



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87327** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

C07D 405/06 (2006.01)**A61K 31/4184** (2006.01)**A61P 1/00****A61P 25/00****A61P 25/16** (2006.01)**A61P 25/22** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)**A61P 35/00****A61P 9/00**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

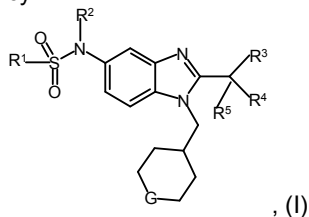
(54) ПОХІДНІ БЕНЗІМІДАЗОЛУ, КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ МІСТИТЬ, ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) а200702212
(22) 22.09.2005
(24) 10.07.2009
(86) PCT/SE2005/001403, 22.09.2005
(31) 60/640,306
(32) 30.12.2004
(33) US
(31) PCT/GB2004/004124
(32) 24.09.2004
(33) US
(46) 10.07.2009, Бюл.№ 13, 2009 р.
(72) ПЕІДЖ ДЕНІЕЛ, СА, ЛЮ ЗІПІНГ, СА, ТРАМБ-
ЛЕ МАКСІМ, СА, ВОЛПОУЛ КРІСТОФЕР, СА, ЯНГ
ХУА, СА
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE
(56) WO 2004/035548 A1; 29.04.2004
WO 01/51473 A1; 19.07.2001
JP 2007-284446; 01.11.2007
WO 2005/058870 A1; 30.01.2005

WO 2005030732; 07.04.2005
WO 2004108712; 16.12.2004
WO 02085866; 31.10.2002

(57) 1. Сполука формули I, її фармацевтично при-
йнятні солі, діастереомери, енантіомери, або їх
суміші:



де

G вибрано з групи: -O- та -CF₂-;R¹ вибрано з групи: C₁₋₆алкіл та C₃₋₆циклоалкіл;R² вибрано з групи: -H та метил; та

2

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи: флуор та метил.

2. Сполука за п. 1, де

R¹ вибрано з групи: C₁₋₄алкіл та C₃₋₄циклоалкіл.

3. Сполука за п. 1,

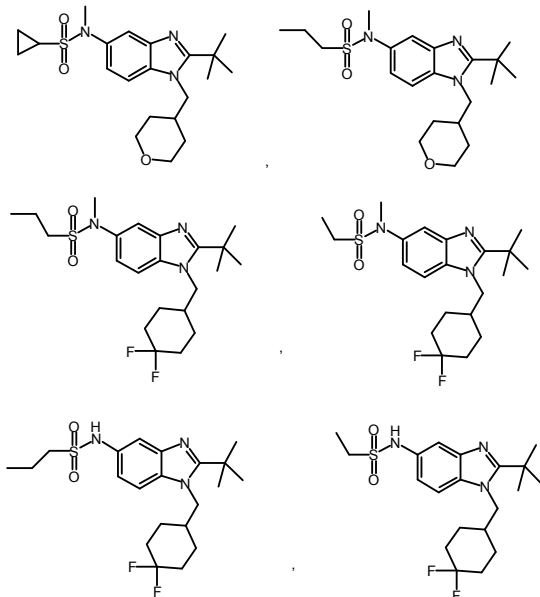
де G - -O-;

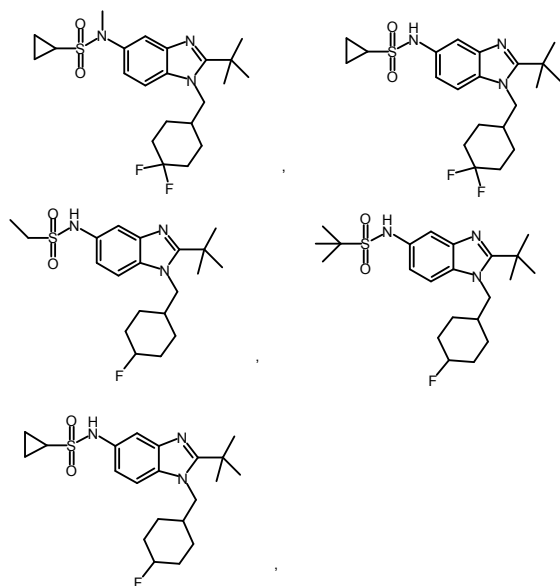
R¹ вибрано з групи: етил, пропіл та циклопропіл; а R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи: флуор та метил з R³, R⁴ та R⁵, що є однаковими.

4. Сполука за п. 1,

де G - -CF₂-;R¹ вибрано з групи: етил, пропіл та циклопропіл; а R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи: флуор та метил з R³, R⁴ та R⁵, що є однаковими.

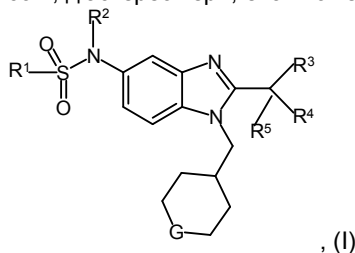
5. Сполука, вибрана з групи:

**C2**
(13)**87327**
(11)**UA**
(19)



або її фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука формули I, її фармацевтично прийнятні солі, діастереомери, енантіомери або їх суміші:



де

G вибрано з групи: -O-, -CHF- та -CF₂-;

R¹ вибрано з групи: C₁₋₆алкіл та C₃₋₆циклоалкіл;

R² вибрано з групи: -H та метил; а

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи: флуор та метил.

7. Сполука за п. 6, де G вибрано з групи: -CHF- та -CF₂-.

8. Сполука за п. 6, де R¹ вибрано з групи: етил, пропіл, т-бутил та циклопропіл.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 для застосування як медикаменту.

10. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-8 у виробництві медикаменту для терапії болю.

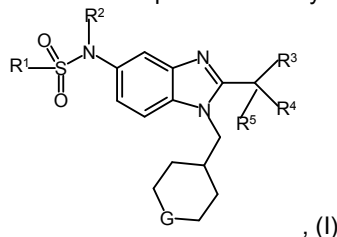
11. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-8 у виробництві медикаменту для лікування розладів з компонентом тривоги.

12. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-8 у виробництві медикаменту для лікування раку, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, хореї Хантингтона, хвороби Альцгеймера, шлунково-кишкових розладів та серцево-судинних розладів.

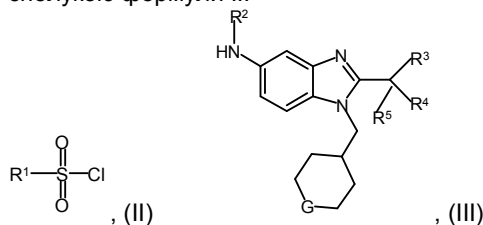
13. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-8 та фармацевтично прийнятний носій.

14. Спосіб лікування болю у теплокровної тварини, в якому застосовують до вказаної тварини, яка потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-8.

15. Спосіб отримання сполуки формули I



в якому піддають реакції сполуки формули II зі сполукою формули III



де G вибрано з групи: -O-, -CHF- та -CF₂-;

R¹ вибрано з групи: C₁₋₆алкіл та C₃₋₆циклоалкіл;

R² вибрано з групи: -H та метил; а

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи: флуор та метил.

16. Сполуки, вибрані з групи, що охоплює: N-(4-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл)етансульфенамід,

N-(3-аміно-4-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)феніл)етансульфенамід та N-(2-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)-5[(етилсульфоніл)аміно]феніл)-2,2-диметилпропанамід

17. Застосування сполук за п. 16 як інтермедіатів в отриманні сполук формули I.

Винахід стосується терапевтичних сполук, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, способів їх вироблення та застосування. Зокрема, заявлений винахід стосується сполук, що 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.

Лікування болю досліджено протягом багатьох років. Відомо, що ліганди канабіноїдних рецепторів (наприклад, рецептору CB₁, рецептору CB₂), охоп-

люючи агоністи, антагоністи та зворотні агоністи дають полегшення болю у різних тваринних моделях взаємодією з рецепторами CB₁ та/або CB₂. Загалом, рецептори CB₁ локалізовані переважно у центральній нервовій системі, а рецептори CB₂ локалізовані головним чином на периферії та головним чином обмежені клітинами та тканинами, похідними від імунної системи.

Тоді як агоністи рецепторів CB₁, як-то Δ⁹-тетрагідроканабінол (Δ⁹-THC) та анадамід, є корисними в анти-ноцицепційних моделях у тварин, вони мають тенденцію до небажаної дії на

центральною нервовою системою, наприклад, психоактивної побічної дії, потенції до зловживання, залежності та звички до ліків, тощо. Ці небажані види побічної дії є відомими як опосередковані рецепторами CB₁, локалізованими у центральній нервовій системі. Є ряд свідочств, однак, що свідчать, що CB₁ агоністи, діючи на периферійних ділянках або з обмеженою дією у центральній нервовій системі, можуть долати біль у людей або тварин з дуже посиленням загальним профілем *in vivo*.

Тому, є необхідність у нових лігандах рецепторів CB₁ як-то агоністи, що можуть бути корисними у подоланні болю або лікуванні інших пов'язаних симптомів або хвороб зі зниженою або мінімальною небажаною дією на центральну нервову систему.

Заявлений винахід стосується лігандів рецепторів CB₁, котрі можуть бути корисними у лікуванні болю та/або інших пов'язаних симптомів або хвороб.

Термін «C_{m-n}» або «C_{m-n}-груп», застосовуваний поодинокі або як префікс, стосується будь-якої групи, що має m-n атомів карбону.

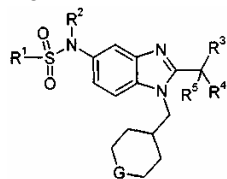
Термін "алкіл", застосовуваний поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується насиченого одновалентного вуглеводного радикалу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, як містить 1-12 атомів карбону. Ілюстративні приклади алкілів охоплюють, але без обмеження, C₁₋₄алкіли, як-то метил, етил, пропіл, ізопропіл, 2-метил-1-пропіл, 2-метил-2-пропіл, бутил, ізобутил, т-бутил.

Термін "циклоалкіл", застосовуваний поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується насиченого одновалентного кільцевмісного вуглеводного радикалу, як містить принаймні 3-12 атомів карбону. Приклади циклоалкілів охоплюють, але без обмеження, C₃₋₇циклоалкіли, як-то циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, та циклогептил, та насичені циклічні та біциклічні терпени. Циклоалкіл може бути незаміщеним або заміщеним одним або двома придатними замісниками. Переважно, циклоалкіл має моноциклічне кільце або біциклічне кільце.

Термін "алкокси", застосовуваний поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується радикалів загальної формули-O-R, де R-алкіл. Зразкові алкокси охоплюють метоксил, етоксил, пропоксил, ізопропоксил, бутоксил, т-бутоксил, та ізобутоксил.

Галоген охоплює флуор, хлор, бром та йод.

З одного боку втілення винаходу стосується сполуки формули I, її фармацевтично прийнятних солей, діастереомерів, енантіомерів, або їх сумішей:



де

G вибрано з групи: -O-, -CHF- та -CF₂-;

R¹ вибрано з групи: C₁₋₆алкіл та C₃₋₆циклоалкіл;

R² вибрано з групи: -H та метил; та

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи: флуор та метил.

У ще одному втіленні сполуки можуть мати формулу I, де

G вибрано з групи: -O- та -CF₂-;

R¹ вибрано з групи: C₁₋₆алкіл та C₃₋₆циклоалкіл;

R² вибрано з групи: -H та метил; а

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи: флуор та метил.

Ще одне втілення винаходу стосується сполук формули I, де

G вибрано з групи: -O- та -CF₂-;

R¹ вибрано з групи: C₁₋₄алкіл та C₃₋₄циклоалкіл;

R² вибрано з групи: -H та метил; а

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи: флуор та метил.

Наступне втілення винаходу стосується сполук формули I, де

G - -O-;

R¹ вибрано з групи: етил, пропіл та циклопропіл;

R² вибрано з групи: -H та метил; та

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи: флуор та метил з R³, R⁴ та R⁵, що є однаковими.

Ще одне втілення винаходу стосується сполук формули I, де

G - -CF₂-;

R¹ вибрано з групи: етил, пропіл та циклопропіл;

R² вибрано з групи: -H та метил; та

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи: флуор та метил з R³, R⁴ та R⁵, що є однаковими.

Ще одне втілення винаходу стосується сполук формули I, де

G - -CHF-;

R¹ вибрано з групи: етил, пропіл, т-бутил та циклопропіл;

R² вибрано з групи: -H та метил; а

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрані з групи: флуор та метил з R³, R⁴ та R⁵, що є однаковими.

У ще одному втіленні R¹ формули I вибрано з групи: етил, пропіл, т-бутил та циклопропіл.

У ще одному втіленні G формули I - -CHF- або -CF₂-.

У ще одному втіленні R³, R⁴ та R⁵ формули I вибрані з групи: флуор та метил з R³, R⁴ та R⁵, що є однаковими.

У ще одному втіленні сполуку винаходу можна вибрати з групи:

N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензimidазол-5-іл]-N-метилциклопропансульфонамід;

N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензimidазол-5-іл]-N-метилпропан-1-сульфонамід;

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

N-[2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензimidазол-5-іл]-N-метилбутан-1-сульфонамід;

N-метил-N-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-2-(трифлуорметил)-1H-бензimidазол-5-іл]пропан-1-сульфонамід;

N-метил-N-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-2-(трифлуорметил)-1H-бензimidазол-5-іл]циклопропансульфонамід;

N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-N-метилпентан-1-сульфонамід;

N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-N-метилетансульфонамід;

N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-N,2-диметилпропан-2-сульфонамід;

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

N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1Н-бензимидазол-5-іл}-N-метилетансульфонамід;

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

N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1Н-бензимидазол-5-іл}метансульфонамід;

N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1Н-бензимидазол-5-іл}етансульфонамід;

N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1Н-бензимидазол-5-іл}циклопропансульфонамід;

N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1Н-бензимидазол-5-іл}-N-метилциклопропансульфонамід;

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

N-[1-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]-2-(1,1-дифлуоретил)-1Н-бензимидазол-5-іл]циклопропансульфонамід;

N-[1-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]-2-(1,1-дифлуоретил)-1Н-бензимидазол-5-іл]етансульфонамід;

N-[1-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]-2-(1,1-дифлуоретил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-2-метилпропан-2-сульфонамід;

N-[2-(1,1-дифлуоретил)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-N-метилетансульфонамід;

N-[2-(1,1-дифлуоретил)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-N-метилпропан-1-сульфонамід;

N-[2-(1,1-дифлуоретил)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-N-метилциклопропансульфонамід;

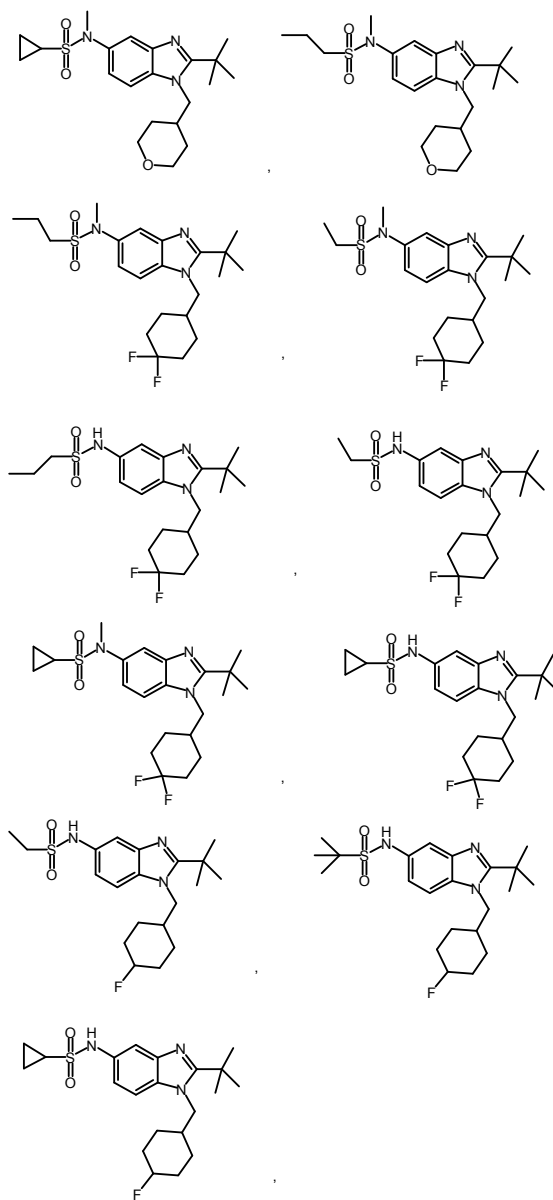
N-{2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1Н-бензимидазол-5-іл}етансульфонамід;

N-{2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1Н-бензимидазол-5-іл}циклопропансульфонамід;

N-{2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1Н-бензимидазол-5-іл}-2-метилпропан-2-сульфонамід;

та її фармацевтично прийнятні солі.

