

Sinteza 2-supstituiranih benzimidazolnih derivata kao potencijalnih inhibitora p38 MAP kinaze

Krošl, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:619749>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ivona Krošl

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Ivona Krošl

Sinteza 2-supstituiranih benzimidazolnih derivata kao potencijalnih inhibitora p38 MAP
kinaze / Synthesis of 2-substituted benzimidazole derivatives as potential p38 MAP kinase
inhibitors

DIPLOMSKI RAD

Voditelj diplomskog rada: prof. dr. sc. Silvana Raić-Malić

Članovi ispitnog povjerenstva:

prof. dr. sc. Silvana Raić-Malić

dr. sc. Maja Aleksić

viši predavač dr. sc. Lidija Furač

Zagreb, rujan 2018.

Zahvaljujem se mentorici i profesorici Silvani Raić-Malić na predloženoj temi, stručnom vođenju i korisnim savjetima i pomoći.

Zahvaljujem se također dr. sc. Andrei Bistrović na pomoći i savjetima, te strpljenju koje je pokazala, tijekom rada u laboratoriju i pisanju ovog rada.

Zahvaljujem se i svim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju na pomoći i veseloj atmosferi u laboratoriju.

Zahvaljujem se svojim prijateljima i prijateljicama, bez kojih studiranje ne bi bilo isto.

I na kraju, najveće zahvale dugujem svojoj obitelji, koji su mi konstantna podrška od samog početka studiranja i bez kojih sve što sam dosad postigla ne bi bilo moguće.

SAŽETAK RADA

Sinteza 2-supstituiranih benzimidazolnih derivata kao potencijalnih inhibitora p38 MAP kinaze

Cilj ovog rada bila je sinteza 2-supstituiranih benzimidazolnih derivata kao potencijalnih inhibitora p38 MAP kinaze. Dizajn spojeva proveden je prema podacima molekuskog uklapanja spojeva u aktivno mjesto enzima p38 MAP kinaze. Kondenzacijom priređenih derivata benzaldehida s *o*-fenilendiaminom, uz NaHSO₃ ili *p*-benzokinon, priređeni su nesupstituirani (**18**) i 5(6)-imidazolin supstituirani (**20–25** i **41–55**) benzimidazoli. Benzaldehidni prekursori s N-1 supstituiranim 1,2,3-triazolom (**7**, **9–11** i **14–16**) pripremljeni su Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom kataliziranom bakrom. Kako bi se odredio utjecaj supstituenta na inhibitornu aktivnost sintetizirani su 5(6)-imidazolin supstituirani derivati benzimidazola s benzoilnim (**41–43**), morfolinoilnim (**44–46**), piridinskim (**47–49**), etilmorfolinskim (**50–52**) i dietilaminoetilnim (**53–55**) supstituentima povezani preko fenoksimetilenske prenosnice. Provedene su *in silico* analize strukturnih svojstava i molekulsko uklapanje novopripremljenih spojeva u aktivno mjesto ne-aktivne (*DFG-out*) konformacije enzima p38 MAP kinaze.

Strukture svih priređenih spojeva potvrđene su ¹H i ¹³C NMR spektroskopijom.

Inhibitorno djelovanje na p38 MAPK i antiproliferativna ispitivanja priređenih spojeva na zloćudne tumorske stanice su u tijeku.

Ključne riječi: benzimidazoli, amidini, 1,2,3-triazol, p38 MAP kinaza

SUMMARY

Synthesis of 2-substituted benzimidazole derivatives as potential p38 MAP kinase inhibitors

The aim of this work was the synthesis of 2-substituted benzimidazole derivatives as potential p38 MAP kinase inhibitors. The targeted compounds were designed according to the molecular docking results to p38 MAP kinase. Unsubstituted (**18**) and 5(6)-imidazoline substituted (**20–25** and **41–55**) benzimidazoles were synthesized by condensation of prepared benzaldehyde derivatives with *o*-phenylenediamine, in the presence of NaHSO₃ or *p*-benzoquinone. The benzaldehyde precursors with different N-1 substituted 1,2,3-triazoles (**7**, **9–11** and **14–16**) were synthesized by copper-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition. In order to determine the influence of various substituents on inhibitory activity, 5(6)-imidazoline substituted benzimidazole derivatives with benzoyl (**41–43**), morpholinoyl (**44–46**), pyridine (**47–49**), ethylmorpholine (**50–52**) and diethylaminoethyl (**53–55**) substituents linked to the phenoxymethylene linker were prepared. *In silico* analysis of structural properties and molecular docking of novel compounds at DFG-out conformation of p38 MAP kinase were performed.

The structures of all prepared compounds were confirmed by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy.

Inhibitory activities on p38 MAPK and antiproliferative assay of prepared compounds on malignant tumor cells are underway.

Keywords: benzimidazole, amidines, 1,2,3-triazole, p38 MAP kinase

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	3
2.1. Mete u antitumorskoj terapiji	4
2.2. Proteinske kinaze	6
2.3. Benzimidazoli	9
2.4. Amidini	11
2.7. In silico metode u istraživanju lijekova	15
3. EKSPERIMENTALNI DIO	16
3.1. Opće napomene	17
3.2. Pregled sintetiziranih spojeva	18
3.3. Priprava spojeva	20
3.3.1. Opći postupak priprave O-propargiliranih benzaldehida 4–6	20
3.3.2. Priprava 4-[(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metoksi]benzaldehida (7)	21
3.3.3. Opći postupak <i>one-pot</i> sinteze <i>N</i> -1-benzil-1,2,3-triazolilnih benzaldehida 9–11	21
3.3.4. Priprava 4-(2-azidoetil)morfolina (13)	22
3.3.5. Opći postupak priprave <i>N</i> 1-morfolinetilnih 1,2,3-triazolilnih benzaldehida 14–16	22
3.3.6. Priprava 2-{4-[(1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metoksi]fenil}-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazola (18)	
.....	23
3.3.7. Opći postupak za sinteza 5(6)-imidazolilnih benzimidazola 20–22	24
3.3.8. Opći postupak priprave 5(6)-imidazolil-benzimidazolnih hibrida 23–25	25
3.3.9. Opći postupak priprave <i>O</i> -propargiliranih benzaldehida 26–40	26
3.3.9. Opći postupak za sinteza 5(6)-imidazolil-benzimidazola 41–55	32
4. REZULTATI I RASPRAVA	38
4.1. Sinteza spojeva	39
4.2. Spektroskopska karakterizacija novopripremljenih spojeva ¹H i ¹³C NMR analizom	43
4.3. <i>In silico</i> predviđanje strukturnih svojstava priređenih spojeva	45
5. ZAKLJUČAK	49
6. LITERATURA	51
ŽIVOTOPIS	77

1. UVOD

Rak je jedna od najraširenijih bolesti današnjice, a odnosi se na skupinu bolesti koje su karakterizirane gubitkom normalnih staničnih funkcija, što dovodi do nekontroliranog staničnog rasta.¹ Svake godine se u svijetu javlja 10 milijuna novih slučajeva raka, uzrokujući smrtnost od 15 % ukupnog čovječanstva.² Poznato je preko dvjesto oblika karcinoma, od kojih je najsmrtonosniji karcinom pluća.³ Nedostatak uporabe poznatih kemoterapeutika je u njihovoj nespecifičnoj citotoksičnosti, te razvijanja rezistentnosti stanica na lijek. Stoga je i dalje značajna potreba za pronalaskom selektivnijih i djelotvornijih antitumorskih lijekova.

Proteinske kinaze su enzimi koji reguliraju biološku aktivnost proteina fosforiliranjem specifične aminokiseline s molekulom ATP i imaju iznimno važnu ulogu u velikom broju staničnih procesa, uključujući stanični ciklus, rast i programiranu staničnu smrt.⁴ Zbog ključne uloge u normalnom funkcioniranju stanice, oni čine važnu metu u razvijanju novih antitumorskih lijekova, te je do danas odobreno preko 40 inhibitora kinaza.⁵ p38 MAPK je protein-kinaza aktivirana mitogenom i spada u serin-treoninske specifične kinaze aktivirane stresom (SAPK).⁶ Inhibicija p38 MAPK utječe na apoptozu stanice, proliferaciju, diferencijaciju, migraciju, te čine važnu metu za lijekove protiv upalnih procesa i raka.

Benzimidazoli su bioizosteri purina, te zbog male strukturne razlike djeluju kao snažni inhibitori proteinske kinaze. Derivati benzimidazola pokazuju širok spektar biološke poput antitumorskog, antibakterijskog, antiinflamatornog, antifungalnog, antivirusno, antioksidativnog, antimalarijskog i antiparazitskog djelovanja.⁷

U dizajnu novih biološki aktivnih tvari koriste se *in silico* metode poput molekuskog uklapanja, koje sugeriraju veliki afinitet i selektivnost male molekule na određenu makromolekulu, s poželjnim farmakokinetičkim i farmakodinamičkim svojstvima, koristeći 3D strukture mete.^{8,9}

2. OPĆI DIO

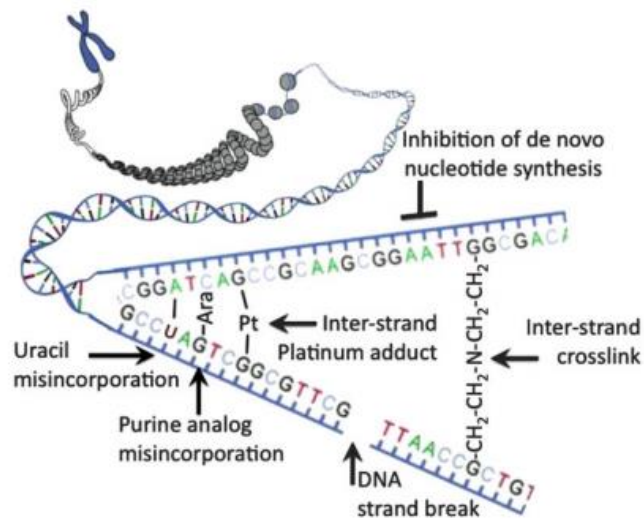
2.1. Mete u antitumorskoj terapiji

Rak (karcinom) je bolest karakterizirana gubitkom normalnih staničnih funkcija, te se očituje nekontroliranim širenjem i rastom tumorskih stanica.¹ Drugi je uzročnik smrti u Europi i Americi, stoga su brojna istraživanja usmjerena na razvoj antitumorskih lijekova.¹⁰ Stanice raka mogu napasti i uništiti okolna zdrava tkiva i organe,¹¹ te se mogu proširiti s jednog dijela tijela na ostale u obliku metastaza. Metastaze su karakteristične za maligne tumore, a tumorske stanice se mogu širiti preko krvotoka ili limfnog sustava. Dugo vremena jedini oblik liječenja karcinoma bili su kirurški zahvati, zatim je uvedena radioterapija, odnosno uklanjanje tumorskog tkiva ionizacijskim zračenjem, te upotreba kemoterapijskih lijekova. Nedostatak uporabe konvencionalnih kemoterapijskih sredstva su njihova nespecifična citotoksičnost, te potreba za visokom lokalnom koncentracijom biološki aktivnih tvari, te pojava rezistentnosti i velikih razlika između *in vitro* i *in vivo* modela, te kliničkih ispitivanja.⁸ Nove strategije u razvoju antitumorskih lijekova uključuju ciljanu terapiju, kojoj su mete specifični geni ili proteini pronađeni u stanicama tumora. Ciljana terapija često se koristi zajedno s kemoterapijom i ostalim oblicima liječenja radi što boljeg učinka protiv stanica tumora. Uporaba prolijekova, koji se selektivno aktiviraju u tumorskim tkivima, na način da koriste neke od specifičnih značajki tumorske fiziologije, kao što su selektivna enzimska ekspresija i niski ekstracelularni pH, jedan su od načina za poboljšanje selektivnosti citotoksičnih spojeva.

DNA (eng. *deoxyribonucleic acid*) je nositelj genetske informacije, a replikacija, transkripcija i sinteza proteina glavni su koraci u rastu i razvoju stanica. Stoga ova makromolekula čini važnu metu u razvoju antitumorskih lijekova (slika 1). Molekula DNA je dvostruka uzvojnica koju čine dva antiparalelna polinukleotidna lanaca koji su međusobno povezani vodikovim vezama između nukleotidnih baza različitih lanaca tako da su sve baze s unutarnje strane uzvojnice, a šećerno–fosfatna okosnica s vanjske strane. Citozin i timin su pirimidinske, a adenin i gvanin su purinske nukleotidne baze. Adenin stvara dvije vodikove veze s timinom, a gvanin stvara tri vodikove veze s citozinom. Područje u kojem su dva lanca blizu naziva se mali utor, a područje u kojem su dva lanca udaljena naziva se veliki utor.¹²

U dizajnu biološki aktivnih spojeva čija meta je molekula DNA veliki je izazov postići dobru specifičnost kod vezanja za makromolekulu i postići da ligand ne utječe na stanični i nuklearni transport zdravih stanica.¹³ Male molekule se za DNA mogu vezati kovalentno, poput alkilirajućih agensa koji se direktno veže na DNA baze, te ne-kovalentno. Alkilirajući

agensi mogu stvarati kovalentne interakcije s O6 atomom gvaninske baze, što dovodi do pogrešnog povezivanja gvanina za timin. Dušikovi iperiti su najpoznatiji alkilirajući agensi, koji alkiliraju N7 položaj gvanina, uzrokujući međusobno unakrsno povezivanje u DNA molekuli, što dovodi do sprječavanja replikacije



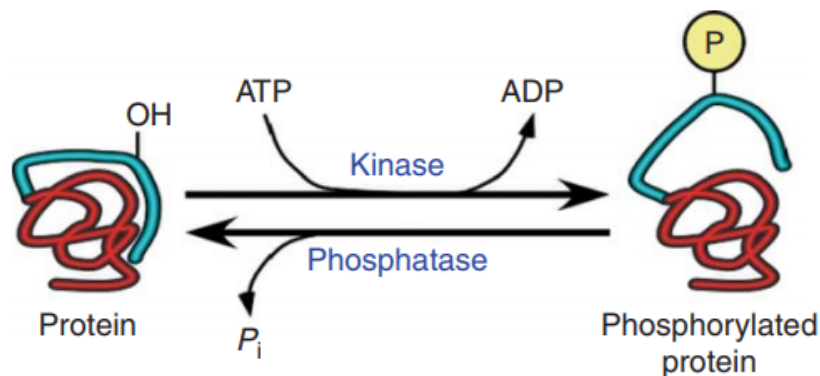
Slika 1. DNA kao meta za antitumorske lijekove.

Najznačajniji oblici ne-kovalentnih interakcija s DNA molekulom su, interkaliranje i vezanje u mali utor (eng. *groove binding*).¹⁴ Interkaliranje se odnosi na umetanje planarne molekule između DNA parova baza, te rezultira smanjenjem spiralne uzvojnice i duljine DNA molekule. DNA interkalatori pokazali su antitumorsko, antibakterijsko i antimalarijsko djelovanje. Za razliku od interkalatora, molekule koje se vežu u mali utor ne uzrokuju velike konformacijske promjene DNA, već su slični modelima ključ-brava kod vezanja liganda i makromolekule. Struktura takvih molekula je u obliku polumjeseca koja odgovara malom utoru DNA, te se takvi spojevi vežu u AT bogato područje zbog dobrih hidrofobnih interakcija.¹⁵ Pokazali su snažnu antitumorsku i antibakterijsku aktivnost.¹⁴ Osim DNA, značajne mete su i molekula RNA (eng. *ribonucleic acid*), mikrotubuli, te velik broj enzima i proteina.

Poremećaji u kaskadi proteinskih kinaza, poput MAPK (eng. *mitogen-activated protein kinase*) kaskade pronađene su u stanicama karcinoma pluća, te su odgovorni za maligne promjene u stanicama.

2.2. Proteinske kinaze

Ljudski kinom sastoji se od 20 lipidnih kinaza, 518 proteinskih kinaza i preko 900 gena koji kodiraju proteine.⁵ Proteinske kinaze su enzimi koji reguliraju biološku aktivnost proteina, fosforiliranjem specifične aminokiseline s molekulom ATP (eng. *adenosine triphosphate*) kao izvorom fosfata (slika 2).⁴ Fosforiliranjem dolazi do konformacijske promjene i protein prelazi iz neaktivnog u aktivno stanje. Protein-kinaze se mogu podijeliti na: tirozin-kinaze (TK), serin-treonin-kinaze (STK) i histidin-kinaze (fosforiliraju dušik na histidinu). TK fosforiliraju hidroksilnu skupinu na tirozinu, dok STK fosforiliraju hidroksilnu skupinu serina i/ili treonina. Ovaj proces jedan je od ključnih mehanizama u reguliranju gotovo svih staničnih procesa, od rasta stanica, proliferacije, diferencijacije i metabolizma, a njihova deregulacija je povezana s različitim bolestima, uključujući rak.⁵ Stoga, proteinske kinaze predstavljaju važnu metu u istraživanju antitumorskih sredstava. Do danas je odobreno preko 40 inhibitora kinaza, od kojih su većina inhibitori proteinskih kinaza.

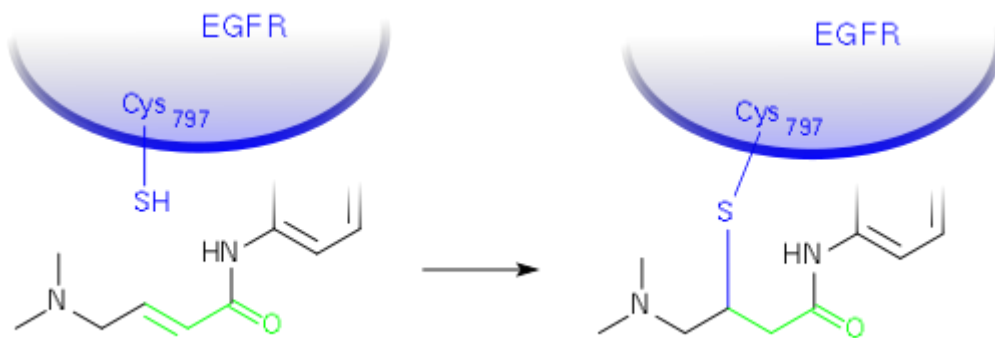


Slika 2. Fosforilacija proteina uz protein kinazu.

Iako većina proteina dijeli zajedničku katalitičku domenu, specifičnost u fosforilaciji supstrata postignuta je dijelom zbog prepoznavanja jedinstvenih fosforilacijskih motiva, a dijelom zbog razlika u naboju i hidrofobnim površinama. Sve protein-kinaze posjeduju aktivno mjesto koje prepoznaje molekulu ATP i aktivno mjesto za supstrat.

Inhibitori proteinskih kinaza mogu se podijeliti u četiri skupine: inhibitori tipa I, II, III i IV.¹⁶ Inhibitori tipa I su male molekule koje se vežu za ATP vezno mjesto u aktivnoj konformaciji proteina, dok se inhibitori tipa II vežu za neaktivnu konformaciju kinaze. Oni stvaraju vodikove veze u području zgloba (eng. *hinge region*), odnosno području u kojem se veže adeninska baza ATP molekule. Alosterički inhibitori, ili inhibitori tipa III, vežu se izvan ATP veznog mjesta, te su karakterizirani visokom selektivnošću. Oni se vežu izvan ATP

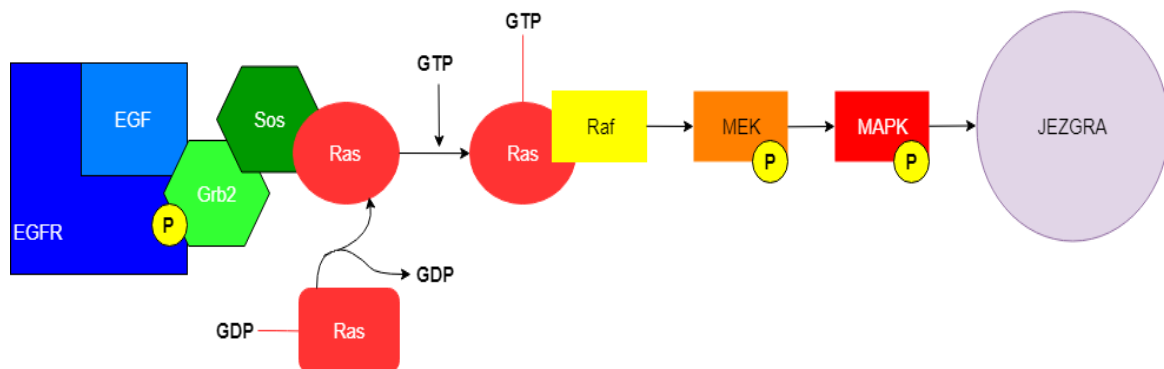
veznog džepa. Inhibitori tipa IV ili kovalentini inhibitori su male molekule koje tvore kovalentne adukte ciljanim enzimom (slika 3).



Slika 3. Kovalentno vezanje afatiniba na cistein797 epidermalnog faktora rasta (EGFR) Michaelisovom adicijom.

2.2.1. Proteinske kinaze aktivirane mitogenom (MAPK)

Proteinske kinaze aktivirane mitogenom (eng. *mitogen activated protein kinase*, MAPK) specifične su serin-treoninske kinaze koja fosforilira različite proteine, uključujući transkripcijske faktore koji reguliraju stanični ciklus, te su odgovorni za stanični odgovor na stres i apoptozu.¹⁷ MAPK kaskada jedna je od najpoznatijih kaskada proteinskih kinaza i uključuje tri razine kinaza, MAP-kinazu (MAPK), MAPK-kinazu (MAPKK ili MAP2K) i MAPKK-kinazu (MAPKKK ili MAP3K). Aktivirani Ras protein aktivira kaskadu protein-kinaze MAPK.¹⁸ Aktivira se Raf kinaza (MAP3K), koja potom fosforilira i aktivira MEK, te se aktivira MAPK kinaza (slika 4).

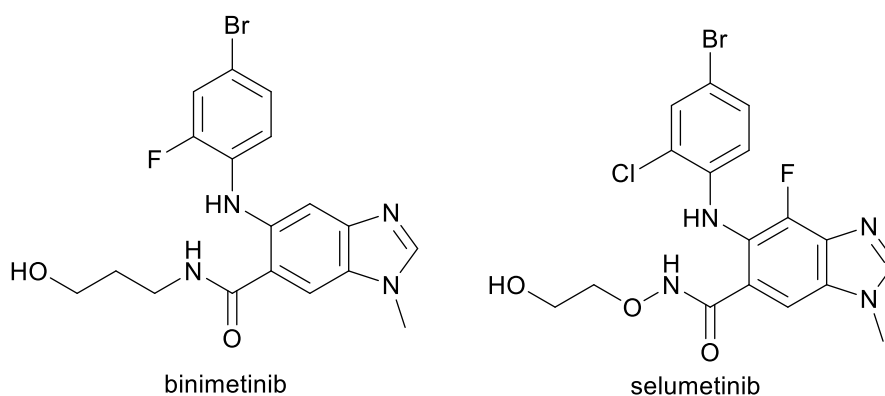


Slika 4. Ras/Raf signalni put

p38 MAP uključena je u razne signalne i biološke procese i nalazi se u četiri izoforme: p38 α (MAPK14), p38 β (MAPK11), p38 γ (MAPK12) i p38 δ (MAPK13).⁶ Pojedina izoforma

p38 MAPK ima ekspresijski obrazac, specifičan za određeno tkivo. Inhibicija p38 MAPK utječe na apoptozu stanice, proliferaciju, diferencijaciju, migraciju, stabilnost mRNA (eng. *messenger ribonucleic acid*) i upalne odgovore u različitim staničnim vrstama. Iako često inhibitori koji se vežu za vezno mjesto ATP-a ne pokazuju dobru selektivnost, inhibitori p38 MAPK posjeduju veću selektivnost zbog strukturalnih karakteristika p38 MAPK.¹⁹ Poput većine ostalih proteinskih kinaza, može zauzimati aktivnu (DFG-in) i ne-aktivnu (DFG-out) konformaciju, te konformacije se razlikuju u Asp-Phe-Gly (DFG) motivu. sekvence na bazi aktivacijske petlje.²⁰ Ova kinaza zbog male *gatekeeper* aminokiseline Thr106, između hidrofobnog područja i ATP-veznog mjesta, tolerira inhibitore linearne strukture, te podliježe izvrtanju glicina Gly110 u području zgloba (eng. *hinge region*), što je uočeno u samo u 46 proteinskih kinaza od ukupno 518.

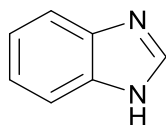
Purini i purinski izosteri, poput benzimidazolnih derivata binimetiniba²¹ i selumetiniba²² snažni su inhibitori MAPK koji se nalaze u kliničkim antitumorskim ispitivanjima (slika 5).



Slika 5. Inhibitori kinaza MAP u kliničkim ispitivanjima kao antitumorska sredstva.

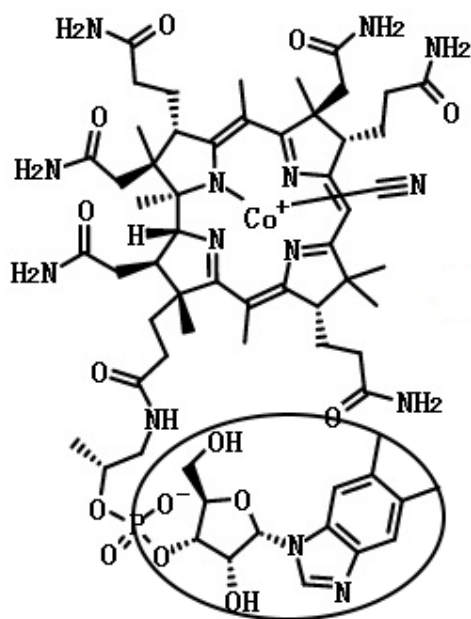
2.3. Benzimidazoli

Imidazol ili iminazolin je azapirol kod kojeg su dušikovi atomi razdvojeni jednim ugljikovim atomom.²³ Prvi puta pripremljen je 1958. godine iz glyoxala i amonijaka, te se zvao glyoxalin. Benzo derivat imidazola poznat je pod nazivom benzimidazol ili 1,3-benzodiazol. Benzimidazol je heterociklički aromatski spoj građen od kondenzirane benzenske i imidazolne jezgre (slika 6).¹³



Slika 6. Struktura benzimidazola

Najpoznatiji prirodni derivat benzimidazola je *N*-ribozil-dimetilbenzimidazol, koji je sastavni dio vitamina B12, kao aksijalni ligand za kobalt (slika 6).²⁴ On je izoster purina, biološki važnog heterocikla.²⁵

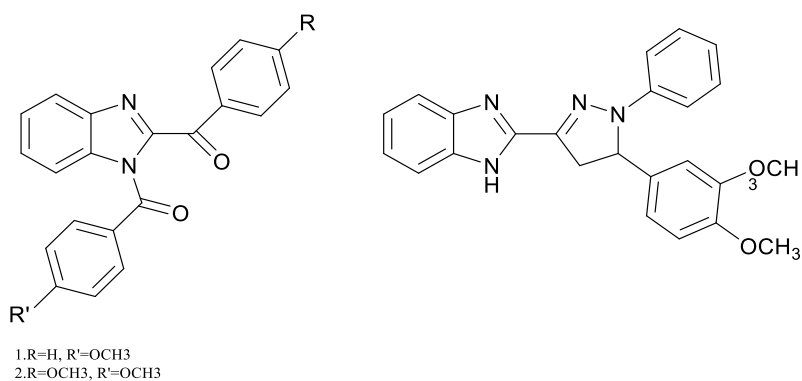


Slika 7. Struktura vitamina B12 s *N*-ribozil-dimetilbenzimidazolom

Hoebrecker je prvi sintetizirao benzimidazol (2,5-dimetilbenzimidazol), redukcijom i dehidracijom 2-nitro-4-metilacetanilida. Za sintezu benzimidazola ključna je N-funkcionalna skupina u *ortho* položaju. Derivati benzimidazola priređuju se kondenzacijom *o*-fenilendiamina i karboksilnim kiselinama ili njenim derivatima aldehidima, nitrilima

ortoesterima i dr. U sintezi s karboksilnim kiselinama potrebni su snažni dehidratacijski uvjeti koristeći jake kiseline, dok se u kondenzaciji s aldehidima upotrebljavaju blaži reakcijski uvjeti, te zahtijeva oksidacijsko sredstvo poput benzokinona, joda, bakrovog(II) acetata ili natrijevog bisulfita.

Većina biološki aktivnih benzimidazola imaju funkcionalne skupine u položaju 1, 2 i/ili 5, 6. Derivati benzimidazola pokazuju širok spektar biološke aktivnosti.¹³ Pokazuju snažno antiupalno, antibakterijsko, antifungalno, antivirusno, te antitumorsko, antioksidativno, antimalarijsko i antiparazitsko djelovanje.⁷ Brojni derivati benzimidazola poput omeprazola, pimobendana, triklabendazola i parabendazola koriste se kao lijekovi. Dobru *in vitro* aktivnost protiv tumorskih stanica pokazali su 2-arilbenimidazol i pirazino-benzimidazolni derivati prikazani na slici 8.

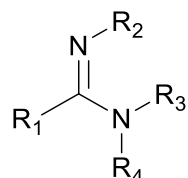


Slika 8. Benzimidazolni derivati kao antitumorski agensi.

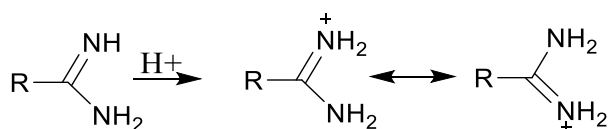
Derivati benzimidazola, uz interakciju s molekulom DNA, inhibiraju velik broj proteinskih kinaza poput receptor tirozin-kinaza (EGFR, VEGFR, PDGFR, IGFR), kinaza ovisnih o ciklinu (CDK), mitogenom aktiviranih kinaza (MEK, ERK, p38 MAPK).^{26,27}

2.4. Amidini

Amidini su dušikovi analozi karboksilnih kiselina i estera.²⁸ Odlikuje ih bazičnost, mogućnost stvaranja interakcija s makromolekulama, biološka aktivnost i upotreba kao intermedijara u sintezi metalocikličkih i heterocikličkih kompleksa. Bazičnost proizlazi iz sposobnosti da dva dušikova atoma amidina dijele pozitivan naboj u protoniranim derivatima.²⁹

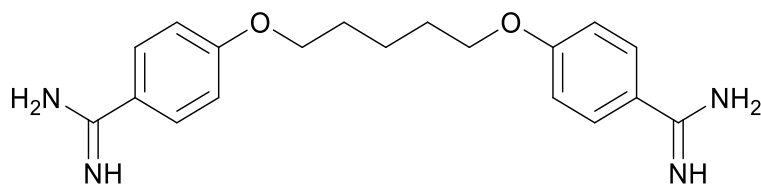


Slika 9. Općenita struktura amidina.



Slika 10. Raspored naboja amidina.

Kako je DNA molekula negativno nabijena, zbog fosfatnog ostatka, pozitivno nabijeni amidini pokazuju veliki afinitet prema DNA zbog mogućnosti stvaranja elektrostatskih interakcija.³⁰ Pojedini aromatski diamini, kao što su berenil, pentamidin ili furamidin, zbog svoje selektivnosti vezanja na AT sekvence DNA, koriste se kao groove binderi.³¹ Pentanamidin se pokazao kao potencijalni antitumorski lijek djelujući na karcinom dojke, melanom i leukemiju.³²

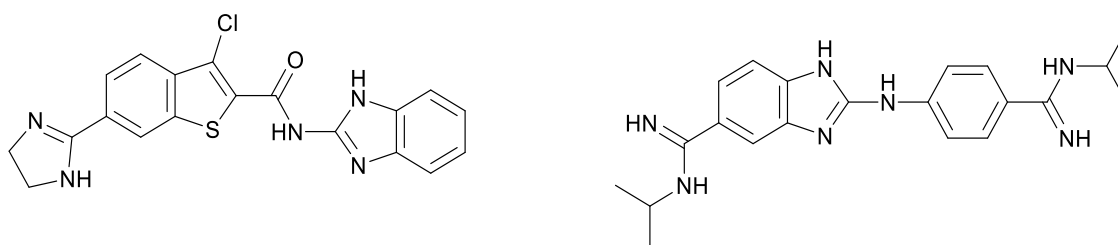


Slika 11. Struktura pentamidina.

Amidini se najčešće sintetiziraju iz amida, nitrila i tioamida.²³ Amidi se prevedu u imidol kloride, uz fosforov pentaklorid, te tako nastali imidol klorid reagira sa primarnim i sekundarnim aminima. Drugi način je prevođenje iz nitrila. Metode koje se najčešće koriste su

Pinnerova reakcija, te nukleofilna adicija litij heksametilidisilazana (LHMDS). Zadnja metoda je i najpogodnija jer u jednom koraku daje sililirane amidine, koji su onda izvor amidinskih soli, a također je i prilagođena za pripravu *N*-supstituiranih amidina.

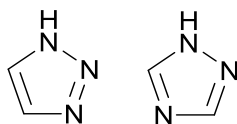
Amidino-supstituirani derivati benzimidazola pokazali su antitumorsko, antibakterijsko i antiprotozalno djelovanje najčešće stvaranjem kovalentnih interakcija u malom utoru molekule DNA. Na slici 12 prikazani su amidino-supstituirani derivati benzimidazola i benzotiazola, te mono- i di-kationski amidino-supstituirane derivate 2-aril supstituiranog benzimidazola koji su pokazali snažno antitumorsko djelovanje na tumorskim stanicama vrata maternice (HeLa) i jetre (HepG2)³³ i aktivnost u nanomolarnom području na stanice karcinoma dojke (MCF-7).³⁴



Slika 12. Amidino-supstituirani derivati benzimidazola sa snažnom antitumorskom aktivnošću.

