



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95949 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) БЕНЗОІМІДАЗОЛ-2-ІЛПІРИМІДИНИ І ПІРАЗИНИ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРА ГІСТАМІНУ H<sub>4</sub>

1

2

(21) а200812740

(22) 30.03.2007

(24) 26.09.2011

(86) PCT/US2007/008216, 30.03.2007

(31) 60/788,190

(32) 31.03.2006

(33) US

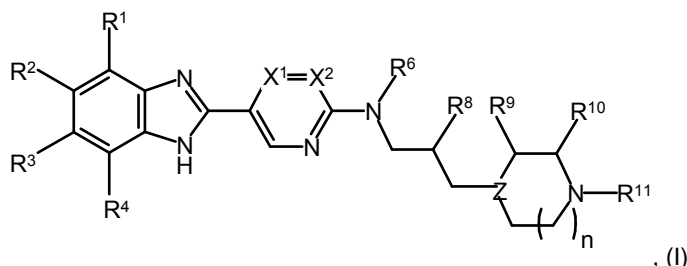
(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.

(72) ЕДВАРДС ДЖЕЙМС П., US, КІНДРАЧУК ДЕ-ВІД Е., US, ВЕНЕЙБЛ ДЖЕННІФЕР Д., US, МЕЙПС КРІСТОФЕР М., US, ПІППЕЛ ДЕНІЕЛ ДЖ., US

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА, Н.В., BE

(56) US 20050070550 A1, 31.03.2005

(57) 1. Хімічна сполука формули (I):



де

кожний з R<sup>1-4</sup> незалежно означає H, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>2-4</sub>алкеніл, C<sub>2-4</sub>алкініл, феніл, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, галоген, -NO<sub>2</sub>, -OC<sub>1-4</sub>алкіл, -SC<sub>1-4</sub>алкіл, -S(O)C<sub>1-4</sub>алкіл, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл, -C(O)C<sub>1-4</sub>алкіл, -C(O)феніл, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> або -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;де R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup>, кожний незалежно, означають H, C<sub>1-4</sub>алкіл або C<sub>3-7</sub>циклоалкіл;одна з груп X<sup>1</sup> і X<sup>2</sup> означає N, а інша означає C-R<sup>c</sup>;де R<sup>c</sup> означає H, метил, гідроксиметил, диметиламінометил, етил, пропіл, ізопропіл, -CF<sub>3</sub>, циклопропіл або циклобутил;

n дорівнює 1 або 2;

Z є N, CH або C(C<sub>1-4</sub>алкіл);R<sup>6</sup> означає H, C<sub>1-6</sub>алкіл або моноциклічний циклоалкіл;R<sup>8</sup> є H або C<sub>1-4</sub>алкілом;R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup>, кожний незалежно, означають H або C<sub>1-4</sub>алкіл; iR<sup>11</sup> означає H або C<sub>1-4</sub>алкіл;

фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (I), фармацевтично прийнятні проліки сполуки формули (I) або фармацевтично активний метаболіт сполуки формули (I).

2. Сполука за п. 1, де кожний з R<sup>1-4</sup> незалежно означає H, метил, трет-бутил, метокси, -CF<sub>3</sub>, -CN, фтор, хлор, метоксикарбоніл або бензоіл.3. Сполука за п. 1, де X<sup>2</sup> означає N.4. Сполука за п. 1, де X<sup>1</sup> означає N.5. Сполука за п. 1, де R<sup>c</sup> означає H, метил, етил, CF<sub>3</sub>, циклопропіл або циклобутил.6. Сполука за п. 1, де R<sup>c</sup> означає H або метил.

7. Сполука за п. 1, де n дорівнює 1.

8. Сполука за п. 1, де Z є N або CH.

9. Сполука за п. 1, де Z є CH.

10. Сполука за п. 1, де R<sup>6</sup> означає H, метил, етил, пропіл, ізопропіл, циклопропіл або циклобутил.11. Сполука за п. 1, де R<sup>6</sup> означає H або метил.12. Сполука за п. 1, де R<sup>9</sup> є H.13. Сполука за п. 1, де R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup>, кожний незалежно, означають H або метил.14. Сполука за п. 1, де R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup>, обидва, означають H.15. Сполука за п. 1, де R<sup>11</sup> означає H або метил.16. Сполука за п. 1, де R<sup>11</sup> означає метил.

17. Хімічна сполука, вибрана з групи:

[5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

(13) C2

(11) 95949

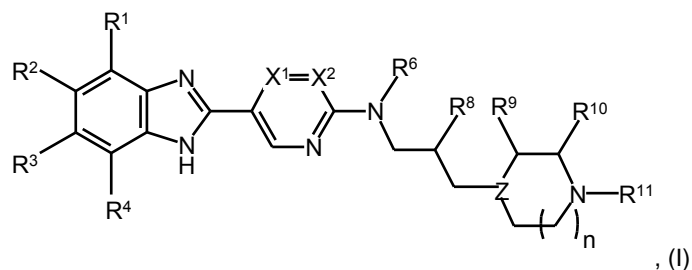
(19) UA

[5-(6-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,6-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]метил-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]метил-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4-фтор-5-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-пропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклобутил-5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклобутил-5-(4,5-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклобутил-5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклобутил-5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-пропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-етил-5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-метил-5-(4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5-фтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]-[4-метил-5-(5-трифторметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]аміну;  
 [5-(5-трет-бутил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5-хлор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(6-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,6-дихлор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5,6-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(1Н-бензоімідазол-2-іл)піразин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піразин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну і їх фармацевтично прийнятних солей.

18. Сполука за п. 1, що являє собою сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль вказаної вище сполуки формули (I).

19. Фармацевтична композиція для лікування захворювання, порушення або стану, опосередкованого активністю рецептора гістаміну H<sub>4</sub>, що містить ефективну кількість щонайменше одного засобу, вибраного зі сполук формули (I):



де кожний з R<sup>1-4</sup> незалежно означає H, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>2-4</sub>алкєніл, C<sub>2-4</sub>алкініл, фєніл, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, гало-

ген, -NO<sub>2</sub>, -OC<sub>1-4</sub>алкіл, -SC<sub>1-4</sub>алкіл, -S(O)C<sub>1-4</sub>алкіл, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл, -C(O)C<sub>1-4</sub>алкіл, -C(O)фєніл, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> або -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

де  $R^a$  і  $R^b$ , кожний незалежно, означають Н,  $C_{1-4}$ алкіл або  $C_{3-7}$ циклоалкіл;

одна з груп  $X^1$  і  $X^2$  означає Н, а інша означає  $C-R^c$ ;

де  $R^c$  означає Н, метил, гідроксиметил, диметиламінометил, етил, пропіл, ізопропіл,  $-CF_3$ , циклопропіл або циклобутил;

n дорівнює 1 або 2;

Z є Н, СН або  $C(C_{1-4}алкіл)$ ;

$R^6$  означає Н,  $C_{1-6}$ алкіл або моноциклічний циклоалкіл;

$R^8$  є Н або  $C_{1-4}$ алкілом;

$R^9$  і  $R^{10}$ , кожний незалежно, означають Н або  $C_{1-4}$ алкіл; i

$R^{11}$  означає Н або  $C_{1-4}$ алкіл;

фармацевтично прийнятних солей сполуки формули (I), фармацевтично прийнятних проліків сполуки формули (I) і фармацевтично активних метаболітів сполуки формули (I).

20. Фармацевтична композиція за п. 19, де вказаний щонайменше один засіб вибирають з групи сполук:

[5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(6-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]метил-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]метил-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4-фтор-5-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-пропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-циклобутил-5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-циклобутил-5-(4,5-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-циклобутил-5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-циклобутил-5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-пропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-етил-5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-метил-5-(4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-фтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]-[4-метил-5-(5-трифторметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]аміну;

[5-(5-трет-бутил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-хлор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(6-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-дихлор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5,6-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

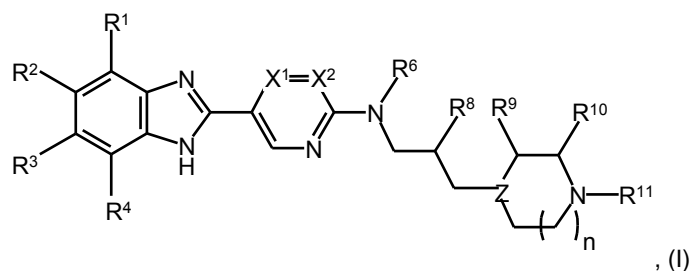
[5-(4,5-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(1Н-бензоімідазол-2-іл)піразин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піразин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну і

їх фармацевтично прийнятних солей.

21. Спосіб лікування суб'єкта, який страждає або у якого виявлене захворювання, порушення або стан, опосередкований активністю рецептора гістаміну  $H_4$ , що включає введення суб'єкту, потребуючому такого лікування, ефективної кількості щонайменше одного засобу, вибраного зі сполук формули (I):



де

кожний з  $R^{1-4}$  незалежно означає Н,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{2-4}$ алкеніл,  $C_{2-4}$ алкініл, феніл,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ , галоген,  $-NO_2$ ,  $-OC_{1-4}$ алкіл,  $-SC_{1-4}$ алкіл,  $-S(O)C_{1-4}$ алкіл,  $-SO_2C_{1-4}$ алкіл,  $-C(O)C_{1-4}$ алкіл,  $-C(O)$ феніл,  $-CO_2C_{1-4}$ алкіл,  $-CO_2H$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  або  $-NR^aR^b$ ;

де  $R^a$  і  $R^b$ , кожний незалежно, означають Н,  $C_{1-4}$ алкіл або  $C_{3-7}$ циклоалкіл;

одна з груп  $X^1$  і  $X^2$  означає N, а інша означає  $C-R^c$ ;

де  $R^c$  означає Н, метил, гідроксиметил, диметиламінометил, етил, пропіл, ізопропіл,  $-CF_3$ , циклопропіл або циклобутил;

$n$  дорівнює 1 або 2;

$Z$  є N, CH або  $C(C_{1-4}$ алкіл);

$R^6$  означає Н,  $C_{1-6}$ алкіл або моноциклічний циклоалкіл;

$R^8$  є Н або  $C_{1-4}$ алкілом;

$R^9$  і  $R^{10}$ , кожний незалежно, означають Н або  $C_{1-4}$ алкіл; і

$R^{11}$  означає Н або  $C_{1-4}$ алкіл;

фармацевтично прийнятних солей сполуки формули (I), фармацевтично прийнятних проліків сполуки формули (I) і фармацевтично активних метаболітів сполуки формули (I).

22. Спосіб за п. 21, де вказаний щонайменше один засіб вибирають з:

[5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(6-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]метил-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]метил-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4-фтор-5-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-пропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-циклобутил-5-(4,5-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-циклобутил-5-(4,5-дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-циклобутил-5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-циклобутил-5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-пропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-етил-5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-метил-5-(4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-фтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]-[4-метил-5-(5-трифторметил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]аміну;

[5-(5-трет-бутил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-хлор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

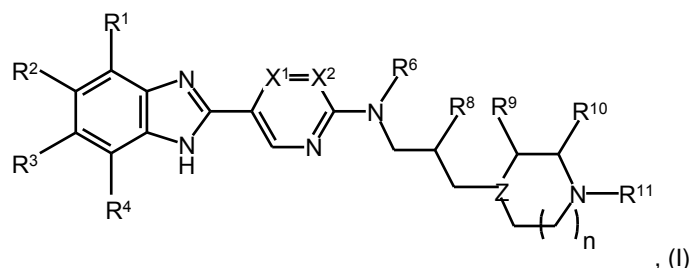
[5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпiperидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(6-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,6-дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5,6-дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(1H-бензоімідазол-2-іл)піразин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)піразин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну і їх фармацевтично прийнятних солей.  
 23. Спосіб за п. 21, де захворюванням, порушенням або станом є запалення.  
 24. Спосіб за п. 21, де захворювання, порушення або стан вибирають з групи, яка складається із запальних порушень, алергічних захворювань, дерматологічних порушень, аутоімунного захворювання, лімфатичних порушень і порушень, пов'язаних із станом імунodefіциту.  
 25. Спосіб за п. 21, де захворювання, порушення або стан вибирають з алергії, астми, сухого ока,

хронічного обструктивного захворювання легень (COPD), атеросклерозу, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, запальних захворювань кишечнику, коліту, хвороби Крона, виразкового коліту, псоріазу, свербіж, шкірного свербіж, атопічного дерматиту, кропивниці, висипу, запалення очей, кон'юнктивіту, носових поліпів, алергічного риніту, носового свербіж, склеродермії, аутоімунних хвороб щитовидної залози, залежного від імунної системи цукрового діабету, вовчака, злоякісної міастенії, аутоімунних нейропатій, хвороби Джуліана Барре, аутоімунного увеїту, аутоімунної гемолітичної анемії, перніціозної анемії, аутоімунної тромбоцитопенії, артеріїту скроневих артерій, антифосфоліпідного синдрому, васкуліту, гранульоматозу Вегенера, хвороби Беккета, герпетиформного дерматиту, звичайної пухирчатки, вітіліго, первинного біліарного цирозу печінки, аутоімунного гепатиту, аутоімунного оофориту, аутоімунного орхіту, аутоімунного захворювання надниркової залози, поліміозиту, дерматоміозиту, спонділоартропатій, анкілозуючого спонділоартриту і синдрому Шегрена.

26. Спосіб за п. 21, де захворювання, порушення або стан вибирають з алергії, астми, аутоімунних захворювань і свербіж.

