform, benzén, toluén, tetrahydrofurán alebo dioxan, s výhodou v prítomnosti katalytického množstva kyseliny, napríklad kyseliny trifluoroctovej, p-toluénsulfonovej, sírovej, fosforečnej alebo polyfosforečnej, postup sa s výhodou uskutočňuje pri teplote varu použitého rozpúšťadla, napríklad pri teplote v rozsahu 40 až 100 °C.

V prípade, že R_5 v zlúčenine všeobecného vzorca VIII znamená napríklad benzyloxykarbonylovú skupinu, je možné benzylovú skupinu odštiepiť aj pomocou hydrogenolýzy v prítomnosti katalyzátora hydrogenácie, napríklad paládia na aktívnom uhlí vo vhodnom rozpúšťadle ako je napríklad metanol, etanol, zmes etanolu a vody, ľadová kyselina octová, etylester kyseliny octovej, dioxan alebo dimetylformamid, s výhodou pri teplote v rozsahu 0 až 50 °C, napríklad pri teplote miestnosti a pri tlaku vodíka $0,1$ až $0,5$ MPa. Pri hydrogenolýze môžu byť súčasne redukované alebo nahradené atómom vodíka ďalšie zvyšky, napríklad nitroskupinu je možné previesť tým-

to spôsobom na aminoskupinu, benzyloxyskupinu na hydroxyskupinu, vinylidenovú skupinu na zodpovedajúcu alkylidenovú skupinu alebo zvyšok kyseliny škoricovej na zvyšok kyseliny fenyl propionovej alebo je tiež možné nahradiť atóm halogénu atómom vodíka.

e) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená 5,5-spirocyclopentanodihydroimidazol-4-on-2-yllovú skupinu sa na benzimidazolový derivát všeobecného vzorca IX



kde

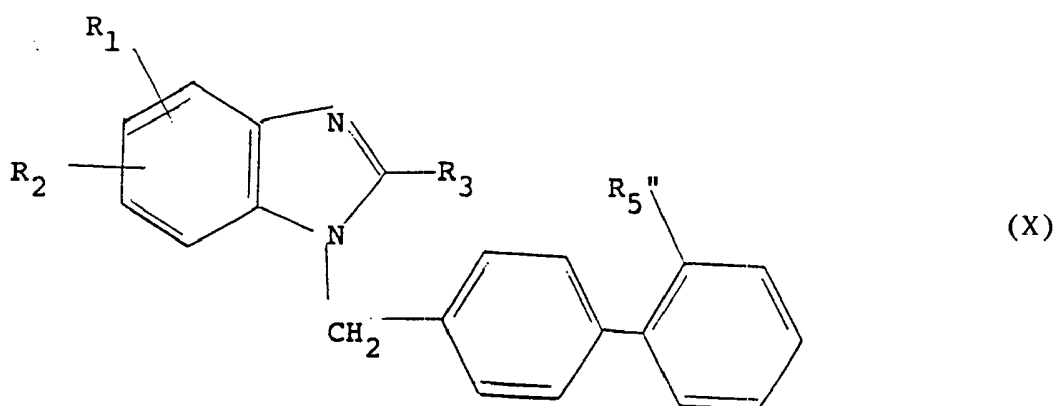
R_1 , R_3 a R_4 majú vyššie uvedený význam a R_2'' znamená imidazol-2-yllovú skupinu, pričom v polohách 4, 5 je pripojený n-butylénový mostík,

pôsobí bázou v prítomnosti vzduchu a svetla.

Reakcia sa uskutočňuje pôsobením bázy, napríklad hydroxidu sodného alebo draselného vo vhodnom rozpúšťadle, ako je voda, zmes vody a metanolu, etanol, zmes vody a etanolu, vody a izopropanolu alebo vody a dioxanu pri teplote v rozsahu -10 až 120 °C, napríklad pri teplote miestnosti až teplote varu reakčnej zmesi.

Pri reakcii súčasne dochádza k prevedeniu prípadne prítomnej esterovej skupiny vo význame symbolu R_4 na karboxylovú skupinu.

f) Pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R_5 znamená 1H-tetrazolylovú skupinu sa odštiepi ochranná skupina v zlúčenine všeobecného vzorca X



kde

R_1 , R_2 a R_3 majú vyššie uvedený význam a

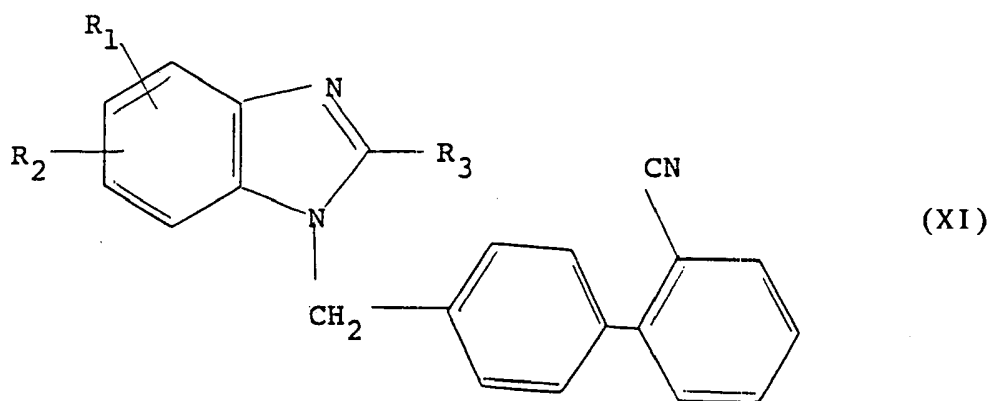
R_5'' znamená 1H-tetrazolylovú alebo 2H-tetrazolylovú skupinu v polohe 1 alebo 2, chránenú ochrannou skupinou.

Z ochranných skupín pripadá do úvahy napríklad trifenylyl-metylová skupina, zvyšok tributylcínu alebo zvyšok trifenylcínu.

Použitá ochranná skupina sa odštiepi s výhodou v prítomnosti halogénvodíka, najmä chlórovodíka a v prítomnosti bázy, napríklad hydroxidu sodného alebo roztoku amoniaku v alkohole, postup sa uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle,

napríklad metylénchloride, metanole, zmesi metanolu a amoniaku, etanolu a izopropanolu pri teplote v rozsahu 0 až 100 °C, výhodne pri teplote miestnosti alebo v prípade, že sa reakcia uskutočňuje v prítomnosti alkoholového roztoku amoniaku aj pri vyššej teplote, napríklad v rozsahu 100 až 150 °C, výhodne 120 až 140 °C.

g) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých R₅ znamená 1H-tetrazolylovú skupinu je možné postupovať tak, že sa uskutoční reakcia zlúčenín všeobecného vzorca XI



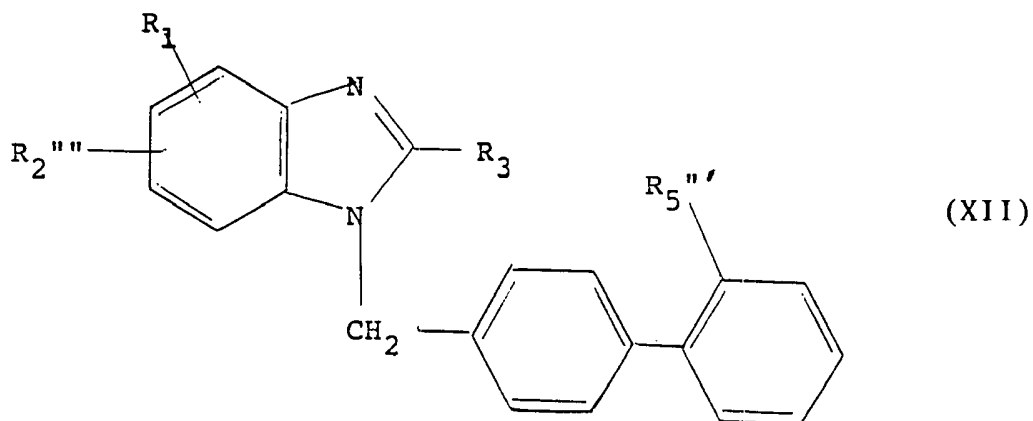
kde R₁ a R₃ majú vyššie uvedený význam,

s kyselinou dusíkovodíkovou alebo jej soľami.

Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, napríklad benzéne, toluéne alebo dimetylformamide pri teplote v rozsahu 80 až 150 °C, s výhodou 125 °C. Zvyčajne sa postupuje tak, že kyselina dusíkovodíková sa v priebehu reakcie uvoľní z azidu alkalického kovu, napríklad azidu sodíka v prítomnosti slabšej kyseliny, napríklad chloridu amónneho alebo sa v reakčnej zmesi pri reakcii so soľou kyseliny dusíkovodíkovej, s výhodou azidom hlinitým alebo azidom tributylcínu, ktoré sa s výhodou vytvoria priamo v reakčnej zmesi reakciou chloridu hlinitého alebo chloridu tributylcínu s azidom alkalického kovu,

napríklad azidom sodíka získaná tetrazolidová soľ uvoľní okyslením zriedenou kyselinou, napríklad 2N roztokom kyseliny chlór vodíkovej alebo sírovej.

h) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená imidazol-2-yllovú skupinu, prípadne substituovanú v polohe 1 fenyľalkylovou skupinou, v ktorej je fenylový zvyšok prípadne substituovaný alkylovou skupinou, hydroxyskupinou alebo alkoxyskupinou, pričom fenylový zvyšok môže niesť až dva substituenty, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne ďalej substituovanú skupinou, ktorú je možné previesť in vivo na karboxylovú skupinu, trifluormetylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu alebo R_2 znamená niektorú z vyššie uvedených imidazolium-2-yllových skupín sa postupuje tak, že sa uskutoční reakcia zlučiny všeobecného vzorca XII



kde

R_1 a R_3 majú vyššie uvedený význam,

R_2'''' " " znamená nesubstituovanú imidazol-2-yllovú skupinu v polohe 1 a

R₅" znamená karboxylovú skupinu alebo skupinu, ktorú je možné previesť na karboxylovú skupinu hydrolýzou, pôsobením tepla alebo hydrogenolýzou alebo chránenú 1H-tetrazolylovú alebo 2H-tetrazolylovú skupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XIII



kde

R₇ znamená fenylalkylovú skupinu, v ktorej fenylový zvyšok môže byť mono- alebo di-substituovaný alkylovou skupinou alebo alkoxykupinou, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová skupina je prípadne ďalej substituovaná skupinou, ktorú je možné previesť in vivo na karboxylovú skupinu, trifluormetylovú skupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú, alkylaminokarbonylovú alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu a

Z₃ znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu, ako atóm chlóru, brómu alebo jódu,

s následným prípadným odštiepením použitých ochranných skupín.

Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle alebo v zmesi rozpúšťadiel, napríklad v metylénchloride, dietylétere, tetrahydrofuráne, dioxíne, dimetylsulfoxide, dimetylformamide alebo benzéne, prípadne v prítomnosti činidla schopného viazať kyselinu, ako uhličitanu sodného, uhličitanu draselného, hydroxidu sodíka, hydridu sodíka, tercbutoxidu draslíka, trietylamínu alebo pyridínu, pričom dve posledné látky môžu byť použité tiež ako rozpúšťadlá, reakcia sa výhodne uskutočňuje pri teplote v rozsahu 0 až 100 °C, napríklad pri teplote miestnosti až teplote 50 °C.

V prípade, že sa reakcia uskutočňuje v prítomnosti nadbytku zlúčeniny všeobecného vzorca XIII, získa sa súčasne imidazolium-2-ylový derivát všeobecného vzorca I.

Konečné odštiepenie ochranných skupín je možné uskutočniť pomocou hydrolyzy, pôsobením tepla alebo hydrogenolýzou.

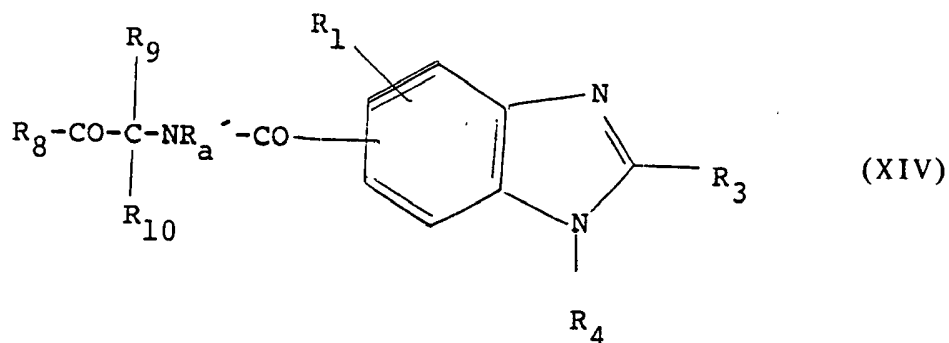
Pri hydrolytickom odštiepení použitej ochrannej skupiny sa s výhodou pôsobí kyselinou, napríklad kyselinou chlóravo-díkovou, brómovodíkovou, sírovou, fosforečnou, trichlórocto-vou alebo trifluoroctovou, prípadne v prítomnosti látky, kto-rá pomáha priebehu reakcie, napríklad hexadecyltributylfosfó-niumbromidu vo vhodnom rozpúšťadle, ako je voda, zmes vody a metanolu, etanol, zmes vody a etanolu, vody a izopropanolu alebo vody a dioxanu. Postup sa uskutočňuje pri teplote -10 až 120 °C, napríklad pri teplote miestnosti až teplote varu reakčnej zmesi.

Pri odštiepení ochrannej skupiny pôsobením tepla, tak ako sa uskutočňuje napríklad v prípade terc.butyloxykarbonylovej skupiny, sa obyčajen odštiepenie uskutoční v inertnom rozpúšťadle, napríklad metylénchloride, chlórforme, benzéne, touléne, tetrahydrofuráne alebo dioxane, výhodne v prítomnosti katalytického množstva kyseliny, napríklad kyseliny p-toluénsulfónovej, sírovej, fosforečnej alebo polyfosforečnej. Reakcia sa výhodne uskutočňuje pri teplote varu použitého rozpúšťadla, napríklad pri teplote v rozsahu 40 až 100 °C.

Hydrogenolytické odštiepenie ochrannej skupiny, napríklad benzyloxykarbonylovej skupiny sa uskutočňuje v prítomnos-ti katalyzátora hydrogenácie, napríklad paládia na aktívnom

uhlí vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad metanole, etanole, zmesi etanolu a vody, v ľadovej kyseline octovej, etylacetáte, dioxane alebo dimetylformamide, výhodne pri teplote 0 až 50 °C, napríklad pri teplote miestnosti a pri tlaku vodíka 0,1 až 0,5 MPa.

i) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R₂ znamená imidazol-2-ylový zvyšok, substituovaný zvyškami R₈ až R₁₀, pričom jeden zo zvyškov R₉ alebo R₁₀ znamená atóm vodíka, sa postupuje tak, že sa uskutoční reakcia aminoketónu všeobecného vzorca XIV



kde

R₁, R₃, R₄ a R₈ až R₁₀ majú vyššie uvedený význam, avšak jeden zo symbolov R₉ alebo R₁₀ musí znamenať atóm vodíka a

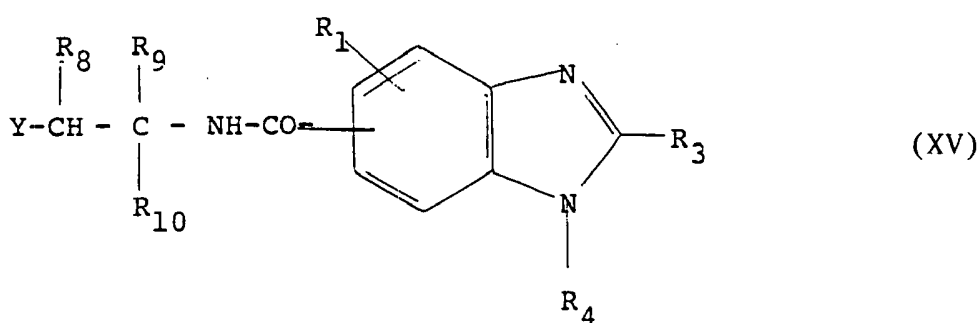
R_a má význam vyššie uvedený pre R_a alebo môže znamenať atóm vodíka,

s amónnou soľou nižšej alifatickej karboxylovej kyseliny.

