



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92736 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 233/90 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4164

A61P 37/00

C07D 405/04 (2006.01)

A61P 29/00

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ 1Н-ІМІДАЗОЛУ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ КАНАБІНОЇДІВ СВ₂

1

2

(21) a200710205

(22) 16.02.2006

(24) 10.12.2010

(86) PCT/EP2006/060009, 16.02.2006

(31) 05101171.6

(32) 16.02.2005

(33) EP

(31) 60/653,091

(32) 16.02.2005

(33) US

(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.

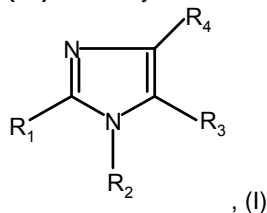
(72) ЛАНГЕ ЙОЗЕФУС Х.М., NL/NL, СТЬОЙВЕН-
БЕРГ ГЕРМАН Г., NL/NL, ВАН ФЛІТ БЕРНАРД Ж.,
NL/NL

(73) СОЛЬВЕ ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ Б.В., NL

(56) WO 01/58869 A

DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS
SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 18 January 2005
(2005-01-18), INTERCHIM: "Interchim Intermediates
Catalogue" XP002379876 Database accession no.
2005:1903799; 2005:4866478; 2005:1842590
BELL ET AL: "2(1H)-Quinolinones with cardiac
stimulant activity. 3. Synthesis and biological
properties of 6-imidazol-1-yl derivatives" JOURNAL
OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN
CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 32,
no. 7, 1989, pages 1552-1558, XP002200975 ISSN:
0022-2623

(57) 1. Сполуки загальної формули (I)



де:

R₁ представляє атом водню або галогену або C₁₋₃-алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідрокси чи аміногрупу, або R₁ представляє C₂₋₃-алкінільну групу, C₂₋₃-алкенільну групу, які можуть містити 1-3 атоми фтору, або R₁ представляє ацетильну, циклопропілну, ціано, метилсульфонільну, етилсульфонільну, метилсульфінільну, етилсульфінільну, трифторметилсульфанільну, метилсульфанільну, етилсульфанільну групу, формільну групу або C₂₋₄-гетероалкільну групу,

R₂ представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y, які можуть бути однакові або різні, вибраними з-поміж метилу, етилу, пропілу, метокси, етокси, гідрокси, хлору, бромиду, йоду, фтору, трифторметилу, трифторметокси, карбамоїлу, фенілу та ціану, або R₂ представляє гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, за умови, що R₂ не є 6-метил-2-піридинільною групою, або

R₂ представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або

R₂ представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, причому ця карбоциклічна або гетероциклічна система може бути заміщена 1-5 замісниками, вибраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідрокси або фтору, або

R₂ представляє групу загальної формули CH₂-R₅, де R₅ представляє фенільну групу, заміщену 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y, які визначені вище, або R₅ представляє гетероарильну групу або 1,2,3,4-

(13) C2

(11) 92736

(19) UA

тетрагідронафтильну чи інданільну групу, які можуть бути заміщені 1, 2 або 3 замісниками Y, які визначені вище, або

R₅ представляє моновенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або R₅ представляє моновенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, причому ця карбоциклічна або гетероциклічна система може бути заміщена 1-5 замісниками, вибраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідрокси або фтору, або

R₂ представляє метилсульфоніламіналкільну групу, метилсульфонілаалкільну або ацетамідалкільну групу,

R₃ представляє атом водню або галогену або формільну, C₁₋₆-алкілсульфонільну, C₁₋₆-алкілсульфанільну, C₁₋₆-алкілсульфанільну, трифторметилсульфанільну, бензилсульфанільну або ціаногрупу,

або R₃ представляє C₁₋₈-алкільну групу, яка може бути заміщена 1-5 замісниками, вибраними з-поміж фтору, гідрокси або аміну, або

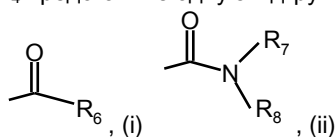
R₃ представляє C₂₋₆-алкінільну, C₂₋₆-алкенільну, C₁₋₆-алканойльну, C₃₋₈-циклоалкільну, C₅₋₈-гетероциклоалкільну або C₂₋₆-гетероалкільну групу, причому ці групи можуть бути заміщені 1-3 метильними групами, етильною, аміно або гідроксигрупою чи 1-3 атомами фтору, або

R₃ представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або

R₃ представляє гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або

R₃ представляє бензильну або гетероарилметильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y,

R₄ представляє одну з підгруп (i) або (ii)



де R₆ представляє C₄₋₈ розгалужену або пряму алкільну групу, C₃₋₈-циклоалкільну групу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₅₋₇-гетероциклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₅₋₁₀-біциклоалкільну групу, C₅₋₁₀-біциклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₅₋₁₀-гетеробіциклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₆₋₁₀-трициклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₆₋₁₀-гетеротрициклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, які можуть бути заміщені 1-5 замісниками, вибраними з-поміж метилу, гідрокси, етилу, трифторметилу або фтору, або

R₆ представляє фенільну, бензильну, нафтильну або фенетильну групу, які можуть бути заміщені у своїй ароматичній кільцевій системі 1-3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, за умови, що R₆ не є 2-метилфенільною групою, або ж

R₆ представляє піридиньну або тієнільну групу,

R₇ представляє атом водню або C₁₋₆ пряму алкільну групу, яка може бути заміщена 1-3 атомами фтору або R₇ представляє ізопропільну групу,

R₈ представляє C₂₋₆-алкільну групу, заміщену гідрокси чи аміногрупою або 1-3 атомами фтору, або R₈ представляє C₇₋₁₀ розгалужену алкільну групу, C₃₋₈-циклоалкільну групу, C₅₋₈-гетероциклоалкільну групу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₅₋₇-гетероциклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₅₋₁₀-біциклоалкільну групу, C₅₋₁₀-біциклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₅₋₁₀-гетеробіциклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₆₋₁₀-трициклоалкільну групу, C₆₋₁₀-трициклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₆₋₁₀-гетеротрициклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, які можуть бути заміщені 1-5 замісниками, вибраними з-поміж метилу, гідрокси, етилу, аміну, гідроксиметилу, трифторметилу або фтору, або