27. Спосіб модуляції активності рецептора гістаміну H<sub>4</sub>, в якому здійснюють вплив на рецептор гістаміну H<sub>4</sub> ефективною кількістю щонайменше одного засобу, вибраного із сполуки формули (I):



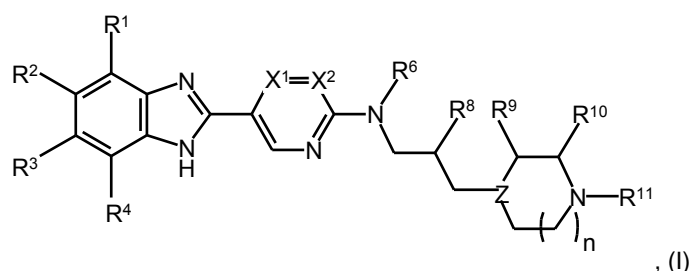
де кожний з R<sup>1-4</sup> незалежно означає H, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>2-4</sub>алкеніл, C<sub>2-4</sub>алкініл, феніл, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, галоген, -NO<sub>2</sub>, -OC<sub>1-4</sub>алкіл, -SC<sub>1-4</sub>алкіл, -S(O)C<sub>1-4</sub>алкіл, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл, -C(O)C<sub>1-4</sub>алкіл, -C(O)феніл, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> або -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; де R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup>, кожний незалежно, означають H, C<sub>1-4</sub>алкіл або C<sub>3-7</sub>циклоалкіл; одна з груп X<sup>1</sup> і X<sup>2</sup> означає N, а інша означає C-R<sup>c</sup>; де R<sup>c</sup> означає H, метил, гідроксиметил, диметиламінометил, етил, пропіл, ізопропіл, -CF<sub>3</sub>, циклопропіл або циклобутил; n дорівнює 1 або 2; Z означає N, CH або C(C<sub>1-4</sub>алкіл); R<sup>6</sup> означає H, C<sub>1-6</sub>алкіл або моноциклічний циклоалкіл; R<sup>8</sup> є H або C<sub>1-4</sub>алкілом; R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup>, кожний незалежно, означають H або C<sub>1-4</sub>алкіл; i R<sup>11</sup> означає H або C<sub>1-4</sub>алкіл; і солі сполуки формули (I).  
 28. Спосіб за п. 27, де вказаним щонайменше одним засобом є один засіб з:

[5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(6-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,6-дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]метил-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,5-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]метил-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;



[5-(4,6-біс-трифторметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 2-{4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіламіно]піримідин-5-іл}-1Н-бензоімідазол-5-карбонітрилу;  
 [5-(5-метокси-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4-хлор-6-трифторметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5-хлор-6-фтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5-хлор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5,6-дихлор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-етил-5-(4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(6-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(6-хлор-5-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4-хлор-6-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну  
 і їх фармацевтично прийнятних солей.  
 31. Спосіб за п. 21, де вказаний вище щонайменше один засіб вибирають з:

[5-(4,6-біс-трифторметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 2-{4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіламіно]піримідин-5-іл}-1Н-бензоімідазол-5-карбонітрилу;  
 [5-(5-метокси-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4-хлор-6-трифторметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5-хлор-6-фтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5-хлор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5,6-дихлор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-етил-5-(4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(6-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(6-хлор-5-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4-хлор-6-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну  
 і їх фармацевтично прийнятних солей.  
 32. Хімічна сполука формули (I):



де  
 кожний з R<sup>1-4</sup> незалежно означає H, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>2-4</sub>алккеніл, C<sub>2-4</sub>алкініл, феніл, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, гало-

ген, -NO<sub>2</sub>, -OC<sub>1-4</sub>алкіл, -SC<sub>1-4</sub>алкіл, -S(O)C<sub>1-4</sub>алкіл, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл, -C(O)C<sub>1-4</sub>алкіл, -C(O)феніл, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>алкіл, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> або -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

де  $R^a$  і  $R^b$ , кожний незалежно, означають Н,  $C_{1-4}$ алкіл або  $C_{3-7}$ циклоалкіл;

одна з груп  $X^1$  і  $X^2$  означає Н, а інша означає  $C-R^c$ ; де  $R^c$  означає Н, метил, гідроксиметил, диметиламінометил, етил, пропіл, ізопропіл,  $-CF_3$ , циклопропіл або циклобутил;

n дорівнює 1 або 2;

Z означає Н, СН або  $C(C_{1-4}алкіл)$ ;

$R^6$  означає Н,  $C_{1-6}$ алкіл або моноциклічний циклоалкіл;

$R^8$  є Н або  $C_{1-4}$ алкілом;

$R^9$  і  $R^{10}$ , кожний незалежно, означають Н або  $C_{1-4}$ алкіл; i

$R^{11}$  означає Н або  $C_{1-4}$ алкіл;

або моногідрат сполуки формули (I), дигідрат сполуки формули (I) або гемітартратна сіль сполуки формули (I).

33. Хімічна сполука формули (I), вибрана з:

[5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(6-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]метил-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]метил-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4-фтор-5-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-пропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-циклобутил-5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-циклобутил-5-(4,5-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-циклобутил-5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-циклобутил-5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-пропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-етил-5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-метил-5-(4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-фтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]-[4-метил-5-(5-трифторметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]аміну;

[5-(5-трет-бутил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-хлор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(6-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-дихлор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(5,6-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(1Н-бензоімідазол-2-іл)піразин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піразин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-біс-трифторметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

2-{4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіламіно]піримідин-5-іл}-1Н-бензоімідазол-5-карбонітрилу;

[5-(5-метокси-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;



[5-(4-хлор-6-трифторметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5-хлор-6-фтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5-хлор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(5,6-дихлор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-етил-5-(4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-циклопропіл-5-(4,5-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(6-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [4-циклопропіл-5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(6-хлор-5-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;  
 [5-(4-хлор-6-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну  
 і їх моногідратів, дигідратів і гемітарtratних солей.

#### Галузь винаходу

Даний винахід належить до деяких бензоімідазол-2-ілпіримідинів і піразинів, фармацевтичних композицій, що містять вказані сполуки, і способів їх застосування для лікування захворювань, порушень і станів, опосередкованих активністю рецептора гістаміну  $H_4$ .

#### Попередній рівень техніки в даній галузі

Рецептор гістаміну  $H_4$  ( $H_4R$ ) являє собою недавно ідентифікований рецептор гістаміну [відносно оглядів див. Fung-Leung, W.-P., et al., Curr. Opin. Invest. Drugs 2004, 5(11), 1174-1183; de Esch, I.T.P. et al., Trends Pharmacol. Sci. 2005, 26(9), 462-469]. Рецептор виявлений в кістковому мозку і селезінці і експресується на еозинофілах, базофілах, тучних клітинах [Liu, C, et al., Mol. Pharmacol, 2001, 59 (3), 420-426; Morse, K.L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 296(3) 1058-1066; Hofstra, C.L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 305(3), 1212-1221; Lippert, U., et al., J. Invest. Dermatol. 2004, 123(1), 116-123; Voehringer, D., et al., Immunity 2004, 20(3), 267-277],  $CD8^+$  Т-клітинах [Gantner, F., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303(1), 300-307], дендритних клітинах і людських синовіальних клітинах хворих ревматоїдним артритом [Ikawa, Y., et al. Biol. Pharm. Bull 2005, 28(10), 2016-2018]. Однак експресія на нейтрофілах і моноцитах менш вивчена [Ling, P., et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142(1), 161-171].

Експресія рецептора, принаймні, частково, контролюється різними стимулами запалення [Coge, F., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001, 284(2) 301-309; Morse, et al., 2001], таким чином, підтверджується припущення, що активація рецептора  $H_4$  впливає на запальні реакції. У зв'язку з переважною експресією на імунокомпетентних клітинах рецептор  $H_4$  тісно пов'язаний з регуляторними функціями гістаміну під час імунної відповіді.

Біологічна активність гістаміну в контексті імунології і аутоімунних захворювань тісно пов'язана

з алергічною реакцією і її шкідливими ефектами, такими як запалення. Події, які приводять до розвитку запальної реакції, включають фізичну стимуляцію (включаючи травму), хімічну стимуляцію, інфекцію і інвазію чужорідним тілом. Запальна реакція характеризується болем, підвищеною температурою, почервонінням, припухлістю, зниженням функції або їх комбінацією.

Дегрануляція тучних клітин (екзоцитоз) приводить до вивільнення гістаміну і запальної реакції, яка спочатку може характеризуватися опосередкованою гістаміном шкірною реакцією по типу "цвітіння". Широкий ряд імунологічних стимулів (наприклад, алергени і антитіла) і неімунологічних (наприклад, хімічні) стимулів може викликати активацію, рекрутмент і дегрануляцію тучних клітин. Активація тучних клітин ініціює алергічні запальні реакції, які, в свою чергу, приводять до рекрутменту інших ефекторних клітин, які також вносять внесок в запальну реакцію. Було показано, що гістамін індукуює хемотаксис тучних клітин миші (Hofstra, et al., 2003). Хемотаксису не спостерігається при використанні тучних клітин, вироблених від  $H_4$ -нокаутних мишей. Крім того, реакція блокується специфічним для рецептора  $H_4$  антагоністом, але не антагоністами рецепторів  $H_1$ ,  $H_2$  або  $H_3$  (Hofstra, et al., 2003; Thurmond, R.L., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309(1), 404-413). Міграція *in vivo* тучних клітин до гістаміну також була досліджена, і було показано, що вона залежить від рецептора  $H_4$  (Thurmond, et al., 2004). Міграція тучних клітин може мати значення при алергічному риніті і алергії, де виявлене підвищення кількості тучних клітин [Kirby, J.G., et al., Am. Rev. Respir. Dis. 1987, 136(2), 379-383; Crimi, E., et al., Am. Rev. Respir. Dis. 1991, 144(6), 1282-1286; Amin, K., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 162 (6), 2295-2301; Gauvreau, G.M., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 161(5), 1473-1478; Kassel, O, et al., Clin. Exp. Allergy 2001, 31(9), 1432-1440]. Крім того, відомо, що у відповідь на алергени відбувається перероз-

поділ тучних клітин відносно епітеліальної вистілки слизової оболонки носової порожнини [Fokkens, W.J., et al., Clin. Exp. Allergy 1992, 22 (7), 701-710; Slater, A., et al., J. Laryngol. Otol. 1996, 110, 929-933]. Отримані результати показують, що хемотаксична відповідь тучних клітин опосередковується рецепторами гістаміну H<sub>4</sub>.

Було показано, що еозинофіли можуть здійснювати хемотаксис до гістаміну [O'Reilly, M., et al., J. Recept. Signal Transduction 2002, 22(1-4), 431-448; Buckland, K.F., et al., Br. J. Pharmacol. 2003, 140(6), 1117-1127; Ling et al., 2004]. Було показано, що при використанні H<sub>4</sub>-вибіркових лігандів хемотаксис еозинофілів, індукований гістаміном, опосередковується через рецептор H<sub>4</sub> [Buckland, et al., 2003; Ling et al., 2004]. Експресія молекул адгезії CD 11b/CD18 (LFA-1) і CD54 (ICAM-1) на клітинній поверхні еозинофілів підвищується після обробки гістаміном (Ling, et al., 2004). Дане підвищення експресії блокується антагоністами рецептора H<sub>4</sub>, але не антагоністами рецепторів H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, або H<sub>3</sub>.

H<sub>4</sub>R також відіграє роль для дендритних клітин і Т-клітин. У дендритних клітинах людини, вироблених з моноцитів, стимуляція H<sub>4</sub>R придушує продукування IL-12p70 і приводить до опосередкованого гістаміном хемотаксису [Gutzmer, R., et al., J. Immunol. 2005, 174(9), 5224-5232]. Також була продемонстрована роль рецептора H<sub>4</sub> в CD8<sup>+</sup> Т-клітинах. Gantner, et al., (2002) показав, що як H<sub>4</sub>, так і H<sub>2</sub>-рецептор контролює індукване гістаміном вивільнення IL-16 з CD8<sup>+</sup> Т-клітин людини. IL-16 був виявлений в бронхоальвеолярній рідині сенсibilізованих алергеном або гістаміном людей, які страждають астмою [Mashikian, V.M., et al., J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 101 (6, Part 1), 786-792; Krug, N., et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 162(1), 105-111], і він представляється важливим чинником в міграції CD4<sup>+</sup>-клітин. Активність рецептора у вказаних типах клітин свідчить про важливу роль в адаптаційних імунних реакціях, таких як реакції, які є активними при аутоімунних захворюваннях.

In vivo антагоністи рецептора H<sub>4</sub> виявляли здатність гальмувати розвиток нейтрофілії при зимозан-індукованому перитоніті або в моделях плевриту [Takeshita, K., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 307(3), 1072-1078; Thurmond, et al., 2004]. Крім того, антагоністи рецептора H<sub>4</sub> виявляли активність в широко використовуваній і добре охарактеризованій моделі коліту [Varga, C., et al., Eur. J. Pharmacol. 2005, 522(1-3), 130-138]. Отримані результати підтверджують твердження, що антагоністи рецептора H<sub>4</sub> мають протизапальну дію in vivo.

Інша фізіологічна роль гістаміну виявляється як медіатор свербіжів, і антагоністи рецептора H<sub>1</sub> не є повністю ефективними в клініці. Недавно було показано, що рецептор H<sub>4</sub> також залучається до індукваного гістаміном почухування у миші [Bell, J.K., et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 142(2), 374-380]. Ефекти гістаміну можуть бути блоковані антагоністами H<sub>4</sub>. Отримані результати підтверджу-

ють гіпотезу про те, що рецептор H<sub>4</sub> залучається до індукваного гістаміном свербіжів і тому антагоністи рецептора H<sub>4</sub> будуть мати позитивні ефекти в лікуванні свербіжів.

Модуляція рецепторів H<sub>4</sub> контролює вивільнення медіаторів запалення і інгібує рекрутмент лейкоцитів, таким чином сприяючи запобіганню і/або лікуванню H<sub>4</sub>-опосередкованих захворювань і станів, що включають шкідливу дію алергічних реакцій, таких як запалення. Сполуки згідно з даним винаходом мають модулюючі рецептор H<sub>4</sub> властивості. Сполуки згідно з даним винаходом мають інгібуючі рекрутмент лейкоцитів властивості. Сполуки згідно з даним винаходом мають протизапальні властивості.

Приклади керівництва, які стосуються запалення, включають: 1) Gallin, J.I.; Snyderman, R., Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 3rd ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1999; 2) Stvrtinova, V., et al., Inflammation and Fever. Pathophysiology Principles of Diseases (Textbook for Medical Students); Academic Press: New York, 1995; 3) Cecil, et al. Textbook of Medicine, 18th ed.; W.B. Saunders Co., 1988; і 4) Stedman's Medical Dictionary,

Рівень техніки і огляд матеріалу по запаленню і станах, споріднених запаленню, можна знайти в статтях, таких як наступні: Nathan, C, Nature 2002, 420(6917), 846-852; TR<sup>3</sup>cey, K.J., Nature 2002, 420(6917), 853-859; Coussens, L.M., et al., Nature 2002, 420(6917), 860-867; Libby, P., Nature 2002, 420, 868-874; Benoist, C, et al., Nature 2002, 420(6917), 875-878; Weiner, H.L., et al., Nature 2002, 420(6917), 879-884; Cohen, J., Nature 2002, 420(6917), 885-891; Steinberg, D., Nature Med. 2002, 8 (11), 1211-1217.

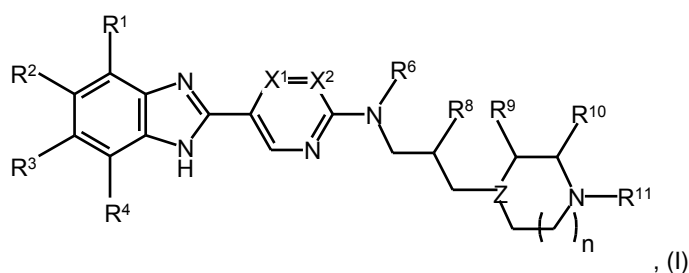
Таким чином, низькомолекулярні модулятори рецептора гістаміну H<sub>4</sub> згідно з даним винаходом контролюють вивільнення медіаторів запалення і інгібують рекрутмент лейкоцитів і можуть бути використані в лікуванні запалення різної етіології, включаючи наступні стани і захворювання: запальні порушення, алергічні реакції, дерматологічні розлади, аутоімунне захворювання, лімфатичні порушення, свербіж і порушення, пов'язане з станом імунодефіциту. Захворювання, порушення і стани, які опосередковуються активністю рецептора гістаміну H<sub>4</sub>, включають такі, які згадуються в описі.

2-Арилбензімідазоли були описані як модулятори рецептора гістаміну H<sub>4</sub>, див., наприклад, публікацію заявки на патент США 2005/0070550A1. Однак потреба в активних модуляторах рецептора гістаміну H<sub>4</sub> з бажаними фармацевтичними властивостями все ще зберігається.

Суть винаходу

У цей час виявлено, що деякі бензоіл-2-ілпіримідини і піразини виявляють модулюючу рецептор гістаміну H<sub>4</sub> активність.

