



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86776 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 235/08 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ БЕНЗІМІДАЗОЛУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇХ МІСТИТЬ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) а200602693

(22) 24.09.2004

(24) 25.05.2009

(86) PCT/GB2004/004124, 24.09.2004

(31) 0302573-1

(32) 26.09.2003

(33) SE

(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.

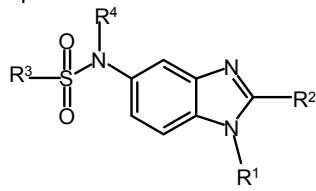
(72) ЛЮ ЗІПІНГ, ПЕІДЖ ДЕНІЕЛ, ВОЛПОУЛ КРІС-ТОФЕР, ЯНГ ХУА

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

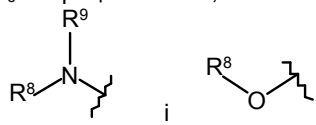
(56) WO 01/51473 A, 19.07.2001

WO 02/085866 A, 31.10.2002

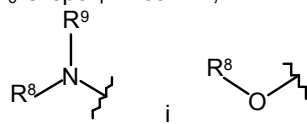
(57) 1. Сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль



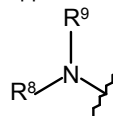
де

R<sup>1</sup> вибрано із групи: C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероцикліл-C<sub>1-6</sub>алкіл, що є необов'язково заміщеними одним або кількома атомами галогену;R<sup>2</sup> означає C<sub>1-10</sub>алкіл, необов'язково заміщений одною або кількома метиловими групами;R<sup>3</sup> вибрано із групи: C<sub>1-10</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>алкеніл, C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкіл,де кожний з R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> є незалежно вибраним з -H та C<sub>1-10</sub>алкілу, необов'язково заміщеного OH;R<sup>4</sup> вибрано із групи: -H, C<sub>1-10</sub>алкіл і C<sub>2-10</sub>алкеніл.

2 Сполука за п. 1, де

R<sup>1</sup> вибрано із групи: C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>алкіл, що є необов'язково заміщеними одним або кількома атомами галогену,R<sup>2</sup> означає C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений одною або кількома метильними групами;R<sup>3</sup> вибрано із групи: C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкіл,де кожний з R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> є незалежно вибраним з -H та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного OH;R<sup>4</sup> вибрано із групи: -H та C<sub>1-3</sub>алкіл.

3. Сполука за п. 1, де

R<sup>1</sup> вибрано із групи C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероцикліл-C<sub>1-4</sub>алкіл, що є необов'язково заміщеними одним або кількома атомами галогену,R<sup>2</sup> означає C<sub>1-6</sub>алкіл, необов'язково заміщений одною або кількома метильними групами;R<sup>3</sup> вибрано із групи: C<sub>2-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкіл, таде кожний з R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> є незалежно вибраним з -H та C<sub>1-6</sub>алкілу, необов'язково заміщеного OH;R<sup>4</sup> вибрано із групи: -H та C<sub>1-3</sub>алкіл.

4. Сполука за п. 1, де

R<sup>1</sup> вибрано із групи: циклогексилметил, циклопентилметил, циклобутилметил, циклопропілметил, 4,4-дифлуорциклогексанметил, циклогексилетил, циклопентилетил, тетрагідропіранілметил, тетрагідрофуранілметил, 1-піперидинілметил та N-метил-2-піперидинілметил;R<sup>2</sup> вибрано із групи: т-бутил, н-бутил, 2-метил-2-бутил, ізопентил, 1-метилпропіл, 1,1-диметилпропіл, 1,1-диметил-3-бутен-1-іл, етил та 2-пропіл;R<sup>3</sup> - C<sub>2-5</sub>алкіл та R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>N-, де R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> є незалежно вибраними з -H та C<sub>1-3</sub>алкілу.

5. Сполука, яку вибрано із групи:

N-[2-трет-бутил-1-(циклогексилметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N,N',N'-триметилсульфамід;

(13) C2

(11) 86776

(19) UA

N-[2-трет-бутил-1-(циклогексилметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N,N'-діетил-N-метилсульфамід;  
 N-[1-(циклогексилметил)-2-(1,1-диметилпропіл)-1H-бензімідазол-5-іл]-N,N-диметилсульфамід;  
 N-[2-трет-бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метилбутан-1-сульфонамід;  
 N-[2-трет-бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-2-піролідин-1-ілетансульфонамід;  
 N-[2-трет-бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-2-морфолін-4-ілетансульфонамід;  
 N-[2-трет-бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-2-піперидин-1-ілетансульфонамід;  
 N-[2-трет-бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-2-метокси-N-метилетансульфонамід;  
 N-[2-трет-бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-2-[(2-гідроксіетил)аміно]-N-метилетансульфонамід;  
 2-(2-аміноетокси)-N-[2-трет-бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метилетансульфонамід;  
 N-[2-трет-бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метилетиленсульфонамід;  
 N-[2-трет-бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метилбутан-1-сульфонамід;  
 N-[2-трет-бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-2-піперидин-1-ілетансульфонамід, та її фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 для застосування як медикаменту.

7. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-5 у виробництві медикаменту для лікування болю.

8. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-5 у виробництві медикаменту для лікування розладів з компонентом тривоги.

9. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-5 у виробництві медикаменту для лікування раку, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, хореї Хантингтона, хвороби Альцгеймера, шлунково-кишкових розладів та серцево-судинних розладів.

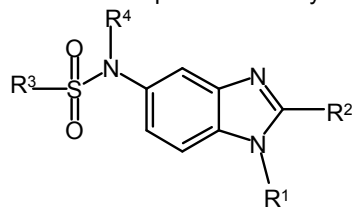
Винахід стосується терапевтичних сполук, фармацевтичних композицій, які містять ці сполуки, способів їх виготовлення та застосування. Конкретно, заявлений винахід стосується сполук, які можуть бути ефективними у лікуванні болю, раку, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, хореї Хантингтона, хвороби Альцгеймера, розладів з компонентом тривоги, шлунково-кишкових розладів та/або серцево-судинних розладів.

Терапія болю є важливою галуззю дослідження багато років. Добре відомо, що ліганди канабіноїдного рецептору (наприклад, рецептору CB<sub>1</sub>, рецептору CB<sub>2</sub>), що охоплюють агоністи, антагоністи та інверсні агоністи, полегшують біль в різноманітних моделях тварин взаємодією з рецепторами CB<sub>1</sub> та/або CB<sub>2</sub>. Звичайно, рецептори CB<sub>1</sub>

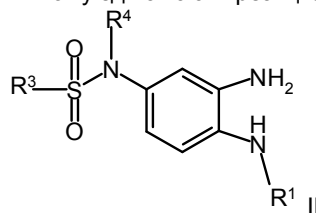
10. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-5 та фармацевтично прийнятний носій.

11. Спосіб лікування болю у теплокровної тварини, в якому вводять зазначеній тварини, що потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-5.

12. Спосіб отримання сполуки формули I



в якому здійснюють реакцію сполуки формули II



зі сполукою R<sub>2</sub>C(=O)X у присутності основи та, як варіант, реагенту сполучення і подальшу обробку кислотою;

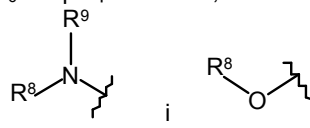
де

X вибрано з Cl, Br, F та OH;

R<sup>1</sup> вибрано із групи: C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероцикліл-C<sub>1-6</sub>алкіл, що є необов'язково заміщеними одним або кількома атомами галогену;

R<sup>2</sup> означає C<sub>1-10</sub>алкіл, необов'язково заміщений одною або кількома метильними групами;

R<sup>3</sup> вибрано із групи: C<sub>1-10</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>алкеніл, C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкіл,



де кожний з R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> є незалежно вибраним з -H та C<sub>1-10</sub>алкілу, необов'язково заміщеного OH;

R<sup>4</sup> вибрано із групи: -H, C<sub>1-10</sub>алкіл і C<sub>2-10</sub>алкеніл.

локалізовано, переважно, у центральній нервовій системі, тоді як рецептори CB<sub>2</sub> локалізовано в основному на периферії, а в основному обмежено клітинами та тканинами, похідними від імунної системи.

Тоді як агоністи рецептору CB<sub>1</sub>, як-то Δ<sup>9</sup>-тетрагідроканабінол (Δ<sup>9</sup>-ТГК) та анадамід, є корисними у моделях анти-ноцицепції у тварин, вони мають тенденцію викликати небажану побічну дію на центральну нервову систему, наприклад, психотропну побічну дію, можливе зловживання ліками, залежність та толерантність до ліків, тощо. Відомо, що ці небажані побічні дії опосередковано рецепторами CB<sub>1</sub>, локалізованими у центральній нервовій системі. Однак, існує ряд свідчень, які

наводять на думку, що агоністи  $CB_1$ , які діють на периферійних ділянках або з обмеженим впливом на центральну нервову систему, можуть утихомирювати біль у людей або тварин зі значно поліпшеним повним профілем *in vivo*. Тому потрібні нові ліганди рецептору  $CB_1$ , як-то агоністи, які можуть бути корисними в утихомиренні болю або лікуванні інших пов'язаних з ним симптомів або хвороб, зі зниженою або мінімальною небажаною побічною дією на центральну нервову систему.

Згідно з заявленим винаходом запропоновано ліганди рецептору  $CB_1$ , котрі можуть бути корисними у лікуванні болю та/або інших, пов'язаних із болем симптомів або хвороб.

Якщо не сказано інше, номенклатура, застосована в цьому описі, звичайно, відповідає прикладам та правилам, наведеним у *Nomenclature of Organic Chemistry*, Sections A, B, C, D, E, F, та H, Pergamon Press, Oxford, 1979, котрі тут охоплено посиланнями стосовно назв типових хімічних структур та правил їх найменування.

"Рецептори  $CB_1/CB_2$ " означають рецептори  $CB_1$  та/або  $CB_2$ .

Термін " $C_{m-n}$ " або " $C_{m-n}$  - група" застосований окремо або як префікс, стосується будь-якої групи, що має від  $m$  до  $n$  атомів карбону.

Термін "вуглеводень", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується будь-якої структури, що містить тільки атоми карбону та гідрогену аж до 14 атомів карбону. Термін "вуглеводневий радикал" або "гідрокарбіл", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується будь-якої структури яка утворюється від видалення одного або більше гідрогенів від вуглеводню.

Термін "алкіл", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується моновалентних прямих або розгалужених ланцюжків вуглеводних радикалів, що містять 1-12 атомів карбону. Якщо не сказано інше, "алкіл" звичайно, охоплює як насичений алкіл, так і ненасичений алкіл.

Термін "алкілен", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується двовалентних прямих або розгалужених вуглеводневих радикалів, що містять 1-12 атомів карбону, котрі придатні для зв'язування двох структур разом.

Термін "алкеніл", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується моновалентного прямого, або розгалуженого ланцюжку вуглеводневого радикалу, який має принаймні один подвійний зв'язок карбон-карбон та містить принаймні 2-12 атомів карбону.

Термін "алкініл", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується моновалентного прямого, або розгалуженого ланцюжку вуглеводневого радикалу, який має принаймні один потрійний зв'язок карбон-карбон та містить принаймні 2-12 атомів карбону. Термін "циклоалкіл", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується моновалентного вуглеводневого радикалу, який містить кільце, і має принаймні 3-12 атомів карбону. "Циклоалкіл" охоплює як моноциклічні, так і багатациклічні вуглеводневі структури. Багатациклічна структура вуглеводню охоплює неконденсовані, конденсовані та місткові кільця.

Термін "циклоалкеніл", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується моновалент-

ного вуглеводневого радикалу, який містить кільце, і має принаймні один подвійний зв'язок карбон-карбон та містить принаймні 3-12 атомів карбону. "Циклоалкеніл" охоплює моноциклічні та багатациклічні структури вуглеводню. Структура багатациклічного вуглеводню охоплює неконденсовані, конденсовані та місткові кільця.

Термін "циклоалкініл", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується моновалентного вуглеводневого радикалу, який містить кільце, і має принаймні один потрійний зв'язок карбон-карбон та містить 7-12 атомів карбону.

Термін "арил", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується вуглеводневого радикалу, який має одне або більше ненасичених полікарбонових кілець, що мають ароматичний характер, (наприклад,  $4n+2$  делокалізованих електронів) та містять 5-14 атомів карбону, де радикал локалізовано на карбоні ароматичного кільця.

Термін "неароматична група" або "неароматична", застосований окремо, як суфікс або як префікс, стосується хімічної групи, або радикалу, які не містять кільця, яке має ароматичний характер (наприклад,  $4n+2$  делокалізованих електронів).

Термін "арілен", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується двовалентного вуглеводневого радикалу, що має одне або більше поліненасичених карбонових кілець, які мають ароматичний характер, (наприклад,  $4n+2$  делокалізованих електронів) та містять 5-14 атомів карбону, котрі зв'язують дві структури разом.

Термін "гетероцикл", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується кільцевої структури, або молекули, яка має один, або більше багатовалентних гетероатомів, незалежно вибраних з N, O, P та S, як частки кільцевої структури та охоплюють принаймні 3-20 атомів у кільці(ях). Гетероцикл може бути насиченим або ненасиченим, охоплюючи один або більше подвійних зв'язків, та гетероцикл може містити більше ніж одне кільце. Коли гетероцикл містить більше одного кільця, вони можуть бути конденсовані або неконденсовані. Конденсовані кільця, звичайно, стосуються принаймні двох кілець із двома спільними атомами. Гетероцикл може мати або не мати ароматичного характеру.

Термін "гетероалкіл", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується радикалу, утвореного в результаті заміщення одного, або більше атомів карбону алкілу одним, або більше гетероатомами, вибраними з N, O, P та S.

Термін "гетероароматична", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується кільцевої структури, або молекули, яка має один, або більше багатовалентних гетероатомів, незалежно вибраних з N, O, P та S, як частки кільцевої структури та охоплює принаймні 3-20 атомів у кільці(ях), де кільцева структура або молекула має ароматичний характер (наприклад,  $4n+2$  делокалізованих електронів).