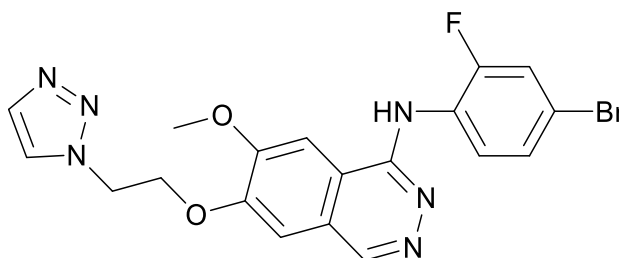
2.5. 1,2,3-Triazoli

1,2,3-triazoli su heterociklički spojevi koji imaju tri dušikova i dva ugljikova atoma povezana u peteročlani aromatski prsten.³⁵ Mogu se nalaziti u obliku dva izomera, 1,2,3-triazol i 1,2,4-triazol (slika 13).³⁶



Slika 13. Struktura 1,2,3-triazola i 1,2,4-triazola

Sudjeluju u dipol-dipol i π interakcijama, zbog svog velikog dipolnog momenta, te mogu stvarati vodikove veza i interakcije s biološkim metama, te posjeduju visoku aromatsku stabilnost i inertnost na metaboličku razgradnju.^{37,38,39} Ova zanimljiva strukturalna svojstva odgovorna su za širok spektar biološke aktivnosti derivata 1,2,3-triazola, kao što su antifungalno, antituberkulozno, antitumorsko, antivirusno i antibakterijsko djelovanje, te su izuzetno važni u medicinskoj kemiji.



Slika 14. Inhibitor receptora tirozin kinaze koji sadrži 1,2,3-triazolnu jezgru.

Sinteza triazola najčešće se provodi bakrom kataliziranom 1,3-dipolarnom cikloadicijom između azida i alkina, poznata i kao *click* reakcija.³⁵ Korištenjem bakra kao katalizatora omogućena je priprava regioselektivnih 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazola u visokom iskorištenju. Kao izvori aktivnog Cu(I) koriste se Cu(I)soli, poput bakrovog jodida, ili se može prirediti *in situ* redukcijom iz Cu(II)soli, kao što su bakrov(II)acetat ili bakrov(II)sulfat.⁴⁰ Osim u medicinskoj kemiji, svoju primjenu su pronašli i u kemiji materijala.

2.6. Farmakološka svojstva u dizajnu lijekova

U dizajnu biološki aktivnih spojeva važni su fizikalno-kemijski parametri. Parametri povezani s dobrom oralnom bioraspoloživostu definirani su „pravilom 5“ Lipinskog (eng. *Lipinski rule of 5*, Ro5)⁴¹. Ro5 osmišljen je iz razloga što se proizvodi puno spojeva, ali s nedovoljno dobrim fizikalno-kemijskim svojstvima. Lipinski je definirao fizikalno-kemijska svojstva koja posjeduju oralne aktivne supstance s prihvatljivom topivošću u vodi i permeabilnosti:

1. Molekulska masa, $M_r \leq 500$
2. Koeficijent razdjeljenja, $\log P \leq 5$
3. Broj donora vodikovih veza, $HBD \leq 5$
4. Broj akceptora vodikove veze, $HBA \leq 10$
5. Ukupna polarna površina, $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$

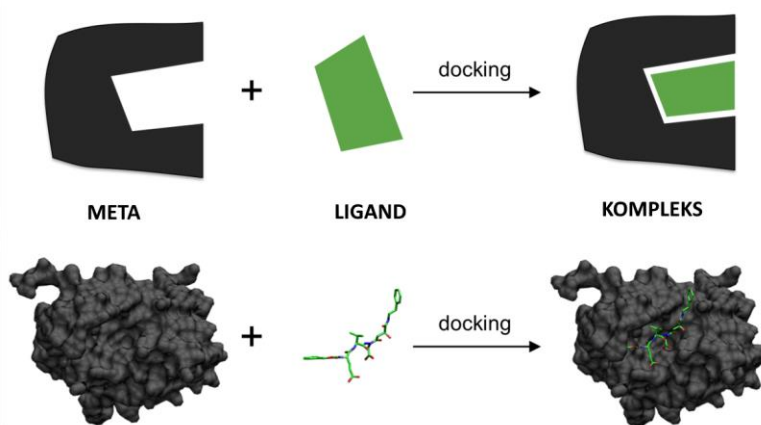
Ako spoj ne zadovolji Ro5 velika je mogućnost da će imati probleme s oralnom aktivnošću. Također, ako spoj zadovolji Ro5, ne znači da je spoj potencijalni lijek (eng. *drug-like*) i ne govori ništa o specifičnim kemijskim strukturalnim karakteristikama. Broj rotirajućih veza je također faktor koji utječe na bioraspoloživost i to na način da spojevi koji imaju više od deset rotirajućih veza, pokazuju manju bioraspoloživost.

Mnogi potencijalni kandidati za lijekove zbog nezadovoljavajućih karakteristika ADMET (apsorpcija, distribucija, metabolizam, izlučivanje i toksičnost) ne zadovolje u fazi kliničkih ispitivanja.⁴² Spoj nalik lijeku (eng. *drug-like*) bio bi onaj koji ima prihvatljive ADME karakteristike i toksičnost. ADME spada u područje farmakokinetike i pokazuje što se događa s lijekom u živom organizmu. Sva četiri procesa obuhvaćaju prolaz lijeka kroz membrane, te je zbog toga bitna dobra topljivost lijeka.

2.7. *In silico* metode u istraživanju lijekova

U farmakologiji se koriste *in vivo* i *in vitro* modeli kako bi se našla poveznica između molekularnih struktura i aktivnosti *in cerebro*.⁸ U zadnjem desetljeću, postojeće modele zamjenjuje *in silico*, odnosno računalne metode. Izraz *in silico* predstavlja eksperiment kojeg izvodi računalo, s jednakim ciljem kao i *in vivo* i *in vitro* modeli. Prvi puta se spominje u radovima Sieburga (1990), te Danchina i suradnika (1991). *In silico* farmakologija ili računalna farmakologija razvija se velikom brzinom. Koristi se za razvitak računalnih modela ili simulacija koje se koriste za predviđanja i hipoteze, te omogućuje medicinska otkrića i napredak. *In silico* metode za dizajn lijekova sugeriraju koji spojevi pokazuju veliki afinitet i selektivnost za određene makromolekule, s poželjnim farmakokinetičkim i farmakodinamičkim svojstvima koristeći 3D strukture mete.⁹

Molekularnu uklapanje (eng. *docking*) predviđa osnovnu poziciju, orijentaciju, te konformaciju male molekule tj. liganda sa veznim mjestom željene makromolekule. Može se definirati kao pretražni algoritam koji sugerira nekoliko mogućih pozicija liganda, te funkciju pogađanja kojim se otkriva osnovni način vezanja (eng. *true binding mode*). Kako je broj mogućih vezanja liganda za protein beskonačan, algoritam mora biti brz i točan. Funkcija pogađanja također treba odrediti termodinamiku ligand-protein interakcija, kako bi se mogao odrediti osnovni način vezanja. Metodama molekulskog uklapanja omogućena je priprava novih inhibitora kinaza, uključujući ciklin-ovisnih kinaza, faktora epidermalnog rasta receptorskih kinaza i vaskularnog endotelijalnog faktora rasta.⁸ Danas je dostupno preko trideset programa za molekulsko uklapanje, a najčešće su korišteni Schrodinger, AutoDock i GOLD (*Genetic optimisation for Ligand Docking*).



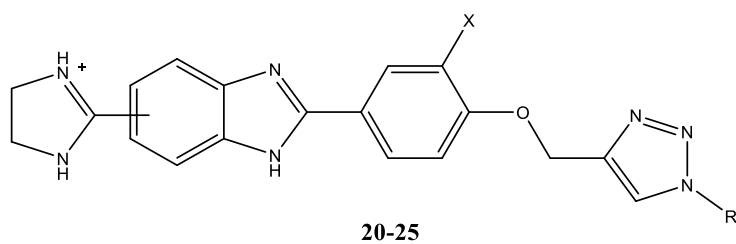
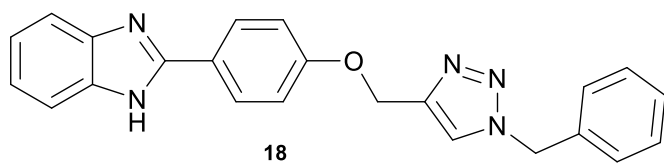
Slika 15. Molekulsko uklapanje.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

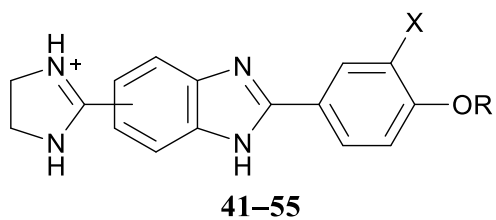
3.1. Opće napomene

Sve kemikalije i otapala nabavljene su od komercijalnih dobavljača Aldrich i Acros. Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC) korištenjem ploča prevučениh silikagelom Merck 60F-254, a izolirane komponente detektirane su pod UV svjetlom (254 i 366 nm). Pročišćavanje spojeva provedeno je primjenom kolonske kromatografije na kolonama punjenim silikagelom 0,063-0,2 mm (Kemika, Merck) pri atmosferskom tlaku. Temperature tališta priređenih spojeva određene su na instrumentu Kofler (Reichert, Beč) i nisu korigirane.

^1H i ^{13}C NMR spektri snimljeni su na spektrometru Bruker Avance 300 i 600 MHz. 2D homonuklearni i heteronuklearni NMR spektri snimljeni su na 300 and 600 MHz Agilent Technologies DD2 NMR spektrometru. Svi NMR spektri snimani su u DMSO- d_6 kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao interni standard. ^1H NMR spektri snimani su pri 300 i 600 MHz, dok su ^{13}C NMR spektri snimani pri 75 i 150 MHz. Kemijski pomaci (δ) izraženi su u ppm vrijednostima u odnosu prema tetrametilsilanu (TMS; δ 0,0 ppm), a konstante sprega (J) su izražene u Hercima (Hz). Pojedinačne rezonancije su asignirane na temelju kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i konstanti sprega.



SPOJ	20	21	22	23	24	25
X	H	F	OCH ₃	H	F	OCH ₃
R	H					



SPOJ	41	42	43	44	45	46	47	48
X	H	F	OCH ₃	H	F	OCH ₃	H	F
R								

SPOJ	49	50	51	52	53	54	55
X	OCH ₃	H	F	OCH ₃	H	F	OCH ₃
R							

3.3. Priprava spojeva

3.3.1. Opći postupak pripreve O-propargiliranih benzaldehida 4–6

U otopinu odgovarajućeg hidroksibenzaldehida (**1–3**) u suhom etanolu (8-10 mL) doda se K_2CO_3 (1,2 ekv.) i smjesa se miješa 30 min, te se doda propargil-bromid (1,2 ekv.). Reakcijska smjesa se miješa preko noći na temperaturi refluksa. Tijek reakcije prati se TLC-om. Po završetku reakcije otapalo se upari pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročisti kolonskom kromatografijom u eluensu CH_2Cl_2 .

4-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehyd (**4**)

Prema navedenom općem postupku iz 4-hidroksibenzaldehid **1** (2,0 g; 16,4 mmol) priređen je bijeli praškasti produkt **4** (2,2 g, 78%; T.t. = 85–87 °C). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,89 (1H, s, CHO), 7,89 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, Ph), 7,18 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, Ph), 4,94 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, CH_2), 3,63 (1H, t, $J = 2,4$ Hz, CCH). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 191,5 (CHO), 162,1 (Ph-q), 131,8 (Ph), 130,2 (Ph-q), 115,4 (Ph), 78,9 (CCH), 78,6 (CCH), 55,9 (CH_2).

3-fluor-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehyd (**5**)

Prema navedenom općem postupku iz 3-fluor-4-hidroksibenzaldehida **2** (5,0 g; 35,7 mmol) priređen je žuti praškasti produkt, spoj **5** (4,5 g; 66%, T.t. = 111–115 °C). 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,88 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, CHO), 7,80 (1H, dd, $J = 8,4; 0,9$ Hz, Ph), 7,73 (1H, dd, $J = 11,3; 1,9$ Hz, Ph), 7,45 (1H, t, $J = 8,3$ Hz, Ph), 5,04 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, CH_2), 3,70 (1H, t, $J = 2,4$ Hz, CCH). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 190.8; 190.8 (d, $J_{CF} = 1.8$ Hz, CHO), 153.4; 150.1 (d, $J_{CF} = 247.6$ Hz, Ph-q), 150.2 (Ph-q), 130.4; 130.3 (d, $J_{CF} = 5.1$ Hz, Ph-q), 128.0; 127.9 (d, $J_{CF} = 3.1$ Hz, Ph), 115.6; 115.4 (d, $J_{CF} = 18.4$ Hz, Ph), 115.2; 115.2 (d, $J_{CF} = 1.3$ Hz, Ph), 79.5 (CCH), 78.0 (CCH), 56.7 (OCH_2).

3-metoksi-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehyd (**6**)

Prema navedenom općem postupku iz 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida **3** (5,0 g; 32,7 mmol) priređen je žuti praškasti produkt **6** (4,7 g; 75%, T.t. = 121–125 °C). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 9,86 (1H, s, CHO), 7,56 (1H, dd, $J = 8,3; 1,8$ Hz, Ph), 7,43 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, Ph), 7,23 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, Ph), 4,94 (2H, d, $J = 2,4$ Hz, CH_2 CCH), 3,84 (3H, s, OCH_3), 3,63 (1H, t, $J = 2,3$ Hz, CH_2 CCH). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 191,4

(CHO), 151,8 (Ph-q), 149,4 (Ph-q), 130,3 (Ph-q), 125,4 (Ph), 112,9 (Ph), 109,9 (Ph), 78,9 (CCH), 78,5 (CCH), 56,1 ($\underline{\text{CH}_2\text{CCH}}$), 55,6 (OCH₃).

3.3.2. Priprava 4-[(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi]benzaldehyda (7)

Spoj **4** (400 mg; 2,30 mmol) otopi se u smjesi DMF : MeOH = 9: 1 (4,60 mL), te se dodaju TMSN₃ (0,45 mL; 3,44 mmol) i CuI (21,9 mg; 0,12 mmol). Reakcijska smjesa se miješa na 100 °C preko noći. Po završetku reakcije otapalo se upari pri sniženom tlaku. Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom u eluensu CH₂Cl₂ : CH₃OH = 100 : 1 izoliran je bijeli praškasti spoj **7** (355,8 mg; 76%; T.t. = 120–123 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 15,13 (1H, bs, NH), 9,88 (1H, s, CHO), 8,09–7,99 (1H, m, *J* = 7,4 Hz, H5'), 7,88 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, Ph), 7,24 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ph), 5,32 (2H, s, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 191,4 (CHO), 162,9 (Ph-q), 131,8 (Ph), 129,3 (Ph-q), 128,0 (C5'), 115,3 (Ph), 61,2 (CH₂).

3.3.3. Opći postupak *one-pot* sinteze *N*-1-benzil-1,2,3-triazolilnih benzaldehida 9–11

Benzil-klorid **8** (1,1 ekv.), NaN₃ (0,9 ekv.) i Et₃N (1,3 ekv.) miješaju se u smjesi *t*-BuOH : H₂O = 1 : 1 (4 mL) pola sata. Dodaje se odgovarajući *O*-propargilirani benzaldehid (**4–6**) i Cu(OAc)₂ (0,05 ekv.). Reakcijska smjesa se miješa preko noći na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije prati se TLC-om. Po završetku reakcije, otapalo se upari pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročisti kolonskom kromatografijom u eluensu CH₂Cl₂.

4-[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi]benzaldehyd (9)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **4** (250 g; 1,43 mmol) priređen je žuti praškasti spoj **9** (385,9 mg; 92%, T.t. = 106–109 °C). ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,88 (1H, s, CHO), 8,33 (1H, s, H5'), 7,87 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ph), 7,44–7,27 (5H, m, Ph), 7,23 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ph), 5,62 (2H, s, CH₂), 5,27 (2H, s, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 191,3 (CHO), 162,9 (Ph-q), 142,3 (C4'), 135,9 (Ph-q), 131,8 (Ph), 129,8 (Ph-q), 128,8 (Ph), 128,2 (Ph), 128,0 (Ph), 125,0 (C5'), 115,2 (Ph), 61,4 (OCH₂), 52,8 (CH₂).

4-[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metoksi]-3-fluorbenzaldehyd (10)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **5** (250 g; 1,40 mmol) priređen je uljasti produkt **10** (378,7 mg; 87%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,87 (1H, d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,35 (1H, s, H5'), 7,81–7,77 (1H, m, Ph), 7,70 (1H, dd, *J* = 11,3; 1,9 Hz, Ph), 7,60 (1H, t, *J* =

8,3 Hz, Ph), 7,39–7,29 (5H, m, Ph), 5,63 (2H, s, CH₂), 5,37 (2H, s, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 191,0; 190,9 (d, *J*_{CF} = 1,7 Hz, CHO), 153,4; 150,1 (d, *J*_{CF} = 247,1 Hz, Ph-q) 151,2; 151,1 (d, *J*_{CF} = 10,9 Hz, Ph-q), 1141,9 (C4'), 135,9 (Ph-q), 130,0; 130,0 (d, *J*_{CF} = 5,0 Hz, Ph-q), 128,9 (Ph), 128,3 (Ph), 128,0 (Ph), 125,3 (C5'), 115,5; 115,3 (d, *J*_{CF} = 18,3 Hz, Ph), 115,2; 115,1 (d, *J*_{CF} = 1,5 Hz, Ph), 62,3 (OCH₂), 53,0 (CH₂).

4-[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi]-3-metoksibenzaldehid (11)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **6** (250 g; 1,31 mmol) priređen je uljasti spoj **11** (345,6 mg; 82%). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,85 (1H, s, CHO), 8,31 (1H, s, H5'), 7,55 (1H, dd, *J* = 8,3; 1,9 Hz, Ph), 7,41–7,31 (8H, m, Ph), 5,62 (2H, s, CH₂), 5,26 (2H, s, CH₂), 3,80 (3H, s, OCH₃). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 191,4 (CHO), 152,8 (Ph-q), 149,4 (Ph-q), 142,3 (C4'), 135,9 (Ph-q), 123,0 (Ph-q), 128,8 (Ph), 128,2 (Ph), 128,0 (Ph), 125,7 (Ph), 125,0 (C5'), 112,8 (Ph), 109,9 (Ph), 61,8 (OCH₂), 55,5 (CH₃), 52,9 (CH₂).

3.3.4. Priprava 4-(2-azidoetil)morfolina (13)

4-(2-kloretil)morfolin **12** (3,0 g; 16,12 mmol) otopi se u vodi (16,12 mL) i doda se NaN₃ (3,15 g; 48,37 mmol). Reakcijska smjesa se grije na 80 °C 16 sati. Po završetku reakcije smjesa se ohladi i pH se namjesti na 10 pomoću KOH. Smjesa se ekstrahira s dietil-eterom (3 x 50 mL). Organski sloj se suši iznad bezvodnog MgS i upari pri sniženom tlaku na sobnoj temperaturi. Izuzetno nestabilan azid **13** odmah se koristi dalje za *click* reakciju.

3.3.5. Opći postupak priprave N1-morfolinetilnih 1,2,3-triazolilnih benzaldehida 14–16

Spoj **13** (600 mg, 3,84 mmol), odgovarajući *O*-propargilirani benzaldehid (**4–6**) (3,84 mmol) i Cu(OAc)₂ (34,9 mg; 0,19 mmol) otope se u metanolu (4 mL). Reakcijska smjesa se miješa na temperaturi refluksa preko noći. Tijek reakcije prati se TLC-om. Po završetku reakcije, otapalo se upari pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročisti kolonskom kromatografijom u eluensu CH₂Cl₂ : CH₃OH = 50 : 1.

4-[(1-(2-morfolinetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi]benzaldehyd (14)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **4** (615,06 mg; 3,84 mmol) priređen je bezbojan kristaliničan spoj **14** (1,01 g; 83%, T.t. = 109–113 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,88 (1H, s, CHO), 8,26 (1H, s, H5'), 7,88 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, Ph), 7,24 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ph), 5,29 (2H, s, OCH₂), 4,50 (2H, t, *J* = 6,3 Hz, CH₂CH₂), 3,55–3,47 (4H, m, CH₂-morfolin), 2,73 (2H, t, *J* = 6,3 Hz, CH₂CH₂), 2,44–2,37 (4H, m, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (151

MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 191,3 (CHO), 162,9 (Ph-q), 141,7 (C4'), 131,7 (Ph), 129,9 (Ph-q), 125,1 (C5'), 115,2 (Ph), 66,1 (CH₂-morfolin), 61,5 (OCH₂), 57,2 (CH₂CH₂), 52,9 (CH₂-morfolin), 46,6 (CH₂CH₂).

3-fluor-4-[[1-(2-morfolinetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metoksi]benzaldehyd (15)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **5** (684,13 mg; 3,84 mmol) priređen je žuti kristaliničan spoj **15** (1,03 g; 80%, T.t. = 89–93°C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 9,87 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, CHO), 8,29 (1H, s, H5'), 7,79 (1H, d, *J* = 8,5 Hz, Ph), 7,70 (1H, dd, *J* = 11,3; 1,8 Hz, Ph), 7,61 (1H, t, *J* = 8,3 Hz, Ph), 5,38 (2H, s, CH₂), 4,50 (2H, t, *J* = 6,2 Hz, CH₂CH₂), 3,57–3,42 (4H, m, CH₂-morfolin), 2,73 (2H, t, *J* = 6,2 Hz, CH₂CH₂), 2,44–2,32 (4H, m, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 190,8; 190,8 (d, *J*_{CF} = 1,7 Hz, CHO), 153,3; 150,0 (d, *J*_{CF} = 247,0 Hz, Ph-q), 151,2; 151,0 (d, *J*_{CF} = 10,8 Hz, Ph-q), 141,2 (C4'), 129,9; 129,9 (d, *J*_{CF} = 5,0 Hz, Ph-q), 128,2; 128,1 (d, *J*_{CF} = 3,0 Hz, Ph), 125,5 (C5'), 115,4; 115,2 (d, *J*_{CF} = 18,3 Hz, Ph), 115,1; 115,1 (d, *J*_{CF} = 1,5 Hz, Ph), 66,1 (CH₂-morfolin), 62,3 (OCH₂), 57,3 (CH₂CH₂), 52,9 (CH₂-morfolin), 46,5 (CH₂CH₂).

3-metoksi-4-[[1-(2-morfolinetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metoksi]benzaldehyd (16)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **6** (729,83 mg; 3,84 mmol) priređen je bijeli praškasti spoj **16** (1,3 g; 98%, T.t. = 142–146 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 9,85 (1H, s, CHO), 8,25 (1H, s, H5'), 7,56 (1H, dd, *J* = 8,2; 1,8 Hz, Ph), 7,45–7,33 (2H, m, Ph), 5,27 (2H, s, CH₂), 4,50 (2H, t, *J* = 6,3 Hz, CH₂CH₂), 3,81 (3H, s, OCH₃), 3,54–3,49 (4H, m, CH₂-morfolin), 2,74 (2H, t, *J* = 6,3 Hz, CH₂CH₂), 2,44–2,37 (4H, m, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 191,3 (CHO), 152,8 (Ph-q), 149,3 (Ph-q), 141,7 (C4'), 129,9 (Ph-q), 125,7 (Ph), 125,3 (C5'), 112,6 (Ph), 109,7 (Ph), 66,0 (CH₂-morfolin), 61,7 (OCH₂), 57,3 (CH₂CH₂), 55,5 (OCH₃), 52,9 (CH₂-morfolin), 46,5 (CH₂CH₂).

3.3.6. Priprava 2-{4-[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi]fenil}-1*H*-benzo[d]imidazola (18)

Spoj **9** (150 mg; 0,51 mmol) otopi se u apsolutno suhom etanolu (15 mL) i dodaje se 40% NaHSO₃ (400 mg u 1 mL vode). Smjesa se miješa na temperaturi refluksa pola sata te se dodaje *o*-fenilendiamin **17** (55,30 mg; 0,51 mmol) i nastavi miješati 6 sati na temperaturi refluksa. Po završetku reakcije otapalo se upari pri sniženom tlaku. U kruti ostatak dodaje se voda (5 mL) i miješa se 4 sata. Zatim se heterogena smjesa filtrira, nastali talog se suši u sušioniku. Izoliran je žuti praškasti spoj **18** (182,3 mg; 94%; T.t. > 250 °C). ¹H NMR (600

MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 8,32 (1H, s, H5'), 8,11 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, Ph), 7,59–7,55 (2H, m, H4; H7), 7,40–7,36 (2H, m, H5; H6), 7,36–7,31 (3H, m, Ph), 7,24–7,17 (4H, m, Ph), 5,63 (2H, s, OCH₂), 5,24 (2H, s, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 159,4 (Ph-q), 142,7 (C4'), 135,9 (Ph-q, C3a, C7a), 128,7 (Ph), 128,1 (Ph), 128,0 (Ph), 127,9 (Ph), 124,7 (C5'), 122,6 (C2), 121,9 (C5; C6), 115,1 (C4; C7), 61,2 (OCH₂), 52,8 (CH₂).

3.3.7. Opći postupak za sinteza 5(6)-imidazolilnih benzimidazola 20–22

Odgovarajući benzaldehid (**7**, **10** ili **11**) otopi se u apsolutno suhom etanolu (15 mL) i dodaje se 40% NaHSO₃. Smjesa se miješa pola sata te se dodaje odgovarajući *o*-fenilendiamin (1 ekv.) i reakcija se nastavi miješati 6 sati na temperaturi refluksa. Po završetku reakcije, otapalo se upari pri sniženom tlaku. U kruti ostatak dodaje se voda (5 mL) i miješa se 4 sata. Zatim se heterogena smjesa filtrira, a nastali talog se suši u sušioniku. Dobiveni talog miješa se 4 sata u etanolu zasićenim s HCl-om. U smjesu se dodaje dietil-eter, nastali talog se filtrira i suši u sušioniku.

5(6)-(imidazolin-2-il)-2-(4-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)-benzimidazol hidroklorid (20)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **7** (150 mg; 0,74 mmol) dobiven je bijeli praškasti spoj **20** (251,5 mg; 94%, T.t. = 229–232 °C). ¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,90 (2H, s, NH), 8,47 (1H, s, H5'), 8,43 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, Ph), 8,07–8,01 (2H, m, H4; H6), 7,94 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, H7), 7,35 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, Ph), 5,35 (2H, s, CH₂), 4,03 (4H, s, CH₂CH₂). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 164,7 (CNH), 161,6 (C2), 152,7 (Ph-q), 130,1 (Ph), 124,4 (C5'), 117,6 (C4), 115,7 (Ph), 115,5 (C7), 114,6 (C6), 61,2 (CH₂), 44,3 (CH₂CH₂).

2-{4-[(1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi]-3-fluorfenil}-5(6)-(imidazolin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol hidroklorid (21)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **10** (150 mg; 0,48 mmol) i spoja **19** (110,2 mg; 0,48 mmol) priređen je bijeli praškasti spoj **21** (79,5 mg; 35%, T.t. = 200–203 °C). ¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 10,83 (2H, s, NH), 8,45 (1H, s, H4), 8,38 (1H, s, H5'), 7,99–7,96 (2H, m, Ph), 7,98 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H7), 7,88 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, H6), 7,65 (1H, t, $J = 8,6$ Hz, Ph), 7,40–7,36 (2H, m, Ph), 7,35–7,32 (3H, m, Ph), 5,64 (2H, s, OCH₂), 5,37 (2H, s, CH₂), 4,02 (4H, s, CH₂CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 165,0 (CNH), 153,1; 149,9 (d, $J_{CF} = 244,9$ Hz, Ph-q), 152,5; 152,5 (d, $J_{CF} = 2,4$ Hz, C2), 148,8; 148,7 (d, $J_{CF} =$

10,3 Hz, Ph-q), 142,0 (C4'), 135,9 (Ph-q, C7a, C3a), 128,8 (Ph), 128,2 (Ph), 128,0 (Ph), 125,2 (Ph), 128,8 (C4), 123,6 (C5'), 116,6 (C5), 115,8 (C4, C7), 115,4; 115,1 (d, $J_{CF} = 20,9$ Hz, Ph), 62,2 (OCH₂), 52,9 (CH₂), 44,3 (CH₂CH₂).

2-{4-[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi]-3-metoksifenil}-5(6)-(imidazolin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol hidroklorid (22)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **11** (150 mg; 0,46 mmol) i spoja **19** (106,1 mg; 0,46 mmol) priređen je bijeli praškasti spoj **22** (179,4 mg; 81%, T.t. = 197–200 °C). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 10,88 (1H, s, NH), 8,46 (1H, s, H4), 8,35 (1H, s, H5'), 8,16 (1H, s, Ph), 8,08 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, H6), 8,02 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, H7), 7,92 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, Ph), 7,45 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, Ph), 7,40–7,29 (5H, m, Ph), 5,63 (2H, s, OCH₂), 5,28 (2H, s, CH₂), 4,03 (4H, s, CH₂CH₂), 3,90 (3H, s, OCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 165,2 (CNH), 153,6 (C2), 151,0 (Ph-q), 149,5 (Ph-q), 142,6 (C4'), 139,6 (C3a, C7a), 136,1 (Ph-q), 129,0 (Ph), 128,5 (Ph), 128,2 (Ph), 125,3 (C6), 124,0 (C5'), 121,5 (Ph), 118,8 (Ph-q), 117,2 (C5), 115,8 (C4), 114,9 (C7), 113,7 (Ph), 111,1 (Ph), 61,9 (OCH₂), 56,1 (OCH₃), 53,1 (CH₂), 44,6 (CH₂CH₂).

3.3.8. Opći postupak pripreve 5(6)-imidazolil-benzimidazolnih hibrida 23–25

Odgovarajući aldehid (**14–16**) otopi se u apsolutno suhom etanolu (15 mL) i dodaje se *p*-benzokinon (1 ekv.). Smjesa se miješa na temperaturi refluksa pola sata te se dodaje *o*-fenilendiamin **19** (1 ekv.) i reakcija se nastavi miješati 6 sati na temperaturi refluksa. Po završetku reakcije, u smjesu se dodaje dietil-eter, nastali talog se odfiltrira i osuši u sušioniku.

5(6)-(imidazolin-2-il)-2-{4-[(1-(2-moroflinetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi]-fenil}-1*H*-benzo[*d*]imidazol hidroklorid (23)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **14** (150 mg; 0,47 mmol) priređen je sivkasti praškasti spoj **23** (74,5; 33%, T.t. = 207–210 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 11,98 (1H, bs, NH), 10,94 (2H, s, NH), 8,50–8,40 (4H, m, H4, H5', Ph) 8,04 (1H, dd, $J = 8,6$; 1,4 Hz, H6), 7,90 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, H7), 7,33 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, Ph), 5,33 (2H, s, OCH₂), 4,98 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, CH₂CH₂), 4,02 (4H, s, CH₂CH₂), 3,97–3,80 (4H, m, CH₂-morfolin), 3,69 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, CH₂CH₂), 3,50–3,33 (2H, m, CH₂-morfolin), 3,22–3,03 (2H, m, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 164,9 (CNH), 161,3 (Ph-q), 153,0 (C2), 142,5 (C4'), 139,1 (Ph-q), 136,5 (C7a), 135,4 (C3a), 129,9 (Ph), 125,5 (C5'), 124,0 (C6), 117,1 (C5), 115,7

(C4), 115,6 (Ph), 114,7 (C7), 63,1 (CH₂-morfolin), 61,4 (OCH₂), 54,1 (CH₂CH₂), 51,2 (CH₂-morfolin), 44,3 (CH₂CH₂), 43,6 (CH₂CH₂).

5(6)-(imidazolin-2-il)-2-{4-[(1-(2-moroflinetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi]-3-fluorfenil}-1*H*-benzo[*d*]imidazol hidroklorid (24)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **15** (150 mg; 0,45 mmol) priređen smeđi praškasti spoj **24** (169,6 mg; 72%, T.t. = 202–206 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 14,17–13,55 (1H, m, NH), 10,66 (2H, s, NH), 8,45–8,26 (2H, m, H5', H4), 8,20–8,05 (2H, m, Ph. H6), 7,92–7,72 (2H, m, Ph, H7), 7,60 (2H, t, *J* = 8,6 Hz, Ph), 5,36 (2H, s, OCH₂), 4,52 (2H, t, *J* = 6,1 Hz, CH₂CH₂), 4,02 (4H, s, CH₂CH₂), 3,60–3,41 (4H, m, CH₂-morfolin), 2,75 (2H, t, *J* = 5,5 Hz, CH₂CH₂), 2,41 (4H, bs, H₂-morfolin). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 165,4 (CNH), 153,3 (C2), 153,2; 150,1 (d, *J*_{CF} = 244,1 Hz, Ph-q), 148,0; 147,9 (d, *J*_{CF} = 6,1 Hz, Ph-q), 141,6 (C4'), 125,4 (C5'), 124,1 (C6), 123,9 (Ph), 122,5; 122,4 (d, *J*_{CF} = 7,2 Hz, Ph-q), 115,8 (Ph), 115,7 (C4), 115,3 (C5), 114,7; 114,5 (d, *J*_{CF} = 17,3 Hz, Ph), 112,2 (C7), 66,0 (CH₂-morfolin), 62,2 (OCH₂), 57,2 (CH₂CH₂), 52,9 (CH₂-morfolin), 46,5 (CH₂CH₂), 44,3 (CH₂CH₂).