У одному загальному аспекті, винахід належить до сполук наступної формули (I):



де кожний з  $R^{1-4}$  незалежно означає H,  $C_{1-4}$ алкіл,  $C_{2-4}$ алкеніл,  $C_{2-4}$ алкініл, феніл,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ , галоген,  $-NO_2$ ,  $-OC_{1-4}$ алкіл,  $-SC_{1-4}$ алкіл,  $-S(O)C_{1-4}$ алкіл,  $-SO_2C_{1-4}$ алкіл,  $-C(O)C_{1-4}$ алкіл,  $-C(O)$ феніл,  $-C(O)NR^aR^b$ ,  $-CO_2C_{1-4}$ алкіл<sub>5</sub>,  $-CO_2H$ ,  $-C(O)NR^aR^b$  або  $-NR^aR^b$ ;

де  $R^a$  і  $R^b$ , кожний незалежно, означає H,  $C_{1-4}$ алкіл або  $C_{3-7}$ циклоалкіл;

одна з груп  $X^1$  і  $X^2$  означає N, а інша означає  $C-R^c$ ;

де  $R^c$  означає H, метил, гідроксиметил, диметиламінометил, етил, пропіл, ізопропіл,  $-CF_3$ , циклопропіл або циклобутил;

$n$  дорівнює 1 або 2;

$Z$  означає N, CH або  $C(C_{1-4}$ алкіл);

$R^6$  означає H,  $C_{1-6}$ алкіл або моноциклічний циклоалкіл;

$R^8$  є H або  $C_{1-4}$ алкілом;

$R^9$  і  $R^{10}$ , кожний незалежно, означає H або  $C_{1-4}$ алкіл; і

$R^{11}$  означає H або  $C_{1-4}$ алкіл.

Даний винахід також належить до будь-якого з наступних аспектів: фармацевтично прийнятних солей сполук формули (I), фармацевтично прийнятних проліків сполук формули (I) і фармацевтично активних метаболітів сполук формули (I).

У інших варіантах здійснення винаходу сполука формули (I) є сполукою, вибраною зі сполук, описаних або приведених як приклади в докладному описі, представленою нижче.

У іншому загальному аспекті винахід належить до фармацевтичних композицій, що містять, кожна, (а) ефективну кількість щонайменше одного засобу, вибраного зі сполук формули (I), і їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні проліки і фармацевтично активні метаболіти; і (b) фармацевтично прийнятний наповнювач.

У іншому загальному аспекті винахід належить до способу лікування суб'єкта, який страждає або у якого виявлене захворювання, порушення або стан, опосередковане активністю рецептора гістаміну  $H_4$ , що включає введення суб'єкту, потребуючому такого лікування, ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично активного метаболіту такої сполуки. У деяких переважних варіантах способу винаходу захворюванням, порушенням або станом є запалення. Як представлено в описі, запалення належить до реакції, яка розвивається внаслідок вивільнення гістаміну, яке

в свою чергу викликається щонайменше одним стимулом. Прикладами таких стимулів є імунологічні стимули і неімунологічні стимули.

У іншому загальному аспекті винахід належить до способу модуляції активності рецептора гістаміну  $H_4$ , що включає вплив на рецептор гістаміну  $H_4$  ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I) і її солі.

Додаткові варіанти, особливості і переваги винаходу будуть очевидні з наступного докладного опису при використанні винаходу на практиці.

Докладний опис винаходу

Винахід може бути зрозумілий в повній мірі при зверненні до наступного опису, що включає наступний глосарій термінів і заключні приклади. Розкриття публікацій, включаючи патенти, цитовані в даному описі, включене в нього за допомогою посилання.

Як використовують в описі, терміни "що включає", "той, що містить" і "що містить в собі" використовують в їх відкритому, необмеженому значенні.

Термін "алкіл" належить до алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю в ланцюзі. Приклади алкільних груп включають метил (Me, який також може бути структурно зображений символом "/"), етил (Et), н-пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл (tBu), пентил, ізопентил, трет-пентил, гексил, ізогексил і групи, яка з урахуванням компетентності в даній галузі і ідей винаходу, викладених в описі, повинні розглядатися як еквівалентні будь-якому одному з вищенаведених прикладів.

Термін "алкеніл" належить до алкенільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю в ланцюзі. (Подвійний зв'язок алкенільної групи утворюється з двох  $sp^2$ -гібридизованих атомів вуглецю). Ілюстративні алкенільні групи включають проп-2-еніл, бут-2-еніл, бут-3-еніл, 2-метилпроп-2-еніл, гекс-2-еніл і групи, яка з врахуванням компетентності в даній галузі і ідей винаходу, викладених в описі, повинні розглядатися як еквівалентні будь-якому одному з вищенаведених прикладів.

Термін "циклоалкіл" належить до насиченого або частково насиченого, моноциклічного, конденсованого поліциклічного або спірополіциклічного карбоциклу, що містить від 3 до 12 кільцевих атомів на карбоцикл. Ілюстративні приклади циклоалкільних груп включають наступні об'єкти, у вигляді відповідним чином пов'язаних фрагментів:



Фахівцям в даній галузі буде очевидно, що варіанти гетероарильних, циклоалкільних і гетероциклоалкільних груп, перераховані або ілюстровані вище, не вичерпуються, і що додаткові варіанти в об'ємі вказаних певних термінів також можуть бути вибрані.

Термін "галоген" означає хлор, фтор, бром або йод. Термін "галогенід" означає хлор, фтор, бром або йод.

Термін "заміщена" означає, що певна група або фрагмент має один або більше замісників. Термін "незаміщена" означає, що певна група не має замісників. Термін "необов'язково заміщена" означає, що певна група є незаміщеною або заміщеною одним або більше замісниками. У випадку, коли термін "заміщена" використовують для опису структурної системи, заміщення може мати місце біля будь-якого положення системи, валентність якого допускає таке заміщення.

Будь-яка формула, подана в описі, призначена представити сполуки зі структурами, зображеними за допомогою структурної формули, а також деякі варіації або форми. Зокрема, сполуки будь-якої форми, представлені в описі, можуть мати асиметричні центри і тому можуть існувати в різних енантімерних формах. Всі оптичні ізомери і стереоізомери сполук загальної формули і їх суміші розглядаються в об'ємі формули. Таким чином, будь-яка формула, подана в описі, призначена представити рацемат, одну або більше енантімерних форм, одну або більше діастереомерних форм, одну або більше атропоізомерних форм і їх суміші.

Крім того, деякі структури можуть існувати у вигляді геометричних ізомерів (тобто цис- і транс-ізомери), у вигляді таутомерів або у вигляді атропоізомерів. Також будь-яка формула, подана в описі, призначена представити гідрати, сольвати і поліморфи таких сполук і їх суміші.

Для більш короткого опису деякі з кількісних виразів, представлених в описі, не визначені в поєднанні з терміном "приблизно". Очевидно, що чи використовується термін "приблизно" однозначно чи ні, кожна кількість, подана в описі, означає відсилання до фактичної заданої величини, і вона також означає наближення до такої заданої величини, яка повинна бути обґрунтована на основі компетентності в даній галузі, включаючи еквіваленти і наближення, отримані завдяки експериментальним умовам і/або кількісним визначенням такої заданої величини. Кожен раз, коли вихід даний в процентах, такий вихід належить до маси речовини, для якої вихід даний у відношенні до максимальної кількості такої ж субстанції, яка може бути отримана при окремих стехіометричних умовах. Концентрації, які представлені у вигляді процентів, належать до відношень маси, якщо не указано інакше.

Посилання на хімічну речовину вставлене в опис для посилання на будь-яку (а) дійсно описану форму такої хімічної речовини і (b) будь-яку з форм такої хімічної речовини в середовищі, в якому сполука знаходиться при згадці.

Наприклад, посилання в описі на сполуку, таку як R-COOH, охоплює посилання на будь-яку одну зі сполук, наприклад, R-COOH<sub>(s)</sub>, R-COOH<sub>(sol)</sub> і R-COO<sup>-</sup><sub>(sol)</sub>. У даному прикладі R-COOH<sub>(s)</sub> належить до твердої сполуки, оскільки вона може бути, наприклад, в таблетці або деякій іншій твердій фармацевтичній композиції або препараті; R-COOH<sub>(sol)</sub> належить до недисоційованої форми сполуки в розчиннику; і R-COO<sup>-</sup><sub>(sol)</sub> належить до дисоційованої форми сполуки в розчиннику, такої як дисоційована форма сполуки у водному середовищі, чи зроблена така дисоційована форма з R-COOH, з її солі або з будь-якої іншої речовини, яка дає R-COO<sup>-</sup> при дисоціації в середовищі, в якому речовина знаходиться. У іншому прикладі вираз, такий як "вплив на речовину з утворенням сполуки формули R-COOH", належить до впливу на таку речовину з утворенням форми або форм сполуки R-COOH, яка існує, або існують, в середовищі, в якому такий вплив відбувається. У цьому відношенні, якщо така речовина знаходиться, наприклад, у водному середовищі, зрозуміло, що сполука R-COOH знаходиться в такому ж середовищі, і, отже, речовина піддається впливу з утворенням видів, таких як R-COON<sub>(водн.)</sub> і/або R-COO<sup>-</sup><sub>(водн.)</sub>, де нижній індекс "(водн.)" стоїть для позначення "водний" згідно з його звичайним значенням в хімії і біохімії. Функціональна група карбонової кислоти була вибрана у вказаних номенклатурних прикладах; даний вибір призначений, однак, не для обмеження, а виключно для ілюстрації. Очевидно, що аналогічні приклади можуть бути взяті на основі інших функціональних груп, що включають, але не обмежені ними, гідроксил, азотисті основи, такі як в амінах, і будь-якої іншої групи, яка вступає у взаємодію або перетворюється згідно з відомими способами в середовищі, що містить сполуку. Такі взаємодії і перетворення включають, але не обмежуються ними, дисоціацію, асоціацію, таутомерію, сольволіз, включаючи гідроліз, сольватацію, що включає гідратацію, протонування і депротонування. У іншому прикладі, цвітеріонна сполука включена в опис шляхом звертання до сполука, яка, як відомо, утворює цвітеріони, навіть якщо вона точно не згадана в її цвітеріонній формі. Терміни, такі як "цвітеріон", "цвітеріонні" і їх синоніми, "цвітеріонна(i) сполука(и)" є стандартними IUPAC-рекомендованими найменуваннями, які добре відомі і являють собою частину стандартних серій певних наукових назв. У цьому відношенні, назви цвітеріон привласнюється ідентифікація імені CHEBI:27369 за допомогою словника молекулярних об'єктів (Chemical Entities of Biological Interest (ChEBI)). (Див., наприклад, в електронній версії <http://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do>). Як добре відомо, цвітеріон, або цвітеріонна сполука, є нейтральною сполукою, яка має формальні одиничні заряди протилежного знаку. Іноді вказані сполуки називають терміном "внутрішні солі". Інші джерела посилаються на дані сполуки як "біполярні іони", хоч останній термін іншими джерелами розглядається як неправильно вжитий термін. Як окремий приклад, аміноетанова кислота (амінокислота гліцин) має формулу H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>COOH, і вона існує в деяких

середовищах (в цьому випадку в нейтральних середовищах) у вигляді цвітеріону  ${}^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{COO}^-$ . Цвітеріони, цвітеріонні сполуки, внутрішні солі і біполярні іони у відомих і добре встановлених значеннях даних термінів входять в об'єм даного винаходу, як повинно бути в будь-якому випадку сприйнято фахівцем в даній галузі. Оскільки немає необхідності вказувати кожний і всякий варіант здійснення винаходу, який повинен визнати фахівець в даній галузі, ніякі структури цвітеріонних сполук, пов'язаних зі сполуками згідно з даним винаходом, детально не представлені в описі. Вони, однак, є частиною варіантів здійснення даного винаходу. Ніяких подальших прикладів в зв'язку з цим не представлено в описі, оскільки згадані вище взаємодії і перетворення в заданому середовищі відомі фахівцям в даній галузі.

Будь-яка представлена в описі формула призначена для опису як немічених видів сполук, так і міченого ізотопами видів сполук. Мічені ізотопами сполуки мають структури, описані формулами, представленими в описі, за винятком випадків, коли один або більше атомів замінені атомом, що має вибірку атомну масу або атомне число. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки згідно з винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, хлору і йоду, такі як  ${}^2\text{H}$ ,  ${}^3\text{H}$ ,  ${}^{11}\text{C}$ ,  ${}^{13}\text{C}$ ,  ${}^{14}\text{C}$ ,  ${}^{15}\text{N}$ ,  ${}^{18}\text{O}$ ,  ${}^{17}\text{O}$ ,  ${}^{31}\text{P}$ ,  ${}^{32}\text{P}$ ,  ${}^{35}\text{S}$ ,  ${}^{18}\text{F}$ ,  ${}^{36}\text{Cl}$ ,  ${}^{125}\text{I}$ , відповідно. Такі мічені ізотопами сполуки придатні в дослідженнях метаболізму (переважно з  ${}^{14}\text{C}$ ), вивченні кінетики реакцій (наприклад, з  ${}^2\text{H}$  або  ${}^3\text{H}$ ), в способах виявлення або візуалізації [таких як позитрон-емісійна томографія (PET) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (SPECT)], включаючи дослідження розподілу в тканинах лікарського засобу або субстрату, або в лікуванні хворих із застосуванням радіоактивності.

Зокрема,  ${}^{18}\text{F}$ - або  ${}^{11}\text{C}$ -мічена сполука може бути найбільш переважною для досліджень за допомогою PET або SPECT. Крім того, заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто  ${}^2\text{H}$ ), може принести деяку терапевтичну користь завдяки більш високій метаболічній стійкості, наприклад, збільшення *in vivo* часу напівжиття або зниження необхідного дозування. Мічені радіоактивними ізотопами сполуки згідно з даним винаходом і їх проліки можуть бути отримані, в основному, шляхом здійснення способів, розкритих в схемах або в прикладах і приготуваннях, описаних нижче, шляхом заміщення легко доступного, міченого ізотопом реагенту на немічений ізотопом реагент.

При посиланні на будь-яку формулу, представлену в описі, вибір окремого фрагмента з переліку можливого типу для певного змінного елемента не має намір встановити такий же вибір типу для змінного елемента, що з'являється де-небудь ще. Іншими словами, де змінний елемент з'являється більше одного разу, вибір типу з певного переліку не залежить від значення типу для такого ж змінного елемента, що з'являється де-небудь ще в формулі, якщо не встановлене інше.

Як перший приклад з приводу термінології замісника, якщо замісником  $S^1_{\text{приклад}}$  є один з  $S_1$  і  $S_2$ , і замісником  $S^2_{\text{приклад}}$  є один з  $S_3$  і  $S_4$ , тоді вказані

значення належать до варіантів здійснення даного винаходу згідно із значеннями  $S^1_{\text{приклад}}$  є  $S_1$ ,  $S^2_{\text{приклад}}$  є  $S_3$ ;  $S^1_{\text{приклад}}$  є  $S_1$  і  $S^2_{\text{приклад}}$  є  $S_4$ ;  $S^1_{\text{приклад}}$  є  $S_2$ ,  $S^2_{\text{приклад}}$  є  $S_3$ ;  $S^1_{\text{приклад}}$  є  $S_2$  і  $S^2_{\text{приклад}}$  є  $S_4$ ; і до еквівалентів кожного одного з таких значень. Таким чином, більш коротка термінологія " $S^1_{\text{приклад}}$  є одним з  $S_1$  і  $S_2$ , і  $S^2_{\text{приклад}}$  є одним з  $S_3$  і  $S_4$ " використовується в описі скорочено, але не для обмеження. Приведений вище перший приклад з приводу термінології замісника, яка встановлюється у вигляді загальних позначень, має намір ілюструвати різні значення замісників, представлених в описі. Згадане вище умовне позначення, подане в описі для замісників, поширюється, де застосовно, на члени, такі як  $R^{1-11}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  і  $n$ , і будь-який інший загальний символ замісника, що використовується в описі.