Термін "гетероциклічна група," "гетероциклічна частинка," "гетероциклічна," або "гетероцикло", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується радикальної похідної гетероциклу, отриманої видаленням звідти одного, або більше гідрогенів.

Термін "гетероцикл", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується радикалу, утвореного з гетероциклу видаленням принаймні одного гідрогену від карбонового кільця гетероциклу.

Термін "гетероциклілен", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується двовалентного радикалу, що зв'язує дві структури разом, утвореного з гетероциклу видаленням звідти двох гідрогенів.

Термін "гетероарил", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується гетероциклілу, який має ароматичний характер, де радикал гетероциклілу локалізовано на карбоні ароматичного кільця гетероциклілу. Гетероарил тут може містити ароматичні та неароматичні кільця. Ці кільця можуть бути конденсованими або інакше пов'язані разом.

Термін "гетероциклоалкіл", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується гетероциклілу, що не має ароматичного характеру.

Термін "гетероарилен", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується гетероциклілену, який має ароматичний характер. Термін "гетероциклоалкілен", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується гетероциклілену, що не має ароматичного характеру.

Термін "шестичленний", застосований як префікс, стосується групи, яка має кільце, яке містить шість атомів.

Термін "п'ятичленний", застосований як префікс, стосується групи, яка має кільце, яке містить п'ять атомів.

П'ятичленний кільцевий гетероарил є гетероарилом із кільцем, яке має п'ять атомів, де 1, 2 або 3 атоми кільця незалежно вибрано з N, O та S.

Зразками п'ятичленних кільцевих гетероарилів є тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1, 2, 3-триазоліл, тетразоліл, 1, 2, 3-тіадіазоліл, 1, 2, 3-оксадіазоліл, 1, 2, 4-триазоліл, 1, 2, 4-тіадіазоліл, 1, 2, 4-оксадіазоліл, 1, 3, 4-триазоліл, 1, 3, 4-тіадіазоліл, та 1, 3, 4-оксадіазоліл.

Шестичленний кільцевий гетероарил є гетероарилом із кільцем, яке має шість атомів, де 1, 2 або 3 атоми кільця незалежно вибрано з N, O та S.

Зразками шестичленних кільцевих гетероарилів є піридил, піразиніл, піримідиніл, триазиніл та придазиніл.

Термін "заміщений", застосований як префікс, стосується структури, молекули або групи, де один, або більше гідрогенів замінено одним, або більше  $C_{1-12}$ -вуглеводневих груп, або одна або більше хімічних груп, які складаються з одного, або більше гетероатомів, охоплюють гетероцикліл,  $-NO_2$ ,  $-OR$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-F$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHR$ ,  $-NR_2$ ,  $-SR$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2R$ ,  $-S(=O)R$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(=O)OR$ ,  $-C(=O)NR_2$ ,  $-NRC(=O)R$ , оксо ( $=O$ ), іміно ( $=NR$ ), тіо ( $=S$ ), та оксіміно ( $=N-OR$ ), де кожний "R" –  $C_{1-12}$ гідрокарбїл. Наприклад, замінений феніл може означати нітрофеніл, піридилфеніл, метоксифеніл, хлорфеніл, амінофеніл, тощо, де групи нітро, піридил, меток-

сил, хлор, та аміно можуть замінювати будь-який придатний гідроген на кільце фенілу.

Термін "заміщений", застосований як суфікс першої структури, молекули або групи, супроводжуваний одною або більше назвами хімічних груп, стосується другої структури, молекули або групи, котра є результатом заміщення одного або більше гідрогенів першої структури, молекули або групи одною або більше названими хімічними групами, наприклад, "феніл, замінений нітро" стосується нітрофенілу.

Термін "як варіант замінений" стосується обох груп, структур, або молекул, які замінено, та таких, що не замінено.

Гетероцикл охоплює, наприклад, моноциклічні гетероцикли як-то: азириди́н, окси-ран, тіран, азетидин, оксетан, тіетан, піролі́дін, піролін, імідазолі́дін, піразолі́дін, піра-золі́н, діоксолан, сульфолан 2, 3-дигідрофуран, 2, 5-дигідрофуран, тетрагідрофуран, тіофан, піперидин, 1, 2, 3, 6-тетрагідропіридин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, піран, тіопіран, 2, 3-дигідропіран, тетрагідропіран, 1, 4-дигідропіридин, 1, 4-діоксан, 1, 3-діоксан, діоксан, гомопіперидин, 2, 3, 4, 7-тетрагідро-1H-азепін гомопіперазин, 1, 3-діоксепан, 4, 7-дигідро-1, 3-діоксепін та гексаметиленоксид.

Окрім того, гетероцикл охоплює ароматичні гетероцикли, наприклад, піридин, пі-разин, піримідин, придазин, тіоазин, фуран, фуразан, пірол, імідазол, тіазол, оксазол, піразол, ізотіазол, ізоксазол, 1, 2, 3-триазол, тетразол, 1, 2, 3-тіадіазол, 1, 2, 3-оксадіазол, 1, 2, 4-триазол, 1, 2, 4-тіадіазол, 1, 2, 4-оксадіазол, 1, 3, 4-триазол, 1,3,4-тіадіазол, та 1, 3, 4- оксадіазол.

Додатково, гетероцикл охоплює поліциклічні гетероцикли, наприклад, індол, індо-лін, ізоіндолін, хінолін, тетрагідрохінолін, ізохінолін, тетрагідроізохінолін, 1, 4-бензодіоксан, кумарин, дигідрокумарин, бензофуран, 2, 3-дигідробензофуран, ізобен-зофуран, хромен, хроман, ізохроман, ксентен, феноксанти́н, тіантрен, індолі́зин, ізоін-дол, індазол, пурин, фталазин, нафтиридин, хіноксалін, хіназолін, цинолін, птеридин, фенантридин, перимідин, фенантролін, феназин, фенотіазин, фенохазин, 1, 2-бензізоксазол, бензотіоазин, бензоксазол, бензтіазол, бензімідазол, бензтриазол, тіоксанти́н, карбазол, карболін, акридин, піролі́зидин, та хінолі́зидин.

На додаток до поліциклічних гетероциклів, описаних вище, гетероцикл охоплює поліциклічні гетероцикли, де конденсація двох або більше кілець охоплює більше одного зв'язку, спільного для двох кілець, та більше двох атомів, спільних для двох кілець. Приклади місткових гетероциклів охоплюють хінуклі́дін, діазабі́цкло[2, 2, 1]гептан та 7-оксабі́цкло[2, 2, 1]гептан.

Гетероциклі́л охоплює, наприклад, моноциклічні гетероциклі́ли, як-то: азириди́ніл, оксира́ніл, тіїра́ніл, азетиди́ніл, оксетані́л, тіетані́л, піролі́дініл, піролі́ніл, імідазолі́дініл, піразолі́дініл, піразолі́ніл, діоксолані́л, сульфолані́л, 2, 3-дигідрофурані́л, 2, 5-дигідрофурані́л, тетрагідрофурані́л, тіофані́л, піпериди́ніл, 1, 2, 3, 6-тетрагідро-піриди́ніл, піперази́ніл, морфолі́ніл, тіоморфолі́ніл, пірані́л, тіопірані́л, 2, 3-

дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, 1, 4-дигідропіридиніл, 1, 4-діоксаніл, 1, 3-діоксаніл, діоксаніл, гомопіперидиніл, 2, 3, 4, 7-тетрагідро-1Н-азепініл, гомопіперазиніл, 1, 3-діоксепаніл, 4, 7-дигідро-1, 3-діоксепініл, та гексаметиленоксидил.

Окрім того, гетероциклілі охоплює ароматичні гетероциклілі або гетероарил, наприклад, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тієніл, фурил, фуразаніл, піроліл, імідазоліл, тiazоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1, 2, 3-триазоліл, тетразоліл, 1, 2, 3-тіадіазоліл, 1, 2, 3-оксадіазоліл, 1, 2, 4-триазоліл, 1, 2, 4-тіадіазоліл, 1, 2, 4-оксадіазоліл, 1, 3, 4-триазоліл, 1, 3, 4-тіадіазоліл, та 1, 3, 4-оксадіазоліл.

Додатково, гетероциклілі охоплює поліциклічні гетероциклілі (що охоплюють ароматичні або неароматичні), наприклад, індоліл, індолініл, ізоіндолініл, хінолініл, тетрагідрохінолініл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл, 1, 4-бензодіоксаніл, кумариніл, дигідрокумариніл, бензофураніл, 2, 3-дигідробензофураніл, ізобензофураніл, хроменіл, хроманіл, ізохроманіл, ксентеніл, феноксантініл, тіантреніл, індолізиніл, ізоіндоліл, індазоліл, пуриніл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цінолініл, птеридиніл, фенантридиніл, перимідиніл, фенантролініл, феназініл, фенотіазиніл, феноксазиніл, 1, 2-бензізоксазоліл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензімідазоліл, бензтриазоліл, тіоксантиніл, карбазоліл, карболініл, акридиніл, піролізидиніл, та хінолізидиніл.

На додаток до поліциклічних гетероциклілів, описаних вище, гетероциклілі охоплює поліциклічні гетероциклілі, де конденсація двох або більше кілець охоплює більше одного зв'язку, спільного для двох кілець, та більше двох атомів, спільних для двох кілець. Приклади таких місткових гетероциклілів охоплюють хінуклідиніл, діазабіцикло[2, 2, 1]гептил; та 7-оксабіцикло[2, 2, 1]гептил.

Термін "алкокси", застосований окремо або як суфікс або префікс, стосується радикалів загальної формули -O-R, де -R вибрано із а вуглеводневого радикалу. Зразок алкоксил охоплює метоксил, етоксил, пропоксил, ізопропоксил, бутоксил, т-бутоксил, ізобутоксил, циклопропілметоксил, алілоксил, та пропаргілоксил.

Термін "арилокси", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується радикалів загальної формули -O-Ar, де -Ar - арил.

Термін "гетероарилокси", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується радикалів загальної формули -O-Ar', де -Ar' - гетероарил.

Термін "амін" або "аміно", застосований окремо або як суфікс чи префікс, стосується радикалів загальної формули -NRR', де R та R' незалежно вибрано з гідрогену або вуглеводневого радикалу.

"Ацил", застосований окремо, як префікс або суфікс, означає -C(=O)-R, де -R -, як варіант, заміщений гідрокарбіл, гідроген, аміно або алкоксил. Ацилу охоплює, наприклад, ацетил, пропіоніл, бензоіл, фенілацетил, карбоетоксил, та диметилкарбамоіл.

Галоген охоплює флуор, хлор, бром та йод.

"Галогенований", застосований як префікс групи, означає, що один або більше гідрогенів на групу є заміщеними одним або більше галогенами.

Перша кільцева група, "конденсована" із другою кільцевою групою означає, що перше кільце та друге кільце мають принаймні два спільних атома між ними.

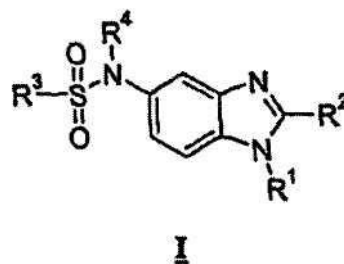
"Зв'язок," "зв'язаний," або "зв'язуючий," якщо не сказано інше, означає ковалентно зв'язаний.

Коли перша група, структура, або атом є "безпосередньо поєднаними" до другої групи, структури або атома принаймні один атом першої групи, структури або атома утворюють хімічний зв'язок з принаймні одним атомом другої групи, структури або атома.

"Насичений карбон" означає атом карбону у структурі, молекулі або групі, де всі зв'язки цього атома карбону є простими зв'язками. Інакше кажучи, відсутній подвійний або потрійний зв'язки в атому карбону, а цей атом карбону, звичайно, має  $sp^3$ -гібридизацію атомних орбіталей.

"Ненасичений карбон" означає атом карбону структури, молекули або групи, де принаймні один зв'язок атому карбону не є простим зв'язком. Інакше кажучи, є принаймні один подвійний або потрійний зв'язок атому карбону та цей атом карбону, звичайно, має  $sp$  або  $sp^2$ -гібридизацію атомних орбіталей.