R₈ представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або

R₈ представляє нафтильну, 1,2,3,4-тетрагідронафтильну або інданільну групу, які можуть бути заміщені 1-3 замісниками Y, або

R₈ представляє феніл-C₁₋₃-алкільну групу, дифеніл-C₁₋₃-алкільну групу, які можуть бути заміщені у фенільному кільці 1-5 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або

R₈ представляє бензильну групу, заміщену 1-5 замісниками Y, або

R₈ представляє гетероарильну, гетероарилметильну, нафтилметильну або гетероарилетильну групу, які можуть бути заміщені 1-3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або

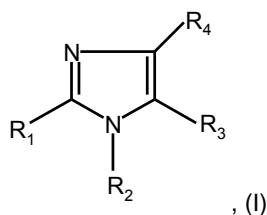
R₈ представляє піперидинільну, азепанільну, морфолінільну, азабіцикло[3.3.0]октанільну, 4-гідроксипіперидинільну або піролідинільну групу, за умови, що R₈ не є ані 6-метоксибензотіазол-2-ільною, ані [3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-ил]метильною групою,

або R₇ та R₈ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену або ненасичену, неароматичну або частково ароматичну, моноциклічну, біциклічну або трициклічну гетероциклічну групу з 7-10 атомами у кільці, причому ці групи можуть бути заміщені 1-5 замісниками, вибраними з-поміж C₁₋₃-алкілу, гідрокси, метокси, ціану, фенілу, трифторметилу або галогену,

або R₇ та R₈ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклічну групу, що може містити інший гетероатом (вибраний з-поміж N, O, S), з 5-6 атомами у кільці, заміщену 1-5 замісниками, вибраними з-поміж C₁₋₃-алкілу, гідрокси, аміну, фенілу, бензилу або фтору,

за умови, що R₇ та R₈ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, не утворюють триметилзаміщену азабіцикло[3.2.1]октанільну групу, та їх таутомери, стереоізомери та N-оксиди, а також фармацевтично прийнятні солі, гідрати та солвати зазначених сполук формули (I) та їх таутомери, стереоізомери та N-оксиди.

2. Сполуки за п. 1 загальної формули (I):



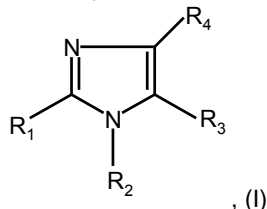
де:

R₁ представляє атом галогену або C₁₋₃-алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідрокси чи амінну групу, або

R₁ представляє C₂₋₃-алкінільну групу, C₂₋₃-алкенільну групу, які можуть містити 1-3 атоми фтору, або

R₁ представляє ацетильну, циклопропільну, ціано, метилсульфонільну, етилсульфонільну, метилсульфінільну, етилсульфінільну, трифторметилсульфанільну, метилсульфанільну, етилсульфанільну групу, формільну групу або C₂₋₄-гетероалкільну групу, а R₂, R₃ та R₄ мають значення, наведені у п. 1.

3. Сполуки за п. 2 загальної формули (I):



де:

R₃ представляє атом водню або галогену або формільну, метилсульфонільну, етилсульфонільну, метилсульфінільну, етилсульфінільну, трифторметилсульфанільну, метилсульфанільну, етилсульфанільну або ціаногрупу, або

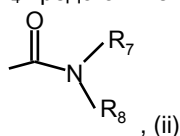
R₃ представляє C₁₋₆-алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідрокси чи аміногрупу, або

R₃ представляє C₂₋₆-алкінільну, C₂₋₆-алкенільну, C₁₋₆-алканойльну, C₃₋₈-циклоалкільну, C₅₋₈-гетероциклоалкільну або C₂₋₆-гетероалкільну групу, які можуть бути заміщені 1-3 метильними групами, етильною, аміно або гідроксигрупою або 1-3 атомами фтору, або

R₃ представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y із значеннями, наведеними вище, або R₃ представляє гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або

R₃ представляє бензильну або гетероарилметильну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками Y,

R₄ представляє підгрупу (ii)



де

R₇ представляє атом водню або C₁₋₆ пряму алкільну групу, або ізопропільну групу,

R₈ представляє C₂₋₆-алкільну групу, заміщену гідрокси чи аміногрупою або 1-3 атомами фтору, або

R₈ представляє C₇₋₁₀ розгалужену алкільну групу, C₃₋₈-циклоалкільну групу, C₅₋₈-гетероциклоалкільну групу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₃-алкільну групу, C₅₋₇-гетероциклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₅₋₁₀-біциклоалкільну групу, C₅₋₁₀-біциклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₅₋₁₀-гетеробіциклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₆₋₁₀-трициклоалкільну групу, C₆₋₁₀-трициклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, C₆₋₁₀-гетеротрициклоалкіл-C₁₋₂-алкільну групу, які можуть бути заміщені 1-5 замісниками, вибраними з-поміж метилу, гідрокси, етилу, аміну, гідроксиметилу, трифторметилу або фтору, або

R₈ представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y, які визначені вище, або

R₈ представляє нафтильну, 1,2,3,4-тетрагідронафтильну або інданільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками Y, або

R₈ представляє феніл-C₁₋₃-алкільну групу, дифеніл-C₁₋₃-алкільну групу, які можуть бути заміщені у фенільному кільці 1-5 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або

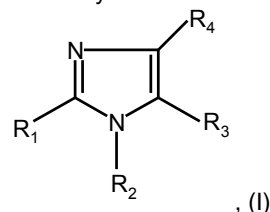
R₈ представляє бензильну групу, заміщену 1-5 замісниками Y, або R₈ представляє гетероарильну, гетероарилметильну або гетероарилетильну групу, заміщену 1-3 замісниками Y, які визначені вище, або