Крім того, коли більше ніж одне значення дається для будь-якого члена або замісника, варіанти здійснення даного винаходу включають різні поєднання, які можуть бути зроблені з перерахованих призначень, взятих незалежно, і їх еквівалентів. Як другий приклад з приводу термінології замісників, якщо він включений в опис, то замісником  $S_{\text{приклад}}$  є один з  $S_1$ ,  $S_2$  і  $S_3$ , такий перелік належить до варіантів здійснення даного винаходу, для яких  $S_{\text{приклад}}$  означає  $S_1$ ;  $S_{\text{приклад}}$  означає  $S_2$ ;  $S_{\text{приклад}}$  означає  $S_3$ ;  $S_{\text{приклад}}$  означає один з  $S_1$ , і  $S_2$ ;  $S_{\text{приклад}}$  означає один з  $S_1$  і  $S_3$ ;  $S_{\text{приклад}}$  означає один з  $S_2$  і  $S_3$ ;  $S_{\text{приклад}}$  означає один з  $S_1$ ,  $S_2$  і  $S_3$ ; і  $S_{\text{приклад}}$  означає будь-який еквівалент кожного одного з вказаних варіантів. Таким чином, більш стисла термінологія " $S_{\text{приклад}}$  є одним з  $S_1$ ,  $S_2$  і  $S_3$ " використовується в описі скорочено, але не для обмеження. Приведений вище другий приклад з приводу термінології замісника, яка встановлюється у вигляді загальних позначень, має намір ілюструвати різні призначення замісників, представлених в описі. Згадане вище умовне позначення, подане в описі для замісників, поширюється, де застосовно, на члени, такі як  $R^{1-11}$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  і  $n$ , і будь-який інший загальний символ замісника, що використовується в описі.

Номенклатура " $C_{i-j}$ " з  $j > i$ , коли використовують в описі для класу замісників, належить до варіантів здійснення даного винаходу, для яких будь-який і кожен член з числа вуглецевих членів, від  $i$  до  $j$ , включаючи  $i$  і  $j$ , незалежно реалізовується. Як приклад, термін " $C_{1-3}$ " належить незалежно до варіантів здійснення винаходу, які включають один вуглецевий член ( $C_1$ ), варіантів, які включають два вуглецевих члени ( $C_2$ ), і варіантів, які включають три вуглецевих члени ( $C_3$ ).

Термін " $C_{n-\text{малкіл}}$ " належить до аліфатичного ланцюга, прямого або розгалуженого, із загальним числом  $N$  вуглецевих членів в ланцюгу, яке задовольняє вимогам  $n \leq N \leq m$ , з  $m > n$ .

Будь-яке подвійне заміщення, на яке посиляються в описі, має намір охопити різні можливості приєднання, коли допускається більш ніж одна з таких можливостей. Наприклад, посилення на подвійне заміщення -A-B-, де  $A \neq B$ , належить до такого подвійного заміщення із замісником A, приєднаним до першого заміщеного члена, і замісником B, приєднаним до другого заміщеного члена, і також

належить до такого подвійного заміщення із замісником А, приєднаним до другого заміщеного члена, і замісником В, приєднаним до першого заміщеного члена.

На основі приведених вище міркувань з приводу інтерпретації значення змінних елементів і номенклатури, очевидно, що певне посилання в описі на групу означає хімічно значущу і, якщо не вказане інше, незалежне посилання на варіанти такої групи, і посилання на кожний і будь-який з можливих варіантів підгруп групи.

У деяких варіантах формули (I) кожний з  $R^{1-4}$  незалежно означає Н, метил, трет-бутил, метокси,  $-CF_3$ ,  $-CN$ , фтор, хлор, метоксикарбоніл або бензоїл.

У деяких варіантах здійснення винаходу  $X^2$  означає N. В інших варіантах здійснення винаходу  $X^1$  є N.

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^c$  означає Н, метил, етил,  $CF_3$ , циклопропіл або циклобутил. У інших варіантах здійснення винаходу  $R^c$  означає Н або метил.

У деяких варіантах здійснення винаходу n дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення винаходу Z є N або CH. У інших варіантах здійснення винаходу Z є CH.

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^6$  означає Н, метил, етил, пропіл, ізопропіл, циклопропіл або циклобутил. У інших варіантах здійснення винаходу  $R^6$  означає Н або метил.

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^8$  є Н.

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^9$  і  $R^{10}$  незалежно означають Н або метил. У інших варіантах здійснення винаходу, групи  $R^9$  і  $R^{10}$  обидві означають Н.

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^{11}$  означає Н або метил. У інших варіантах здійснення винаходу  $R^{11}$  означає метил.

Винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук, представлених формулою (I), переважно солі, описані вище, і солі окремих сполук, приведені як приклади в описі.

"Фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль вільної кислоти або основи сполуки, представлені формулою (I), тобто нетоксична, біологічно допустима, або інакше, біологічно прийнятна для введення суб'єкту. Див., в основному, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J.Pharm.Sci., 1977,66: 1-19, and Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Приклади фармацевтично прийнятних солей являють собою такі, які є фармацевтично ефективними і прийнятними для контакту з тканинами хворого без вияву неспецифічної токсичності, подразнення або алергічної реакції. Сполука формули (I) може мати кислотну групу в достатній мірі, основну групу в достатній мірі або обидва типи функціональних груп, і, відповідно, може взаємодіяти з рядом неорганічних або органічних основ, і неорганічних і органічних кислот, з утворенням фармацевтично прийнятної солі. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають сульфа-

ти, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моногідрофосфати, дигідрофосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, формиати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себацати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фгалати, сульфонати, ксилосульфати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати,  $\gamma$ -гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафталін-1-сульфонати, нафталін-2-сульфонати і манделати.

Якщо сполука формули (I) містить основний азот, бажана фармацевтично прийнятна сіль може бути отримана будь-яким прийнятним способом, доступним в даній галузі, наприклад, обробкою вільної основи неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамова кислота, азотна кислота, борна кислота, фосфорна кислота і т. п., або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, фенілоцтова кислота, пропіонова кислота, стеаринова кислота, молочна кислота, аскорбінова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, ізетіонова кислота, янтарна кислота, валеріанова кислота, фумарова кислота, малінова кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, олеїнова кислота, пальмітинова кислота, лауринова кислота, кислота в піранозній формі, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа-гідроксикислота, така як мигдалева кислота, лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, така як аспарагінова кислота або глютамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота, 2-ацетоксибензойна кислота, нафтоїна кислота або корична кислота, сульфокислота, така як лаурилсульфокислота, паратолуолсульфокислота, метансульфокислота, етансульфокислота, будь-яка сумісна суміш кислот, таких як кислоти, представлені як приклади в описі, і будь-яка інша кислота та суміш кислот, які розглядаються як еквіваленти або прийнятні замісники з урахуванням середнього рівня компетентності в даній технології.

Якщо сполука формули (I) є кислотою, такою як карбонова кислота або сульфокислота, бажана фармацевтично прийнятна сіль може бути отримана будь-яким прийнятним способом, наприклад, обробкою вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксид лужного металу, гідроксид лужноземельного металу, будь-яка сумісна суміш основ, таких як основи, представлені в описі як приклад, і будь-яка інша основа і суміш основ, які розглядаються як еквіваленти або прийнятні замісники з урахуванням середнього рівня компетентності в даній технології. Ілюстративні приклади відповідних солей включають органічні солі, вироблені з амінокислот, таких як гліцин і аргінін, аміаку, карбонатів, бікарбонатів, первинних, вторинних і третинних амінів і циклічних амі-

нів, таких як бензиламіни, піролідини, піперидин, морфолін і піперазин, і неорганічні солі, вироблені з натрію, кальцію, калію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію і літію.

Винахід також належить до способів лікування, що використовують фармацевтично прийнятні проліки сполук формули (I). Термін "проліки" означає попередник призначеної сполуки, який після введення суб'єкту перетворюється в сполуку *in vivo* внаслідок хімічного або фізіологічного процесу, такого як сольоліз або ферментативне розщеплення, або при фізіологічних умовах (наприклад, проліки, що витримуються при фізіологічному значенні pH, перетворюються в сполуку формули (I)). "Фармацевтично прийнятні проліки" являють собою проліки, які є нетоксичними, біологічно стійкими або інакше біологічно прийнятними для введення суб'єкту. Ілюстративні методи вибору і отримання відповідних похідних проліків описані, наприклад, в публікації "Design of Prodrugs", ed.H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Приклади проліків включають сполуки, що містять амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг з двох або більше (наприклад, два, три або чотири) амінокислотних залишків, ковалентно пов'язаних через амідний або складноефірний зв'язок з вільною аміногрупою, гідроксигрупою або групою карбонової кислоти сполуки формули (I). Приклади амінокислотних залишків включають двадцять природних амінокислот, позначених трьома буквеними символами, а також 4-гідроксипролін, гідроксилізін, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляну кислоту, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон.

Додаткові типи проліків можуть бути отримані, наприклад, шляхом обробки вільних гідроксильних груп структур формули (I) з утворенням похідних, таких як аміді або алкільні складні ефіри. Приклади амідів включають такі, які вироблені і аміаку, первинних C<sub>1-6</sub>алкільних амінів і вторинних ді(C<sub>1-6</sub>алкіль)амінів. Вторинні аміни включають 5- або 6-членні гетероциклоалкільні або гетероарильні кільцеві фрагменти. Приклади амідів включають такі, які вироблені з аміаку, C<sub>1-3</sub>алкільних первинних амінів і ді(C<sub>1-3</sub>алкіль)амінів. Приклади складних ефірів згідно з винаходом включають C<sub>1-7</sub>алкільні, C<sub>5-7</sub>циклоалкільні, фенільні і складні феніл(C<sub>1-6</sub>)ефіри. Переважні складні ефіри включають метильні ефіри. Проліки також можуть бути приготовані шляхом обробки вільних гідроксигруп сполук з використанням груп, що включають гемісукцинати, фосфатні складні ефіри, диметиламіноацетати і фосфорилоксиметиллоксикарбоніли, по методиках, таких як описані в публікації Adv. Drug Delivery Rev.1996,19,115. Карбаматні похідні гідрокси- і аміногруп також можуть бути включені в проліки. Проліки також можуть бути отримані у вигляді карбонатних похідних, сульфонатних складних ефірів і сульфатних складних ефірів гідроксигруп. Утворення похідних гідроксигруп у вигляді (ацилокси)метильних і (ацилокси)етильних складних ефірів, де ацильна група може бути алкільним складним ефіром, необов'язково заміщеним однією або більше функціональністю, такою як прос-

тий ефір, амін або карбонова кислота, або де ацильна група є складним ефіром амінокислоти, як описана вище, також використовують для отримання проліків. Проліки такого типу можуть бути отримані, як описано в публікації J. Med. Chem.1996, 39, 10. Вільні аміни також можуть бути перетворені в аміді, сульфонаміді і фосфонаміді. Всі з перерахованих фрагментів проліків можуть містити групи, що включають таку функціональність, як простий ефір, амін і карбонова кислота.

Фармацевтично активні метаболіти також можуть бути використані в способах винаходу. "Фармацевтично активний метаболіт" означає фармакологічно активний продукт метаболізму в організмі сполуки формули (I) або її солі. Проліки і активні метаболіти сполуки можуть бути виявлені звичайними способами, відомими або доступними в даній галузі. Див., наприклад, Bertolini,et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan,et al... J.Pharm.Sci.1997,86 (7), 765-767; Bagshawe,Drug Dev.Res.1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press,1985); і Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen,et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні проліки і фармацевтично активні метаболіти (загалом, "засоби") згідно з даним винаходом придатні як модулятори рецептора гістаміну H<sub>4</sub> в способах винаходу Засоби можуть бути використані в способах винаходу для лікування або запобігання станам, захворюванням або порушенням, опосередкованих через модуляцію рецептора гістаміну H<sub>4</sub>, таких як приведені в описі. Тому засоби згідно з винаходом можуть бути використані як протизапальні засоби. Симптоми і хворобливі стани призначені бути включеними в область "станів, порушень або захворювань".

Таким чином, винахід належить до способів використання фармацевтичних засобів, приведених в описі, для лікування суб'єктів з встановленим діагнозом або страждаючих від захворювання, порушення або стану, опосередкованого через активність рецептора гістаміну H<sub>4</sub>, такого як запалення.

У переважному варіанті здійснення винаходу засіб згідно з даним винаходом вводять для лікування запалення. Запалення може бути пов'язане з різними захворюваннями, порушеннями або станами, такими як запальні порушення, алергічні захворювання, дерматологічні порушення, аутоімунне захворювання, лімфатичні порушення і порушення, пов'язані з станом імунodefіциту, включаючи більш специфічні стани і захворювання, представлені нижче. Відносно початку і розвитку запалення, запальні захворювання або опосередковані запаленням захворювання або стани включають, але не обмежуються ними, гостре запалення, алергічне запалення і хронічне запалення.

Ілюстративні типи запалення, яке піддається лікуванню засобом, що модулює рецептор гістаміну H<sub>4</sub>, згідно з винаходом включають запалення в результаті будь-якого одного з безлічі станів або



пов'язаного з будь-яким одним з безлічі станів, таких як алергія, астма, сухе око, хронічне обструктивне захворювання легень (COPD), атеросклероз, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальні захворювання кишечника (що включають коліт, хворобу Крона і виразковий коліт), псоріаз, свербіж, шкірний свербіж, atopічний дерматит, кропивницю (висип), запалення очей, кон'юнктивіт, носові поліпи, алергічний риніт, носовий свербіж, склеродермію, аутоімунні хвороби щитовидної залози, залежний від імунної системи цукровий діабет (також відомий як тип 1) і вовчак, які характеризуються підвищенням або тривалим запаленням на деякій стадії захворювання. Інші аутоімунні захворювання, які приводять до запалення, включають злоякісну міастенію, аутоімунні нейропатії, такі як хвороба Джуліана Барре, аутоімунний увеїт, аутоімунну гемолітичну анемію, перніціозну анемію, аутоімунну тромбоцитопенію, артеріїт скроневих артерій, антифосфоліпідний синдром, васкуліт, такий як гранульоматоз Вегенера, хворобу Беккета, герпетиформний дерматит, звичайну пухирчатку, вітіліго, первинний біліарний цироз печінки, аутоімунний гепатит, аутоімунний оофорит і орхіт, аутоімунне захворювання надниркової залози, поліміозит, дерматоміозит, спондилоартропатії, такі як анкілозуючий спондилоартрит, і синдром Шегрена.

Свербіж, що піддається лікуванню засобом, який модулює рецептор гістаміну  $H_4$ , згідно з винаходом включає такий, який є симптомом алергічних шкірних захворювань (таких як atopічний дерматит і висип) і інших метаболічних порушень (таких як хронічна ниркова недостатність, печінковий холестази і цукровий діабет).

У іншому переважному варіанті здійснення винаходу засіб згідно з даним винаходом вводять для лікування алергії, астми, аутоімунних хвороб або свербіж.