5(6)-(imidazolin-2-il)-2-{4-[(1-(2-moroflinetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi]-3-metoksifenil}-1*H*-benzo[*d*]imidazol hidroklorid (25)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **16** (150 mg; 0,43 mmol) priređen je sivkasti praškasti spoj **25** (184,1 mg; 85%, T.t. = 180–184 °C). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 13,94–13,44 (2H, m, NH), 10,60 (2H, m, NH), 8,42–8,18 (2H, m, H5', H4), 7,98–7,70 (4H, m, Ph, H6, H7), 7,36 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, Ph), 5,24 (2H, s, OCH₂), 4,52 (2H, t, *J* = 5,6 Hz, CH₂CH₂), 4,02 (4H, s, CH₂CH₂), 3,89 (3H, s, OCH₃), 3,53 (4H, s, CH₂-morfolin), 2,75 (2H, bs, CH₂CH₂), 2,42 (4H, s, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 164,8 (CNH), 153,0 (Ph-q), 150,9 (C5), 149,2 (Ph-q), 142,4 (C4'), 125,5 (Ph), 124,1 (C6), 121,6 (C5'), 117,2 (C5), 115,6 (C4), 113,5 (Ph, C7), 111,4 (Ph), 63,0 (CH₂-morfolin), 61,7 (OCH₂), 56,1 (OCH₃), 54,1 (CH₂CH₂), 51,2 (CH₂-morfolin), 44,3 (CH₂CH₂), 43,6 (CH₂CH₂).

3.3.9. Opći postupak pripreve *O*-propargiliranih benzaldehida 26–40

Odgovarajući hidroksibenzaldehid (**1–3**) otopi se u suhom acetonitrilu (15–20 mL) i doda se K₂CO₃ (1,5 ekv.). Reakcijska smjesa se miješa 30 min i doda se odgovarajući halogenid (1 ekv.), a te smjesa se nastavi miješati preko noći na temperaturi refluksa. Tijek reakcije prati se

TLC-om. Po završetku reakcije, otapalo se upari pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročisti kolonskom kromatografijom.

4-(2-okso-2-feniletoksi)benzaldehyd (26)

Spoj **26** priređen je prema navedenom općem postupku iz 4-hidroksibenzaldehyda **1** (250 mg; 2,5 mmol) i 2-bromacetofenona (352,4 mg; 1,78 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 50 : 1) izoliran je žuti praškasti spoj **26** (324,7 mg; 71%, T.t. = 81–85 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,87 (1H, s, CHO), 8,04 (2H, d, *J* = 7,1 Hz, Ph), 7,86 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, Ph), 7,71 (1H, t, *J* = 7,4 Hz, Ph), 7,58 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, Ph), 7,17 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ph), 5,77 (2H, s, OCH₂). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 193,7 (CO), 191,2 (CHO), 162,9 (Ph-q), 134,2 (Ph-q), 133,8 (Ph), 131,6 (Ph), 129,9 (Ph-q), 128,8 (Ph), 127,8 (Ph), 115,1 (Ph), 70,3 (OCH₂).

3-fluor-4-(2-okso-2-feniletoksi)benzaldehyd (27)

Spoj **27** priređen je prema navedenom općem postupku iz 3-fluor-4-hidroksibenzaldehyda **2** (250 mg; 1,78 mmol) i 2-bromacetofenona (322,4 mg; 1,78 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 50 : 1) izoliran je žuti praškasti spoj **27** (365,9 mg; 72%, T.t. = 115–120 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,86 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, CHO), 8,06–7,89 (2H, m, Ph), 7,83–7,65 (3H, m, Ph), 7,59 (2H, t, *J* = 7,6 Hz, Ph), 7,35 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, Ph), 5,89 (2H, s, OCH₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 193,4 (CO), 190,8; 190,8 (d, *J*_{CF} = 1,8 Hz, CHO), 153,2; 149,9 (d, *J*_{CF} = 247,1 Hz, Ph-q), 151,3; 151,1 (d, *J*_{CF} = 10,6 Hz, Ph-q), 134,0 (Ph), 130,0; 129,9 (d, *J*_{CF} = 5,0 Hz, Ph-q), 128,9 (Ph), 128,0 (Ph), 127,9 (Ph), 115,6 (Ph), 115,4; 115,1 (d, *J*_{CF} = 18,3 Hz, Ph), 115,0 (Ph), 70,9 (OCH₂).

3-metoksi-4-(2-okso-2-feniletoksi)benzaldehyd (28)

Spoj **28** priređen je prema navedenom općem postupku iz 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehyda (250 mg; 1,64 mmol) i 2-bromacetofenona (324,7 mg; 1,64 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 50 : 1) izoliran je bijeli praškasti spoj **28** (424,7 mg; 96%, T.t. = 130–134 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,84 (1H, s, CHO), 8,03 (2H, d, *J* = 7,2 Hz, Ph), 7,70 (1H, d, *J* = 7,4 Hz, Ph), 7,58 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, Ph), 7,52–7,40 (2H, m, Ph), 7,10 (1H, d, *J* = 8,3 Hz, Ph), 5,77 (2H, s, OCH₂), 3,88 (3H, s, OCH₃). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 193,7 (CO), 191,3 (CHO), 152,8 (Ph-q), 149,2 (Ph-

q), 134,2 (Ph-q), 133,9 (Ph), 130,0 (Ph-q), 128,8 (Ph), 127,9 (Ph), 125,5 (Ph), 112,7 (Ph), 110,1 (Ph), 70,5 (OCH₂), 55,6 (OCH₃).

4-(2-morfolino-2-oksoetoksi)benzaldehyd (29)

Spoj **29** priređen je prema navedenom općem postupku iz 4-hidroksibenzaldehida (250 mg; 2,05 mmol) i *N*-(kloracetil)morfolina (0,27 mL; 2,05 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 100 : 1) izoliran je bijeli praškasti spoj **29** (506,7 mg; 99%, T.t. = 147–150 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,87 (1H, s, CHO), 7,85 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, Ph), 7,11 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ph), 5,01 (2H, s, OCH₂), 3,68–3,52 (4H, m, CH₂-morfolin), 3,51–3,40 (4H, m, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 191,3 (CHO), 165,4 (CO), 163,1 (Ph-q), 131,6 (Ph), 129,8 (Ph-q), 115,1 (Ph), 66,0 (CH₂-morfolin), 65,6 (OCH₂), 44,6 (CH₂-morfolin).

3-fluor-4-(2-morfolino-2-oksoetoksi)benzaldehyd (30)

Spoj **30** priređen je prema navedenom općem postupku iz 3-fluor-4-hidroksibenzaldehida (250 mg; 1,78 mmol) i *N*-(kloracetil)morfolina (0,23 mL; 1,78 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 50 : 1) izoliran je bijeli praškasti spoj **30** (473,9 mg; 99%, T.t. = 84–88 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,86 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, CHO), 7,80–7,67 (2H, m, Ph), 7,28 (1H, t, *J* = 8,5 Hz, Ph), 5,13 (2H, s, OCH₂), 3,64–3,54 (4H, m, CH₂-morfolin), 3,47–3,42 (4H, m, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 190,8; 190,8 (d, *J*_{CF} = 1,9 Hz, CHO), 165,0 (CO), 153,2; 149,9 (d, *J*_{CF} = 247,0 Hz, Ph-q) 151,4; 151,3 (d, *J*_{CF} = 10,5 Hz, Ph-q), 129,9; 129,8 (d, *J*_{CF} = 5,2 Hz, Ph-q), 127,8; 127,8 (d, *J*_{CF} = 2,9 Hz, Ph), 115,5; 115,3 (d, *J*_{CF} = 18,3 Hz, Ph), 115,0; 115,0 (d, *J*_{CF} = 1,5 Hz), 66,1 (CH₂-morfolin), 65,9 (OCH₂), 44,5 (CH₂-morfolin).

3-metoksi-4-(2-morfolino-2-oksoetoksi)benzaldehyd (31)

Spoj **32** priređen je prema navedenom općem postupku iz 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida (250 mg; 1,64 mmol) i *N*-(kloracetil)morfolina (0,21 mL; 1,64 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 50 : 1) izoliran je bijeli praškasti spoj **166c** (452,3 mg; 99%, T.t. = 80–85 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,84 (1H, s, CHO), 7,51 (1H, dd, *J* = 8,3; 1,9 Hz, Ph), 7,42 (1H, d, *J* = 1,8 Hz, Ph), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, Ph), 5,0 (2H, s, OCH₂), 3,85 (3H, s, OCH₂), 3,71–3,52 (4H, m, CH₂-morfolin), 3,50–3,39 (4H, m, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 191,4 (CHO), 165,3 (CO), 152,9

(Ph-q), 149,2 (Ph-q), 129,9 (Ph-q), 125,5 (Ph), 112,7 (Ph), 110,0 (Ph), 66,1 (OCH₂, CH₂-morfolin), 55,6 (OCH₃), 44,7 (CH₂-morfolin).

4-(2-piridin-2-ilmetoksi)benzaldehyd (32)

Spoj **32** priređen je prema navedenom općem postupku iz 4-hidroksibenaldehida (250 mg; 2,5 mmol) i 2-klormetilpiridina (403,5 mg; 2,05 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 100 : 1) izoliran je bijeli praškasti spoj **32** (385,3 mg; 88%, T.t. = 94–97 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,87 (1H, s, CHO), 8,59 (1H, d, *J* = 4,2 Hz, H6'), 7,92–7,80 (3H, , m, Ph, H4'), 7,53 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, H3'), 7,36 (1H, dd, *J* = 6,8; 5,0 Hz, H5'), 7,23 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ph), 5,31 (2H, s, OCH₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 191,3 (CHO), 163,1 (Ph-q), 155,9 (C2'), 149,2 (C6'), 137,1 (Ph), 131,81 (Ph-q), 129,9 (C4'), 123,2 (C3'), 121,9 (C5'), 115,3 (Ph), 70,6 (OCH₂).

3-fluor-4-(2-piridin-2-ilmetoksi)benzaldehyd (33)

Spoj **33** priređen je prema navedenom općem postupku iz 3-fluor-4-hidroksibenaldehida (250 mg; 1,78 mmol) i 2-klormetilpiridina (351,02 mg; 1,78 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 100 : 1) izoliran je bijeli praškasti spoj **33** (307,6 mg; 75%, T.t. = 82–85 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,87 (1H, d, *J* = 2,1 Hz, CHO), 8,76–8,33 (1H, m, 6'), 7,87 (1H, td, *J* = 7,7; 1,8 Hz, Ph), 7,80–7,70 (2H, m, Ph, H4'), 7,55 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, H3'), 7,47 (1H, t, *J* = 8,2 Hz, Ph), 7,41–7,32 (1H, m, H5'), 5,39 (2H, s, OCH₂). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 190,8 (CHO), 155,3 (Ph-q, C2') 152,5; 150,8 (d, *J*_{CF} = 246,9 Hz, Ph-q), 151,3; 151,2 (d, *J*_{CF} = 10,5 Hz, Ph-q), 149,2 (C6'), 137,1 (Ph), 130,0; 129,9 (d, *J*_{CF} = 5,1 Hz, Ph-q), 128,2 (C4'), 123,3 (C5'), 121,9 (C5'), 115,4; 115,3 (d, *J*_{CF} = 18,2 Hz, Ph), 115,1 (Ph), 71,3 (OCH₂).

3-metoksi-4-(2-piridin-2-ilmetoksi)benzaldehyd (34)

Spoj **34** priređen je prema navedenom općem postupku iz 4-hidroksi-3-metoksi-benzaldehida (250 mg; 1,64 mmol) i 2-klormetilpiridina (323,14 mg; 1,64 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 100 : 1) izoliran je bijeli praškasti spoj **34** (398,67 mg; 60%, T.t. = 77–81 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,85 (1H, s, CHO), 8,59 (1H, d, *J* = 4,2 Hz, H6'), 7,86 (1H, td, *J* = 7,7; 1,7 Hz, Ph), 7,58–7,48 (2H, m, H4', H3'), 7,44 (1H, d, *J* = 1,8 Hz, Ph), 7,37 (1H, dd, *J* = 6,8; 5,1 Hz, H5'), 7,26 (1H, d, *J* = 8,3 Hz, Ph), 5,29 (2H, s, OCH₂), 3,87 (3H, s, OCH₃). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆)

(δ /ppm): 191,3 (CHO), 155,8 (Ph-q), 152,8 (Ph-q), 149,3 (C2'), 149,1 (C6'), 137,0 (Ph), 129,9 (Ph-q), 125,7 (C4'), 123,1 (C3'), 121,8 (C5'), 112,7 (Ph), 109,8 (Ph), 70,9 (OCH₂), 55,6 (OCH₃).

4-(2-morfolinetoksi)benzaldehyd (35)

Spoj **35** priređen je prema navedenom općem postupku iz 4-hidroksibenzaldehida (250 mg; 2,5 mmol) i 2-kloretilmorfolina (340 mg; 2,05 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 50 : 1) izoliran je proziran uljasti produkt **35** (425,2 mg; 88%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 9,86 (1H, s, CHO), 7,85 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, Ph), 7,13 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ph), 4,20 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH₂CH₂), 3,70–3,47 (4H, m, CH₂-morfolin), 2,71 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH₂CH₂), 2,49–2,43 (4H, m, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 191,3 (CHO), 163,4 (Ph-q), 131,2 (Ph), 129,6 (Ph-q), 115,0 (Ph), 66,1 (CH₂-morfolin), 65,8 (CH₂CH₂), 56,8 (CH₂CH₂), 53,5 (CH₂-morfolin).

3-fluor-4-(2-morfolinetoksi)benzaldehyd (36)

Spoj **36** priređen je prema navedenom općem postupku iz 3-fluor-4-hidroksibenzaldehida (250 mg; 1,78 mmol) i 2-kloretilmorfolina (331,22 mg; 1,78 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 50 : 1) izoliran je žuti uljasti produkt **36** (430,4 mg; 95%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 9,86 (1H, d, *J* = 2,1 Hz, CHO), 7,79–7,74 (1H, m, Ph), 7,68 (1H, dd, *J* = 11,4; 1,9 Hz, Ph), 7,41 (1H, t, *J* = 8,3 Hz, Ph), 4,29 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH₂CH₂), 3,64–3,46 (4H, m, CH₂-morfolin), 2,74 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH₂CH₂), 2,49–2,43 (4H, m, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 190,8 (CHO), 153,3; 150,0 (d, *J*_{CF} = 246,9 Hz), 151,8; 151,6 (*J*_{CF} = 10,7 Hz), 129,7; 129,6 (d, *J*_{CF} = 4,9 Hz), 128,3; 128,3 (d, *J*_{CF} = 3,1 Hz), 115; 115,1 (d, *J*_{CF} = 18,3 Hz), 114,7; 114,7 (d, *J*_{CF} = 1,6 Hz), 67,0 (CH₂-morfolin), 66,1 (CH₂CH₂), 56,6 (CH₂CH₂), 53,5 (CH₂-morfolin).

3-metoksi-4-(2-morfolinetoksi)benzaldehyd (37)

Spoj **37** priređen je prema navedenom općem postupku iz 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehida (250 mg; 1,64 mmol) i 2-kloretilmorfolina (305,17 mg; 1,64 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 50 : 1) izoliran je žuti uljasti produkt **37** (415,9 mg; 96%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 9,84 (1H, s, CHO), 7,53 (1H, dd, *J* = 8,2; 1,9 Hz, Ph), 7,39 (1H, d, *J* = 1,8 Hz, Ph), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, Ph), 4,19 (2H, t, *J* = 5,9 Hz, CH₂CH₂), 3,83 (3H, s, OCH₃), 3,62–3,45 (4H, m, CH₂-morfolin), 2,72 (t, *J* = 5,8 Hz,

CH₂CH₂), 2,49–2,43 (4H, m, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 191,4 (CHO), 153,4 (Ph-q), 149,3 (Ph-q), 129,7 (Ph-q), 126,0 (Ph), 112,3 (Ph), 109,7 (Ph), 66,4 (CH₂CH₂), 66,2 (CH₂-morfolin), 56,8 (CH₂CH₂), 55,6 (OCH₃), 53,6 (CH₂-morfolin).

4-(2-(Dietilamin)etoksi)benzaldehyd (38)

Spoj **38** priređen je prema navedenom općem postupku iz 4-hidroksibenzaldehyda (250 mg; 2,5 mmol) i dietilaminoetilklorid (339,42 mg; 2,05 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 50 : 1) izoliran je uljasti produkt **38** (136,4 mg; 30%). 9,86 (1H, s, CHO), 7,85 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, Ph), 7,12 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, Ph), 4,14 (2H, t, *J* = 6,0 Hz, CH₂CH₂), 2,81 (2H, t, *J* = 5,9 Hz, CH₂CH₂) 2,62–2,51 (4H, m, CH₂CH₃), 0,97 (6H, t, *J* = 7,1 Hz, CH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 191,3 (CHO), 163,5 (Ph-q), 131,8 (Ph), 129,6 (Ph-q), 115,0 (Ph), 66,8 (CH₂CH₂), 51,1 CH₂CH₂), 47,0 (CH₂CH₃), 11,8 (CH₂CH₃).

4-(2-(Dietilamin)etoksi)-3-fluorbenzaldehyd (39)

Spoj **39** priređen je prema navedenom općem postupku iz 3-fluor-4-hidroksibenzaldehyda (250 mg; 1,78 mmol) i dietilaminoetilklorid (295,87 mg; 1,78 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 50 : 1) izoliran je žuti uljasti produkt **39** (335,1 mg; 79%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,82 (1H, d, *J* = 2,1 Hz, CHO), 7,72 (1H, d, *J* = 8,5 Hz, Ph), 7,64 (1H, dd, *J* = 11,4; 1,9 Hz, Ph), 7,37 (1H, t, *J* = 8,3 Hz, Ph), 4,17 (2H, t, *J* = 5,9 Hz, CH₂CH₂), 2,92–2,70 (2H, m, CH₂CH₂), 2,48–2,41 (4H, m, CH₂CH₃), 0,93 (6H, t, *J* = 7,1 Hz, CH₂CH₃). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 190,7 (CHO), 152,5; 150,8 (d, *J*_{CF} = 247,0 Hz, Ph-q), 151,8; 151,7 (d, *J*_{CF} = 10,7 Hz, Ph-q), 129,6; 129,5 (d, *J*_{CF} = 5,1 Hz, Ph-q), 128,2; 128,2 (d, *J*_{CF} = 2,7 Hz, Ph), 116,1; 116,0 (, *J*_{CF} = 18,3 Hz, Ph), 114,6 (Ph), 67,8 (CH₂CH₂), 50,9 (CH₂CH₂), 47,0 (CH₂CH₃), 11,7 (CH₂CH₃).

4-(2-(Dietilamin)etoksi)-3-metoksibenzaldehyd (40)

Spoj **40** priređen je prema navedenom općem postupku iz 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehyda (250 mg; 1,64 mmol) i dietilaminoetilklorid (271,98 mg; 1,64 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 50 : 1) izoliran je žuti uljasti produkt **40** (354,2 mg; 66%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 9,83 (1H, s, CHO), 7,53 (1H, dd, *J* = 8,2; 1,9 Hz, Ph), 7,39 (1H, d, *J* = 1,8 Hz, Ph), 7,19 (1H, d, *J* = 8,3 Hz, Ph), 4,12 (2H, t, *J* = 6,2 Hz, CH₂CH₂), 3,82 (3H, s, OCH₃), 2,81 (2H, t, *J* = 6,2 Hz, CH₂CH₂), 2,66–2,50 (4H, m,

CH_2CH_3), 0,97 (6H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_2CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (δ/ppm): 191,4 (CHO), 153,5 (Ph-q), 149,3 (Ph-q), 129,6 (Ph-q), 126,1 (Ph), 112,2 (Ph), 109,7 (Ph), 67,3 (CH_2CH_2), 55,6 (OCH_3), 51,1 (CH_2CH_2), 47,0 (CH_2CH_3), 11,8 (CH_2CH_3).

3.3.9. Opći postupak za sinteza 5(6)-imidazolil-benzimidazola 41–55

Odgovarajući benzaldehid (**26–40**) otopi se u apsolutno suhom etanolu (15 mL) i doda se 40% NaHSO_3 . Smjesa se miješa pola sata te se dodaje *o*-fenilendiamin **19** (1 ekv.) i reakcija se nastavi miješati 6 sati na temperaturi refluksa. Po završetku reakcije, otapalo se upari pri sniženom tlaku i pročisti kolonskom kromatografijom u eluensu $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 4 : 1$. Dobiveni produkt miješa se 4 sata u etanolu zasićenim s HCl-om. U smjesu se dodaje dietil-eter, nastali talog se filtrira i suši u sušioniku.

5(6)-(imidazolin-2-il)-2-[4-(2-okso-2-feniletoksi)fenil]-1*H*-benzo[*d*]imidazol hidroklorid (41)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **26** (150 mg; 0,62 mmol) priređen je smeđi praškasti spoj **41** (205,0 mg; 83%, T.t. = 255–258 °C). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (δ/ppm): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (δ/ppm): 13,67 (1H, s, NH), 10,62 (2H, s, NH), 8,33 (1H, s, H4), 8,22 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, Ph), 8,06 (2H, d, $J = 7,2$ Hz, Ph), 7,88–7,65 (3H, m, H6, H7, Ph), 7,59 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, Ph), 7,19 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, Ph), 5,73 (2H, s, OCH_2), 4,01 (4H, s, CH_2CH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (δ/ppm): 194,2 (CO), 165,4 (CNH), 160,1 (Ph-q, C2), 134,3 (Ph-q), 133,9 (Ph), 128,9 (Ph), 128,7 (Ph), 127,9 (Ph), 122,2 (C6), 122,0 (C5), 115,2 (Ph, C4, C7), 115,0 (Ph-q), 70,3 (OCH_2), 44,2 (CH_2CH_2).

2-[3-fluor-4-(2-okso-2-feniletoksi)fenil]-5(6)-(Imidazolin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol hidroklorid (42)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **27** (150 mg; 0,66 mmol) priređen je žuti praškasti spoj **42** (187,2 mg; 68%, T.t. = 205–208 °C). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (δ/ppm): 10,91 (2H, s, NH), 8,48 (1H, s, H4), 8,39 (1H, dd, $J = 12,3; 1,9$ Hz, Ph), 8,25 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, H7), 8,09–7,97 (3H, m, Ph, H6), 7,91 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, Ph), 7,72 (1H, t, $J = 7,4$ Hz, Ph), 7,60 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, Ph), 7,47 (1H, t, $J = 8,8$ Hz, Ph), 5,90 (2H, s, OCH_2), 4,02 (4H, s, CH_2CH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (δ/ppm): 193,5 (CO), 165,2 (CNH), 152,9 (C2), 152,9; 149,7 (d, $J_{\text{CF}} = 238,2$ Hz, Ph-q), 148,5; 148,3 (d, $J_{\text{CF}} = 10,3$ Hz, Ph-q), 134,1 (Ph-q), 133,6 (Ph), 128,6 (Ph), 127,6 (Ph), 124,1; 124,1 (d, $J_{\text{CF}} = 1,3$ Hz, Ph), 122,9 (C6), 121,0 (Ph-

q), 116,3 (C4), 116,0 (C5), 115,6 (C7), 115,1; 114,8 (d, $J_{CF} = 20,9$ Hz, Ph), 114,8; 114,7 (d, $J_{CF} = 5,1$ Hz, Ph), 70,9 (OCH₂), 44,1 (CH₂CH₂).

**5(6)-(imidazolin-2-il)-2-[3-metoksi-4-(2-okso-2-feniletoksi)fenil]-1H-benzo[d]imidazol
hidroklorid (43)**

Prema navedenom općem postupku iz spoja **28** (150 mg; 0,55 mmol) priređen je smeđi praškasti spoj **43** (183,6 mg; 78%, T.t. = 206–210 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 10,66 (2H, s, NH), 8,34 (1H, s, H4), 8,05 (2H, d, $J = 7,2$ Hz, Ph), 7,97–7,67 (5H, m, Ph), 7,59 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, Ph), 7,11 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, Ph), 5,71 (2H, s, OCH₂), 4,01 (4H, s, CH₂CH₂), 3,95 (3H, s, OCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 194,2 (CO), 165,5 (CNH), 153,7 (C2), 149,7 (Ph-q), 149,0 (Ph-q), 134,3 (Ph-q), 133,9 (Ph), 128,9 (Ph), 127,9 (Ph), 122,3 (Ph), 122,0 (Ph), 120,0 (C6), 115,8 (C4), 115,1 (C5), 113,4 (Ph, C7), 110,7 (Ph), 70,6 (OCH₂), 55,9 (OCH₃), 44,2 (CH₂CH₂).

**5(6)-(imidazolin-2-il)-2-[4-(2-morfolino-2-oksoetoksi)fenil]-1H-benzo[d]imidazol
hidroklorid (44)**

Prema navedenom općem postupku iz spoja **29** (200 mg; 0,80 mmol) priređen je smeđi praškasti spoj **44** (118,6; 37%, T.t. = 220–223 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 10,82 (2H, s, NH), 8,45 (1H, s, H4), 8,39 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, Ph), 8,00 (1H, d, $J = 8,3$ Hz, H7), 7,89 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H6), 7,20 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, Ph), 5,01 (2H, s, CH₂), 4,03 (4H, s, CH₂CH₂), 3,73–3,35 (4H, m, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 165,6 (CNH), 165,1 (CO), 161,3 (Ph-q), 153,5 (C2), 129,5 (Ph), 123,7 (C6), 118,9 (C5), 116,8 (Ph-q), 115,9 (C4), 115,5 (Ph), 114,8 (C7), 66,1 (CH₂-morfolin), 65,7 (OCH₂), 44,4 (CH₂CH₂), 41,6 (CH₂-morfolin).

**2-[3-fluor-4-(2-morfolino-2-oksoetoksi)fenil]-5(6)-(imidazolin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol
hidroklorid (45)**

Prema navedenom općem postupku iz spoja **30** (200 mg; 0,74 mmol) priređen je smeđi praškasti spoj **45** (265,4; 85%, T.t. = 211–215 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 13,87 (1H, s, NH), 10,67 (2H, s, NH), 8,36 (1H, s, H4), 8,17–8,01 (2H, m, H6, Ph), 7,91–7,72 (2H, m, H7, Ph), 7,29 (1H, t, $J = 8,7$ Hz, Ph), 5,09 (2H, s, CH₂), 4,01 (4H, s, CH₂CH₂), 3,69–3,40 (8H, m, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 165,4 (CNH), 165,3 (CO), 152,2; 150,6 (d, $J_{CF} = 244,3$ Hz, Ph-q), 149,7 (Ph-q), 148,1; 148,1 (d, $J_{CF} = 10,2$ Hz,

Ph-q), 123,7 (Ph, C6), 122,4; 122,3 (d, $J_{CF} = 7,1$ Hz, Ph-q), 115,6 (C4, Ph), 115,5 (C5), 115,3 (C7), 114,6; 114,5 (d, $J_{CF} = 20,9$ Hz, Ph), 66,1 (CH₂-morfolin), 66,0 (OCH₂), 44,6 (CH₂-morfolin), 44,2 (CH₂CH₂).

5(6)-(imidazolin-2-il)-2-[3-metoksi-4-(2-morfolino-2-oksoetoksi)fenil]-1H-benzo[d]imidazol hidroklorid (46)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **31** (200 mg; 0,72 mmol) priređen je smeđi praškasti spoj **46** (269,7; 86%, T.t. = 202–205 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 13,78 (1H, bs, NH), 10,67 (2H, s, NH), 8,36 (1H, s, H4), 8,00–7,70 (4H, m, Ph, H7, H6), 7,07 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, Ph), 4,94 (2H, s, OCH₂), 4,01 (4H, s, CH₂CH₂), 3,92 (3H, s, OCH₂), 3,73–3,40 (8H, m, CH₂-morfolin). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 165,7 (CNH), 165,4 (Ph-q), 149,7 (C2), 149,0 (Ph-q), 122,3 (C6), 122,2 (Ph-q), 119,9 (Ph), 115,6 (C4, C7), 115,0 (Ph-q), 113,4 (Ph), 110,7 (Ph), 66,3 (CH₂-morfolin), 66,0 (OCH₂), 55,9 (OCH₃), 44,8 (CH₂CH₂), 44,2 (CH₂-morfolin).

5(6)-(imidazolin-2-il)-2-(4-(pirin-2-ilmetoksi)fenil)-1H-benzo[d]imidazol hidroklorid (47)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **32** (150 mg; 0,70 mmol) priređen je sivkasti praškasti spoj **47** (175,0 mg; 46%, T.t. = 208–211 °C). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 10,64 (2H, s, NH), 8,60 (1H, d, $J = 4,5$ Hz, H6'), 8,34 (1H, s, H4), 8,24 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, Ph), 7,93–7,79 (2H, m, H4', H6), 7,76 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, H7), 7,56 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, H3'), 7,37 (1H, dd, $J = 7,1; 5,1$ Hz, H5'), 7,24 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, Ph), 5,29 (2H, s, OCH₂), 4,01 (4H, s, CH₂CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 164,8 (CNH), 161,1 (Ph-q), 154,2 (C2'), 152,8 (C2), 146,8 (C6'), 139,7 (Ph), 135,3 (Ph-q), 129,9 (C4'), 124,0 (C3'), 123,0 (C5'), 117,0 (C5), 115,6 (C4), 115,6 (Ph), 114,4 (C7), 69,0 (OCH₂), 44,2 (CH₂CH₂).

5(6)-(imidazolin-2-il)-2-[3-fluor-4-(pirin-2-ilmetoksi)fenil]-1H-benzo[d]imidazol (48)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **33** (150 mg; 0,65 mmol) priređen je smeđi praškasti spoj **48** (187,2 mg; 74%, T.t. = 200–203 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 10,91 (2H, s, NH), 8,74 (1H, d, $J = 4,5$ Hz, H6'), 8,48 (1H, s, H4), 8,39 (1H, dd, $J = 12,3; 1,9$ Hz, H6), 8,28 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, H7), 8,14 (1H, td, $J = 7,8; 1,5$ Hz, Ph), 8,01 (1H dd, $J = 8,5; 1,5$ Hz, H4'), 7,88 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, H3'), 7,79 (1H, d, $J = 7,9$ Hz, Ph), 7,65–7,51

(2H, m, Ph, H5'), 5,52 (2H, s, OCH₂), 4,02 (4H, s, CH₂CH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 165,1 (CNH), 154,9 (C2'), 154,1 (C2), 153,2; 149,9 (d, *J*_{CF} = 245,1 Hz, Ph-q), 152,7 (C2), 148,7; 148,6 (d, *J*_{CF} = 10,5 Hz, Ph-q), 147,4 (C6'), 139,8 (Ph), 136,4 (Ph-q), 124,8, 124,8 (d, *J*_{CF} = 3,1 Hz, Ph), 124,6 (C4'), 124,3 (C3'), 123,5 (C6), 123,1 (C5'), 118,2 (C5), 116,8 (C4), 115,8 (C7), 115,5; 115,2 (d, *J*_{CF} = 21,2 Hz, Ph), 70,0 (OCH₂), 44,4 (CH₂CH₂).

5(6)-(imidazolin-2-il)-2-[3-metoksi-4-(pirin-2-ilmetoksi)fenil]1-1H-benzo[*d*]imidazol hidroklorid (49)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **34** (150 mg; 0,62 mmol) priređen je crveni praškasti spoj **49** (181,7 mg; 73%, T.t. = 265–268 °C). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 13,52 (1H, s, NH), 10,67 (1H, s, NH), 8,60 (1H, d, *J* = 4,6 Hz, H6'), 8,35 (1H, s, H4), 7,96 (1H, s, Ph), 7,92–7,81 (3H, m, Ph, H4', H6), 7,77 (1H; d, *J* = 8,2 Hz, H7), 7,56 (1H, d, *J* = 7,8 Hz, H3'), 7,37 (1H, dd, *J* = 7,2; 5,1 Hz, H5'), 7,24 (1H, d, *J* = 8,5 Hz, Ph), 5,27 (2H, s, OCH₂), 4,01 (4H, s, CH₂CH₂), 3,94 (s, OCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 165,4 (CNH), 156,4 (C2), 149,8 (Ph-q), 149,2 (Ph-q), 149,1 (C6'), 137,1 (Ph), 123,1 (C4'), 122,3 (C6), 122,2 (C5), 121,8 (C5'), 120,1 (C3'), 115,1 (Ph-q), 113,4 (C4, C7, Ph), 110,6 (Ph), 70,9 (OCH₂), 55,9 (OCH₃), 44,2 (CH₂CH₂).

5(6)-(imidazolin-2-il)-2-[4-(2-morfolinetoksi)fenil]1-1H-benzo[*d*]imidazol hidroklorid (50)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **35** (150 mg; 0,64 mmol) priređen je smeđi praškasti spoj **50** (248,5 mg; 74%, T.t. = 203–207 °C). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 10,96 (2H, s, NH), 8,49 (1H, s, H4), 8,46 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, Ph), 8,04 (1H, dd, *J* = 8,6; 1,3 Hz, H6), 7,89 (1H, d, *J* = 8,6 Hz, H7), 7,28 (2H, d, *J* = 8,9 Hz, Ph), 4,02 (4H, s, CH₂CH₂), 3,96–3,87 (6H, m, CH₂-morfolin, CH₂CH₂), 3,64–3,40 (6H, m, CH₂-morfolin, CH₂CH₂). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 165,2 (CNH), 159,6 (Ph-q), 154,0 (C2), 129,0 (Ph), 122,6 (C6), 121,3 (Ph-q), 115,5 (C5), 115,2 (Ph), 115,0 (C4), 114,7 (C7), 62,9 (CH₂-morfolin), 62,4 (CH₂CH₂), 54,5 (CH₂CH₂), 51,5 (CH₂-morfolin), 44,0 (CH₂CH₂).