Reakcia sa uskutočňuje s použitím amónnej soli nižšej alifatickej karboxylovej kyseliny, ako je octan amónny alebo amónna soľ kyseliny propionovej, reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla, napríklad ľadovej kyseliny octovej alebo kyseliny propionovej pri zvýšenej teplote,

výhodne pri teplote varu reakčnej zmesi, napríklad pri teplote v rozsahu 100 až 150 °C.

j) Pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená oxazolín-2-ylovú alebo imidazolín-2-ylovú skupinu v hore uvedenom význame sa uskutočňuje dehydratácia zlúčeniny všeobecného vzorca XV



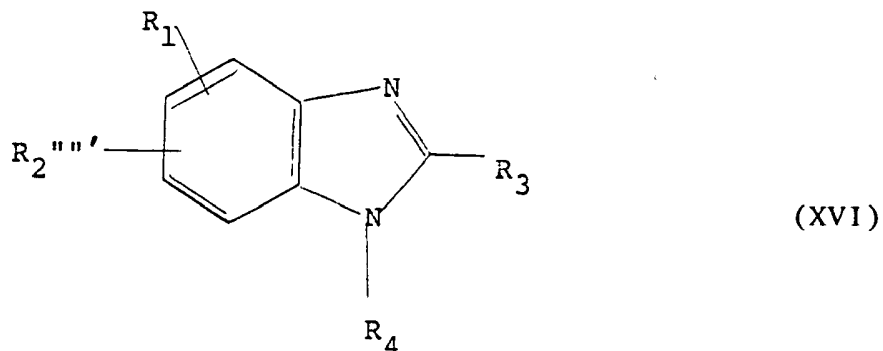
kde

R_1 , R_3 , R_4 a R_8 až R_{10} majú vyššie uvedený význam a Y znamená hydroxylovú skupinu alebo skupinu NHR_a , v ktorej R_a má hore uvedený význam.

Dehydratácia sa uskutočňuje v prítomnosti látky, ktorá odníma vodu, ako je oxychlorid fosforečný, kyselina sírová, kyselina polyfosforečná alebo tionylchlorid, pričom tieto látky sa s výhodou použijú ako rozpúšťadlá. Postup sa uskutočňuje pri vyšších teplotách, napríklad pri teplote varu použitého dehydratačného činidla, napríklad pri teplote v rozsahu 105 až 150 °C.

k) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená imidazolín-2-ylový zvyšok v hore uvedenom význame

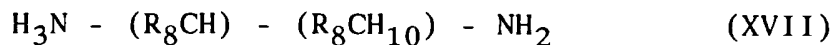
sa uskutoční reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XVI



kde

R_1 , R_3 a R_4 majú vyššie uvedený význam a R_2''' znamená oxazoli-2-ylový zvyšok v hore uvedenom význame, substituovaný zvyškami R_8 a R_{10} v hore uvedenom význame,

s amínom všeobecného vzorca XVII



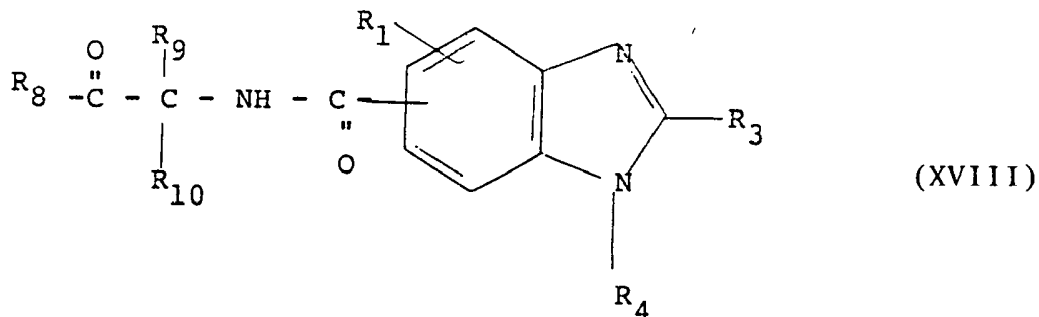
kde

R_8 až R_{10} majú hore uvedený význam.

Reakcia sa uskutočňuje v rozpúšťadle, napríklad v toluéne, dimetylformamide alebo dimetylsulfoxide, výhodne v nadbytku použitého amínu všeobecného vzorca XVII pri zvýšených teplotách, napríklad pri teplote v rozsahu 100 až 150 °C. Reakcia sa uskutočňuje výhodne bez použitia rozpúšťadla.

1) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená oxazol-2-ylový zvyšok v hore uvedenom význame,

substituovaný zvyškami R_8 až R_{10} , sa postupuje tak, že sa dehydratuje aminoketón všeobecného vzorca XVIII

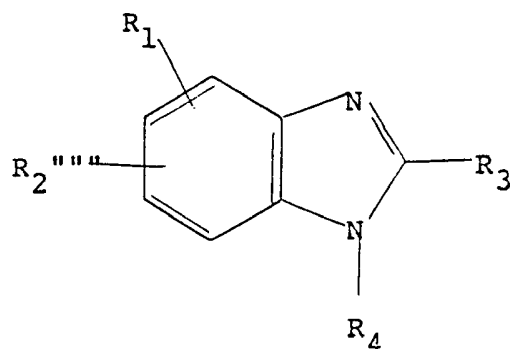


kde

R_1 , R_3 , R_4 a R_8 až R_{10} majú hore uvedený význam, avšak R_9 alebo R_{10} musí znamenať atóm vodíka.

Dehydratácia sa uskutočňuje v prítomnosti činidla, ktoré odníma vodu, napríklad oxychloridu fosforečného, kyseliny sírovej alebo fosforečnej, pričom tieto látky sú súčasne použité ako rozpúšťadlá. Postup sa uskutočňuje pri vyšších teplotách, napríklad pri teplote varu použitého dehydratačného činidla, napríklad pri teplote v rozsahu 105 až 150 °C. Používajúc oxychlorid fosforečný je možné súčasne odštiepiť prípadne prítomnú terc.butylesterovú skupinu.

m) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená imidazol-2-ylový zvyšok v hore uvedenom význame, substituovaný zvyškami R_8 až R_{10} sa postupuje tak, že sa dehydrogenuje zlúčenina všeobecného vzorca XIX

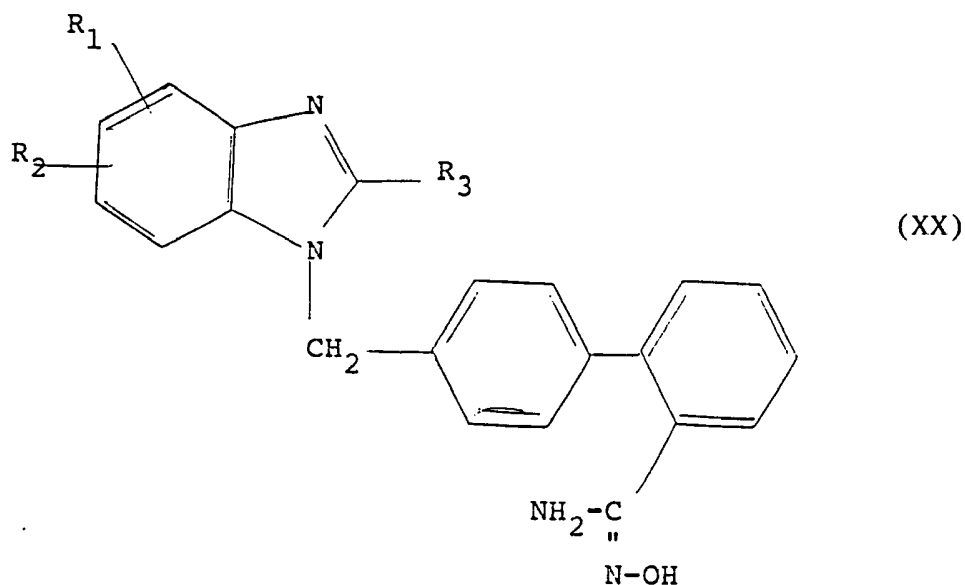


(XIX)

kde R₁, R₃ a R₄ majú hore uvedený význam a R₂ " " " znamená imidazolin-2-ylový zvyšok v hore uvedenom význame R₂ a substituovaný zvyškami R₈ až R₁₀, avšak jeden zo zvyškov R₉ alebo R₁₀ musí znamenať atóm vodíka.

Dehydrogenácia sa uskutočňuje pôsobením dehydrogenačného činidla, ako je paládium na aktívnom uhlí, manganát barnatý alebo oxid seleničitý vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad v toluéne alebo metylchloride pri vyššej teplote, napríklad pri teplote varu použitého rozpúšťadla, napríklad v rozsahu 110 až 150 °C.

n) Pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R₅ znamená 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ylovú skupinu, sa postupuje tak, že sa uskutoční reakcia, prípadne priamo v reakčnej zmesi vytvoreného amidoximový derivátu všeobecného vzorca XX



kde R_1 až R_3 majú hore uvedený význam,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XXI



kde

Z_3 znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu, napríklad atóm halogénu, ako atóm chlóru, brómu alebo jódu a

R_{11} znamená alkylovú, arylovú alebo aralkylovú skupinu, výhodne nižšiu alkylovú skupinu, napríklad metyl, etyl, n-propyl alebo izopropyl,

s nasledujúcou cyklizáciou takto získaného acylovaného amidoximového derivátu.

Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, napríklad v metylchloride, chloroforme, tetrahydrofuráne, dioxane alebo acetonitrile, výhodne v prítomnosti anorganickej bázy, napríklad uhličitanu sodného alebo draselného alebo organickej bázy, napríklad trietyamínu alebo pyridínu, pričom posledné

dve látky sa môžu súčasne použiť ako rozpúšťadlá. Reakcia sa uskutočňuje pri teplote v rozsahu 0 až 20 °C.

Konečná cyklizácia takto získaného acylovaného amidoximu sa s výhodou uskutočňuje v organickom rozpúšťadle, napríklad benzéne, toluéne, xyléne, tetrahydrofuráne alebo dioxane pri vyšších teplotách, napríklad pri teplote v rozsahu 50 až 100 °C, s výhodou pri teplote varu použitého rozpúšťadla.

Východzí amidoxim je možné s výhodou získať reakciou odpovedajúceho nitrilu všeobecného vzorca XI s hydroxylamínom v prítomnosti rozpúšťadla, napríklad metanolu, etanolu, metylénchloridu, chloroformu, dimetylformamidu, tetrahydrofuránu alebo ddioxanu v prítomnosti vhodnej bázy, ako uhličitanu sodného, uhličitanu draselného, hydroxidu sodného, trietylaminu, metoxidu sodného, etoxidu sodného alebo hydridu sodíka pri teplote v rozsahu 50 až 100 °C.

V vyššie opísaných reakciách je prípadne možné prítomné reaktívne skupiny, napríklad hydroxyskupiny, aminoskupiny alebo alkylaminoskupiny, v priebehu reakcie chrániť vhodnými ochrannými skupinami, ktoré sa po ukončení reakcie opäť odštiepia.

S ochranných skupín pre hydroxylovú skupinu pripadajú do úvahy napríklad trimetylsilylová, acetylová, benzoylová, metylová, etylová, terc.butylová, benzylová alebo tetrahydropyranylová skupina, z ochranných skupín pre aminoskupinu pripadajú do úvahy najmä acetylová, etoxykarbonylová alebo benzylová skupina.

Konečné prípadné odštiepenie ochrannej skupiny sa s výhodou uskutočňuje hydrolýzou vo vodnom rozpúšťadle, napríklad

vo vode v zmesi izopropanolu a vody, tetrafuránu a vody alebo dioxanu a vody v prítomnosti kyseliny,, napríklad kyseliny chlóróvodíkovej alebo sírovej alebo v prítomnosti bázy, obsahujúcej alkalický kov, napríklad hydroxidu sodného alebo hydroxidu draselného pri teplote v rozsahu 0 až 100 °C, s výhodou pri teplote varu reakčnej zmesi. Odštiepenie benzylového zvyšku sa však s výhodou uskutočňuje hydrogenolyticky, napríklad pôsobením vodíka v prítomnosti katalyzátora, napríklad paládia na aktívnom uhlí v rozpúšťadle ako metanole, etanole, etylacetáte alebo ľadovej kyseliny octovej, prípadne v prítomnosti kyseliny, napríklad kyseliny chlóróvodíkovej pri teplote v rozsahu 0 až 50 °C, s výhodou pri teplote miestnosti a pri tlaku vodíka 0,1 až 0,7, s výhodou 0,3 až 0,5 MPa.

Takto získaná zmes izomérov všeobecného vzorca I môže v prípade potreby rozdelená s výhodou chromatograficky na nosiči, napríklad silikagéli alebo oxide hlinitom.

Získané výsledné látky všeobecného vzorca I je možné previesť na adičné soli s kyselinami, najmä na soli, vhodné na farmaceutické použitie s fyziologicky prijateľnými anorganickými alebo organickými kyselinami. S vhodných kyselín pripadajú do úvahy napríklad kyselina chlóróvodíková, brómóvodíková, sírová, fosforečná, fumarová, jantárová, mliečna, citrónová, vínna alebo maleínová.

Okrem toho takto získané nové zlúčeniny všeobecného vzorca I v prípade, že obsahujú karboxylovú alebo 1H-tetra-zolylovú skupinu, je možné prípadne previesť na soli s anorganickými alebo organickými bázami, najmä na soli prijateľné z hľadiska farmaceutického použitia a teda z fyziologického hľadiska inertné. Vhodnou bázou pre toto použitie je napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, cyklohexylamín, etanolamín, dietanolamín a trietanolamín.

Východzie látky pre výrobu zlúčenín podľa vynálezu, zlúčeniny všeobecného vzorca II až XXI sú čiastočne známe z literatúry alebo je možné čiastočne ich získať pomocou postupov opísaných v literatúre.

Napríklad zlúčeniny všeobecných vzorcov II, IV, VI, VIII, IX, X, alebo XII je možné získať acyláciou odpovedajúceho o-fenyléndiamínu s následnou cyklizáciou alebo acyláciou odpovedajúcej o-aminonitrozlúčeniny s následnou redukciou nitroskupiny a cyklizáciou, pričom takto prípadne získaný NH-benzimidazol je možné previesť alkyláciou pôsobením odpovedajúceho bifenylového derivátu na zlúčeninu, substituovanú v polohe 1 odpovedajúcim spôsobom s následným prípadným odštiepením ochranných skupín.

Opísané premeny oxazol-2-ylových derivátov všeobecného vzorca IV na imidazol-2-ylové zlúčeniny, substituované v polohe 1 je možné uskutočniť podľa publikácie Angew. Chem. 71, 761 (1959), kde sa opisuje syntéza 1H-imidazolu, to znamená premena oxazolov na 1H-imidazol s použitím zmesi formamidu a amoniaku.

Oxazolové deriváty všeobecných vzorcov IV, VI, VIII, X a XI je možné získať acyláciou odpovedajúceho alfa-aminoketónu pôsobením odpovedajúceho chloridu alebo anhydridu karboxylovej kyseliny s následnou cyklizáciou podľa publikácie J. Chem. Soc., 95, 2167 (1909) a Synthesis, 1970, 648, pričom ako kondenzačný prostriedok sa použije silná kyselina, napríklad kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina fluórovodíková alebo tiež oxychlorid fosforečný.

Východziu látku všeobecného vzorca XV je možné získať acyláciou odpovedajúceho beta-aminoalkoholu a zlúčeninu všeobecného vzorca XVI je možné získať cyklizáciou takto získanej zlúčeniny všeobecného vzorca XV.

Vyššie uvedené acylované alfa-aminoketóny je možné pôsobením octanu amónneho v ľadovej kyseline octovej spôsobom podľa Chem, Ber., 106, 2415 (1973) previesť priamo na odpovedajúce substituované imidazoly.