В одному аспекті втілення винаходу запропоновано сполуку формули I, її фармацевтично прийнятні солі, діастереоізомери, енантіомери або їх суміші:



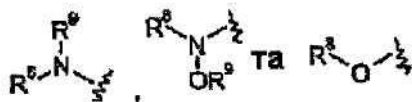
де

R<sup>1</sup> вибрано із групи: C<sub>1-10</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>алкеніл, C<sub>2-10</sub>алкініл, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>5</sup>OC<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>5</sup>C(=O)N(-R<sup>6</sup>)-C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NS(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>5</sup>CS(=O)<sub>2</sub>N(-R<sup>6</sup>)-C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NC(=O)N(-R<sup>7</sup>)-C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>6-10</sub>арил-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>6-10</sub>арил-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>4-8</sub>циклоалкеніл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероциклілі-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероциклілі-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-10</sub>гідрокарбіламіно, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-, R<sup>5</sup>O-, R<sup>5</sup>C(=O)N(-R<sup>6</sup>)-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NS(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>CS(=O)<sub>2</sub>N(-R<sup>6</sup>)-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NC(=O)N(-R<sup>7</sup>)-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>6-10</sub>арил-C(=O)-, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл, C<sub>4-8</sub>циклоалкеніл, C<sub>3-6</sub>гетероциклілі та C<sub>3-6</sub>гетероциклілі-C(=O)-; де названі C<sub>1-10</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>алкеніл, C<sub>2-10</sub>алкініл, C<sub>6-10</sub>арил-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>6-10</sub>арил-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>4-8</sub>циклоалкеніл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероциклілі-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероциклілі-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-10</sub>гідрокарбіламіно, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>6-10</sub>арил-C(=O)-, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл, C<sub>4-8</sub>циклоалкеніл, C<sub>3-6</sub>гетероциклілі або C<sub>3-6</sub>гетероциклілі-C(=O)-, застосовані у визначенні R<sup>1</sup>, як варіант, є заміщеними одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

$R^2$  вибрано із групи:  $C_{1-10}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{4-8}$ циклоалкеніл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{4-8}$ циклоалкеніл,  $R^5R^6N$ -,  $C_{3-5}$ гетероарил,  $C_{6-10}$ арил та  $C_{3-6}$ гетероциклоалкіл, де названі  $C_{1-10}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл,  $C_{3-8}$ циклоалкіл,  $C_{3-8}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{4-8}$ циклоалкеніл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{4-8}$ циклоалкеніл,  $C_{3-5}$ гетероарил,  $C_{6-10}$ арил або  $C_{3-6}$ гетероциклоалкіл, застосовані у визначенні  $R^2$ , як варіант, є заміщеними одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та  $-NR^5R^6$ ;

де  $R^5$ ,  $R^6$  та  $R^7$  є незалежно вибраними з  $-H$ ,  $C_{1-6}$ алкілу,  $C_{2-6}$ алкенілу,  $C_{2-6}$ алкінілу та двовалентної  $C_{1-6}$ -групи, яка разом з іншими двовалентними  $R^5$ ,  $R^6$  або  $R^7$  формує частину кільця;

$R^3$  вибрано із групи:  $-H$ ,  $C_{1-10}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{4-8}$ циклоалкеніл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероциклоалкіл,



що, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними із групи:  $C_{1-6}$ алкіл, галоген, аміно та  $C_{1-6}$ алкокси;

кожний з  $R^8$  та  $R^9$  є незалежно вибраним із групи:  $-H$ ,  $C_{1-10}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{3-10}$ алкініл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероцикліл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{3-6}$ гетероцикліл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-6}$ алкіл та двовалентна  $C_{1-6}$ -група, яка разом з іншими двовалентними групами, вибраними з  $R^8$  та  $R^9$ , формує частину кільця, де названі  $C_{1-10}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл -  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероцикліл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{3-6}$ гетероцикліл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-6}$ алкіл, або двовалентна  $C_{1-6}$ -група є, як варіант, заміщеними одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та  $-NR^5R^6$ ; та

$R^2$  вибрано із групи:  $-H$ ,  $C_{1-10}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкіл, та  $C_{4-8}$ циклоалкеніл- $C_{1-6}$ алкіл.

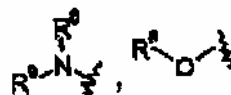
Згідно з іншим втіленням винаходу запропоновано сполуки формули I, де

$R^1$  вибрано із групи:  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл, фенол- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{4-6}$ циклоалкеніл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероцикліл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-6}$ гетероцикліл та  $C_{4-8}$ циклоалкеніл, де названі  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{2-6}$ алкініл, фенол- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{4-6}$ циклоалкеніл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{3-6}$ гетероцикліл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-6}$ гетероцикліл та  $C_{4-8}$ циклоалкеніл, застосовані у визначенні  $R^1$  є, як варіант, заміщеними одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та  $-NR^5R^6$ ;

$R^2$  вибрано із групи:  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{4-}$

$C_{6}$ циклоалкеніл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{4-6}$ циклоалкеніл,  $C_{3-5}$ гетероарил,  $R^5R^6N$ - та фенол, де названі  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{4-6}$ циклоалкеніл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероцикліл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{4-6}$ циклоалкеніл,  $C_{3-5}$ гетероарил,  $R^5R^6N$ - та фенол, застосовані у визначенні  $R^2$  є, як варіант, заміщеними одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та  $-NR^5R^6$

$R^3$  вибрано із групи:  $-H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл,



$C_{3-6}$ гетероциклоалкіл, що як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними із  $C_{1-6}$ алкілу та галогену;

кожна з  $R^8$  та  $R^9$  є незалежно вибраною із групи:  $-H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероцикліл та  $C_{3-6}$ гетероцикліл- $C_{1-6}$ алкіл, де названі  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероцикліл,  $C_{3-6}$ гетероцикліл- $C_{1-6}$ алкіл та двовалентна  $C_{1-6}$ -група, яка разом з іншою двовалентною групою, вибраною із  $R^8$  та  $R^9$ , формує частину кільця, де названі  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероцикліл та  $C_{3-6}$ гетероцикліл- $C_{1-6}$ алкіл, або двовалентна  $C_{1-6}$ -група є, як варіант, заміщеними одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та  $-NR^5R^6$ ; та

$R^4$ ,  $R^5$  та  $R^6$  є незалежно вибраними з  $-H$  та  $C_{1-3}$ алкілу.

Згідно з ще одним втіленням винаходу запропоновано сполуки формули I, де  $R^1$  вибрано із групи:  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл, фенол- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{4-6}$ циклоалкеніл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{3-10}$ циклоалкіл та  $C_{4-6}$ циклоалкеніл, де названі  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл, фенол- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{4-6}$ циклоалкеніл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероциклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{3-10}$ циклоалкіл та  $C_{4-6}$ циклоалкеніл застосовані у визначенні  $R^1$  є, як варіант, заміщеними одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та  $-NR^5R^6$ ;

$R^2$  вибрано із групи:  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл, де названі  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл, застосовані у визначенні  $R^2$  є, як варіант, заміщеними одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та  $-NR^5R^6$ ;

$R^3$  вибрано із групи:  $C_{2-5}$ алкіл,  $C_{3-}$



$C_{6}$ гетероциклоалкіл,

що як варіант, заміщено одним або більше  $C_{1-6}$ алкілом; де названий  $C_{3-6}$ гетероциклоалкіл містить принаймні один кільцевий атом нітрогену, та радикал  $C_{3-6}$ гетероциклоалкіл є локалізованим на

принаймні одному кільцевому атомі нітрогену, та кожна з  $R^8$  та  $R^9$  є незалежно вибраною із групи: -H,  $C_{1-6}$ алкіл, морфолініл- $C_{1-3}$ алкіл, піролідиніл- $C_{1-3}$ алкіл та піперидиніл- $C_{1-3}$ алкіл, де названі  $C_{1-6}$ алкіл, морфолініл- $C_{1-3}$ алкіл, піролідиніл- $C_{1-3}$ алкіл та піперидиніл- $C_{1-3}$ алкіл є, як варіант, заміщеними одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та  $-NR^5R^6$ ; та

$R^4$ ,  $R^5$  та  $R^6$  є незалежно вибраними з -H та  $C_{1-3}$ алкілу.

Згідно з ще одним втіленням винаходу запропоновано сполуки формули I, де

$R^1$  вибрано із групи: циклогексилметил, циклопентилметил, циклобутилметил, циклопропілметил, циклогексил, циклопентилетил, 4,4-дифлуорциклогексилметил, тетрагідропіранілметил, тетрагідропіранілетил, тетрагідрофуранілметил, 1-піперидинілетил, N-метил-2-піперидинілметил;

$R^2$  вибрано із групи: т-бутил, н-бутил, 2-метил-2-бутил, ізопентил, 2-метокси-2-пропіл, 2-гідроксил-пропіл, трифлуорметил, 1,1-дифлуоретил, 2, 2, 2-трифлуоретил, 1-метил-пропіл, 1,1-диметил-пропіл, 1,1-диметил-3-бутен-1-іл, етил, та 2-пропіл;



$R^3$  –  $C_{3-6}$ алкіл та  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^6$  вибрано із групи: -H та  $C_{1-3}$ алкіл.

Зрозуміло, що коли сполуки заявленого винаходу містять один або більше хіральних центрів, сполуки винаходу можуть існувати та бути отриманими як, енантіомерні або діастереоізомерні форми, або як рацемічні суміші. Заявлений винахід охоплює будь-які можливі енантіомери, діастереоізомери, рацемати або їх суміші сполуки формули I. Оптично активні форми сполуки винаходу можна отримувати, наприклад, хіральним хроматографічним розділенням рацемату, синтезом із оптично активних вихідних матеріалів або асиметричним синтезом, базованим на способах, описаних далі.

Також треба розуміти, що певні сполуки заявленого винаходу можуть існувати як геометричні ізомери, наприклад, ізомери E та Z алкенів. Заявлений винахід охоплює будь-який геометричний ізомер сполуки формули I. Подалі треба розуміти, що заявлений винахід охоплює таутомери сполук формули I.

Також треба розуміти, що певні сполуки заявленого винаходу можуть існувати в сольватованих, наприклад, гідратованих, а також несольватованих формах. Подалі треба розуміти, що заявлений винахід охоплює всі такі сольватовані форми сполуки формули I.

У рамках винаходу є також солі сполук формули I. Звичайно, фармацевтично прийнятні солі сполук заявленого винаходу можна отримувати, застосовуючи стандартні способи, добре відомі в рівні техніки, наприклад, реакцією достатньо основної сполуки, наприклад, алкаламіну із придатною кислотою, наприклад, HCl або оцтовою кислотою, щоб отримати фізіологічно прийнятний аніон. Та-

кож можливо отримувати сіль відповідного лужного металу (як-то натрію, калію, або літію) або лужноземельного металу (як-то кальцію) обробкою сполуки заявленого винаходу, яка має відповідний кислотний протон, як-то карбонова кислота або фенол, одним еквівалентом гідроксиду, або алкоксиду лужного металу або лужноземельного металу (як-то етоксиду або метоксиду), або відповідним основним органічним аміном (як-то холіном або меглуміном) у водному середовищі з подальшим очищенням звичайними способами.

В одному втіленні вищевказану сполуку формули I можна перетворювати до фармацевтично прийнятної солі або її сольвату, конкретно, кислотно-адитивної солі, як-то хлориду, броміду, фосфату, ацетату, фумарату, малеату, тартрату, цитрату, метансу-льфонату або п-толуолсульфонату.

Ми виявили, що сполуки винаходу мають активність, як фармацевтичні, зокрема, як модулятори або ліганди, як-то агоністи, часткові агоністи, інверсний агоніст або антагоністи рецепторів  $CB_1$ . Більш конкретно, сполуки винаходу демонструють активність як агоністи рецепторів  $CB_1$  та є корисними в терапії, конкретно, для полегшення різних больових станів, як-то хронічного болю, невропатичного болю, гострого болю, болю при раку, болю, спричиненого ревматоїдним артритом, мігрені, вісцерального болю тощо. Цей перелік, однак, не слід розуміти, як вичерпний. Додатково, сполуки заявленого винаходу є корисними в інших хворобливих станах, де є присутніми або охоплюються дисфункції рецепторів  $CB_1$   $CB_1$ . Крім того, сполуки винаходу можна застосовувати для лікування раку, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, хореї Хантингтона, хвороби Альцгеймера, розладів з компонентом тривоги, шлунково-кишкових розладів та серцево-судинних розладів.

Сполуки винаходу є корисними як імуномодулятори, конкретно, для аутоімунних хвороб, як-то артриту, для трансплантатів шкіри, трансплантатів органів та подібних хірургічних потреб, для колагену хвороб, різних алергій, для застосування як протипухлинні засоби та противірусні засоби.

Сполуки винаходу є корисними у хворобливих станах, де є присутньою дегенерація або дисфункція канабіноїдних рецепторів, або охоплених цією парадигмою. Це може охоплювати застосування мічених ізотопами варіантів сполук винаходу у діагностиці та відтворенні зображення як-то в позитронній емісійній томографії (ПЕТ).

Сполуки винаходу є корисними для лікування діареї, депресії, розладів з компонентом тривоги та пов'язаних зі стресом, як-то стресових розладів після травми, панічного розладу, генералізованого розладу з компонентом тривоги, соціальної фобії та нав'язливого маніакального розладу, нетримання сечі, передчасної еякуляції, різних психічних хвороб, кашлю, набряку легенів, різних шлунково-кишкових розладів, наприклад, запору, функціональних шлунково-кишкових розладів як-то синдрому подразнення кишечника та функціональної диспепсії, хвороби Паркінсона та інших моторних розладів, травматичного ушкодження мозку, інсульту, кардіопротекції після інфаркту міокарду, ушкодження спинного мозку та пристрасті до ліків, охоплюючи лікування зловживання спиртом, нікоти-

ном, опіюдом та іншими ліками, та розладів симпатичної нервової системи, наприклад, гіпертензії.

Сполуки винаходу є корисними як анагетик для застосування протягом загальної анестезії та контрольованому обслуговуванні анестезії. Часто застосовують комбінації засобів із відмінними властивостями, щоб досягти балансу дії, потрібного для підтримування анагетичного стану (наприклад, амнезії, анагезії, релаксації та заспокоєння м'язів). Цією комбінацією охоплено дихальні анестетики, снодійні, анкіолітики, нервом'язові блокатори та опіюди.

Також у рамках винаходу є застосування будь-якої сполуки вищезазначеної формули I, для виробництва медикаменту для лікування будь-яких станів, розглянутих вище.

Подальшим аспектом винаходу є спосіб лікування суб'єкта, що потерпає від будь-яких станів, розглянутих вище, за допомогою ефективної кількості сполуки згідно з вищезазначеною формулою I, застосованої до пацієнта в разі потреби такого лікування.

Таким чином, згідно з винаходом запропоновано сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, як вище визначено, для застосування в терапії.

У подальшому аспекті згідно з заявленим винаходом запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, як вище визначено, у виробництві медикаменту для застосування в терапії.

У контексті представленого опису термін "терапія" також охоплює "профілактику", якщо відсутні особливі показники проти. Термін "терапевтичний" та "терапевтично" застосовано відповідно. Термін "терапія" в контексті заявленого винаходу подальше охоплює застосування ефективної кількості сполуки заявленого винаходу, для пом'якшення вже наявного хворобливого стану, гострого або хронічного, або зворотного стану. Це визначення також охоплює профілактичну терапію для попередження зворотних станів та подовженої терапії при хронічних розладах.

Сполуки заявленого винаходу є корисними в терапії, конкретно лікування різних больових станів, що охоплюють (але не обмежуються): гострого болю, хронічного болю, невропатичного болю, зворотного болю, болю при раку та вісцерального болю.