2-[3-fluor-4-(2-morfolinetoksi)fenil]-5(6)-(imidazolin-2-il)-1H-benzo[*d*]imidazol hidroklorid (51)

Prema navedenom općem postupku iz spoja **36** (150 mg; 0,59 mmol) priređen je smeđi praškasti spoj **51** (301,4 mg; 74%, T.t. = 204–208 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)

(δ /ppm): 12,00 (1H, bs, NH), 10,99 (2H, s, NH), 8,50 (1H, s, H4), 8,44–8,25 (2H, m, Ph), 8,04 (1H, dd, $J = 8,6; 1,4$ Hz, H6), 7,86 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, H7), 7,53 (1H, t, $J = 8,7$ Hz, Ph), 4,75–4,68 (2H, m, CH₂CH₂), 4,01 (4H, s, CH₂CH₂), 3,98–3,80 (4H, m, CH₂-morfolin), 3,70–3,45 (4H, m, CH₂-morfolin), 3,33–3,18 (2H, m, CH₂CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 165,1 (CNH), 153,1; 149,8 (d, $J_{CF} = 244,9$ Hz, Ph-q), 152,8 (C2), 147,8; 147,5 ($J_{CF} = 10,0$ Hz, Ph-q), 124,3; 124,3 ($J_{CF} = 1,5$ Hz, Ph), 122,9 (C6), 121,9; 121,7 ($J_{CF} = 7,5$ Hz, Ph-q), 116,5 (C4), 115,8 (C5), 115,7 (Ph), 115,1; 114,8 (d, $J_{CF} = 20,6$ Hz, Ph), 114,7 (C7), 63,8 (CH₂CH₂), 62,9 (CH₂-morfolin), 54,4 (CH₂CH₂), 51,5 (CH₂-morfolin), 44,0 (CH₂CH₂).

**5(6)-(imidazolin-2-il)-2-[3-metoksi-4-(2-morfolinetoksi)fenil]-1H-benzo[*d*]imidazol
hidroklorid (52)**

Prema navedenom općem postupku iz spoja **37** (150 mg; 0,56 mmol) priređen je žuti praškasti spoj **52** (237,7 mg; 87%, T.t. = 217–223 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,08 (1H, bs, NH), 10,97 (2H, s, NH), 8,50 (1H, s, H4), 8,24 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, Ph), 8,15–8,01 (2H, m, Ph, H6), 7,87 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, H7), 7,31 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, Ph), 4,63 (2H, t, $J = 5,1$ Hz, CH₂CH₂), 4,02 (4H, s, CH₂CH₂), 3,97 (3H, s, OCH₃), 3,97–3,88 (4H, m, CH₂-morfolin), 3,65–3,40 (6H, m, CH₂-morfolin, CH₂CH₂). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 165,0 (CNH), 153,3 (C2), 149,8 (Ph-q), 149,4 (Ph-q), 123,3 (Ph), 121,0 (C6), 120,5 (Ph-q), 116,2 (C5), 115,9 (C4), 114,4 (Ph, C7), 111,9 (Ph), 63,6 (CH₂CH₂), 62,8 (CH₂-morfolin), 56,2 (OCH₃), 54,5 (CH₂CH₂), 51,5 (CH₂-morfolin), 44,0 (CH₂CH₂).

**2-[4-[2-(dietilamin)etoksi]fenil]-5(6)-(imidazolin-2-il)-1H-benzo[*d*]imidazol hidroklorid
(53)**

Prema navedenom općem postupku iz spoja **38** (150 mg; 0,68 mmol) priređen je smeđi praškasti spoj **53** (126,8 mg; 49%, T.t. = 214–218 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 10,98 (2H, s, NH), 8,54–8,40 (3H, m, Ph, H4), 8,06 (1H, dd, $J = 8,6; 1,3$ Hz, H6), 7,90 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, H7), 7,28 (2H, d, $J = 8,9$ Hz, Ph), 4,56 (2H, t, $J = 4,8$ Hz, CH₂CH₂), 4,02 (4H, s, CH₂CH₂), 3,63–3,44 (2H, m, CH₂CH₂), 3,29–3,10 (4H, m, CH₂CH₃), 1,28 (6H, t, $J = 7,2$ Hz, CH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 164,9 (CNH), 160,6 (Ph-q), 153,2 (C2), 129,8 (Ph), 123,9 (C6), 119,2 (Ph-q), 116,8 (C5), 115,9 (C4), 115,4 (Ph), 114,7 (C7), 62,7 (CH₂CH₂), 49,5 (CH₂CH₂), 46,9 (CH₂CH₃), 44,3 (CH₂CH₂), 8,4 (CH₂CH₃).

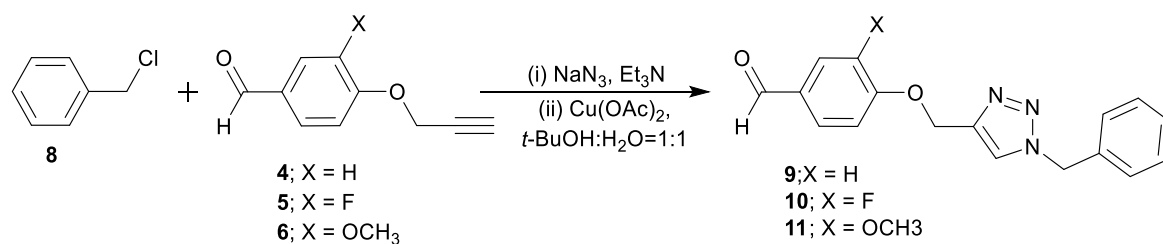
**2-{4-[2-(dietilamin)etoksi]-3-fluorfenil}-5(6)-(imidazolin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol
hidroklorid (54)**

Prema navedenom općem postupku iz spoja **39** (150 mg; 0,63 mmol) priređen je smeđi praškasti spoj **54** (157,0 mg; 63%, T.t. = 205–207 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 10,90 (2H, s, NH), 8,48 (1H, s, H4), 8,40–8,26 (2H, m, Ph), 8,00 (1H, dd, *J* = 8,6; 1,5 Hz, H6), 7,87 (1H, d, *J* = 8,6 Hz, H7), 7,52 (1H, t, *J* = 8,7 Hz, Ph), 4,64 (2H, t, *J* = 4,8 Hz, CH₂CH₂), 4,02 (4H, s, CH₂CH₂), 3,67–3,52 (2H, m, CH₂CH₂), 3,32–3,14 (4H, m, CH₂CH₃), 1,28 (6H, t, *J* = 7,2 Hz, CH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 165,1 (CNH), 153,1; 149,8 (d, *J*_{CF} = 245,0 Hz, Ph-q), 152,7 (C2), 148,3; 148,1 (d, *J*_{CF} = 10,7 Hz, Ph-q), 124,8, 124,8 (*J*_{CF} = 1,2 Hz, Ph), 123,4 (C6), 121,1; 121,0 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz, Ph-q), 116,5 (C4), 116,4 (C5), 115,5 (Ph), 115,3; 115,1 (d, *J*_{CF} = 20,7 Hz, Ph), 115,0 (C7), 63,9 (CH₂CH₂), 49,5 (CH₂CH₂), 47,3 (CH₂CH₃), 44,3 (CH₂CH₂), 8,5 (CH₂CH₃).

**2-{4-[2-(dietilamin)etoksi]-3-metoksifenil}-5(6)-(imidazolin-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol
hidroklorid (55)**

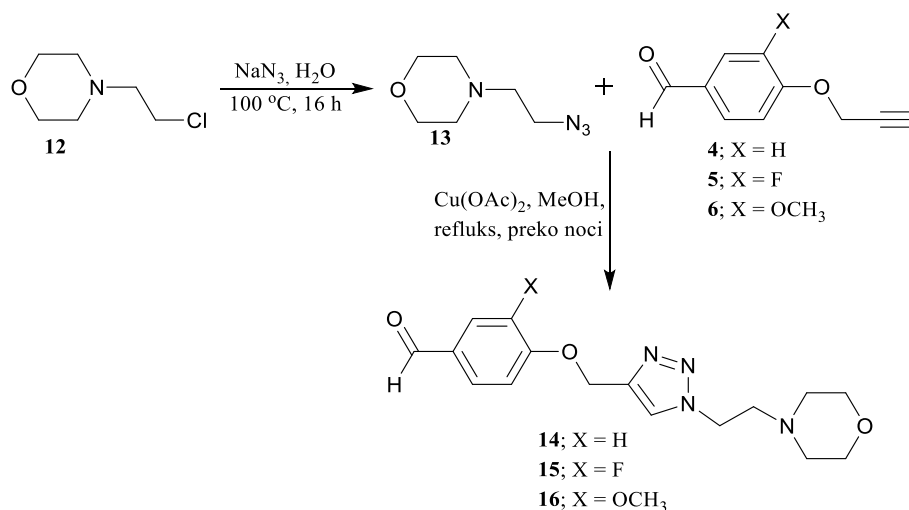
Prema navedenom općem postupku iz spoja **40** (150 mg; 0,60 mmol) priređen je žuti praškasti spoj **55** (183,0 mg; 75%, T.t. = 227–229 °C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 10,92 (1H, bs, NH), 10,78 (2H, s, NH), 8,43 (1H, s, 4H), 8,12 (1H, d, *J* = 1,7 Hz, Ph), 8,01 (1H, dd, *J* = 8,4; 1,8 Hz, Ph), 7,95 (1H, dd, *J* = 8,6; 1,5 Hz, H6), 7,83 (1H, d, *J* = 8,5 Hz, H7), 7,27 (1H, d, *J* = 8,5 Hz, Ph), 4,03 (4H, s, CH₂CH₂), 3,97 (3H, s, OCH₃), 4,76–4,36 (2H, m, CH₂CH₂), 3,60–3,45 (4H, m, CH₂CH₃), 3,32–3,20 (2H, m, CH₂CH₂), 1,30 (6H, t, *J* = 7,2 Hz, CH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 165,1 (CNH), 153,6 (C2), 149,3 (Ph-q), 123,0 (Ph), 120,8 (C6), 117,3 (C5), 115,8 (C4), 114,5 (C7), 113,9 (Ph), 111,5 (Ph), 63,5 (CH₂CH₂), 56,2 (OCH₃), 49,5 (CH₂CH₂), 47,1 (CH₂CH₃), 44,1 (CH₂CH₂), 8,3 (CH₂CH₃).

4. REZULTATI I RASPRAVA



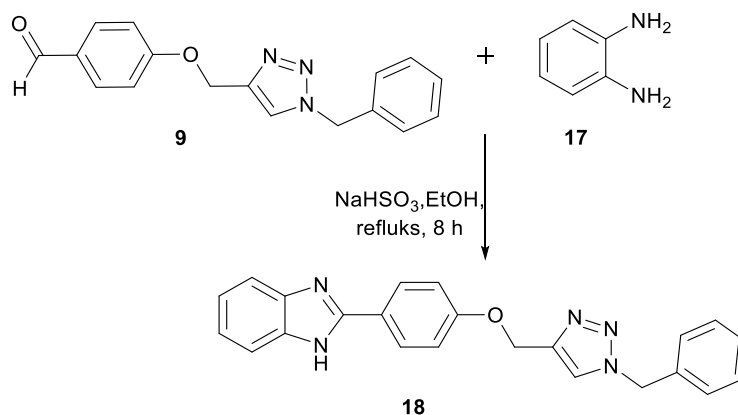
Shema 3. Sinteza prekursora 9–11.

Kako bi se uveo morfolinski supstituent na N-1 položaj triazolnog prstena priređen je azidoetilni derivat morfolina **13** reakcijom supstitucije iz *N*-kloretilmorfolina **12**. Iz 1,3-dipola, spoja **13**, i odgovarajućih *O*-propargiliranih benzaldehida (**4–6**) *click* reakcijom korištenjem Cu(OAc)₂/MeOH katalitičkog sustava priređeni su ciljani spojevi **14–16** (shema 4).



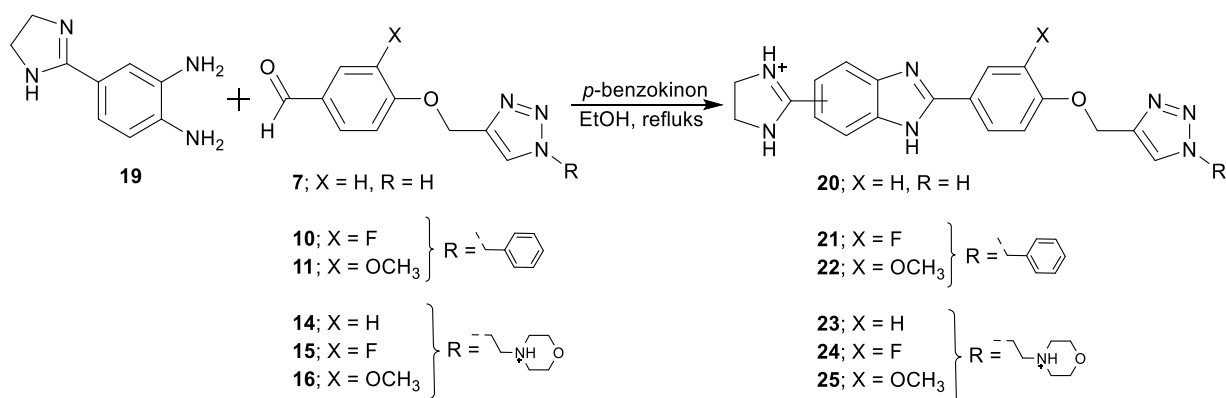
Shema 4. Sinteza prekursora 14–16.

S ciljem ispitivanja utjecaja imidazolilne skupine u položaju C-5(6) benzimidazolnog prstena na enzimatsku aktivnost priređen je nesupstituirani benzimidazolni derivat **18**. Ciljani benzimidazolni derivat priređen je ciklizacijom aldehida **9** i *o*-fenilendiamina **17** uz NaHSO₃ kao oksidacijsko sredstvo (shema 5).



Shema 5. Sinteza benzimidazalnog derivata **18**.

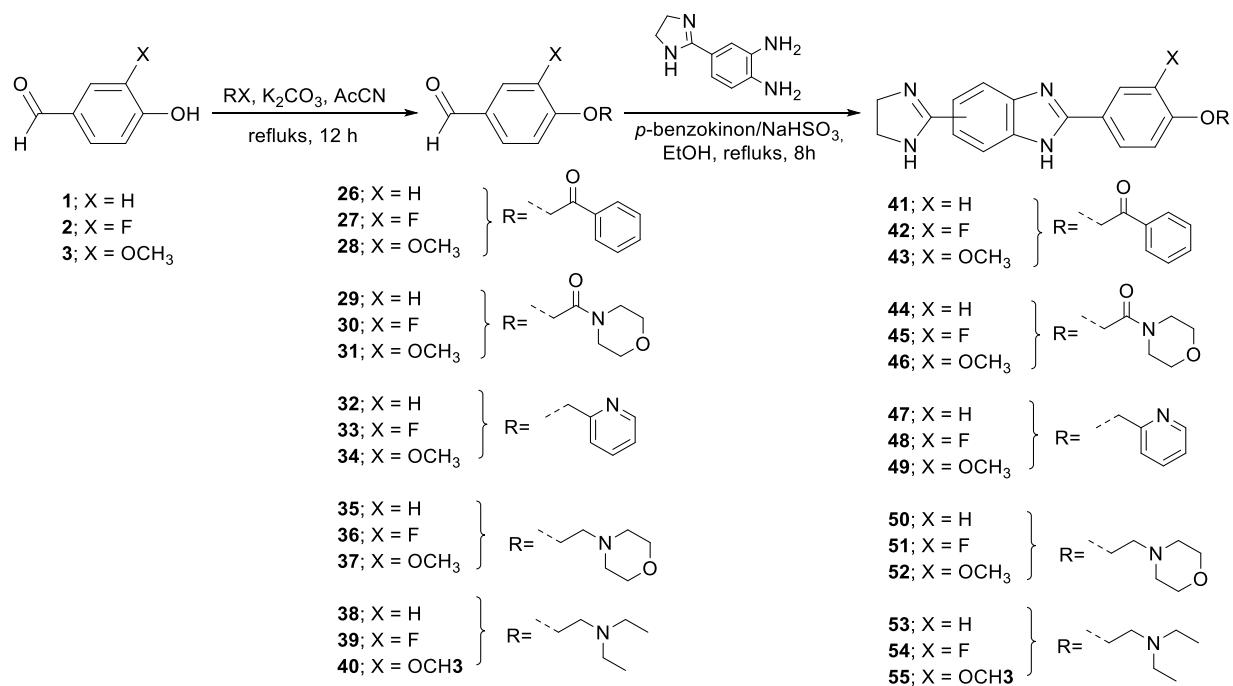
Ciklizacijom *o*-fenilendiamina **19** s priređenim triazolnim benzaldehidima (**7**, **10**, **11**, **14–16**), uz NaHSO₃ ili *p*-benzokinona kao oksidacijsko sredstvo, priređeni su ciljani 5(6)-imidazolni benzaldehidi s nesupstituiranim triazolom (**20**), benzilnim (**21** i **22**) i etilmorfolinskim supstuentom (**23–25**) u N-1 položaju 1,2,3-triazola (shema 6).



Shema 6. Sinteza 5(6)-imidazolnih benzimidazola **20–25**.

Prema podacima molekuskog uklapanja (eng. *docking*) predvodnog spoja uočeno je da N-3 triazol stvara vodikovu vezu s Met109 u području zgloba (eng. *hinge region*) ne aktivne (DFG-out) konformacije p38 MAP kinaze.⁴³ U svrhu određivanja utjecaja 1,2,3-triazolne preosnice na enzimatsko djelovanje priređeni su 5(6)-imidazolilni benzimidazolni derivati, koji sadrže karbonilni kisik kao akceptor vodika (**41–46**), te piridinski prsten (**47–49**), kao i spojevi koji ne posjeduju akceptor vodika u blizini fenoksimetilenske preosnice (**50–55**), te bi prema predviđanjima trebali posjedovati slabiju enzimatsku aktivnost. Ciljani derivati priređeni su alkiliranjem 3-supstituiranih *p*-hidroksibenzaldehida (**1–3**) s

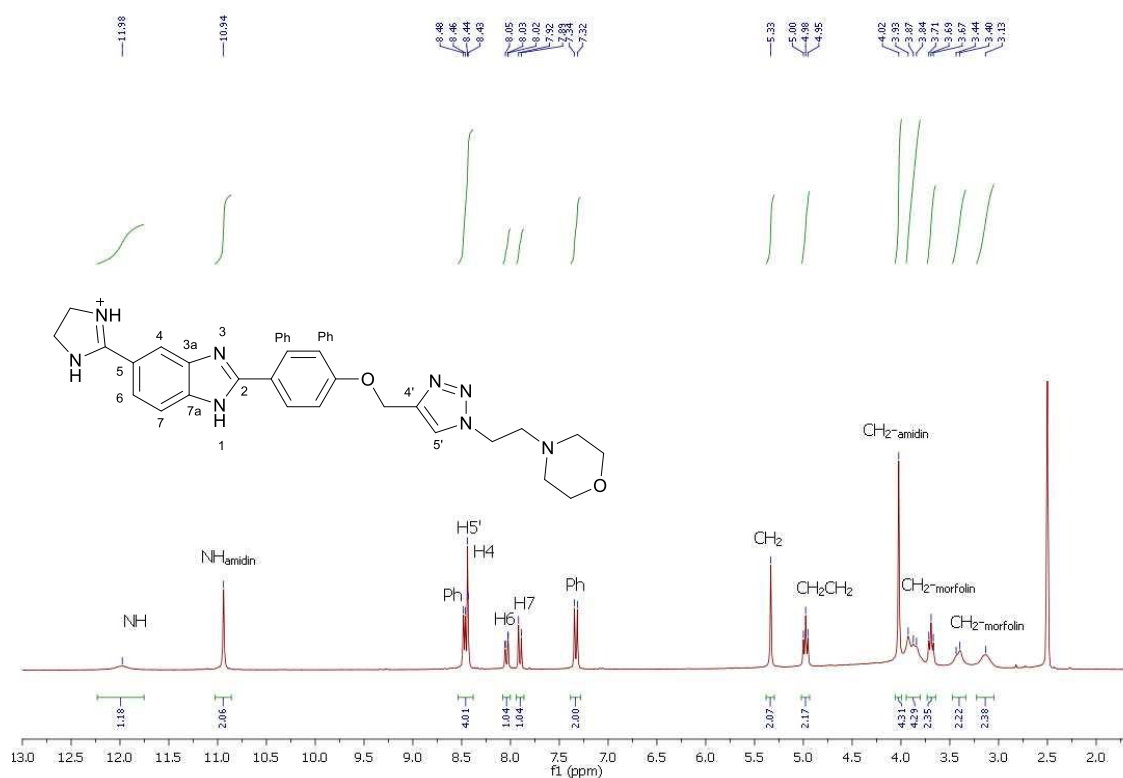
bromacetofenonom, *N*-(kloracetil)morfolinom, kloretilmorfolinom, kloretildietilaminom, klormetilpiridinom. Dobiveni benzaldehidi (**26–40**) zatim su kondenzacijom s *o*-fenilendiaminom **19** dali ciljani derivate **41–55** (shema 7).



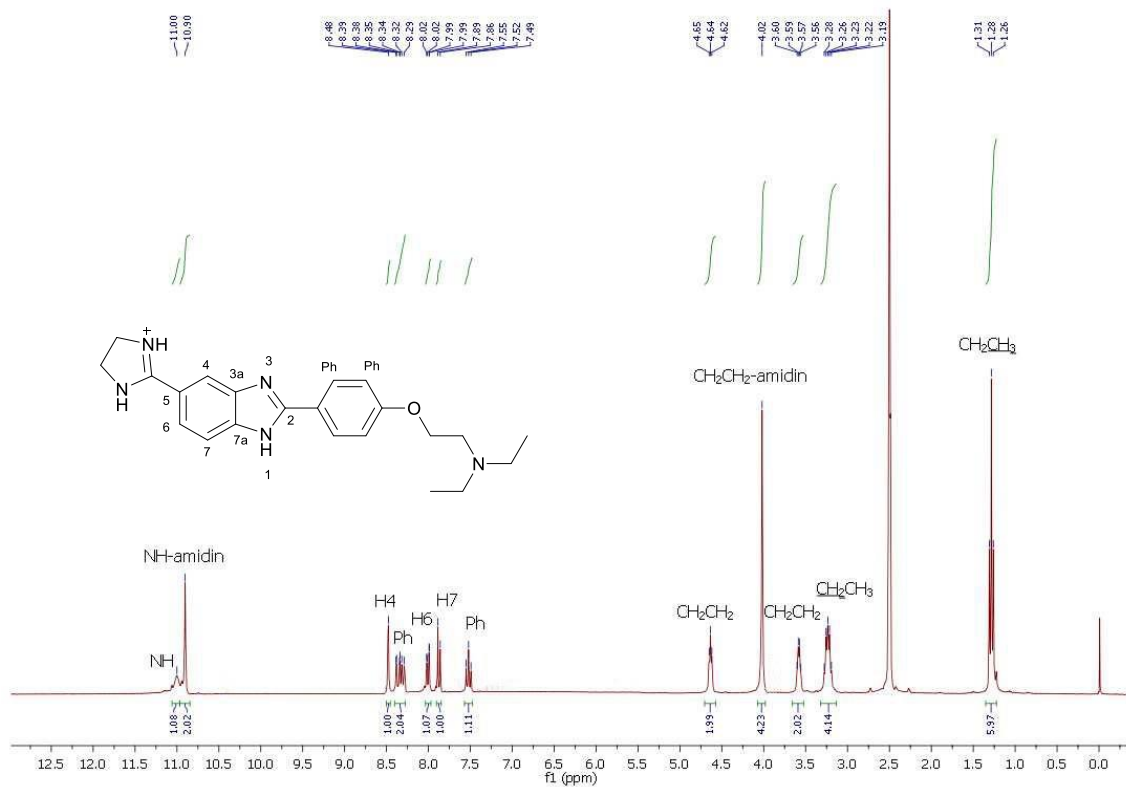
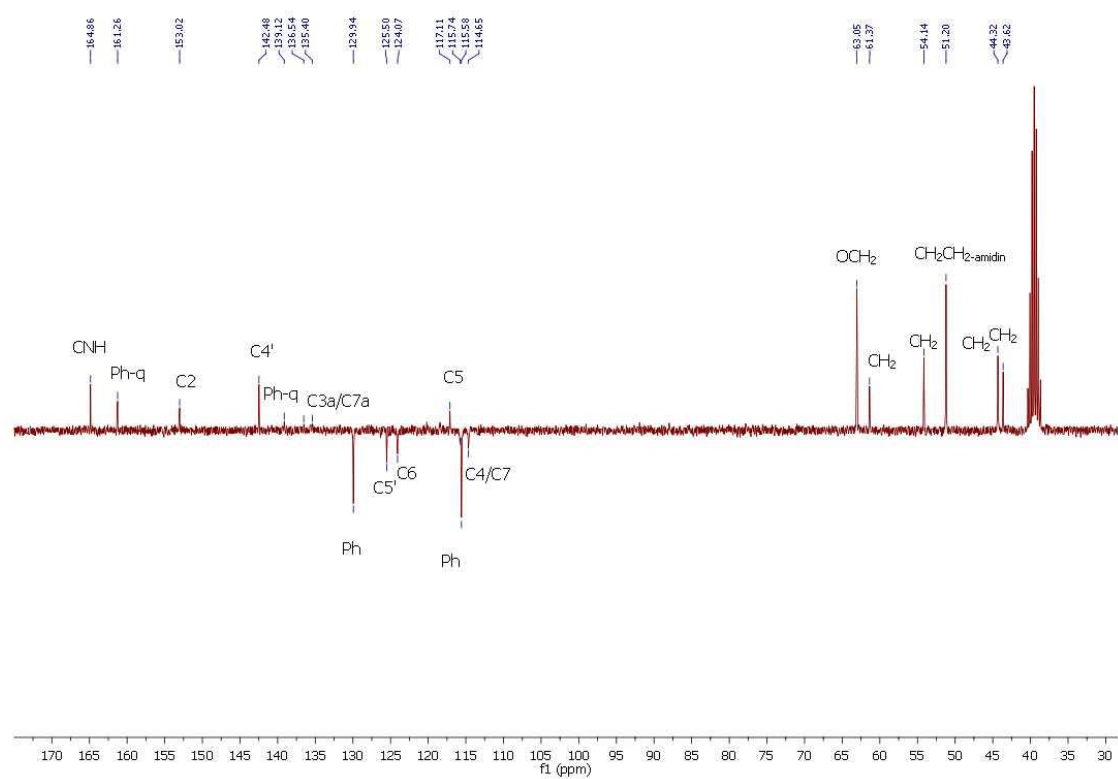
Shema 7. Sinteza 5(6)-imidazolnih benzimidazola **41–55**.

4.2. Spektroskopska karakterizacija novopripremljenih spojeva ^1H i ^{13}C NMR analizom

Strukture svih priređenih spojeva određene su na temelju kemijskih pomaka, veličine i multipliciteta rezonancije te H–H konstanti sprega. U ^1H NMR spektrima novopripremljenih derivata benzimidazola (**18**, **20–25** i **41–55**) vidljivi su karakteristični signali benzimidazolne jezgre (H4, H6 i H7) u aromatskom području (7–8 ppm). Pojava tih karakterističnih signala, te nestanak signala aldehidne skupine (~ 9,8 ppm), prisutne u odgovarajućim prekursorima, dokaz su da je došlo do zatvaranja benzimidazolnog prstena. Svi priređeni spojevi također posjeduju i signale fenoksimetilne prenosnice u aromatskom području te metilenske skupine (~ 5,3 ppm), kao i signal imidazolinske skupine na ~ 4 ppm. Nadalje, prisutnost 1,4-disupstituiranog 1,2,3-triazolnog prstena u spojevima **18** i **21–25** potvrđena je karakterističnim signalom H5' triazolnog prstena (~ 8 ppm) (slika 15). Spojevi s morfolinskim (**23–25**, **44–46** i **50–52**) i dietilaminskim (**53–55**) supstituentima također posjeduju i signale karakteristične za ove skupine u alifatskom dijelu ^1H NMR spektra (slika 16). U ^{13}C NMR spektrima uočen je kvaterni signal amidinske skupine CNH (~ 165 ppm), te signali benzimidazolnog prstena i fenilne prenosnice u aromatskom području. Prisutnost triazolnog prstena potvrđena je signalima atoma C5' (~ 124 ppm), te kvaternog C4' atoma (~ 144 ppm) (slika 17).



Slika 15. ^1H NMR spektar spoja **23**.

Slika 16. ¹H NMR spektar spoja 54.Slika 17. ¹³C NMR spektar spoja 23.

4.3. *In silico* predviđanje strukturnih svojstava priređenih spojeva

Novopripremljenim spojevima (**18**, **21–25** i **41–55**) *in silico* metodom u programu ACD percepta određena su struktura svojstva definirana Lipinski pravilom 5 (Ro5). Dobivene vrijednosti navedene su u tablici 1.

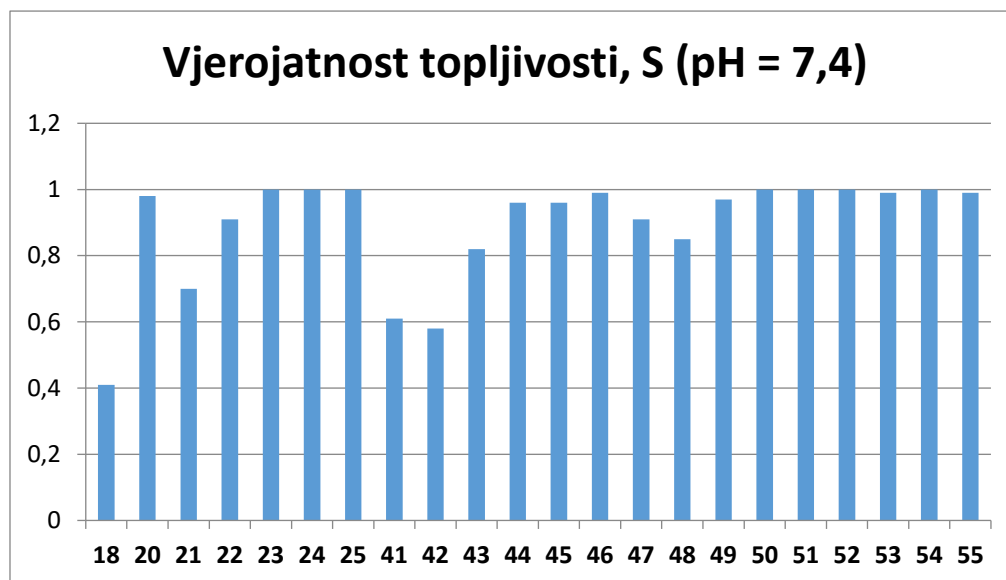
Tablica 1. Strukturna svojstva priređenih 5(6)-imidazolinil-benzimidazola.

Spoj	M_r	HBD	HBA	ROTB	logP	TPSA
18	384,43	1	6	6	4,15	68,62
20	359,38	3	8	5	1,58	103,87
21	467,50	2	8	7	3,07	93,01
22	479,53	2	9	8	2,67	102,24
23	472,54	2	10	8	1,20	105,48
24	490,53	2	10	8	1,32	105,48
25	502,57	2	11	9	1,17	114,71
41	396,44	2	6	6	3,09	79,37
42	414,43	2	6	6	3,17	79,37
43	426,47	2	7	7	3,08	88,60
44	405,45	2	8	5	1,14	91,84
45	423,44	2	8	5	1,27	91,84
46	435,48	2	9	6	0,98	101,07
47	369,42	2	6	5	2,62	75,19
48	387,41	2	6	5	2,70	75,19
49	399,45	2	7	6	2,24	84,42
50	391,47	2	7	6	1,81	74,77
51	409,46	2	7	6	1,86	74,77
52	421,49	2	8	7	1,66	84,00
53	395,47	2	6	8	2,99	65,54
54	377,48	2	6	8	2,87	65,54
55	407,51	2	7	9	2,57	74,77

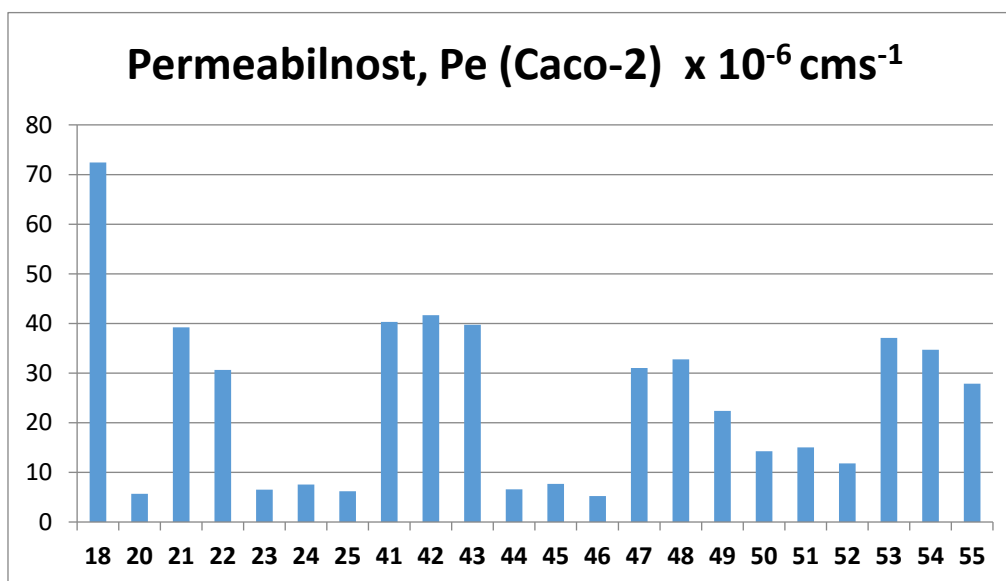
Prema pravilima Lipinskog spojevi čija je molekulska masa, $M_r \leq 500$, broj donora vodikovih veza, $HBD \leq 5$, broj akceptora vodikovih veza, $HBA \leq 10$, koeficijent razdjeljena, $\log P \leq 3$ i ukupna polarna površina, $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$, pokazuju dobru oralnu bioraspoloživost. Iz vrijednosti dobivenih u tablici 1 vidljivo je da svi spojevi zadovoljavaju definirana strukturna svojstva, samo spoj **25** posjeduje molekulsku masu i broj akceptora vodikovih veze iznad definiranih graničnih vrijednosti.