Východzie zlúčeniny všeobecného vzorca XIV a XVIII je možné pripraviť acyláciou odpovedajúceho alfa-aminoacetanového derivátu pôsobením zodpovedajúcej aktivovanej benzimidazolkarboxylovej kyseliny, pričom alfa-aminoacetanový derivát, potrebný na uskutočnenie tejto reakcie je možné získať podľa publikácie Dakin, West, Chem.Soc. Rev., 17, 91 (1988) z odpovedajúcich alfa-aminokyselín.

Východzie zlúčeniny všeobecného vzorca XIX je možné získať acyláciou odpovedajúcich beta-aminoalkoholov pôsobením zodpovedajúcej aktivovanej kyseliny benzimidazolkarboxylovej, pričom takto získaná zlúčenina sa nakoniec cyklizuje a potom reaguje s odpovedajúcim derivátom etyléndiamínu.

Nové zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli, prijateľné z fyziologického hľadiska majú cenné farmakologické vlastnosti. Ide o antagonistov angiotenzínu, najmä antagonistov angiotenzínu II.

Z hľadiska biologickej účinnosti boli ďalej uvedeným spôsobom skúšané najmä nasledujúce zlúčeniny podľa vynálezu:

- A: kyselina 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- B: kyselina 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová,

- C: 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl,
- D: kyselina 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- E: hydrát kyseliny 4 - //2-n-etyl-4-metyl-6-(1-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej,
- F: semihydrát kyseliny 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-karboxymetyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej,
- G: 4 - //2-n-etyl-4-metyl-6-(1-etyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenylhydrát,
- H: di-trifluóracetát kyseliny 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(4,4-dimetyloxazolin-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/bifenyl-2-karboxylovej,
- I: hydrát kyseliny 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(1,5-dimetyl-4-fenyl-imidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/bifenyl-2-karboxylovej a
- K: kyselina 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(4-ixopropyl-1,5-dimetylimidazol-2-yl)-1h-benzimidazol-1-yl)-metyl/bifenyl-2-karboxylová x 1,25 vody.

Väzba na receptory angiotenzínu II

Tkanivo (pľúca potkana) sa homogenizuje v tris-pufre, ktorý obsahuje 50 mmól tris, 150 mmól chloridu sodného a 5 mmólov EDTA pri pH 7,40, potom sa tkanivo dvakrát odstredí vždy 20 minút pri 20 000 g. Výsledná usadenina sa uvedie do suspenzie v tlmivom roztoku na inkubáciu, ktorý obsahuje 50 mmólov chloridu herečnatého a 0,2 % BSA, pH 7,40 v pomere 1 : 85, vzťahnuté na vlhkú hmotnosť tkaniva. Vždy 0,1 ml homogenizátu sa inkubuje 60 minút pri teplote 37 °C s 50 pM ¹²⁵I-angiotenzínu II (NEN, Dreieich, SRN) so stúpajúcimi koncentraciami skúmanej látky v celkovom objeme 0,25 ml. Inkubácia sa ukončí rýchlou filtráciou cez filter zo sklenených vlákien. Filter sa premyje 4 ml tlmivého roztoku s obsahom 25 ml tris, 2,5 mmólu chloridu horečnatého a 0,1 % BSA, pH 7,40 pri teplote 0 °C. Viazaná rádioaktívna látka sa stanoví počítačom gama-žiarenia. Z krivky závislosti dávky na účinku sa zistí odpovedajúca hodnota IC₅₀.

Hodnoty IC₅₀ pre zlúčeniny A až K získané uvedeným spôsobom sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

zlúčenina	IC ₅₀
A	12,0
B	3,8
C	2,6
D	6,0
E	46,0
F	38,0
G	1,6
H	37,0
I	3,2
K	19,5

Pri vnútrožilnom podávaní uvedených zlúčenín až do dávky 30 mg/kg sa nepozorovali žiadne toxické vedľajšie účinky, napríklad žiadny negatívny inotropný účinok a tiež žiadne poruchy srdečného rytmu. To znamená, že zlúčeniny podľa vynálezu sú dobre znášané.

Zlúčeniny podľa vynálezu a ich soli, prijateľné z fyziologického hľadiska, vzhľadom k svojim farmakologickým vlastnostiam sú vhodné na liečenie zvýšeného krvného tlaku a srdečnej nedostatočnosti, ďalej na liečenie ischemických porúch periférneho prekrvenia, ischemie srdcového svalu, prejavujúca sa angínou pectoris, na prevenciu progresie srdečnej nedostatočnosti po infarkte myokardu, na liečenie diabetickej nefropatie, glaukomu a niektorých chorôb zažívacej sústavy a močového mechúra.

Ďalej nové zlúčeniny podľa vynálezu a ich soli, prijateľné z fyziologického hľadiska, sú vhodné na liečenie niektorých pľúcnych chorôb, napríklad edemu pľúc a chronického zápalu priedušiek, na prevenciu opätovného zúženia tepien po angioplastike, na prevenciu zmien cievnych stien po cievnych operáciach, pri artérioskleróze a pri diabetickej angiopatii. Vzhľadom na ovplyvnenie uvoľňovania acetylcholínu a dopaminu pôsobením angiotenzínu v mozgu sú nové látky, antagonizujúce pôsobenie angiotenzínu vhodné tiež na liečenie niektorých porúch centrálnnej nervovej sústavy, ako sú depresie, Alzheimerova nemoc, Parkinsonov syndróm, bulimia a poruchy poznávacích funkcií.

Na dosiahnutie požadovaného účinku u dospelých osôb je pri vnútrožilnom podávaní účinná dávka obyčajne v rozsahu 0,5 až 100, s výhodou 1 až 70 mg a pri peronálnom podávaní 0,1, až 200, s výhodou 1 až 100 mg, vždy 1 až 3x denne. Nové zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné spracovať na liekové formy prípadne v zmesi s ďalšími účinnými látkami,

ako sú látky znižujúce krvný tlak, inhibítory ACE, diuretiká a/alebo látky, ktoré antagonizujú účinok vápnika. Liekové formy môžu obsahovať jeden alebo väčší počet bežných farmaceutických nosičov a/alebo riedidiel, ako sú kukuričný škrob, mliečny cukor, trstinový cukor, mikrokryštalická celulóza, stearan horečnatý, polyvinylpyrrolidon, kyselina citrónová, kyselina vínna, voda, zmes vody a etanolu, vody a glycerolu, vody a sorbitu alebo vody a polyetylénglykolu, propylénglykolu, cetylstearylalkoholu, karboxymetylcelulóza alebo látky tukovej povahy, ako stužený tuk alebo vhodné zmesi tukov. Obvyklou liekovou formou sú tabletky, dražé, kapsule, prášky, suspenzie alebo čipky.

Ako ďalšie účinné látky pripadajú do úvahy napríklad bendrofluometiazid, chlórthiazid, hydrochlórthiazid, spironolaktón, benzthiazid, cyklotiazid, kyselina etakrinová, furosemid, metoprolol, prazosín, atenolol, propranolol, (di)hydrálna zinhydrochlorid, diltiazem, felodipín, nicardipín, nifedipín, nisoldipín, nitrendipín, captopril, enalapril, lisinopril, cilazapril, chinapril, fosinopril a ramipril. Dávka týchto účinných látok je obvyčajne 1/5 obvykle podávanej najnižšej dávky až bežne užívaná dávka, napríklad 15 až 200 mg pre hydrochlórthiazid, 125 až 2000 mg pre chlórthiazid, 15 až 200 mg pre kyselinu etakrinovú, 5 až 80 mg pre furosemid, 20 až 400 mg pre propranolol, 5 až 60 mg pre nifedipín alebo 5 až 60 mg pre nitrendipín.

Praktické uskutočnenie vynálezu bude objasnené v nasledujúcich príkladoch, ktoré však neobmedzujú rozsah vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

- a) Metylester kyseliny 4 -/(2-n-propyl-4-metyl-6-amidin-
-1H-benzimidazol-1-yl)metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Do roztoku 6,2 g, 14,6 mmól metylesteru kyseliny 4 -/(2-n-propyl-4-metyl-6-kyano-1H-benzimidazol-1-yl)metyl/bifenyl-2-karboxylovej v 750 ml absolútneho metanolu sa 3 hodiny privádza pri teplote miestnosti plynný chlór vodík a potom sa zmes ešte 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti. Po odstránení rozpúšťadla sa zmes odparí vovákuu, odparok sa dvakrát rozpustí v zmesi 50 ml etanolu a 50 ml éteru a vždy sa znovu odparí. Potom sa odparok rozpustí v 750 ml absolútneho metanolu a pridá sa 30 g uhličitanu amónneho. Po 12 hodinách stánia pri teplote miestnosti sa ešte pridá 50 g silikagélu s priemernou vlhkosťou častíc 0,06 až 0,3 mm. Po filtrácii a po odparení filtrátu sa odparok chromatografuje na silikagéli s veľkosťou častíc 0,032 až 0,063 mm, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes metylénchloridu a etanolu so stúpajúcou polaritou, to znamená zmes uvedených látok v pomere 9 : 1, 4 : 1, 3 : 1 až nakoniec 1 : 1. Jednotlivé frakcie sa spoja a odparia.

Výťažok 4,3 g, 57 % teoretického množstva.

Získa sa penovitá látka s R_f 0,14 a to pri použití silikagélu a zmesi metylénchloridu a etanolu 9 : 1.

b) metylester kyseliny 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

0,5 g, 1,0 mmól metylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-amidino-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej, 0,13 g, 1 mmól 2-chlórcyklohexanonu a 10 ml kvapalného amoniaku sa zahrieva v bombě 15 hodín na teplotu 60 °C. Po ochladení a odparení amoniaku sa odparok rozpustí v zmesi metanolu a metylchloridu v pomere 2 : 1 a roztok sa chromatografuje na silikagéli s veľkosťou častíc 0,032 až 0,063 mm, ako elučné činidlo sa použijú zmesi metylchloridu a etanolu so stúpajúcou polaritou, to znamená v rozsahu 19 : 1 až 9 : 1. Odpovedajúce frakcie sa spoja a odparia.

Výťažok: 0,1 g, 19 % teoretického množstva.

Získa sa penovitá produkt s R_f 0,50 a to pri použití silikagélu a zmesi metylénchloridu a etanolu 9 : 1.

Príklad 2

Kyselina 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová,

0,1 g, 0,2 mmól metylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a 10 mg, 0,02 mmól hexadecyltributylfosfóniumbromidu sa zmieša s 10 ml 48 % kyseliny brómovodíkovej a zmes sa zahrieva 15 minút na teplote 110 °C. Po ochladení sa zmes prevrství 20 ml éteru a zriedi sa 10 ml vody. Po extrakcii sa organická fáza odelí a vodná fáza sa upraví amoniakom na pH 7, vytvorená zrazenina sa odfiltruje pri odsávaní, premyje sa vodou a potom sa rozpustí

v zmesi metylénchloridu a etanolu v pomere 4 : 1. Rozpúšťadlo sa odparí, odparok sa rozotrie s etanolom a suší. Surový produkt sa chromatografuje na silikagéli s veľkosťou častíc 0,032 až 0,063 mm, elučné činidlo sa použije zmes metylchloridu a etanolu 9 : 1. Príslušná frakcia sa spojí a odparí. Odparok sa rozotrie s éterom a suší.

Výťažok: 64 mg, 64 % teoretického množstva.

Teplota topenia je 231 až 235 °C s rozkladom.

$C_{32}H_{32}N_4O_2$, molekulová hmotnosť 504, 64.

Hmotové spektrum: $(M + H)^+ = 505$

Príklad 3

Hemihydrát kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,5-spirocyklopentano-dihydroimidazol-4-on-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

0,05 g, 0,1 mmól metylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej sa rozpustí v 4 ml etanolu, pridajú sa 2 ml 1N hydroxidu sodného a zmes sa mieša 4 dni pri teplote miestnosti. Potom sa pridajú ešte 4 ml vody a pH sa upraví na 6 pridaním ľadovej kyseliny octovej. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje pri odsávaní, premyje sa vodou a potom sa suší hydroxidom draselným. Surový produkt sa chromatografuje na silikagéli s veľkosťou častíc 0,032 až 0,063 mm, ako elučné činidlo sa použije zmes metylchloridu, etanolu a ľadovej kyseliny octovej najskôr v pomere 50 : 1 : 0,1 a potom v pomere 30 : 1 : 0,1. Frakcie s obsahom produktu sa spoja a odparia. Odparok sa rozotrie s éterom a potom sa suší.

Výťažok: 30 mg, 59 % teoretického množstva.

Teplota topenia je 310 až 111 °C s rozkladom.

$C_{32}H_{32}N_4O_3$, molekulová hmotnosť 520, 64.

Hmotové spektrum: $(M + H)^+ = 521$.

Príklad 4

Terc.butylester kyseliny 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

a) n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol

2,17 g, 10 mmólov 2-n-propyl-4-metyl-6-aminokarbonyl-1H-benzimidazolu a 10,25 g, 77 mmólov 2-chlór-cyklohexanonu sa zahrieva 1 hodinu na teplotu 190 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes rozotrie s éterom a prefiltruje pri odsávaní. Zvyšok sa rozpustí vo vode a pridá sa koncentrovaný amoniak. Vzniknutá zmes sa extrahuje metylénchloridom, organická fáza sa premyje vodou, vysuší síranom horečnatým a odparí. Odparok sa chromatografuje na silikagéli s veľkosťou častíc 0,032 až 0,063 mm, ako elučné činidlo sa použije zmes metylchloridu a etanolu so stúpajúcou polaritou k pomeru 50 : 1, 25 : 1 a nakoniec 20 : 1. Frakcie obsahujúce výsledný produkt sa spoja a odparia.

Výťažok: 1,9 g, 64 % teoretického množstva.

Získa sa penovitý produkt s R_f 0,20 pri použití silikagélu a etylacetátu.

b) Terc.butylester kyseliny 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

3,30 g, 11 mmólov 2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazolu sa rozpustí v 15 ml dimetylformamidu a pri teplote 5 až 10 °C sa k roztoku po častiach pridá 1,5 g, 13,2 mmólu terc.butoxidu draselného. Po 15 minútach státia pri teplote 5 °C sa pridá 4,6 g, 13,2 mmólu terc.butylesteru kyseliny 4 -brómmetylbifenyl-2-karboxylovej. Po ďalších 45 minútach státia pri teplote 5 °C sa reakčná zmes zmieša s 200 ml vody. Vytvorená zrazenina sa odfiltruje s odsávaním, premyje sa vodou a rozpustí v 200 ml etylacetátu. Roztok sa premyje vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a odparí. Odparok sa chromatografuje na silikágeli s veľkosťou častíc 0,032 až 0,063 mm, ako elučné činidlo sa použije zmes metylchloridu a etanolu v pomere 50 : 1. Frakcie obsahujúce výsledný produkt sa spoja a odparia.

Výťažok: 4,8 g, 78 % teoretického množstva.

Získa sa penovitý produkt s R_f 0,23 pri použití silikagélu a zmesi metylchloridu a etanolu 49 : 1.

Príklad 5

Kyselina 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová,

2,0 g, 3,56 mmól terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej, 16 ml, 40 mmólov formamidu a 40 ml kvapalného amoniaku sa zahrieva v bombe 14 hodín na teplotu 200 °C. po ochladení sa reakčná zmes zriedi vodou, vytvorená zrazenina sa odfiltruje s odsávaním.

Filtrát sa upraví na pH 6 pridaním ľadovej kyseliny octovej, vytvorená zrazenina sa oddelí odstredením a premyje sa vodou. Usadenina sa rozpustí v 50 ml N kyseliny chlór vodíkovej. Pridaním koncentrovaného amoniaku sa pH upraví na hodnotu 6, vytvorená zrazenina sa odfiltruje s odsávaním, premyje sa vodou a usuší.

Výťažok: 1,3 g, 72 % teoretického množstva.

Teplota topenia: vyššia ako 235 °C s rozkladom.