У терапії теплокровної тварини, як-то людини сполуку винаходу можна застосовувати у формі звичайної фармацевтичної композиції будь-яким способом: перорально, внутрішньом'язово, підшкірно, локально, інтраназально, інтраперитонеально, інтраторакально, внутрішньовенно, епідурально, інтратекально, інтрацеребровентрикулярно та ін'єкцією в суглоби.

В одному втіленні винаходу, шлях застосування може бути пероральним, внутрішньовенним або внутрішньом'язовим.

Дозування залежатиме від шляху застосування, суворості хвороби, віку та маси пацієнта та інших факторів, що, звичайно, розглядає лікар, коли визначає індивідуальний режим та рівень дозування, найбільш придатний для конкретного пацієнта.

Для отримання фармацевтичних композицій зі сполуки цього винаходу, інертні, фармацевтично прийнятні носії може бути або твердими, або рідкими. Тверді форми препаратів охоплюють порошки, таблетки, дисперсні гранули, капсули, облатки та супоризаторії.

Твердий носій може бути одною або більше субстанціями, котрі також можуть діяти як розріджувачі, ароматизуючі засоби, солюбілізатори, змашувачі, суспендувальні засоби, зв'язувачі або дезінтегрувальні засоби; Він також може бути капсулювальним матеріалом.

Носій у порошках є тонко подрібненою твердою речовиною, котру змішано з тонко подрібненою сполукою винаходу або активною складовою. Активну складову в таблетках змішують з носієм, який має необхідні зв'язувальні властивості, в придатних співвідношеннях, та компонують до бажаної форми та розміру.

Для отримання композицій супозиторіїв низькоплавкий віск, як-то суміші гліцеридів жирних кислот та масла какао спочатку розплавляють та диспергують активну складову, наприклад, перемішуванням. Тоді розплавлену гомогенну суміш заливають у форми відповідного розміру та охолоджують і твердять.

Придатними носіями є магній карбонат, магній стеарат, тальк, лактоза, цукор, пектин, декстрин, крохмаль, трагакант, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, низькоплавкий віск, масло какао, та подібне.

Термін композиція також охоплює композицію активної складової з капсулювальним матеріалом як носієм, забезпечуючи капсулу, у котрій активну складову (з іншими носіями або без них) оточено носієм, котрий, таким чином, є асоційованим із нею. Подібне містять облатки.

Таблетки, порошки, облатки, та капсули можна застосовувати як тверді форми дозування, придатні для перорального застосування.

Рідкі форми композиції охоплюють розчини, суспензії, та емульсії., наприклад, стерильна вода або водні пропіленгліколеві розчини активних сполук можуть бути рідкими препаратами, придатними для парентерального застосування. Рідкі композиції можна складати у розчині, у водному полі етиленгліколі.

Водні розчини для перорального застосування можна отримувати розчиненням активної складової у воді та додаванням, за потребою, придатних барвників, ароматизуючих засобів, стабілізаторів та загущувальних засобів. Водні суспензії для перорального застосування можна робити диспергуванням тонко розділеної активної складової у воді разом із в'язкою речовиною, як-то натуральними синтетичними смолами, смолами, метилцелюлозою, натрій-карбоксиметилцелюлозою та іншими суспендувальними засобами, відомими в рівні техніки для фармацевтичного складу.

Залежно від способу застосування фармацевтична композиція переважно містить 0,05 - 99мас% (масовий процент), переважніше 0, 10 - 50мас%, сполуки винаходу, усі масові проценти базовано на масі усієї композиції.

Терапевтично ефективну кількість для практичного застосування заявленого винаходу може



визначити звичайний спеціаліст застосуванням відомого критерія, що охоплює вік, масу та відгук окремого пацієнта, та інтерпретувати в контексті хвороби, котру лікують або попереджують. Рамки винаходу охоплюють застосування будь-якої сполуки формули I, яку визначено вище, для виробництва медикаменту.

Також рамки винаходу охоплюють застосування будь-якої сполуки формули I для виробництва медикаменту для лікування болю.

Додатково запропоновано застосування будь-якої сполуки формули I для виробництва медикаменту для лікування різних больових станів, що охоплюють (але не обмежують): гострий біль, хронічний біль, невропатичний біль, біль у спині, біль при раку та вісцеральний біль.

Подальшим аспектом винаходу є спосіб лікування суб'єкта, що потерпає від будь-яких станів, розглянутих вище, за допомогою чого ефективну кількість сполуки вищезазначеної формули I застосовують до пацієнта, який потребує такого лікування.

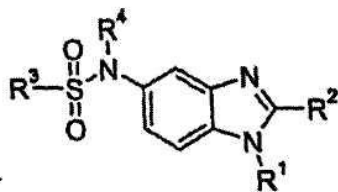
Додатково запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм.

Конкретно, запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм для лікування, більш конкретно - для лікування болю.

Подалі запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм, корисну у будь-яких станах, розглянутих вище.

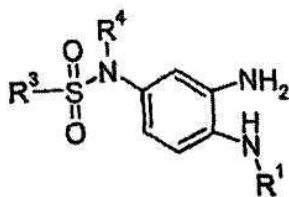
Іншим аспектом винаходу є спосіб отримання сполуки заявленого винаходу.

В одному втіленні способом винаходу є спосіб отримання сполуки формули I,



I

що має етап реакції сполуки формули II,



II

зі сполукою R<sup>2</sup>COX, у присутності основи, як-то алкіламіну, та, як варіант, реагенту сполучення,

як-то HATU, EDC, з подальшою обробкою кислотою, як-то AcOH,

де

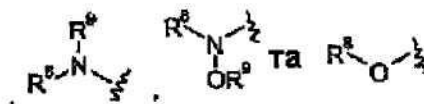
X вибрано із групи: Cl, Br, F та OH;

R<sup>1</sup> вибрано із групи: C<sub>1-10</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>алкеніл, C<sub>2-10</sub>алкініл, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>5</sup>OC<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>5</sup>C(=O)N(-R<sub>6</sub>)-C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NS(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>5</sup>CS(=O)<sub>2</sub>N(-R<sub>6</sub>)-C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NC(=O)N(-R<sup>7</sup>)-C<sub>1-6</sub>алкіл, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>6-10</sub>арил-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>6-10</sub>арил-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>4-8</sub>циклоалкеніл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероцикліл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероцикліл-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-10</sub>гідрокарбіламіно, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-, R<sup>5</sup>O-, R<sup>5</sup>C(=O)N(-R<sub>6</sub>)-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NS(=O)<sub>2</sub>-, R<sup>5</sup>CS(=O)<sub>2</sub>N(-R<sub>6</sub>)-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NC(=O)N(-R<sup>7</sup>)-, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>NS(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)-, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>6-10</sub>арил-C(=O)-, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл, C<sub>4-8</sub>циклоалкеніл, C<sub>3-6</sub>гетероцикліл та C<sub>3-6</sub>гетероцикліл-C(=O)-; де названі C<sub>1-10</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>алкеніл, C<sub>2-10</sub>алкініл, C<sub>6-10</sub>арил-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>6-10</sub>арил-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>4-8</sub>циклоалкеніл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкіл-C(=O)-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>1-10</sub>гідрокарбіламіно, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>6-10</sub>арил-C(=O)-, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл, C<sub>4-8</sub>циклоалкеніл, C<sub>3-6</sub>гетероцикліл або C<sub>3-6</sub>гетероцикліл-C(=O)-, застосовані у визначенні R<sup>1</sup>, як варіант, є заміщеними одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> вибрано із групи: C<sub>1-10</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>алкеніл, C<sub>2-10</sub>алкініл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>4-8</sub>циклоалкеніл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>4-8</sub>циклоалкеніл, R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>N-, C<sub>3-5</sub>гетероарил, C<sub>6-10</sub>арил та C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкіл, де названі C<sub>1-10</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>алкеніл, C<sub>2-10</sub>алкініл, C<sub>3-8</sub>циклоалкіл, C<sub>3-8</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>4-8</sub>циклоалкеніл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>4-8</sub>циклоалкеніл, C<sub>3-5</sub>гетероарил, C<sub>6-10</sub>арил або C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкіл, застосовані у визначенні R<sup>2</sup>, як варіант, є заміщеними одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

де R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> є незалежно вибраними з -H, C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>2-6</sub>алкеніл, C<sub>2-6</sub>алкініл та двовалентна C<sub>1-6</sub>-група, яка разом з іншими двовалентними R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> або R<sup>7</sup> формує частину кільця;

R<sup>3</sup> вибрано із групи: -H, C<sub>1-10</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>алкеніл, C<sub>2-10</sub>алкініл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>4-8</sub>циклоалкеніл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероциклоалкіл,



що, як варіант, заміщено одним або більше замісниками, вибраними із групи: C<sub>1-6</sub>алкіл, галоген, аміно та C<sub>1-6</sub>алкокси;

кожна з R<sup>8</sup> та R<sup>9</sup> є незалежно вибраною із групи: -H, C<sub>1-10</sub>алкіл, C<sub>2-10</sub>алкеніл, C<sub>2-10</sub>алкініл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл, C<sub>3-10</sub>циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>3-6</sub>гетероцикліл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>3-6</sub>гетероцикліл-C<sub>1-6</sub>алкіл, C<sub>6-10</sub>арил-C<sub>1-6</sub>алкіл та двовалентна C<sub>1-6</sub>-група, яка разом з іншими двовалентними групами

ми, вибраними з  $R^8$  та  $R^9$ , формує частину кільця, де названі  $C_{1-10}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкініл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{3-6}$ гетероцикліл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{3-6}$ гетероцикліл- $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил- $C_{1-6}$ алкіл, або двовалентна  $C_{1-6}$ група є, як варіант, заміщеною одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, ціано, нітро, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та  $-NR^5R^6$ ; та

$R^4$  вибрано із групи:  $-H$ ,  $C_{1-10}$ алкіл,  $C_{2-10}$ алкеніл,  $C_{2-10}$ алкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{4-8}$ циклоалкеніл- $C_{1-6}$ алкіл.

Конкретно, спосіб винаходу є способом отримання сполуки формули I, де

X вибрано із групи: Cl, Br, F та OH;

$R^1$  вибрано із групи:  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл, фенол- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{4-6}$ циклоалкеніл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{3-6}$ гетероцикліл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл та  $C_{4-6}$ циклоалкеніл, де названі  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл, фенол- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{4-6}$ циклоалкеніл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{3-6}$ гетероцикліл- $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{3-10}$ циклоалкіл та  $C_{4-6}$ циклоалкеніл застосовані у визначенні  $R^1$  є, як варіант, заміщеними одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та  $-NR^5R^6$ ;

$R^2$  вибрано із групи:  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл, де названі  $C_{1-6}$ алкіл,  $C_{2-6}$ алкеніл,  $C_{3-6}$ циклоалкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл- $C_{1-4}$ алкіл, застосовані у визначенні  $R^2$  є, як варіант, заміщеними одним або більше замі-

сниками, вибраними із групи: галоген, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та  $-NR^5R^6$ ;

$R^3$  вибрано із групи:  $-H$ ,  $C_{2-5}$ алкіл,  $C_{3-}$



гетероциклоалкіл,

що, як варіант, заміщено одним або більше  $C_{1-6}$ алкілом; де названий  $C_{3-6}$ гетероциклоалкіл містить принаймні один кільцевий атом нітрогену, та радикал  $C_{3-6}$ гетероциклоалкіл є локалізованим на принаймні одному кільцевому атомі нітрогену, та кожна з  $R^8$  та  $R^9$  є незалежно вибраною із групи:  $-H$ ,  $C_{1-6}$ алкіл, морфолініл- $C_{1-3}$ алкіл, піролідиніл- $C_{1-3}$ алкіл, та піперидиніл- $C_{1-3}$ алкіл, де названі  $C_{1-6}$ алкіл, морфолініл- $C_{1-3}$ алкіл, піролідиніл- $C_{1-3}$ алкіл, та піперидиніл- $C_{1-3}$ алкіл є, як варіант, заміщеними одним або більше замісниками, вибраними із групи: галоген, метоксил, етоксил, метил, етил, гідроксил та  $-NR^5R^6$ ; та

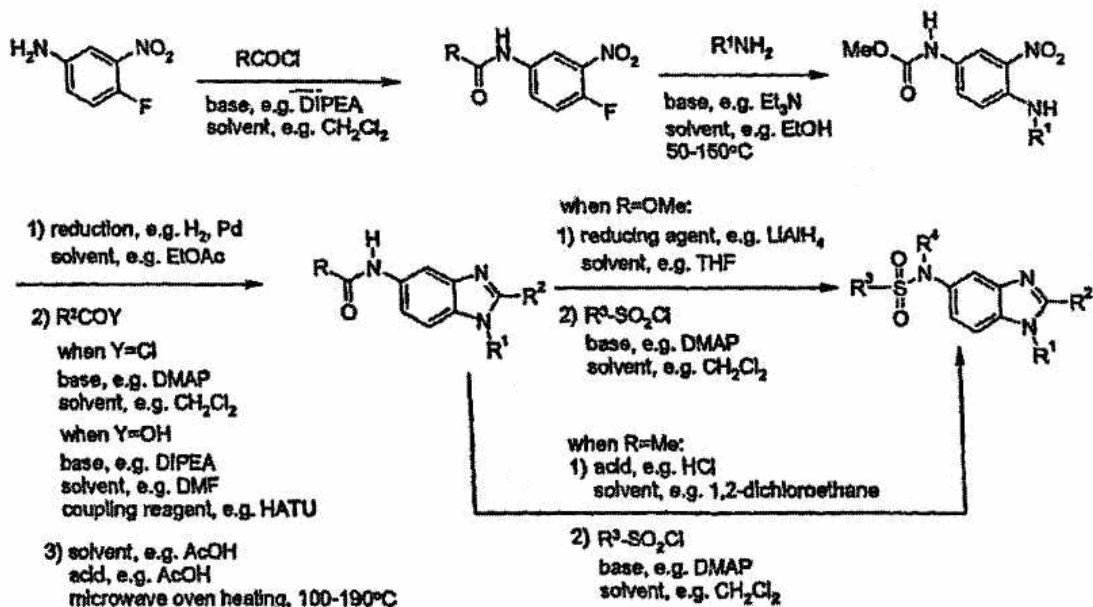
$R^4$ ,  $R^5$  та  $R^6$  є незалежно вибраними з  $-H$  та  $C_{1-3}$ алкілу.