Наступне втілення винаходу стосується сполук, вибраних з групи:



та їх фармацевтично прийнятних солей.

Треба розуміти, що коли сполуки заявленого винаходу містять один або більше хіральних центрів, сполуки винаходу можуть існувати та бути виділеними як енантіомерні або діастереомерні форми, або як рацемічні суміші. Заявлений винахід стосується будь-яких можливих енантіомерів, діастереомерів, рацематів сполук формули I або їх сумішей. Оптично активні форми сполуки винаходу можна отримувати, наприклад, хіральним хроматографічним розділенням рацемату, синтезом з оптично активних вихідних матеріалів або асиметричним синтезом на основі способів, описаних нижче.

Також ясно, що деякі сполуки заявленого винаходу можуть існувати як геометричні ізомери, наприклад E та Z ізомери алкенів. Заявлений винахід стосується будь-якого геометричного ізомеру сполуки формули I. Треба розуміти крім того, що заявлений винахід стосується таутомерів сполук формули I.

Треба також розуміти, що деякі сполуки заявленого винаходу можуть існувати, у наприклад, гідратованих та також несольватованих формах. Треба розуміти крім того, що заявлений винахід стосується усіх таких сольватованих форм сполук формули I.

У рамках винаходу є також солі сполук формули I. Загалом, фармацевтично прийнятні солі сполук заявленого винаходу можна отримати стандартними способами, добре відомими у рівні техніки, наприклад реакцією достатньо основної сполуки, наприклад алкіламіну, з придатною кислотою, наприклад, HCl або оцтовою кислотою, для отримання фізіологічно прийнятного аніону. Може також бути можливим створення солі відповідного лужного металу (як-то натрію, калію, або літію) або лужноземельного металу (як-то кальцій) обробкою сполуки заявленого винаходу, що має належно кислотний протон, як-то карбонова кислота або фенол одним еквівалентом гідроксиду або алкоксиду (як-то етоксид або метоксид) лужного металу або лужноземельного металу, або належно основний органічний амін (як-то холін або меглумін) у водному середовищі, а потім звичайними способами очистки.

У наступному втіленні сполуку формули I вище можна перетворити у фармацевтично прийнятну сіль або сольват, зокрема, кислотно-адитивну сіль як-то гідрохлорид, гідробромід, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, метансульфонат або п-толуолсульфонат.

Ми виявили, що сполуки винаходу мають активність як фармацевтичні, зокрема як модулятори або ліганди, як-то агоністи, часткові агоністи, зворотні агоністи або антагоністи рецепторів CB₁. Більш конкретно, сполуки винаходу виявляють селективну активність як агоністи рецептору CB₁ та є корисними у терапії, особливо для полегшення різних больових станів як-то хронічний біль, невропатичний біль, гострий біль, біль при раку, біль, викликаний ревматоїдним артритом, мігрень, вісцеральний біль тощо. Цей перелік однак не слід інтерпретувати як вичерпний. Крім того, сполуки заявленого винаходу є корисними в інших хворобливих станах, у котрих дисфункція рецепторів CB₁ наявна чи мається на увазі. Більш 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, особливо для автоімунних хвороб, як-то артрит, для пересадки шкіри, трансплантатів органів та подібних хірургічних потреб, для колагенових хвороби, різних алергій, для застосування як протипухлинних агентів та антивірусних агентів.

Сполуки винаходу є корисними у хворобливих станах, де дегенерація або дисфункція канабіноїдних рецепторів наявна чи мається на увазі. Це може охоплювати застосування мічених ізотопами сполук винаходу у діагностичних способах та для відображення, як-то позитронною емісійною томографією (PET).

Сполуки винаходу є корисними для лікування діареї, депресії, тривоги та пов'язаних зі стресом розладів, як-то пов'язаних з пост-травматичним стресом розладів, розладів панічного типу, генералізованого розладу з компонентом тривоги, соціальної фобії та obsесивно-компульсивного розладу, нетримання сечі, передчасної еякуляції, різних психічних захворювань, кашлю, набряку легень, різних шлунково-кишкових розладів, наприклад, запору, функціональних шлунково-кишкових розладів, як-то синдром подразненого кишечника та функціональна диспепсія, хвороби Паркінсона та інших моторних розладів, травматичних пошкоджень мозку, інсульту, кардіозахисту після інфаркту міокарду, пошкодження спинного мозку та залежності від ліків, охоплюючи лікування зловживання спиртом, ніотином, опіоїдами та іншими ліками та розладів симпатичної нервової системи наприклад гіпертензії.

Сполуки винаходу є корисними як анагетети для застосування при загальній анестезії та контролі анестезії. Комбінації агентів з відмінними властивості часто, застосовують для досягнення балансу дії, необхідної для підтримання анестезованого стану (наприклад, амнезія, анагезія, релаксація та заспокоєння м'язів). Охопленими у цій комбінації є інгаляційні анестезувальні засоби, снодійні, анксиолітики, нейром'язові блокатори та опіоїди.

Також у рамках винаходу є застосування будь-якої вищенаведеної сполуки формули I, для виробництва медикаменту для лікування будь-якого зі станів, обговорених вище.

Наступним аспектом винаходу є спосіб лікування особи, яка потерпає від будь-якого зі станів, обговорених вище, згідно з яким ефективну кількість сполуки формули I вище, застосовують до пацієнта при потребі такого лікування.

Таким чином, винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, що вищенаведено, для застосування у терапії.

Згідно з наступним аспектом, заявлений винахід стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, що вищенаведено, у виробництві медикаменту для застосування у терапії.

У контексті представленого опису, термін «терапія» також стосується «профілактики» якщо не зазначене інше. Термін «терапевтичний» та «терапевтично» слід розуміти відповідно. Термін «терапія» у контексті заявленого винаходу крім того стосується застосування ефективної кількості сполуки заявленого винаходу, для полегшення вже існуючого хворобливого стану, гострого або хронічного чи повторюваного стану. Це визначення також стосується профілактичної терапії для попередження повторюваних станів та постійної терапії для хронічних розладів.

Сполуки заявленого винаходу є корисними у терапії, особливо для терапії різних больових станів, охоплюючи, але без обмеження: гострий біль, хронічний біль, невропатичний біль, біль у спині, біль при раку та вісцеральний біль.

У застосуванні для терапії теплокровної тварин, як-то людини, сполуку винаходу можна застосовувати у формі звичайної фармацевтичної композиції будь-яким шляхом, у т.ч. перорально, внутрішньом'язово, підшкірно, місцево, інтраназально, інтраперитонеально, інтраторакально, внутрішньовенно, епідурально, інтратекально, трансдермально, інтрацеребровентрикулярно та ін'єкцією у суглоби.

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

Дозування залежатиме від шляху застосування, суворості хвороби, віку та масу пацієнта та інших факторів, які звичайно розглядає лікар при визначенні індивідуального режиму та рівня дозування найприйнятнішого для конкретного пацієнта.

Для отримання фармацевтичної композиції зі сполуки цього винаходу, інертні фармацевтично прийнятні носії можуть бути твердими та рідкими. Тверді форми препаратів охоплюють порошки, таблетки, дисперсивні гранули, капсули, облатки, та супозиторії.

Твердий носій може бути одною або більш речовинами, котрі можуть також діяти як розріджувачі, ароматизатори, солюбілізатори, мастила, суспендувальні агенти, зв'язуючі, або засоби руйнування таблеток; ним може також бути інкапсулювальний матеріал.

У порошках носі є мілко подрібненим твердим матеріалом у суміші з мілко подрібненою сполукою винаходу або активним компонентом. У таблетках активний компонент є змішаним з носі, що має потрібні зв'язувальні властивості у придатних пропорціях та компонується до бажаної форми та розміру.

Для отримання композицій супозиторіїв, низько-плавкий віск, як-то суміш гліцеридів жирних кислот та масло какао є спершу плавлять та активний інгредієнт диспергують, наприклад, перемішуванням. Розплавлену гомогенну суміш тоді виливають у форми зручного розміру та дають охолонути та затвердіти.

Придатними носіями є магній карбонат, магній стеарат, тальк, лактоза, цукор, пектин, декстрин, крохмаль, камедь трагаканту, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, низько-плавкий віск, масло какао, тощо.

Термін композиція також означає композицію активного компонента з інкапсулювальним матеріалом як носієм, забезпечуючи капсулу, у котрій активний компонент (з іншими носіями або без них) оточено носієм, котрий таким чином поєднано з ним. Подібним чином охоплені облатки.

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

Рідкі форми композиції охоплюють розчини, суспензії, та емульсії. Наприклад, стерильні водні або водно-пропіленгліколеві розчини активної сполуки можуть бути рідкими препаратами, придатними для парентерального застосування. Рідкі композиції можна також формувати у водно-поліетиленгліколевому розчині.

Водні розчини для перорального застосування можна отримувати розчиненням активного компонента у воді та додаванням придатних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів, та загусників, як бажано. Водні суспензії для перорального застосування можна виробляти диспергуванням мілко подрібненого активного компонента у воді разом з в'язким матеріалом, як-то природні синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза та інші суспендувальні агенти, відомі для фармацевтичних композицій у рівні техніки.

Залежно від режиму застосування, фармацевтична композиція переважно містить від 0,05% до 99мас.% (мас.%), більш переважно від 0,10 до 50мас.% сполуки винаходу.

Терапевтично ефективну кількість для практики заявленого винаходу можна визначати застосуванням відомих критеріїв, охоплюючи вік, масу та реакцію індивідуального пацієнта, та інтерпретувати у контексті хвороби, котру лікують або попереджують, фахівцю.

У рамках винаходу є застосування будь-якої вищезазначеної сполуки формули I для виробництва медикаменту.

Також у рамках винаходу є застосування будь-якої сполуки формули I для виробництва медикаменту для терапії болю.

Крім того запропоноване застосування будь-якої сполуки формули I для виробництва медикаменту для терапії різних больових станів, охоплюючи, але без обмеження: гострий біль, хронічний біль, невротичний біль, біль у спині, біль при раку та вісцеральний біль.

Наступним аспектом винаходу є спосіб терапії особи, яка потерпає від будь-якого зі станів, обговорених вище, згідно з яким ефективну кількість вищезазначеної сполуки формули I застосовують до пацієнта при потребі такого лікування.

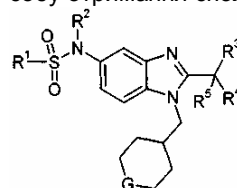
Крім того, запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм.

Зокрема, запропоновано фармацевтичну композицію, як містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм для терапії, більш конкретно для терапії болю.

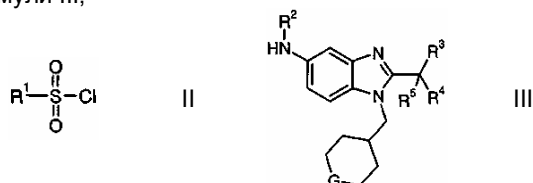
Крім того, запропоновано фармацевтичну композицію, як містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм, для застосування у будь-якому зі станів, обговорених вище.

Згідно з наступним аспектом, заявлений винахід стосується способу отримання сполук заявленого винаходу.

У наступному втіленні винахід стосується способу отримання сполуки формули I, який полягає:



у реакції сполуки формули II зі сполукою формули III,



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та G визначені вище.

Сполуки заявленого винаходу можна також отримувати шляхами синтезу, представленими у схемах 1, 2 та 3.