Príklad 6

Kyselina 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(1,3-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydro-benzimidazoliumjodid-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/-metyl/bifenyl-2-karboxylová,

0,85 g, 1,7 mmólu kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/-metyl/bifenyl-2-karboxylovej sa rozpustí v 9 ml dimetyl sulfoxidu, pri teplote 5 °C sa pridá 420 mg, 3,7 mmólu terc.butoxidu draselného a zmes sa 10 minút mieša. Potom sa ešte pridá 570 mg, 4,0 mmól metyljodidu a reakčná zmes sa zahrieva 25 minút na teplotu 70 °C. Po ochladení sa zmes vleje do ľadovej drte, vytvorená zrazenina sa odfiltruje s odsávaním a premyje sa vodou. Odparok sa rozpustí v 50 ml etanolu, pridá sa 12 ml 1N hydroxidu sodného a zmes sa mieša 5 dní pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu, k odparku sa pridá ľad a zmes sa okyslí 5 % vodným roztokom kyseliny citrónovej. Vytvorená zrazenina sa odfiltruje s odsávaním, premyje vodou a suší.

Výťažok: 470 mg, 42 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 240 až 242 °C s rozkladom.

Analýza pre C₃₄H₃₇N₄O₂I (660,61)

vypočítané C 61,82, H 5,65, N 8,48 %

zistené C 61,69, H 5,88, N 8,72.

Príklad 7

Hydrát kyseliny 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Výsledná látka sa získa obdobným spôsobom ako produkt z príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-metylformamidu a metylamínu.

Výťažok: 27 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 183 až 186 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{34}N_4O_2 \times H_2O$ (536,68)
vypočítané C 73,85, H 6,76, N 10,44 %
zistené C 74,22, H 6,97, N 10,48 %.

Príklad 8

4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bifenylhemihydrát

a) 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1-trifenylnmetyltetrazol-5-yl)bifenyl

Tento produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 4b s použitím 2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazolu a 4 -brómmetyl-2-(1-trifenylnmetyltetrazol-5-yl)bifenylu. Ide o olejovitú látku.

R_f 0,67 s použitím silikagélu a etylacetátu.

b) 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyľhemihydrát

Výsledný produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1-trifenyľmetyl-tetrazol-5-yl)bifenyľu a zmesi formamidu a amoniaku.

Výťažok: 70 % teoretického množstva.

Teplota topenia: nad 230 °C.

Analýza pre $C_{32}H_{32}N_8 \times 0,5 H_2O$ (537,68)

vypočítané C 71,48, H 6,19, N 20,84 %

zistené C 71,43, H 6,46, N 21,20 %.

Príklad 9

4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyľhemihydrát

Výsledný produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 s použitím 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1-trifenyľmetyl-tetrazol-5-yl)bifenyľu a zmesi N-metylformamidu a metyľamínu.

Výťažok: 63 % teoretického množstva.

Teplota topenia: nad 240 °C s rozkladom.

Analýza pre $C_{33}H_{34}N_8 \times 0,5 H_2O$ (551,71)

vypočítané C 71,84, H 6,40, N 20,31 %

zistené C 71,63, H 6,45, N 20,64 %.

Príklad 10

Kyselina 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová,

1,2 g, 24 mmólov terc.butylesteru kyseliny 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej sa rozpustí v 25 ml metylénchloridu, pridá sa 8,5 ml kyseliny trifluóroctovej a zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu, odparok sa zmieša s ľadovou drťou a zmes sa alkalizuje koncentrovaným amoniakom. Po hodine státia sa pH upraví pridaním kyseliny citrónovej na hodnotu 5. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje s odsávaním, premyje vodou a suší. Získaný surový produkt sa čistí chromatograficky na silikagéli s veľkosťou častíc 0,032 až 0,063 nm, ako elučné činidlo sa použije etylacetát. Frakcie, ktoré obsahujú produkt, sa spoja a odparia.

Výťažok: 33 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 229 až 232 °C s rozkladom.

$C_{32}H_{31}N_3O_3$ (505,62)

Hmotové spektrum: M^+ = 505.

Príklad 11

4 - //2-etyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenylhemihydrát

a) 2-etyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 4a) z 2-etyl-4-metyl-6-aminokarbonyl-1H-benzimidazolu a 2-chlórcyklohexánu.

Výťažok: 60 % teoretického množstva.

Ide o olej, $R_f = 0,17$ s použitím silikagélu a etylacetátu.

b) 4 - //2-etyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1-trifenylylmetylterazol-5-yl)bifenyl

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 4b) s použitím 2-etyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazolu a 4 -brómmetyl-2-(1-trifenylylmetyltetrazol-5-yl)bifenyly.

Výťažok: 63 % teoretického množstva.

Ide o olej, $R_f = 0,69$ s použitím silikagélu a etylacetátu.

c) 4 - //2-etyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenylyhydrát

Produkt sa získa podobným spôsobom ako v príklade 5 s použitím 4 -//2-etyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(2-trifenylylmetyltetrazol-5-yl)bifenyly a zmesi N-metylformamidu a metylamínu.

Výťažok: 51 % teoretického množstva.

Teplota topenia: nad 180°C s rozkladom.

Analýza pre $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_8 \times \text{H}_2\text{O}$ (546,69)

vypočítané C 70,31, H 6,27, N 20,50 %

zistené C 70,07, H 6,55, N 20,60 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 528$.

Príklad 12

Hydrát kyseliny 4 -//2-etyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-bifenyl-2-karboxylovej

a) Terc.butylester kyseliny 4-//2-etyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 4b) za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 -brommetyl-bifenyl-2-karboxylovej a 2-etyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol.

Výťažok : 77 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 160 až 162 °C.

b) Hydrát kyseliny 4 -//2-etyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Produkta získa spôsobom podľa príkladu 5 za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-etyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/-metyl/bifenyl-2-karboxylová a zmesi N-metylformamidu a metylamínu.

Výťažok: 34 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 292 až 300 °C za rozkladu.

Analýza pre $C_{32}H_{32}N_4O_2 \times H_2O$ (522,66)

vypočítané C 73,54, H 6,56, N 10,72 %

nájdené C 73,38, H 6,76, N 10,67 %

Hmotové spektrum: $M^+ = 504$.

Príklad 13

Hydrát kyseliny 4 -//2-etyl-4-metyl-6-(1-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-etyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzotiazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-formylanilidu a anilínu.

Výťažok: 13 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 255 až 257 °C za rozkladu.

Analýza pre $C_{37}H_{34}N_4O_2 \times H_2O$ (584,73)
vypočítané C 76,00, H 6,20, N 9,58 %
nájdené C 76,36, H 6,18, N 9,59 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 566$.

Príklad 14

Hemihydrát kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-Metyl-6-(1-fenyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-formylanilidu a anilínu

Výťažok: 23 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 258 až 260 °C za rozkladu.

Analýza pre $C_{38}H_{36}N_4O_2 \times H_2O$ (589,75)
vypočítané C 77,39, H 6,32, N 9,50
nájdené C 77,03, H 6,30, N 9,39 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 580$.

Príklad 15

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/-metyl/bifenyl-2-karboxylová.

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-benzylformamidu a benzylamínu.

Výťažok: 54 % teoretického množstva.

Teplota topenia : 256 až 258 °C za rozkladu.

Analýza pre $C_{39}H_{38}N_4O_2 \times H_2O$ (594,77)
vypočítané C 78,76, H 6,44, N 9,42 %
nájdené C 78,50, H 6,49, N 9,35 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 594$.

Príklad 16

Seskvihydrát kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-etyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-

tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-etylformamidu a etylamínu.

Výťažok: 17 % teoretického množstva.

Teplota topenia : nad 228 °C za rozkladu.

Analýza pre $C_{34}H_{36}N_4O_2 \times 1,5 H_2O$ (559,71)

vypočítané C 72,96, H 7,02, N 10,01 %

nájdené C 73,04, H 6,90, N 9,77 %

Hmotové spektrum: $M^+ = 532$.

Príklad 17

Kyselina 4 -//2-etyl-4-metyl-6-(1-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/-metyl/bifenyl-2-karboxylová.

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-etyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-izopropylformamidu a izopropylamínu.

Výťažok: 2 % teoretického množstva.

Teplota topenia : 197 °C.

$C_{34}H_{36}N_4O_2$ (532,69)

Hmotové spektrum: $M^+ = 532$.

Príklad 18

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-izobutyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/-metyl/bifenyl-2-karboxylová.

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi izobutylamínu a vody.

Výťažok: 5 % teoretického množstva.

$C_{36}H_{40}N_4O_2$ (560,75)

Hmotové spektrum: $(M+H)^+ = 561$.

Príklad 19

Hemihydrát kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1,3-dibenzyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazoliumacetát-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 6 za použitia kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi benzylbromidu, hydroxidu sodného a ľadovej kyseliny octovej.

Výťažok: 76 % teoretického množstva.

Teplota topenia : produkt sintruje pri teplote nad 80 °C.

Analýza pre $C_{46}H_{44}N_4O_2 \times VH_3COOH \times 1/2 H_2O$ (753,95)

vypočítané C 76,47, H 6,55, N 7,43 %

nájdené C 76,46, H 6,65, N 7,76 %

Hmotové spektrum: $M^+ = 684$.

Príklad 20

Hemihydrát kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-karboxymetyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/-metyl/bifenyl-2-karboxylová.

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 6 za použitia kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi etylesteru kyseliny brómoctovej a hydroxidu sodného.

Výťažok: 34 % teoretického množstva.

Teplota topenia : 239 až 242 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{34}N_4O_4$ (571,69)

vypočítané C 71,43, H 6,17, N 9,80 %

nájdené C 71,39, H 6,19, N 9,81 %

Hmotové spektrum: M^+ = 562.

Príklad 21

Hemihydrát kyseliny 4 -//2-cyklopropyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa analogickým spôsobom ako v príklade 5 za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-cyklopropyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-metylformamidu a metylamínu.

Výťažok: 50 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 285 až 289 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{32}N_4O_2 \times 1/2 H_2O$ (525,66)

vypočítané C 75,40, H 6,33, N 10,66 %

nájdené C 75,24, H 6,44, N 10,42 %

Hmotové spektrum: M^+ = 516.

Analogickým spôsobom ako v predchádzajúcich príkladoch možno získať aj nasledujúce zlúčeniny:

- 1) 4 //2-cyklopropyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/-metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl,
- 2) kyselina 4 -//2-etoxy-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/-metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- 3) 4 -//2-etoxy-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl,
- 4) 4 //2-etyl-4-metyl-6-(1-izopropyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl,
- 5) kyselina 4 -n-propyl-4-metyl-6-(1-izopropyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- 6) 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-izopropyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl,
- 7) kyselina 4 -etyl-4-metyl-6-(1-izobutyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/-metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- 8) 4 //2-etyl-4-metyl-6-(1-izobutyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl,
- 9) 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-izobutyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl,
- 10) 4 -n-propyl-4-metyl-6-(1-karboxymetyl-5,6,7,8-tetrahydro-

benzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/-metyl-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl,

- 11) kyselina 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-4,5-trimetylénimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- 12) 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-4,5-trimetylénimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl.

Príklad 22

4 //2-etyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 10 za použitia 4 //2-etyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1-trifenylylmetyltetrazol-5-yl)bifenylu a kyseliny chlórovodíkovej v metanole.

Výťažok: 15 % teoretického množstva.

Tepota topenia: 140 až 142 °C za rozkladu.

$C_{31}H_{29}N_7O$ (515,63)

Hmotové spektrum: $(M+H)^+ = 516$.

Príklad 23

4 //2-etyl-4-metyl-6-(1-etyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenylhydrát

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 za použitia 4 //2-etyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzoxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(2-trifenylylmetyltetrazol-5-yl)bifenylu a zmesi N-etylformamidu a etylamínu.

Výťažok: 25 % teoretického množstva.

Tepota topenia: nad 180 °C za rozkladu.

Analýza pre	$C_{33}H_{34}N_8$	x H_2O	(560,72)
vypočítané	C 70,68,	H 6,47,	N 19,99 %
nájdené	C 70,46,	H 6,44,	N 19,56 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 542$.

Príklad 24

Di-trifluóracetát kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(4,4-dimetyloxazolin-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 10 za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(4,4-dimetyloxazolin-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a kyseliny trifluóroctovej.

Výťažok: 60 % teoretického množstva.

Tepota topenia: 158 až 159 °C.

Analýza pre	$C_{30}H_{31}N_3O_3$	x 2 CF_3COOH	(709,64)
vypočítané	C 57,55,	H 4,69,	N 5,92 %
nájdené	C 57,76,	H 4,72,	N 6,02 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 481$.

Príklad 25

Hydrát kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(1,5-dimetyl-4-fenylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

- a) Terc.butylester kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-/N-(1-benzoyletyl)metylamínokarbonyl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Kroztoku 1,0 g, 2,0 mmol terc.butylesteru kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-chlórkarbonyl-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej v 20 ml metylénchloridu sa pridá 20 ml toluénu a 0,504 g, 2,2 mmol 2-metylamínopropiofenonu. Reakčná zmes sa zahreje na teplotu 85 ° C a pri tejto teplote sa v priebehu 4 hodín po kvapkách pridá 10 ml pyridínu. Potom sa reakčná zmes odparí, odparok sa zmieša so zmesou vody a ľadovej drte a výsledná zmes sa dvakrát extrahuje metylénchloridom. Organické fázy sa spoja, vysušia sa síranom horečnatým a odparia. Surový produkt sa čistí chromatografiou na silikagéle s veľkosťou častíc 0,032 až 0,063 mm, ako elučné činidlo sa použije najprv metylénchlorid a potom zmes metylénchloridu, etanolu a amoniaku v pomere najprv 50 : 1 : 0,25 a potom 25 : 1 : 0,01. Príslušné frakcie sa spoja a odparia.

Výťažok: 1,0 g, 79 % teoretického množstva.

Produkt má formu peny, $R_f = 0,50$ za použitia zmesi metylénchloridu a etanolu 9 : 1 a silikagélu.

- b) Terc.butylester kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(1,5-dimetyl-4-fenylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Roztk 1,0 g, 1,5 mmol terc.butylesteru kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-/N-(1-benzoyletyl)metylamínokarbonyl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a 15 g octanu amonného v 80 ml ľadovej kyseliny octovej sa zahrieva 2,5 hodiny na teplotu varu podspätným chladičom. Potom sa reakčná zmes odparí na polovicu svojho objemu a zahustený zvyšok sa zmieša so zmesou vody a ľadovej drte a výsledná

zmes sa dvakrát extrahuje etyacetátom. Organické fázy sa spoja, premyjú sa vodou, vysušia síranom horečnatým a odparia. Získaný surový produkt sa chromatografuje na silikagéli s veľkosťou častíc 0,032 až 0,063 mm, ako elučné činidlo sa použije metylénchlorid so stúpajúcim množstvom etanolu, najprv 3 %, potom 10 a nakoniec 20 %. Príslušné frakcie sa spoja a odparia.

Výťažok : 0,68 g, 74 % teoretického množstva.

Produkt má formu peny, $R_f = 0,40$ za použitia silikagélu a zmesi metylénchloridu a etanolu 19 : 1.

c) Hydrát kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(1,5-dimetyl-4-fenylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa analogickým spôsobom ako v príklade 10 za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(1,5-dimetyl-4-fenylimidazol-2-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a kyseliny trifluóroctovej.

Výťažok : 90 % teoretického množstva.

Teplota topenia : nad 152 °C za rozkladu.

Analýza pre	$C_{36}H_{33}N_4O_2 \times H_2O$	(572,72)
vypočítané	C 75,50, H 6,34, N 9,78 %	
nájdené	C 75,95, H 6,48, N 9,92 %	

Hmotové spektrum: $M^+ = 554$.

Príklad 26

Seskvihydrát kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-4,5-difenylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-bifenyl-2-karboxylovej

- a) Terc.butylester kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-4,5-difenyylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 25b) za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-/N-(1-benzoylbenzyl)metylamínokarbonyl/1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a octanu amonného v ľadovej kyseline octovej.

Výťažok: 27 % teoretického množstva.