R₈ представляє піперидинільну, азепінільну, морфолінільну, азабіцикло[3.3.0]октанільну, 4-гідроксипіперидинільну або піролідинільну групу, за умови, що R₈ не є ані 6-метоксибензотіазол-2-ільною, ані [3-хлор-5-(трифторметил)пірид-2-ил]метильною групою, або

R₇ та R₈ разом із атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену або ненасичену, неароматичну або частково ароматичну, моноциклічну, біциклічну або трициклічну гетероциклічну групу з 7-10 атомами у кільці, причому ця гетероциклічна група може бути заміщена 1-2 C₁₋₃-алкільними групами, гідроксигрупою, фенільною групою, трифторметильною групою, бензильною групою, дифенілметильною групою або атомом галогену, або

R₇ та R₈ разом із атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклічну групу з 5-6 атомами у кільці, яка може містити інший гетероатом (вибраний з-поміж N, O, S) і є заміщена 1-3 C₁₋₃-алкільними групами, гідроксигрупою або 1-2 атомами фтору, за умови, що R₇ та R₈ разом із атомом азоту, до якого вони приєднані, не утворюють триметилзаміщену азабіцикло[3.2.1]октанільну групу, а R₁ та R₂ мають значення, наведені у п. 2

4. Сполуки за п. 3 загальної формули (I)



де:

R₁ представляє атом галогену або C₁₋₃-алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідроксигрупу, або

R_1 представляє C_{2-3} -алкілільну групу, C_{2-3} -алкенільну групу, ацетильну, циклопропільну, ціано, метилсульфонільну, метилсульфінільну, метилсульфанільну або C_{2-4} -гетероалкілільну групу,

R_2 представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y , які можуть бути однакові або різні й вибрані з-поміж метилу, етилу, пропілу, метокси, етокси, гідрокси, хлору, бром, йоду, фтору, трифторметилу, трифторметокси, карбамоїлу, фенілу та ціану, або

R_2 представляє моноциклічну гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, за умови, що R_2 не є 6-метил-2-піридинільною групою, або

R_2 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або

R_2 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, причому ці кільцеві системи можуть бути заміщені 1-5 замісниками, вибраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідрокси або фтору, або

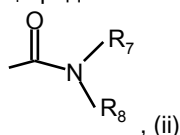
R_2 представляє групу загальної формули CH_2-R_5 , де R_5 представляє фенільну групу, заміщену 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y , які визначені вище, або R_5 представляє гетероарильну групу або 1,2,3,4-тетрагідронафтильну або інданільну групу, які можуть бути заміщені 1, 2 або 3 замісниками Y , як визначено вище, або R_5 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або R_5 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, причому ці кільцеві системи можуть бути заміщені 1-3 метильними групами, етильною, аміно або гідроксигрупою або атомом фтору,

R_3 представляє атом водню або галогену або метилсульфанільну чи ціаногрупу, або

R_3 представляє C_{1-6} -алкілільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідрокси чи аміногрупу, або

R_3 представляє C_{2-6} -алкілільну або C_{2-6} -алкенільну групу, які можуть бути заміщені 1-3 атомами фтору,

R_4 представляє підгрупу (ii)



де:

R_7 представляє атом водню або C_{1-3} пряму алкілільну групу,

R_8 представляє C_{2-6} -алкілільну групу, заміщену гідрокси чи аміногрупою або 1-3 атомами фтору, або R_8 представляє C_{7-10} розгалужену алкілільну групу, C_{3-8} -циклоалкілільну групу, C_{5-8} -гетероциклоалкілільну групу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-2} -алкілільну групу, C_{5-7} -гетероциклоалкіл- C_{1-2} -алкілільну групу, C_{5-10} -

біциклоалкілільну групу, C_{5-10} -біциклоалкіл- C_{1-2} -алкілільну групу, C_{5-10} -гетеробіциклоалкіл- C_{1-2} -алкілільну групу, C_{6-10} -трициклоалкілільну групу, C_{6-10} -трициклоалкіл- C_{1-2} -алкілільну групу, C_{6-10} -гетеротрициклоалкіл- C_{1-2} -алкілільну групу, які можуть бути заміщені 1-5 замісниками, вибраними з-поміж метилу, гідрокси, етилу, аміну, гідроксиметилу, трифторметилу або фтору, або

R_8 представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y , які визначені вище, або R_8 представляє нафтильну, 1,2,3,4-тетрагідронафтильну або інданільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками Y , або

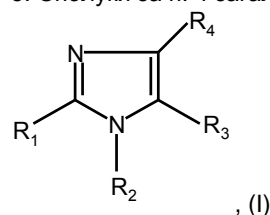
R_8 представляє феніл- C_{1-3} -алкілільну групу, дифеніл- C_{1-3} -алкілільну групу, які можуть бути заміщені у фенільному кільці 1-5 замісниками. Y , де Y має значення, наведені вище, або

R_8 представляє бензильну групу, заміщену 1-5 замісниками Y , або

R_8 представляє гетероарильну, гетероарилметильну або гетероарилетильну групу, заміщену 1-3 замісниками Y , які визначені вище, або

R_8 представляє піперидинільну, азепанільну, морфолінільну, азабіцикло[3.3.0]октанільну, 4-гідроксипіперидинільну або піролідинільну групу, за умови, що R_8 не є ані 6-метоксибензотіазол-2-ільною, ані [3-хлор-5-(трифторметил)пірид-2-ил]метильною групою.