Сполуки заявленого винаходу також можна отримати згідно етапам синтезу, зображеним у Схемі 1.

Схема 1.

Відновник - reducing agent; відновлення - reduction; 2-дихлоретан 2-dichlorethan; коли - when; засіб сполучення coupling agent; кислота - acid; нагрівання у мікрохвильовій печі microwave oven heating; наприклад - e.g.; основа - base; розчинник - solvent

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  визначено в описі.



Біологічна оцінка

Зв'язування рецептору  $hCB_1$  та  $hCB_2$ .

Мембрани рецептору  $CB_1$  людини від Receptor Biology ( $hCB_1$ ) або рецептору  $CB_2$  людини від BioSignal ( $hCB_2$ ) розморожували при 37°C, пропускали 3 рази через голку 25 калібру з тупим кінцем, розбавляли буфером для зв'язування канабіноїду (50ммоль TRis, 2,5ммоль ЕДТА, 5ммоль  $MgCl_2$ , та

0,5мг бичачого сироваточного альбуміну (BSA) без жирних кислот, pH 7,4) та аліквоти, яка містять прийнятну кількість білку розподіляли у 96-коміркові планшети.  $KI_{50}$  сполук винаходу для  $hCB_1$  та  $hCB_2$  визначали за 10-точковими кривими доза-відгук, зроблених з  $^3H$ -CP553940 при 20000 - 25000імп/хв на комірку (0,17-0,21нм) у кінцевому об'ємі 300мкл. Загальне та неспецифічне зв'язу-

вання визначали у відсутності та присутності 0,2мкМ HU210, відповідно. Планшети перемішували та інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі, фільтрували через UnifilterR8 GF/B (попередньо просочений у 0,1% поліетиленіміні) зі збирачем Tomtec або PackaRd J, застосовуючи 3мл промивного буферу (50ммоль TRis, 5ммоль MgCl<sub>2</sub>, 0, 5мг БСА рН 7,0). Фільтри висушували протягом 1 години при 55°C. Радіоактивність (імп/хв) обраховували в TopCount (PackaRd) після додавання 65мкл/комірку сцинтиляційної рідини MS-20.

#### Зв'язування hCB<sub>1</sub> та CB<sub>2</sub> GTPγS

Рецептор CB<sub>1</sub> людини від Receptor Biology (hCB<sub>1</sub>) або мембрани з рецептором CB<sub>2</sub> людини від BioSignal (hCB<sub>2</sub>) розморожували при 37°C, пропускали 3 рази через голку 25 калібру з тупим кінцем та розбавляли буфером для зв'язування GTPγS (50ммоль Гепес, 20ммоль NaOH, 100ммоль NaCl, 1ммоль ЕДТА, 5ммоль MgCl<sub>2</sub>, рН 7,4, 0,1% БСА). ЕК<sub>50</sub> та Е<sub>Макс</sub>. сполуки винаходу визначали за 10-точковими кривими доза-відгук, отриманими у 300мкл із придатною кількістю білку мембран та 100000-130000імп/хв GTPγ<sup>35</sup>S на коміру (0,11 - 0,14нм). Базове та максимальне стимульоване зв'язування визначали у відсутності та присутності 1мкМ (hCB<sub>2</sub>) або 10мкМ (hCB<sub>1</sub>) Win 55,212-2, відповідно. Мембрани преінкубували протягом 5 хвилин з 56,25мкМ (hCB<sub>2</sub>) або 112,5мкМ (hCB<sub>1</sub>) GDP pRior до розподілення в планшети (15мкМ (hCB<sub>2</sub>) або 30мкМ (hCB<sub>1</sub>) GDP кінцеве). Планшети перемішували та інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі, фільтрували на UnifilterR8 GF/B (попередньо просочений у воді) зі збирачем Tomtec або PackaRd, застосовуючи 3мл промивного буферу (50ммоль TRis, 5ммоль MgCl<sub>2</sub>, 50ммоль NaCl, рН 7,0). Фільтри висушували протягом години при 55°C. Радіоактивність (імп/хв) обраховували в TopCount (PackaRd) після додавання 65мкл/комірку сцинтиляційної рідини MS-20. Дослідження антагоністу інверсії зроблено тим же шляхом за виключенням: (а) криву доза-відгук агоністу зроблено в присутності постійної концентрації антагоністу, або (б) криву доза-відгук антагоністу зроблено в присутності постійної концентрації агоністу.

Виходячи із вищенаведених аналізів, константу дисоціації (K<sub>i</sub>) для конкретної сполуки винаходу відносно конкретного рецептору визначали, застосовуючи наступне рівняння:

$$K_i = K_{I50}/(1[\text{rad}]/K_d),$$

де K<sub>I50</sub> - концентрація сполуки винаходу, при котрій спостерігається 50% заміщення;

[Rad] - стандартна або еталонна концентрація радіоактивного ліганду в цей момент

K<sub>d</sub> - константа дисоціації радіоактивного ліганду відносно конкретного рецептору.

Застосовуючи вищенаведені аналізи, K<sub>i</sub> відносно рецепторів CB<sub>1</sub> людини для найбільшої кількості сполук винаходу виміряні в діапазоні 5-25нм. K<sub>i</sub> відносно рецепторів CB<sub>2</sub> людини для найбільшої кількості сполук винаходу виміряні в діапазоні

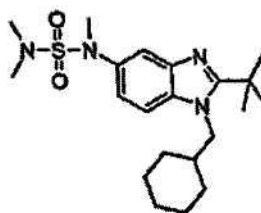
приблизно 0,7-3,5нм. ЕК<sub>50</sub> відносно рецепторів CB<sub>1</sub> людини для найбільшої кількості сполук винаходу виміряні в діапазоні приблизно 24-84нм. Е<sub>Макс</sub>. відносно рецепторів CB<sub>1</sub> людини для найбільшої кількості сполук винаходу виміряні в діапазоні приблизно 105-116%.

#### ПРИКЛАДИ

Винахід подалі описано більш детально наступними прикладами, котрі описують способи отримання сполук заявленого, очищення, аналізу та біологічного тестування, але не обмежують винахід.

#### Приклад 1

N-[2-трет-бутил-1-(циклогексилметил)-1Н-бензімідазол-5-іл]-N, N', N'-триметилсульфамід



Етап А. N-[2-трет-Бутил-1-(циклогексилметил)-1Н-бензімідазол-5-іл]-N, N', N'-триметилсульфамід



2-трет-Бутил-1-(циклогексилметил)-N-метил-1Н-бензімідазол-5-амін (40мг, 0,133ммоль) (для отримання див. наступні етапи В, С, D, Е та F) та диметилсульфаміохлорид (0,020мл, 0,173ммоль) перемішували в 3мл дихлорметану, який містить каталітичну кількість DMAP, протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випарювали. Продукт очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 20-80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O та тоді ліофілізували, що дало названу сполуку як відповідну сіль трифлуороцтової кислоти. Вихід: 36мг (52%); <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-D<sub>4</sub>) δ 1,22 (m, 5H), 1,62 (m, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,67 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 3,29 (s, 3H), 4,44 (d, J = 7,62Гц, 2H), 7,64 (dd, J = 9,08, 2,05Гц, 1H), 7,78 (d, J = 1,95Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,98Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H)<sup>+</sup> 407,3; Анал.розрах. для C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>S + 1,3 TFA + 0,3 H<sub>2</sub>O: C, 50, 60; H, 6,46; N, 10, 00. Знайдено: C, 50, 64; H, 6, 47; N, 10, 15.

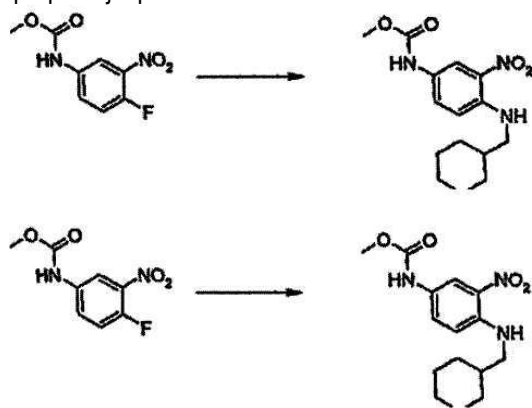
Етап В. Метил (4-флуор-3-нітрофеніл)карбамат



Метилхлорформіат (13,2мл, 170,2ммоль) додавали краплями до холодного (0°C) розчину 4-флуор-3-нітроанілін (24, 15г, 154,7ммоль) та DIPEA (35мл, 201ммоль) у дихлорметані (200мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин тоді розріджували 200мл дихлорметану та промивали 2М HCl, роз-

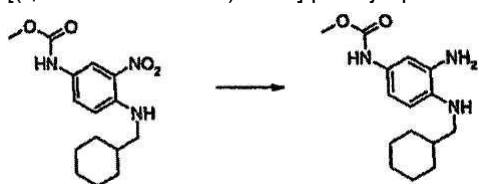
солом та висушували за допомогою безводного  $\text{MgSO}_4$ . Розчинник концентрували та продукт безпосередньо застосовували на наступних етапах без подальшого очищення. Вихід: 35,5г (99%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{XClOPOFORM-D}$ )  $\delta$  3,81 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,59\text{Гц}$ , 1H), 8,17 (dd,  $J = 6,35, 2,64\text{Гц}$ , 1H).

Етап С. Метил {4-[(циклогексилметил)аміно]-3-нітрофеніл}карбамат



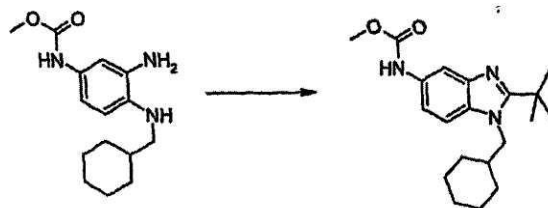
Метил (4-флуор-3-нітрофеніл)карбамат (1,00г, 4,67ммоль) та циклогексилметиламін (0,730мл, 5,60ммоль) перемішували в EtOH (20мл), який містить з TEA (1,0мл, 7,00 ммоль) при  $75^\circ\text{C}$  протягом 24 годин. Розчинник концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc та промивали 5% розчином  $\text{KHSO}_4$ , насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом та висушували за допомогою безводного  $\text{MgSO}_4$ . Сирий продукт очищали флеш-хроматографією, застосовуючи 4:1/гексан: EtOAc на силікагелі. Вихід: 1,05г (73%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{XClOPOFORM-D}$ )  $\delta$  1,04 (ddd,  $J = 24,02, 12,11, 2,93\text{Гц}$ , 2H), 1,25 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 3,14 (dd,  $J = 6,44, 5,66\text{Гц}$ , 2H), 3,78 (s, 3H), 6,46 (m, 1H), 6,84 (d,  $J = 9,37\text{Гц}$ , 1H), 7,63 (m, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,54\text{Гц}$ , 1H), 8,09 (m, 1H).

Етап D. Метил {4-[(циклогексилметил)аміно]феніл}карбамат



Метил {4-[(циклогексилметил)аміно]-3-нітрофеніл}карбамат (1,05г, 3,42ммоль) розчиняли в 30мл EtOAc, який містить каталітичну кількість 10% Pd/C. Розчин струшували в У апараті Парра для гідрогенізації в атмосфері  $\text{H}_2$  (40фунт/кв.дюйм) при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин фільтрували через целіт та розчинник випарювали. Продукт безпосередньо застосовували на наступних етапах без подальшого очищення. Вихід: 950мг (99%). МС (IEP)  $(\text{M}+\text{H})^+$  277,9.

Етап E. Метил [2-трет-бутил-1-(циклогексилметил)-1H-бензімідазол-5-іл]карбамат



Метил

{3-аміно-4-

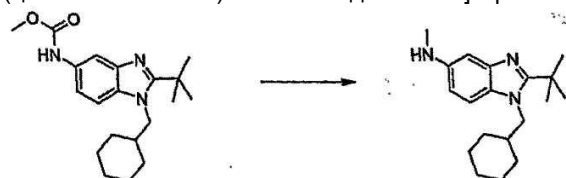
[(циклогексилметил)аміно]феніл}карбамат (950мг, 3,43ммоль) та DMAP (100мг, 0,858ммоль) розчиняли в 25мл дихлорметану. Додавали краплями триметилацетилхлорид (0,460мл, 3,77ммоль) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник концентрували. Залишок розподіляли на дві порції та кожну із них розчиняли в 3мл льодяної  $\text{AcOH}$  у герметичній тубі. Розчини нагрівали при  $150^\circ\text{C}$ , застосовуючи мікрохвильовий прилад Pesonal Chemistry Smith Synthesizer із трьома інтервалами по 30 хвилин (3 \* 30 хвилин). Вміст двох туб поєднували, і розчинник випарювали. Залишок розчиняли в EtOAc та промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом та висушували за допомогою безводного  $\text{MgSO}_4$ . Сирий продукт очищали флеш-хроматографією, застосовуючи 3:1/дихлорметан:діетиловий етер. Вихід: 656мг (56%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{XClOPOFORM-D}$ )  $\delta$  1,08 (m, 2H), 1,18 (m, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,65 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,73 (dd,  $J = 5,96, 3,22\text{Гц}$ , 2H), 2,02 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,10 (d,  $J = 7,42\text{Гц}$ , 2H), 6,64 (m, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,79\text{Гц}$ , 1H), 7,39 (m, 1H), 7,59 (d,  $J = 1,76\text{Гц}$ , 1H).

Етап

F.