Ide o olej, $R_f = 0,40$ za použitia silikagélu a zmesi metylénchloridu a etanolu v pomere 19 : 1.

- b) Seskvihydrát kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-4,5-difenyylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 10 za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-4,5-difenyylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a kyseliny trifluóroctovej.

Výťažok : 60 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 325 až 328 °C za rozkladu.

Analýza pre $C_{41}H_{36}N_4O_2 \times 1,5 H_2O$ (643,79)
vypočítané C 76,49, H 6,11, N 8,70 %
nájdene C 76,53, H 6,15, N 8,75 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 616$.

Príklad 27

Dihydrátacetát kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(5-metyl-4-izopropylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

- a) terc.butylester kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-6-(5-metyl-4-izopropylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifeyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 25b za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-/N-1-acetyl-2-metyl-n-propyl)metylaminokarbonyl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a octanu amonného v ľadovej kyseline octovej.

Výťažok : 45 % teoretického množstva.

Ide o olej s R_f 0,10 za použitia silikagélu a zmesi etylacetátu a petroléteru 2 : 1.

- b) Dihydrátacetát kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(5-metyl-4-izopropylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 10 za použitia terc.butylesteru kyseliny 4 //2-n-propyl-4-metyl-6-(5-metyl-4-izopropylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a kyseliny trifluóroctovej.

Výťažok : 75 % teoretického množstva.

Tepota topenia: nad 155 °C za rozkladu.

Analýza pre $C_{32}H_{34}N_4O_2 \times CH_3COOH \times 2H_2O$ (602,74)

vypočítané C 67,75, H 7,02, N 9,30 %

nájdené C 67,69, H 7,02, N 9,53 %.

Hmotové spektrum: M^+ = 506.

Príklad 28

di-trifluóracetát kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-metylimidazolín-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl-bifenyl-2-karboxylovej

a) Terc.butylester kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-metylimidazolín-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl-bifenyl-2-karboxylovej

Zmes 0,43 g, 0,8 mmólu terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,4-dimetyloxazolín-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl-bifenyl-2-karboxylovej a 0,67 ml, 5,8 mmólu 1,2-diaminopropánu sa zahrieva 48 hodín na teplotu 120 °C. Žltá pevná látka, ktorá sa získa schladením zmesi na teplotu miestnosti, sa hodinu mieša s vodou, potom sa odfiltruje s odsávaním a suší. Tento surový produkt sa potom chromatografuje na silikagéli s veľkosťou častíc 0,032 až 0,063 mm, ako elučné činidlo sa použije zmes metylchloridu, etanolu a amoniaku naajskôr v pomere 50 : 1 : 0,05, potom 20 : 1 : 0,02 a nakoniec v pomere 7 : 1 : 0,07. Jednotlivé frakcie sa spoja a odparia.

Výťažok: 0,26g, 62 % teoretického množstva.

Ide o penu s R_f 0,20 s použitím silikagélu a zmesi metylénchloridu a etanolu 9 : 1 s amoniakom.

b) di-trifluóracetát kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-metylimidazolín-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl-bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 10 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-metylimidazolín-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl-bifenyl-2-karboxylovej a kyseliny trifluóroctovej.

Výťažok: 72 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 115 až 180 °C s rozkladom, sintruje od 100 °C.

Analýza pre $C_{29}H_{30}N_4O_2 \times 2 CF_3COOH$ (694,63)

vypočítané C 57,06, H 4,64, N 8,07 %

zistené C 57,02, H 5,02, N 8,13 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 466$.

Príklad 29

Kyselina 4 - //2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izopropyl-5-metyl-oxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová

3,9 g, 6,7 mmólu terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/N-(1-acetyl-2-metyl-n-propyl)amino-karbonyl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej sa rozpustí v 50 ml oxychloridu fosforečného a zmes sa mieša pri teplote 105 °C 2,5 hodiny. Potom sa oxychlorid fosforečný odparí, odparok sa zmieša s vodou pri teplote 80 °C a po ochladení sa pridá koncentrovaný amoniak. Pridaním ľadovej kyseliny octovej sa pH upraví na hodnotu 5, vzniknutá zrazenina sa odfiltruje odsávaním, premyje sa vodou, rozpustí v zmesi metylénchloridu a metanolu v pomere 9 : 1 a roztok sa vysuší síranom horečnatým. Surový produkt sa chromatografuje na silikágeli s veľkosťou častíc 0,032 až 0,063 mm, ako elučné činidlo sa použije zmes petroléteri, etylacetátu a ľadovej kyseliny octovej v pomere 1 : 1 : 0,002 a potom zmes metylchloridu, etanolu a ľadovej kyseliny octovej v pomere 20 : 1 : 0,002. Príslušné frakcie sa spoja a odparia, odparok sa rozotrie s éterom a roztok sa prefiltruje s odsávaním.

Výťažok: 2,4 g, 71 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 222 až 223 °C.

Analýza pre $C_{32}H_{33}N_3O_3$ (507,64)

vypočítané C 75,71, H 6,55, N 8,28 %

zistené C 75,61, H 6,59, N 8,36 %.

Hmotové spektrum: M^+ = 507.

Príklad 30

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izopropyl-1,5-dimetyl-
imidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxy-
lová x 1,25 vody

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím
terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izo-
propyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bife-
nyl-2-karboxylovej a zmesi N-metylformamidu a metylamínu.

Výťažok: 38 % teoretického množstva.

Teplota topenia: nad 150 °C s rozkôdom.

Analýza pre $C_{33}H_{36}N_4O_2 \times 1,25 H_2O$ (543,20)

vypočítané C 72,97, H 7,14, N 10,32 %

zistené C 72,95, H 7,02, N 9,94 %.

Hmotové spektrum: M^+ = 520.

Príklad 31

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-etyl-4-izopropyl-5-
-metylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxy-
lová

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím
terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izo-
propyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bife-
nyl-2-karboxylovej a zmesi N-metylformamidu a etylamínu.

Príklad 32

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-izopropyl-4-izopropyl-5-metylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izopropyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-izopropylformamidu a izopropylamínu.

Príklad 33

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-cyklohexyl-4-izopropyl-5-metylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izopropyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-cyklohexylformamidu a cyklohexylamínu.

Výťažok: 10 % teoretického množstva.

Vzorec $C_{38}H_{44}N_4O_2$ (588,80)

$R_f = 0,24$ s použitím silikagélu a zmesi metylénchloridu, etanolu a kyseliny octovaj v pomere 9 : 1 : 0,01

Hmotové spektrum: $(M + H)^+ = 589$.

Príklad 34

Hemihydrát kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1/(2-dimetylaminoetyl)-4-izopropyl-5-metylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izopropyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-(2-dimetylaminoetyl)formamidu a 2-dimetylaminoetylaminu.

Výťažok: 48 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 192 až 195 °C.

Analýza pre $C_{36}H_{43}N_5O_2 \times 0,5 H_2O$ (586,79)

vypočítané C 73,69, H 7,56, N 11,93 %

zistené C 73,53, H 7,55, N 11,94 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 577$.

Príklad 35

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1,5-dimetyl-4-izobutylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-bifenyl-2-karboxylová x 0,75 vody

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izobutyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-metylformamidu a metylaminu.

Výťažok: 64 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 155 až 197 °C.

Analýza pre $C_{34}H_{38}N_4O_2 \times 0,75 H_2O$ (548,22)

vypočítané C 74,49, H 7,28, N 10,22 %

zistené C 74,45, H 7,29, N 10,35 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 534$.

Príklad 36

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-etyl-4-izobutyl-
-5-metylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-
bifenyl-2-karboxylová x 0,25 vody

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím
terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izo-
butyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bife-
nyl-2-karboxylovej a zmesi N-etylformamidu a etylamínu.

Výťažok: 62 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 239 až 241 °C.

Analýza pre $C_{33}H_{35}N_3O_3 \times 0,25 H_2O$ (526,17)

vypočítané C 75,33, H 6,80, N 7,29 %

zistené C 75,35, H 6,75, N 7,96 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 527$.

Príklad 37

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-terc.butyl-4-izobutyl-
-5-metylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-
-2-karboxylová

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím
terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izo-
butyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bife-
nyl-2-karboxylovej a zmesi N-terc.butylformamidu a terc.butyl-
amínu.

Príklad 38

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-benzyl-4-izobutyl-5-metylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izobutyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-benzylformamidu a benzylamínu.

Príklad 39

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1-(2-morfolinoetyl)-4-izobutyl-5-metylimidazol-2-yl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izobutyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-(2-morfolinoetyl)formamidu a 2-morfolinoetylamínu.

Výťažok: 30 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 201 až 203 °C s rozkladom.

Analýza pre $C_{39}H_{47}N_5O_3$ (633,85)
vypočítané C 73,90, H 7,47, N 11,05 %
zistené C 73,65, H 7,45, N 11,07 %.

Hmotové spektrum: M^+ = 633.

Príklad 40

Hydrát kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1-(2-metoxyetyl)-
-4-izobutyl-5-metylimidazol-2-yl/-1H-benzimidazol-1-yl/me-
tyl/bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím
terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izo-
butyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bife-
a 2-metoxyetylaminu.

Výťažok: 29 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 135 až 137 °C s rozkladom, sintruje od 110
°C

Analýza pre $C_{36}H_{42}N_4O_3 \times H_2O$ (596,78)
vypočítané C 72,46, H 7,43, N 7,43 %
zistené C 72,50, H 7,45, N 9,77 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 578$.

Príklad 41

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1-(2-hydroxyetyl)-4-
izobutyl-5-metylimidazol-2-yl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-
bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím
terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izo-
butyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bife-
nyl-2-karboxylovej a zmesi N-(2-hydroxyetyl)formamidu
a 2-hydroxyetylaminu.

Príklad 42

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1-(3-dimetylaminó-propyl)-4-izobutyl-5-metylimidazol-2-yl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izobutyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-(3-dimetylaminopropyl)formamidu a 3-dimetylaminopropylamínu.

Príklad 43

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-karboxymetyl-4-izobutyl-5-metylimidazol-2-yl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izobutyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-formylglycínetyesteru a glycínetyesteru.

Príklad 44

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-aminokarbonylmetyl-4-izobutyl-5-metylimidazol-2-yl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izobutyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-formylglycínamidu a glycínamidu.

Príklad 45

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1-(2-karboxyetyl)-4-
-izobutyl-5-metylimidazol-2-yl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-
-bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izo-
butyl-5-metyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bife-
nyl-2-karboxylovej a zmesi etylesteru kyseliny
3-formylaminopropionovej a etylesteru kyseliny 3-aminopropio-
novej.

Analogickým spôsobom je možné tiež pripraviť nasledujúce
výsledné látky:

4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1,5-dimetyl-4-izobutylimidazol-
-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl,

4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-n-propyl-4-izobutyl-5-metyl-
imidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-(1H-tetrazol-
-5-yl)bifenyl,

4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1-(2-dimetylaminoetyl)-4-izo-
butyl-5-metylimidazol-2-yl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-
-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl.

Príklad 46

Metylester kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-metyl-
imidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/bifenyl-2-karboxylovej.

Roztok 0,35, 0,7 mmól metylesteru kyseliny 4 -//2-n-pro-
pyl-4-metyl-6-(4-metylimidazolín-2-yl)-1H-benzimidazol-
-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej v 10 ml toluénu sa zahrie-

va v atmosfére dusíka s 0,16 g paládia (10 % paládium na aktívnom uhlí) 66 hodín pod spätným chladičom. Potom sa toluén odparí, odparok sa rozpustí v metylchloride, roztok sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Surový produkt sa chromatografuje na siligágeli s veľkosťou častíc 0,032 až 0,063 mm, ako elučné činidlo sa použije najskôr metylchlorid a potom zmes metylénchloridu, etanolu a amoniaku postupne v objemových pomeroch 50 : 1 : 0,05, 20 : 1 : 0,02, 10 : 1 : 0,01 a 5 : 1 : 0,005. Príslušné frakcie sa spoja a odparia.

Výťažok: 0,30 g, 9 % teoretického množstva.

Hmotové spektrum: $M^+ = 478$.

Príklad 47

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1,4,5-trimetylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová
x 0,25 H₂O

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-metylformamidu a metylamínu.

Výťažok: 61 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 217 až 219 °C s rozkladom.

Analýza pre C₃₁H₃₂N₄O₂ x 0,25 H₂O (497,13)

vypočítané C 74,90, H 6,59, N 11,27 %

zistené C 74,84, H 6,58, N 11,26 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 429$.

Príklad 48

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-etyl-4,5-dimetyl-
imidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím
terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-
dimetyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-kar-
boxylovej a zmesi N-etylformamidu a etylamínu.

Príklad 49

4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-4,5-dietylimidazol-
-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)-
bifenyl

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s 4 -//2-
n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dietyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-
-1-yl/metyl/-2-(2-trifenylnmetyltetrazol-5-yl)bifenyly a zme-
si N-metylformamidu a metylamínu.

Príklad 50

4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-etyl-4,5-dimetylimidazol-
-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)-
bifenyl

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s 4 -//2-
n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dietyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-
-1-yl/metyl/-2-(2-trifenylnmetyltetrazol-5-yl)bifenyly a zme-
si N-etylformamidu a etylamínu.

Príklad 51

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-izopropyl-4,5-dimetyl-
imidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxy-
lová

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-izopropylformamidu a izopropylamínu.

Príklad 52

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1-(2-dimetylaminoetyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-(2-dimetylaminoetyl)formamidu a 2-dimetylaminoetylaminu.

Príklad 53

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1-(2-morfolinoetyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-(2-morfolinoetyl)formamidu a 2-morfolinoetylaminu.

Príklad 54

4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-(2morfolinoetyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dietyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(2-trifenylnmetyltetrazol-5-yl)bifenylu a zmesi N-(2-morfolinoetyl)formamidu a morfolinoetylamínu.

Príklad 55

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1-(2-metoxetyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-(2-metoxetyl)formamidu a 2-metoxetylaminu.

Príklad 56

4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1-(2-metoxetyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(2-trifenylnmetyltetrazol-5-yl)bifenylu a zmesi N-(2-metoxetyl)formamidu a 2-metoxetylaminu.

Príklad 57

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1-(2-karboxyetyl)-4,5-dimetylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-bifenyl-karboxylová

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi etylesteru kyseliny N-formyl-3-aminopropionovej a etylesteru 3-aminopropionovej kyseliny.

Príklad 58

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-4,5-dietylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová
x 0,25 H₂O

Produkt sa získava spôsobom podľa príkladu 5 s použitím terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dietyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a zmesi N-metylformamidu a metylamínu.

Výťažok: 65 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 247 až 249 °C s rozkladom.

Analýza pre C₃₃H₃₆N₄O₂ x 0,25 H₂O (526,18)

vypočítané C 75,47, H 7,01, N 10,67 %

zistené C 75,43, H 7,11, N 10,68 %.

Hmotové spektrum: M⁺ = 520.

Príklad 59

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metylimidazolín-2-yl/-
-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získa zahrievaním terc.butylesteru kyseliny
4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/2-(2-metylamino)etylaminokarbonyl/-
-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej v oxychloride
fosforečnom s následnou izoláciou produktu spôsobom
podľa príkladu 10.

Výťažok: 30 % teoretického množstva.

Vzorec $C_{29}H_{30}N_4O_2$ (466,59)

$R_f = 0,50$ s použitím metylénchloridu, metanolu a kyseliny
octovej 2 : 1 : 0,02

Hmotové spektrum: $(M + H)^+ = 467$.

Príklad 60

Dihydrát trichlorid kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-
-/1-(2-dimetylaminoetyl)-4,5-dietylimidazol-2-yl/-1H-
benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 s použitím
terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-
dietyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-kar-
boxylovej a zmesi N-(2-dimetylaminoetyl)formamidu a 2-dimetyl
aminoetylaminu.

Výťažok: 14 % teoretického množstva.

Teplota topenia: vyššia ako 210 °C s rozkladom.

Analýza pre $C_{36}H_{43}N_5O_2 \times 3 HCl \times 2 H_2O$ (723,21)
vypočítané C 59,79, H 6,97, N 9,69, Cl 14,71 %
zistené C 59,28, H 6,92, N 9,75 Cl 14,26 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 577$.