5. Сполуки за п. 4 загальної формули (I)



де:

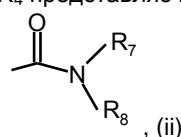
R_1 представляє атом галогену або C_{1-3} -алкілільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідроксигрупу, або R_1 представляє ціано чи метилсульфанільну групу,

R_2 представляє мононенасичену або повністю насичену 5-7-членну моноциклічну карбоциклічну кільцеву систему, яка може бути заміщена 1-5 замісниками, вибраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідрокси або фтору, або R_2 представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y , які можуть бути однакові або різні й вибрані з-поміж метилу, етилу, пропілу, метокси, етокси, гідрокси, хлору, бром, йоду, фтору, трифторметилу, трифторметокси, карбамоїлу, фенілу та ціану,

R_3 представляє атом водню або галогену або метилсульфанільну чи ціаногрупу, або

R_3 представляє C_{1-6} -алкілільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідрокси чи аміногрупу,

R_4 представляє підгрупу (ii)



де:

R_7 представляє атом водню або метильну групу,

R_8 представляє C_{2-6} -алкільну групу, заміщену 1-3 атомами фтору, або

R_8 представляє C_{7-10} розгалужену алкільну групу, C_{3-8} -циклоалкільну групу, C_{5-8} -гетероциклоалкільну групу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-7} -гетероциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-10} -біциклоалкільну групу, C_{5-10} -біциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-10} -гетеробіциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{6-10} -трициклоалкільну групу, C_{6-10} -трициклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{6-10} -гетеротрициклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, які можуть бути заміщені 1-5 замісниками, вибраними з-поміж метилу, гідрокси, етилу, аміну, гідроксиметилу, трифторметилу або фтору, або

R_8 представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y, які визначені вище, або

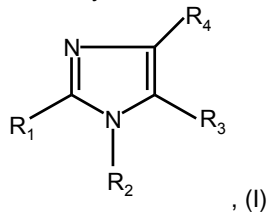
R_8 представляє нафтильну або 1,2,3,4-тетрагідронафтильну або інданільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками Y, або

R_8 представляє феніл- C_{1-3} -алкільну групу, дифеніл- C_{1-3} -алкільну групу, які можуть бути заміщені у фенільному кільці 1-5 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або

R_8 представляє бензильну групу, заміщену 1-5 замісниками Y, або

R_8 представляє гетероарильну, гетероарилметильну або гетероарилетильну групу, які можуть бути заміщені 1-3 замісниками Y, які визначені вище, за умови, що R_8 не є ні 6-метоксибензотіазол-2-ильною, ні [3-хлор-5-(трифторметил)пирид-2-ил]метильною групою.

6. Сполуки за п. 5 загальної формули (I)



де:

R_1 представляє атом галогену або C_{1-3} -алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору, або

R_1 представляє ціано чи метилсульфанільну групу,

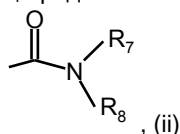
R_2 представляє насичену 6-членну моноциклічну карбоциклічну кільцеву систему, або

R_2 представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y, які можуть бути однакові або різні й вибрані з-поміж метилу, етилу, пропілу, метокси, етокси, гідрокси, хлору, бром, йоду, фтору, трифторметилу, трифторметокси, карбамоїлу, фенілу та ціану,

R_3 представляє атом водню або галогену або метилсульфанільну чи ціаногрупу, або

R_3 представляє C_{1-4} -алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору,

R_4 представляє підгрупу (ii)



де:

R_7 представляє атом водню або метильну групу,

R_8 представляє C_{2-6} -алкільну групу, заміщену 1-3 атомами фтору, або

R_8 представляє C_{7-10} розгалужену алкільну групу, C_{3-8} -циклоалкільну групу, C_{5-8} -гетероциклоалкільну групу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-7} -гетероциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-10} -біциклоалкільну групу, C_{5-10} -біциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-10} -гетеробіциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{6-10} -трициклоалкільну групу, C_{6-10} -трициклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{6-10} -гетеротрициклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, які можуть бути заміщені 1-5 замісниками, вибраними з-поміж метилу, гідрокси, етилу, аміну, гідроксиметилу, трифторметилу або фтору, або

R_8 представляє фенільну групу, заміщену 1-3 замісниками Y, які визначені вище, або

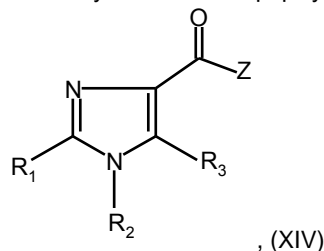
R_8 представляє нафтильну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками Y, або

R_8 представляє феніл- C_{1-2} -алкільну групу, яка може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або

R_8 представляє бензильну групу, заміщену 1-5 замісниками Y.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її сіль для використання як лікарського засобу.

8. Сполука загальної формули (XIV)



де:

R_1 представляє атом галогену або C_{1-3} -алкоксигрупу, C_{1-3} -алкільна група якої може містити 1-3 атоми фтору або гідроксигрупу чи аміногрупу, або

R_1 представляє C_{2-3} -алкінільну групу, C_{2-3} -алкенільну групу, які можуть містити 1-3 атоми фтору, або

R_1 представляє ацетильну, циклопропілну, ціано, метилсульфонільну, етилсульфонільну, метилсульфінільну, етилсульфінільну, трифторметилсульфанільну, метилсульфанільну, етилсульфанільну або формільну групу, або C_{2-4} -гетероалкільну групу,

R_2 представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y, які можуть бути однакові або різні, вибраними з-поміж метилу, етилу, пропілу, метокси, етокси, гідрокси, хлору, бром, йоду, фтору, трифторметилу, трифторметокси, карбамоїлу, фенілу та ціану, або

R_2 представляє гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, за умови, що R_2 не є 6-метил-2-піридинільною групою, або

R_2 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або

R_2 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану

біциклічну або конденсовану трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, причому ця карбоциклічна або гетероциклічна система може бути заміщена 1-5 замісниками, вибраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідрокси або фтору, або

R_2 представляє групу загальної формули CH_2-R_5 , де R_5 представляє фенільну групу, заміщену 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y , які визначені вище, або R_5 представляє гетероарильну групу або 1,2,3,4-тетрагідронафтильну чи інданільну групу, які можуть бути заміщені 1, 2 або 3 замісниками Y , які визначені вище, або