Apsorpcija biološki aktivne tvari ovisi o različitim fizikalno-kemijskim svojstvima, pri čemu su topljivost i permeabilnost najznačajniji. *In silico* metodom također su predviđene vjerojatnosti topljivosti (S) u koncentraciji od 10–60 µg/mL i permeabilnosti (slika 18).

a)



b)



Slika 18. Histogram vjerojatnosti topljivosti (a) i permeabilnosti (b) priređenih spojeva.

Topljivost spojeva se može podijeliti u sljedeća koncentracijska područja:

1. Niska topljivost < 10 µg/mL
2. Umjerena topljivost 10–60 µg/mL
3. Visoka topljivost > 60 µg/mL

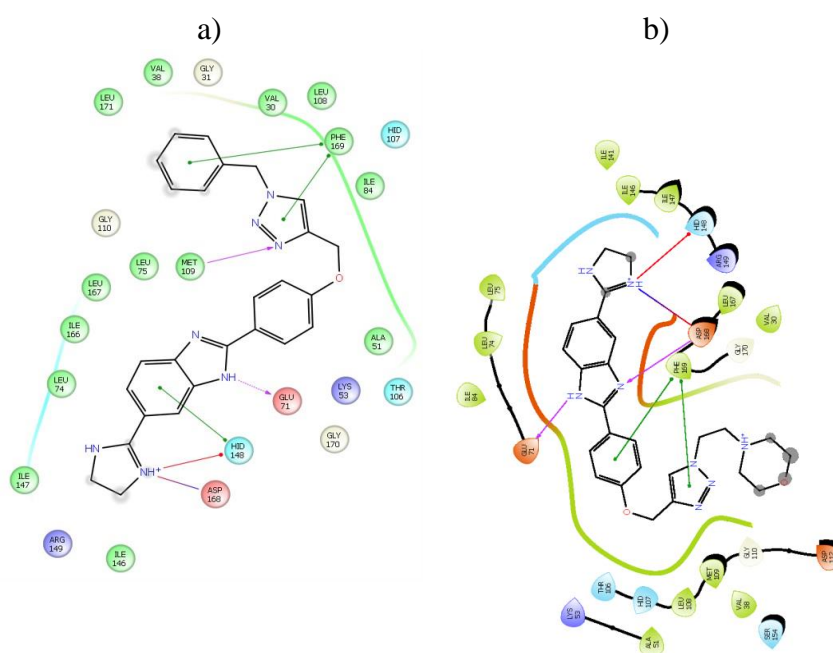
Vrijednosti permeabilnosti određene su prema modelu stanica karcinoma debelog crijeva (Caco-2) i definirane su sljedećim vrijednostima:

1. Niska permeabilnost, $Pe < 1 \times 10^{-6} \text{ cms}^{-1}$
2. Srednja permeabilnost, $Pe = 1 \times 10^{-6} \text{ cms}^{-1} - 10 \times 10^{-6} \text{ cms}^{-1}$
3. Visoka permeabilnost, $Pe > 10 \times 10^{-6} \text{ cms}^{-1}$

Derivati benzimidazola s dietilaminoetilnim (**53–55**), piridinskim (**47–49**), 1-benzil-triazolnim (**22**), benzoilnim (**43**) i morfoliniletalnim (**50–52**) supstituentom zadovoljavaju definirane vrijednosti permeabilnosti a ujedno pokazuju dobru topljivost.

4.4. *In silico* predviđanje mogućih interakcija s p38-MAPK

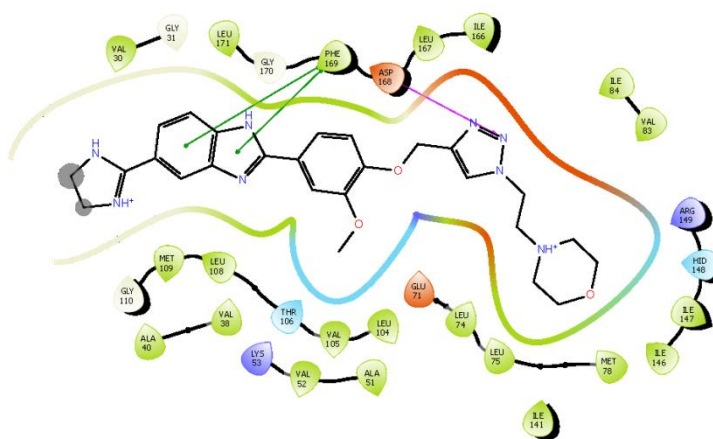
Metodom molekuskog uklapanja i pristup temeljen na preklapanju molekulskih polja ispitane su moguće interakcije priređenih benzimidazolnih derivata (**18**, **21–25** i **41–55**) s *DFG-out* konformacijom liganda 3D83. Spojevi **23**, **25**, **21**, **22** i **43** pokazuju najbolje preklapanje s predvodnim spojem,⁴³ te je način vezanja tih analoga jednak načinu vezanja predvodnog spoja (slika 19). Imidazolinilbenzimidazolna skupina stvara tri vodikove veze s aminokiselinama prenosnog područja (Glu71, His148 i Asp168). Oba fenilna supstituenta vezana za triazolni prsten nalaze se u hidrofobnoj okolini, a benzil vezan za *N*-1 položaj triazola ostvaruje π - π interakcije s Phe169.⁴³



Slika 19. 2D dijagram predvodnog spoja- p38 MAPK (a)⁴³ i **23**-p38 MAPK(b) interakcija u 3D83 ligandu.

Metodom molekuskog uklapanja novopripređenih spojeva s 3D83 ligandom određen je različit način vezanja za spojeve s dodatnim nabojem. Tom metodom najbolje energije vezanja pokazuju spojevi **25**, **24**, **22**, **18** i **53**. Benzimidazolna jezgra se veže u područje zgloba stvarajući vodikovu vezu s Met109, a triazolni prsten stvara vodikovu vezu s Asp168, dok benzimidazolna jezgra ostvaruje dodatne π - π interakcije s Phe169 (slika 20).

Korištenjem određene korelacije izračunatih ΔG energija i eksperimentalnih aktivnosti, predviđeno je da će priđeni benzimidazolni derivati **18**, **21–25** i **41–55** inhibirati kinazu p38 MAP s aktivnošću ispod 100 nM.



Slika 20. Predviđene interakcije spoja **25** s 3D83 ligandom dobivene molekuskim uklapanjem.

5. ZAKLJUČAK

- U ovom radu uspješno je provedena sinteza 2-aril-supstituiranih benzimidazolnih derivata (**18**, **20–25** i **41–55**) kao potencijalnih inhibitora p38 MAP kinaze.
- Bakrom kataliziranom Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom iz *O*-propalgiliranih benzaldehida (**4–6**) i odgovarajućih azida priređeni su nesupstituirani (**7**), N-1-benzilni (**9–11**) i N-1-morfolinski (**14–16**) 1,2,3-triazolni benzaldehidni prekursori.
- Rekcijom *O*-alkiliranja hidroksibenzaldehida (**1–3**) s odgovarajućim halogenidom, uz K₂CO₃ kao deprotonirajući agens, dobiveni su prekursori s benzoilnim (**26–28**), morfolinoilnim (**29–31**), piridinskim (**32–34**), etilmorfolinskim (**35–37**) i dietilaminoetilnim (**38–40**) supstituentima.
- Ciklizacijom priređenih benzaldehida *o*-fenilendiamina, uz NaHSO₃ ili *p*-benzokinona kao oksidacijsko sredstvo, sintetizirani su nesupstituirani (**18**) i priređeni su ciljani 5(6)-imidazolin-supstituirani benzimidazoli (**20–25** i **41–55**).
- Prema *in silico* predviđanju strukturnih svojstava, svi spojevi osim benzimidazolnog derivata **25** zadovoljavaju pravila Lipinskog.
- Iz podataka dobivenih molekulskim uklapanjem priređeni spojevi pokazuju sličan način vezanja u aktivnom mjestu p38 MAP kinaze poput predvodnog spoja, te je predviđeno da će priređeni benzimidazolni derivati **18**, **21–25** i **41–55** inhibirati kinazu p38 MAP s aktivnošću ispod 100 nM.

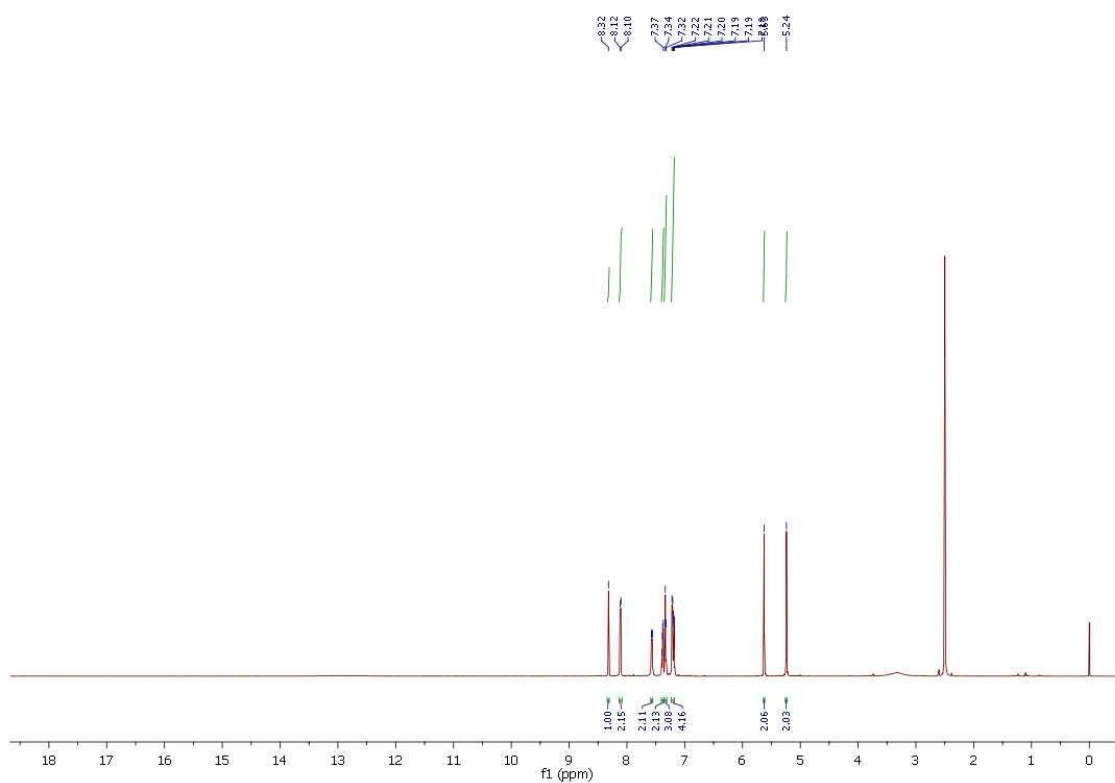
6. LITERATURA

1. H. Ovaa, C. Kuijl, J. Neefjes, *Drug Discov. Today*, **6** (2009) 3-11.
2. X. Ma, H. Yu, *Yale J. Bio Med.* **79** (2006) 85-94.
3. M. Duruisseaux, M. Esteller, *Semin. Cancer Biol.*, **51** (2018) 116-128.
4. T.J Weber, *Comprehensive toxicology*, **3** (2010) 473-493.
5. S. Hwa Lee, K. Suk, *Biochem. Pharm.*, **146** (2017) 1-9.
6. T. Yokota, Y. Wang, *Gene*, **575** (2016) 369-376.
7. R.S. Keri, A. Hiremathad, S. Budagumpi, B.M. Nagaraja, *Chem. Biol. Drug Design*, **86** (2014) 19-65.
8. S. Ekins, J. Mestres, B. Testa, *Br J Pharmacol.*, **152** (2007) 9-20.
9. V. Zoete, A. Grosdidier, O. Michielin, *J Cell Mol Med.*, **13** (2009) 238-248.
10. S. Kumar, M.K. Ahmad, M. Wassem, A.K.Pandey, *Med Chem*, **5** (2015) 115-123.
11. C. Avendano, J.C. Menendez, *Med. Chem. Anticancer Drugs*, **1** (2008) 229-249.
12. M.A. Rudek, C.H. Chau, W.D. Figg, H.L. McLeod, *Handbook of Anticancer Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, **2** (2014) 1-17.
13. W. Akhtar, M.F. Khan, G. Verma, M. Shaquiquzzaman, M.A. Rizvi, S.H. Mehdi, M. Akhter, M.M. Alam, *Europ. J. Med. Chem.*, **126** (2017). 705-753.
14. R. Palchaudhuri, P.J..Hergenrother, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **18** (2007) 497-503.
15. K. Mišković, M. Bujak, M. Baus Lončar, Lj. Glavaš Obrovac, *Arh. Hig. Rada. Toksikol.*, **64** (2013) 593-602.
16. R. Roskoski Jr., *Pharmacol. Res.*, **103** (2016), 26-48.
17. H. Lodish, A. Berk, S. L. Zipursky, P. Matsudaira, D. Baltimore, J. Darnell, *Molecular cell biology*, **4** (2000) 120.
18. J. Avruch, A. Khokhlatchev, J.M. Kyriakis, Z. Luo, G. Tzivion, D. Vavvas, X. Zhang , *Recent Progr Horm Res*, **56** (2001) 55-127.
19. M.S. Marber, B. Rose, Y. Wang, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **51** (2011) 485-490.
20. K.E. Martz, A. Dorn, B. Baur, V. Schattel, M.I. Goettert, S.C. Mayer-Wrangowski, D. Rauh, S.A. Laufer, *J. Med. Chem.* **55** (2012) 7862-7874.
21. J.C. Bendell, M. Javle, T.S. Bekaii-Saab, R.S. Finn, Z.A. Wainberg, D.A. Laheru, C.D. Weekes, B.R. Tan, G.N. Khan, M.M. Zalupski, J.R. Infante, *Br. J. Cancer*, **116** (2017) 575-583.
22. P.M. LoRusso, J.R. Infante, K.B. Kim, H.A. Burris, G. Curt, U. Emeribe, D. Clemett, H.K. Tomkinson, R.B. Cohen, *BMC Cancer*, **17** (2017) 173.
23. M Salahuddin, M. Shaharyar, A. Mazumder, *Arab. J. Chem.*, **10** (2017), 157-173.

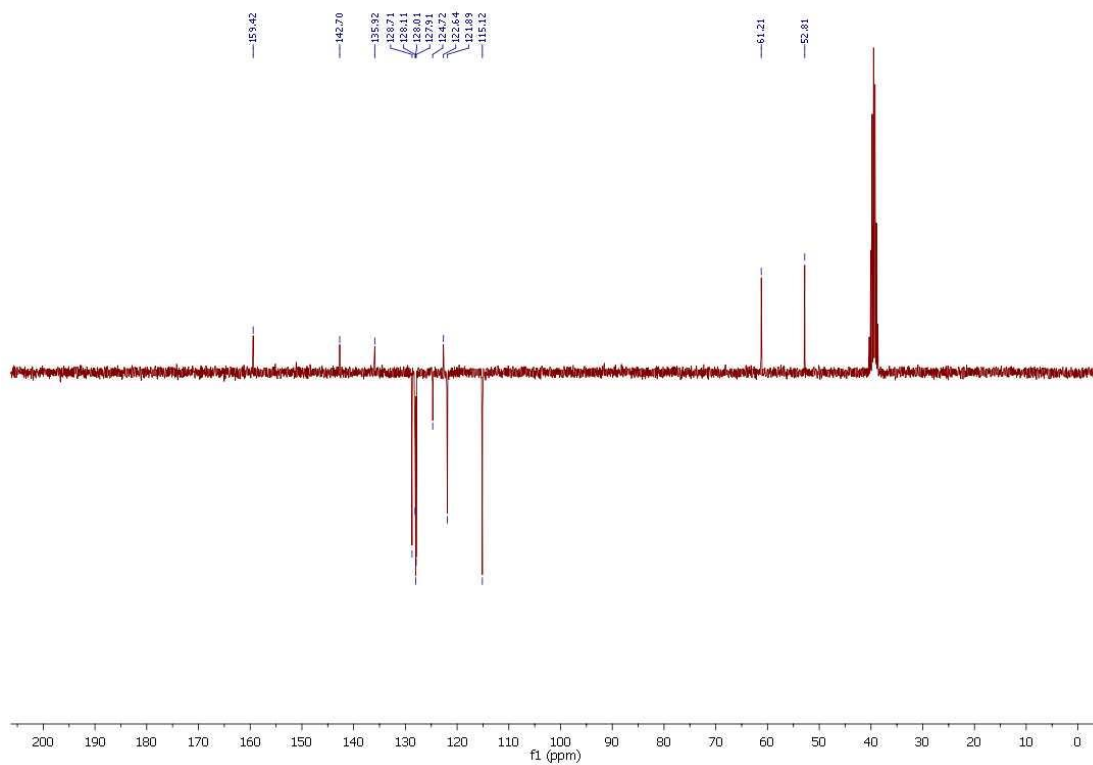
24. R. Walia¹, M.D. Hedaitullah, S.F. Naaz¹, K. Iqbal¹, H.S. Lamba, *Int. J. Res. Pharm. Chem.*, **22** (2011) 2231-2781.
25. S.I. Alaqueel, *Journal of Saudi Chemical Society*, **21** (2) (2016), 229-237
26. M. Munde, M. Lee, S. Neidle, R. Arafa, D.W. Boykin, Y. Liu, C. Bailly, W.D. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **129** (2007) 5688-5698.
27. P. Singla, V. Luxami, K. Paul, *RSC Adv.* **4** (2014) 12422-12440.
28. K. Singh, *Int. J. Chem. Tech. Res.*, **1** (2009) 226-250.
29. J.V. Greenhill, B. Pharm, P. Lue, *Prog. Med. Chem.*, **30** (1993) 203-326.
30. I. Stolić, H. Čipčić Paljetak, M. Perić, M. Matijašić, V. Stepanić, D. Verbanac, M. Bajić, *Eur.J. Med. Chem.* **90** (2015) 68-81.
31. C. Karaaslan, F. Bakar, H. Goker, *Z. Naturforsch.*, **73** (2018) 137-145.
32. A.A. Farahat, M.A. Ismail, A. Kumar, T. Wenzler, R. Brun, A. Paul, W.D. Wilson, D.W. Boykin, *Eur. J. of Med. Chem.*, **143** (2018) 1590-1596.
33. M. Cindrić, S. Jambon, A. Harej, S. Depauw, M. H. David-Cordonnier, S. K. Pavelić, G. Karminski-Zamola, M. Hranjec, *Eur. J. Med. Chem.* **136** (2017) 468-479.
34. C. Karaaslan, F. Bakar, H. Goker, *Z. Naturforsch. C.*, **73** (2017) 137-145.
35. S. Haider, M. Sarwar Alam, H. Hamid, *Inflammation & Cell signaling*, **1** (2014) 10-14.
36. A.H. Kategaonkar, P.V. Shinde, S.K. Pasale, B.B. Shingate, M.S. Shingare, *Eur.J.Med.Chem.*, **45** (2010) 3142-3146
37. Y. Bourne, H.C. Kolb, Z. Radic, K.B. Sharpless, P. Taylor, P. Marchot, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **101** (2004) 1449-1454.
38. M. Whiting, J. Muldoon, Y.C.Lin, S.M.Silverman, W.Lindstron, A.J.Olson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45** (2006) 1435-1439.
39. V.D. Bock, H. Hiemstra, J.H. Maarseveen, *Eur.J.Org.Chem.*, **40** (2006) 51-68.
40. S.A. Agalave, S.R. Maujan, V.S.Pore, *Chem. Asian J.*, **6** (2011) 2696-2718.
41. C. A. Lipinski, *Drug Discov. Today Technol.* **1** (2004) 337-341.
42. C.A. Lipinski, *Journal of pharmacological and toxicological methods*, **44** (2000) 235-249
43. A. Bistrovic, L. Krstulovic, A. Harej, P. Grbic, M. Sedic, S. Kostun, S. Kraljevic-Pavelic, M. Bajić, S. Raić-Malić, *Eur. J. Med. Chem.*, **143** (2018) 1616-1634.

7. PRILOZI

a)

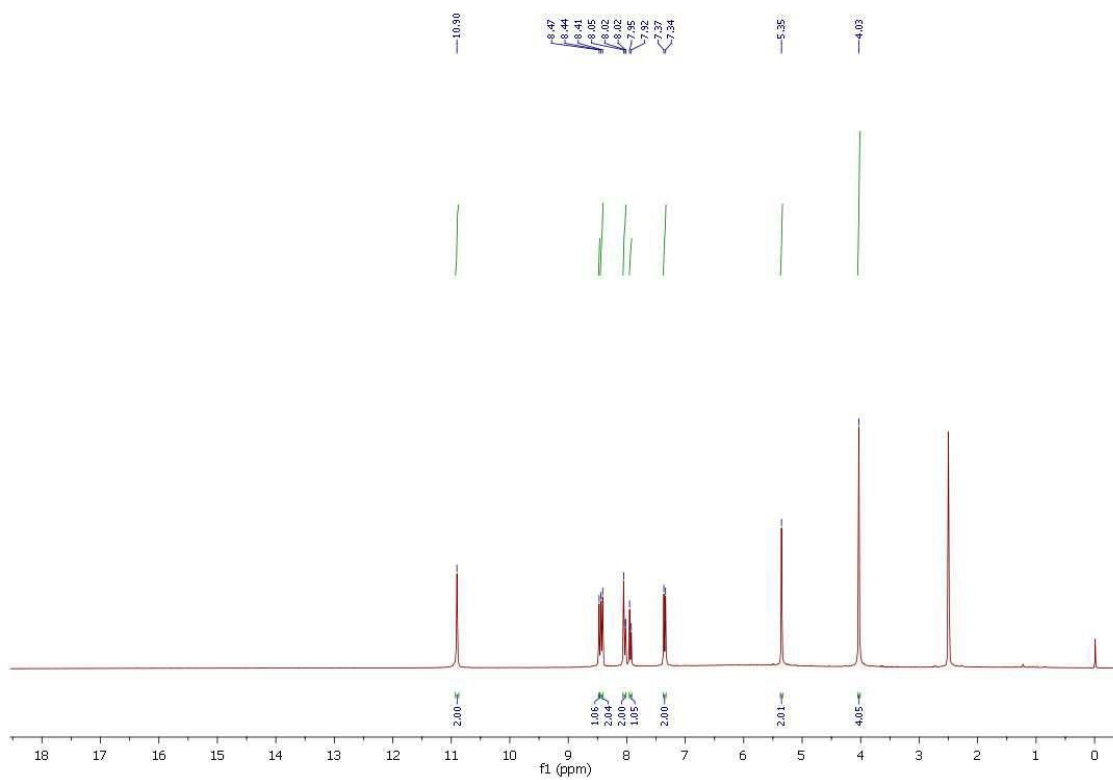


b)

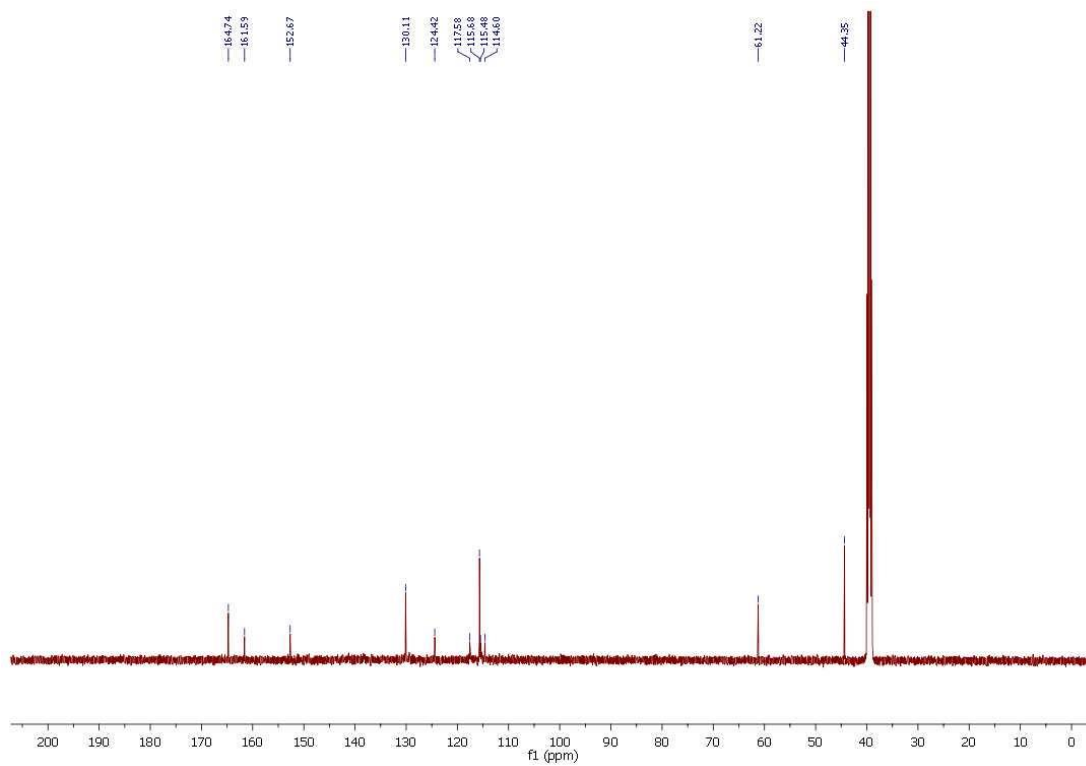


Slika p-1. ¹H NMR (a) i ¹³C NMR (b) spektri spoja 18.

a)

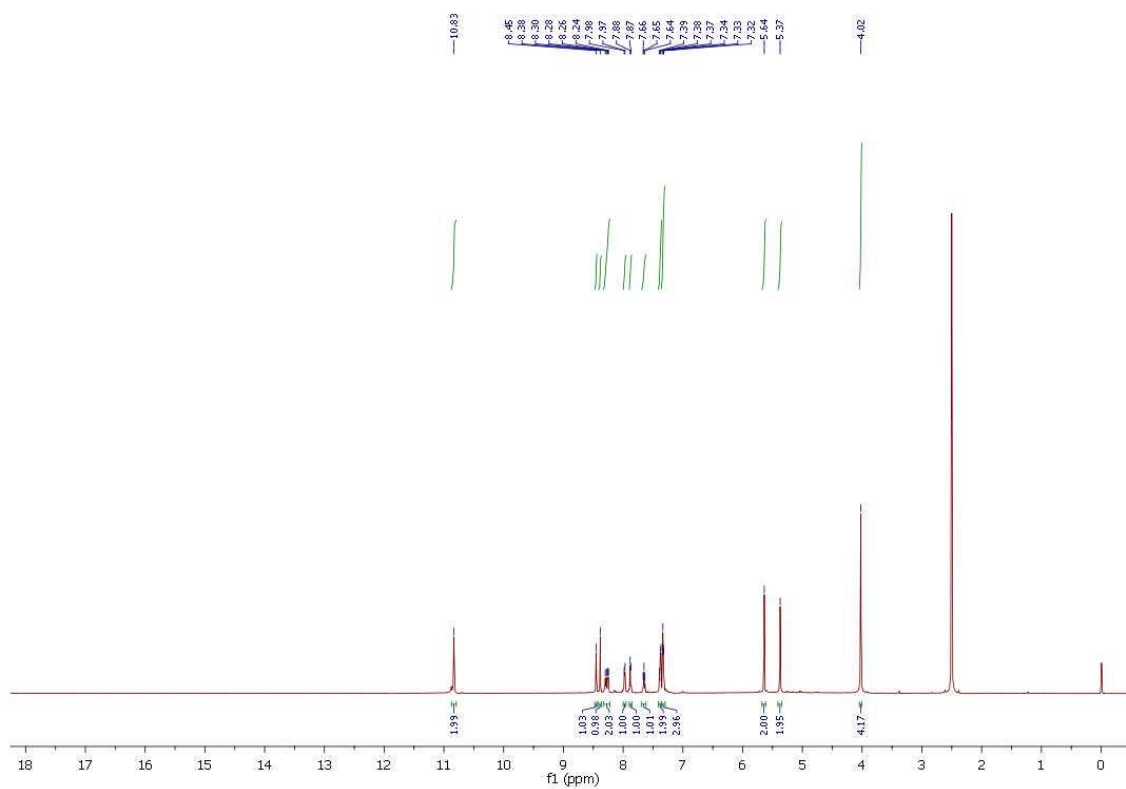


b)

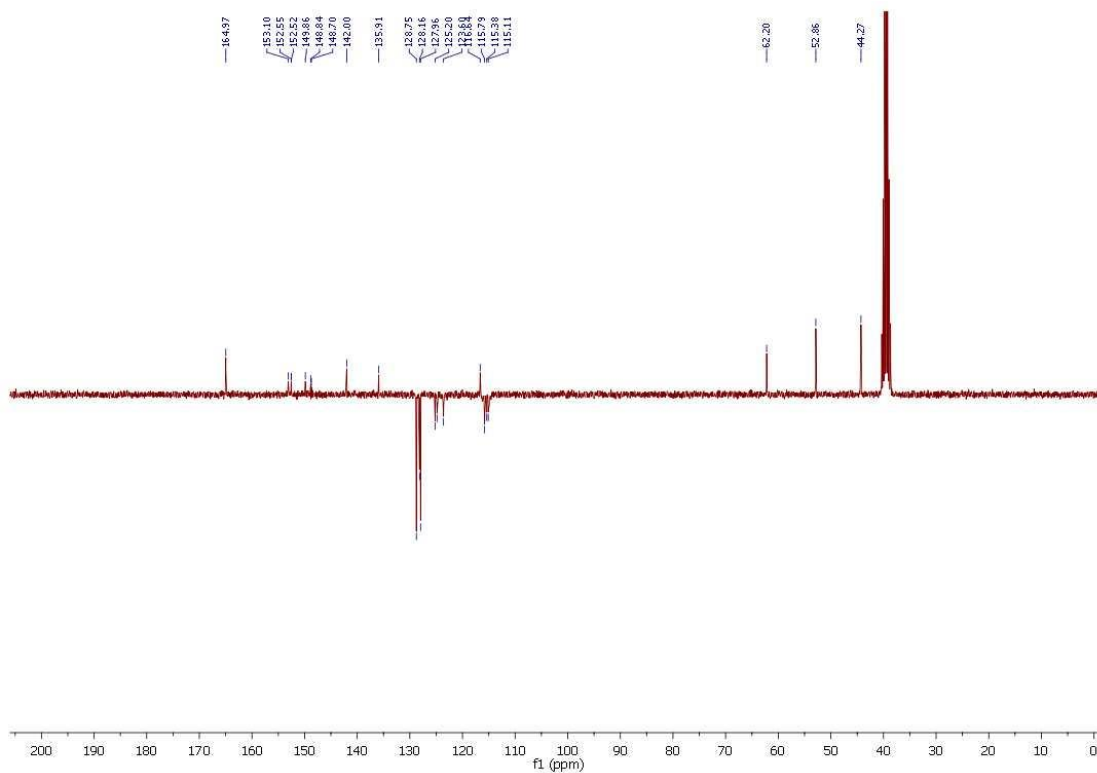


Slika p-2. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja 20.

a)

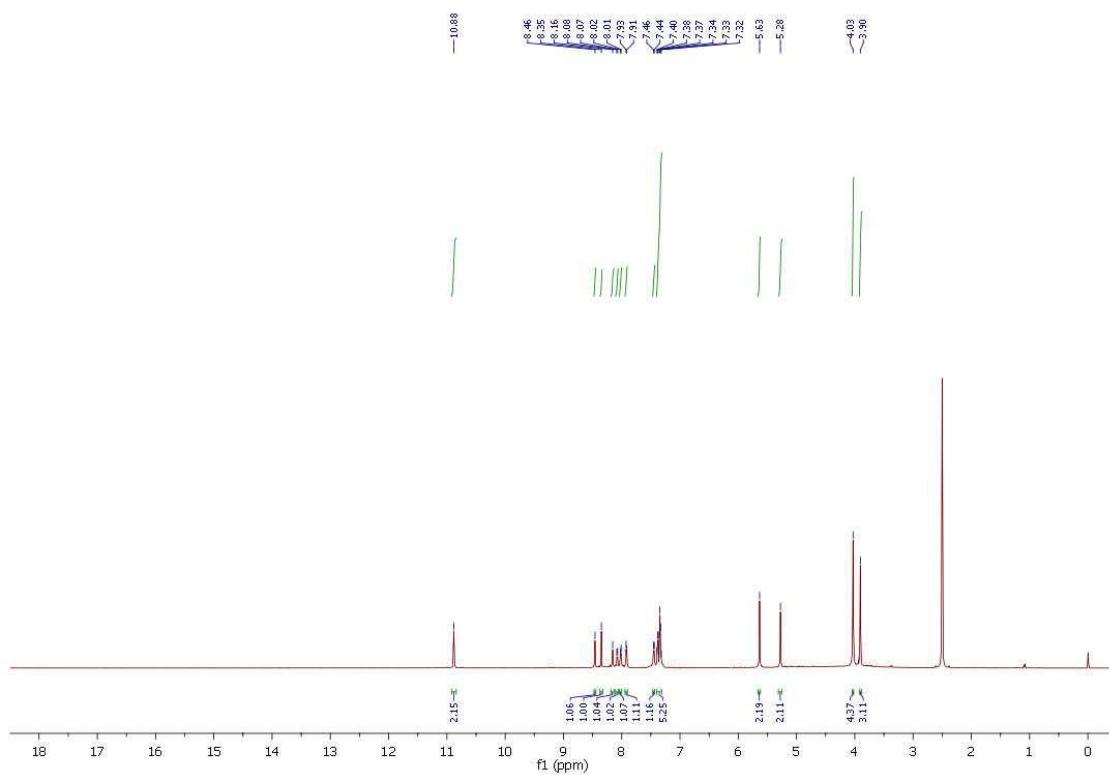


b)