Схема 1

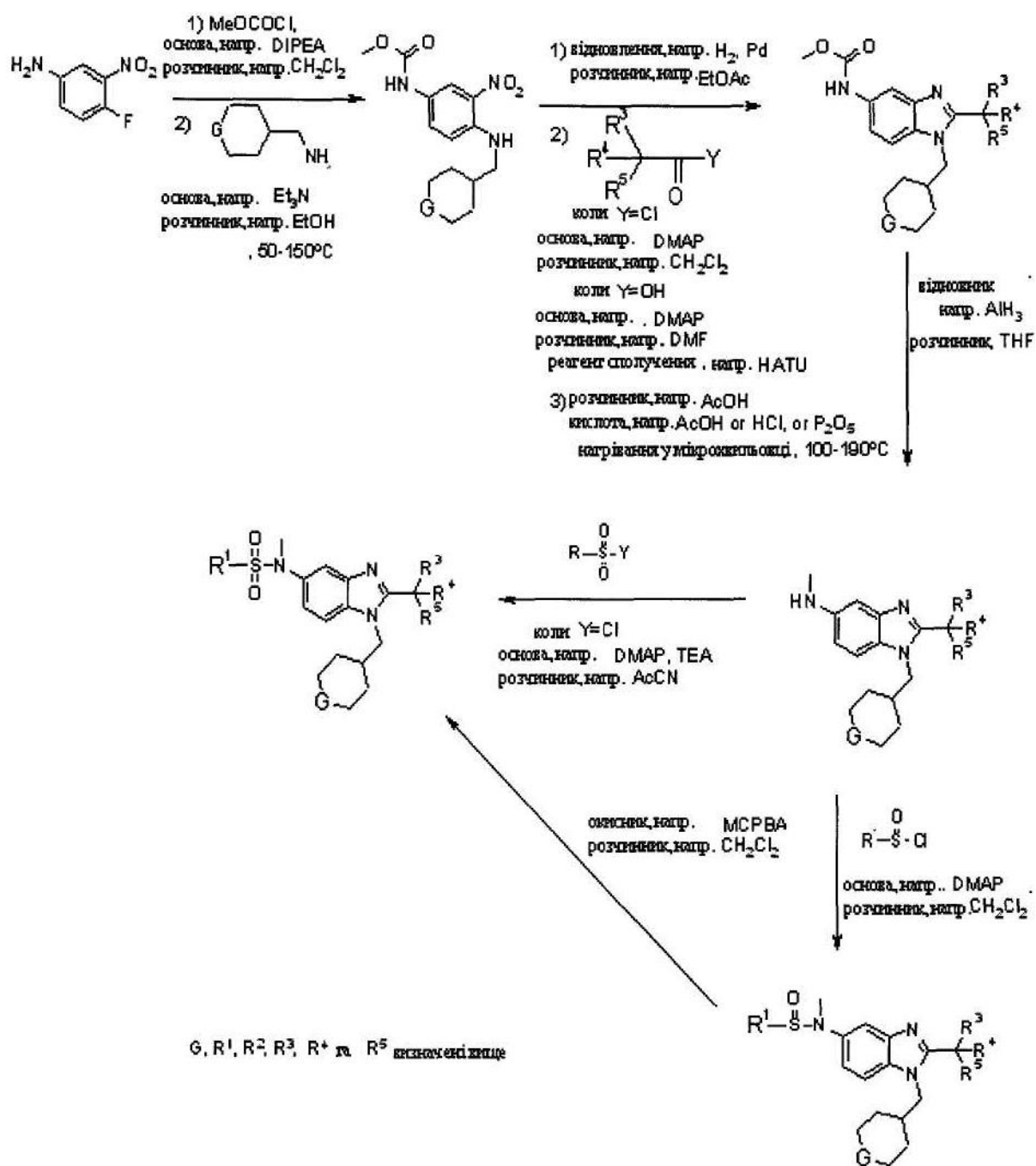


Схема 2

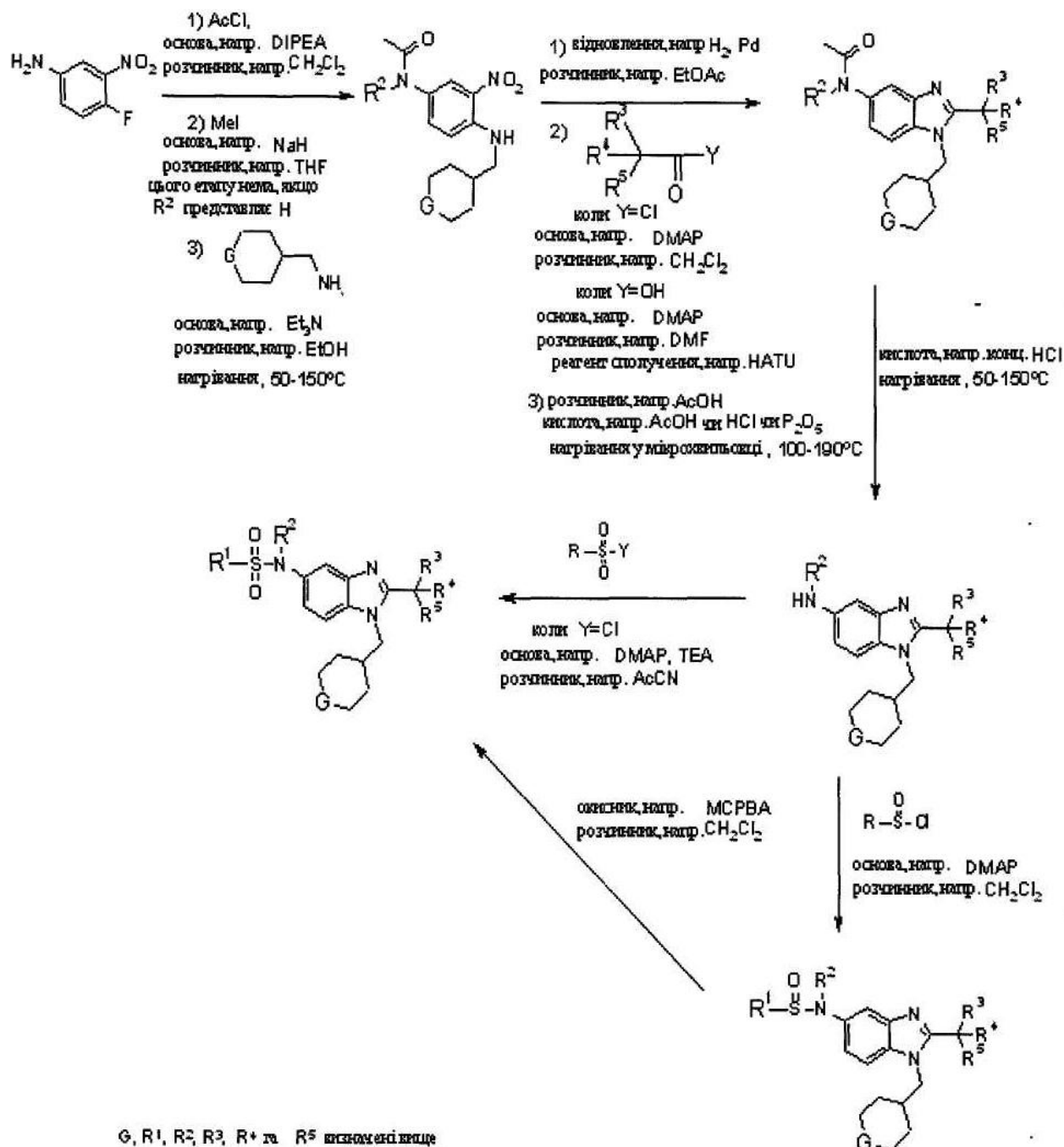
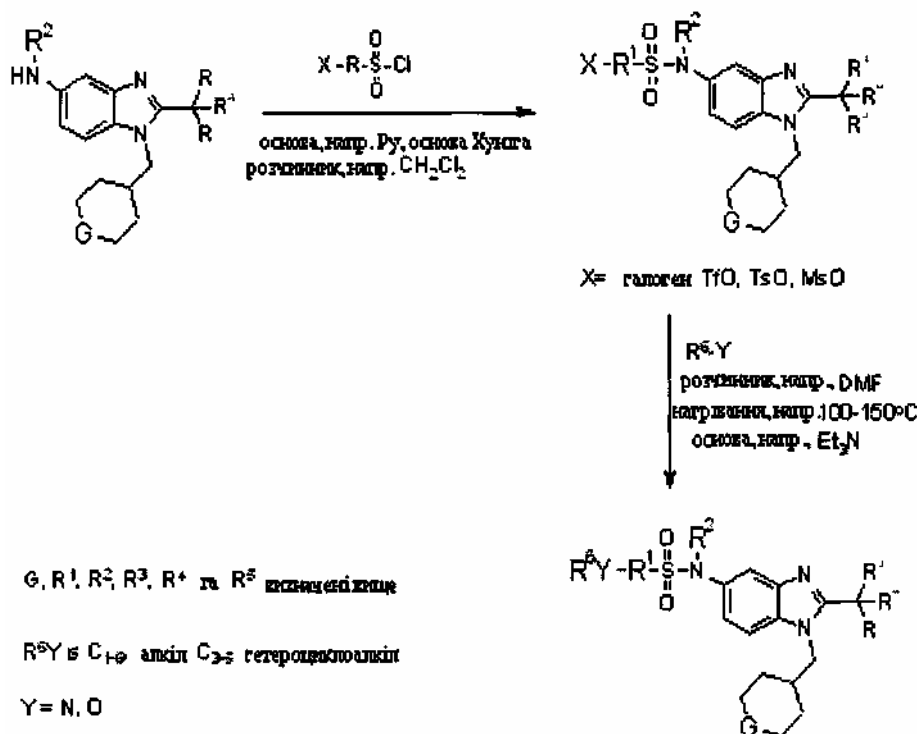


Схема 3



Біологічна Оцінка

Зв'язування рецепторів hCB₁ та hCB₂

Мембрани з рецептором CB₁ людини від Receptor Biology (hCB₁) або рецептором CB₂ людини від BioSignal (hCB₂) розморожують при 37°C, пропускають 3 рази через голку 25 калібру з тупим кінцем, розбавляють у буфері зв'язування канабіноїду (50мМ Трис, 2,5мМ ЕДТА, 5мМ MgCl₂, та 0,5мг/мл бичачого сироваточного альбуміну без жирної кислоти, pH7,4) та аліквоти, що містять прийнятну кількість білку розподіляють у 96-коміркові планшети. ІK₅₀ сполук винаходу для hCB₁ та hCB₂ оцінюють за 10-точковими кривими доза-відгук з ³H-CP55,940 при 20000-25000імп/хв на комірку (0,17-0,21нМ) у кінцевому об'ємі 300мкл. Загальне та неспецифічне зв'язування визначають у відсутності та присутності 0,2мкМ HU210 відповідно. Планшети перемішують та інкубують протягом 60 хвилин при кімнатній температурі, фільтрують через Unifilters GF/B (попередньо просочений 0,1% поліетиленіміном) зі збирачем Tomtec або Packard, застосовуючи 3мл промивального буферу (50мМ Трис, 5мМ MgCl₂, 0,5мг бичачого сироваточного альбуміну pH7,0). Фільтри сушать протягом 1 години при 55°C. Радіоактивність (імп/хв) рахують у TopCount (Packard) після додавання 65мкл/комірку MS-20 сцинтиляційної рідини.

Зв'язування GTPγS hCB₁ та hCB₂

Мембрани з рецептором CE^Δ людини від Receptor Biology (hCB₁) або рецептором CB₂ людини від BioSignal розморожують при 37°C, пропускають 3 рази через голку 25 калібру з тупим кінцем, розбавляють у буфері зв'язування GTPγS (50мМ Гепес, 20мМ NaOH, 100мМ NaCl, 1мМ ЕД-

ТА, 5мМ MgCl₂, pH7,4, 0,1% бичачого сироваточного альбуміну). ЕK₅₀ та E_{max} сполук винаходу оцінюють за 10-точковими кривими доза-відгук у 300мкл з прийнятною кількістю білку мембран та 100000-130000імп/хв GTPγ³⁵S на комірку (0,11-0,14нМ). Базове та максимальне стимульоване зв'язування визначають у відсутності та присутності 1мкМ(hCB₂) або 10мкМ(hCB₁) Win 55,212-2 відповідно. Мембрани попередньо інкубують протягом 5 хвилин з 56,25мкМ(hCB₂) або 112,5мкМ(hCB₁) GDP перед розподілом у планшетах (15мкМ(hCB₂) або 30мкМ(hCB₁) GDP кінцево). Планшети перемішують та інкубують протягом 60 хвилин при кімнатній температурі, фільтрують на Unifilters GF/B (попередньо просочений у воді) зі збирачем Tomtec або Packard з 3мл промивального буферу (50мМ Трис, 5мМ MgCl₂, 50мМ NaCl, pH7,0). Фільтри сушать протягом 1 години при 55°C. Радіоактивність (імп/хв) рахують у TopCount (Packard) після додавання 65мкл/комірку сцинтиляційної рідини MS-20. Зворотні дослідження антагоністу роблять таким же чином за винятком того, що (а) криві доза-агоністу-реакція роблять у присутності постійної концентрації антагоністу, або (б) криву доза-антагоністу-реакція роблять у присутності постійної концентрації агоністу.

На основі вищенаведених досліджень, константу дисоціації (K_i) для конкретно сполук винаходу стосовно конкретного рецептору визначають за рівнянням:

$$K_i = IK_{50} / (1 + [rad] / K_d)$$

Де ІK₅₀ - концентрація сполуки винаходу, при котрій спостерігають 50% заміщення;

[rad] - стандартна концентрація радіоактивного ліганду у цей момент; а

Kd - константа дисоціації радіоактивного ліганду стосовно конкретного рецептору.

Застосовуючи вищезгадане дослідження, Кі стосовно рецепторів СВ₁ людини для деяких сполук винаходу є у межах 3нМ-195нМ. ЕК₅₀ для цих сполук є у межах 2,3нМ-300нМ. Етах для цих сполук є у межах 109%-144%.

Умови дослідження для виміру розчинності

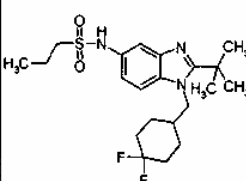
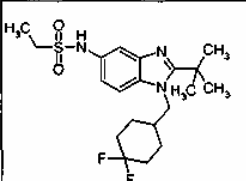

Вихідний розчин 30мМ ДМСО отримують зі зразку, а тоді додають аліквоту 25мкл у 96-комірковий планшет та обробляють при 40°C протягом 4 годин. До обробленої сполук и додають 250мкл натрій фосфатного буферу (рН7,4) та тоді перемішують при 1200об/хв протягом 24 годин у Eppendorf Thermomixer при 25°C. Після змішування розчин переносять у 96-комірковий фільтр-планшет Whatman GF/B та тоді фільтрують під вакуумом. Надосадковий шар тоді уводять у РХ/МС для аналізу та кількісне визначення проводять за 1-точковою каліб-ровкою для потрібної сполуки.

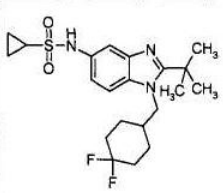
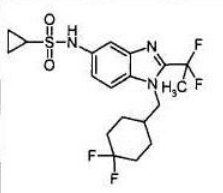
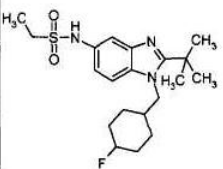
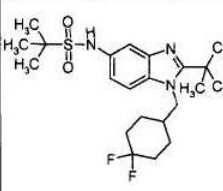
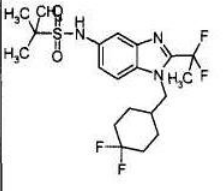
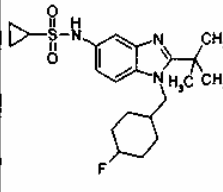
Дослідження метаболічної стабільності у мікросомах печінки щурів та людини

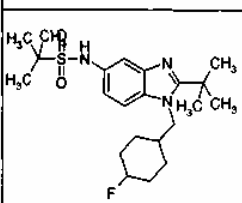
Розчин 500мкл 100мкМ сполук у ДМСО інкубують з мікросомами печінки людини або щурів (843мкл мікросом 0,5618мг/мл у 30мл 0,1М КН₂РО₄ буферу з рН7,4) при 37°C протягом 10 хвилин у 96-комірковому планшеті з глибокими комітками. NADPH (46мкл) при концентрації 8,33мг/мл у 100мМ КН₂РО₄ буфер рН7,4 додають для початку реакції. Реакційну суміші переносять у 384-комірковий планшет, що містить ацетонітрил для гасіння реакції у час 0,10, 20, 30 хвилин. 384-комірковий планшет центрифугують протягом 30 хвилин при 9000 д, при 4°C, потім зразки аналізують РХ/МС (модель: XDB Eclipse C18). Три зразки аналізують РХ/МС як позитивний контроль. Дані обробляють стандартним способом. Метаболічну стабільність досліджених сполук виражають як мкл/хвилин/мг

Крім того, метаболічну стабільність (hClint та rClint) та здатність до розчинення (водного) вибраних сполук винаходу визначають в одному або більше дослідженнях, описаних вище. Виявлено, що вибрані сполуки мають посилену метаболічну стабільність та/або здатність до розчинення у воді. Метаболічна стабільність та здатність до розчинення для цих вибраних сполук ілюстровані у таблиці 1 нижче.

Таблиця 1 Метаболічна стабільність (hClint та rClint) та здатність до розчинення:

	Розчинність (М)	hClint (мкл/хвилин/мг)	rClint (мкл/хвилин/мг)
	3,78945E-06	10,69	8,04
	7,35806E-06	5,76	11,74
	4,3035E-06	7,41	23,38

	0,00000593	7,77	10,24
	0,000051855	5,27	< 4,0
	0,000353337	5,72	62,60
	0,00000061	8,03	15,36
	0,00000051	< 4,000	6,87
	0,00023307	< 4,00	N/A

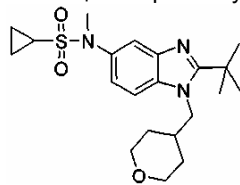
	0,00015418	11,51	N/A
-----------------------------------------------------------------------------------	------------	-------	-----

Приклади

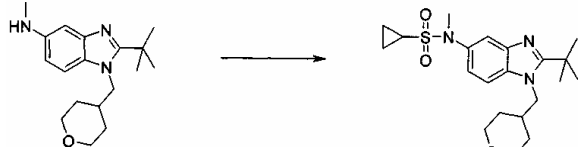
Винахід далі описано детальніше наступними прикладами, котрі описують способи, згідно з якими сполуки заявленого винаходу можна отримувати, очищати, аналізувати та біологічно тестувати, і котрі не обмежують винахід.

Приклад 1

N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензимидазол-5-іл]-N-метилциклопропансульфонамід



Етап А: N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензимидазол-5-іл]-N-метилциклопропансульфонамід



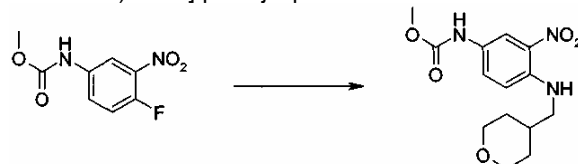
2-трет-Бутил-N-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензимидазол-5-амін (для препарат, дивись наступні етапи B-F) (50мг, 0,166ммоль) та каталітичну кількість DMAP розчиняли у 5мл ДХМ. Циклопропансульфонілхлорид (30мг, 0,216ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсоллом та сушили безводним MgSO_4 . Продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 56мг (65%). ^1H ЯМР (400МГц, МЕТАНОЛ- D_4) δ 0,90-0,94 (m, 2H), 0,97-1,02 (m, 2H), 1,53-1,59 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 2,36-2,42 (m, 1H), 2,60-2,65 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,94 (d, $J=3,58\text{Гц}$, 1H), 3,96 (d, $J=3,07\text{Гц}$, 1H), 4,55 (d, $J=7,68\text{Гц}$, 2H), 7,74 (dd, $J=8,96$, 2,05Гц, 1H), 7,81 (d, $J=1,54\text{Гц}$, 1H), 7,98 (d, $J=8,96\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 406,0.