R_5 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або

R_5 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, причому ця карбоциклічна або гетероциклічна система може бути заміщена 1-5 замісниками, вибраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідрокси або фтору, або

R_2 представляє метилсульфоніламіналکیلну групу, метилсульфоніалکیلну або ацетамідалکیلну групу,

за умови, що R_2 не є фенільною, 4-метилфенільною або 4-метоксифенільною групою, R_3 представляє атом водню або галогену або формільну, C_{1-6} -алкілсульфонільну, C_{1-6} -алкілсульфанільну, C_{1-6} -алкілсульфанільну, трифторметилсульфанільну, бензилсульфанільну або ціаногрупу, або

R_3 представляє C_{1-8} -алکیلну групу, яка може бути заміщена 1-5 замісниками, вибраними з-поміж фтору, гідрокси або аміну, або

R_3 представляє C_{2-6} -алкінільну, C_{2-6} -алкенільну, C_{1-6} -алканойльну, C_{3-8} -циклоалکیلну, C_{5-8} -гетероциклоалکیلну або C_{2-6} -гетероалکیلну групу,

причому ці групи можуть бути заміщені 1-3 метильними групами, етильною, аміно або гідроксигрупою чи 1-3 атомами фтору, або

R_3 представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, або

R_3 представляє гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, або R_3 представляє бензильну або гетероарилметильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y ,

Z представляє атом хлору або C_{1-3} -алкоксигрупу, гідроксигрупу або -O-Na, -O-K, -O-Li або -O-Cs-групу, або Z представляє N-метокси-N-метиламіногрупу, яка може бути придатною при синтезі сполук загальної формули (I), де R_1 , R_2 та R_3 мають значення, наведені у п. 2.

9. Фармацевтична композиція, яка містить додатково до фармацевтично прийнятного носія та/або принаймні однієї фармацевтично прийнятної допоміжної речовини фармакологічно діючу кількість принаймні однієї сполуки за будь-яким з пп. 1-6 або її солі як діючу речовину.

10. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п. 8, який **відрізняється** тим, що сполучі за будь-яким з пп. 1-6 надають форми, придатної для введення до організму.

11. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-6 для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування розладів, пов'язаних з нейротрансмісією рецепторів канабіноїдів CB_2 .

12. Застосування за п. 11, яке **відрізняється** тим, що зазначеними розладами, пов'язаними з нейротрансмісією рецепторів канабіноїдів CB_2 , або такими, що їх можна лікувати дією на зазначені рецептори, є розлади імунної системи, запальовальні розлади, хвороба Гантінгтона, множинний склероз, алергії, рак та біль, включаючи невропатичний біль.

Цей винахід стосується групи похідних 1H-імідазолу, які модулюють рецептори канабіноїдів CB_2 , способів одержання цих сполук, нових проміжних сполук,

і корисних при синтезі зазначених похідних імідазолу. Також винахід стосується вживання сполуки згідно з винаходом для виготовлення лікарських засобів, що дають цілющий ефект. Цей цілющий ефект буде описано у заявці, або він стане очевидним для фахівця з опису та рівня техніки. Також винахід стосується застосування сполуки за винаходом для виготовлення ліків, що виліковують або попереджують певну хворобу або патологічний стан. Зокрема, винахід стосується нового застосування при лікуванні хвороби або патологічного стану, які описані тут або стануть очевидні для фахівця з опису та рівня техніки. У варіантах здійснення винаходу окремі сполуки, що описані тут, використовуються для виготовлення засобів для лікування розладів, пов'язаних з реце-

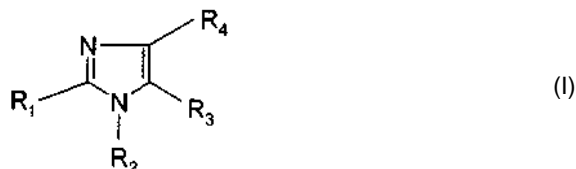
пторами канабіноїдів CB_2 , або таких, що піддаються лікуванню шляхом дії на зазначені рецептори.

Похідні 1H-імідазолу у ролі модуляторів рецепторів CB_1 відомі з WO 03/027076, WO 03/063781, WO 03/040107 та WO 03/007887. (йшлося про дію похідних морфолін-4-іл)алкіл-(1H)-імідазолу як модуляторів рецепторів CB_2 у WO 01/58869, де наводилися) три конкретні імідазоли (приклади 64, 65 та 66), що містять похідну від L-феніланіну карбоксамідну групу у позиції 4 своїх (1H)-імідазольних частин. Похідні 1-арил-(1H)-імідазолу згадуються у US 4,952,698 як такі, що активно діють на ЦНС. Огляд останніх праць відносно селективних лігандів рецепторів CB_2 див. K.H. Raitio et al. (Curr. Med. Chem. 2005, 12, 1217-1237).

Несподівано встановлено, що нові похідні 1H-імідазолу прив'язуються до рецептора CB_2 , причому деякі з них посідають спорідненість до рецептора CB_2 у сто разів більшу, ніж сполуки, наведені у WO 01/58869. Більш того, численні сполуки за

винаходом є високо селективними до підтипу рецептора CB₂, тобто вони посідають значно більшу спорідненість до рецептора CB₂, ніж до рецептора CB₁. Сполуки за винаходом можуть бути агоністами рецепторів CB₂, частковими агоністами рецепторів CB₂, антагоністами рецепторів CB₂ або зворотними агоністами рецепторів CB₂.