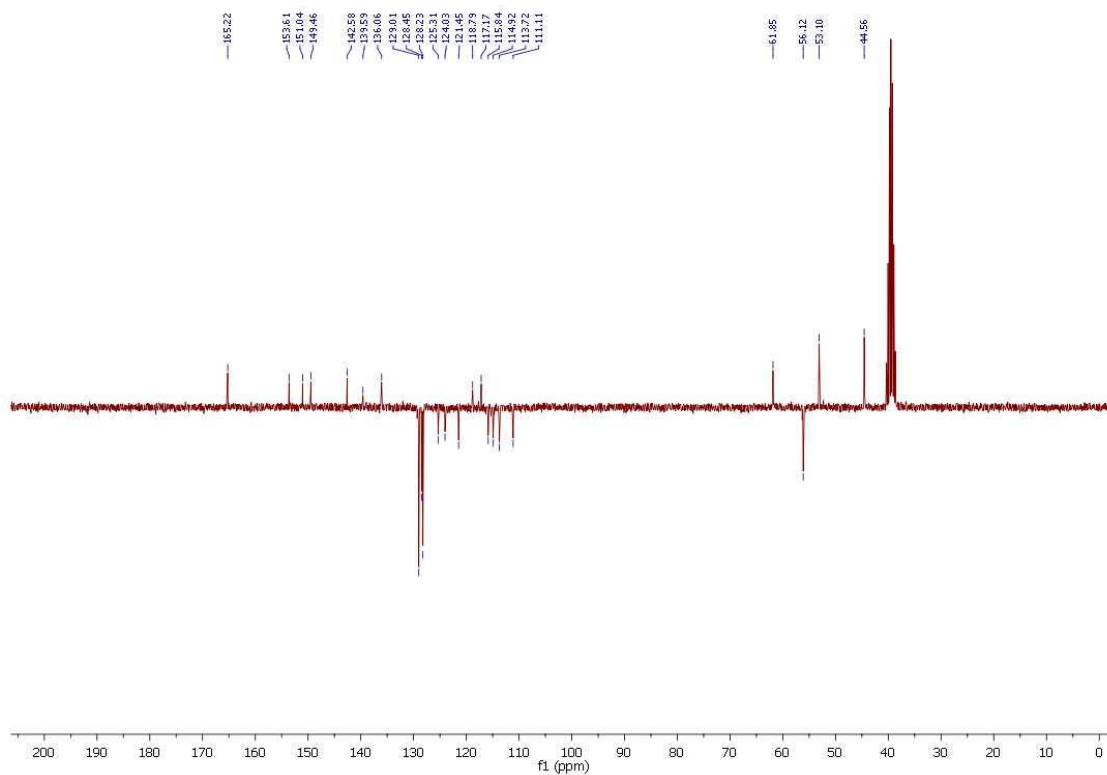


Slika p-3. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja 21.

a)

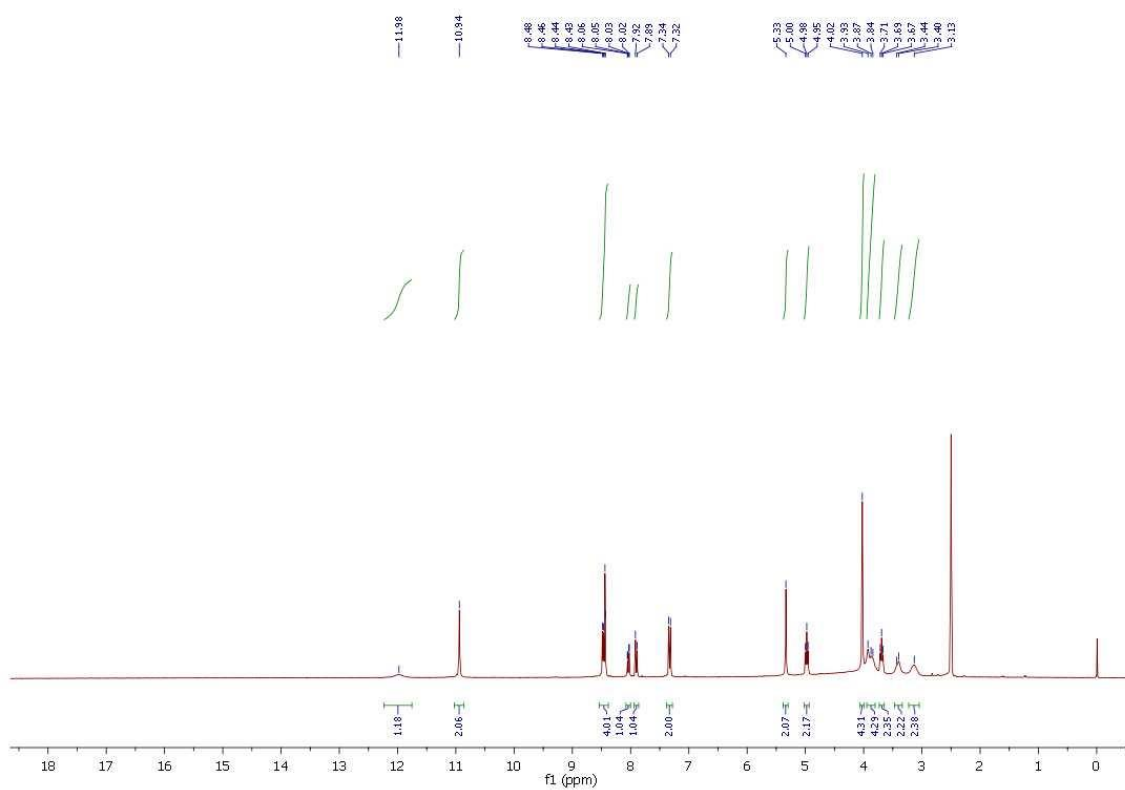


b)

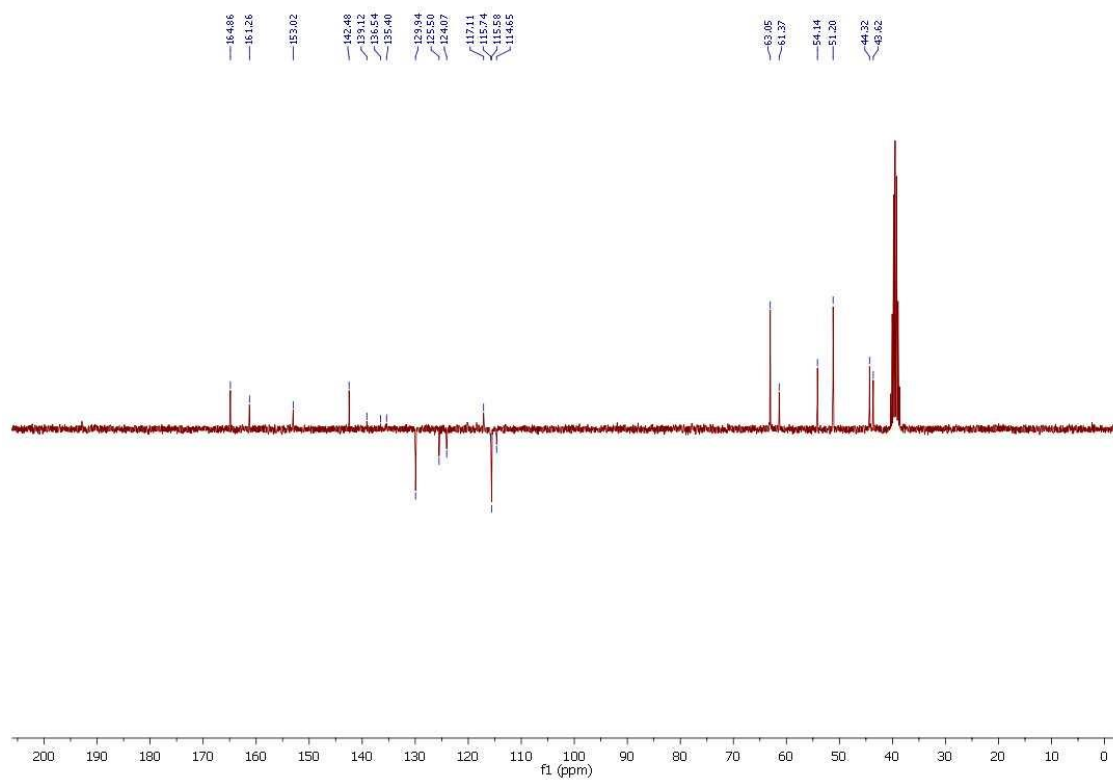


Slika p-4. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja 22.

a)

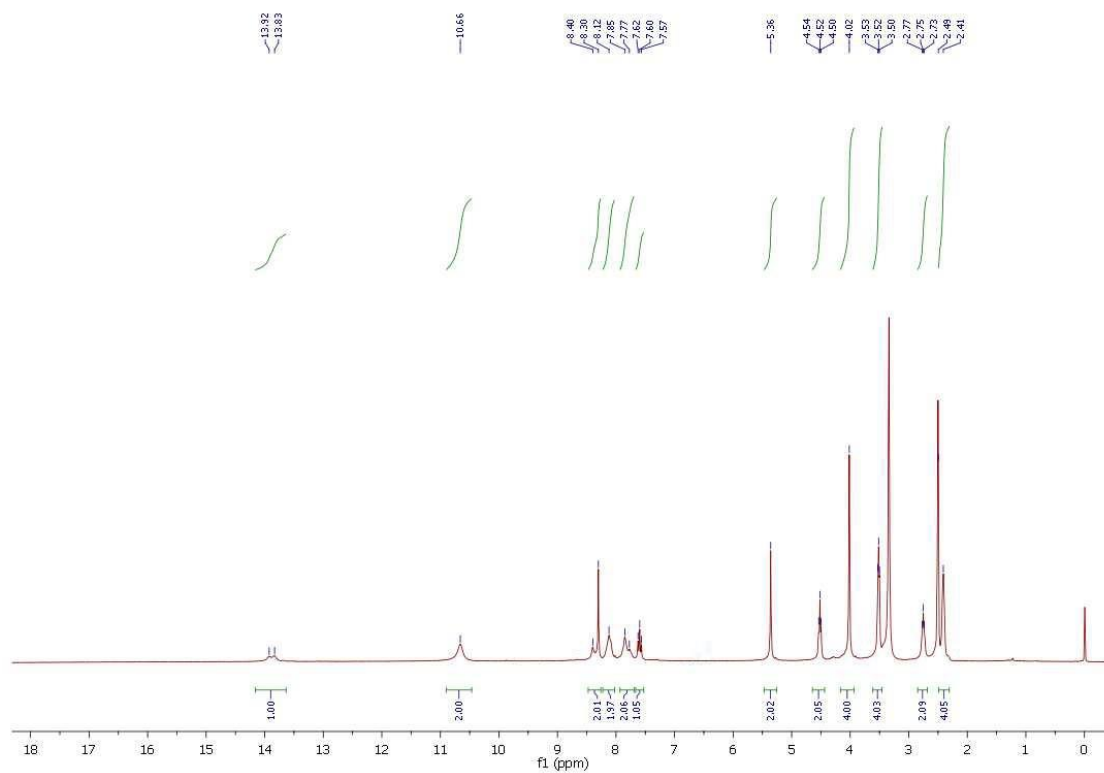


b)

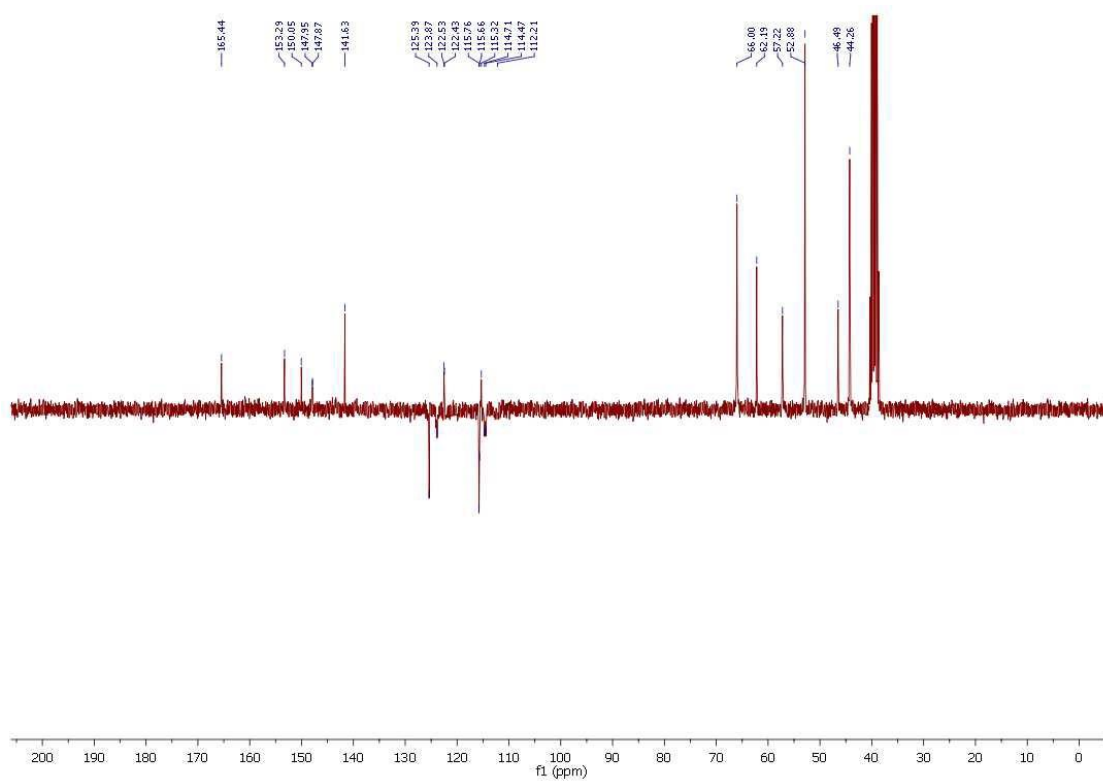


Slika p-5. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja **23**.

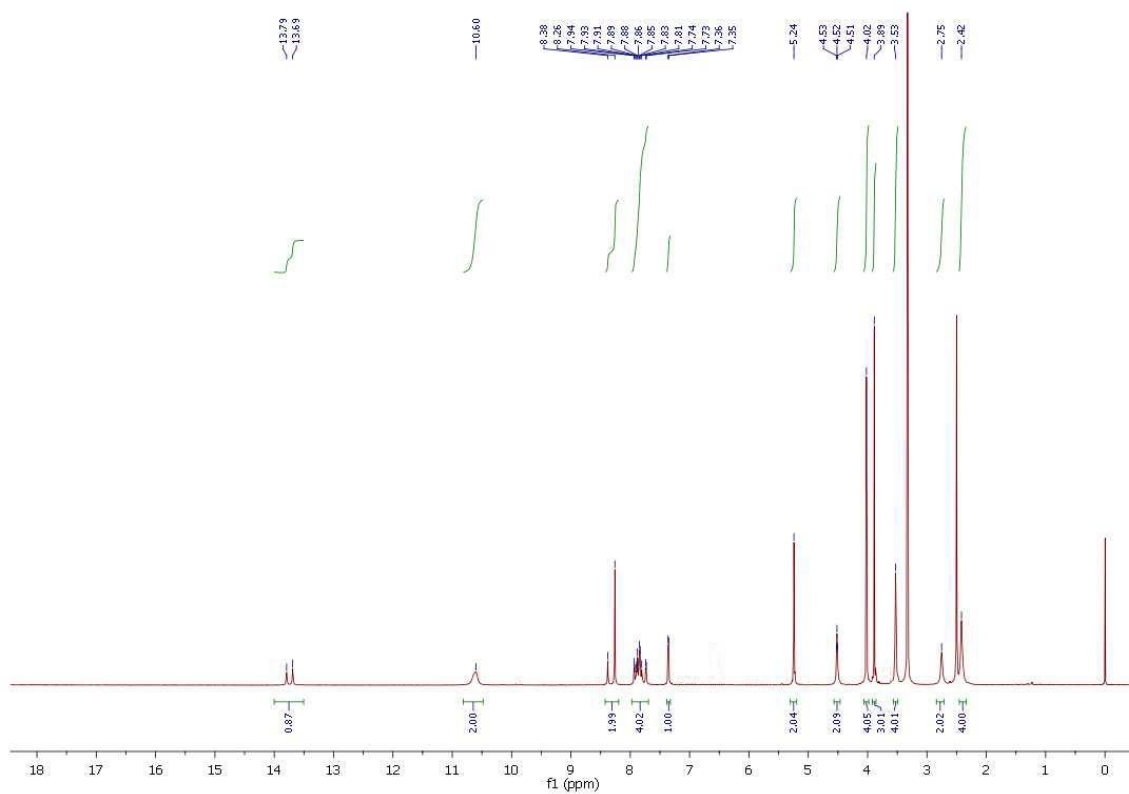
a)



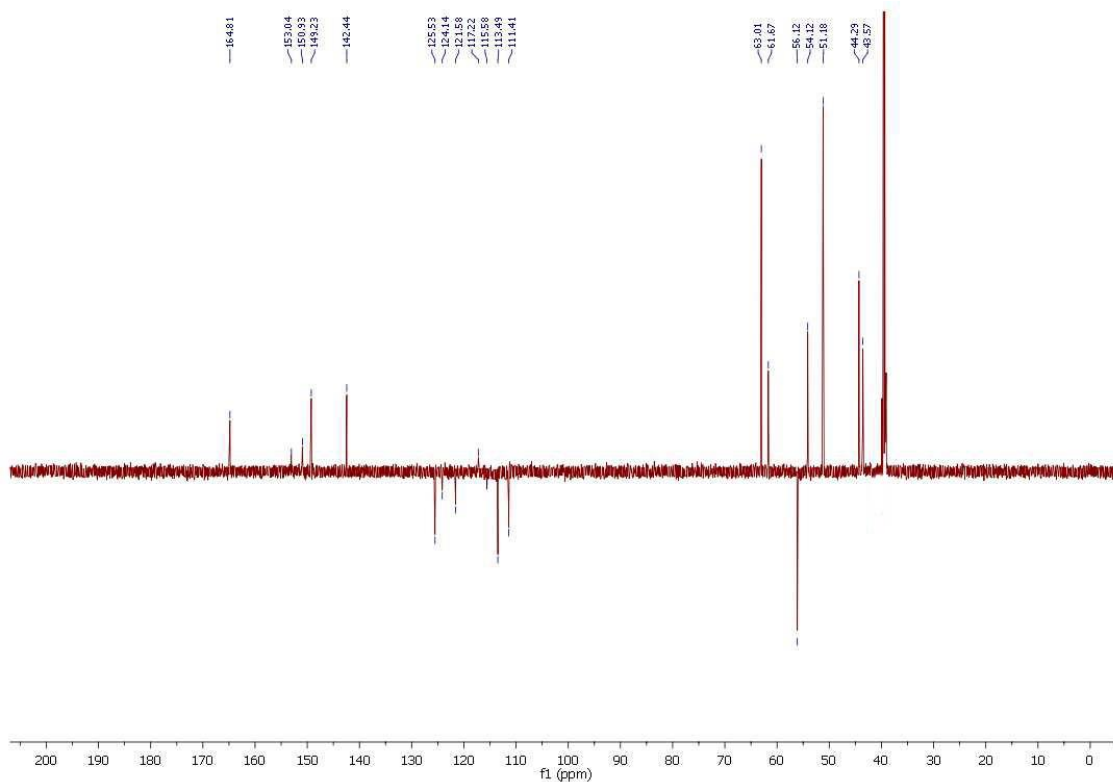
b)

Slika p-6. ¹H NMR (a) i ¹³C NMR (b) spektri spoja 24.

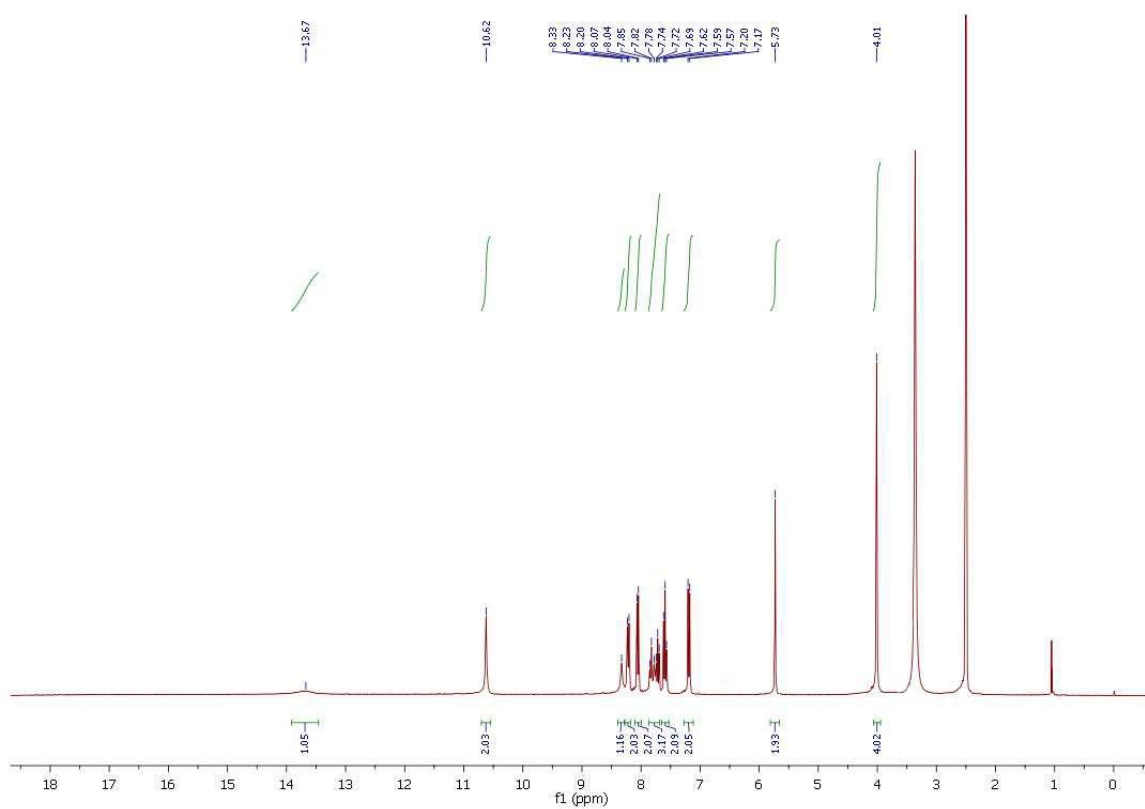
a)



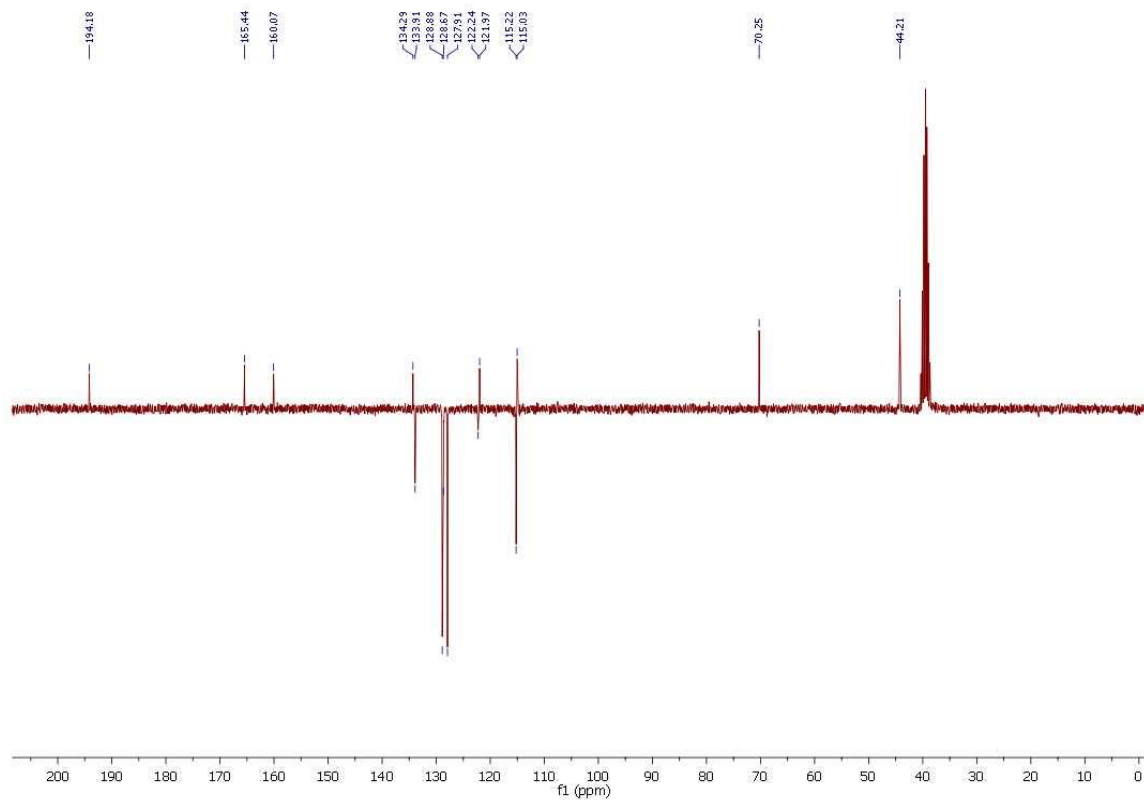
b)

Slika p-7. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja 25.

a)

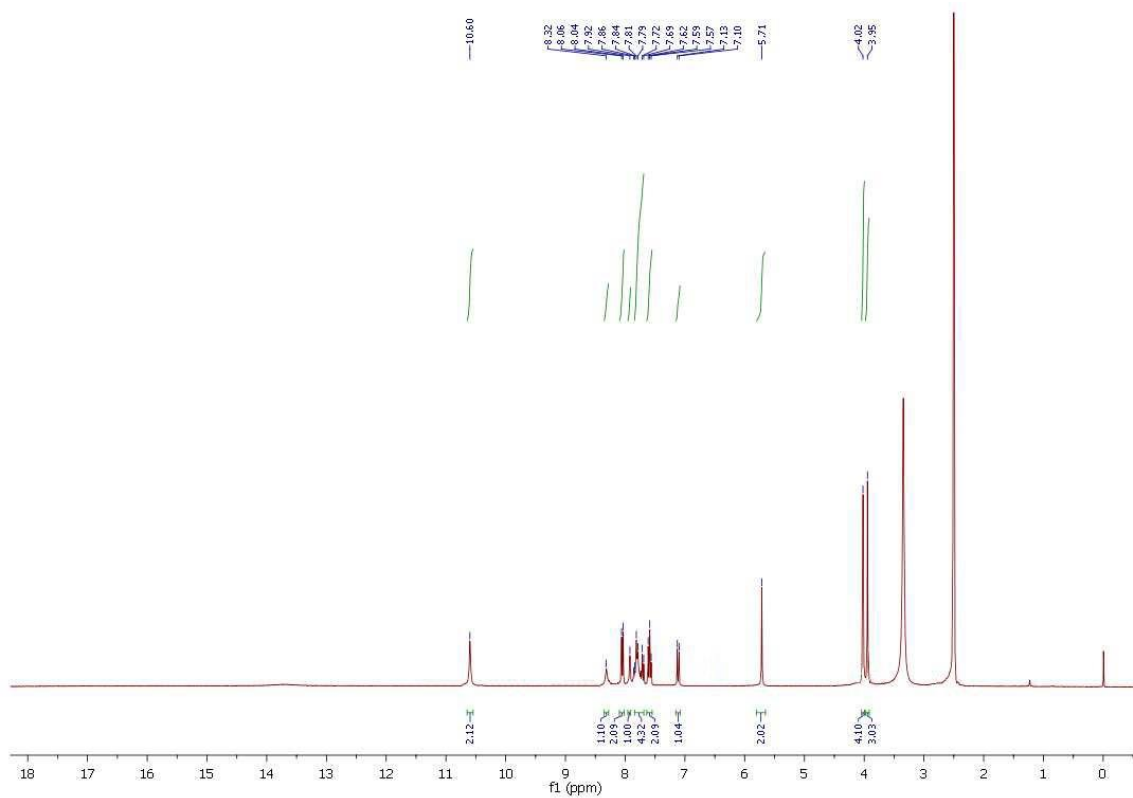


b)

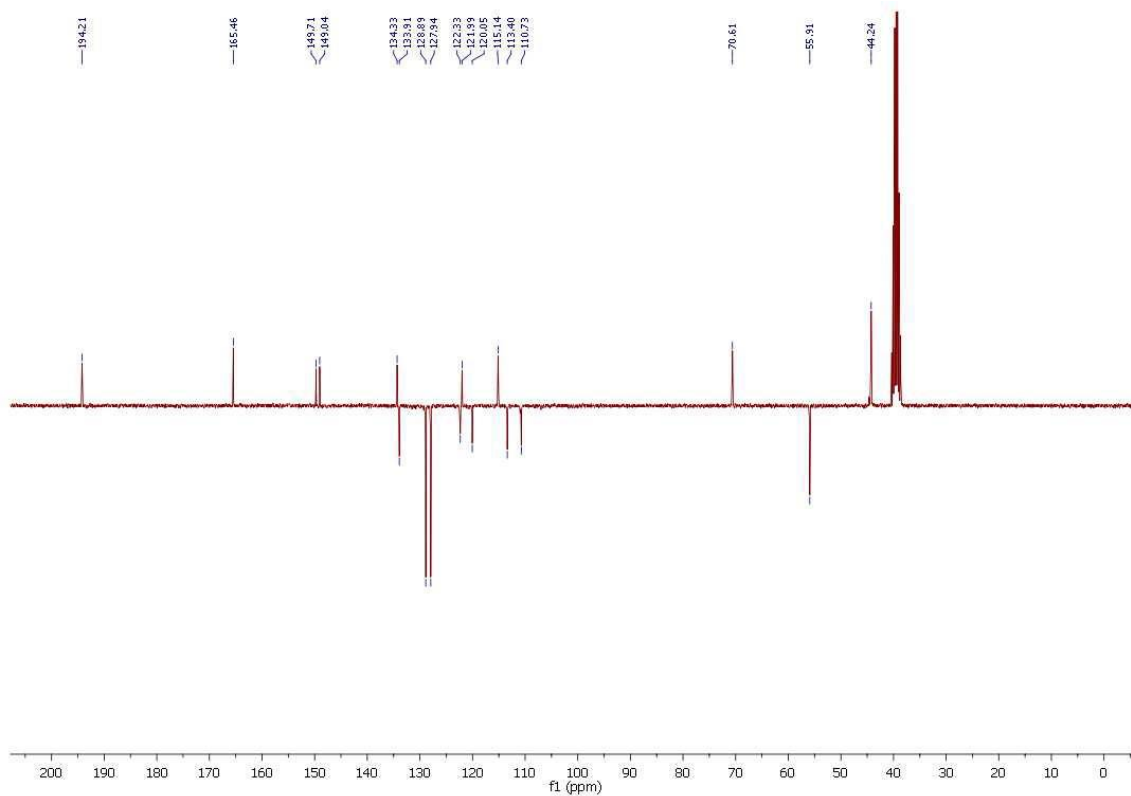


Slika p-8. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja **41**.

a)

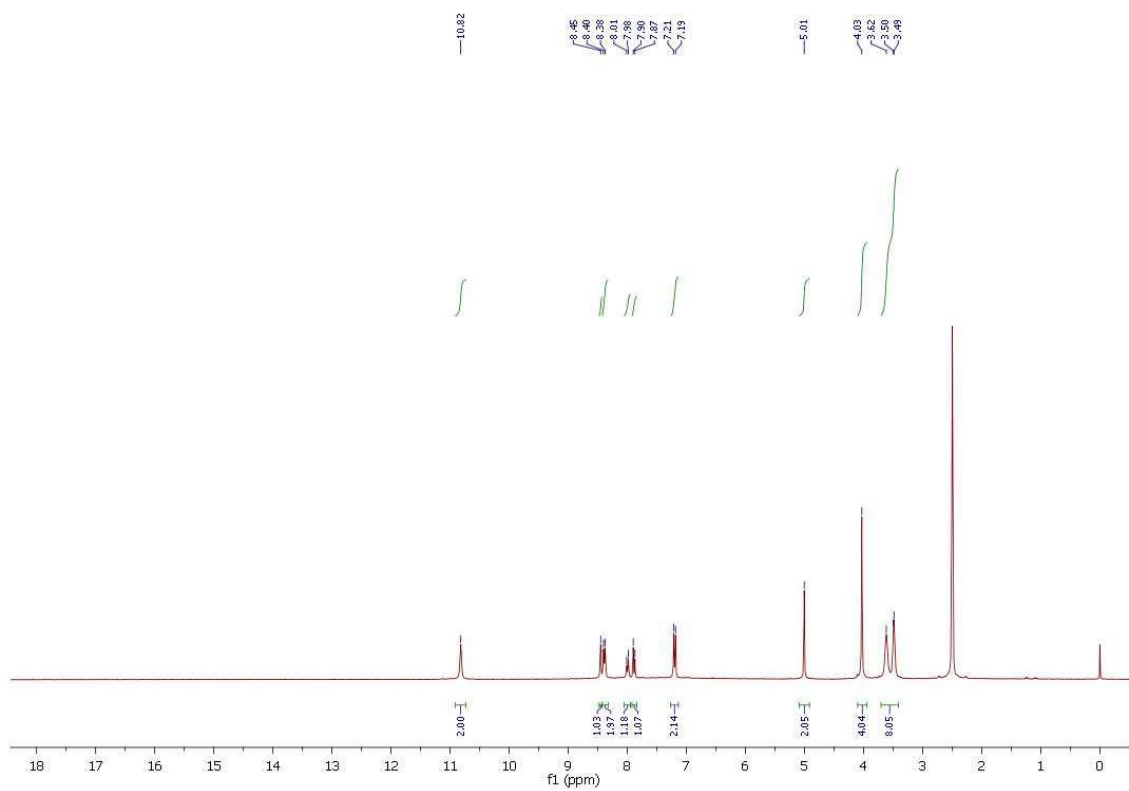


b)

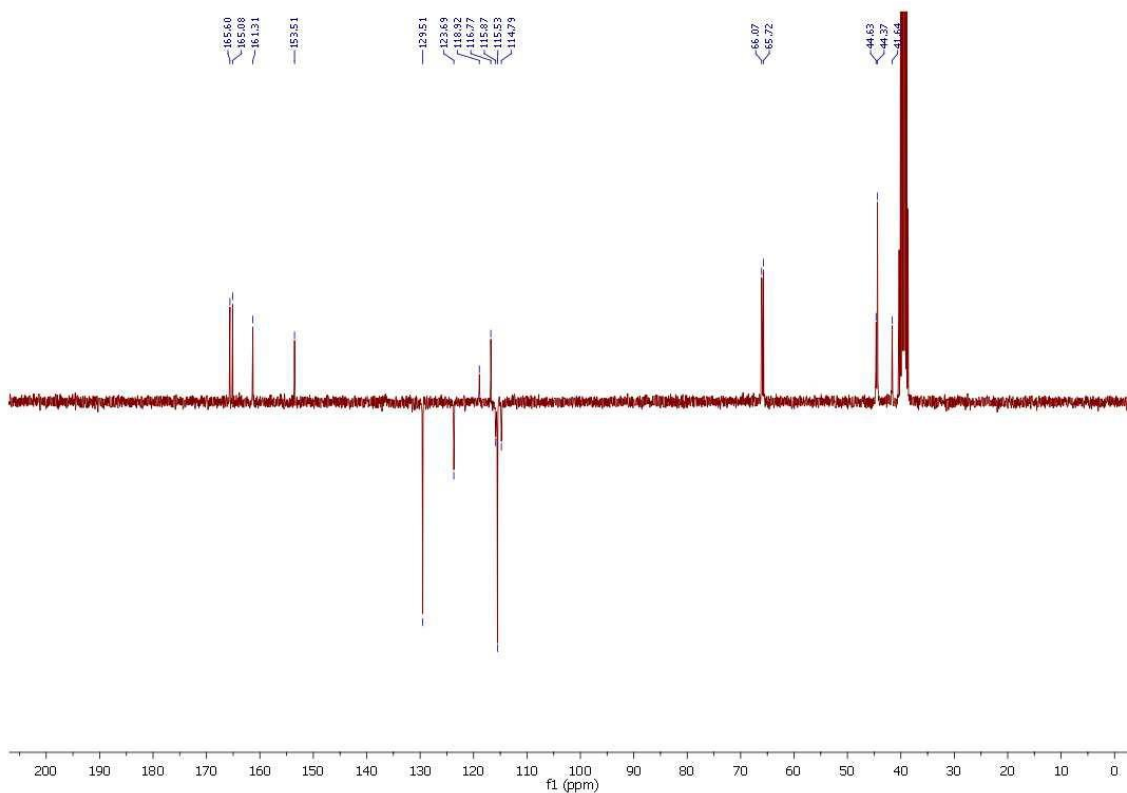


Slika p-10. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja 43.