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



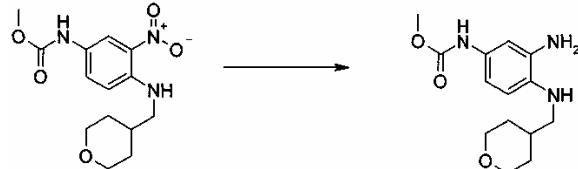
Метилхлорформіат (13,2мл, 170,2ммоль) додавали краплями до холодного (0°C) дихлорметанового (200мл) розчину 4-флуор-3-нітроаніліну (24,15г, 154,7ммоль) та DIPEA (35мл, 201ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин тоді розбавляли 200мл дихлорметану та промивали 2М HCl , розсоллом та сушили безводним MgSO_4 . Розчинник концентрували та продукт безпосередньо застосовували на наступному етапі без подальшої очистки. Вихід: 35,5г (99%). ^1H ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ- D) δ 3,81 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,72 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 8,17 (dd, $J=6,35$, 2,64Гц, 1H).

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



Метил (4-флуор-3-нітрофеніл)карбамат (2,0г, 9,32ммоль) та 4-амінометилтетрагідропіран (1,28г, 11,2ммоль) перемішували у 50мл EtOH, що містить TEA (2,0мл, 14,0ммоль) при 75°C протягом 48 годин. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у EtOAc та промивали водним 5% KHSO_4 , насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсоллом та сушили безводним MgSO_4 . Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 1:1/гексани: EtOAc як елюент. Вихід: 2,53г (88%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ- D) δ 1,42 (гл, 2H), 1,73 (d, $J=1,76\text{Гц}$, 1H), 1,76 (d, $J=1,95\text{Гц}$, 1H), 1,88-2,01 (m, 1H), 3,22 (dd, $J=6,74$, 5,57Гц, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,01 (d, $J=4,30\text{Гц}$, 1H), 4,04 (d, $J=3,51\text{Гц}$, 1H), 6,48 (br.s, 1H), 6,85 (d, $J=9,37\text{Гц}$, 1H), 7,65 (br.s, 1H), 8,03-8,09 (m, 2H).

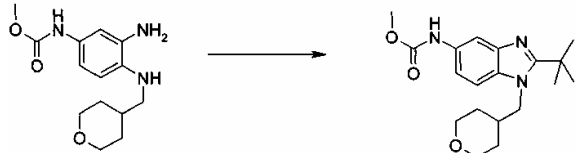
Етап D: Метил {3-аміно-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}карбамат



Метил {3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}карбамат (2,53г, 8,18ммоль) розчиняли у 50мл EtOAc, що містить каталітичну кількість 10% Pd/C. Розчин струшували в атмосфері водню (40фунт/кв.дюйм), застосовуючи апарат Парра протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин фільтрували через бромнілмерит та

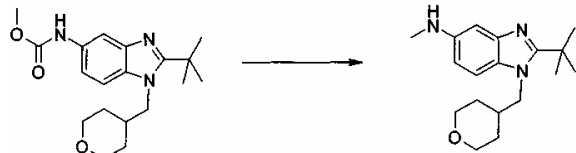
розчинник випарювали. Вихід: 2,29г(99%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ 1,40 (m, 2H), 1,70-1,74 (m, 1H), 1,74-1,77 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 1H), 2,99 (d, $J=6,64\text{Гц}$, 2H), 3,34 (br.s, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,99 (d, $J=3,51\text{Гц}$, 1H), 4,02 (d, $J=3,51\text{Гц}$, 1H), 6,38 (br.s, 1H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,62-6,68 (m, 1H), 6,95 (br.s, 1H).

Етап Е: Метил [2-трет-бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензимидазол-5-іл]карбамат



Метил {3-аміно-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}карбамат (2,29г, 8,20ммоль) та DMAP (0,20г, 1,64ммоль) розчиняли у 75мл ДХМ. Триметилацетилхлорид (1,10мл, 9,02ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин промивали водним розчином NaHCO_3 , розсолем та сушили безводним MgSO_4 . Залишок розчиняли у 25мл AcOH та гріли при 125°C протягом 1 години, застосовуючи мікрохвильову апаратуру Personal Chemistry. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у EtOAc та промивали водним розчином NaHCO_3 , розсолем та сушили безводним MgSO_4 . Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 4:3 гексани: ацетон як елюент. Вихід: 1,81г (64%). ^1H 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, $J=2,93\text{Гц}$, 1H), 3,99 (t, $J=3,03\text{Гц}$, 1H), 4,18 (d, $J=7,42\text{Гц}$, 2H), 6,63 (br.s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,41 (br.s, 1H), 7,61 (d, $J=1,95\text{Гц}$, 1H).

Етап F: 2-трет-Бутил-N-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензимидазол-5-амін



Метил [2-трет-бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензимидазол-5-іл]карбамат (1,80г, 5,21ммоль) розчиняли у 75мл ТГФ при 0°C . 1M HCl /етер (7,3мл, 7,29ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. LiAlH_4 (988мг, 26,1ммоль) додавали повільно та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили при 0°C додаванням MeOH (5мл) а потім водою (10мл) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Безводний Na_2SO_4 (10г) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі для ще 30 хвилин. Розчин фільтрували та розчинник випарювали. Залишок розчиняли у EtOAc та промивали водним розчином NaHCO_3 , розсолем та сушили безводним MgSO_4 . Розчинник випарювали. Вихід: 1,54г (98%). ^1H 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, $J=3,03\text{Гц}$, 1H), 3,97-4,00 (m, 1H), 4,13 (d,

$J=7,42\text{Гц}$, 2H), 6,61 (dd, $J=8,59$, 2,15Гц, 1H), 6,99 (d, $J=1,95\text{Гц}$, 1H), 7,11 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H).

Приклад 2

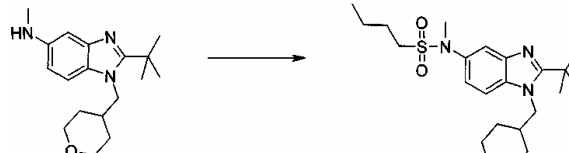
N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензимидазол-5-іл]-N-метилпропан-1-сульфонамід



2-трет-Бутил-N-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензимидазол-5-амін (для препарат, дивись Етапи В-F прикладу 1) (50мг, 0,166ммоль) та каталітичну кількість DMAP розчиняли у 5мл ДХМ. 1-Пропансульфонілхлорид (0,024мл, 0,216ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсолем та сушили безводним MgSO_4 . Продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та люфілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 60мг (69%); ^1H ЯМР (400МГц, метанол- D_4) δ 1,02 (t, $J=7,42\text{Гц}$, 3H), 1,54-1,59 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,76-1,83 (m, 2H), 2,36-2,42 (m, 1H), 3,09-3,13 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,94 (d, $J=3,58\text{Гц}$, 1H), 3,95 (d, $J=3,58\text{Гц}$, 1H), 4,55 (d, $J=7,68\text{Гц}$, 2H), 7,70 (dd, $J=8,96$, 2,05Гц, 1H), 7,81 (d, $J=1,79\text{Гц}$, 1H), 7,98 (d, $J=8,96\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+ 408,0$.

Приклад 3

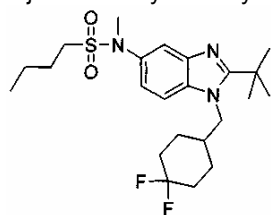
N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензимидазол-5-іл]-N-метилбутан-1-сульфонамід



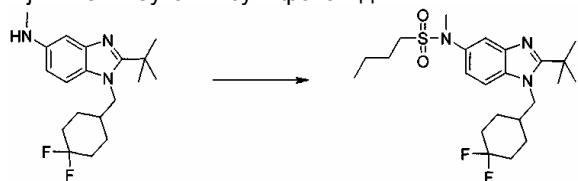
2-трет-Бутил-N-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензимидазол-5-амін (для отримання дивись Етапи В, С, D, Е та F прикладу 1) (38мг, 0,126ммоль) та 1-бутансульфонілхлорид (0,025мл, 0,189ммоль) перемішували у 3мл ДХМ, що містить каталітичну кількість DMAP при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали та продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та люфілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 39мг (58%). ^1H ЯМР (400МГц, метанолі): δ 0,88-0,94 (m, 3H), 1,43 (m, 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, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,93 (d, $J=3,12\text{Гц}$, 1H), 3,96 (d, $J=3,71\text{Гц}$, 1H), 4,54 (d, $J=7,42\text{Гц}$, 2H), 7,69 (dd, $J=8,98$, 2,15Гц, 1H), 7,81 (d, $J=1,56\text{Гц}$, 1H), 7,97 (d, $J=8,98\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+ 422,2$; Аналіз: розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+1,3 \text{ ТФК}+1,2 \text{ H}_2\text{O}$: С, 49,96; Н, 6,60; N, 7,10. Виявлено: С, 49,98; Н, 6,67; N, 6,83.

Приклад 4

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

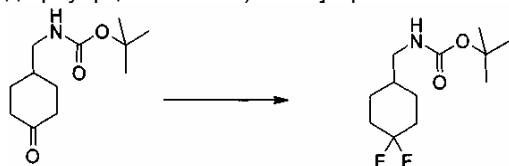


Етап А: N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}-N-метилбутан-1-сульфонамід



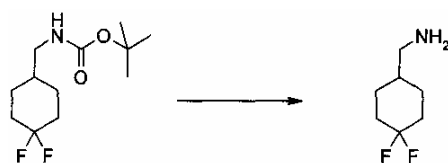
2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-N-метил-1H-бензимидазол-5-амін (для отримання дивись наступні етапи В, С, D, E, F та G) (46мг, 0,137ммоль) та 1-бутансульфонілхлорид (0,063мл, 0,411ммоль) перемішували у 3мл ДХМ, що містить каталітичну кількість DMAP при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчинник випарювали та продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-75% CH₃CN/H₂O та ліофілізували, отримуючи титуюну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 48мг (62%). ¹H ЯМР (400МГц, метанолі): δ 0,92 (t, J=7,32Гц, 3H), 1,43 (m, 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=7,62Гц, 2H), 7,69 (dd, J=8,98, 2,15Гц, 1H), 7,82 (d, J=1,76Гц, 1H), 7,96 (d, J=9,18Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H)⁺ 456.

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



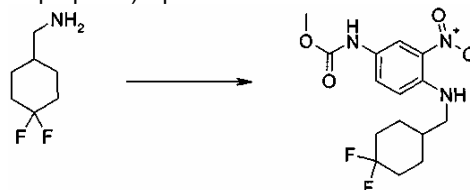
4-N-Вос-амінометилциклогексанон (1,00г, 4,4ммоль) розчиняли у 30мл ДХМ при 0°C. DAST (1,45мл, 11,0ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин промивали водним 5% розчином KHSO₄, насиченим водним розчином NaHCO₃, розсоллом та сушили безводним MgSO₄. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 3:1 гексани: EtOAc як елюент. Вихід: 508мг (46%). ¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-D): δ 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=6,54Гц, 2H), 4,62 (br.s, 1H).

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



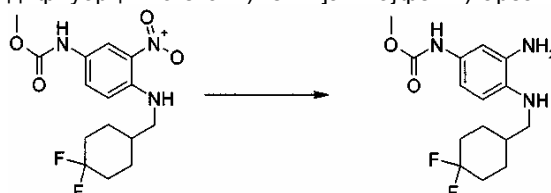
трет-Бутил [(4,4-дифлуорциклогексил)метил]карбамат (505мг, 2,03ммоль) перемішували у 5мл 1М HCl/AcOH при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали. Залишок промивали етером, фільтрували та сушили. Вихід: 330мг (88%). ¹H ЯМР (400МГц, метанол-D₄): δ 1,28-1,40 (m, 2H), 1,71-1,82 (m, 2H), 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



Таким же способом як на етапі С прикладу 1, застосовуючи [(4,4-дифлуорциклогексил)метил]амін 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 на силікагелі, застосовуючи 5% етер/ДХМ як елюент. Вихід: 200мг (62%). ¹H 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).

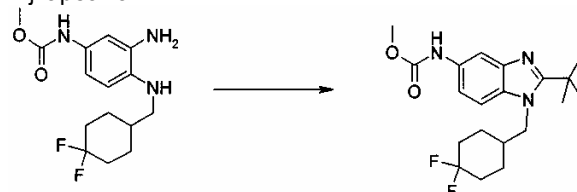
Етап E: Метил (3-аміно-4-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)феніл)карбамат



Таким же способом як на етапі D прикладу 1, 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%).

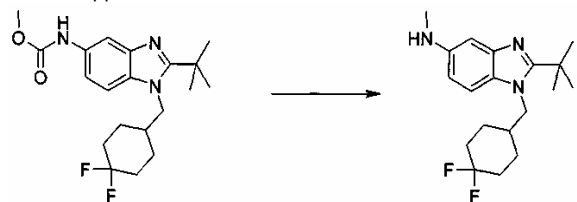
МС(ІЕР)(M+H)⁺ 314,29.

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



Метил (3-аміно-4-[[4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)феніл)карбамат (185мг, 0,590ммоль) та DMAP (15мг, 0,118ммоль) розчиняли у 10мл ДХМ. Триметилацетилхлорид (0,080мл, 0,649ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин промивали водним розчином NaHCO_3 , розсолем та сушили безводним MgSO_4 . Розчинник концентрували. Залишок розчиняли у 4мл DCE та додавали P_2O_5 (каталітичний) та розчин гріли при 125°C протягом 1 години, застосовуючи мікрохвильову апаратуру Personal Chemistry. Розчин промивали водним розчином NaHCO_3 , розсолем та сушили безводним MgSO_4 . Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 50-75% EtOAc /гексани. Вихід: 122мг (54%); ^1H 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, $J=7,42\text{Гц}$, 2H), 6,63 (br.s, 1H), 7,23 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 1H), 7,37-7,46 (m, 1H), 7,62 (d, $J=1,76\text{Гц}$, 1H).

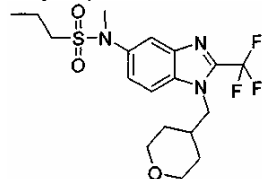
Етап G: 2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-N-метил-1H-бензимидазол-5-амін



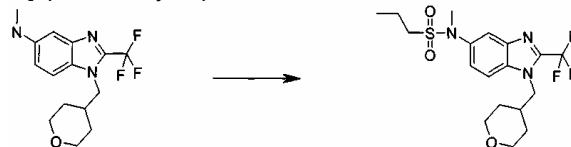
Метил {2-трет-бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}карбамат (115мг, 0,303ммоль) розчиняли у 10мл ТГФ при 0°C . 1М HCl /етер (0,425мл, 0,424ммоль) додавали та розчин перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. LiAlH_4 (57мг, 1,52ммоль) додавали повільно та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили при 0°C додаванням MeOH (1мл) та вод (2мл). Безводний Na_2SO_4 (5,0г) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчин фільтрували та розчинник випарювали. Залишок розчиняли у EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсолем та сушили безводним MgSO_4 . Вихід: 95мг (93%). ^1H 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, $J=7,42\text{Гц}$, 2H), 6,61 (dd, $J=8,59, 2,34\text{Гц}$, 1H), 7,01 (d, $J=1,95\text{Гц}$, 1H), 7,09 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H).

Приклад 5

N-Метил-N-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-2-(трифлуорметил)-1H-бензимидазол-5-іл]пропан-1-сульфонамід

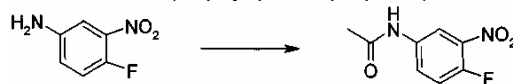


Етап A: N-Метил-N-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-2-(трифлуорметил)-1H-бензимидазол-5-іл]пропан-1-сульфонамід



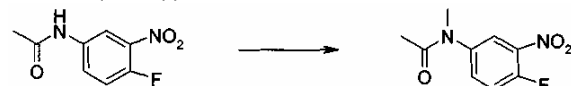
Пропан-1-сульфонілхлорид (27мкл, 34мг, 0,24ммоль) додавали до розчину N-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-2-(трифлуорметил)-1H-бензимидазол-5-аміну (63мг, 0,20ммоль) (дивись наступні етапи B, C, D, E, F та G стосовно отримання), DIPEA (49мкл, 36мг, 0,28ммоль) та DMAP (5мг, 0,04ммоль) у ДХМ (6мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, розбавляли ДХМ (50мл), промивали насиченим NaHCO_3 ($2 \times 10\text{мл}$) та сушили Na_2SO_4 . Сирий продукт очищали хроматографією, застосовуючи гексан/ EtOAc (1:1) на силікагелі для отримання 40мг (47%) білого твердого матеріалу як титульну сполуку. ^1H ЯМР (400МГц, метанол- D_4): δ 1,00 (t, $J=7,42\text{Гц}$, 3H), 1,38-1,53 (m, 4H), 1,70-1,88 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 1H), 3,01-3,11 (m, 2H), 3,28-3,33 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,88-3,91 (m, 2H), 4,30 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 2H), 7,55 (dd, $J=8,79, 1,76\text{Гц}$, 1H), 7,75 (d, $J=8,98\text{Гц}$, 1H), 7,82 (d, $J=1,56\text{Гц}$, 1H). МС (IEP) $(\text{M}+\text{H})^+ = 420,0$. Аналіз: розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + 0,20 \text{ H}_2\text{O} + 0,30 \text{ CH}_3\text{OH}$ (432,68): C, 50,80; H, 5,96; N, 9,71; Виявлено: C, 50,79; H, 5,91; N, 9,69.