Винахід стосується сполук загальної формули (I)



де:

- R₁ представляє водень, або атом галогену, або C₁₋₃-алкілну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідроксі чи аміногрупу, або R₁ представляє C₂₋₃-алкінілну групу, C₂₋₃-алкенілну групу, які можуть містити 1-3 атоми фтору, або R₁ представляє ацетильну, циклопропильну, ціано, метилсульфонільну, етилсульфонільну, метилсульфінільну, етилсульфінільну, трифторметилсульфанільну, метилсульфанільну, етилсульфанільну групу, формильну групу або C₂₋₄-гетероалкілну групу,

- R₂ представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y, які можуть бути однакові або різні, обраними з-поміж метилу, етилу, пропилу, метоксі, етоксі, гідроксі, хлору, бром, йоду, фтору, трифторметилу, трифторметоксі, карбамоїлу, фенілу та ціану, або R₂ представляє гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, за умови, що R₂ не є 6-метил-2-піридинілою групою, або

R₂ представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або

R₂ представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, причому ця карбоциклічна або гетероциклічна система може бути заміщена 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідроксі або фтору, або

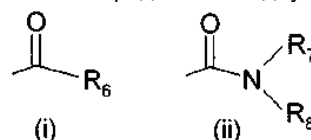
R₂ представляє групу загальної формули CH₂-R₅, де R₅ представляє фенільну групу, заміщену 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y, які визначені вище, або R₅ представляє гетероарильну групу або 1,2,3,4-тетрагідронафтильну чи інданільну групу, які можуть бути заміщені 1, 2 або 3 замісниками Y, які визначені вище, або R₅ представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або R₅ представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, причому ця карбоциклічна або гетероциклічна система може бути замі-

щена 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідроксі або фтору, або

R₂ представляє метилсульфоніламіналкілну групу, метилсульфонілакілну або ацетамідалкілну групу,

- R₃ представляє водень, або атом галогену, або формильну, C₁₋₆-алкілсульфонільну, C₁₋₆-алкілсульфінільну, C₁₋₆-алкілсульфанільну, трифторметилсульфанільну, бензилсульфанільну або ціаногрупу, або R₃ представляє C₁₋₈-алкілну групу, яка може бути заміщена 1-5 замісниками, обраними з-поміж фтору, гідроксі або аміну, або R₃ представляє C₂₋₆-алкінілну, C₂₋₆-алкенілну, C₁₋₆-алканолільну, C₃₋₈-циклоалкілну, C₅₋₈-гетероциклоалкілну або C₂₋₆-гетероалкілну групу, причому ці групи можуть бути заміщені 1-3 метильними групами, етильною, аміно або гідроксігрупою чи 1-3 атомами фтору, або R₃ представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або R₃ представляє гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або R₃ представляє бензильну або гетероарилметильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y.

- R₄ представляє одну з підгруп (i) або (ii)



де R₆ представляє C₄₋₈ розгалужену або пряму алкілну групу, C₃₋₈-циклоалкілну групу, C₃₋₈-циклоаліл-C₁₋₂-алкільну групу, C₅₋₇-гетероциклоалкіл-C₁₋₂-алкілну групу, C₅₋₁₀-біциклоалкілну групу, C₅₋₁₀-біциклоалкіл-C₁₋₂-алкілну групу, C₅₋₁₀-гетеробіциклоалкіл-C₁₋₂-алкілну групу, C₆₋₁₀-трициклоалкілну групу, C₆₋₁₀-трициклоалкіл-C₁₋₂-алкілну групу, C₆₋₁₀-гетеротрициклоалкіл-C₁₋₂-алкілну групу, які можуть бути заміщені 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, гідроксі, етилу, трифторметилу або фтору, або R₆ представляє фенільну, бензильну, нафтильну або фенетильну групу, які можуть бути заміщені у своїй ароматичній кільцевій системі 1-3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, за умови, що R₆ не є 2-метилфенільною групою, або ж R₆ представляє піридиньну або тієнільну групу,

- R₇ представляє атом водню або C₁₋₆ пряму алкілну групу, яка може бути заміщена 1-3 атомами фтору, або R₇ представляє ізопропильну групу,

- R₈ представляє C₂₋₆ алкілну групу, заміщену гідроксі чи аміногрупою або 1-3 атомами фтору, або R₈ представляє C₇₋₁₀ розгалужену алкілну групу, C₃₋₈-циклоалкілну групу, C₅₋₈-гетероциклоалкілну групу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₂-алкілну групу, C₅₋₇-гетероциклоалкіл-C₁₋₂-алкілну групу, C₅₋₁₀-біциклоалкілну групу, C₅₋₁₀-біциклоалкіл-C₁₋₂-алкілну групу, C₅₋₁₀-гетеробіциклоалкіл-C₁₋₂-алкілну групу, C₆₋₁₀-трициклоалкілну групу, C₆₋₁₀-трициклоалкіл-C₁₋₂-алкілну групу, C₆₋₁₀-гетеротрициклоалкіл-C₁₋₂-алкілну групу, які можуть бути заміщені 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, гідроксі, етилу,

аміну, гідроксиметилу, трифторметилу або фтору, або R_8 представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, або R_8 представляє нафтильну, 1,2,3,4-тетрагідронафтильну або інданільну групу, які можуть бути заміщені 1-3 замісниками Y , або R_8 представляє феніл- C_{1-3} -алкільну групу, діфеніл- C_{1-3} -алкільну групу, які можуть бути заміщені у фенільному кільці 1-5 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, або R_8 представляє бензильну групу, заміщену 1-5 замісниками Y , або R_8 представляє гетероарильну, гетероарилметильну, нафтилметильну або гетероарилетильну групу, які можуть бути заміщені 1-3 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, або R_8 представляє піперидинільну, азепанільну, морфолінільну, азабіцикло[3.3.0]октанільну, 4-гідроксіпіперидинільну або піролідинільну групу за умови, що R_8 не є ані 6-метоксібензотіазол-2-ільною, ані [3-хлор-5-(трифторметил)пірид-2-іл]метильною групою,

або R_7 та R_8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену або ненасичену, неароматичну або частково ароматичну, моноциклічну, біциклічну або трициклічну групу з 7-10 атомами у кільці, причому ці групи можуть бути заміщені 1-5 замісниками, обраними з-поміж C_{1-3} -алкілу, гідроксі, метоксі, ціану, фенілу, трифторметилу або галогену,

або R_7 та R_8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклічну групу, що може містити інший гетероатом (обраний з-поміж N, O, S), з 5-6 атомами у кільці, заміщену 1-5 замісниками, обраними з-поміж C_{1-3} -алкілу, гідроксі, аміну, фенілу, бензилу або фтору,

за умови, що R_7 та R_8 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, не утворюють триметилзаміщену азабіцикло[3.2.1]октанільну групу,

та їх таутомери, стереоізомери та N-оксиди, а також фармацевтично прийнятні солі, гідрати та сольвати зазначених сполук формули (1) та їх таутомери, стереоізомери та N-оксиди.