Термін "лікувати" або "лікування", що вживається в описі, має на увазі введення засобу або композиції згідно з винаходом суб'єкту з метою вироблення терапевтичного або профілактичного ефекту за допомогою модуляції активності рецептора гістаміну  $K_C$ . Лікування включає скасування, поліпшення положення, послаблення, гальмування розвитку, або зниження тяжкості, або запобігання захворюванню, порушенню або стану або одного або більше симптомів такого захворювання, порушення або стану, опосередкованого через модуляцію активності рецептора гістаміну  $H_4$ . Термін "суб'єкт" належить до пацієнта-савця, потребуючого такого лікування, такого як людина. "Модулятори" включають як інгібітори, так і активатори, де "інгібітори" належать до сполук, які знижують, попереджають, блокують, десенсибілізують або негативно регулюють експресію або активність рецептора гістаміну  $H_4$ , і "активатори" є сполуками, які підвищують, активують, полегшують, сенсibiliзують або позитивно регулюють експресію або активність рецептора гістаміну  $H_4$ .

У способах лікування згідно з винаходом ефективну кількість щонайменше одного фармацевтичного засобу згідно з винаходом вводять суб'єкту, який зазнає або у якого виявлено таке захворю-

вання, порушення або стан. "Ефективна кількість" означає кількість або дозу, достатню для досягнення бажаного терапевтичного або профілактичного ефекту у хворих при необхідності такого лікування певного захворювання, порушення або стану. Ефективні кількості або дози засобів згідно з даним винаходом можуть бути визначені звичайними способами, такими як дослідження на моделях, вивчення поширення дози або клінічні випробування, і з урахуванням звичайних чинників, наприклад, типу або способу введення або доставки лікарського засобу, фармакокінетики засобу, тяжкості і протікання захворювання, порушення або стану, попередньої або діючої терапії суб'єкта, статусу здоров'я суб'єкта і реакції суб'єкта на лікарські засоби і думки лікуючого лікаря. Прикладом дози є доза, що складає діапазон приблизно від 0,001 до 200 мг засобу на кг масу тіла суб'єкта на день, переважно приблизно від 0,05 до 100 мг/кг/день або приблизно від 1 до 35 мг/кг/день, у вигляді однократних або розділених лікарських доз (наприклад, BID, TID, QID). Для людини вагою 70 кг ілюстративний діапазон відповідної дозованої кількості складає від приблизно 0,05 до приблизно 7 г/день або від приблизно 0,2 до приблизно 2,5 г/день.

Якщо позитивна динаміка захворювання, порушення або стану має місце, то доза може бути змінена для проведення попереджувальної або підтримуючої терапії. Наприклад, дозування або частота введення, або обидва чинники, можуть бути знижені в залежності від симптомів до рівня, при якому бажаний терапевтичний або профілактичний ефект зберігається. Безсумнівно, якщо симптоми були пом'якшені до відповідного рівня, лікування можна припинити. Однак хворі можуть вимагати переривистого лікування на тривалій основі при будь-якому рецидиві симптомів.

Крім того, засоби згідно з винаходом можуть бути використані в комбінації з додатковими активними сполуками в лікуванні вказаних вище станів. Додаткові сполуки можна вводити окремо із засобом формули (1) або включати з таким засобом як додатковий активний інгредієнт в фармацевтичну композицію згідно з винаходом. У ілюстративному варіанті здійснення винаходу додатковими активними сполуками є такі, які відомі або розкриті як ефективні засоби в лікуванні станів, порушень або захворювань, опосередкованих активністю рецептора гістаміну  $H_4$ , такі як інший модулятор рецептора гістаміну  $H_4$  або сполука, активна проти іншої мішені, пов'язаної з окремим станом, порушенням або захворюванням. Комбінація може сприяти підвищенню ефективності (наприклад, шляхом включення в комбінацію сполуки, що посилює активність або ефективність засобу згідно з винаходом), зменшенню одного або більше побічних ефектів або зниженню необхідної дози засобу згідно з винаходом.

У випадку, коли посиляються на модуляцію рецептора-мішені, "ефективна кількість" означає кількість, достатню для впливу на активність такого рецептора. Вимірювання активності рецептора-мішені може бути здійснене звичайними аналітичними методами. Модуляція рецептора-мішені є

придатною для ряду програм, що включають аналізи.

Засоби згідно з винаходом використовують як такі або в комбінації з одним або більше іншими активними інгредієнтами для складання фармацевтичних композицій згідно з винаходом. Фармацевтична композиція згідно з винаходом містить ефективну кількість щонайменше одного фармацевтичного засобу відповідно до винаходу. Фармацевтично прийнятний наповнювач є частиною деяких варіантів фармацевтичних композицій згідно з даним винаходом.

"Фармацевтично прийнятний наповнювач" належить до речовини, яка є нетоксичною, біологічно стійкою або інакше біологічно прийнятною для введення суб'єкту, такому як інертна речовина, додана до фармакологічної композиції або інакше, що використовується як наповнювач, носій або розріджувач для полегшення введення фармацевтичного засобу і яка сумісна з таким засобом. Приклади наповнювачів включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри і типи крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії і поліетиленгліколи.

Форми доставки фармацевтичних композицій, що містять одну або більше лікарських доз фармацевтичних засобів, можуть бути отримані з використанням прийнятних фармацевтичних наповнювачів і способів складання композицій, відомих або які стають доступними фахівцям в даній галузі. Композиції можна вводити згідно з способами винаходу за допомогою відповідного методу доставки, наприклад, орального, парентерального, ректального, місцевого або очного методів доставки або шляхом інгаляції.

Препарат може бути приготований у вигляді таблеток, капсул, саше, драже, порошків, гранул, пастилок, відновлюваних порошків, рідких препаратів або супозиторіїв. Переважно, композиції приготують для внутрішньовенної інфузії, місцевого введення або перорального введення.

Для орального введення сполуки згідно з винаходом можуть бути доставлені за допомогою таблеток або капсул або за допомогою розчину, емульсії або суспензії. Для приготування оральних композицій засоби можуть бути включені в композиції з дозуванням, наприклад, від приблизно 0,05 до приблизно 50 мг/кг на добу або від приблизно 0,05 до приблизно 20 мг/кг на добу, або від приблизно 0,1 до приблизно 10 мг/кг на добу.

Оральні таблетки можуть включати засіб і будь-які інші активні інгредієнти, змішані з сумісними фармацевтично прийнятними наповнювачами, такими як розріджувачі, дезінтегруючі засоби, зв'язувальні засоби, змащувальні засоби, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники і консерванти. Прийнятні інертні наповнювачі включають карбонат натрію і кальцію, фосфат натрію і кальцію, лактозу, крохмаль, цукор, глюкозу, метилцелюлозу, стеарат магнію, маніт, сорбіт і т. п. Приклади рідких оральних наповнювачів включають етанол, гліцерин, воду і т. п. Крохмаль, полівінілпіролідон (PVP), крохмальгліколят натрію, мікрокристалічна целюлоза і альгінова кислота є прикладами дезінтегруючих засобів. Зв'язувальні засоби можуть

включати крохмаль і желатин. Як змащувальний засіб, якщо присутній, може бути використаний стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Якщо бажано, таблетки можуть бути покриті матеріалом, таким як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, щоб сповільнити всмоктування в шлунково-кишковому тракті, або можуть бути покриті ентérosоліюбильною оболонкою.

Капсули для орального введення включають тверді і м'які желатинові капсули. Для приготування твердих желатинових капсул активний інгредієнт може бути змішаний з твердим, напівтвердим або рідким розріджувачем. М'які желатинові капсули можуть бути приготовані шляхом змішування активного інгредієнта з водою, маслом, таким як арахісове масло або оливкова олія, рідким парафіном, сумішшю моно- і дигліцеридів жирних кислот з коротким ланцюгом, поліетиленгліколем 400 або пропіленгліколем.

Рідини для орального введення можуть бути представлені у вигляді суспензій, розчинів, емульсій або сиропів або можуть бути ліофілізовані або представлені у вигляді сухого продукту для реконструкції з водою або іншим прийнятним розчинником до використання. Такі рідкі композиції можуть необов'язково містити фармацевтично прийнятні наповнювачі, такі як суспендуючі засоби (наприклад, сорбіт, метилцелюлоза, альгінат натрію, желатин, гідроксіетилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гель стеарату алюмінію і т. п.); неводні наповнювачі, наприклад, олія (наприклад, мигдалева олія або фракціонована кокосова олія), пропіленгліколь, етиловий спирт або воду; консерванти (наприклад, метил- або пропіл-парагідроксибензоат або сорбінова кислота); змочувальні засоби, такі як лецитин; і, якщо бажано, ароматизатори або барвники.

Активні засоби згідно з даним винаходом також можуть бути введені способом, відмінним від орального. Наприклад, композиції можуть бути приготовані для ректального введення у вигляді супозиторію. Для парентерального використання, що включає внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, внутрішньоочеревинний або підшкірний шляхи введення, засоби згідно з винаходом можуть бути приготовані у вигляді стерильних водних розчинів або суспензій, забуферених до відповідного значення pH і ізотонічності, або в маслі, прийнятному для парентерального введення. Прийнятні водні наповнювачі включають розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Такі форми можуть бути представлені в стандартній лікарській формі, такий як ампули або одноразові пристрої для ін'єкції, у вигляді мультидозових форм, таких як пляшечки, з яких відповідна доза може бути відібрана, або в твердому вигляді або заздалегідь приготованому концентраті, який може бути використаний для приготування ін'єктованого препарату. Ілюстративні дози для інфузії складають діапазон від приблизно 1 до 1000 мг/кг/хв засобу, змішаного з фармацевтичним носієм протягом періоду від декількох хвилин до декількох днів.

Для місцевого введення засоби можуть бути змішані з фармацевтичним носієм при концентрації від приблизно 0,1 % до 10 % лікарського засобу

до носія. Для іншого типу введення засобів згідно з винаходом може бути використаний препарат у вигляді пластиру для здійснення трансдермальної доставки.

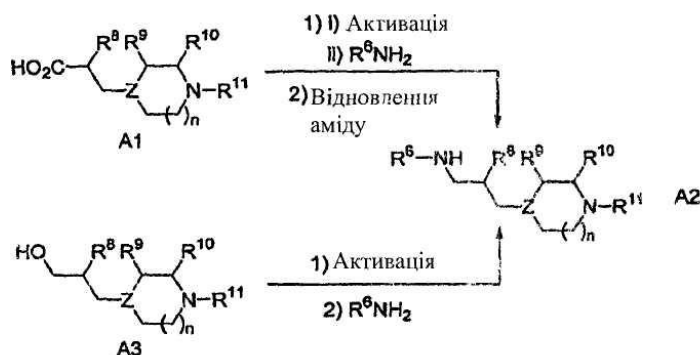
З іншого боку, засоби можуть бути введені згідно з способами даного винаходу шляхом інгаляції, через ніс або рот, наприклад, в аерозольній упаковці, що також містить прийнятний носій.

Приклади засобів, що використовуються в способах винаходу, будуть описані нижче за допомогою посилання на ілюстративні схеми синтезу для їх загального отримання і специфічні приклади. Фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що для отримання різних сполук, представлених в описі, вихідні матеріали можуть бути вибрані відповідним чином, так що бажані замісники, зрештою, будуть

перенесені через всі стадії реакції із захистом або без нього відповідним чином з отриманням бажаного продукту. Альтернативно, може бути необхідно або бажано використати замість бажаного замісника відповідну групу, яка може бути перенесена через всі стадії реакції і замінена, відповідним чином, бажаним замісником. Якщо не вказане інше, змінні елементи є такими, як визначені вище в посиланні на формулу (I).

На схемах, представлених нижче, фахівцям в даній галузі буде очевидно, що група  $R^{11}$  може бути замінена відповідною захищаючою азот групою, такою як трет-бутоксикарбонільна група (Boc), і що закисна група замінюється на останній стадії синтезу.

СХЕМА А



Відносно схеми А, аміни А2 є комерційно доступними або отримані з кислот А1 або спиртів А3. Поєднання кислот А1 з амінами  $R^6NH_2$  в присутності активуючих агентів, таких як дициклогексилкарбодіімід, EDC/HOBt або карбонілдіімідазол, в розчиннику, такому як ДМФА або ТГФ, приводить до відповідних амідів (не показано). Альтернативно, кислоти А1 активують до їх відповідних хлорангідридів і піддають взаємодії з амінами  $R^6NH_2$  в присутності прийнятної основи, такої як триетиламін або діізопрілетиламін, в розчиннику, такому як DCM або ТГФ. Отримані амідів відновлюють до амінів А2 прийнятним відновником, таким як  $LiAlH_4$ ,

в розчиннику, такому як ТГФ. Спирти А3 активують звичайними способами з утворенням, наприклад, галогенідних алкілів або алкілтозилатів. Заміщення на  $R^6NH_2$  в присутності прийнятної основи, такої як NaH, NaOH, триетиламін або діізопрілетиламін, в розчиннику, такому як DCM або ТГФ, приводить до амінів А2. Альтернативно, аміни А2 отримують зі спиртів А3 реакцією з фталімідом або прийнятним замісником аміногрупи в умовах реакції Mitsunobu. Коли використовують фталімід, вільний амін виявляють за допомогою обробки з гідразином.

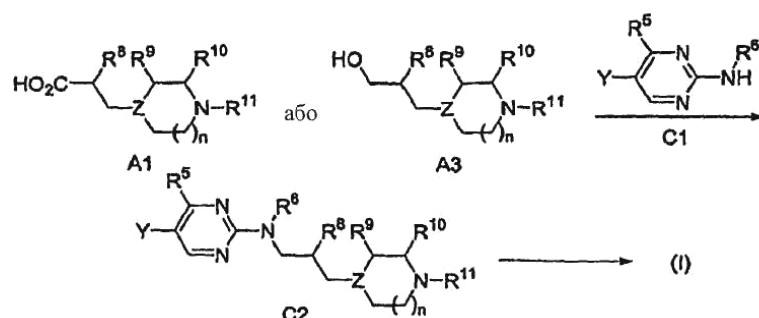
СХЕМА В



Що стосується схеми В, аміни А2 піддають взаємодії з піримідинами В1, які є комерційно доступними або отримані окисненням комерційно доступних алкілсульфанілпіримідинів або іншими звичайними способами, в розчиннику, такому як піридин, ДМФА, MeOH або EtOH або їх суміш, при температурах приблизно між кімнатною температурою і температурою кипіння із зворотним холодильником розчинника, або в запаяній пробірці при температурах аж до приблизно 120 °С. 2-Амінопіримідини В2 перетворюють в альдегіди В3 шляхом відновлення Y-замісника прийнятним відновником, таким як дізобутилалюмінійгідрид. Коли

Y означає складноєфірну групу, відновлення приводить до альдегідів В3 або відповідних спиртів (не показано). Коли виходять спирти, окислення з використанням відповідного окислювача, такого як  $MnO_2$ , періодинан Десс-Мартіна, або по Скручу, приводить до альдегідів В3. Конденсація альдегідів В3 з відповідним чином заміщеними діамінами В4, в присутності осушувача, такого як  $NaH_2S_2O_5$ , в розчиннику, такому як ДМФА, MeOH або EtOH або їх суміш, при температурах приблизно між кімнатною температурою і температурою кипіння із зворотним холодильником розчинника, приводить до сполук формули (I).