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



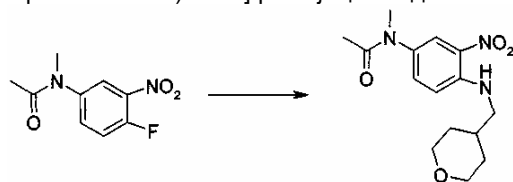
4-Флуор-3-нітро-анілін (45,0г, 0,288ммоль) додавали порціями до оцтового ангідриду (150мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Білий твердий матеріал збирали та сушили у вакуумі для отримання титульної сполуки (42,0г, 70%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D): δ 2,23 (s, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,50 (s широкий, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,23 (dd, $J=6,44, 2,73\text{Гц}$, 1H).

Етап C: N-(4-флуор-3-нітрофеніл)-N-метилацетамід



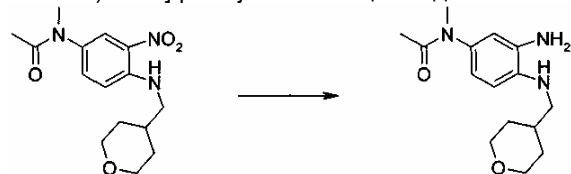
Натрій гідрид (4,22г, 60%, 106ммоль) додавали порціями до розчину N-(4-флуор-3-нітрофеніл)ацетаміду (13,9г, 70ммоль) у ТГФ (200мл) при 0°C . Перемішування протягом 20 хвилин, додавали йодметан (18,5г, 130ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, гасили насиченим NaHCO_3 (30мл) та екстрагували EtOAc ($3 \times 100\text{мл}$). Комбіновані органічні фази промивали насиченим NaCl ($2 \times 50\text{мл}$). Після фільтрування та концентрації 13,1г (88%) титульної сполуки отримували як жовтий твердий матеріал. ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D): δ 1,92 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,95 (s, 1H).

Етап D. N-метил-N-{3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}ацетамід



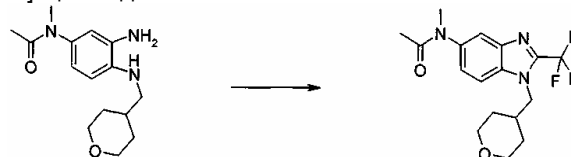
4-Амінометилтетрагідропіран (10,0г, 86,5ммоль) додавали до суміші N-(4-флуор-3-нітрофеніл)-N-метилацетаміду (15,6г, 73,3ммоль) та TEA (15,3мл, 11,1г, 110ммоль) у EtOH (300мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш гріли протягом 6 годин при кипінні під зворотним холодильником. Після випарювання етанолу залишок розчиняли у EtOAc (400мл), промивали H₂O (3×50мл), насиченим NaCl (3×50мл), та сушили Na₂SO₄. Після фільтрування та концентрації, 21,7г (96%) титульної сполуки отримували як оранжево-червоний твердий матеріал. ¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-D): δ 1,38-1,52 (m, 2H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,93-2,02 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,23-3,27 (m, 2H), 3,36-3,49 (m, 2H), 4,01-4,07 (m, 2H), 6,91 (d, J=9,18Гц, 1H), 7,29 (dd, J=9,08, 2,64Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,34Гц, 1H), 8,22 (t, J=5,37Гц, 1H). MS (IEP) (M+H)⁺ = 309,12.

Етап E. N-{3-Аміно-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}-N-метилацетамід



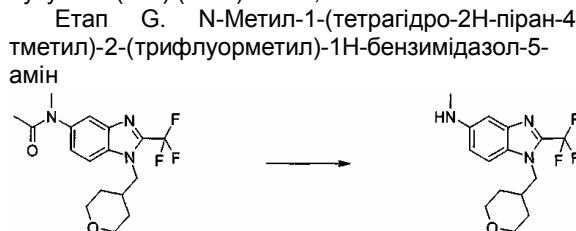
N-Метил-N-{3-нітро-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}ацетамід (21,7г, 70,5ммоль) гідрували в етилацетаті (500мл) з 10% Pd/C (1,0г) при тиску водню 30-40фунт/кв.дюйм у струшувачі Парра протягом 18 годин при кімнатній температурі. Після фільтрування через броунмілерит та концентрації, отримували 19,6г (100%) пурпурового твердого матеріалу. ¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-D): δ 1,35-1,50 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,88-1,99 (m, 1H), 3,04 (d, J=6,64Гц, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,33-3,48 (m, 4H), 3,97-4,08 (m, 2H), 6,54 (d, J=1,76Гц, 1H), 6,60-6,63 (m, 2H); MS (IEP) (M+H)⁺: 278,7

Етап F. N-Метил-N-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-2-(трифлуорметил)-1H-бензimidазол-5-іл]ацетамід



Розчин N-{3-аміно-4-[(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно]феніл}-N-метилацетаміду гідрохлориду (2,77г, 10ммоль) у трифлуороцтовій кислоті (60мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 18 годин. Після випарювання розчинника, залишок розчиняли у EtOAc (200мл), промивали 2N NaOH (2×10мл) та сушили Na₂SO₄. Сирий продукт очищали хроматографією, застосовуючи EtOAc на силікагелі для отримання 3,18г (90%) білого твердого матеріалу як титульну сполуку. MS (IEP) (M+H)⁺ = 356,02.

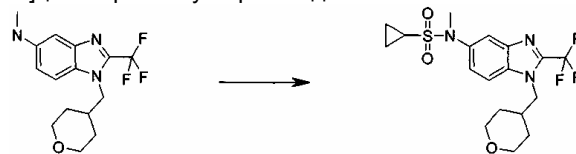
Етап G. N-Метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-2-(трифлуорметил)-1H-бензimidазол-5-амін



N-Метил-N-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-2-(трифлуорметил)-1H-бензimidазол-5-іл]ацетамід (3,18г, 8,95ммоль) розчиняли у хлоридній кислоті (37%, 60мл) та тоді гріли протягом ночі при 95°C. Після концентрації залишок обробляли 20мл 2N NaOH, екстрагували EtOAc (4×50мл). Комбіновані органічні фази промивали розсолем (20мл) та сушили Na₂SO₄. Після випарювання, 2,80г (100%) пурпурно-білого твердого матеріалу отримували як титульний продукт, котрий застосовували безпосередньо на етапі H. MS (IEP) (M+H)⁺ = 314,20.

Приклад 6

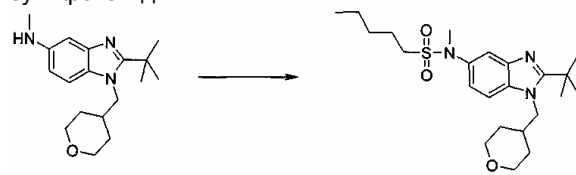
N-Метил-N-[1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-2-(трифлуорметил)-1H-бензimidазол-5-іл]циклопропансульфонамід



Способом у прикладі 5, застосовуючи циклопропансульфонілхлорид (34мг, 0,24ммоль), N-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-2-(трифлуорметил)-1H-бензimidазол-5-амін (63мг, 0,20ммоль) (стосовно отримання, дивись етап G у прикладі 1), DIPEA (49мкл, 36мг, 0,28ммоль) та DMAP (5мг, 0,04ммоль) у ДХМ (6мл) при 0°C. Сирий продукт очищали хроматографією, застосовуючи гексан/EtOAc (1.1) на силікагелі для отримання 81мг (97%) білого твердого матеріалу як титульну сполуку. ¹H ЯМР (400МГц, метанол-D₄): δ 0,85-0,92 (m, 2H), 0,93-1,01 (m, 2H), 1,37-1,52 (m, 4H), 2,18-2,31 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,30-3,36 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,86-3,95 (m, 2H), 4,32 (d, J=7,62Гц, 2H), 7,58 (dd, J=8,89, 2,05Гц, 1H), 7,76 (d, J=8,79Гц, 1H) 7,86 (d, J=1,95Гц, 1H). MS (IEP) (M+H)⁺ = 418,0. Аналіз: розраховано для C₁₈H₂₂F₃N₃O₃S+0,10 H₂O+0,20 CH₃OH (425,66): C, 51,36; H, 5,45; N, 9,87; Виявлено: C, 51,39; H, 5,49; N, 9,92

Приклад 7

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



2-трет-Бутил-N-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)-1H-бензimidазол-5-амін (65мг, 0,216ммоль) та каталітичну кількість DMAP розчи-

няли у 3мл DCE. н-Пентилсульфонілхлорид (44мг, 0,259ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсоллом та сушили безводним MgSO_4 . Розчинник випарювали та продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 89мг (75%). ^1H ЯМР (400МГц, метанол- D_4) δ 0,89 (t, $J=7,13\text{Гц}$, 3H), 1,26-1,34 (m, 2H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,71-1,80 (m, 2H), 2,34-2,43 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 2H), 3,36 (td, $J=11,47, 2,64\text{Гц}$, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,93 (d, $J=3,12\text{Гц}$, 1H), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,55 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 2H), 7,69 (dd, $J=9,08, 2,05\text{Гц}$, 1H), 7,81 (d, $J=1,56\text{Гц}$, 1H), 7,97 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 436,0; Аналіз: розрахованого) Для $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+1,1 \text{ ТФК}+0,9 \text{ H}_2\text{O}$; С, 52,43; Н, 6,97; N, 7,28. Виявлено: С, 52,39; Н, 6,96; N, 7,43.

Приклад 8

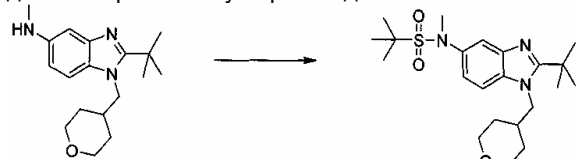
N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-N-метилетансульфонамід



2-трет-Бутил-N-метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-амін (50мг, 0,166ммоль) та каталітичну кількість DMAP розчиняли у 3мл DCE. Етансульфонілхлорид (0,020мл, 0,215ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсоллом та сушили безводним MgSO_4 . Розчинник випарювали та продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 70мг (83%). ^1H ЯМР (600МГц, CD_3OD) δ 1,31 (t, $J=7,30\text{Гц}$, 3H), 1,53-1,58 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 2,35-2,42 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,94 (d, $J=3,84\text{Гц}$, 1H), 3,95 (d, $J=3,84\text{Гц}$, 1H), 4,54 (d, $J=7,68\text{Гц}$, 2H), 7,69 (dd, $J=9,09, 1,92\text{Гц}$, 1H), 7,81 (d, $J=1,79\text{Гц}$, 1H), 7,97 (d, $J=8,96\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 394,0; Аналіз: розраховано (%) для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+1,4 \text{ ТФК}$; С, 49,50; Н, 5,90; N, 7,60. Виявлено: С, 49,51; Н, 6,00; N, 7,24.

Приклад 9

N-[2-трет-Бутил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-N,2-диметилпропан-2-сульфонамід

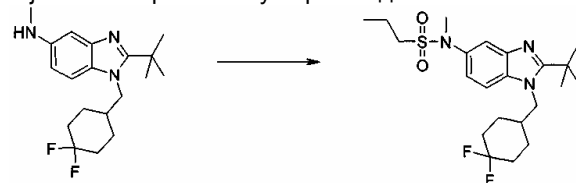


2-трет-Бутил-N-метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-амін (50мг, 0,166ммоль) та DMAP (20мг, 0,166ммоль) розчи-

няли у 3мл ДХМ. т-бутилсульфінілхлорид (0,027мл, 0,215ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсоллом та сушили безводним MgSO_4 . 3-Хлорпероксибензойну кислоту (37мг, 0,166ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсоллом та сушили безводним MgSO_4 . Продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 34мг (38%). ^1H ЯМР (400МГц, метанол- D_4) δ 1,37 (s, 9H), 1,52-1,58 (m, 2H), 1,59-1,66 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 2,34-2,44 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,93 (d, $J=3,32\text{Гц}$, 1H), 3,95-3,97 (m, 1H), 4,54 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 2H), 7,78 (dd, $J=9,08, 2,05\text{Гц}$, 1H), 7,92 (d, $J=2,15\text{Гц}$, 1H), 7,96 (d, $J=9,18\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 422,0.

Приклад 10

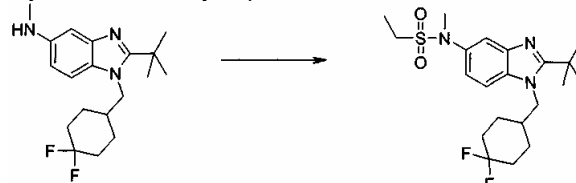
N-[2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1Н-бензимидазол-5-іл]-N-метилпропан-1-сульфонамід



2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-N-метил-1Н-бензимидазол-5-амін (45мг, 0,134ммоль) та каталітичну кількість DMAP розчиняли у 3мл DCE. Пропансульфонілхлорид (0,020мл, 0,174ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсоллом та сушили безводним MgSO_4 . Розчинник випарювали та продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 55мг (74%). ^1H ЯМР (400МГц, метанол- D_4) δ 1,00 (t, $J=7,42\text{Гц}$, 3H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,66 (s, 9H), 1,68-1,73 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 4H), 2,00-2,11 (m, 2H), 2,18-2,29 (m, 1H), 3,06-3,12 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 4,54 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 2H), 7,67 (dd, $J=9,08, 2,05\text{Гц}$, 1H), 7,79 (d, $J=1,56\text{Гц}$, 1H), 7,94 (d, $J=8,98\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 442,0; Аналіз: розрахованого) для $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_2+1,0 \text{ ТФК}+1,6 \text{ H}_2\text{O}$; С, 49,32; Н, 6,42; N, 7,10. Виявлено: С, 49,39; Н, 6,66; N, 6,71.

Приклад 11

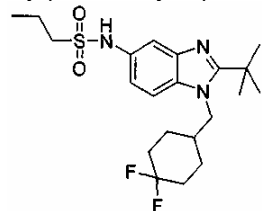
N-[2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1Н-бензимидазол-5-іл]-N-метилетансульфонамід



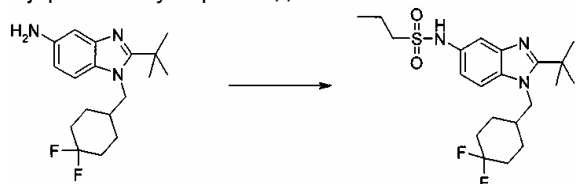
2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-N-метил-1H-бензимидазол-5-амін (49мг, 0,146ммоль) та каталітичну кількість DMAP розчиняли у 3мл ДХМ. Етансульфонілхлорид (0,018мл, 0,190ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсолем та сушили безводним MgSO_4 . Розчинник випарювали та продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 58мг (73%). ^1H ЯМР (600МГц, MeOD) δ 1,31 (t, $J=7,42\text{Гц}$, 3H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,69 (s, 9H), 1,72-1,80 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,23-2,30 (m, 1H), 3,17 (q, $J=7,25\text{Гц}$, 2H), 3,41 (s, 3H), 4,56 (d, $J=7,68\text{Гц}$, 2H), 7,70 (dd, $J=8,96$, 2,05Гц, 1H), 7,82 (d, $J=2,05\text{Гц}$, 1H), 7,96 (d, $J=8,96\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 428,0.