Метил[2-трет-бутил-1-

(циклогексилметил)-1H-бензімідазол-5-іл]карбамат



Метил [2-трет-бутил-1-(циклогексилметил)-1H-бензімідазол-5-іл]карбамат (650мг, 1,89ммоль) розчиняли в 20мл ТГФ при  $0^\circ\text{C}$  під азотом. Додавали краплями 1М  $\text{HCl}$ /етер (2,65мл, 2,65ммоль) та розчин перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 15 хвилин. Тоді повільно додавали  $\text{LiAlH}_4$  (360мг, 9,45ммоль) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили при  $0^\circ\text{C}$  додаванням  $\text{MeOH}$  (5мл) а потім - води (10мл). Розчин розріджували EtOAc та промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсоллом та висушували за допомогою безводного  $\text{MgSO}_4$ . Розчинник випарювали та продукт застосовували безпосередньо для етапи А без подальшого очищення. Вихід: 544мг (96%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{XClOPOFORM-D}$ )  $\delta$  1,08 (s, 2H), 1,17 (m, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,64 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 4,06 (d,  $J = 7,62\text{Гц}$ , 2H), 6,60 (dd,  $J = 8,69, 2,25\text{Гц}$ , 1H), 7,00 (d,  $J = 1,76\text{Гц}$ , 1H), 7,12 (d,  $J = 8,59\text{Гц}$ , 1H).

Приклад 2

N-[2-трет-Бутил-1-(циклогексилметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N'-N'-діетил-N-метилсульфамід



Розчин діетиламіну (0,103мл, 1,00ммоль) у 1мл дихлорметану та TEA (0,140мл, 1,00ммоль) додавали послідовно до холодного (0°C) розчину SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,160мл, 2,00ммоль) у дихлорметані (1мл) під атмосферо нітрогену. Тоді розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин 0 промивали 5% розчином KHSO<sub>4</sub>, розсолом та висушували за допомогою безводного MgSO<sub>4</sub>. Розчинник концентрували. Тоді залишок розчиняли в 1мл дихлорметану, до якого краплями додавали розчин 2-трет-бутил-1-(циклогексилметил)-N-метил-1H-бензімідазол-5-аміну (25мг, 0,0835ммоль) та DMAP (каталітичну) у 1мл дихлорметану. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Продукт очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 30-80% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O та ліофілізували, що дало названу сполуку як відповідну сіль трифлуороцтової кислоти. Вихід: 15мг (33%); <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-D<sub>4</sub>) δ 1, 13 (t, J = 7,13Гц, 6H), 1,24 (m, SH), 1,63 (m, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,70 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 4,46 (d, J = 7,62 Гц, 2H), 7,61 (dd, J = 8,98, 2,15Гц, 1H), 7,78 (d, J = 1,95Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,98Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H)<sup>+</sup> 435,2; Анал.розрах. для C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S + 1,2 TFA + 0,8 H<sub>2</sub>O: С, 52,07; Н, 7,02; N, 9,56. Знайдено: С, 52,00; Н, 7,01; N, 9,55.

#### Приклад 3

N'-[1-(циклогексилметил)-2-(1,1-диметилпропіл)-1H-бензімідазол-5-іл]-N,N-диметилсульфамід



Етап А. N-[1-(циклогексилметил)-2-(1,1-диметилпропіл)-1H-бензімідазол-5-іл]-N,N-диметилсульфамід



DMAP (80,1мг, 0,65ммоль) додавали до розчину 1-(циклогексилметил)-2-(1,1-диметилпропіл)бензімідазол-5-амін (69,5мг, 0,18ммоль) (для отримання, див. наступні етапи В, С, D, Е та F) у ацетонітрилі (10мл) при 0 °С, а потім додавали диметилсульфаміохлорид (22мкл, 28,7мг, 0,20ммоль). Отриману суміш нагрівали з дефлегматором протягом 20 годин та тоді гасили MeOH (2мл). Після випарювання розчинника залишок розчиняли в EtOAc (100мл) та промивали водним розчином NaCl (10мл) та висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрації та випарювання залишок

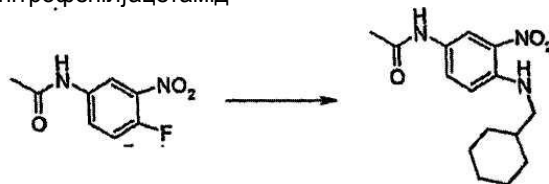
очищали MPLC (гексани/EtOAc 1:1 як елюент на silicaгелі), що дало названу сполуку як білу тверду речовину (56,2мг, 76%), котру перетворювали на білу тверду сіль трифлуороцтової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,84 (t, J=7,52Гц, 3H), 1,24 (m, 5H), 1,64 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,71 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 2,01 (q, J=7,55Гц, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,82 (s, 6H), 4,44 (d, J=7,81Гц, 2H), 7,37 (dd, J=8,98, 2,15Гц, 1H), 7,69 (d, J=2,15Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,98Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H)<sup>+</sup>: 407,3; Анал.розрах. для C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S + 1,0 TFA + 0,2 H<sub>2</sub>O: С, 52,70; Н, 6,81; N, 10,69. Знайдено: С, 52,70; Н, 6,66; N, 10,45.

Етап В. N-(4-флуор-3-нітрофеніл)ацетамід



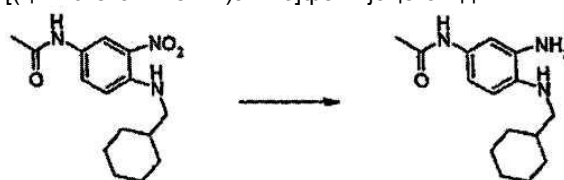
4-Флуор-3-нітро-анілін (45,0г, 288,2ммоль) додавали порціями до оцтового ангідриду (150мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Білу тверду речовину збирали та висушували у вакуумі, що дало названу сполуку (42,0г, 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,23 (s, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,50 (s широк, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,23 (dd, J=6,44, 2,73Гц, 1H).

Етап С. N-[4-[(циклогексилметил)аміно]-3-нітрофеніл]ацетамід



Циклогексилметиламін (2,86мл, 2,49г, 22,0ммоль) додавали до суміші N-(4-флуор-3-нітрофеніл)ацетаміду (3,96г, 20,0ммоль) та натрій карбонату (4,66г, 44ммоль) у EtOH (50мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали протягом 48 годин при 60°C, та розріджували H<sub>2</sub>O (800мл). Тверду жовтогарячу речовину осаджували та збирали, що давало бажаний продукт (6,60г, 100%). МС (ІЕР) (M+H)<sup>+</sup>: 292,32.

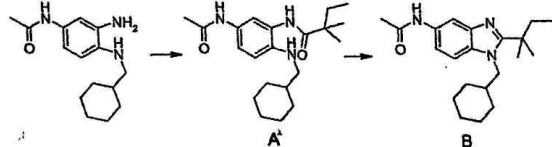
Етап D. N-[3-аміно-4-[(циклогексилметил)аміно]феніл]ацетамід



Вищезазначений сирий продукт N-[4-[(циклогексилметил)аміно]-3-нітрофеніл]ацетамід (6,60г) гідрогенізували в етилацетаті (300мл) з каталізатором 10% Pd/C (0,5г) при 20-30фунт/кв.дюйм H<sub>2</sub> у струшувачі Парра протягом 4,5 годин при кімнатній температурі. Після фільтрації через целіт та концентрування отримували 5,08г (97%) чистої твердої речовини, котру застосовували в наступному етапі без подальшого очищення. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00 (m, 2H),

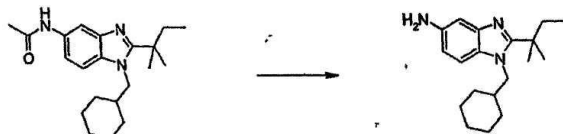
1,24 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,91 (d,  $J=6,64$ Гц, 2H) 5 3,37 (s широк, 3H), 6,56 (d,  $J=8,40$ Гц, 1H), 6,69 (dd,  $J=8,30$ , 2,25Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,12 (d,  $J=2,34$ Гц, 1H). МС (ІЕР) (M+H)<sup>+</sup>: 262,31.

Етап Е. N-[1-(циклогексилметил)-2-(1,1-диметилпропіл)-1H-бензімідазол-5-іл]ацетамід



DMAP (0,65г, 5,3ммоль) додавали до суспензії N-{3-аміно-4-[(циклогексилметил)аміно]феніл}ацетаміду (2,09г, 8,0ммоль) у дихлорметані (40мл) при -10°C, а потім додавали 2,2-диметилбутирилхлорид (1,51г, 11,2ммоль). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Після випарювання розчинника отримували 4,14г коричневої твердої речовини, котра відповідала бажаному продукту сполучення А. МС (ІЕР) (M+H)<sup>+</sup> = 360,07. Розчиняли 308,1мг вищезгаданого сирого продукту А у 1,2-дихлоретані (5мл) у покритій тефлоном тестовій пробірці. Сосуд опромінювали мікрохвилями протягом 3 годин при 170°C. Після випарювання розчинника залишок розчиняли в EtOAc (100мл), промивали водним розчином 2N NaOH (10мл), насиченим водним розчином NaCl (10мл) та висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Після фільтрації та випарювання залишок очищали ВЕРХ (гексани/EtOAc 1:1 як елюент на силікагелі), що дало названу сполуку як світло-жовту тверду речовину (111,0мг, 55%), котру перетворювали на білу тверду сіль трифлуороцтової кислоти. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0,84 (t,  $J=7,52$ Гц, 3H), 1,25 (m, 5H), 1,63 (m, 2H), 1,66 (s, 6H), 1,70 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 2,01 (q,  $J=7,42$ Гц, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 4,44 (d,  $J=7,81$ Гц, 2H), 7,50 (dd,  $J=8,98$ , 1,95Гц, 1H), 7,84 (d,  $J=9,18$ Гц, 1H), 8,44 (d,  $J=1,76$ Гц, 1H). МС (ІЕР) (M+H)<sup>+</sup>: 342,05.

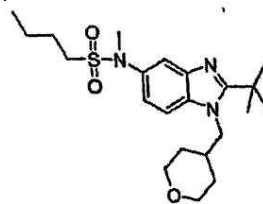
Етап F. 1-циклогексилметил-2-(диметилпропіл)-1H-бензімідазол-5-амін



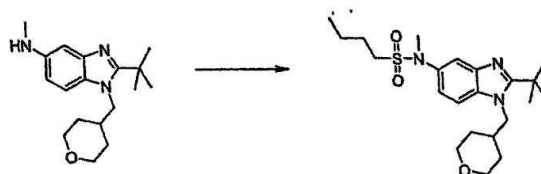
N-[1-(циклогексилметил)-2-(1,1-диметилпропіл)-1H-бензімідазол-5-іл]ацетамід (110,0мг, 0,32ммоль) розчиняли у EtOH (3мл) та 2N HCl (2мл) у покритій тефлоном тестовій пробірці. Сосуд опромінювали мікрохвилями протягом 45 хвилин, при 120°C після випарювання розчинника, названу сполуку отримували сіро-білу тверду речовину (117,8мг, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0,87 (t,  $J=7,52$ Гц, 3H), 1,27 (m, 5H), 1,66 (m, 3H), 1,71 (s, 6H), 1,78 (m, 2H), 2,05 (q,  $J=7,42$ Гц, 2H), 2,13 (m, 1H), 4,53 (d,  $J=7,62$ Гц, 2H), 7,66 (dd,  $J=8,79$ , 1,56Гц, 1H), 7,97 (d,  $J=1,76$ Гц, 1H), 8,17 (d,  $J=8,79$ Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H)<sup>+</sup>: 300,05.

Приклад 4

N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метилбутан-1-сульфонамід



Етап А: N-[2-трет-Бутил-1-тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метилбутан-1-сульфонамід



2-трет-Бутил-N-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-амін (для отримання див. наступні етапи В, С, D, Е та F) (38мг, 0,126ммоль) та 1-бутансульфонілхлорид (0,025мл, 0,189ммоль) перемішували в 3мл DCM, який містить каталітичну кількість DMAP при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали та продукт очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-60% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O та ліофілізували, що дало названу сполуку як відповідну сіль трифлуороцтової кислоти. Вихід: 39мг (58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ):  $\delta$  0,88 – 0,94 (m,  $J=7,42$ , 7,42Гц, 3H), 1,43 (dq,  $J=15,06$ , 7,41Гц, 2H), 1,53 – 1,59 (m, 2H), 1,59 – 1,66 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,71 – 1,77 (m, 2H), 2,35 – 2,42 (m, 1H), 3,10 – 3,16 (m, 1H), 3,35 (dt,  $J=11,52$ , 2,73Гц, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,93 (d,  $J=3,12$ Гц, 1H), 3,96 (d,  $J=3,71$ Гц, 1H), 4,54 (d,  $J=7,42$ Гц, 2H), 7,69 (dd,  $J=8,98$ , 2,15Гц, 1H), 7,81 (d,  $J=1,56$ Гц, 1H), 7,97 (d,  $J=8,98$ Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H)<sup>+</sup> 422,2; Анал.розрах. для C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + 1,3 TFA у 1,2 H<sub>2</sub>O: С, 49,96; Н, 6,60; N, 7,10. Знайдено: С, 49,98; Н, 6,67; N, 6,83.

Етап В: Метил (4-флуор-3-нітрофеніл)карбамат



Метилхлорформіат (13,2мл, 170,2ммоль) додавали краплями до холодного (0°C) розчину 4-флуор-3-нітроаніліну (24,15г, 154,7ммоль) та DIPEA (35мл, 201ммоль) у дихлорметані (200мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин тоді розріджували 200мл дихлорметану та промивали 2М HCl, розсолом та висушували за допомогою безводного MgSO<sub>4</sub>. Розчинник концентрували та продукт безпосередньо застосовували на наступних етапах без подальшого очищення. Вихід: 35,5г (99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-D):  $\delta$  3,81 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,72 (d,  $J=8,59$ Гц, 1H), 8,17 (dd,  $J=6,35$ , 2,64Гц, 1H).