Príklad 61

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1-(2-morfolinoetyl)-
-4,5-dietylimidazol-2-yl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bi-
fenyl-2-karboxylová

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 s použitím
terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-
dietyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-kar-
boxylovej a zmesi N-(2-morfolinoetyl)formamidu a 2-morfoli-
noetylaminu.

Výťažok: 41 % teoretického množstva.

Teplota topenia: vyššia ako $196^{\circ}C$ s rozkladom.

Vzorec $C_{38}H_{45}N_5O_3$

Príklad 62

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/1-(2-metoxetyl)-
-4,5-dietylimidazol-2-yl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bi-
fenyl-2-karboxylová

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 5 s použitím
terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-
dietyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-kar-
boxylovej a zmesi N-(2-metoxetyl)formamidu a 2-metoxetyl-
aminu.

Príklad 63

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dietyloxazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 29 za použitia tercbutylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/N-(1-propionyl-n-propyl)aminokarbonyl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylovej a oxychloridu fosforečného.

Výťažok: 97 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 250 až 255 °C.

Analýza pre $C_{32}H_{33}N_3O_3$ (507,64)

vypočítané C 75,71, H 6,55, N 8,28 %

nájdene C 75,77, H 6,59, N 8,46 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 507$.

Príklad 64

4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dietyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 25b) za použitia 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/N-(1-propionyl-n-propyl)aminokarbonyl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(2-trifenylmetyltetrazol-5-yl)bifenylu a zmesi octanu amonného a ľadovej kyseliny octovej.

Výťažok: 27 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 221 až 223 °C.

Analýza pre $C_{32}H_{34}N_8 \times H_2O$ (530,69)

vypočítané C 70,05, H 6,61, N 20,43 %

nájdene C 70,79, H 6,98, N 18,83 %.

Hmotové spektrum: $M^+ = 530$.

Príklad 65

Kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-
-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl-2-karboxylová

Produkt sa získa spôsobom podľa príkladu 29 za použitia
terc.butylesteru kyseliny 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-/N-(1-
acetyletyl)aminokarbonyl/-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/bifenyl
-2-karboxylovej a oxychloridu fosforečného.

Výťažok: 88 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 259 až 260 °C za rozkladu.

Analýza pre	$C_{29}H_{30}O_3$	x	0,25 H_2O	(484,09)
vypočítané	C 74,44,	H 6,14,	N 8,68 %	
nájdene	C 74,33,	H 6,14,	N 8,69 %	

Hmotové spektrum: $M^+ = 479$.

Príklad 66

4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimi-
dazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2 -(2,5-dihydro-5-
-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl

a) 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydro-
benzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(hyd-
roxykarbamidoyl)bifenyl

K roztoku 8,4 g, 0,12 mólu hydroxylaminhydrochloridu v
30 ml dimetylsulfoxidu sa pri teplote miestnosti pridá 30 ml
30 % roztoku etoxidu sodíka v metanole po kvapkách. Po
ďalších 10 minútach sa pridá ešte 4,5 g 10 mmol 4 -//2-n-
-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-
-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2 -kyanobifenylu, vzniknutá

suspensia sa potom zahrieva 12 hodín na teplotu 90 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes vleje do 200 ml zmesi vody a ľadovej drte, vzniknutá zrazenina sa odfiltruje za odsávania, premyje vodou, rozpustí v metylénchloride a chromatografuje na silikagéli s veľkosťou častíc 0,023 až 0,063 mm, ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu, etanolu a koncentrovaného amoniaku postupne v pomere 19 : 1 : 0,06, 19 : 1 : 0,08, 19 : 1 : 0,1 a 19 : 1 : 0,2. Príslušné frakcie sa spoja, odparia, získaný materiál sa rozotrie s éterom a suší.

Výťažok: 1,2 g, 25 % teoretického množstva.

Teplota topenia: 221 až 224 °C za rozkladu.

b) 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)/metyl/-2-(2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)/bifenyl

K roztoku 0,5 g, 1mmol 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2-(hydroxykarbamidoyl)bifenyl a 0,14 ml, 1mmol trietylamínu v 40 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote 5 °C po kvapkách pridá roztok 0,1 ml, 1mmol etylesteru kyseliny chlórromravčej v 1ml metylénchloridu. Po 2 hodinách pri teplote miestnosti sa vzniknutá zrazenina odfiltruje za odsávania. Filtrát sa odparí, vzniknutý odparok sa rozpustí v 5 ml xylénu a roztok sa 90 minút zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom. Po ochladení na teplotu miestnosti sa reakčná zmes zmieša s 20 ml etylacetátu, premyje sa vodou a vysuší síranom horečnatým. Surový produkt sa chromatografuje na silikagéli s veľkosťou častíc 0,032 až 0,063 mm, ako elučné činidlo sa použije metylénchlorid so stúpajúcim množstvom etanolu až do 10 %.

Príslušné frakcie sa spoja, odparia, rozotru s éterom a produkt sa suší.

Výťažok: 80 mg, 14 % teoretického množstva.

Teplota topenia: vyššia než 199 °C za rozkladu.

R_f: 0,33 za použitia silikagélu a zmesi etylacetátu a metanolu v pomere 3 : 1.

Vzorec C₃₄H₃₄N₆O₂ (558,69)

Hmotové spektrum: (M-H)⁻ = 557

Obdobným spôsobom ako v príklade 66 možno získať aj nasledujúcu zlúčeninu:

4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1,4,5-trimetylimidazol-2-yl)-
-1H-benzimidazol-1-yl/metyl/-2 -(2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-
oxadiazol-3-yl)bifenyl.

V nasledujúcich príkladoch, v ktorých sa uvádzajú farmaceutické prostriedky, možno ako účinnú látku použiť akúkoľvek zlúčeninu všeobecného vzorca I, najmä tie látky, v ktorých R₅ znamená skupinu, metabolizovateľnú in vivo na karboxylovú skupinu alebo 1H-tetrazolylovú skupinu.

Príklad I

Ampulka s obsahom 50 mg účinnej látky v 5 ml

účinná látka	50 mg
KH ₂ PO ₄	2 mg
Na ₂ HPO ₄ x 2H ₂ O	50 mg
NaCl	12 mg
voda pre injekčné podanie	5 ml

Spôsob výroby:

V časti vody sa rozpustí pufer a látka pre zaistenie izotonického roztoku. Potom sa pridá účinná látka a po úplnom rozpustení sa objem doplní vodou na 5 ml.

Príklad II

Ampula s obsahom 100 mg účinnej látky v 5 ml

účinná látka	100 mg
metylglukamín	35 mg
glykofurol	1000 mg
sledový polymér polyetylén-gly- kolua polypropylén-glykolu	250 mg
voda pre injekčné podanie	do 5 ml.

Spôsob výroby:

V časti vody sa rozpustí metylglukamín a účinná látka sa potom rozpustí za miešania a zahrievania. Po pridaní rozpúšťadla sa objem doplní vodou na 5 ml.

Príklad III

Tablety s obsahom 50 mg účinnej látky

účinná látka	50,0 mg
hydrogénfosforečnan vápenatý	70,0 mg
mliečny cukor	40,0 mg
kukuričný škrob	35,0 mg
polyvinylpyrrolidon	3,5 mg
stearan horečnatý	1,5 mg
	200,0 mg

Spôsob výroby

Účinná látka, hydrogénfosforečnan vápenatý, mliečny cukor a kukuričný škrob sa rovnomerne zvlhčia vodným roztokom polyvinylpyrrolidonu. Hmota sa pretlačí sitom s priemerom ôk 2mm, suší v sušiacej peci pri teplote 50 °C a znovu pretlačí sitom.

Po pridaní kĺznej látky sa granulát lisuje na tabletovacom stroji na tablety.

Príklad IV

Držé s obsahom 50 mg účinnej látky

účinná látka	50,0 mg
lyzín	25,0 mg
mliečny cukor	60,0 mg
kukuričný škrob	34,0 mg
želatína	10,0 mg
stearan horečnatý	1,0 mg
	180,0 mg

Spôsob výroby:

Účinná látka sa zmiesi s pomocnými látkami a zvlhčí sa vodným roztokom želatíny. Po pretlačení sitom a vysušení sa granulát zmieša so stearanom horečnatým a lisuje sa na jadrá dražé.

Takto vyrobené jadrá sa môžu povliekať známym spôsobom. K dražovacej suspenzii alebo roztoku sa môžu pridávať farbivá.

Príklad V

Dražé obsahujúce 100 mg účinnej látky

účinná látka	100,0 mg
lyzín	50,0 mg
mliečny cukor	86,0 mg
kukuričný škrob	50,0 mg
polyvinylpyrrolidon	2,8 mg
mikrokryštalická celulóza	60,0 mg
stearan horečnatý	1,2 mg
	350,0 mg

Spôsob výroby:

Účinná látka sa zmiesi s pomocnými látkami a zmes sa zvlhčí vodným roztokom polyvinylpyrrolidonu. Vlhký materiál sa pretlačí sitom s priemerom ôk 1,5 mm a suší sa pri teplote 45 °C. Po vysušení sa materiál znova pretlačí sitom, pridá sa stearan horečnatý a zmes sa lisuje na jadrá dražé.

Takto získané jadrá sa povliekajú známym spôsobom. Dražovacia suspenzia alebo roztok môžu obsahovať farbivá.

Príklad VI

Kapsule s obsahom 250 mg účinnej látky

účinná látka	250,0 mg
kukuričný škrob	68,5 mg
stearan horečnatý	1,5 mg
	350,0 mg

Spôsob výroby:

Účinná látka a kukuričný škrob sa zmiesia a zmes sa zvlhčí vodou. Vlhká zmes sa potom pretlačí sitom a vysuší. Suchý granulát sa znova pretlačí sitom a zmieša so stearanom horečnatým. Výsledná zmes sa potom plní do kapsulí z tvrdej želatíny veľkosti I.

Príklad VII

Suspensia pre perorálne podanie, obsahujúca 50 mg účinnej látky v 5 ml

účinná látka	50,0 mg
hydroxyetylcelulóza	50,0 mg
kyselina sorbová	5,0 mg
Sorbit 70 %	600,0 mg
glycerol	200,0 mg
aromatické látky	15,0 mg
voda	do 5,0 ml

Spôsob výroby:

Destilovaná voda sa zahreje na teplotu 70 °C. Potom sa vo vode za miešania rozpustí hydroxyetylcelulóza. K zmesi sa pridá ešte roztok sorbitu a glycerol a zmes sa ochladí na teplotu miestnosti. Pri teplote miestnosti sa potom pridá kyselina sorbová, aromatické látky a účinná látka. Na odstránenie vzduchu sa suspenzia počas miešania uloží vo vákuu. Dávka 50 mg je obsiahnutá v 5,0 ml tejto suspenzie.

Príklad VIII

Čípky, obsahujúce 100 mg účinnej látky

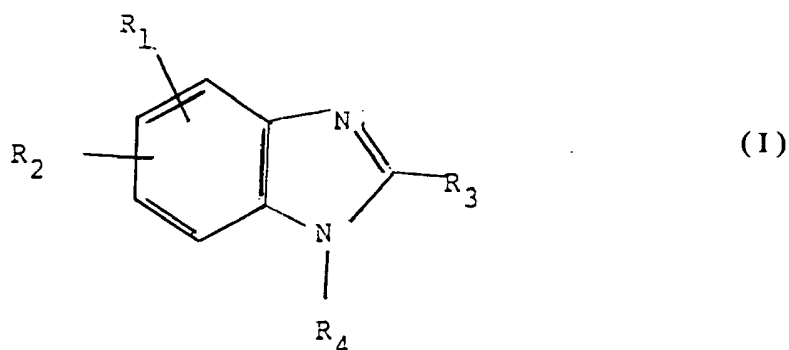
účinná látka	100,0 mg
Adeps solidus	1600,0 mg
	1700,0 mg

Spôsob výroby:

Tuhý tuk sa roztaví a pri teplote 40 °C sa v ňom homogénne disperguje jemne mletá účinná látka. Potom sa tavenina ochladí na teplotu 38 °C a vleje sa do slabo predchladených foriem na čípky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Benzimidazolové deriváty všeobecného vzorca I



kde

- R_1 znamená atóm vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, chlór-metylovú, difluórmetylovú, trifluórmetylovú alebo alkylovú skupinu,
- R_2 znamená imidazol-2-ylovú skupinu, prípadne substituovanú v polohe 1 zvyškom R_a , pričom
- R_a znamená fenylovú alebo fenylalkylovú skupinu, ktorej fenylový kruh je prípadne mono- alebo di- substituovaný alkylovou skupinou, hydroxyskupinou alebo akoxyskupinou, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne ďalej cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v ktorej je alkylová časť prípadne substituovaná skupinou, ktorá je metabolizovateľná in vivo na karboxylovú skupinu, trifluórmetylovú, karboxylovú, alkoxykarbonylovú, aminokarbonylovú, alkylaminokarbonylovú alebo dialkylaminokarbonylovú alebo od polohy 2 hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, pyrrolidinovú skupinu, piperidínovú alebo morfolínovú skupinu,

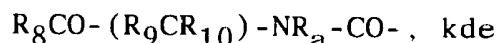
5,5-spirocyklopentadihydroimidazol-4-on-2-ylovú skupinu, imidazolium-2-ylovú skupinu, substituovanú v polohe 1 a 3 zvyškami R_b , ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R_b znamená fenylalkylovú skupinu, v ktorej je fenylový zvyšok prípadne mono- alebo disubstituovaný alkylovou skupinou, hydroxyskupinou alebo alkoxyskupinou, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne, alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v alkylovej časti prípadne substituovanú skupinou, metabolizovateľnou in vivo na karboxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, karboxylovú skupinu, alkykarbonylovú skupinu aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu,

oxazol-2-ylovú alebo tiazol-2-ylovú skupinu,

pričom hore uvedené imidazol-2-ylové, imidazolium-2-ylové, oxazol-2-ylové alebo tiazol-2-ylové časti môžu byť v polohách 4, 5 substituované alkylovou skupinou s 1 až 5 atómami uhlíka alebo fenylovou skupinou, pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne, alebo môže byť na polohách 4, 5 pripojený n-propylénový alebo n-butylénový mostík,

oxazolín-2-ylovú alebo imidazolín-2-ylovú skupinu, substituovanú v polohe 4 substituentami R_9 a R_{10} alebo v polohe 5 substituentom R_{10} , pričom iminoskupina môže byť prípadne substituovaná ešte skupinami vo význame symbolu R_a alebo skupinou všeobecného vzorca

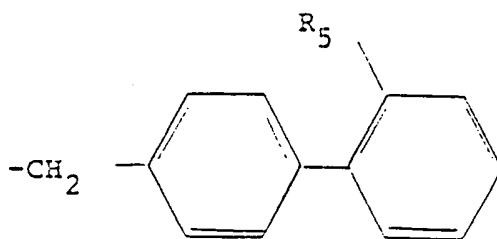


R_a má vyššie uvedený význam a

R_8 až R_{10} , rovnaké alebo rôzne znamenajú atóm vodíka, alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka alebo fenyl,

R₃ znamená alkylovavú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, alkoxy-skupinu alebo alkyltioskupinu vždy s 1 až 4 atómami uhlíka a

R₄ znamená atóm vodíka alebo skupinu všeobecného vzorca

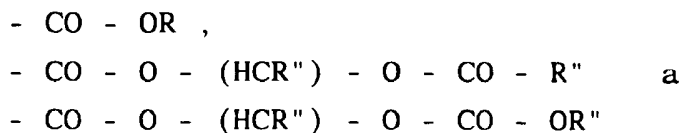


kde

R₅ znamená skupinu, metabolizovateľnú in vivo na karboxylovú skupinu, karboxylovú skupinu, kyanoskupinu, 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1H-tetrazolyl, 1-trifenylmetyltetrazolyl alebo 2-trifenylmetyltetrazolyl,

pričom všetky vyššie uvedené skupiny a alkoxy skupiny môžu obsahovať 1 až 3 atómi uhlíka, pokiaľ nie je pri nich priamo uvedený počet uhlíkových atómov a

pod pojmom "skupina, metabolizovateľná in vivo na karboxylovú skupinu" sa rozumejú napríklad esterové skupiny vzorca



kde

R znamená alkylový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylový zvyšok s 5 až 7 atómami uhlíka, benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl, 3-fenylpropyl, metoxymetyl alebo cinnamyl,

R" znamená atóm vodíka alebo metyl a

R" znamená alkylový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkyl s 5 až 7 atómami uhlíka, fenyl, benzyl, 1-fenyletyl, 2-fenyletyl alebo 3-fenylpropyl,

ako aj 3 izoméry týchto látok, zmesi ich izomérov 1- a 3- a tiež ich soli.

2. Benzimidazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých

R₁ znamená atóm vodíka, fluóru, chlóru alebo brómu, chlóruru, trifluórmetylovú alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

R₂ znamená imidazol-2-ylovú skupinu, prípadne substituovanú v polohe 1 substituentom R_a, kde

R_a znamená fenyl alebo fenylalkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkyl s 5 až 7 atómami uhlíka alebo alkyl s 1 až 5 atómami uhlíka, pričom alkylová časť môže byť substituovaná skupinou, ktorá je metabolizovateľná in vivo na karboxylovú skupinu, trifluórmetylovú, karboxylovú, metoxykarbonylovú, etoxykarbonylovú, aminokarbonylovú, metylaminokarbonylovú skupinu alebo dimethylaminokarbonylovú skupinu alebo od polohy 2 hydroxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, pyrrolidínovú skupinu, piperidínovú alebo morfolínovú skupinu,

5,5-spirocyclopentadihydroimidazol-4-on-2-ylovú skupinu,

imidazolium-2-ylovú skupinu, substituovanú prípadne v polohe 1 a 3 zvyškami R_b, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, kde

R_b znamená alkyl alebo fenylalkyl, vždy s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej skupine,

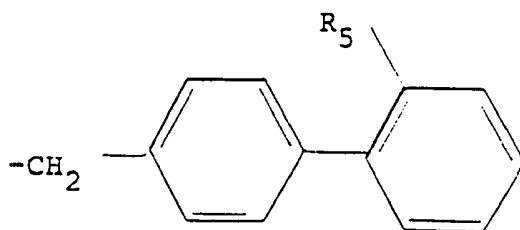
oxazol-2-yl- alebo tiazol-2-yl-

pričom v uvedených imidazol-2-ylových, imidazolium-2-ylových, oxazol-2-ylových alebo tiazol-2-ylových skupinách sú prípadne polohy 4, 5 substituované alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylovou skupinou, pričom tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne alebo môžu byť polohy 4, 5 spojené n-butylenovým mostíkom,

oxazolín-2-yl alebo imidazolín-2-ylovú skupinu, substituovanú R_9 a R_{10} pričom iminoskupina môže byť ešte substituovaná symbolom R_a a R_9 , R_{10} a R_a znamenajú atóm vodíka alebo alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka,

R_3 znamená alkyl s 2 až 5 atómami uhlíka, cykloalkyl s 3 až 5 atómami uhlíka, alkoxy skupinu alebo alkyltioskupinu vždy s 2 až 4 atómami uhlíka a

R_4 znamená skupinu všeobecného vzorca

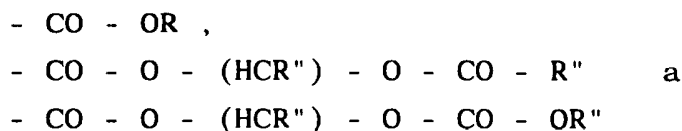


kde

R_5 znamená skupinu, metabolizovateľnú in vivo na karboxylovú skupinu, ďalej karboxylovú skupinu, kyanosku-

pinu, 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 1H-tetrazolyl, 1-trifenylnmetyltetrazolyl alebo 2-trifenylnmetyltetrazolyl,

pričom pod pojmom "skupina, metabolizovateľná in vivo na karboxylovú skupinu" sa rozumie napríklad esterová skupina vzorca



kde

R znamená alkylový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo cykloalkyl s 5 až 7 atómami uhlíka,

R'' znamená atóm vodíka alebo metyl a

R''' znamená alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo cykloalkyl s 5 až 7 atómami uhlíka,

ako aj 3-izoméry týchto zlúčenín, zmesi 1-izoméru a 3-izoméru soli týchto zlúčenín.

3. Benzimidazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých

R₃ a R₄ majú význam uvedený v nároku 2,

R₂ v polohe 6 má význam, uvedený v nároku 2 a

R₁ v polohe 4 znamená atóm fluóru, chlóru alebo brómu, trifluórmetylovú skupinu alebo alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka,

ako aj zmesi 1- a 3- izomérov a soli týchto zlúčenín.

4. Benzimidazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých

R₃ a R₄ majú význam uvedený v nároku 3 a

R₂ v polohe 6 znamená imidazolový zvyšok podľa nároku 3,

ako aj zmesi 1- a 3- izomérov a soli týchto zlúčenín.

5. Benzimidazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1:

- a) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)/metyl/-bifenyl-2-karboxylová,
- b) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- c) 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl,
- d) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- e) kyselina 4 -//2-etyl-4-metyl-6-(1-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- f) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1-karboxymetyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/bifenyl-2-karboxylová,

- g) 4 -//2-etyl-4-metyl-6-(1-metyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzimidazol-2-yl)1H-benzimidazol-1-yl)-metyl/-2-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl,
- h) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4,4-dimetyl-oxazolin-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-/metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- i) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(1,5-dimetyl-4-fenylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-/metyl/bifenyl-2-karboxylová,
- k) kyselina 4 -//2-n-propyl-4-metyl-6-(4-izopropyl-1,5-dimetylimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol-1-yl)-/metyl/bifenyl-2-karboxylová,

ako aj soli týchto zlúčenín.

6. Soli zlúčenín všeobecného vzorca podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 5 s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami, prijateľné z fyziologického hľadiska.

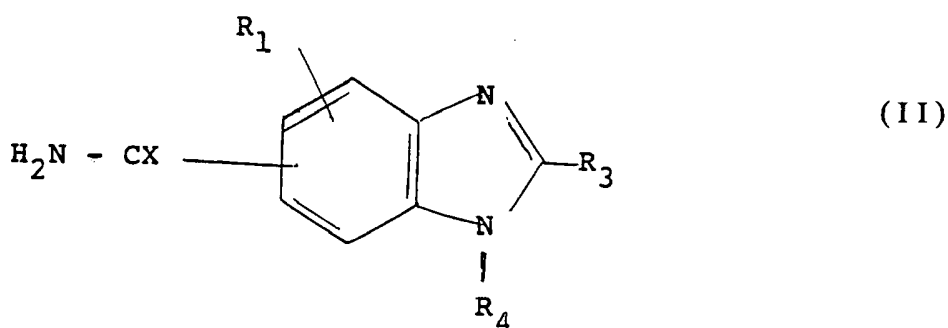
7. Farmaceutický prostriedok, antagonistujúci účinok angiotenzínu, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ako svoju účinnú zložku obsahuje aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 5 alebo ich soľ podľa nároku 6, prijateľnú z fyziologického hľadiska spolu s aspoň jedným inertným nosičom a/alebo riedidlom.

8. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca I podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 6 na výrobu farmaceutických prostriedkov, antagonistujúcich účinnok angiotenzínu.

9. Spôsob výroby farmaceutického prostriedku podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa spracuje mechanickým spôsobom zlúčenina všeobecného vzorca I podľa aspoň jedného z nárokov 1 až 6 spolu s aspoň jedným inertným nosičom a/alebo riedidlom.

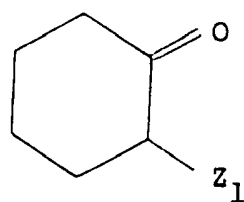
10. Spôsob výroby benzimidazolových derivátov podľa nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa

a) pri výrobe zlúčenín obecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená oxazol-2-yl, tiazol-2-yl alebo imidazol-2-yl, pričom v týchto skupinách je v polohách 4, 5 naviazaný n-butylový mostík a okrem toho je iminoskupina imidazolového kruhu prípadne substituovaná alkylovým zvyškom s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylnalkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo fenylovým zvyškom uskutoční reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca II



R_1, R_3 a R_4 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 a X znamená atóm kyslíka alebo atóm síry alebo iminoskupinu, prípadne substituovanú alkylovým zvyškom s 1 až 6 atómami uhlíka, fenylnalkylovou skupinou s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo fenylovým zvyškom,

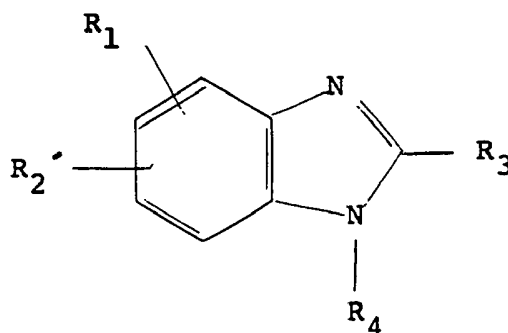
s alfa-halogénketónom všeobecného vzorca III



(III)

kde Z_1 znamená atóm halogénu alebo sa

b) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých R_2 znamená imidazol-2-ylové skupiny, opísané v nárokoch 1 až 5 a prípadne substituované v polohe 1 zvyškom vo význame R_a , uskutoční reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca IV

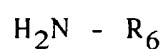


(IV)

kde

R_1, R_3 a R_4 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 a R_2 znamená oxazol-2-ylóvú skupinu vo význame uvedenom v nárokoch 1 až 5,

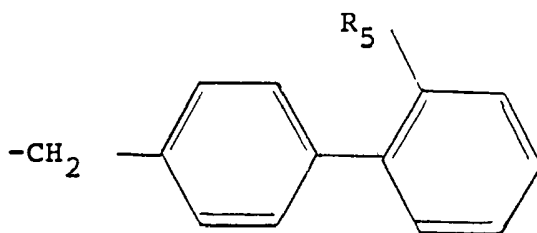
s amínom všeobecného vzorca V



(V)

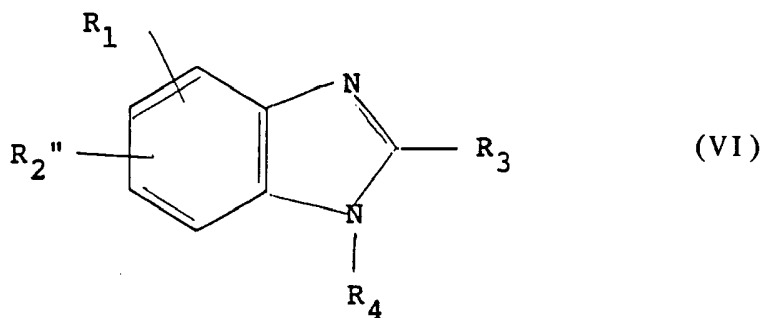
kde R_6 má význam symbolu R_a podľa nárokov 1 až 5 alebo znamená atóm vodíka alebo sa

c) pri výrobe benzimidazolov všeobecného vzorca I, v ktorom R_4 znamená skupinu všeobecného vzorca



kde R_5 má význam uvedený v nárokoch 1 až 5,

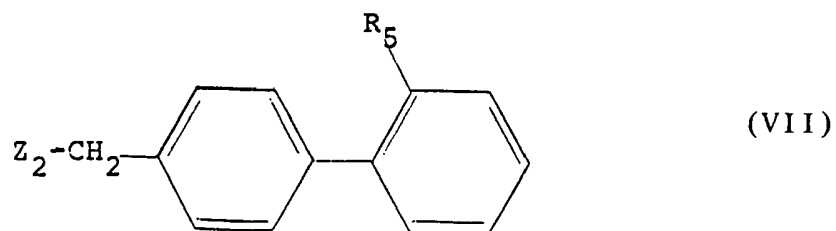
uskutoční reakcia benzimidazolu všeobecného vzorca VI



kde

R_1 , R_3 a R_4 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 a R_2'' znamená skupiny uvedené pre R_2 v nárokoch 1 až 5 s výnimkou imidazol-2-ylovej a imidazolín-2-ylovej skupiny, nesubstituovanej v polohe 1,

s bifenylovým derivátom všeobecného vzorca VII

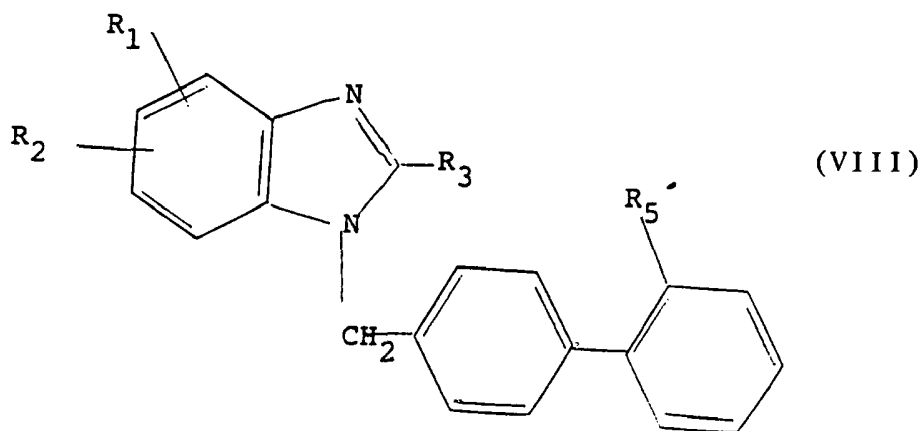


kde

R_5 má význam uvedený v nárokoch 1 až 5 a

Z_2 znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu alebo sa

d) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_5 znamená karboxylovú skupinu sa prevedie zlúčenina všeobecného vzorca VIII



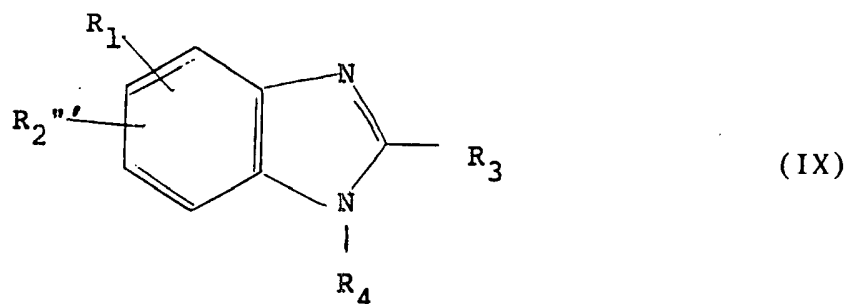
kde

R_1 až R_3 majú hore uvedený význam a

R_5 znamená skupinu, ktorú je možné previesť hydrolýzou, pôsobením tepla alebo hydrogenolýzou na karboxylovú skupinu,

na zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej R_5 znamená karboxylovú skupinu alebo sa

e) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená 5,5-spirocyclopentanodihydroimidazol-4-on-2-yllovú skupinu, na benzimidazolový derivát všeobecného vzorca IX