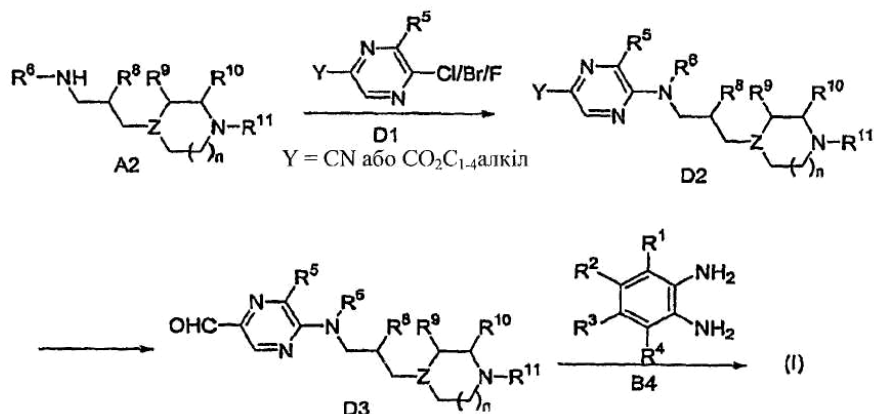
### СХЕМА С



Що стосується схеми С, кислоти А1 або спирти А3 можуть бути піддані зв'язуванню з 2-амінопіримідинами С1 способами, представленими

на схемі А, з утворенням амідів і амінів С2. Сполуку С2 піддають обробці, як представлено на схемі В, з отриманням сполук формули (I),

### СХЕМА D



Що стосується схеми D, аміни А2 піддають взаємодії з піразинами D1, які є комерційно доступними або отримані звичайними способами, в розчиннику, такому як піридин, MeOH або EtOH або їх суміш, при температурах приблизно між кімнатною температурою і температурою кипіння із зворотним холодильником розчинника, або в запаяній трубці при температурах аж до 120 °С. 2-Амінопіразини D2 перетворюють в сполуки формули (I), як показано на схемі D, способами, аналогічними способам, представленим на схемі В.

Додаткові способи синтезу описані в публікації заявки на патент США 2005/0070550A1, яка включена в опис за допомогою посилання.

Сполуки, отримані по схемах, описаних вище, можуть бути отримані у вигляді окремих енантіомерів, діастереомерів або регіоізомерів або у вигляді рацемічних сумішей енантіомерів, діастереомерів або регіоізомерів. Коли отримують регіоізомерні або діастереомерні суміші, ізомери можуть бути розділені звичайними способами, такими як хроматографія або кристалізація. Коли отримують рацемічні (1:1) і нерацемічні (не 1:1)

суміші енантіомерів, окремі енантіомери можуть бути виділені за допомогою звичайних способів розділення, відомих фахівцям в даній галузі. Способи розділення, що найбільш застосовуються, можуть включати хіральну хроматографію, перекристалізацію, утворення діастереомерної солі або перетворення в діастереомерні аддукти з подальшим їх розділенням.

Наступні приклади представлені для подальшої ілюстрації аспектів винаходу і різних переважних варіантів здійснення винаходу.

#### ПРИКЛАДИ

##### Хімія

У розділі про отримання сполук, описаних в прикладах нижче, і про відповідні аналітичні дані приведені наступні експериментальні і аналітичні протоколи, якщо не вказане інше.

Якщо не вказане інше, реакційні суміші перемішували за допомогою магніту при кімнатній температурі (к. т.). У випадках, де розчини є "висушеними", їх звичайно сушать над висушуючою речовиною, такою як  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  або  $\text{MgSO}_4$ . У випадках, де суміші, розчини і екстракти були "концентрованими", їх звичайно концентрують на роторному випарнику при зниженому тиску.

Тонкошарову хроматографію здійснювали, використовуючи силікагель Merck60F254 на пластинках із попередньо покритим силікагелем 2,5 см × 7,5 см, 250 мкм, або 5,0 см × 10,0 см, 250 мкм. Препаративну тонкошарову хроматографію здійснювали, використовуючи силікагель EM Science60F254, на попередньо покритих пластинках 20 см × 20 см, 0,5 мм, з концентруючою зоною 20 см × 4 см.

Флеш-хроматографію на колонці з нормальною фазою (FCC) проводили на силікагелі ( $\text{SiO}_2$ ), елюючи 2М  $\text{NH}_3$  в суміші  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ , якщо не вказане інше. Реакційні суміші наносили на колонку з  $\text{SiO}_2$  без обробки.

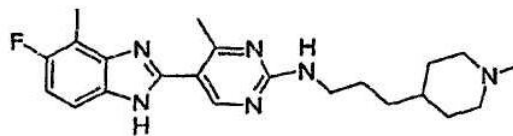
ВЕРХ із оберненою фазою проводили на приладі Hewlett Packard HPLC серії 1100 з колонкою Phenomenex Luna C18 (5 мкм, 4,6 × 150 мм). Виявлення здійснювали при  $\lambda = 230, 254$  і 280 нм. Градієнт складав від 10 до 99 % суміші ацетонітрил/вода (0,05 % трифтороцтової кислоти), хроматографію проводили протягом 5,0 хв з швидкістю потоку 1 мл/хв. Альтернативно, ВЕРХ здійснювали на приладі Dionex APS2000LC/MS з колонкою Phenomenex Gemini C18 (5 мкм, 30 × 100 мм) і градієнт складав від 5 до 100 % суміші ацетонітрил/вода (20 мМ  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), хроматографію проводили протягом 16,3 хв з швидкістю потоку 30 мл/хв.)

Мас-спектри (МС) отримували на приладі Agilent серії 1100 MSD з іонізацією електророзпиленням (ESI) в режимі визначення позитивних іонів, якщо не вказано особливо. Розрахована маса відповідає точній масі.

Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) отримували на спектрометрах Bruker моделі DRX. Формат представлених нижче даних  $^1\text{H}$  ЯМР являє собою слабкопольний хімічний зсув в ppm (м. ч.) еталона тетраметилсилану (мультиплетність, константа зв'язування J в Гц, інтегрування).

Хімічні назви були дані при використанні програми Chemdraw Version 6.0.2 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

Приклад 1. [5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-ілу)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



Стадія А: етиловий ефір 4-метил-2-етилсульфанилпіримідин-5-карбонової кислоти. Суміш етилацетоацетату (6,37 мл, 50,0 ммоль), диметилацеталю диметилформаміду (8,94 г, 75,0 ммоль) і каталітичної пара-толуолсульфокислоти нагрівали при 100 °С протягом 2 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли N,N-диметил формамідом (ДМФА; 50 мл), і гідробромід 2-етилізотіосечовини (9,10 г, 50,0 ммоль) додавали. Після нагрівання при 100 °С протягом 18 год. суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували з отриманням неочищеного залишку, який очищали FCC ( $\text{EtOAc}/\text{гексани}$ ) з отриманням 7,1 г (61 %) твердої речовини.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,97-8,91 (м, 1H), 4,43-4,35 (м, 2H), 3,24-3,15 (м, 2H), 2,81-2,72 (м, 3H), 1,47-1,35 (м, 6H).

Стадія В: етиловий ефір 2-етансульфоніл-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти. До розчину етилового ефіру 4-метил-2-етилсульфанилпіримідин-5-карбонової кислоти (3 г, 13,3 ммоль) в дихлорметані ( $\text{DCM}$ ; 50 мл) при 0 °С додавали гідроперит (5,20 г, 55,7 ммоль) з подальшим доданням по краплях трифтороцтового ангідриду (7,39 мл, 53,1 ммоль). Розчин нагрівали до кімнатної температури протягом 2 год. до погашення реакції насиченим водним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (20 мл) і екстрагували  $\text{DCM}$  (100 мл). Органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і реакційну суміш концентрували з отриманням 1,50 г твердої речовини оранжевого кольору, яку використовували відразу на наступній стадії без очищення.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 9,28 (с, 1H), 4,47 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,60 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 2,96 (с, 3H), 1,47-1,42 (м, 6H).

Стадія С: етиловий ефір 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіламіно]піримідин-5-карбонової кислоти. Суміш етилового ефіру 2-етансульфоніл-4-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (0,30 г, 1,18 ммоль) і 3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіламіну (0,18 мг, 1,10 ммоль) в EtOH (3 мл) нагрівали в запаяній трубці при 100 °С протягом 6 год. Суміш концентрували і очищали FCC з отриманням 200 мг (53 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,88-8,72 (м, 1H), 5,60-5,44 (м, 1H), 4,31 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,52-3,39 (м, 2H), 2,91-2,77 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,72-1,57 (м, 4H), 1,41-1,20 (м, 8H).

Стадія D: {4-Метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіламіно]піримідин-5-іл} метанол. До розчину етилового ефіру 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіламіно]піримідин-5-

карбонової кислоти (0,20 г, 0,63 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 0 °С додавали діізобутиلالюмінійгідрид (1М в гексанах; 1,25 мл, 1,25 ммоль) по краплях. Суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 1 год. Реакцію гасили 1 М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 мл). Суміш нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і розбавляли MeOH (2 мл), CHCl<sub>3</sub> (10 мл) і насиченим водним розчином виннокислого натріюкалію (10 мл). Суміш енергійно перемішували до тих, поки шари не розділялися. Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували з отриманням неочищеного продукту (138 мг), який використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,07 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,42-3,33 (м, 2H), 2,88-2,74 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,93-1,83 (м, 2H), 1,72-1,53 (м, 4H), 1,35-1,16 (м, 5H).

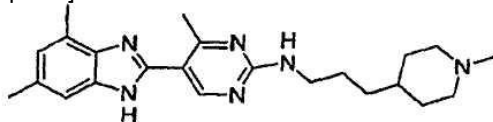
Стадія Е: [5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін. До суміші {4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіламіно]піримідин-5-іл}метанолу (0,14 г, 0,49 ммоль) в толуолі (3 мл) додавали MnO<sub>2</sub> (0,22 г, 2,48 ммоль). Після 30 хв. при 70 °С, суміш фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували і відразу розчиняли в ДМФА. Потім порцію даного розчину (відповідну 0,05 мг, 0,17 ммоль 4-метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіламіно]піримідин-5-карбальдегіду) обробляли 4-фтор-3-метилбензол-1,2-діаміном (1,1 екв.) і Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (1,25 екв.) при 90 °С протягом 12 год. Реакційну суміш очищали FCC з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

MC: маса, розрахована для C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>, 396,24; m/z знайдена, 397,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,62 (с, 1H), 7,55 (дд, J=8,0, 3,9 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=10,3, 8,8 Гц, 1H), 3,60 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,10-2,99 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,66 (д, J=1,4 Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,26-2,17 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 2H), 1,87-1,77 (м, 2H), 1,55-1,36 (м, 5H).

Наступні сполуки в прикладах 2-14 були синтезовані по аналогічних методиках, описаних в прикладі 1.

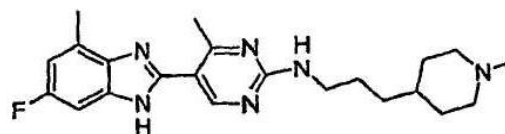
Приклад 2. [5-(4,6-Диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



MC: маса, розрахована для C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>, 392,27; m/z знайдена, 393,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,43 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,41 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,89-2,82 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,69-1,59 (м, 2H), 1,34-1,21 (м, 5H).

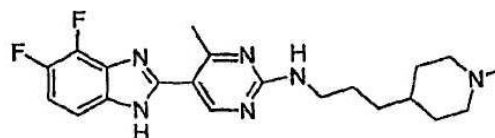
Приклад 3. [5-(6-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



MC: маса, розрахована для C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>, 396,24; m/z знайдена, 397,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,45 (с, 1H), 7,10 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=10,5, 1,5 Гц, 1H), 3,42 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,90-2,82 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,05-1,93 (м, 2H), 1,78-1,71 (м, 2H), 1,69-1,60 (м, 2H), 1,39-1,18 (м, 5H).

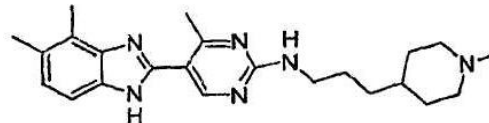
Приклад 4. [5-(4,5-Дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



MC: маса, розрахована для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>, 400,22; m/z знайдена, 401,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,49 (с, 1H), 7,32 (ддд, J=8,8, 3,7, 1,1 Гц, 1H), 7,17 (ддд, J=11,4, 8,8, 7,2 Гц, 1H), 3,43 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,93-2,82 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,08-1,97 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 2H), 1,40-1,16 (м, 5H).

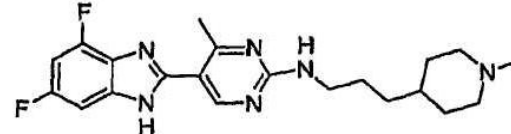
Приклад 5. [5-(4,5-Диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



MC: маса, розрахована для C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>, 392,27; m/z знайдена, 393,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,44 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,43 (т, J=7,3 Гц, 1H), 2,92-2,82 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,07-1,96 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,71-1,61 (м, 2H), 1,41-1,16 (м, 5H).

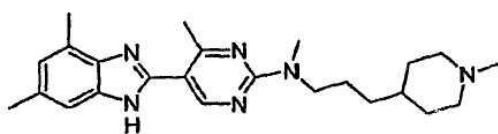
Приклад 6. [5-(4,6-Дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



MC: маса, розрахована для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>, 400,22; m/z знайдена, 401,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,48 (с, 1H), 7,13 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=10,4, 10,4, 2,2 Гц, 1H), 3,42 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,91-2,82 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 2H), 1,70-1,59 (м, 2H), 1,40-1,17 (м, 5H).

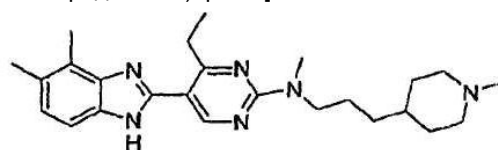
Приклад 7. [5-(4,6-Диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС: маса, розрахована для  $C_{24}H_{34}N_6$ , 406,28;  $m/z$  знайдена, 407,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,31 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 3,55 (т,  $J=7,3$  Гц, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,75-2,67 (м, 2H), 2,39 (с, 6H), 2,26 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,90-1,82 (м, 2H), 1,63-1,47 (м, 4H), 1,17-1,01 (м, 5H).

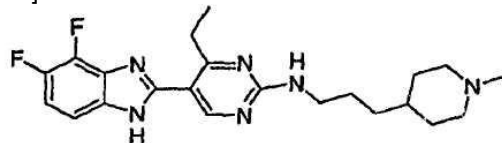
Приклад 8. [5-(4,5-Диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]метил-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС: маса, розрахована для  $C_{24}H_{34}N_6$ , 406,28;  $m/z$  знайдена, 407,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,37 (с, 1H), 7,31 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,06 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,43 (т,  $J=6,2$  Гц, 2H), 2,94-2,81 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,71-1,61 (м, 2H), 1,40-1,10 (м, 8H).

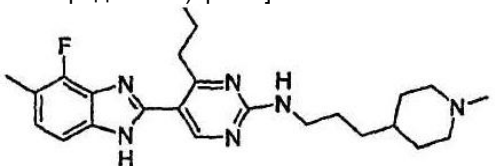
Приклад 9. [5-(4,5-Дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС: маса, розрахована для  $C_{22}H_{28}F_2N_6$ , 414,23;  $m/z$  знайдена, 415,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,42 (с, 1H), 7,32 (ддд,  $J=8,8,3,6,1,2$  Гц, 1H), 7,17 (ддд,  $J=11,4,8,8,7,2$  Гц, 1H), 3,48-3,39 (м, 2H), 3,01-2,91 (м, 2H), 2,90-2,83 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,07-1,96 (м, 2H), 1,79-1,60 (м, 4H), 1,38-1,11 (м, 8H).