Етап С: Метил {3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}карбамат



Метил (4-флуор-3-нітрофеніл)карбамат (2,0г, 9,32ммоль) та 4-амінометилтетрагідропіран (1,28г, 11,2ммоль) протягом 48 годин при 75°C перемішували в 50мл EtOH, який містить TEA (2,0мл, 14,0ммоль). Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в EtOAc та промивали водним 5% KHSO<sub>4</sub>, насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсоллом та висушували за допомогою безводного MgSO<sub>4</sub>. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією із силікагелем 4:3 / гексани:ацетон як елюент. Вихід: 2,53г (88%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-D): δ 1,42 (ddd, J=25,24, 12,06, 4,49Гц, 2H), 1,73 (d, J=1,76Гц, 1H), 1,76 (d, J=1,95Гц, 1H), 1,88 - 2,01 (m, 1H), 3,22 (dd, J=6,74, 5,57Гц, 2H), 3,42 (td, J=11,86, 2,05Гц, 2H) 3,78 (s, 3H), 4,01 (d, J=4,30Гц, 1H), 4,04 (d, J=3,51Гц, 1H), 6,48 (br.s, 1H), 6,85 (d, J=9,37Гц, 1H), 7,65 (br.s, 1H), 8,03 - 8,09 (m, 2H).

Етап D: Метил {3-аміно-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}карбамат



Метил {3-нітро-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}карбамат (2,53г, 8,18ммоль) розчиняли в 50мл EtOAc, який містить каталітичну кількість 10% Pd/C. Розчин струшували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері H<sub>2</sub> (40фунт/кв.дюйм), застосовуючи апарат Парра для гідрогенізації. Розчин фільтрували через целіт і розчинник випарювали. Вихід: 2,29г (99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-D): δ 1,40 (ddd, J=25,09, 12,01, 4,49Гц, 2H), 1,70 - 1,74 (m, 1H), 1,74 - 1,77 (m, 1H), 1,81 - 1,92 (m, 1H), 2,99 (d, J=6,64Гц, 2H), 3,34 (br.s, H), 3,41 (dt, J=11,81, 2,15Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,99 (d, J=3,51Гц, 1H), 4,02 J=3,51Гц, 1H), 6,38 (br.s, 1H), 6,55 - 6,60 (m, 1H), 6,62 - 6,68 (m, 1H), 6,95 (br.s, 1H).

Етап E: Метил [2-трет-бутил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензімідазол-5-іл]карбамат



Метил {3-аміно-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл}карбамат (2,29г, 8,20ммоль) та DMAP (0,20г, 1,64ммоль) розчиняли в 75мл DCM. Триметилацетилхлорид (1,10мл, 9,02 ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсоллом та висушували за допомогою безводного

MgSO<sub>4</sub>. Залишок розчиняли в 25мл AcOH та нагрівали при 125°C протягом 1 години, застосовуючи мікрохвильову апаратуру Personal Chemistry. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в EtOAc та промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсоллом та висушували за допомогою безводного MgSO<sub>4</sub>. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією із силікагелем 4:3 / гексани:ацетон як елюент. Вихід: 1,81г (64%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-D): δ 1,48 - 1,54 (m, 4H) 1,56 (s, 9H) 2,23 - 2,35 (m, 1H) 3,27 - 3,35 (m, 2H) 3,78 (s, 3H) 3,96 (t, J=2,93Гц, 1H) 3,99 (t, J=3,03Гц, 1H) 4,18 (d, J=7,42Гц, 2H) 6,63 (br.s, 1H) 7,24 - 7,28 (m, 1H) 7,41 (br.s, 1H) 7,61 (d, J=1,95Гц, 1H).

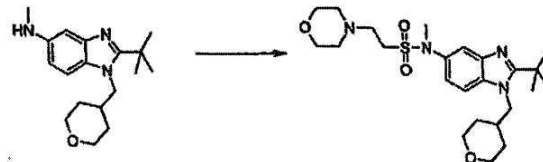
Етап F: 2-трет-Бутил-Н-метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензімідазол-5-амін



Метил [2-трет-бутил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензімідазол-5-іл]карбамат (1,80г, 5,21ммоль) розчиняли в 75мл ТГФ при 0°C. 1М HCl/етер (7,3мл, 7,29ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. LiAlH<sub>4</sub> (988мг, 26,1ммоль) додавали повільно та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили при 0°C додаванням MeOH (5мл) потім водою (10мл) та розчин залишали перемішуватися при кімнатній температурі для 30 хвилин. Додавали безводний Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10г) та розчин перемішували при кімнатній температурі ще 30 хвилин. Розчин фільтрували та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в EtOAc та промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсоллом та висушували за допомогою безводного MgSO<sub>4</sub>. Розчинник випарювали. Вихід: 1,54г (98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-D): δ 1,49 - 1,53 (m, 4H), 1,53 - 1,57 (m, 9H), 2,22 - 2,32 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 3,26 - 3,35 (m, 2H), 3,95 (t, J=3,03Гц, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 1H), 4,13 (d, J=7,42Гц, 2H), 6,61 (dd, J=8,59, 2,15Гц, 1H), 6,99 (d, J=1,95Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,59Гц, 1H).

Приклад 5:

N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензімідазол-5-іл]-N-метил-2-піролідин-1-ілетансульфонамід



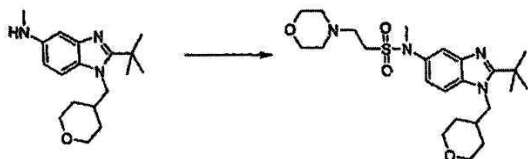
2-трет-Бутил-Н-метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензімідазол-5-амін (30мг, 0,0996ммоль) розчиняли в 2мл DCE, який містить піридин (0,012мл, 0,149ммоль). Додавали 2-хлор-1-етансульфонілхлорид (0,012мл, 0,129ммоль) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 години. Додавали піролідин (0,080мл, 0,996ммоль) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин промивали насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> розчином, роз-



солом та висушували за допомогою безводного  $\text{MgSO}_4$ . Продукт очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  та ліофілізували, що дало названу сполуку як відповідну сіль трифлуороцтової кислоти. Вихід: 44мг (77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ):  $\delta$  1,50 -1,56 (m, 2H), 1,56 - 1,64 (m, 2H), 1,68 (s, 9H), 2,00 - 2,08 (m, 2H), 2,09 - 2,20 (m, 2H), 2,32 - 2,43 (m, 1H), 3,06 - 3,21 (m, 2H), 3,35 (td,  $J=11,67$ , 2,25Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,63 - 3,77 (m, 6H), 3,93 (d,  $J=3,12$ Гц, 1H), 3,96 (d,  $J=3,12$ Гц, 1H), 4,53 (d,  $J=7,62$ Гц, 2H), 7,66 (dd,  $J=8,98$ , 1,95Гц, 1H), 7,84 (d,  $J=1,56$ Гц, 1H), 7,95 (d,  $J=8,98$ Гц, 1H); MC(IEP)( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  463,1.

Приклад 6:

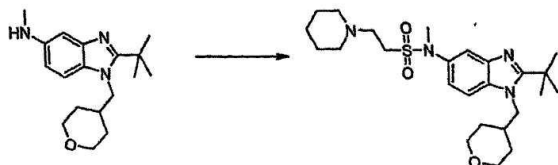
N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-2-морфолін-4-ілетансульфонамід



Способом з прикладу 5, застосовуючи 2-трет-бутил-N-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-амін (36мг, 0,119ммоль), 2-хлор-1-етансульфонілхлорид (0,015мл, 0,143ммоль), піридин (0,015мл, 0,179ммоль) та морфолін (0,050мл, 0,595ммоль) у 3мл DCE. Продукт очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  та ліофілізували, що дало названу сполуку як відповідну сіль трифлуороцтової кислоти. Вихід: 42мг (50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ):  $\delta$  1,51 - 1,57 (m, 2H), 1,58 - 1,66 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 2,33 - 2,42 (m, 1H), 3,31 - 3,40 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,57 - 3,63 (m, 2H), 3,68 - 3,75 (m, 2H), 3,89 (br.s, 2H), 3,93 (d,  $J=3,51$ Гц, 1H), 3,96 (d,  $J=2,34$ Гц, 1H), 4,55 (d,  $J=7,62$ Гц, 2H), 7,70 (dd,  $J=8,98$ , 1,95Гц, 1H), 7,86 (d,  $J=2,15$ Гц, 1H), 7,99 (d,  $J=8,98$ Гц, 1H); MC (IEP) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  479,0; Анал.розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + 2,5 \text{ TFA} + 1,0 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 44,56; H, 5,48; N, 7,17. Знайдено: C, 44,53; H, 5,38; N, 7,26.

Приклад 7

N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метил-2-піперидин-1-ілетансульфонамід

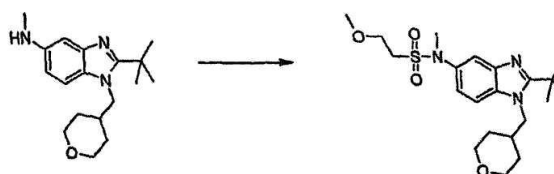


Способом з прикладу 5, застосовуючи 2-трет-бутил-N-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-амін (130мг, 0,431ммоль), 2-хлор-1-етансульфонілхлорид (0,054мл, 0,517ммоль), піридин (0,052мл, 0,647ммоль) та піперидин (0,213мл, 2,16ммоль) у 5мл DCE. Продукт очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  та ліофілізували, що дало названу сполуку як відповідну сіль трифлуороцтової кислоти. Вихід: 52мг (20%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ):  $\delta$  1,52 - 1,58 (m, 2H), 1,59

- 1,68 (m, 2H), 1,70 (s, 9H), 1,73 - 1,84 (m, 3H), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 2,34 - 2,42 (m, 1H), 2,98 (t,  $J=11,72$ Гц, 2H), 3,35 (td,  $J=11,57$ , 2,44Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,50 - 3,53 (m, 2H), 3,54 - 3,59 (m, 2H), 3,68 - 3,74 (m, 2H), 3,93 (d,  $J=3,12$ Гц, 1H), 3,96 (d,  $J=2,15$ Гц, 1H), 4,56 (d,  $J=7,42$ Гц, 2H), 7,71 (dd,  $J=8,98$ , 2,15Гц, 1H), 7,89 (d,  $J=1,765$ Гц, 1H), 8,00 (d,  $J=8,98$ Гц, 1H); MC (IEP) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  477,0; Анал.розрах. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} + 3,4 \text{ TFA} + 0,9 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 43,38; H, 5,17; N, 6,36. Знайдено: C, 43,41; H, 5,14; N, 6,36.

Приклад 8

N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-2-метокси-N-метилетансульфонамід

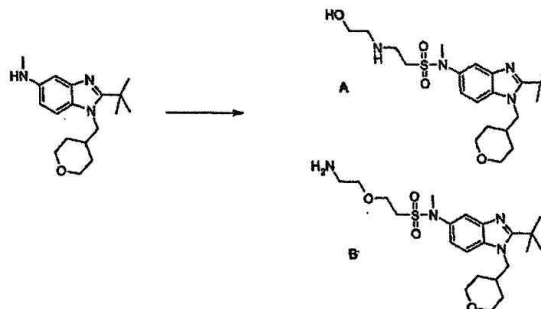


Способом з прикладу 5, застосовуючи 2-трет-бутил-N-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-амін (60мг, 0,199ммоль), 2-хлор-1-етансульфонілхлорид (0,024мл, 0,299ммоль), піридин (0,024мл, 0,299ммоль) та 2M NaOMe/MeOH (0,5мл) у 3мл DCE. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в EtOAc та промивали насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  розчином, розсолом та висушували за допомогою безводного  $\text{MgSO}_4$ . Продукт очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  та ліофілізували, що дало названу сполуку як відповідну сіль трифлуороцтової кислоти. Вихід: 20мг (20%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ):  $\delta$  1,52 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,63 (m, 2H), 1,67 (s, 9H), 2,35 - 2,41 (m, 1H), 3,32 - 3,35 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,75 (t,  $J=5,57$ Гц, 2H), 3,93 (d,  $J=3,51$ Гц, 1H), 3,95 (d,  $J=3,71$ Гц, 1H), 4,52 (d,  $J=7,62$ Гц, 2H), 7,66 (dd,  $J=8,98$ , 2,15Гц, 1H), 7,83 (d,  $J=1,95$ Гц, 1H), 7,92 (d,  $J=9,18$ Гц, 1H); MC (IEP) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  424,0; Анал.розрах. для  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} + 1,2 \text{ TFA} + 0,9 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 48,74; H, 6,29; N, 7,29. Знайдено: C, 48,69; H, 6,19; N, 7,50.

Приклад 9

Продукт А: N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-2-[(2-гідроксиетил)аміно]-N-метилетансульфонамід

Продукт В: 2-(2-Аміноетокси)-N-[2-трет-бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-іл]-N-метилетансульфонамід



Способом з прикладу 5, застосовуючи 2-трет-бутил-N-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензімідазол-5-амін (33мг, 0,109ммоль), 2-



хлор-1-етансульфонілхлорид (0,014мл, 0,131ммоль), піридин (0,013мл, 0,164ммоль) та етаноламін (0,066мл, 1,09ммоль) у 3 мл DCE. Продукт очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  та ліофілізували, що дало названі сполуки як відповідні солі TFA. Вихід: Продукт А: 37мг (60%); Продукт В: 14мг (23%). Продукт А:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $\text{D}_4$ ):  $\delta$  1,51 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,63 (m, 2H), 1,68 (s, 9H), 2,33 - 2,42 (m, 1H), 3,16 - 3,21 (m, 2H), 3,35 (td,  $J=11,57$ , 2,44Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,49 - 3,55 (m, 2H), 3,59 - 3,64 (m, 2H), 3,75 - 3,80 (m, 2H), 3,93 (d,  $J=3,12$ Гц, 1H), 3,96 (d,  $J=2,73$ Гц, 1H), 4,54 (d,  $J=7,62$ Гц, 2H), 7,68 (dd,  $J=8,98$ , 1,95Гц, 1H), 7,85 (d,  $J=1,56$ Гц, 1H), 7,97 (d,  $J=8,79$ Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H) $^+$ 453,0; Анал.розрах. для  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + 2,6 \text{ TFA} + 1,5 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 42,10; H, 5,40; N, 7,22. Знайдено: C, 42,02; H, 5,25; N, 7,41. Продукт В:  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $\text{D}_4$ ):  $\delta$  1,50 - 1,56 (m, 2H), 1,55 - 1,64 (m, 2H), 1,66 (s, 9H), 2,33 - 2,41 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,18 (t,  $J=5,66$ Гц, 2H), 3,31 - 3,40 (m, 4H), 3,62 (t,  $J=5,57$ Гц, 2H), 3,90 - 3,97 (m, 4H), 4,47 (d,  $J=7,62$ Гц, 2H), 6,90 (d,  $J=2,34$ Гц, 1H), 7,16 (dd,  $J=9,37$ , 2,34Гц, 1H), 7,75 (d,  $J=9,37$ Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H) $^+$ 453,0; Анал.розрах. для  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + 1,5 \text{ TFA}$ : C, 48,15; H, 6,06; N, 8,97. Знайдено: C, 48,34; H, 6,22; N, 8,57.