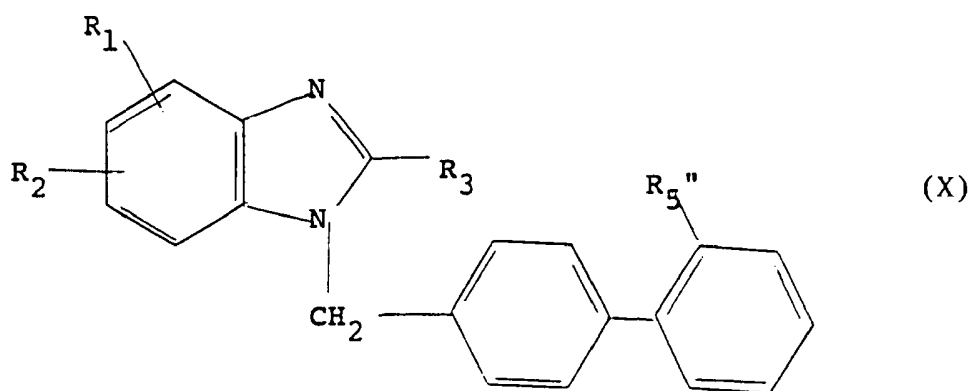


kde

R_1 , R_3 a R_4 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 a R_2 znamená imidazol-2-yllovú skupinu, pričom v polohách 4, 5 je pripojený n-butylénový mostík,

pôsobí bázou v prítomnosti vzduchu a svetla alebo sa

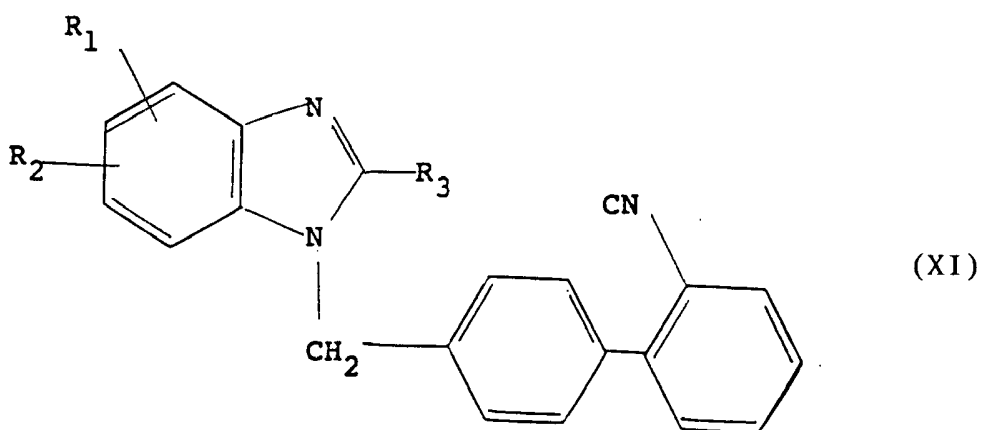
f) pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R_5 znamená 1H-tetrazolylovú skupinu odštiepi ochranná skupina zo zlúčeniny všeobecného vzorca X



kde

R_1 , R_2 a R_3 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 a R_5 znamená 1H-tetrazolylovú alebo 2H-tetrazolylovú skupinu v polohe 1 alebo 2, chránenú ochrannou skupinou alebo sa

g) pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R_5 znamená 1H-tetrazolylovú skupinu uskutoční reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XI

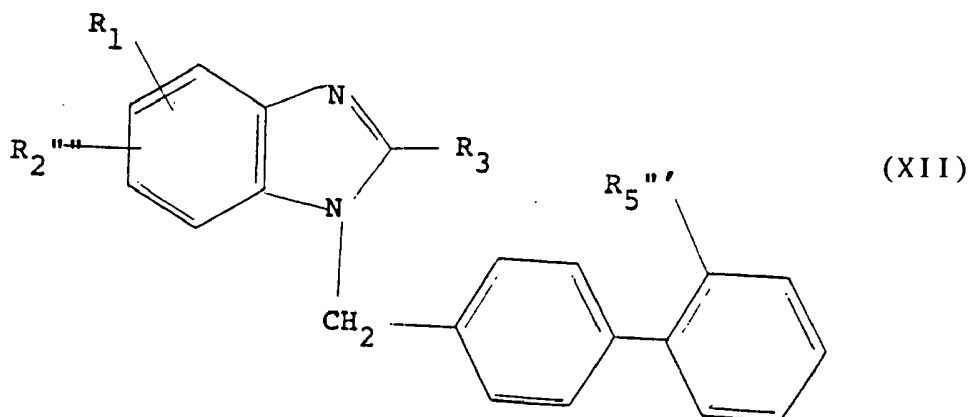


kde R_1 a R_3 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5

s kyselinou dusíkovovodíkovou alebo s niektorou z jej solí alebo sa

h) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená imidazol-2-ylové skupiny podľa nárokov 1 až 5, prípadne substituované v polohe 1 fenylylkylovou skupinou, v ktorej je fenylový kruh je prípadne ešte ďalej mono- alebo disubstituovaný alkylovým zvyškom, hydroxyskupinou alebo alkoxykupinou, pričom substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne, alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne ďalej substituovanú skupinou, metabolizovateľnú in vivo na karboxylovú skupinu, trifluormetylovú skupinu, karboxylovú, alkoxykarbonylovú, aminokarbonylovú, alkylaminokarbonylovú alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu alebo imidazolium-2-ylové skupiny podľa nárokov 1 až 5,

uskutoční reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XII



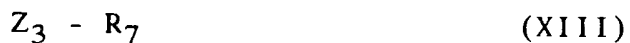
kde

R_1 a R_3 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5,

R_2'' znamená nesubstituovanú imidazol-2-ylóvú skupinu podľa nároku 1 až 5, nesubstituovanú v polohe 1 a

R_5'' znamená karboxylovú skupinu, skupinu, ktorú je možné previesť na karboxylovú skupinu hydrolýzou, pôsobením tepla alebo hydrogenolýzou alebo chránenú 1H-tetrazolylovú alebo 2H-tetrazolylovú skupinu,

so zlúčeninou všeobecného vzorca XIII

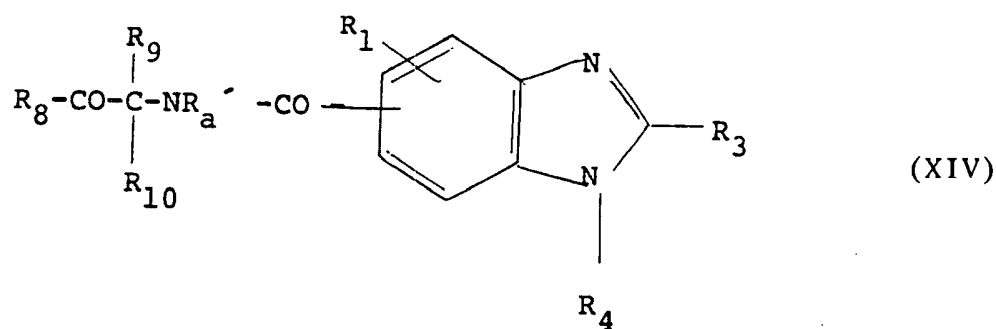


kde

R_7 znamená fenylalkylovú skupinu, v ktorej fenylový kruh je prípadne substituovaný alkylovou skupinou hydroxyskupinou alebo alkoxykupinou a to jedným alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi substituentami alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, pričom alkylová skupina je prípadne ďalej substituovaná skupinou, ktorá je metabolizovateľná in vivo na karboxylovú skupinu, trifluormetylovú skupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú alkylaminokarbonylovú alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu a

Z₃ znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu s prípadným odštiepením použitej ochrannej skupiny alebo sa

i) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R₂ znamená imidazol-2-ylový zvyšok podľa nárokov 1 až 5, substituovaný zvyškami R₈ až R₁₀, pričom jeden zo zvyškov R₉ alebo R₁₀ znamená vždy atóm vodíka, uskutoční reakcia aminoketónu všeobecného vzorca XIV



kde

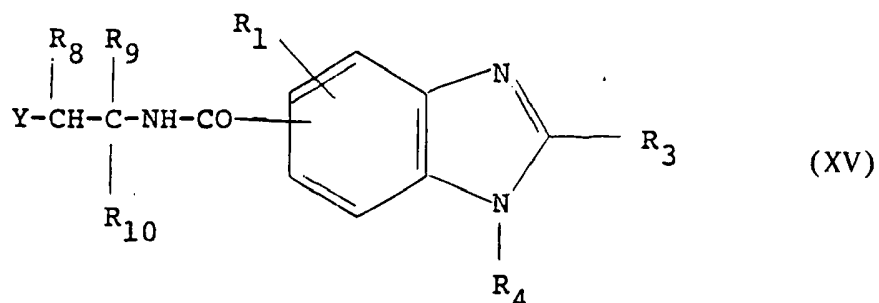
R₁, R₃, R₄ a R₈ až R₁₀ význam uvedený v nárokoch 1 až 5, pričom jeden zo symbolov R₉ alebo R₁₀ znamená atóm vodíka a

R_a má význam uvedený v nárokoch 1 až 5 pre R_a alebo znamená atóm vodíka,

s amónnou soľou nižšej alifatickej karboxylovej kyseliny alebo sa

j) pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R₂ znamená oxazolin-2-ylový alebo imidazolin-2-ylový zvyšok podľa nárokov 1 až 5,

uskutočňuje dehydratácia zlúčeniny všeobecného vzorca XV

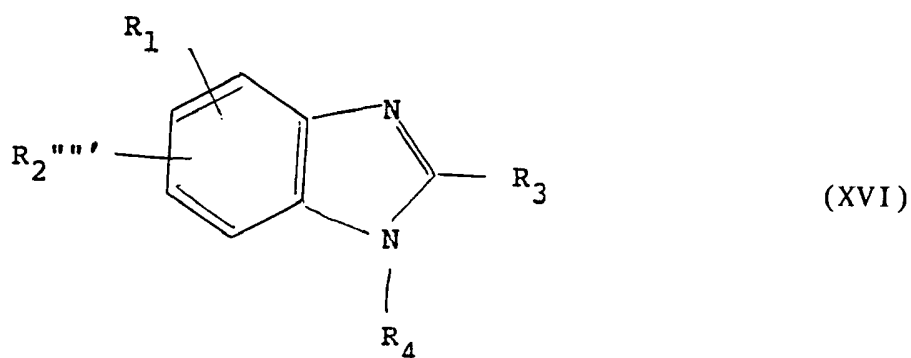


kde

R_1 , R_3 , R_4 a R_8 až R_{10} majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 a

Y znamená hydroxylovú skupinu alebo skupinu NHR_a , v ktorej R_a má význam uvedený v nárokoch 1 až 5 alebo sa

k) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená imidazolín-2-ylový zvyšok podľa nárokov 1 až 5 uskutoční reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XVI

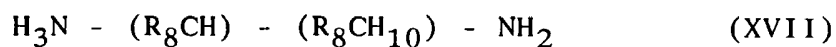


kde

R_1 , R_3 a R_4 majú význam v nárokoch 1 až 5 a

R_2''' znamená oxazolín-2-ylový zvyšok podľa nárokov 1 až 5,

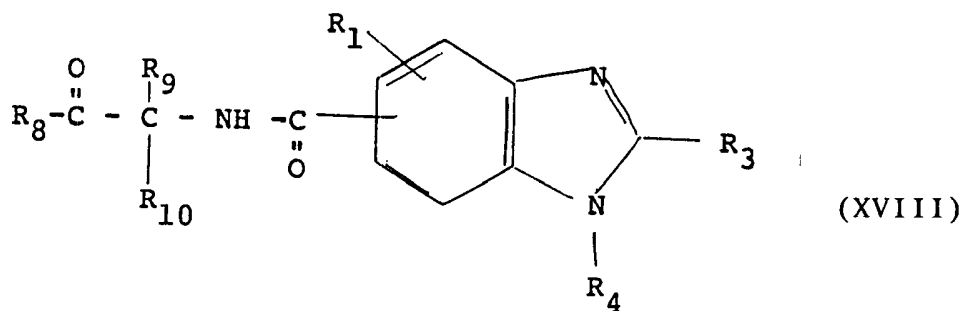
s aminorom všeobecného vzorca XVII



kde

R_8 až R_{10} majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 alebo sa

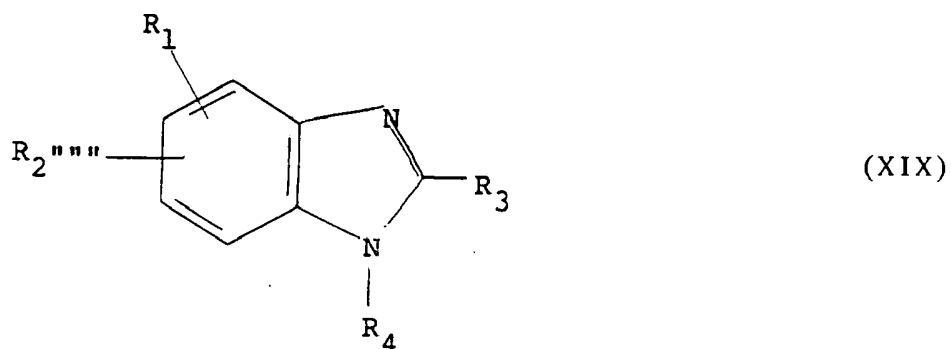
1) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená oxazol-2-ylový zvyšok podľa nárokov 1 až 5, substituovaný zvyškami R_8 až R_{10} , dehydratuje aminoketón všeobecného vzorca XVIII



kde

R_1 , R_3 , R_4 a R_8 až R_{10} majú význam, uvedený v nárokoch 1 až 5, pričom jeden zo symbolov R_9 a R_{10} znamenajú atóm vodíka alebo sa

m) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_2 znamená imidazol-2-ylový zvyšok uvedený v nárokoch 1 až 5 a substituovaný zvyškami R_8 až R_{10} dehydrogenuje zlúčenina všeobecného vzorca XIX

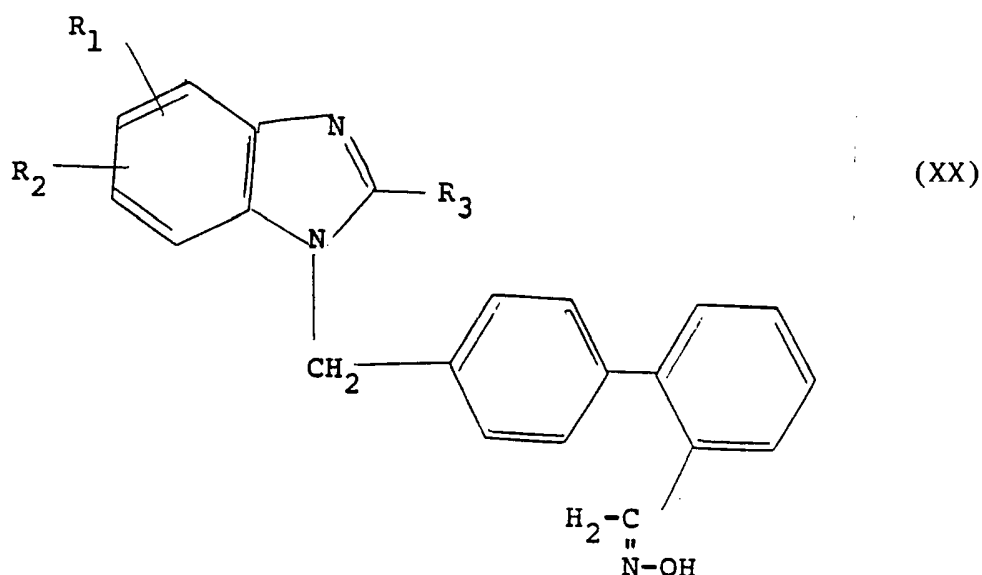


kde

R_1 , R_3 a R_4 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5 a

R_2 znamená imidazolín-2-ylový zvyšok uvedený vo význame R_2 v nárokoch 1 až 5 a substituovaný zvyškami R_8 až R_{10} , pričom aspoň jeden zo zvyškov R_9 alebo R_{10} musí znamenať atóm vodíka alebo sa

n) pri výrobe zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_5 znamená 2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ylóvú skupinu, uskutoční reakcia, prípadne priamo v reakčnej zmesi prípravného amidoximu všeobecného vzorca XX



kde R_1 až R_3 majú význam uvedený v nárokoch 1 až 5

so zlúčeninou všeobecného vzorca XXI



kde

Z₃ znamená nukleofilnú odštiepiteľnú skupinu a

R₁₁ znamená alkylovú, arylovú alebo aralkylovú skupinu,

a potom sa takto získaný acylovaný amidoxim cyklizuje a prípadne sa akákoľvek ochranná skupina, použitá v priebehu reakcie odštiepi

alebo sa

prípadne takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I prevedie na soľ, najmä na fyziologicky prijateľnú soľ s anorganickou alebo organickou kyselinou alebo bázou, vhodnou na farmakologické použitie.