Приклад 10. [5-(4-фтор-5-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-пропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС: маса, розрахована для  $C_{24}H_{33}FN_6$ , 424,28;  $m/z$  знайдена, 425,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,39 (с, 1H), 7,37 (дд,  $J=8,5,4,2$  Гц, 1H), 7,00 (дд,  $J=10,3,8,9$  Гц, 1H), 3,43 (т,  $J=6,4$  Гц, 2H), 2,91-2,82 (м, 4H), 2,49 (д,  $J=1,4$  Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,81-1,57 (м, 6H), 1,40-1,16 (м, 5H), 0,90-0,83 (м, 3H).

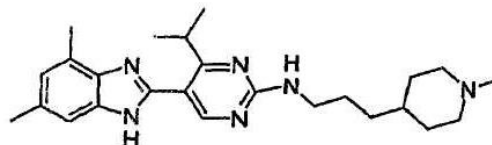
Приклад 11 [5-(4,5-Диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін

МС: маса, розрахована для  $C_{25}H_{36}N_6$ , 420,30;  $m/z$  знайдена, 421,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,30 (с, 1H), 7,31 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,47-3,38 (м, 3H), 2,94-

2,73 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,05-1,91 (м, 2H), 1,80-1,60 (м, 4H), 1,40-1,21 (м, 5H), 1,19 (д,  $J=6,7$  Гц, 6H).

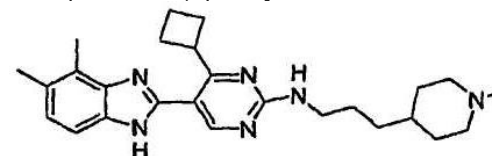
Приклад 12. [5-(4,6-Диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС: маса, розрахована для  $C_{25}H_{36}N_6$ , 420,30;  $m/z$  знайдена, 421,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,29 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 3,50-3,37 (м, 3H), 3,07-2,97 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,30-2,20 (м, 2H), 1,85-1,78 (м, 2H), 1,73-1,64 (м, 2H), 1,42-1,26 (м, 5H), 1,19 (д,  $J=6,7$  Гц, 6H).

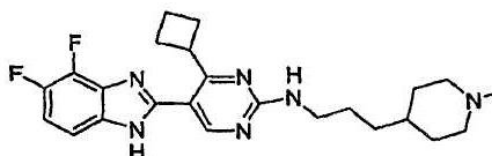
Приклад 13 [4-Циклобутил-5-(4,5-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС: маса, розрахована для  $C_{26}H_{36}N_6$ , 432,30;  $m/z$  знайдена, 433,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,31 (с, 1H), 7,31 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,06 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 4,02 (п,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,57-3,38 (м, 2H), 2,93-2,81 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,38-2,32 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,14-1,86 (м, 5H), 1,87-1,61 (м, 5H), 1,43-1,18 (м, 5H).

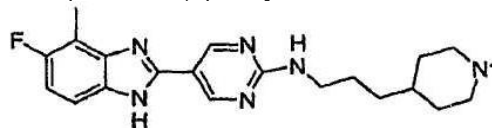
Приклад 14. [4-Циклобутил-5-(4,5-дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС: маса, розрахована для  $C_{24}H_{30}F_2N_6$ , 440,25;  $m/z$  знайдена, 441,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,36 (с, 1H), 7,32 (ддд,  $J=8,8,3,6,1,1$  Гц, 1H), 7,17 (ддд,  $J=11,4,8,8,7,2$  Гц, 1H), 4,10 (п,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,57-3,39 (м, 2H), 2,92-2,81 (м, 2H), 2,42-2,29 (м, 2H), 2,27-2,24 (м, 3H), 2,19-2,06 (м, 2H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,90-1,60 (м, 6H), 1,40-1,14 (м, 5H).

Приклад 15. [5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



Вказану в заголовку сполуку отримували з метилового ефіру 2-метилсульфанилпіримідин-5-карбонової кислоти (Zhichkin, P. et al., Synthesis

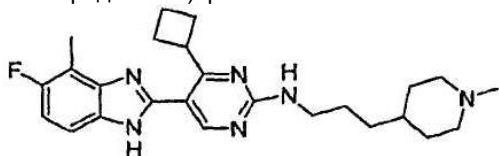
2002, 6, 720-722) способами, аналогічними способами, описаним в прикладі 1.

МС: маса, розрахована для  $C_{21}H_{27}FN_6$ , 382,23;  $m/z$  знайдена, 383,4  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 9,02-8,85 (м, 2H), 7,45-7,27 (м, 1H), 6,98 (дд,  $J=10,1,8,9$  Гц, 1H), 3,43 (т,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,96-2,88 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,14-2,03 (м, 2H), 1,83-1,72 (м, 2H), 1,72-1,61 (м, 2H), 1,41-1,18 (м, 5H).

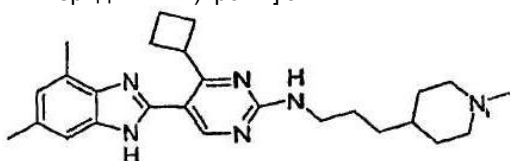
Сполуки в прикладах 16-32 отримували способами, аналогічними способом, описаним в прикладі 1.

Приклад 16. [4-Циклобутил-5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



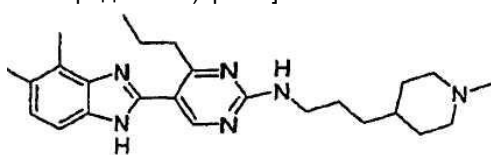
МС: маса, розрахована для  $C_{25}H_{33}FN_6$ , 436,28;  $m/z$  знайдена, 437,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 17 [4-Циклобутил-5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



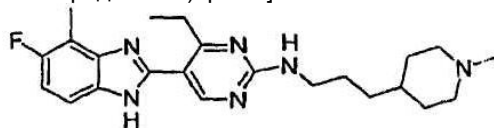
МС: маса, розрахована для  $C_{26}H_{36}N_6$ , 432,30;  $m/z$  знайдена, 433,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 18. [5-(4,5-Диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-пропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



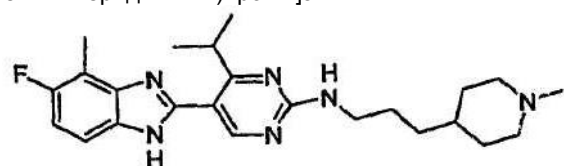
МС: маса, розрахована для  $C_{25}H_{36}N_6$ , 420,30;  $m/z$  знайдена, 421,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 19. [4-Етил-5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



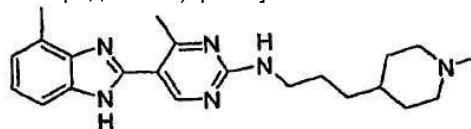
МС: маса, розрахована для  $C_{23}H_{31}FN_6$ , 410,26;  $m/z$  знайдена, 411,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 20. [5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



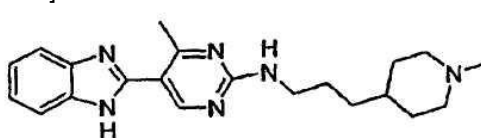
МС: маса, розрахована для  $C_{24}H_{33}FN_6$ , 424,28;  $m/z$  знайдена, 425,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 21. [4-Метил-5-(4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



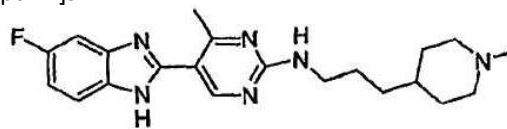
МС: маса, розрахована для  $C_{22}H_{30}N_6$ , 378,25;  $m/z$  знайдена, 379,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 22. [5-(1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



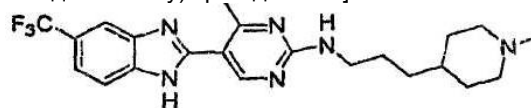
МС: маса, розрахована для  $C_{21}H_{28}N_6$ , 364,24;  $m/z$  знайдена, 365,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 23. [5-(5-фтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



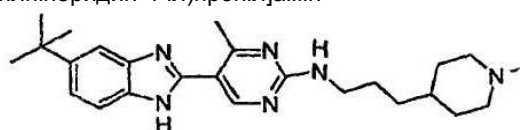
МС: маса, розрахована для  $C_{21}H_{27}FN_6$ , 382,23;  $m/z$  знайдена, 383,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 24. [3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]-[4-Метил-5-(5-трифторметил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]амін



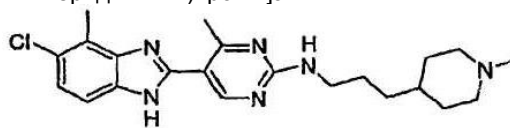
МС: маса, розрахована для  $C_{22}H_{27}F_3N_6$ , 432,22;  $m/z$  знайдена, 433,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 25. [5-(5-трет-Бутил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС: маса, розрахована для  $C_{25}H_{36}N_6$ , 420,30;  $m/z$  знайдена, 421,3  $[M+H]^+$ .

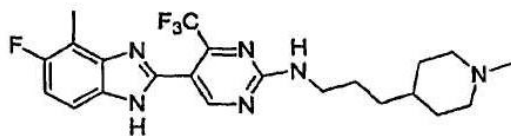
Приклад 26. [5-(5-Хлор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС: маса, розрахована для  $C_{22}H_{29}ClN_6$ , 412,21;  $m/z$  знайдена, 413,2  $[M+H]^+$ .

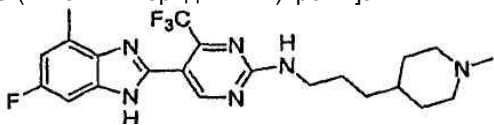
Приклад 27. [5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін





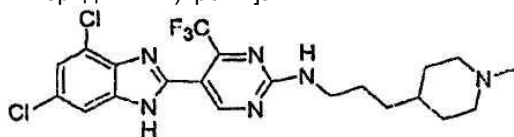
МС: маса, розрахована для  $C_{22}H_{26}F_4N_6$ , 450,22;  $m/z$  знайдена, 451,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 28. [5-(6-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



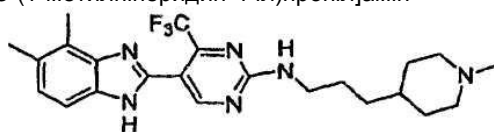
МС: маса, розрахована для  $C_{22}H_{26}F_4N_6$ , 450,22;  $m/z$  знайдена, 451,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 29. [5-(4,6-Дихлор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



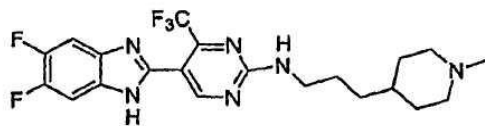
МС: маса, розрахована для  $C_{21}H_{23}Cl_2F_3N_6$ , 486,13;  $m/z$  знайдена, 487,1  $[M+H]^+$ .

Приклад 30. [5-(4,5-Диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



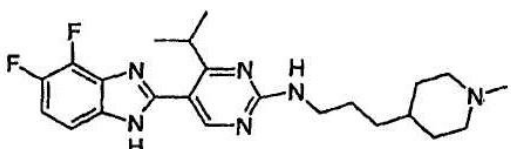
МС: маса, розрахована для  $C_{23}H_{29}F_5N_6$ , 446,24;  $m/z$  знайдена, 447,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 31. [5-(5,6-Дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-трифторметилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



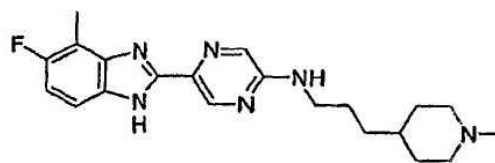
МС: маса, розрахована для  $C_{21}H_{23}F_5N_6$ , 454,19;  $m/z$  знайдена, 455,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 32. [5-(4,5-Дифтор-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-ізопропілпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС: маса, розрахована для  $C_{23}H_{30}F_2N_6$ , 428,25;  $m/z$  знайдена, 429,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 33. [5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)піразин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



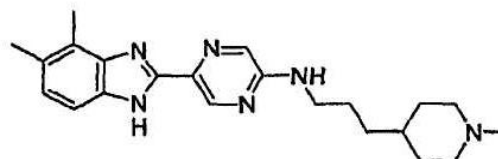
Стадія А: метиловий ефір 5 - [3 -(1 - метилпіперидин-4-іл)пропіламіно]піразин-2-карбонової кислоти. Розчин метилового ефіру 5-хлорпіразин-2-карбонової кислоти (1 екв.) і 3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіламіну (1,1 екв.) в MeOH (0,25 M) нагрівали при 100 °C в запаяній трубці протягом 4 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували з отриманням неочищеного продукту, який очищали FCC.

Стадія В: 5-[3-(1- метилпіперидин-4-іл)пропіламіно]піразин-2-карбальдегід. Розчин метилового ефіру 5-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіламіно]піразин-2-карбонової кислоти в DCM (0,1 M), охолоджений до -78 °C, обробляли діізобутилалюмінійгідридом (1 M в гексанах; 1 екв.) по краплях. Реакцію гасили 1 M  $H_2SO_4$ , реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  і розбавляли MeOH,  $CHCl_3$  і насиченим водним розчином виннокислого натрію-калію. Суміш енергійно перемішували доти, поки шари не розділялися. Органічний шар сушили ( $Na_2SO_4$ ) і концентрували з отриманням неочищеного продукту, який використовували на наступній стадії без очищення.

Стадія С. Вказану в заголовку сполуку отримували способами, аналогічними способом, описаним в прикладі 1, стадія Е, частина 2, з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

МС: маса, розрахована для  $C_{21}H_{27}FN_6$ , 382,23;  $m/z$  знайдена, 383,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 34. [5-(4,5-Диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)піразин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін

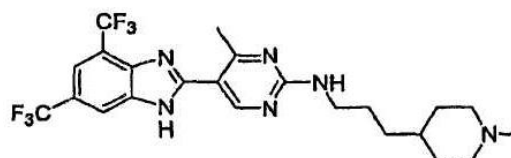


Вказану в заголовку сполуку отримували способами, аналогічними способом, описаним в прикладі 33.

МС: маса, розрахована для  $C_{22}H_{30}N_6$ , 378,25;  $m/z$  знайдена, 379,3  $[M+H]^+$ .

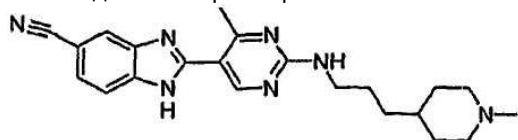
Сполуки в прикладах 35-50 отримували способами, аналогічними способом, описаним в попередніх прикладах.

Приклад 35. Г5-(4,6-Біс-трифторметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл1-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС (ESI): маса, розрахована для  $C_{23}H_{26}F_6N_6$ , 500,49;  $m/z$  знайдена, 501,2  $[M+H]^+$ .