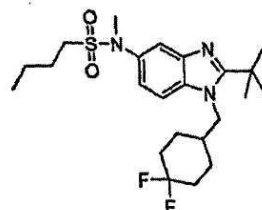
#### Приклад 10

N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензімідазол-5-іл]-N-метилетилсульфонамід

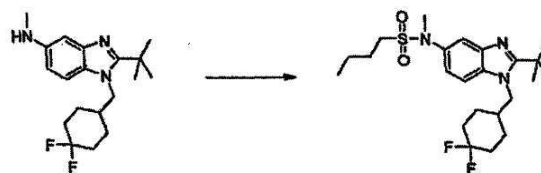
Способом з прикладу 5, застосовуючи 2-трет-бутил-N-метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензімідазол-5-амін (49мг, 0,163ммоль), 2-хлор-1-етансульфонілхлорид (0,022мл, 0,212ммоль), піридин (0,020мл, 0,245ммоль) та 2М амоній/ЕтОН (Q, 5мл) у 3мл DCE. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли в ЕтОАс та промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсолом та висушували за допомогою безводного  $\text{MgSO}_4$ . Продукт очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-60%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  та ліофілізували, що дало названу сполуку як відповідну сіль трифлуороцтової кислоти. Вихід: 34мг (41%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $\text{D}_4$ ):  $\delta$  1,52 - 1,58 (m, 2H), 1,58 - 1,67 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 2,34 - 2,43 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,33 - 3,39 (m, 2H), 3,93 (d,  $J=3,12$ Гц, 1H), 3,95 (d,  $J=3,52$ Гц, 1H), 4,55 (d,  $J=7,42$ Гц, 2H), 6,10 (d,  $J=8,79$ Гц, 1H), 6,13 (d,  $J=2,15$ Гц, 1H), 6,70 (dd,  $J=16,50$ , 10,06Гц, 1H), 7,61 (dd,  $J=8,98$ , 2,15Гц, 1H), 7,76 (d,  $J=1,56$ Гц, 1H), 7,96 (d,  $J=8,98$ Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H) $^+$ 392,0; Анал.розрах. для  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + 1,3 \text{ TFA} + 0,3 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 49,79; H, 5,71; N, 7,71. Знайдено: C, 49,81; H, 5,77; N, 7,74.

#### Приклад 11

N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1Н-бензімідазол-5-іл}-N-метилбутан-1-сульфонамід

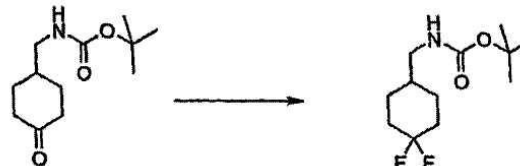


Етап А: N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1Н-бензімідазол-5-іл}-N-метилбутан-1-сульфонамід



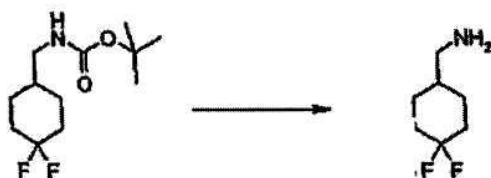
2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-N-метил-1Н-бензімідазол-5-амін (для отримання див. наступні етапи В, С, D, E, F та г) (46мг, 0,137ммоль) та 1-бутансульфонілхлорид (0,063мл, 0,411ммоль) перемішували в 3мл DCM, який містить каталітичну кількість DMAP при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчинник випарювали та продукт очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-75%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  та ліофілізували, що дало названу сполуку як відповідну сіль трифлуороцтової кислоти. Вихід: 48мг (62%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $\text{D}_4$ ):  $\delta$  0,92 (t,  $J=7,32$ Гц, 3H), 1,43 (td,  $J=14,94$ , 7,42Гц, 2H), 1,52 - 1,63 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,70 - 1,76 (m, 4H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,22 - 2,31 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,56 (d,  $J=7,62$ Гц, 2H), 7,69 (dd,  $J=8,98$ , 2,15Гц, 1H), 7,82 (d,  $J=1,76$ Гц, 1H), 7,96 (d,  $J=9,18$ Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H) $^+$ 456.

Етап В: трет-Бутил [(4,4-дифлуорциклогексил)метил]карбамат



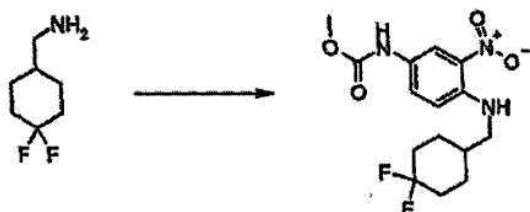
4-Н-Вос-амінометил циклогексанон (1,00г, 4,4ммоль) розчиняли в 30мл DCM при 0°C. DAST (1,45мл, 11,0ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин промивали 5% водним розчином  $\text{KHSO}_4$ , насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсолом та висушували за допомогою безводного  $\text{MgSO}_4$ . Сирий продукт очищали флеш-хроматографією із силікагелем 3:1 / гексани: ЕтОАс, як елюент. Вихід: 508мг (46%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ- $\text{D}$ ):  $\delta$  1,19-1,36 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,51 - 1,56 (m, 1H), 1,59 - 1,75 (m, 2H), 1,75 - 1,84 (m, 2H), 2,01 - 2,16 (m, 2H), 3,03 (t,  $J=6,54$ Гц, 2H), 4,62 (br.s, 1H).

Етап С: [(4,4-дифлуорциклогексил)метил]амін гідрохлорид



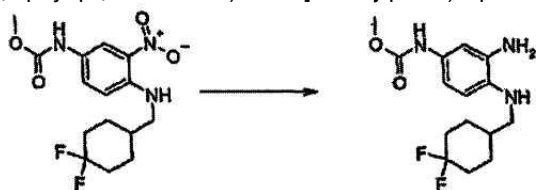
трет-Бутил [(4,4-дифлуорциклогексил)метил]карбамат (505мг, 2,03ммоль) перемішували в 5мл 1М НСІ/АсОН при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали. Залишок промивали етером, фільтрували та висушували. Вихід: 330мг (88%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ-D<sub>4</sub>): δ 1,28 - 1,40 (m, 2H), 1,71 - 1,82 (m, 2H), 1,84 (d, J=3,12Гц, 2H), 1,86 - 1,89 (m, 1H), 2,03 - 2,15 (m, 2H), 2,85 (d, J=7,03Гц, 2H).

Етап D: Метил (4-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл)карбамат



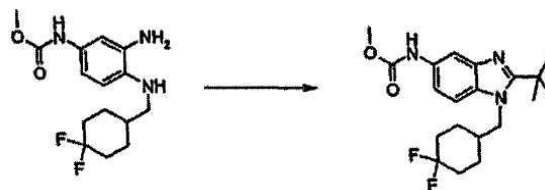
Відповідно тому ж способу, як у Етапи С Прикладу 4, застосовуючи [(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно гідрохлорид (210мг, 1,12ммоль), метил (4-флуор-3-нітрофеніл)карбамат (200мг, 0,934ммоль) та TEA (0,390мл, 2,80ммоль) у 10мл EtOH. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією із силікагелем 5% етер/DCM, як елюент. Вихід: 200мг (62%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-D): δ 1,34 - 1,47 (m, 2H), 1,65 - 1,75 (m, 2H), 1,78 - 1,85 (m, 1H), 1,90 - 1,93 (m, 1H), 1,94 - 1,97 (m, 1H), 2,10 - 2,21 (m, 2H), 3,23 (dd, J=6,64, 5,66Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,48 (br.s, 1H), 6,83 (d, J=9,18Гц, 1H), 7,66 (br.s, 1H), 8,05 (br.s, 1H), 8,07 (d, J=2,54Гц, 1H).

Етап E: Метил (3-аміно-4-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)феніл)карбамат



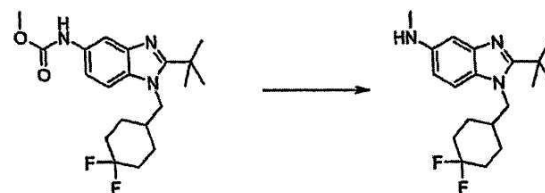
Відповідно тому ж способу, як у Етапи D Прикладу 4, застосовуючи метил (4-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл)карбамат (200мг, 0,583ммоль) та каталітичну кількість 10% Pd/C у 20мл EtOAc. Вихід: 185мг (99%). МС (ІЕР) (М+Н)<sup>+</sup> 314,29.

Етап F: Метил {2-трет-бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензімідазол-5-іл}карбамат



Метил (3-аміно-4-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)феніл)карбамат (185мг, 0,590ммоль) та DMAP (15мг, 0,118ммоль) розчиняли в 10мл DCM. Триметилацетилхлорид (0,080мл, 0,649ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсолем та висушували за допомогою безводного MgSO<sub>4</sub>. Розчинник концентрували. Залишок розчиняли в 4мл DCE та додавали P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (каталітичну) та розчин нагрівали при 125°C протягом 1 години, застосовуючи мікрохвильову апаратуру Personal Chemistry. Розчин промивали водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсолем та висушували за допомогою безводного MgSO<sub>4</sub>. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією із силікагелем 50-75% EtOAc / гексани. Вихід: 122мг (54%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-D): δ 1,43 - 1,52 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,57 - 1,66 (m, 2H), 1,67 - 1,74 (m, 2H), 2,08 - 2,18 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,19 (d, J=7,42Гц, 2H), 6,63 (br.s, 1H), 7,23 (d, J=8,79Гц, 1H), 7,37 - 7,46 (m, 1H), 7,62 (d, J=1,76Гц, 1H).

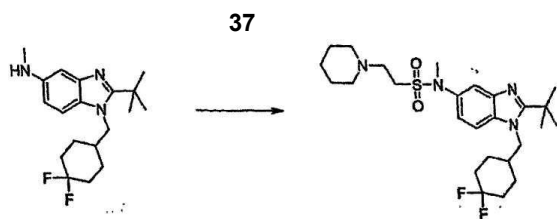
Етап G: 2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-N-метил-1H-бензімідазол-5-амін



Метил {2-трет-бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензімідазол-5-іл}карбамат (115мг, 0,303ммоль) розчиняли в 10мл ТГФ при 0°C. Додавали 1М НСІ/етер (0,425мл, 0,424ммоль) та розчин перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Повільно додавали LiAlH<sub>4</sub> (57мг, 1,52ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили при 0°C додаванням MeOH (1мл) та водою (2мл). Додавали безводну Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5,0г) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчин фільтрували та розчинник випарювали. Залишок розчиняли в EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>, розсолем та висушували за допомогою безводного MgSO<sub>4</sub>. Вихід: 95мг (93%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-D): δ 1,41 - 1,51 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,57 - 1,67 (m, 2H), 1,68 - 1,76 (m, 3H), 2,07 - 2,17 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 4,15 (d, J=7,42Гц, 2H), 6,61 (dd, J=8,59, 2,34Гц, 1H), 7,01 (d, J=1,95Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,59Гц, 1H).

Приклад 12

N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензімідазол-5-іл}-N-метил-2-піперидин-1-ілетансульфонамід



37

86776

38

2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-N-метил-1H-бензімідазол-5-амін (45мг, 0,134ммоль) та піридин (0,022мл, 0,268ммоль) розчиняли в 3мл DCE. Додавали 2-Хлор-1-етансульфонілхлорид (0,021мл, 0,201ммоль) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали піперидин (0,066мл, 0,670ммоль) та розчин перемішували при 75°C протягом 2 годин. Розчин

промивали насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розсолем та висушували за допомогою безводного  $\text{MgSO}_4$ . Продукт очищали реверсно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  та ліофілізували, що дало названу сполуку як відповідну сіль трифлуороцтової кислоти. Вихід: 40мг (48%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- $\text{D}_4$ ):  $\delta$  1,53 - 1,63 (m, 3H), 1,68 (s, 9H), 1,71 - 1,77 (m, 4H), 1,77 - 1,85 (m, 3H), 1,90 - 1,97 (m, 2H), 2,03 - 2,12 (m, 2H), 2,20 - 2,30 (m, 1H), 2,94 - 3,04 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,51 - 3,59 (m, 4H), 3,67 - 3,73 (m, 2H), 4,55 (d,  $J=7,62\text{Гц}$ , 2H), 7,68 (dd,  $J=8,98$ , 2,15Гц, 1H), 7,86 (d,  $J=1,95\text{Гц}$ , 1H), 7,95 (d,  $J=8,98\text{Гц}$ , 1H); МС (ІЕР)  $(\text{M}+\text{H})^+$  511,0; Анал.розрах. для, 5  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2\text{SF}_2 + 2,7 \text{ TFA} + 1,0 \text{ H}_2\text{O}$ : С, 45,08; Н, 5,39; N, 6,70. Знайдено: С, 45,01; Н, 5,32; N, 7,00.