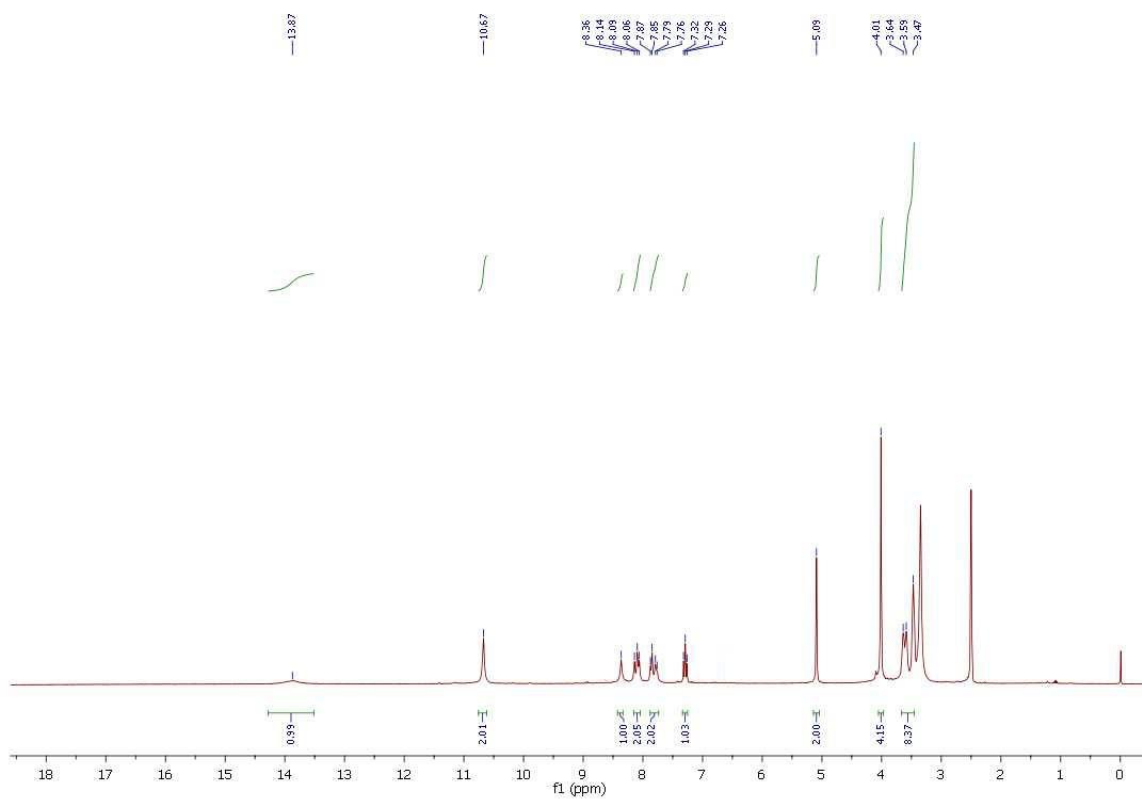
a)



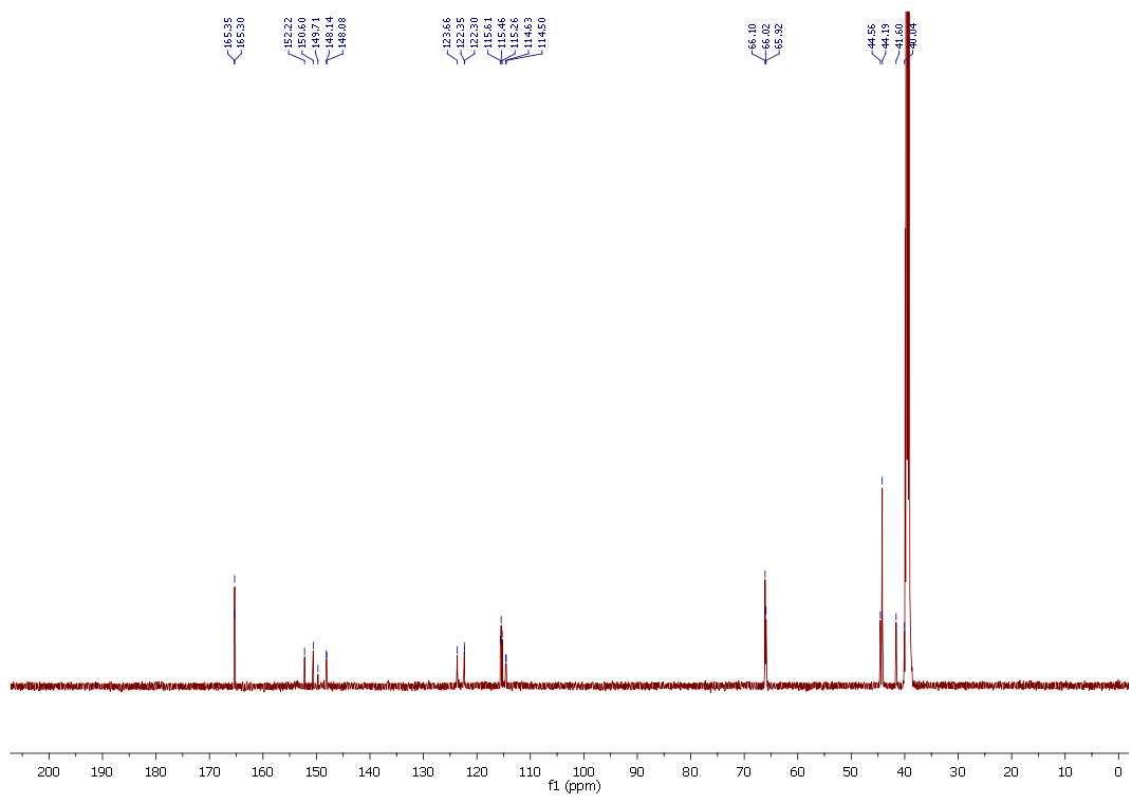
b)

Slika p-11. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja 44.

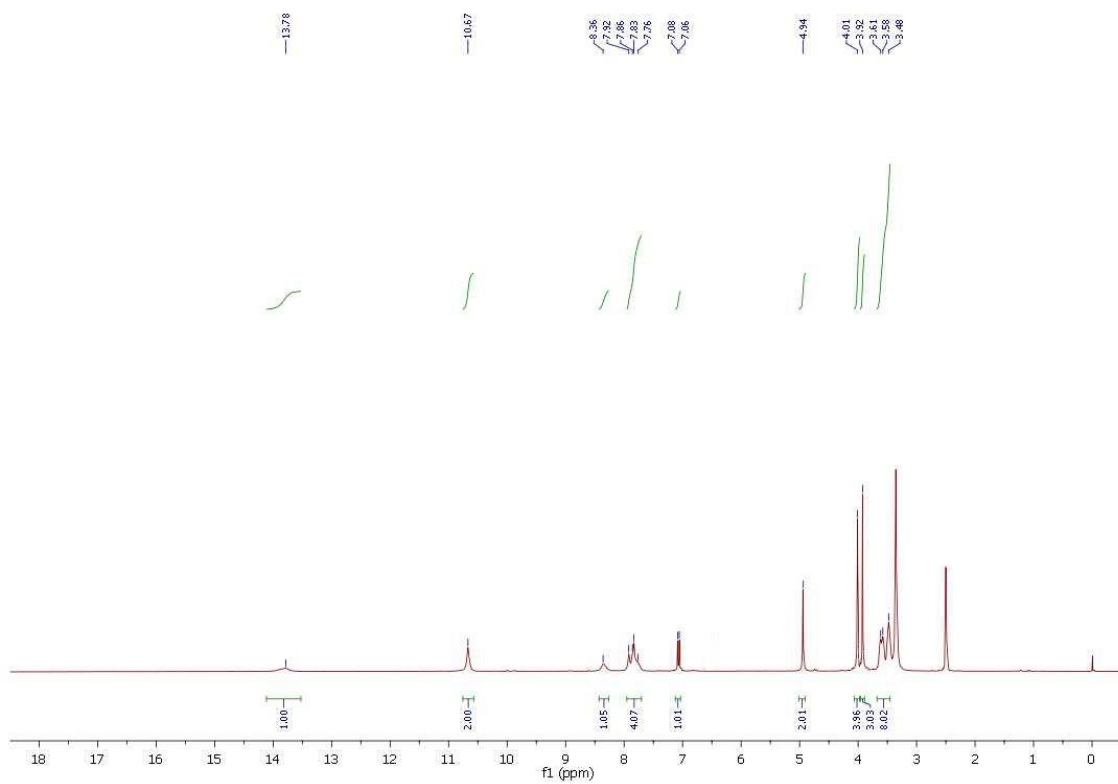
a)



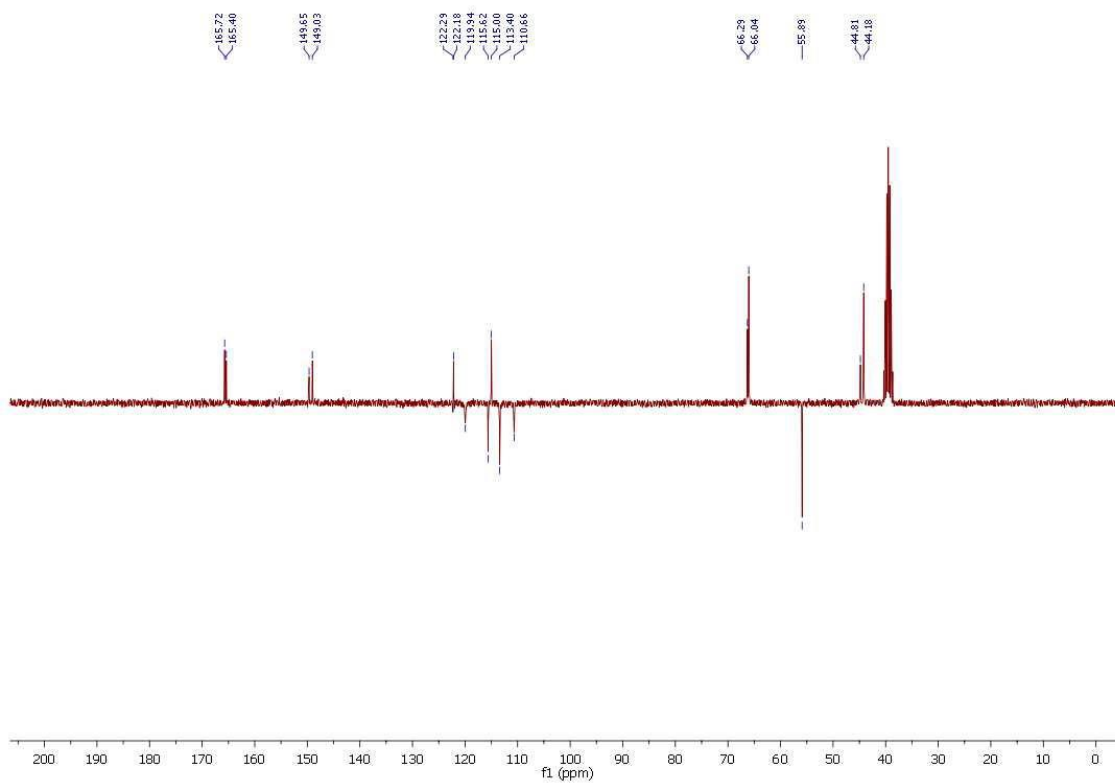
b)

Slika p-12. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja 45.

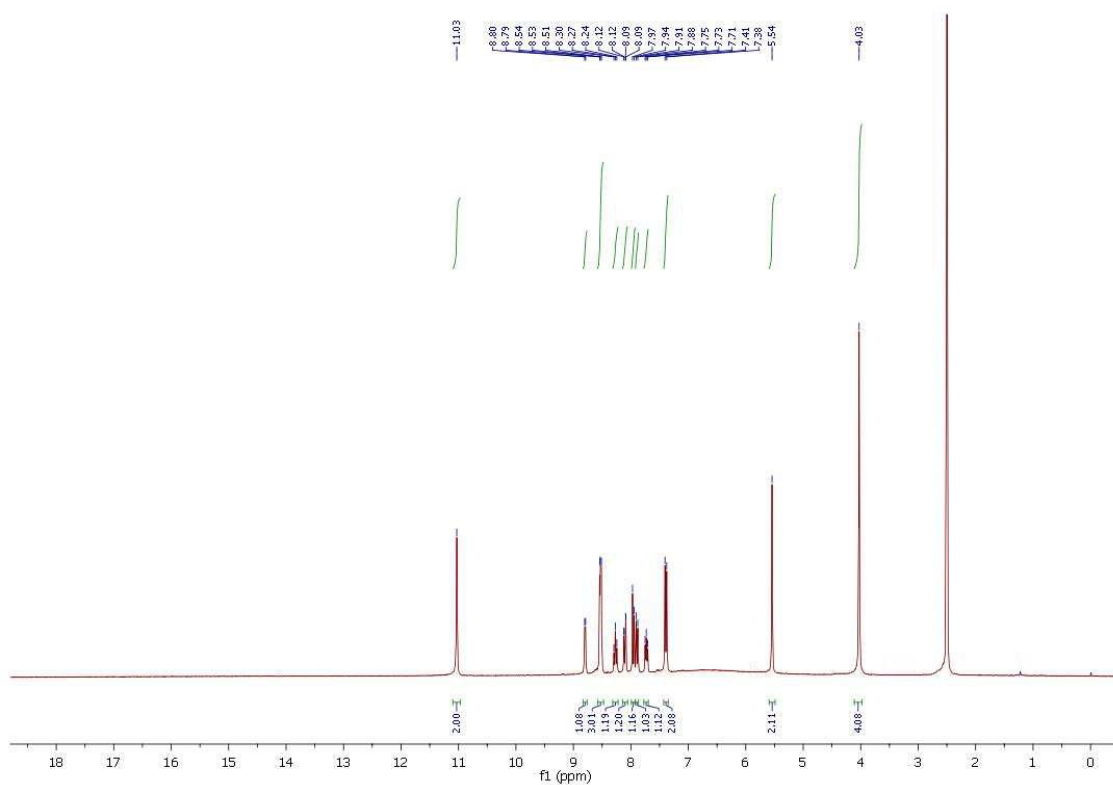
a)



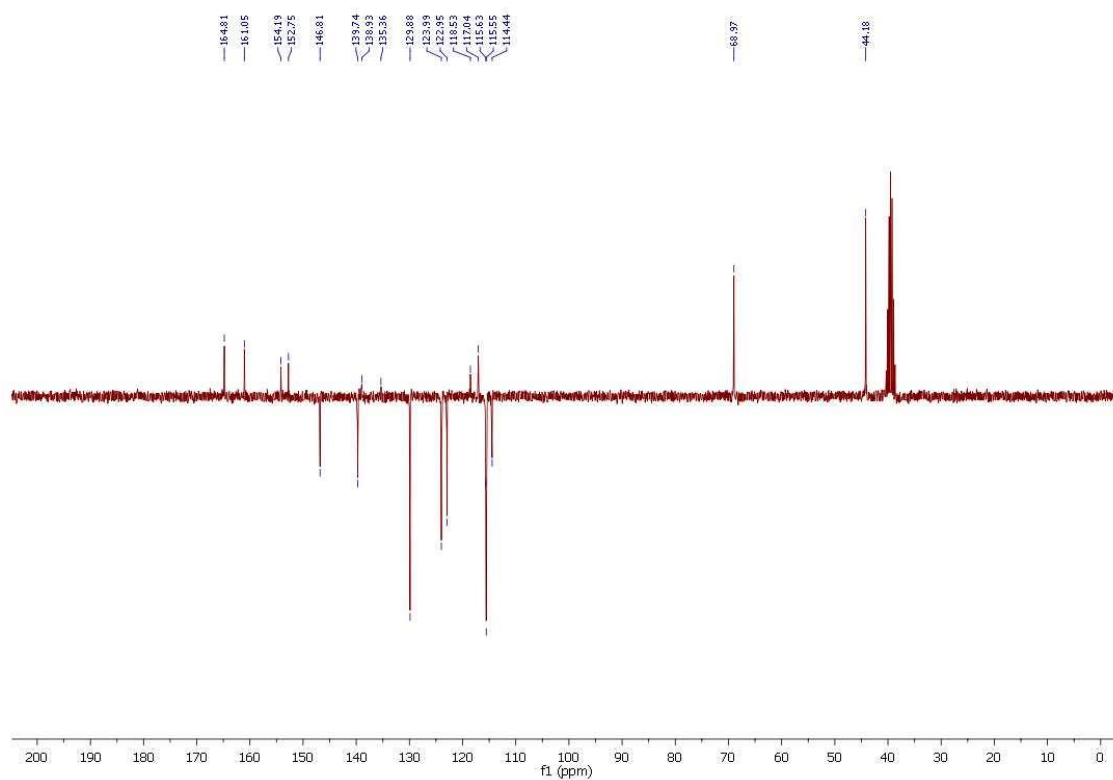
b)

Slika p-13. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja 46.

a)

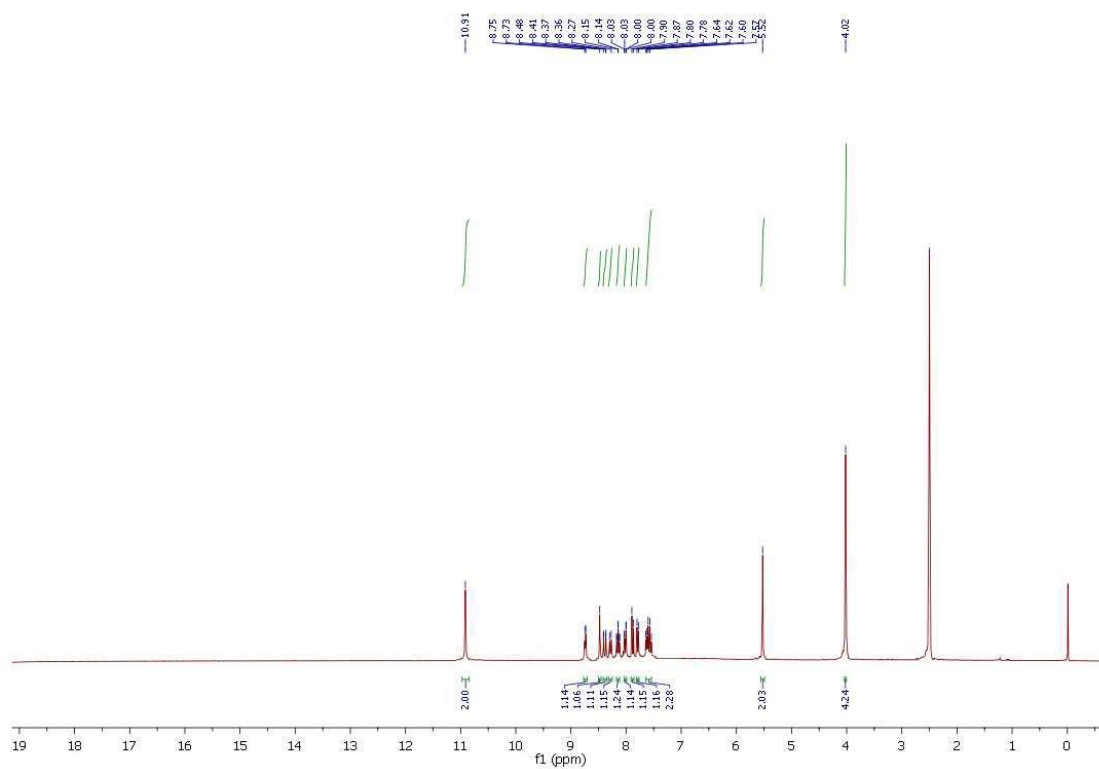


b)

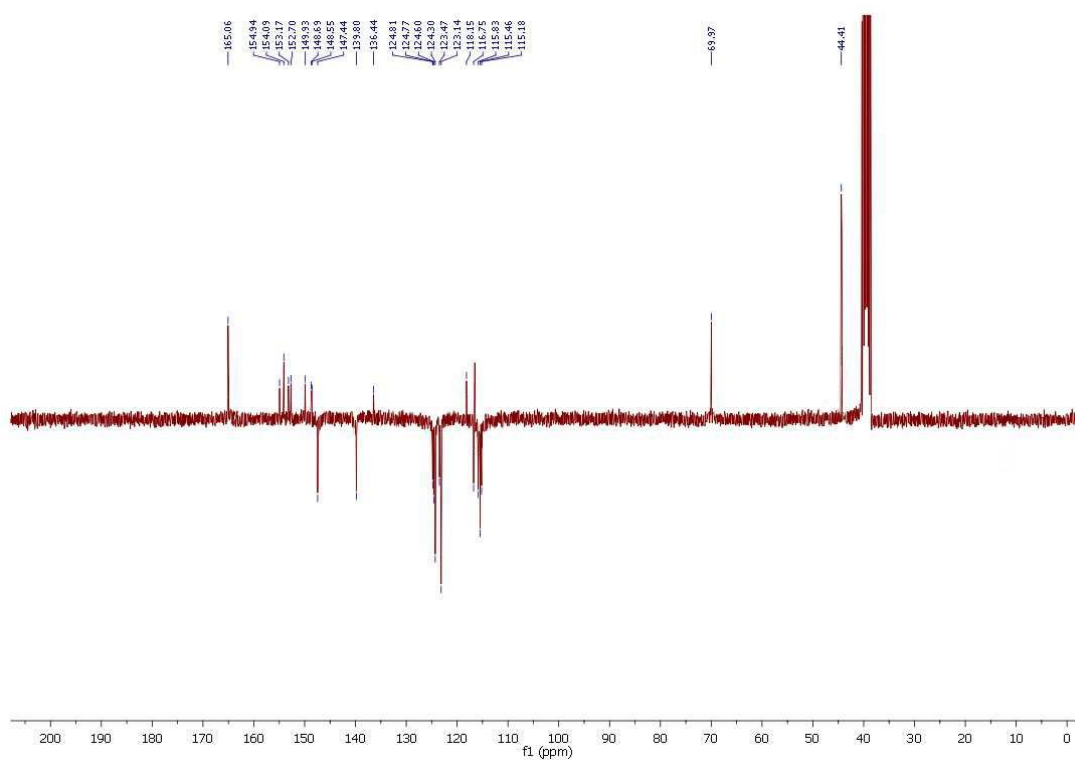


Slika p-14. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja 47.

a)

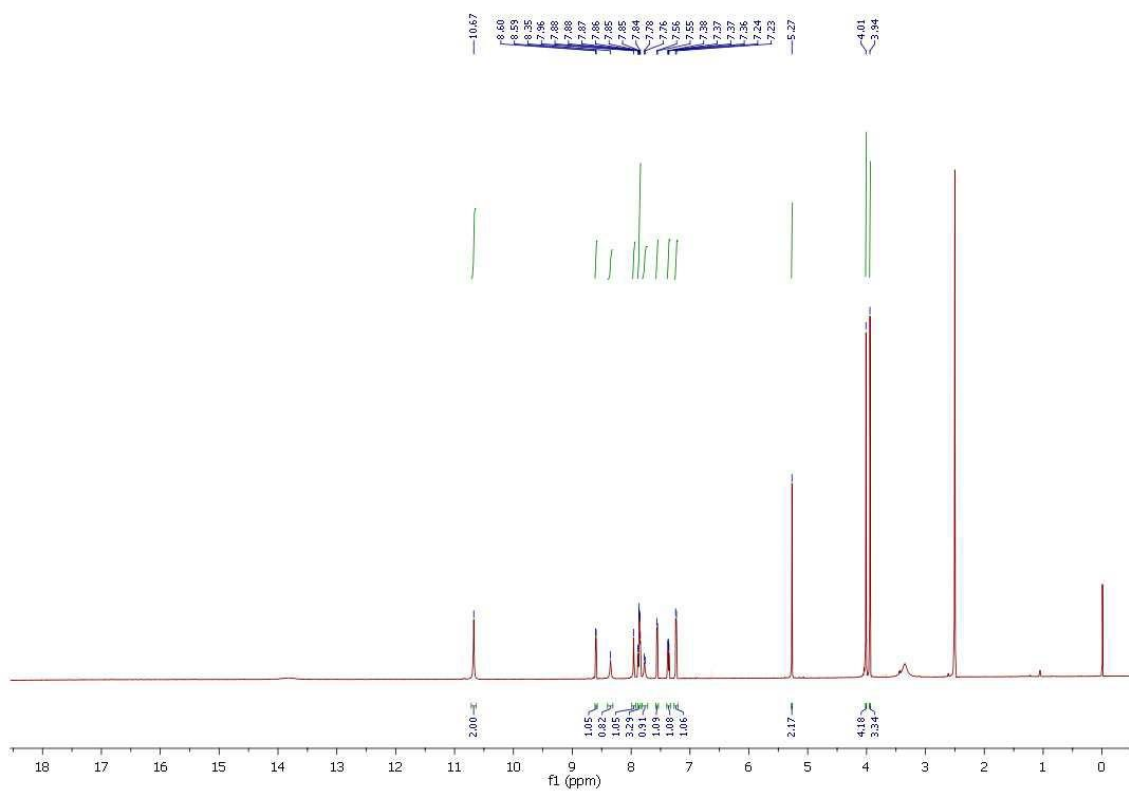


b)

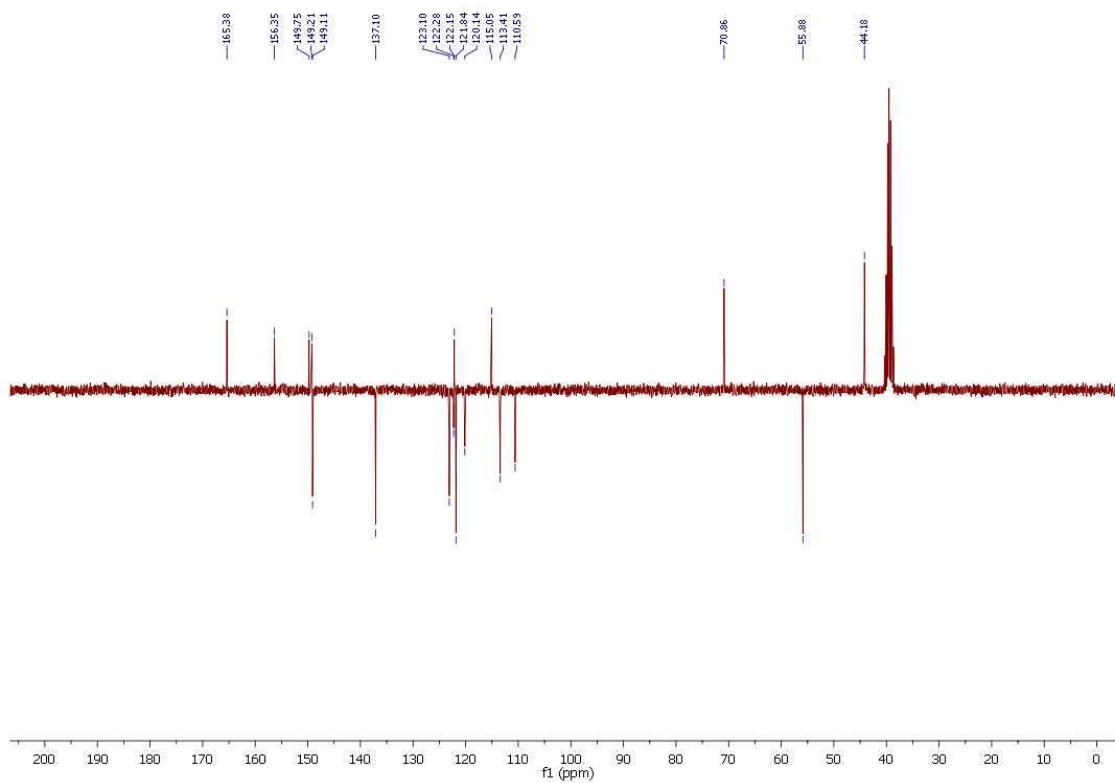


Slika p-15. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja 48.

a)

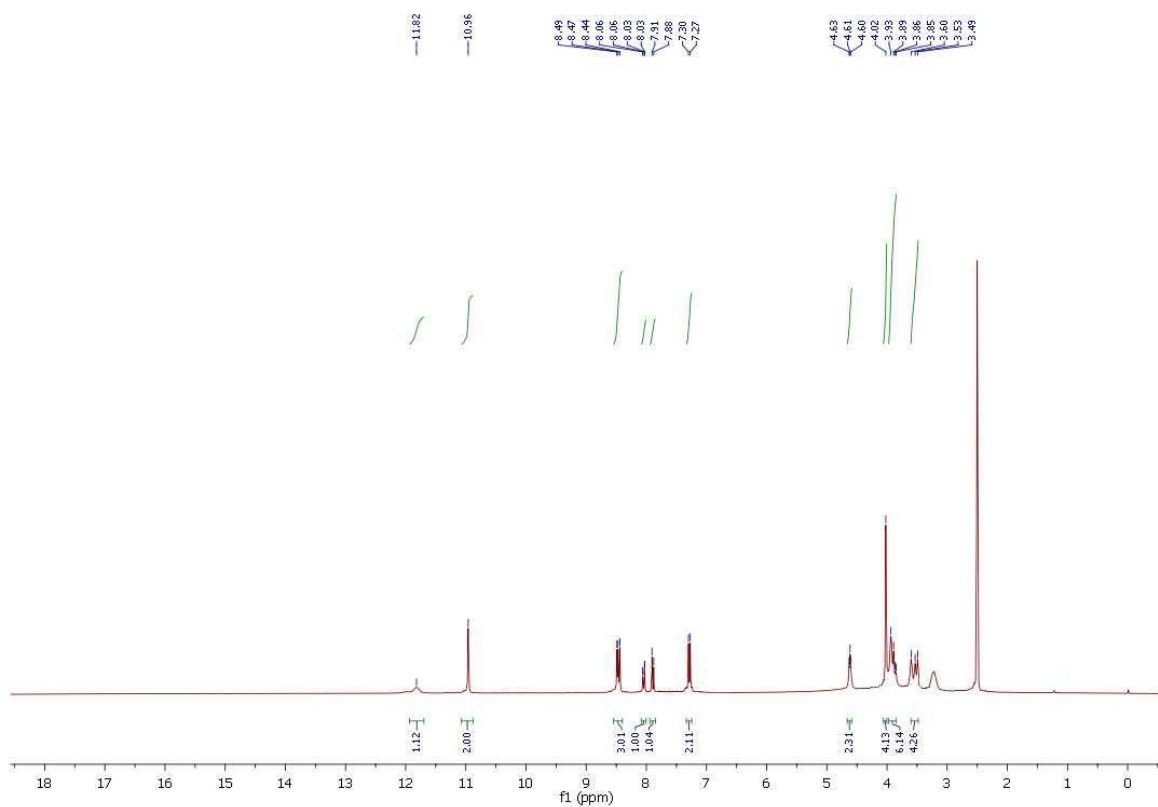


b)