Винахід охоплює рацемати, суміші діастереомерів, а також окремі стереоізомери сполук формули (I).

При описі замісників скорочення 'алкіл' означає пряму або розгалужену алкільну групу, наприклад, " C_{1-3} -алкіл" - це метил, етил, n-пропил або ізопропил. Скорочення 'гетероарил' означає моноциклічні або конденсовані біциклічні гетероароматичні групи, в тому числі фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піриділ, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, 1,3,5-триазиніл, індазоліл, індоліл, індолізініл, ізоіндоліл, бензо[b]фураніл, бензо[b]тіофеніл, 1,3-бензодіоксоліл, 2,3-дігідро-1,4-бензодіоксиніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, хінолініл, фталазініл, хіназолініл, хіноксалініл, 1,8-нафтиридиніл, за винятком групи хінолін-2-ону. Скорочення 'галоген' означає хлор, фтор, бром та йод. Скорочення ' C_{3-8} -циклоалкіл' означає циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил. Скорочення ' C_{5-8} -

гетероциклоалкіл' стосується кілець, що містять гетероатом (N, O, S), таких, як, наприклад, піперидиніл, морфолініл, азепаніл, піролідиніл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідрофурил, тетрагідрофураніл. ' C_{5-10} біциклоалкільна група' - це карбобіцикліна кільцева система, у тому числі біцикло[2.2.1]гептанільна, біцикло[3.3.0]октанільна або біцикло[3.1.1]гептанільна групи. ' C_{6-10} трициклоалкільна група' - це карботрициклічна кільцева система, у тому числі 1-адамантильна, норадамантильна або 2-адамантильна групи. ' C_{2-4} гетероалкіл' стосується прямих або розгалужених C_{2-4} -алкільних груп з вмістом гетероатома (N, O, S), включаючи метоксиметил, діметиламінметил та етилсульфанілметил.

Проліки вищезазначених сполук охоплюються обсягом цього винаходу.

Проліки - це лікарські засоби, які не є активними самі по собі, але перетворюються на один або кілька активних метаболітів. Проліки - це біозворотні похідні молекул лікарських засобів, які використовуються для подолання тих чи інших перешкод на користь молекули вихідної речовини. До цих перешкод належать, зокрема, розчинність, проникність, стабільність, пресистемний метаболізм та обмеження прицільності (перелік невичерпний) (Medicinal Chemistry: Principles and Practice, 1994, ISBN 0-85186-494-5, Ed.: F. D. King, p.215; J. Stella, "Prodrugs as therapeutics", Expert Opin. Ther. Patents, 14(3), 277-280, 2004; P.Ettmayer et al., "Lessons learned from marketed and investigational prodrugs", J.Med.Chem., 47, 2393-2404, 2004). Проліки, тобто сполуки, які, потрапивши будь-яким шляхом до організму, метаболізуються на сполуки формули (1), охоплюються обсягом винаходу. Зокрема, це стосується сполук із первинними чи вторинними амінними або гідроксигрупами. Такі сполуки здатні реагувати з органічними кислотами, даючи сполуки формули (1), де присутня додаткова група, яка легко відщеплюється після введення до організму, наприклад, такі, як амідин, енамін, основа Манніха, похідне гідроксиметилу, похідне O-(ацілоксиметил)енкарбамату), карбамату, ефіру, аміду або енамінону.

N-оксиди вищезазначених сполук охоплюються обсягом цього винаходу. Третинні аміни можуть породжувати або не породжувати N-оксидні метаболіти. Ступінь, до якого відбувається N-окислення, коливається від слідів до майже повної конверсії. N-оксиди можуть посідати більшу або меншу активність, ніж відповідні третинні аміни. Хоча N-оксиди легко відновлюються до відповідних третинних амінів хімічними засобами, у людському організмі ступінь такого відновлення буває різним. Деякі N-оксиди практично повністю відновлюються до відповідних третинних амінів, в інших випадках конверсія незначна або й навіть відсутня. (M.H. Bickel: "The pharmacology and Biochemistry of N-oxides", Pharmacological Reviews, 21(4), 325-355, 1969).

Зокрема, винахід стосується сполук загальної формули (1):



де:

- R_1 представляє атом водню або C_{1-3} -алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідроксі чи амінну групу, або R_1 представляє C_{2-3} -алкільну групу, C_{2-3} -алкенільну групу, які можуть містити 1-3 атоми фтору, або R_1 представляє ацетильну, циклопропильну, ціано, метилсульфонільну, етилсульфонільну, метилсульфінільну, етилсульфінільну, трифторметилсульфанільну, метилсульфанільну, етилсульфанільну групу, формильну групу або C_{2-4} -гетероалкільну групу, а R_2 , R_3 та R_4 мають значення, наведені вище.