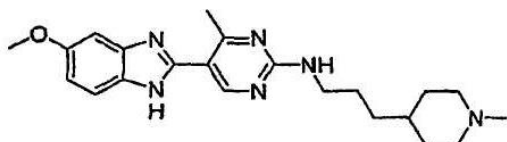
Приклад 36. 2-{4-Метил-2-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіламіно]піримідин-5-іл]-1Н-бензоімідазол-5-карбонітрил



МС (ESI): маса, розрахована для  $C_{22}H_{27}N_7$ , 389,51;  $m/z$  знайдена, 390,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (MeOD): 8,55 (с, 1H), 7,99 (дд,  $J=1,3,0,5$  Гц, 1H), 7,72 (дд,  $J=8,3,0,5$  Гц, 1H), 7,57 (дд,  $J=8,4,1,5$  Гц, 1H), 3,43 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,89 (д,  $J=12,1$  Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,05 (т,  $J=11,8$  Гц, 2H), 1,76 (д,  $J=11,3$  Гц, 2H), 1,66 (тд,  $J=14,7,7,5$  Гц, 2H), 1,30 (м, 5H).

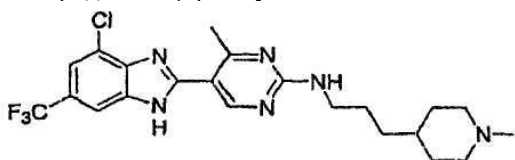
Приклад 37. [5-(5-Метокси-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС (ESI): маса, розрахована для  $C_{22}H_{30}N_6O$ , 394,52;  $m/z$  знайдена, 395,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (MeOD): 8,45 (с, 1H), 7,46 (с,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,90 (дд,  $J=8,8,2,4$  Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,42 (т,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,88 (д,  $J=11,9$  Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,03 (т,  $J=11,7$  Гц, 2H), 1,75 (д,  $J=12,7$  Гц, 2H), 1,66 (тд,  $J=15,0,7,6$  Гц, 2H), 1,38-1,20 (м, 5H).

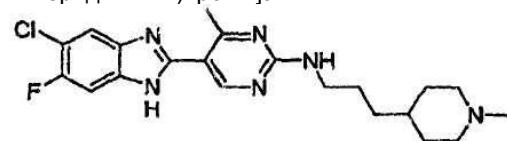
Приклад 38. [5-(4-Хлор-6-трифторметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС (ESI): маса, розрахована для  $C_{22}H_{26}ClF_3N_6$ , 466,94;  $m/z$  знайдена, 467,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (MeOD): 8,55 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,55-7,53 (м, 1H), 3,43 (т,  $J=6,9$  Гц, 2H), 2,88 (д,  $J=11,9$  Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,04 (т,  $J=11,8$  Гц, 2H), 1,75 (д,  $J=12,0$  Гц, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,38-1,18 (м, 5H).

Приклад 39. [5-(5-Хлор-6-фтор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін

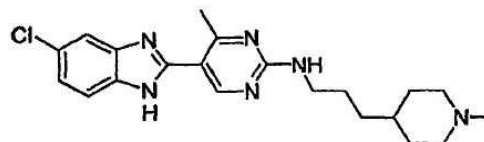


МС (ESI): маса, розрахована для  $C_{21}H_{26}ClFN_6$ , 416,93;  $m/z$  знайдена, 417,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (MeOD): 8,49 (с, 1H), 7,67 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J=9,3$  Гц, 1H), 3,42 (т,  $J=7,0$  Гц, 2H), 2,87 (д,  $J=11,9$  Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,25 (с, 3H),

2,01 (т,  $J=12,7$  Гц, 2H), 1,74 (д,  $J=12,1$  Гц, 2H), 1,65 (дд,  $J=14,8,7,2$  Гц, 2H), 1,41-1,16 (м, 5H).

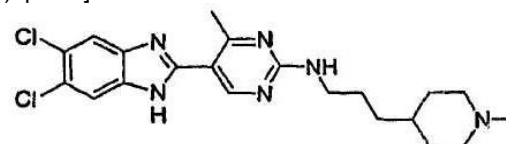
Приклад 40. [5-(5-Хлор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС (ESI): маса, розрахована для  $C_{21}H_{27}ClN_6$ , 398,94;  $m/z$  знайдена, 399,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (MeOD): 8,49 (с, 1H), 7,59 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,25 (дд,  $J=8,6,2,0$  Гц, 1H), 3,42 (т,  $J=6,9$  Гц, 2H), 2,87 (д,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,02 (т,  $J=11,7$  Гц, 2H), 1,75 (д,  $J=12,1$  Гц, 2H), 1,65 (тд,  $J=14,8,7,4$  Гц, 2H), 1,38-1,19 (м, 5H).

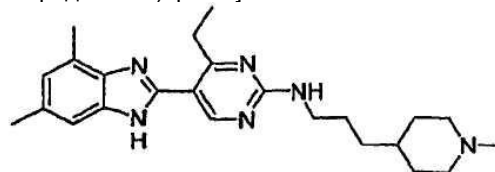
Приклад 41. [5-(5,6-Дихлор-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС (ESI): маса, розрахована для  $C_{21}H_{26}Cl_2N_6$ , 433,39;  $m/z$  знайдена, 433,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (MeOD): 8,50 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 3,43 (т,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,93 (д,  $J=11,6$  Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,11 (т,  $J=1,3$  Гц, 2H), 1,78 (д,  $J=12,4$  Гц, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,33 (м, 6H).

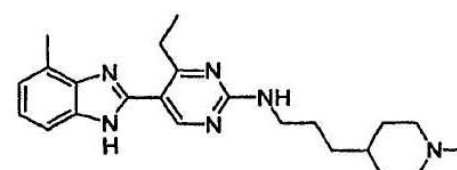
Приклад 42. [5-(4,6-Диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-етилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС (ESI): маса, розрахована для  $C_{24}H_{34}N_6$ , 406,58;  $m/z$  знайдена, 407,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (MeOD): 8,36 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,46-3,39 (м, 2H), 2,88 (дд,  $J=15,1,7,8$  Гц, 4H), 2,54 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,01 (т,  $J=10,9$  Гц, 2H), 1,74 (д,  $J=11,9$  Гц, 2H), 1,66 (дд,  $J=14,4,7,2$  Гц, 2H), 1,26 (м, 8H).

Приклад 43. [4-Етил-5-(4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін

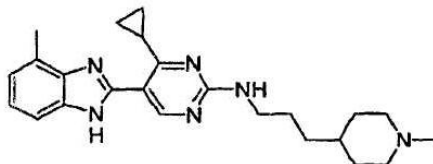


МС (ESI): маса, розрахована для  $C_{23}H_{32}N_6$ , 392,55;  $m/z$  знайдена, 393,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (MeOD): 8,39 (с, 1H), 7,41 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,15 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,05 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 3,44 (т,  $J=5,2$  Гц, 2H), 2,89 (с, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,27

(с, 3H), 2,03 (т, J=11,7 Гц, 2H), 1,75 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,67 (тд, J=14,9,7,3 Гц, 2H), 1,41-1,12 (м, 8H).

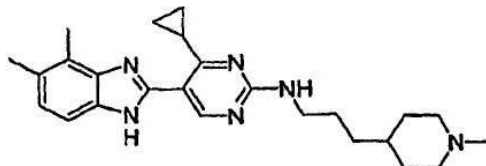
Приклад 44. [4-Циклопропіл-5-(4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС (ESI), маса, розрахована для  $C_{24}H_{32}N_6$ , 404,56; m/z знайдена, 405,3 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD): 8,32 (с, 1H), 7,41 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,17-7,12 (м, 1H), 7,05 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,39-3,34 (м, 2H), 2,89 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,47 (с, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,05 (т, J=11,6 Гц, 2H), 1,75 (д, J=12,0 Гц, 2H), 1,67-1,58 (м, 2H), 1,38-1,17 (м, 7H), 1,02 (дд, J=7,3,3,0 Гц, 2H).

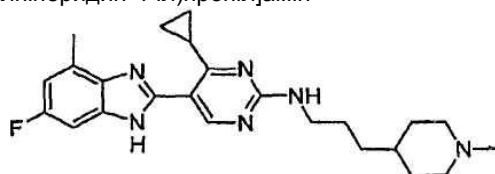
Приклад 45. [4-Циклопропіл-5-(4,5-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС (ESI): маса, розрахована для  $C_{25}H_{34}N_6$ , 418,59; m/z знайдена, 419,3 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD): 8,31 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,36 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,88 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,56-2,42 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,03 (т, J=11,6 Гц, 2H), 1,74 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,62 (тд, J=14,7,7,5 Гц, 2H), 1,38-1,16 (м, 7H), 1,01 (дд, J=7,5,3,1 Гц, 2H).

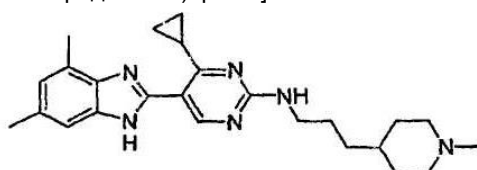
Приклад 46. [4-Циклопропіл-5-(6-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС (ESI): маса, розрахована для  $C_{24}H_{31}FN_6$ , 422,55; m/z знайдена, 423,3 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD): 8,32 (с, 1H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=10,5,1,5 Гц, 1H), 3,36 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,91 (д, J=12,1 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,48 (с, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,07 (т, J=10,8 Гц, 2H), 1,76 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,62 (дд, J=14,3,7,4 Гц, 2H), 1,40-1,17 (м, 7H), 1,05-0,98 (м, 2H).

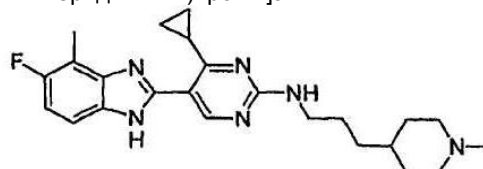
Приклад 47. [4-Циклопропіл-5-(4,6-диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



МС (ESI): маса, розрахована для  $C_{25}H_{34}N_6$ , 418,59; m/z знайдена, 419,3 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD): 8,30 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,36 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,88 (д, J=11,5 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,46 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,03 (т, J=11,0 Гц, 2H), 1,74 (д, J=11,4 Гц, 2H), 1,66-1,57 (м, 2H), 1,38-1,16 (м, 7H), 1,04-0,98 (м, 2H).

Приклад 48. [4-Циклопропіл-5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін

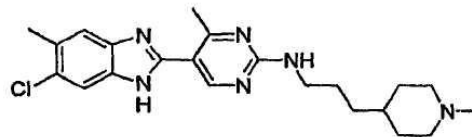


МС (ESI): маса, розрахована для  $C_{24}H_{31}FN_6$ , 422,55; m/z знайдена, 423,3 [M+H]<sup>+</sup>

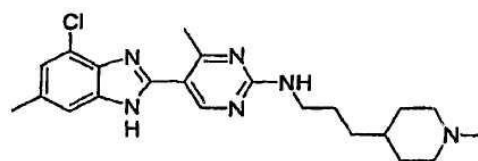
<sup>1</sup>H ЯМР (MeOD): 8,33 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,01 (дд, J=10,3,8,8 Гц, 1H), 3,37 (т, J=7,0 Гц, 1H), 2,91 (д, J=11,9 Гц, 2H), 2,54-2,43 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,08 (т, J=10,9 Гц, 2H), 1,94 (с, 1H), 1,76 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,68-1,59 (м, 2H), 1,42-1,17 (м, 7H), 1,06-1,00 (м, 2H).

Сполуки в прикладах 49-50 отримували способами, аналогічними способом, описаним в попередніх прикладах.

Приклад 49. [5-(6-Хлор-5-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



Приклад 50. [5-(4-Хлор-6-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-x3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]амін



Додаткові приклади варіантів здійснення даного винаходу включені завдяки отриманню гемітартратних солей сполук формули (I) і гідратів, таких як моногідрати і дигідрати, сполук формули (I). Наприклад, варіанти здійснення даного винаходу включають моногідрати, дигідрати і/або гемітартратні солі сполук, вибраних з групи, яка складається з

[5-(5-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(4,6-Диметил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(6-фтор-4-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[4-Циклопропіл-5-(4,6-диметил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

необходимо проводить исследования по влиянию

[4-Циклопропіл-5-(5-фтор-4-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)піримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну;

[5-(6-Хлор-5-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну; і

[5-(4-Хлор-6-метил-1Н-бензоімідазол-2-іл)-4-метилпіримідин-2-іл]-[3-(1-метилпіперидин-4-іл)пропіл]аміну.

Біологічне випробування:

Аналіз зв'язування з рекомбінантним рецептором гістаміну H<sub>4</sub>

Клітини SK-N-MC або клітини COS7 піддавали тимчасовій трансфекції рН4R і росли в чашках 150 см<sup>2</sup> для культури тканини. Клітини промивали фізіологічним розчином, зішкрібали скребачкою для клітин і збирали центрифугуванням (1000 об./хв, 5 хв). Клітинні мембрани отримували шляхом гомогенізації клітинного осаду в 20 мМ буфері Тріс-НСІ за допомогою гомогенізатора тканин марки "Polytron" протягом 10 сек при високій швидкості. Гомогенат центрифугували при 1000 об./хв протягом 5 хв при 4 °С. Потім супернатант збирали і центрифугували при 20000×g протягом 25 хв при 4 °С. Кінцевий осад ресуспендували в 50 мМ буфері Тріс-НСІ. Клітинні мембрани

інкубували з <sup>3</sup>Н-гістаміном (5-70 нМ) в присутності або за відсутності надлишку гістаміну (10000 нМ). Інкубацію проводили при кімнатній температурі протягом 45 хв. Мембрани збирали шляхом швидкої фільтрації на фільтрах Whatman GF/C і промивали 4 рази 50 мМ буфером Тріс-НСІ, охолодженим льодом. Потім фільтри сушили, змішували зі сцинтилятором і прораховували радіоактивність. Клітини SK-N-MC або COS7, експресуючі рецептор гістаміну людини H<sub>4</sub>, використовували для визначення спорідненості зв'язування інших сполук і їх здатності до витіснення <sup>3</sup>Н-ліганда, який зв'язується з рецептором, шляхом інкубації описаної вище реакційної суміші в присутності різних концентрацій інгібітору або досліджуваної сполуки. Для досліджень конкурентного зв'язування з використанням <sup>3</sup>Н-гістаміну були розраховані величини K<sub>i</sub> на основі експериментально визначеної величини K<sub>D</sub> 5 нМ і концентрації ліганду 5 нМ згідно з публікацією Y.-C.Cheng and W.H.Prusoff (Biochem.Pharmacol.1973,22(23): 3099-3108):  $K_i = (IC_{50}) / (1 + [L] / (K_D))$ . Результати досліджень випробуваннях сполук в даному аналізі представлені в таблиці як середні величини отриманих результатів і округлені до найближчого числа 10 нМ.

Таблиця

Приклад	K <sub>i</sub> (нМ)	Приклад	K <sub>i</sub> (нМ)
1	21	18	2410
2	11	19	Не визначали
3	4	20	230
4	11	21	27
5	4	22	110
6	17	23	59
7	83	24	12
8	29	25	13
9	210	26	13
10	470	27	92
11	360	28	62
12	200	29	35
13	430	30	230
14	1010	31	230
15	290	32	6110
16	1470	33	250
17	1320	34	680
35	11	42	22
36	170	43	110
37	81	44	560
38	2	45	390
39	15	46	230
40	7	47	99
41	6	48	140

Хоч винахід був ілюстрований посиланням на приклади, зрозуміло, що винахід не прагне до обмеження викладеного вище докладного опису.