Приклад 12

N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}пропан-1-сульфонамід

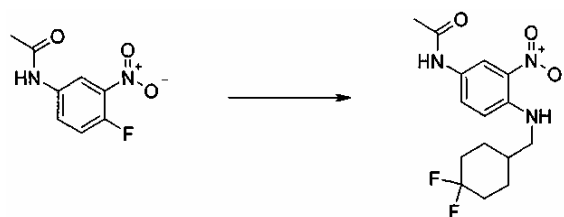


Етап А: N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}пропан-1-сульфонамід



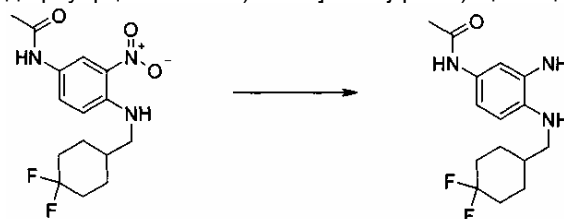
2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-амін (стосовно отримання, дивись наступні етапи В - Е) (45мг, 0,140ммоль) та каталітичну кількість DMAP розчиняли у 3мл ДХМ. Пропансульфонілхлорид (0,020мл, 0,182ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсолем та сушили безводним MgSO_4 . Розчинник випарювали та продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 39мг (51%). ^1H ЯМР (600МГц, CD_3OD) δ 1,00 (t, $J=7,55\text{Гц}$, 3H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,70-1,77 (m, 3H), 1,77-1,85 (m, 3H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,22-2,29 (m, 1H), 3,08-3,13 (m, 2H), 4,53 (d, $J=7,42\text{Гц}$, 2H), 7,41 (dd, $J=9,09$, 1,92Гц, 1H), 7,75 (d, $J=1,79\text{Гц}$, 1H), 7,89 (d, $J=9,22\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 428,0.

Етап В: N-(4-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл)ацетамід



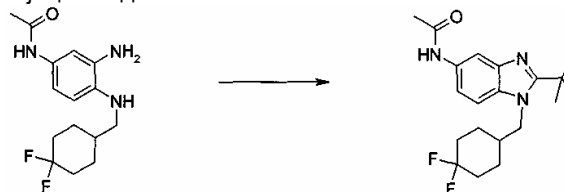
N-(4-Флуор-3-нітрофеніл)ацетамід (1,15г, 5,84ммоль) та [(4,4-дифлуорциклогексил)метил]амін гідрохлорид (1,30г, 7,59ммоль) перемішували у 30мл EtOH, що містить TEA (2,40мл, 17,5ммоль) при 80°C протягом 48 годин. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у EtOAc та промивали водним 5% розчином KHSO_4 , насиченим водним розчином NaHCO_3 , насиченим водним розчином NaCl та сушили безводним Na_2SO_4 . Продукт кристалізували з EtOAc. Маточник очищали флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 2:1/гексани:ацетон як елюент. Вихід: 1,50г (78%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ 1,33-1,47 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 1,93-1,97 (m, 1H), 2,10-2,17 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 3,23 (dd, $J=6,74$, 5,76Гц, 2H), 6,83 (d, $J=9,37\text{Гц}$, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,80 (dd, $J=9,18$, 2,54Гц, 1H), 8,09 (d, $J=2,54\text{Гц}$, 2H).

Етап С: N-(3-Аміно-4-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)феніл)ацетамід



N-(4-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл)ацетамід (1,48г, 4,52ммоль) розчиняли у 50мл EtOAc, що містить каталітичну кількість 10% Pd/C. Розчин струшували в апараті Парра в атмосфері водню (45фунт/кв.дюйм) при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчин фільтрували через броммілерит та розчинник випарювали. Вихід: 1,32г (98%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ 1,31-1,43 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 1,93-1,96 (m, 1H), 2,08-2,17 (m, 5H), 3,00 (d, $J=6,64\text{Гц}$, 2H), 3,27-3,46 (m, 2H), 6,55 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H), 6,70 (dd, $J=8,40$, 2,34Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,13 (d, $J=2,34\text{Гц}$, 1H).

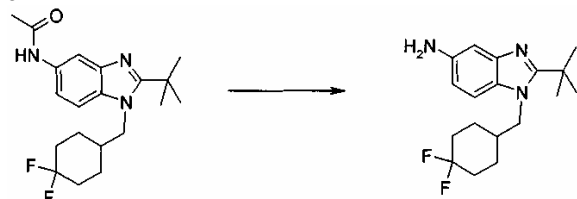
Етап D: N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}ацетамід



N-(3-Аміно-4-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)феніл)ацетамід (1,32г, 4,44ммоль) розчиняли у 100мл ДХМ, що містить DMAP (108мг, 0,89ммоль). Триметилаце-

тилхлорид (0,60мл, 4,88ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , насиченим водним розчином NaCl та сушили безводним Na_2SO_4 . Частина продукту осаджувалася протягом промивки та її фільтрували. Органічну фазу випарювали та комбінували з осадом. Продукт розчиняли у 30мл AcOH та поміщали у 6 герметичних туб (5мл/туб). Кожну тубу гріли при 150°C у мікрохвильовій апаратурі Personal Chemistry протягом 2,5 годин. Фракції поєднували та розчинник випарювали. Продукт розчиняли у EtOAc та промивали водним розчином NaHCO_3 , насиченим водним розчином NaCl та сушили безводним Na_2SO_4 . Продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 2:1/ацетон:гексани як елюент. Вихід: 1,11г (68%). ^1H ЯМР (400МГц, метанолі) δ 1,40-1,49 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 1H), 4,28 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 2H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,85 (d, $J=1,76\text{Гц}$, 1H).

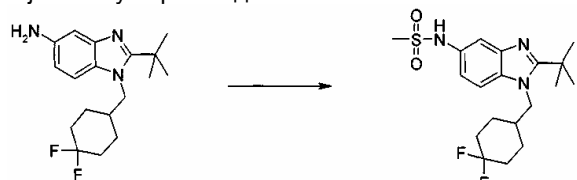
Етап Е: 2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-амін



N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}ацетамід (500мг, 1,37ммоль) розчиняли у 10мл 1:1/ EtOH :2М HCl . Розчин розділяли у дві герметичні туби (5мл/туб). Кожну тубу гріли при 120°C у мікрохвильовій апаратурі Personal Chemistry протягом 1 години. Фракції поєднували та розчинник випарювали. Залишок розбавляли 2М NaOH та екстрагували (3X) EtOAc . Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaCl та сушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник випарювали. Вихід: 440мг (99%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ 1,40-1,52 (m, 2H), 1,52-1,54 (m, 9H), 1,56-1,66 (m, 4H), 1,68-1,75 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 3H), 4,14 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 2H), 6,65 (dd, $J=8,50, 2,25\text{Гц}$, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H).

Приклад 13

N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}метансульфонамід

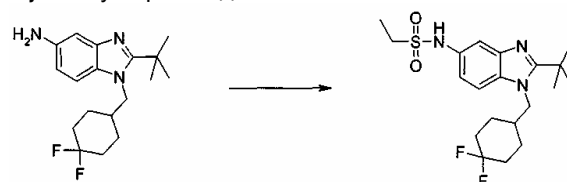


2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-амін (40мг, 0,124ммоль) та каталітичну кількість DMAP розчиняли у 3мл ДХМ. Метансульфонілхлорид (0,012мл, 0,149ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом

2 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсоллом та сушили безводним MgSO_4 . Розчинник випарювали та продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуора-цетат. Вихід: 50мг (79%). ^1H ЯМР (600МГц, MeOD) δ 1,53-1,61 (m, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,71-1,76 (m, 3H), 1,76-1,82 (m, 1H), 2,04-2,11 (m, 2H), 2,23-2,29 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 4,54 (d, $J=7,68\text{Гц}$, 2H), 7,42 (dd, $J=9,22, 2,05\text{Гц}$, 1H), 7,75 (d, $J=1,79\text{Гц}$, 1H), 7,91 (d, $J=8,96\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 400,0; Аналіз: розраховано (%) для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_2+1,9 \text{ТФК}+0,1 \text{H}_2\text{O}$: С, 44,32; Н, 4,75; N, 6,80. Виявлено: С, 44,34; Н, 4,78; N, 6,55.

Приклад 14

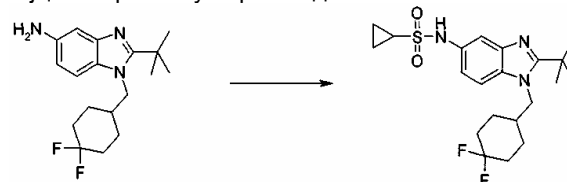
N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}етансульфонамід



2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-амін (440мг, 1,37ммоль) та DMAP (165мг, 1,37ммоль) розчиняли у 50мл ДХМ. Етансульфонілхлорид (0,170мл, 1,78ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , насиченим водним розчином NaCl та сушили безводним Na_2SO_4 . Продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи EtOAc як елюент. Фракції концентрували та залишок розчиняли у 25мл MeOH . ТФК (0,155мл, 2,06ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випарювали та продукт осаджували в етері, ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 565мг (78%). ^1H ЯМР (400МГц, метанол-D₄) δ 1,29 (t, $J=7,42\text{Гц}$, 3H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 4,50 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 2H), 7,38 (dd, $J=9,08, 2,05\text{Гц}$, 1H), 7,72 (d, $J=2,15\text{Гц}$, 1H), 7,85 (d, $J=8,98\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 414,0.

Приклад 15

N-{2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}циклопропансульфонамід

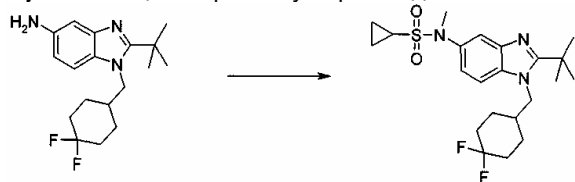


2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-амін (300мг, 0,934ммоль) та DMAP (115мг, 0,934ммоль) розчиняли у 10мл ДХМ. Циклопропа-

нсульфонілхлорид (170мг, 1,21ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCCb , розсоллом та сушили безводним MgSO_4 . Продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи EtOAc як елюент. Фракції концентрували та залишок розчиняли у 25мл MeOH . ТФК (0,143мл, 1,86ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випарювали та продукт осаджували в етері, ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 390мг (77%) ^1H ЯМР (400МГц, метанол- D_4) δ 0,91-0,97 (m, 2H), 1,02-1,08 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,67-1,75 (m, 3H), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 1H), 4,50 (d, $J=7,42\text{Гц}$, 2H), 7,42 (dd, $J=8,98$, 2,15Гц, 1H), 7,74 (d, $J=1,56\text{Гц}$, 1H), 7,85 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 426,0; Аналіз: розраховано (%) для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_2+1,0$ ТФК; С, 51,20; Н, 5,60; N, 7,79. Виявлено: С, 51,38; Н, 5,66; N, 7,56.

Приклад 16

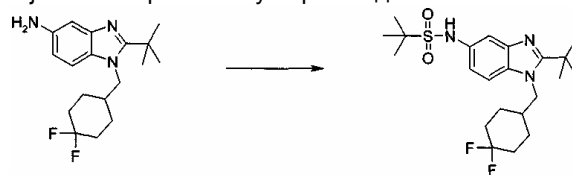
N-[2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл]-N-метилциклопропансульфонамід



2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-амін (65мг, 0,202ммоль) та каталітичну кількість DMAP розчиняли у 5мл ДХМ. Циклопропансульфонілхлорид (34мг, 0,242ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсоллом та сушили безводним MgSO_4 . Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у 5мл ДМФ при 0°C та додавали NaN (12мг, 0,303ммоль). Розчин перемішували при 0°C протягом 15 хвилин. Метилйодид (0,025мл, 0,404ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 та розчинник випарювали. Продукт розчиняли у EtOAc та промивали водним розчином NaHCO_3 , насиченим водним розчином NaCl та сушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник випарювали та продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 60мг (54%). ^1H ЯМР (600МГц, CD_3OD) δ 0,90-0,94 (m, 2H), 0,97-1,01 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,68 (s, 9H), 1,73-1,81 (m, 4H), 2,03-2,11 (m, 2H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,59-2,65 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 4,56 (d, $J=7,68\text{Гц}$, 2H), 7,72 (d, $J=9,47\text{Гц}$, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,96\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 440,0.

Приклад 17

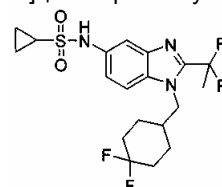
N-[2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл]-2-метилпропан-2-сульфонамід



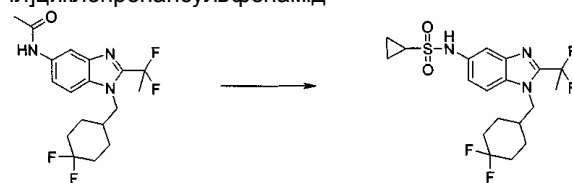
2-трет-Бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-амін (66мг, 0,205ммоль) та DMAP (25мг, 0,205ммоль) розчиняли у 5мл ДХМ. т-бутилсульфінілхлорид (0,031мл, 0,246ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсоллом та сушили безводним MgSO_4 . 3-Хлорпероксибензойну кислоту (90мг, 0,410ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсоллом та сушили безводним MgSO_4 . Продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 55мг (48%) ^1H ЯМР (400МГц, метанол- D_4) δ 1,35 (s, 9H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,68-1,75 (m, 3H), 1,76-1,82 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,19-2,28 (m, 1H), 4,50 (d, $J=7,42\text{Гц}$, 2H), 7,42 (dd, $J=9,08$, 2,05Гц, 1H), 7,81-7,86 (m, 2H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 442,0; Аналіз: розраховано (%) для $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_2+1,2$ ТФК+0,2 H_2O ; С, 50,35; Н, 5,99; N, 7,22. Виявлено: С, 50,36; Н, 5,73; N, 7,08.

Приклад 18

N-[1-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]-2-(1,1-дифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-іл]циклопропансульфонамід



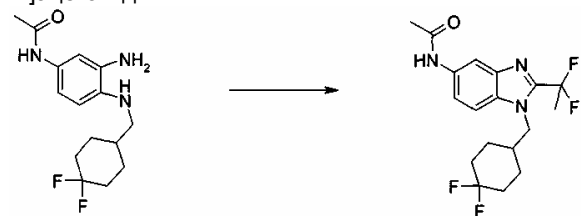
Етап А: N-[1-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]-2-(1,1-дифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-іл]циклопропансульфонамід



N-[1-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]-2-(1,1-дифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-іл]ацетамід (стосовно отримання дивись наступний етап В) (95мг, 0,256ммоль) гріли у 5мл 1:1 $\text{MCl}:\text{EtOH}$ при 120°C протягом 1 години, застосовуючи мікрохвильову апаратуру Personal Chemistry. Розчинник випарювали. Залишок підлучували 2М NaOH та екстрагували (3X) з EtOAc . Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaCl та сушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник випарювали. Про-

дукт розчиняли у 5мл ДХМ, що містить DMAP (31мг, 0,256ммоль) та додавали циклопропансульфонілхлорид (53мг, 0,384ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсолем та сушили безводним MgSO_4 . Розчинник випарювали та продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 35мг (25%). ^1H ЯМР (400МГц, метанол- D_4) δ 0,88-0,95 (m, 2H), 0,98-1,03 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 2H), 1,61-1,68 (m, 3H), 1,70-1,79 (m, 1H), 2,03 (s, 2H), 2,15 (s, 1H), 2,23 (m, 3H), 2,47-2,55 (m, 1H), 4,35 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 2H), 7,39 (dd, $J=8,79$, 1,95Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 1H), 7,67 (d, $J=2,15\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 434,0; Аналіз: розраховано (%) для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_4+0,7 \text{ТФК}$; С, 47,74; Н, 4,65; N, 8,19. Виявлено: С, 47,88; Н, 4,68; N, 8,19.