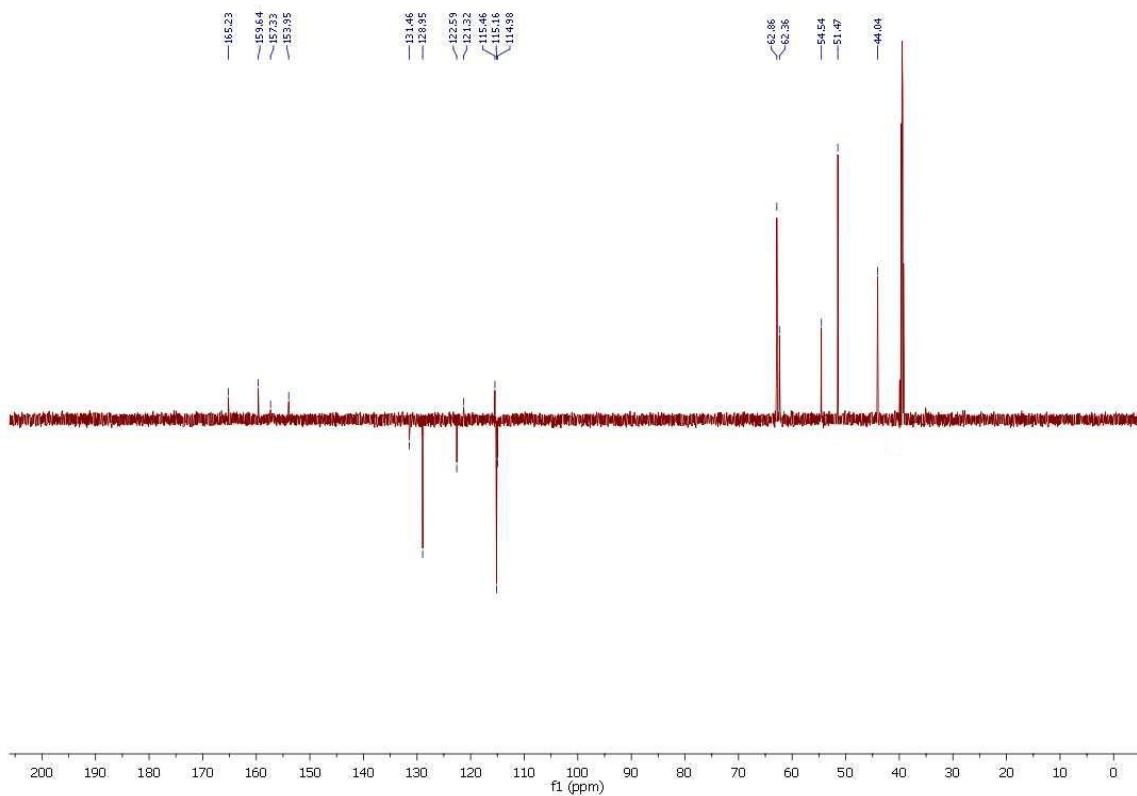


Slika p-16. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja **49**.

a)

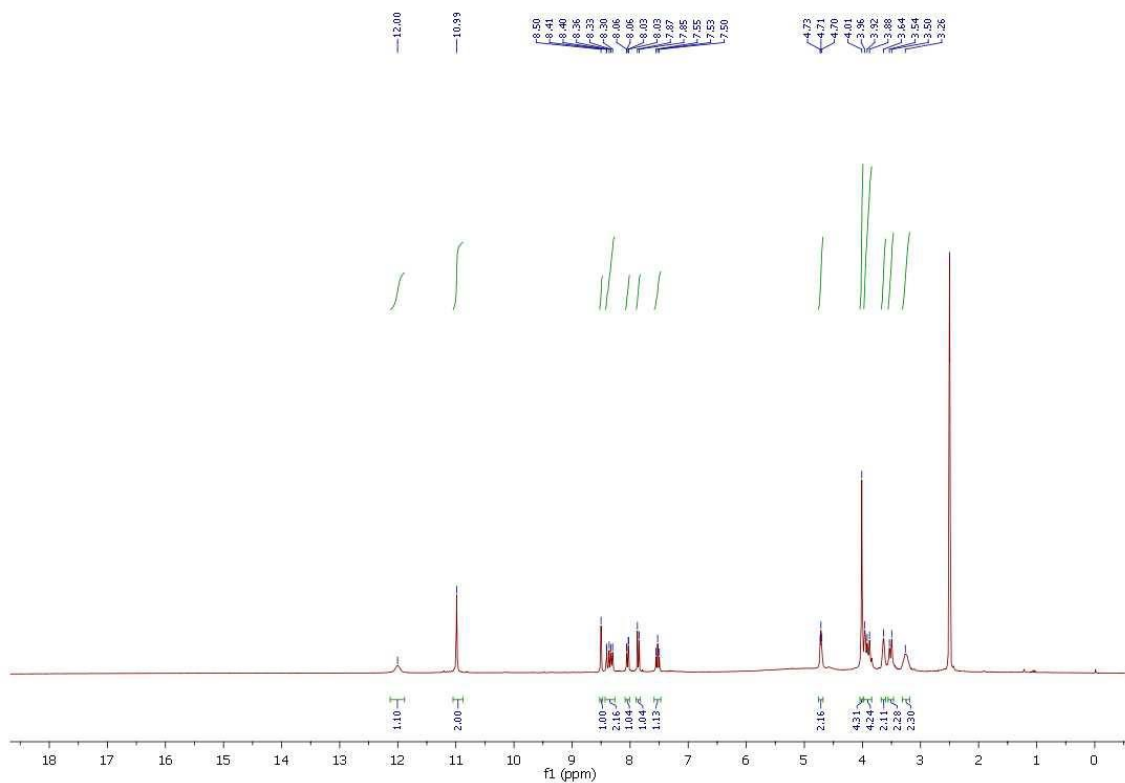


b)

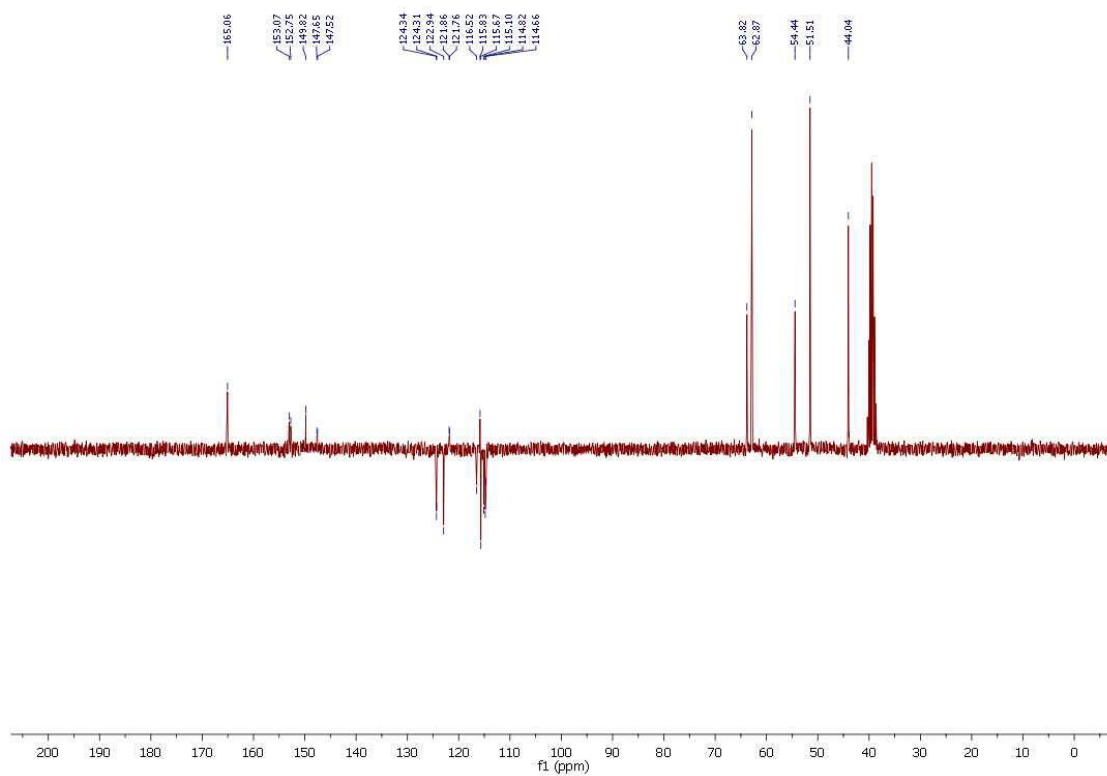


Slika p-17. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja 50.

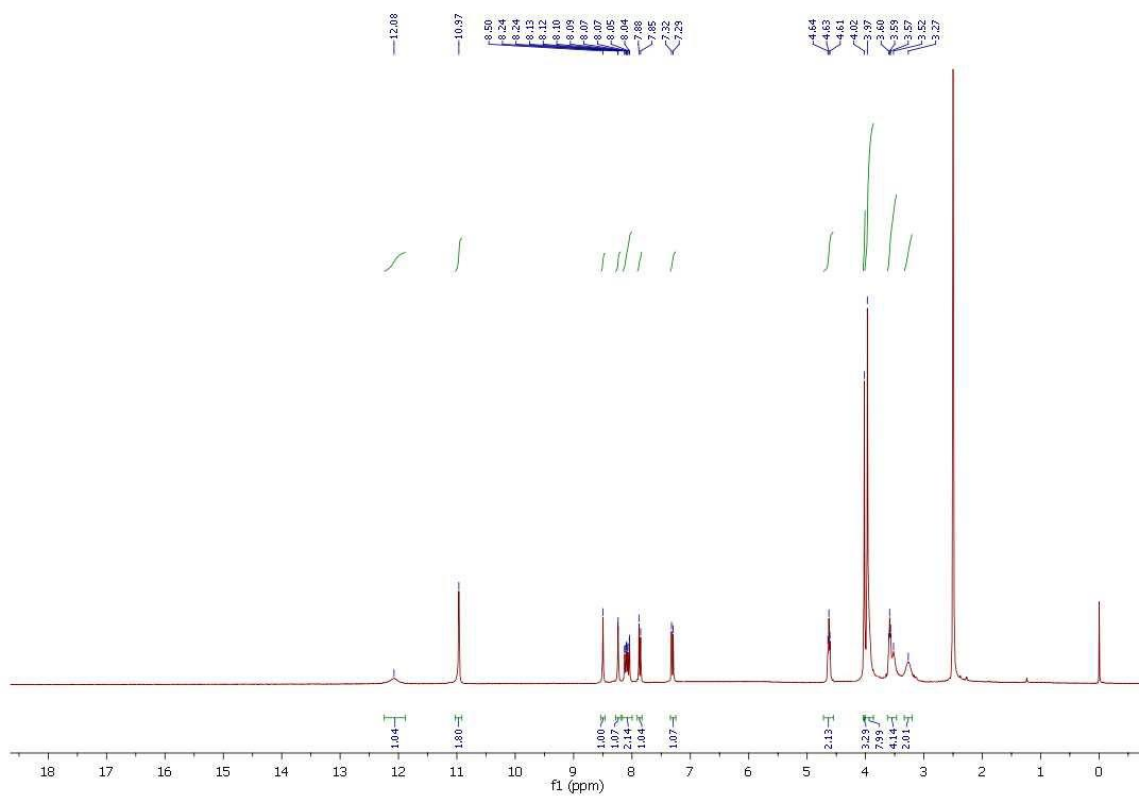
a)



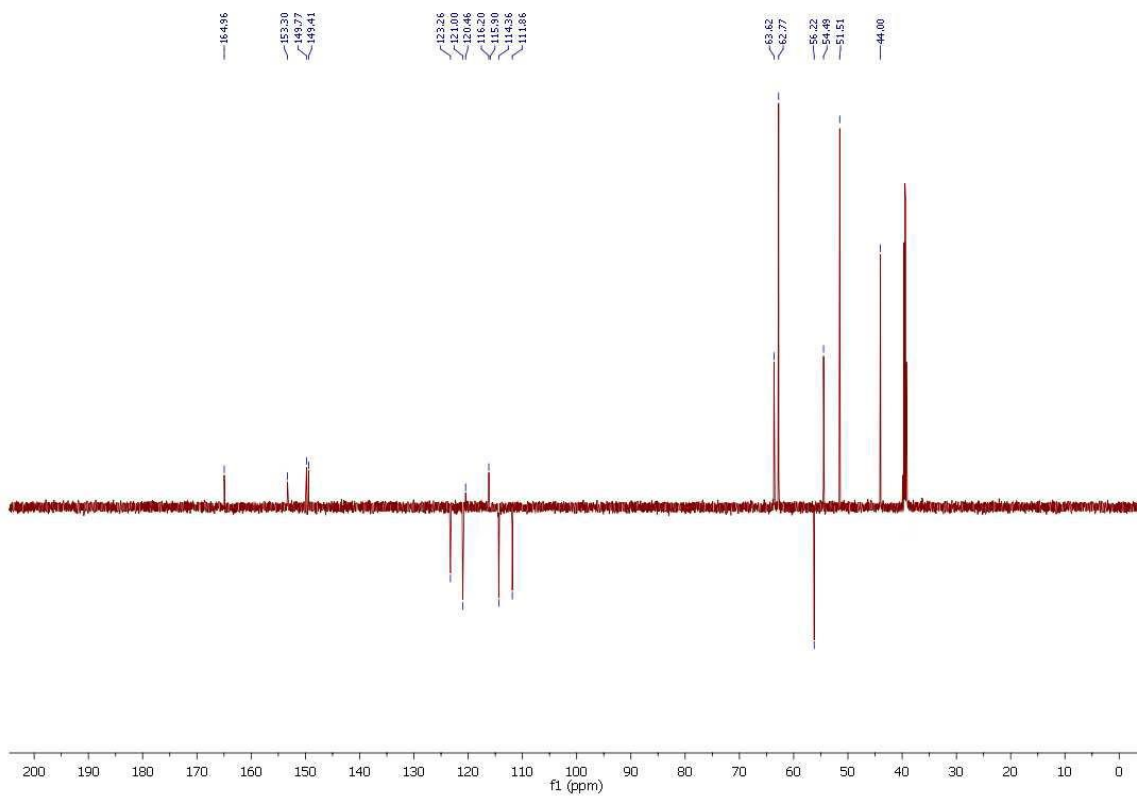
b)

Slika p-18. ¹H NMR (a) i ¹³C NMR (b) spektri spoja 51.

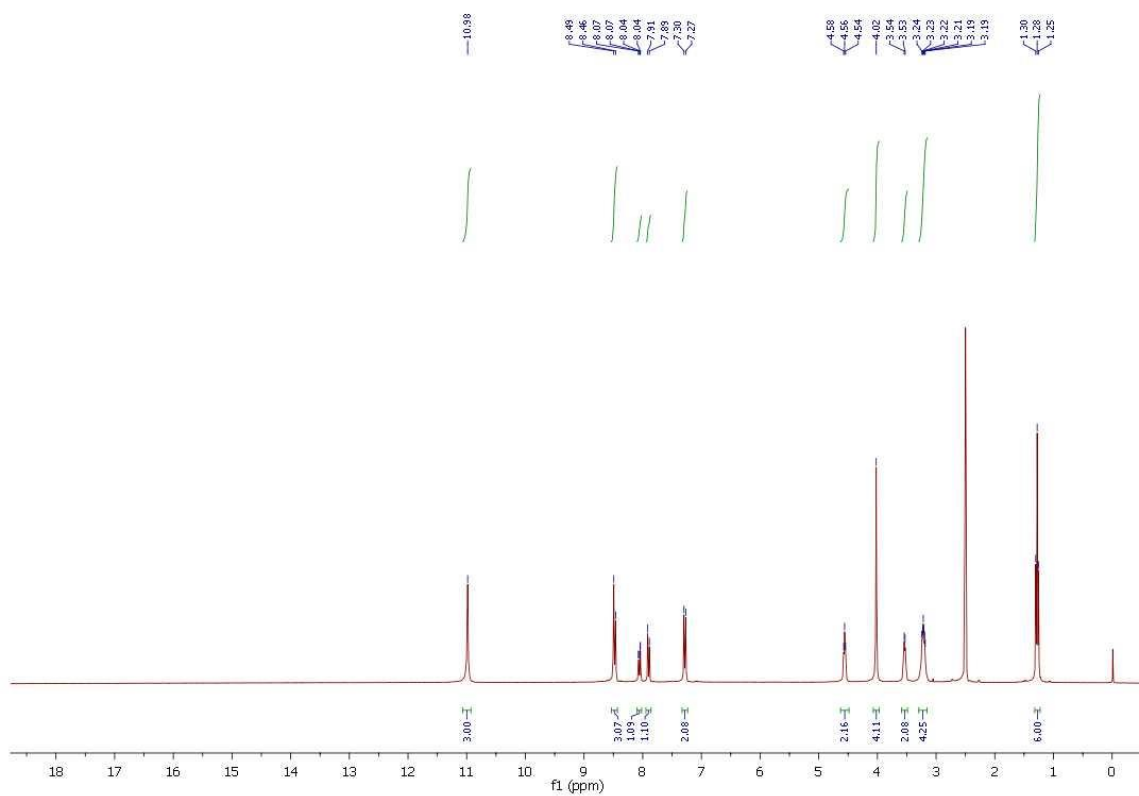
a)



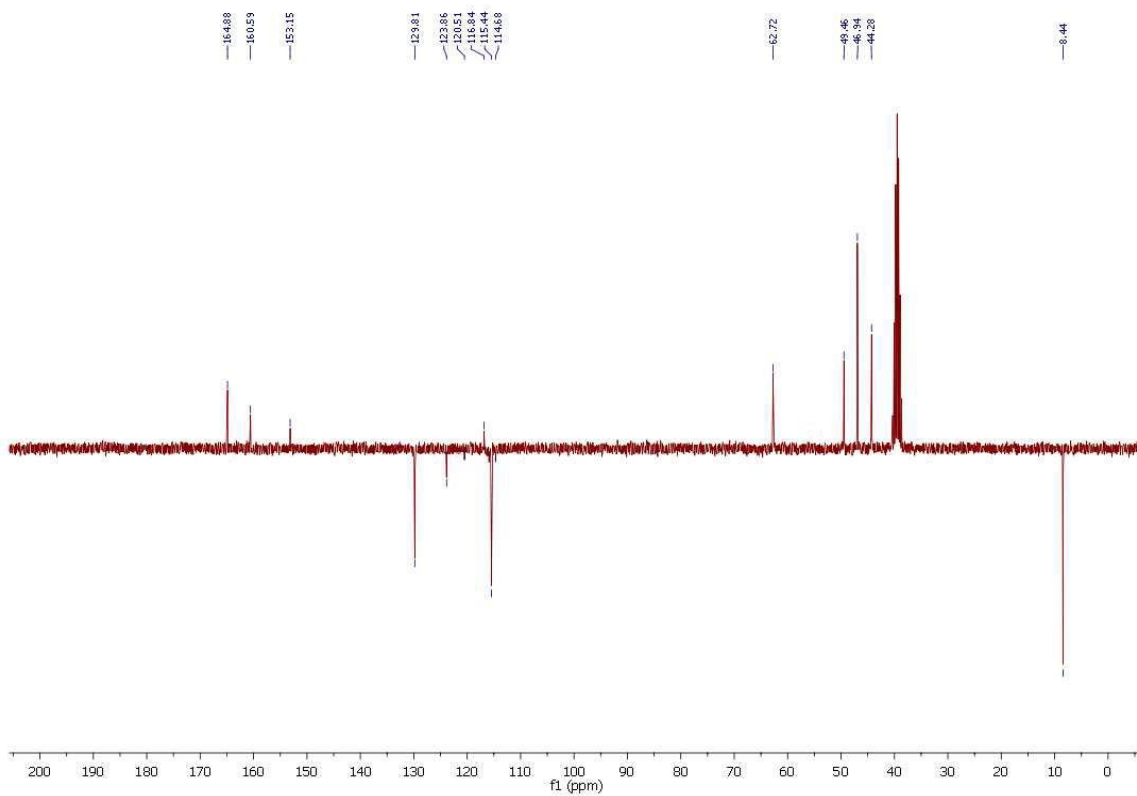
b)

Slika p-19. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja 52.

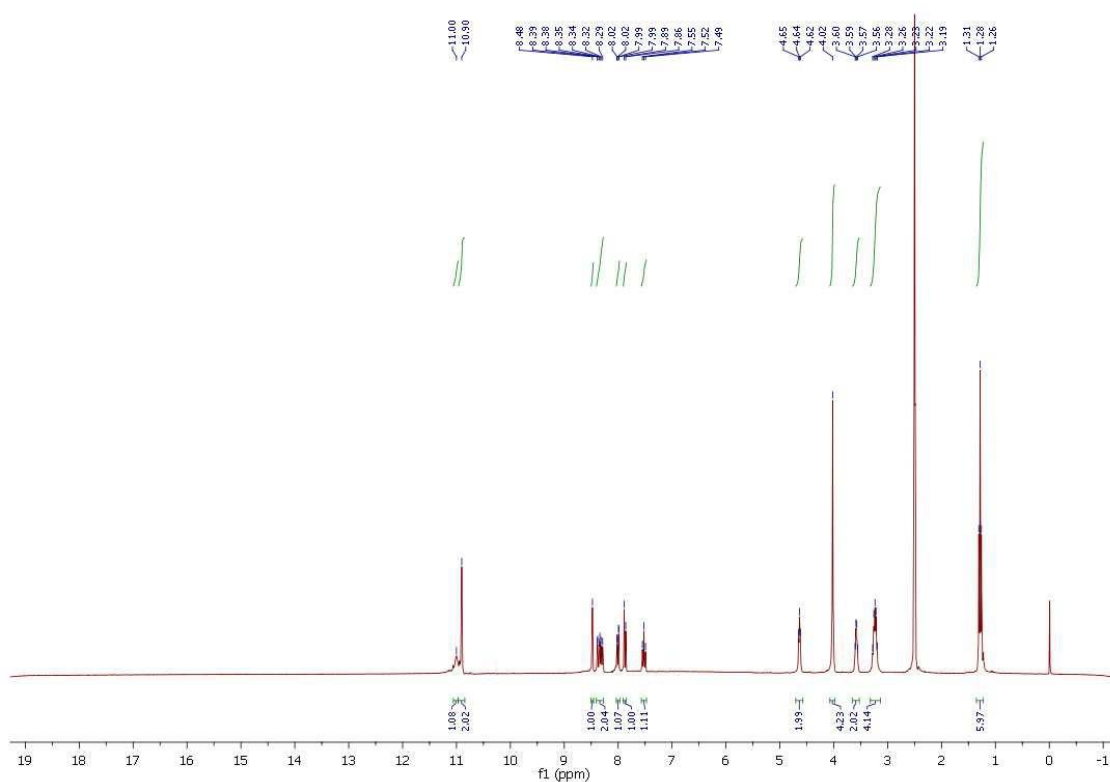
a)



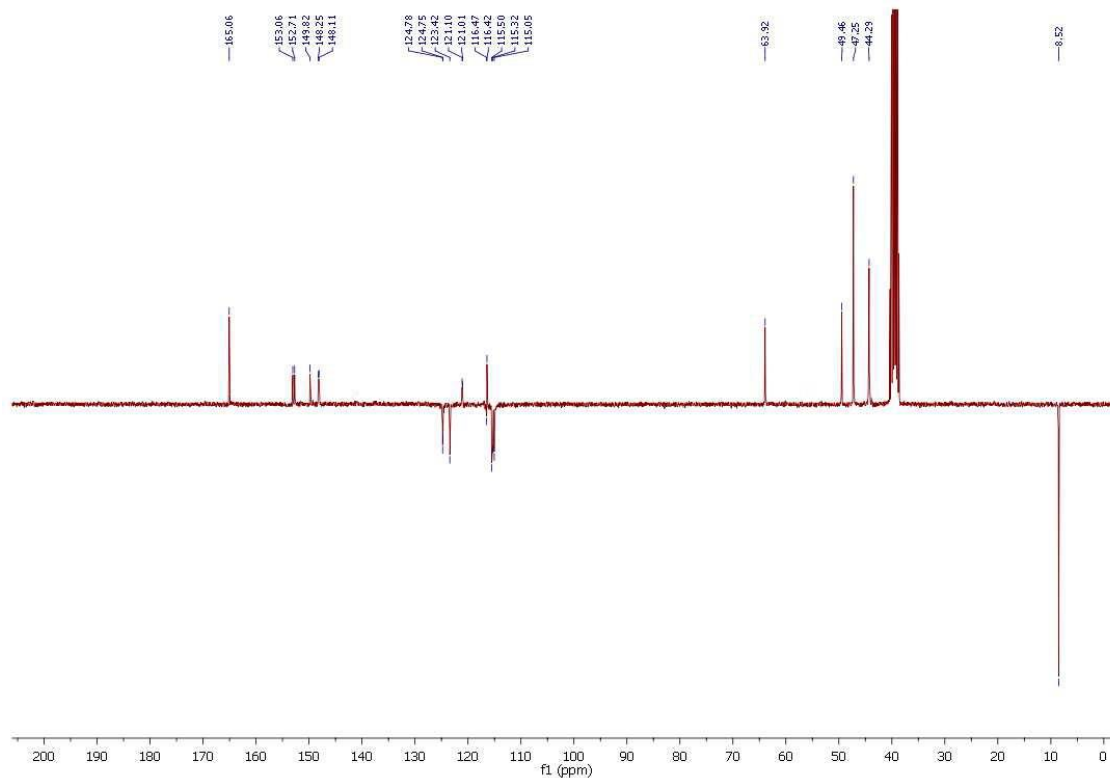
b)

Slika p-20. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja **53**.

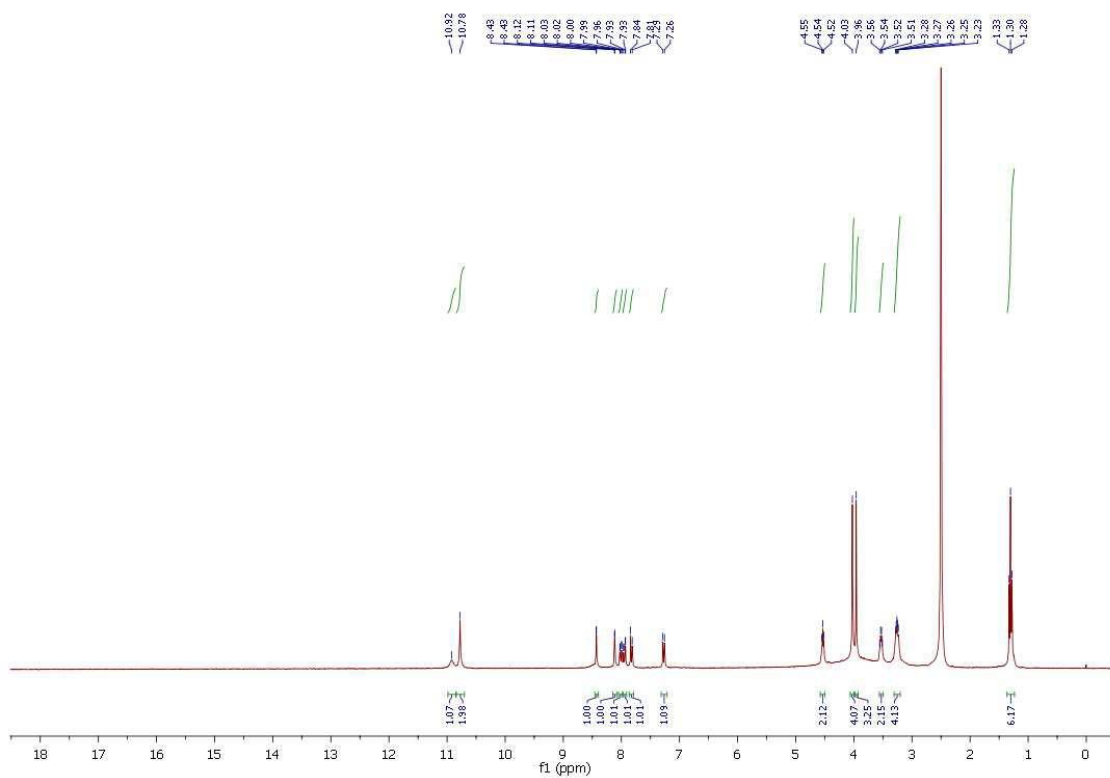
a)



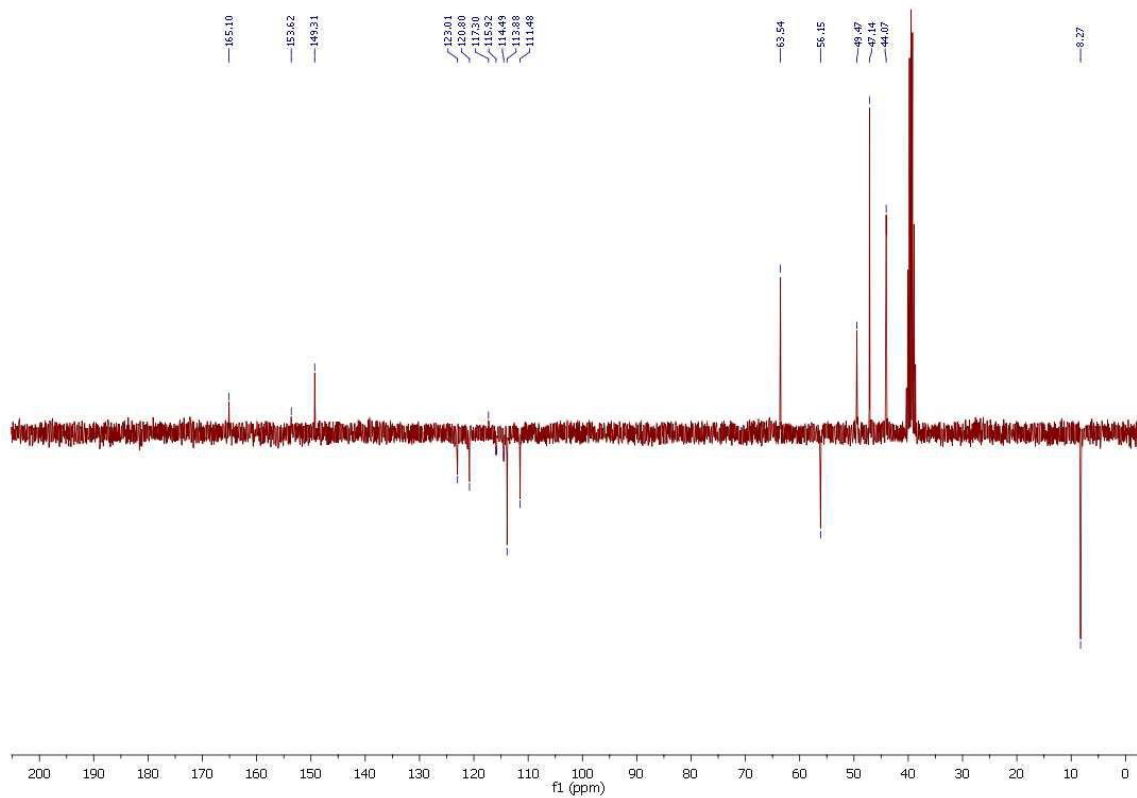
b)

Slika p-21. ^1H NMR (a) i ^{13}C NMR (b) spektri spoja **54**.

a)



b)

Slika p-22. ¹H NMR (a) i ¹³C NMR (b) spektri spoja 55.

ŽIVOTOPIS

Ivona Krošl [REDACTED] Osnovnu školu, a potom i opću gimnaziju završava u Požegi. Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije upisuje 2012. godine, gdje 2016. godine izrađuje i brani završni rad, pod naslovom *Click* reakcijom do novih kumarinskih derivata 1,2,3-triazola. Dobitnica je, zajedno s kolegicom N. Stipaničev, prve nagrade za postersko priopćenje na XI. Susretu mladih kemijskih inženjera, te dobitnica Rektorove nagrade, zajedno s kolegicama G. Radić i I. Peran. Stručnu praksu odradila je u Olivalu. Godine 2016. upisuje diplomski studij, primjenjene organske kemije na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije. Od veljače do srpnja 2018. godine, u sklopu programa Erasmus sudjeluje na projektu na REGI, institutu za medicinsku kemiju, u Leuvenu (Belgija), pod vodstvom profesora J. Rozenskog.

Priopćenja:

Nikolina Stipaničev, Ivona Krošl, Andrea Bistović, Silvana Raić-Malić,

SINTEZA NOVIH HIBRIDA KUMARINA I 1,2,3-TRIAZOLA KAO POTENCIJALNA ANTIOKSIDATIVNA SREDSTVA // XI. Susret mladih kemijskih inženjera, 2016. (poster)