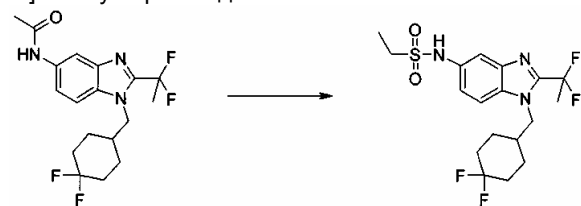
Етап В: N-[1-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]-2-(1,1-дифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-іл]ацетамід



N-(3-Аміно-4-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]аміно)феніл)ацетамід (99мг 0,333ммоль), DIPEA (0,087мл, 0,500ммоль), НАТУ (140мг, 0,366ммоль) та 2,2-дифлуорпропіонову кислоту (40мг, 0,366ммоль) перемішували у 5мл ДМФ при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у 3мл льодяної оцтової кислоти та гріли при 80°C протягом 2 годин. Розчинник випарювали. Продукт розчиняли у EtOAc та промивали водним розчином NaHCO_3 , насиченим водним розчином NaCl та сушили безводним Na_2SO_4 . Продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи EtOAc як елюент. Вихід: 100мг (81%). ^1H ЯМР (400МГц, хлороформ- D) δ 1,39-1,52 (m, 2H), 1,57-1,63 (m, 1H), 1,64-1,71 (m, 3H), 2,06-2,16 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,29 (m, 3H), 4,25 (d, $J=7,42\text{Гц}$, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,35 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 1H), 7,60 (dd, $J=8,89$, 1,86Гц, 1H), 7,86 (d, $J=1,76\text{Гц}$, 1H).

Приклад 19

N-[1-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]-2-(1,1-дифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-іл]етансульфонамід

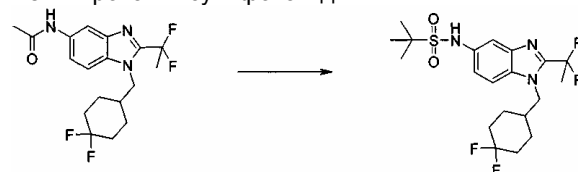


N-[1-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]-2-(1,1-дифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-іл]ацетамід (80мг, 0,215ммоль) гріли у 5мл 1:1/2M HCl: EtOH при 120°C протягом 1 години, застосовуючи мікро-

хвильову апаратуру Personal Chemistry. Розчинник випарювали. Залишок підлужували 2M NaOH та екстрагували (3X) EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaCl та сушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник випарювали. Продукт розчиняли у 5мл ДХМ, що містить DMAP (31мг, 0,256ммоль) та додавали етансульфонілхлорид (0,026мл, 0,280ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсолем та сушили безводним MgSO_4 . Розчинник випарювали та продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 22мг (19%). ^1H ЯМР (400МГц, метанол- D_4) δ 1,29 (t, $J=7,42\text{Гц}$, 3H), 1,36-1,49 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 3H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 2H), 2,11-2,15 (m, 1H), 2,21 (m, 3H), 3,04 (m, 2H), 4,33 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 2H), 7,34 (dd, $J=8,98$, 1,95Гц, 1H), 7,64 (dd, $J=5,47$, 3,32Гц, 2H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 421,9; Аналіз: розраховано (%) для $3\text{H}+0,8 \text{ТФК}+0,1 \text{H}_2\text{O}$: С, 45,76; Н, 4,70; N, 8,17. Виявлено: С, 45,73; Н, 4,52; N, 7,80.

Приклад 20

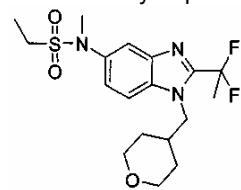
N-[1-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]-2-(1,1-дифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-іл]-2-метилпропан-2-сульфонамід



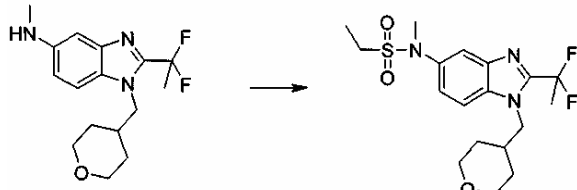
N-[1-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]-2-(1,1-дифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-іл]ацетамід (185мг, 0,498ммоль) гріли у 5мл 1:1/2M HCl: EtOH при 120°C протягом 1 години, застосовуючи мікрохвильову апаратуру Personal Chemistry. Розчинник випарювали. Залишок підлужували 2M NaOH та екстрагували (3X) з EtOAc. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaCl та сушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у 5мл ДХМ та додавали т-бутилсульфінілхлорид (0,075мл, 0,598ммоль) та DMAP (25мг, 0,498ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсолем та сушили безводним MgSO_4 . 3-Хлорпероксибензойну кислоту (225мг, 0,996ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсолем та сушили безводним MgSO_4 . Продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 70мг (25%). ^1H ЯМР (400МГц, метанол- D_4) δ 1,33 (s, 9H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 3H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 1H), 2,21 (m, 3H), 4,32 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 2H), 7,40 (dd, $J=8,89$, 2,05Гц, 1H), 7,59 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 1H), 7,70 (d, $J=1,95\text{Гц}$, 1H); МС (ІЕР) $(\text{M}+\text{H})^+$ 449,8.

Приклад 21

N-[2-(1,1-Дифлуоретил)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-N-метилетансульфонамід

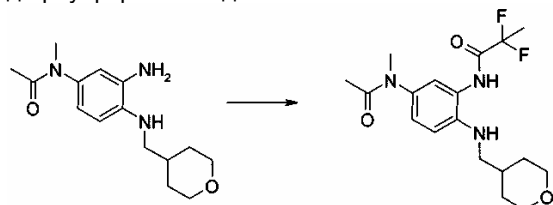


Етап А. N-[2-(1,1-дифлуоретил)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-N-метилетансульфонамід



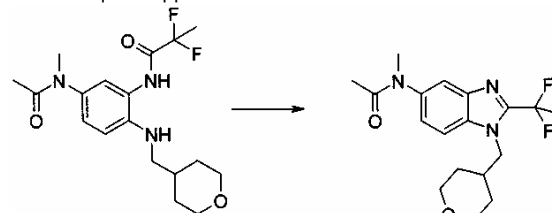
Етансульфонілхлорид (55μL, 0,58ммоль) додавали до розчину 2-(1,1-дифлуоретил)-N-метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-аміну (150мг, 0,48ммоль) та DMAP (71мг, 0,58ммоль) у ДХМ (15мл) при температурі доквілля. Реакційну суміш перемішували протягом ночі та розчинник концентрували. Продукт очищали зворотно-фазовою препаративною ВЕРХ, застосовуючи градієнт MeCN 10-90% у воді для отримання трифлуорацетату титульної сполуки як білий твердий матеріал. Вихід: 70мг (28%); ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 1,24-1,37 (m, 3H), 1,36-1,53 (m, 4H), 2,12-2,32 (m, 3H), 3,05-3,17 (m, 2H), 3,25-3,31 (m, 2H), 3,33 (d, J=3,71Гц, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,33 (d, J=7,42Гц, 2H), 7,49 (dd, J=8,79, 1,95Гц, 1H), 7,69 (d, J=8,98Гц, 1H), 7,77 (d, J=1,76Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H)⁺ 402,0;

Етап В. N-[5-[Ацетил(метил)аміно]-2-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл]-2,2-дифлуорпропанамід



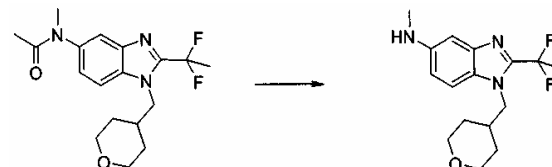
НАТУ (1,44г, 3,78ммоль) та N-[3-аміно-4-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл]-N-метилацетамід (1,00г, 3,60ммоль) (стосовно отримання, дивись Приклад 1, етапи В до Е) додавали до розчину 2,2-дифлуорпропанової кислоти (0,40г, 3,60ммоль) та DIPEA (0,75мл, 4,32ммоль) у ДМФ (100мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник концентрували та сирий продукт переносили у EtOAc. Органіку промивали водою, насиченим розчином NaHCO₃ та розсоллом. Органічний шар сушили безводним Na₂SO₄ та фільтрували. Розчинник концентрували, отримуючи титульну сполуку, що застосовували на наступному етапі без подальшої очистки. Вихід: 1,00г (75%); МС (ІЕР) (M+H)⁺ 370,2.

Етап С N-[2-(1,1-Дифлуоретил)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-N-метилацетамід



N-[5-[Ацетил(метил)аміно]-2-[(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно]феніл]-2,2-дифлуорпропанамід (1,00г, 2,70ммоль) гріли до 90°C протягом ночі в оцтовій кислоті (20мл). Розчинник концентрували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи MeOH 3,5% та ацетон 8% у ДХМ як елюент, отримуючи титульну сполуку. Вихід: 0,48г (50%); МС (ІЕР) (M+H)⁺ 352,0.

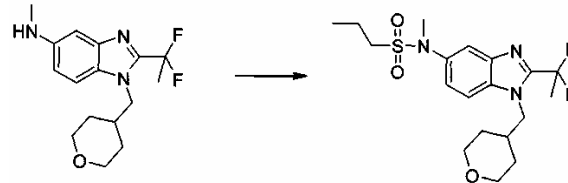
Етап D. 2-(1,1-дифлуоретил)-N-метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-амін



N-[2-(1,1-Дифлуоретил)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-N-метилацетамід (0,48г, 1,37ммоль) гріли до 80°C протягом ночі у концентрованій HCl (80мл). Реакційну суміш охолоджували до 0°C та доводили до слабо основного рН, застосовуючи розчин NaOH. Сполуку екстрагували EtOAc (3X) та комбіновані органічні шари промивали розсоллом, сушили безводним Na₂SO₄ та фільтрували. Розчинник концентрували, отримуючи титульну сполуку, що застосовували на наступному етапі без подальшої очистки. Вихід: 0,42г (98%); МС (ІЕР) (M+H)⁺ 310,2.

Приклад 22

N-[2-(1,1-Дифлуоретил)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензимидазол-5-іл]-N-метилпропан-1-сульфонамід

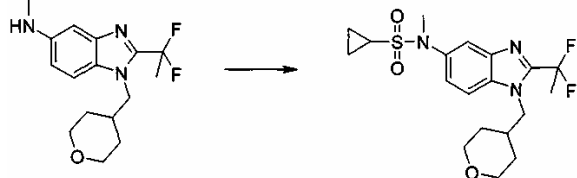


Способом етапу А у прикладі 21 та, застосовуючи пропансульфонілхлорид (65мкл, 0,58ммоль) отримано трифлуорацетат титульної сполуки як білий твердий матеріал. Вихід: 68мг (26%); ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 1,02 (t, J=7,42Гц, 3H), 1,40-1,54 (m, 4H), 1,74-1,87 (m, 1H), 2,17-2,34 (m, 3H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,85-3,97 (m, 2H), 4,35 (d, J=7,62Гц, 2H), 7,50 (dd, J=8,89, 2,05Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,79Гц, 1H), 7,78 (d, J=1,95Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H)⁺ 416,0; Аналіз: розраховано для C₁₉H₂₅F₂N₃O₂S+0,1 MeCN: C, 54,96;

H, 6,56; N, 10,35. Виявлено: C, 55,02; H, 6,40; N, 10,24.

Приклад 23

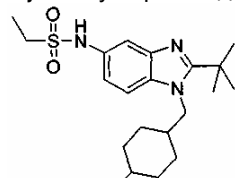
N-[2-(1,1-Дифлуоретил)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)-1Н-бензimidазол-5-іл]-N-метилциклопропансульфонамід



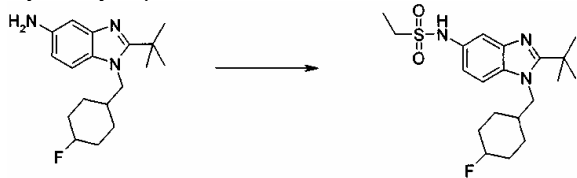
Способом етапу А у прикладі 21, застосовуючи циклопропансульфонілхлорид (81мкл, 0,58ммоль) та гріючи до 60°C протягом ночі, отримано трифлуорацетат титульної сполуки як білий твердий матеріал. Вихід: 135мг (52%); ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 0,85-0,93 (m, 2H), 0,93-1,03 (m, 2H), 1,39-1,55 (m, 4H), 2,24 (m, 3H), 2,55-2,66 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,86-3,97 (m, 2H), 4,36 (d, J=7,42Гц, 2H), 7,52 (dd, J=8,79, 2,15Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,79Гц, 1H), 7,81 (d, J=2,15Гц, 1H); МС (ІЕР) (М+Н)⁺ 414,0; Аналіз: розраховано для C₁₉H₂₅F₂N₃O₂S+0,1 H₂O: C, 54,95; H, 6,12; N, 10,12. Виявлено: C, 54,91; H, 6,09; N, 9,68.

Приклад 24

N-{2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1Н-бензimidазол-5-іл}етансульфонамід



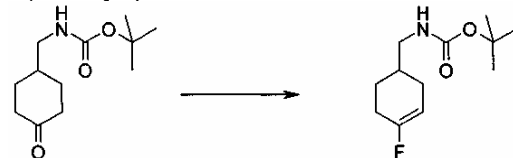
Етап А: N-{2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1Н-бензimidазол-5-іл}етансульфонамід



2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1Н-бензimidазол-5-амін (стосовно отримання двивис наступні етапи В - F) (60мг, 0,198ммоль) та DMAP (24мг, 0,198ммоль) розчиняли у 5мл ДХМ. Етансульфонілхлорид (0,025мл, 0,257ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, розсолотом та сушили безводним MgSO₄. Розчинник випарювали та продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% CH₃CN/H₂O та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 50мг (50%). ¹H ЯМР (400МГц, метанол-д) δ 1,29 (t, J=7,42Гц, 3H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,43-1,51 (m, 1H), 1,53-1,62 (m, 1H), 1,63-1,66 (m, 9H), 1,69-1,75 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 2H), 3,12 (q, J=7,42Гц, 2H), 4,44-4,49 (m, 2H), 7,39 (dd, J=9,08, 2,05Гц, 1H), 7,73 (d, J=2,15Гц, 1H), 7,85 (d, J=9,18Гц, 0,7H), 7,85-7,88 (d,

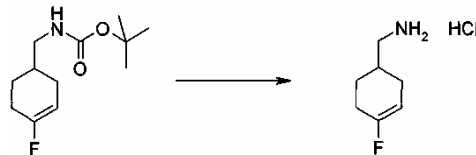
J=9,18Гц, 0,3H); МС (ІЕР) (М+Н)⁺ 396,0; Аналіз: розраховано (%) для C₂₀H₃₀N₃O₂SF+1,3 ТФК+0,5 H₂O: C, 49,11; H, 5,89; N, 7,60. Виявлено: C, 49,10; H, 5,84; N, 7,52.

Етап В: трет-Бутил [(4-флуорциклогекс-3-ен-1-іл)метил]карбамат



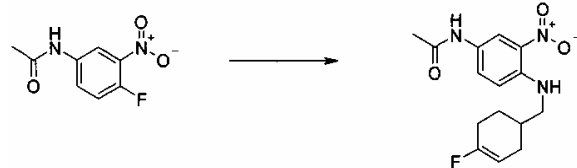
4-N-Вос-амінометилциклогексанон (4,95г, 21,8ммоль) розчиняли у 80мл ТГФ. DAST (4,3мл, 32,7ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при 50°C протягом 5 годин. Розчинник концентрували та продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 3:1 гексани:ЕтОАс як елюент. Вихід: 1,62г (30%). ¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-Д) δ 1,36-1,42 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,09-2,17 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 5,11-5,15 (m, 0,5H), 5,16-5,19 (m, 0,5H).

Етап С: [(4-Флуорциклогекс-3-ен-1-іл)метил]амін гідрохлорид



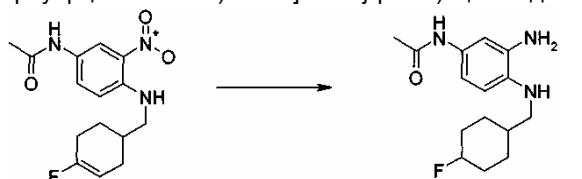
трет-Бутил [(4-флуорциклогекс-3-ен-1-іл)метил]карбамат (1,62г, 7,06ммоль) перемішували у 25мл 1М НСІ/АсОН при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали та продукт осаджували в етері, фільтрували та сушили під вакуумом. Вихід: 1,13г (97%). ¹H ЯМР (400МГц, метанолі) δ 1,44-1,53 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,16-2,23 (m, 2H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,88 (d, J=6,25Гц, 2H), 5,12-5,19 (m, 1H).

Етап С: N-(4-[(4-Флуорциклогекс-3-ен-1-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл)ацетамід



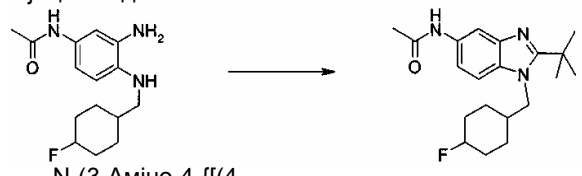
N-(4-Флуор-3-нітрофеніл)ацетамід (460мг, 2,32ммоль) та [(4-флуорциклогекс-3-ен-1-іл)метил]амін гідрохлорид (350мг, 2,11ммоль) перемішували у 20мл ЕтОН, що містить ТЕА (0,735мл, 5,28ммоль) при 75°C протягом 48 годин. Розчинник концентрували. Залишок розчиняли у ЕтОАс та промивали водним 5% KHSO₄, насиченим водним розчином NaHCO₃, розсолотом та сушили безводним MgSO₄. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 2:1/гексани:ацетон як елюент. Вихід: 553мг (85%). ¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-Д) δ 1,51-1,61 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,96-2,03 (m, 2H), 2,16-2,18 (m, 3H), 2,22-2,32 (m, 3H), 3,26 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 6,84 (d, J=9,37Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,79 (dd, J=9,18, 2,54Гц, 1H), 8,09 (d, J=2,54Гц, 2H).

Етап D: N-(3-Аміно-4-[(4-флуорциклогексил)метил]аміно)феніл)ацетамід



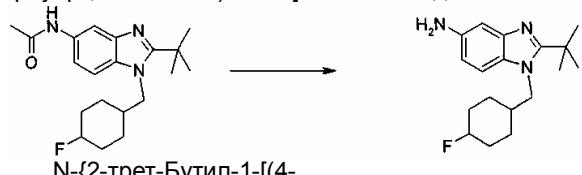
N-(4-[(4-Флуорциклогекс-3-ен-1-іл)метил]аміно)-3-нітрофеніл)ацетамід (340мг, 1,11ммоль) розчиняли у 25мл EtOAc, що містить каталітичну кількість 10% Pd/C. Розчин струмували в атмосфері водню (40фунт/кв.дюйм), застосовуючи апарат Парра при кімнатній температурі протягом 48 годин. Розчин фільтрували через бромілітерит та розчинник випарювали. Вихід: 308мг (99%). МС (ІЕР) (М+Н)⁺279,95.

Етап E: N-{2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1H-бензimidазол-5-іл}ацетамід



N-(3-Аміно-4-[(4-флуорциклогексил)метил]аміно)феніл)ацетамід (300мг, 1,07ммоль) та DMAP (25мг, 0,214ммоль) розчиняли у 10мл ДХМ. Триметилацетилхлорид (0,145мл, 1,18ммоль) додавали краплями та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин промивали водним розчином NaHCO₃, розсолотом та сушили безводним MgSO₄. Залишок розчиняли у 5мл AcOH та гріли при 150°C протягом 2,5 годин, застосовуючи мікрохвильову апаратуру Personal Chemistry. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у EtOAc та промивали водним розчином NaHCO₃, розсолотом та сушили безводним MgSO₄. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 2:1/ацетонтексани як елюент. Вихід: 196мг (53%). ¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-D) δ 1,14-1,25 (m, 2H), 1,37-1,45 (m, 1H), 1,43-1,51 (m, 1H), 1,54-1,57 (m, 9H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,70-1,77 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,10-2,17 (m, 1H), 2,19-2,21 (m, 3H), 4,12-4,19 (m, 2H), 4,53 (m, 0,3H), 4,73 (m, 0,3H), 4,78 (m, 0,2H), 4,90 (m, 0,2H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H).

Етап F: 2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1H-бензimidазол-5-амін

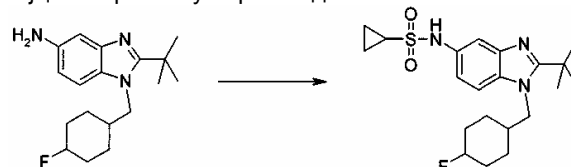


N-{2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1H-бензimidазол-5-іл}ацетамід (190мг, 0,550ммоль) гріли у 5мл 1:1/2M HCl: ЕЮН при 120°C протягом 1 години, застосовуючи мікрохвильову апаратуру Personal Chemistry. Розчинник випарювали. Залишок підлужували 2M NaOH та екстрагували (3X) з EtOAc.

Органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaCl та сушили безводним Na₂SO₄. Розчинник випарювали. Вихід: 154мг (92%). ¹H ЯМР (400МГц, метанолі) δ 1,28-1,39 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,53-1,59 (m, 1H), 1,61-1,64 (m, 9H), 1,69 (d, J=7,81Гц, 2H), 1,95-2,03 (m, 0,7H), 2,05-2,11 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 0,3H), 4,37-4,44 (m, 2,7H), 4,47-4,56 (m, 0,3H), 7,11 (t, J=2,05Гц, 0,5 H), 7,13 (t, J=2,05Гц, 0,5H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H).

Приклад 25

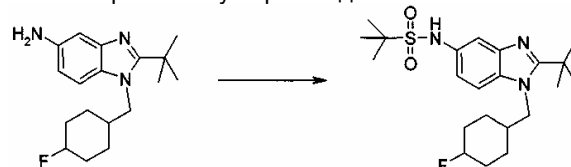
N-{2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1H-бензimidазол-5-іл}циклопропансульфонамід



2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1H-бензimidазол-5-амін (56мг, 0,199ммоль) та DMAP (25мг, 0,199ммоль) розчиняли у 5мл ДХМ. Циклопропансульфонілхлорид (42мг, 0,298ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, розсолотом та сушили безводним MgSO₄. Розчинник випарювали та продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% CH₃CN/H₂O та ліофілізували, отримуючи титульну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 58мг (56%). ¹H ЯМР (400МГц, метанол-D₄) δ 0,91-0,98 (m, 2H), 1,03-1,09 (m, 2H), 1,32-1,43 (m, 2H), 1,45-1,52 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,64-1,67 (m, 9H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 1H), 4,44-4,50 (m, 2H), 4,53 (m, 0,5H), 4,73 (m, 0,5H), 7,43 (dd, J=9,08, 2,05Гц, 1H), 7,75 (d, J=1,95Гц, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H); МС (ІЕР) (М+Н)⁺408,0.

Приклад 26

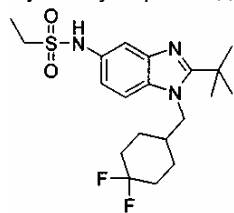
N-{2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1H-бензimidазол-5-іл}-2-метилпропан-2-сульфонамід



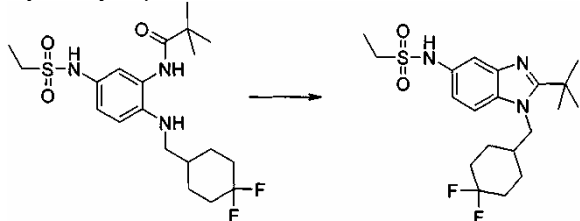
2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1H-бензimidазол-5-амін (53мг, 0,175ммоль) та DMAP (21мг, 0,175ммоль) розчиняли у 5мл ДХМ. т-бутилсульфінілхлорид (0,026мл, 0,210ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, розсолотом та сушили безводним MgSO₄. 3-Хлорпероксибензойну кислоту (78мг, 0,350ммоль) додавали та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, розсолотом та сушили безводним MgSO₄. Продукт очищали зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-70% CH₃CN/H₂O та ліофілізували, отримуючи титульну

сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 47мг (50%). ^1H ЯМР (400МГц, метанол- D_4) δ 1,36 (s, 9H), 1,38-1,44 (m, 2H), 1,44-1,51 (m, 1H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,63-1,66 (m, 9H), 1,69-1,75 (m, 2H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 2H), 4,42-4,48 (m, 2H), 4,53 (m, 0,5H), 4,72 (m, 0,5H), 7,42 (dd, $J=8,98$, 2,15Гц, 1H), 7,79-7,86 (m, 2 H); МС (ІЕР) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 424,0.

Приклад 27 N-{2-трет-бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}етансульфонамід

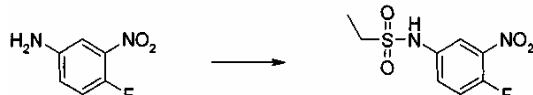


Етап А. N-{2-трет-бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}етансульфонамід



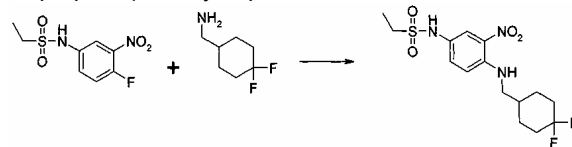
N-{2-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно}-5-[(етилсульфоніл)аміно]феніл)-2,2-диметилпропанамід (22,3г, 0,051моль) (стосовно отримання, дивись наступні етапи В - Е), $\text{PTSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10,8г, 0,057моль) та ДМСО (100мл) змішували разом та гріли до 120°C протягом ночі. Охолоджену до кімнатної температури реакційну суміш виливали у холодну воду (600мл). Продукт екстрагували ДХМ (5 \times 200мл). Комбіновані органічні фази промивали насиченим розчином NaHCO_3 (4 \times 200мл), розсоллом та сушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник видаляли та сирий продукт очищали на силікагелі (ЕтОАс:гексан 1:1) флеш-хроматографією (та обробляли активованим вугіллям) для отримання N-{2-трет-бутил-1-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}етансульфонамід (18,4г) як білий твердий матеріал.

Етап В. N-(4-Флуор-3-нітрофеніл)етансульфонамід



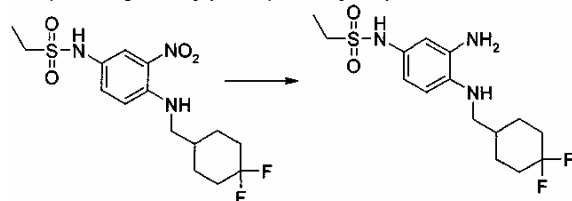
EtSO_2Cl (21,5мл, 0,22моль) додавали краплями до суміші 4-флуор-3-нітроаніліну (29,6г, 0,19моль) та піридину (100мл) при 0°C . Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли ЕтОАс (1L). Утворений розчин промивали HCl_2N (4 \times 200мл), насиченим розчином NaHCO_3 (4 \times 200мл) та водою (4 \times 200мл). Органічну фазу сушили безводним Na_2SO_4 та розчинник видаляли для отримання титульного продукту як бежевого твердого матеріалу (46,3г).

Етап С. N-(4-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл)етансульфонамід



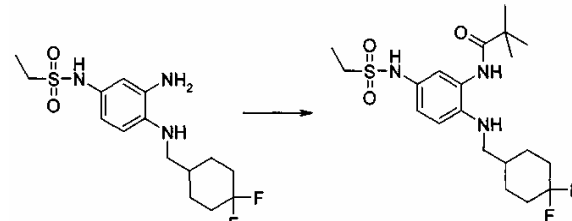
N-(4-Флуор-3-нітрофеніл)етансульфонамід (26г, 0,107моль), [(4,4-дифлуорциклогексил)метил]амін (приблизно 15г), DIPEA (20мл) та ДМСО (100мл) змішували разом та гріли до 65°C протягом ночі. Етаноламін (5г) додавали та реакційну суміш перемішували до повного зникнення N-(4-флуор-3-нітрофеніл)етансульфонамід (приблизно 4-5 годин.). Охолоджену до кімнатної температури реакційну суміш виливали у холодну воду (900мл). Продукт екстрагували ДХМ (5 \times 200мл). Комбіновані органічні фази промивали HCl_2N (3 \times 200мл) та сушили безводним Na_2SO_4 . Розчинник видаляли та сирий продукт очищали на силікагелі флеш-хроматографією (це матеріал можна перекристалізувати, застосовуючи суміш ЕтОАс та гексану) для отримання титульного продукту (24,2г) як оранжевого твердого матеріалу.

Етапи. N-(3-аміно-4-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)феніл)етансульфонамід



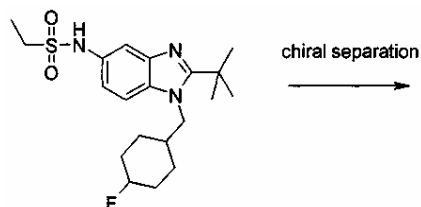
N-(4-[(4,4-Дифлуорциклогексил)метил]аміно)-3-нітрофеніл)етансульфонамід (23,4г) та Pd/C 10% у ЕтОАс (800мл) струшували разом протягом ночі в атмосфері водню (50фунт/кв.дюйм) в апараті Парра. Реакційну суміш розбавляли MeOH (400мл) та фільтрували через шар броунмілериту. Розчинник видаляли для отримання бажаного титульного продукту (22,2г) як бежевого твердого матеріалу.

Етап Е. N-{2-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно}-5-[(етилсульфоніл)аміно]феніл)-2,2-диметилпропанамід



Розчин t-BuCOCl (7,6г, 0,063моль) у ДХМ (150мл) повільно додавали до розчину N-(3-аміно-4-[(4,4-дифлуорциклогексил)метил]аміно)феніл)етансульфонамід (22г, 0,063моль) та Et_3N (9,7мл, 0,069моль) у ДХМ (500мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішували

протягом 3 годин, при 0°C. ДХМ (300мл) та вод (200мл) додавали. Органічний шар відділяли та промивали водою (3×200мл), розсолем та сушили безводним Na₂SO₄. Розчинник видаляли та сирий продукт очищали на силікагелі флеш-хроматографією (EtOAc/гексан 1:1) для отримання

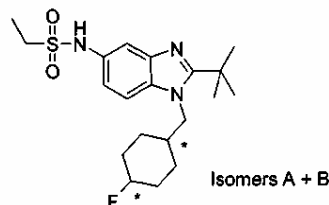


N-{2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}етансульфонамід (60мг, трифлуорацетат, 0,117ммоль) відділяли на хіральній колонці AD, застосовуючи 10% EtOH/гексани (0,1% діетиламін), отримуючи відповідно Ізомер А (16мг) та Ізомер В (31мг).

Ізомер А: ¹H ЯМР (400МГц, метанол-D₄) δ 1,30 (t, J=7,42Гц, 3H), 1,41-1,52 (m, 3H), 1,54-1,63 (m, 3H), 1,65 (s, 9H), 1,97-2,05 (m, 2H), 2,15-2,24 (m, 1H), 3,13 (q, J=7,29Гц, 2H), 4,47 (d, J=7,62Гц, 2H), 4,72 (s, 0,5H), 4,85 (s, 0,5H), 7,38 (dd, J=8,98, 2,15Гц, 1H), 7,73 (d, J=1,95Гц, 1H), 7,85 (d,

титуюного продукту (23,3г) як бежевого твердого матеріалу.

Приклад 28 N-{2-трет-Бутил-1-[(4-флуорциклогексил)метил]-1H-бензимидазол-5-іл}етансульфонамід (ізомери)



J=8,98Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H)⁺395,8; Хіральна AD 15% EtOH/гексани (0,1% DEA) k'=2,97.

Ізомер В: ¹H ЯМР (400МГц, метанол-D₄) δ 1,30 (t, J=7,32Гц, 3H), 1,34-1,39 (m, 2H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,70-1,75 (m, 2H), 2,06-2,13 (m, 3H), 3,13 (q, J=7,42Гц, 2H), 4,37-4,43 (m, 0,5H), 4,45 (d, J=7,62Гц, 2H), 4,49-4,56 (m, 0,5H), 7,39 (dd, J=9,08, 2,05Гц, 1H), 7,73 (d, J=2,15Гц, 1H), 7,84 (d, J=9,18Гц, 1H); МС (ІЕР) (M+H)⁺ 395,8; Аналіз: розраховано для C₂₀H₃₀N₃O₂SF+1,2 ТФК+0,2 Н₂O: С, 50,20; Н, 5,94; N, 7,84. Виявлено: С, 50,13; Н, 5,81; N, 7,74; Хіральна AD 15%EtOH/гексани (0,1% DEA) k'=3,81.

Ізомер	Ki hCB1 (нМ)	EK50 hCB1 (нМ)	Emax hCB1 (%)	pH розчину 7,4мкМ	hClintмкл/хвилини/мг)
A	148	-	-	64	-
B	14,8	4,9	103	381	7,7