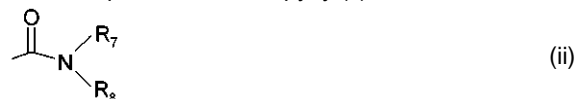
Переважно винахід стосується сполук формули (I):



де:

- R_3 представляє атом водню або галогену, або формильну, метилсульфонільну, етилсульфонільну, метилсульфінільну, етилсульфінільну, трифторметилсульфанільну, метилсульфанільну, етилсульфанільну або ціаногрупу, або R_3 представляє C_{1-6} -алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідроксі чи аміногрупу, або R_3 представляє C_{2-6} -алкільну, C_{2-6} -алкенільну, C_{1-6} -алканільну, C_{3-8} -циклоалкільну, C_{5-8} -гетероциклоалкільну або C_{2-6} -гетероалкільну групу, які можуть бути заміщені 1-3 метильними групами, етильною, аміно або гідроксигрупою або 1-3 атомами фтору, або R_3 представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y із значеннями, наведеними вище, або R_3 представляє гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, або R_3 представляє бензильну або гетероарилметильну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками Y

- R_4 представляє підгрупу (ii)



де

R_7 представляє атом водню, або C_{1-6} пряму алкільну групу, або ізопропильну групу, R_8 представляє C_{2-6} -алкільну групу, заміщену гідроксі чи аміногрупою або 1-3 атомами фтору, або R_8 представляє C_{7-10} розгалужену алкільну групу, C_{3-8} -циклоалкільну групу, C_{5-8} -гетероциклоалкільну групу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-7} -гетероциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-10} -біциклоалкільну групу, C_{5-10} -біциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-10} -гетеробіциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{6-10} -трициклоалкільну групу, C_{6-10} -трициклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{6-10} -

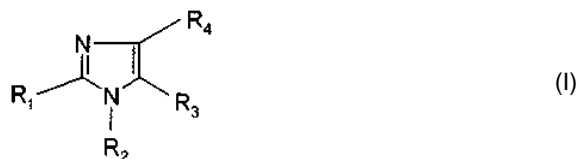
гетеротрициклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, які можуть бути заміщені 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, гідроксі, етилу, аміну, гідроксиметилу, трифторметилу або фтору, або R_8 представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y , які визначені вище, або R_8 представляє нафтильну, 1,2,3,4-тетрагідронафтильну або інданільну групу, які можуть бути заміщені 1-3 замісниками Y , або R_8 представляє феніл- C_{1-3} -алкільну групу, діфеніл- C_{1-3} -алкільну групу, які можуть бути заміщені у фенільному кільці 1-5 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, або R_8 представляє бензильну групу, заміщену 1-5 замісниками Y , або R_8 представляє гетероарильну, гетероарилметильну або гетероарилетильну групу, заміщену 1-3 замісниками Y , які визначені вище, або R_8 представляє піперидинільну, азепанільну, морфолінільну, азабіцикло[3.3.0]октанильну, 4-гідроксіпіперидинільну або піролідинільну групу за умови, що R_8 не є ані 6-метоксібензотіазол-2-ильною, ані [3-хлор-5-(трифторметил)пірид-2-іл]метильною групою,

або R_7 та R_8 разом із атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену або ненасичену, неароматичну або частково ароматичну, моноциклічну, біциклічну або трициклічну гетероциклічну групу з 7-10 атомами у кільці, причому ця гетероциклічна група може бути заміщена 1-2 C_{1-3} -алкільними групами, гідроксигрупою, фенільною групою, трифторметильною групою, бензильною групою, діфенілметильною групою або атомом галогену,

або R_7 та R_8 разом із атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклічну групу з 5-6 атомами у кільці, яка може містити інший гетероатом (обраний з-поміж N, O, S) і є заміщена 1-3 C_{1-3} -алкільними групами, гідроксигрупою або 1-2 атомами фтору,

за умови, що R_7 та R_8 разом із атомом азоту, до якого вони приєднані, не утворюють триметилзаміщену азабіцикло[3.2.1]октанильну групу, а R_1 та R_2 мають значення, наведені вище.

Більш переважно винахід стосується сполук формули (I)



де:

- R_1 представляє атом галогену або C_{1-3} -алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідроксигрупу, або R_1 представляє C_{2-3} -алкільну групу, C_{2-3} -алкенільну групу, ацетильну, циклопропильну, ціано, метилсульфонільну, метилсульфінільну, метилсульфанільну або C_{2-4} -гетероалкільну групу,

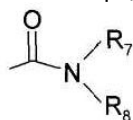
- R_2 представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y , які можуть бути однакові або різні й обрані з-поміж метилу, етилу, пропилу, метоксі, етоксі, гідроксі, хлору, бром, йоду, фтору, трифторметилу, трифторметоксі, карбамоїлу, фенілу та ціану, або R_2 представляє моноциклічну гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y ,

де Y має значення, наведені вище, за умови, що R_2 не є 6-метил-2-піридільною групою, або R_2 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або

R_2 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, причому ці кільцеві системи можуть бути заміщені 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідроксі або фтору, або R_2 представляє групу загальної формули CH_2-R_5 , де R_5 представляє фенільну групу, заміщену 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y , які визначені вище, або R_5 представляє гетероарильну групу, або 1,2,3,4-тетрагідронафтильну або інданільну групу, які можуть бути заміщені 1, 2 або 3 замісниками Y , як визначено вище, або R_5 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або R_5 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, причому ці кільцеві системи можуть бути заміщені 1-3 метильними групами, етильною, аміно або гідроксигрупою або атомом фтору,

- R_3 представляє атом водню або галогену, або метилсульфанільну чи ціаногрупу, або R_3 представляє C_{1-6} -алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідроксі чи аміногрупу, або R_3 представляє C_{2-6} -алкєнільну або C_{2-6} -алкенільну групу, які можуть бути заміщені 1-3 атомами фтору,

- R_4 представляє підгрупу (ii)



(ii)

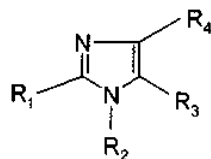
де

- R_7 представляє атом водню або C_{1-3} пряму алкільну групу,

- R_8 представляє C_{2-6} алкільну групу, заміщену гідроксі чи аміногрупою або 1-3 атомами фтору, або R_8 представляє C_{7-10} розгалужену алкільну групу, C_{3-8} циклоалкільну групу, C_{5-8} гетероциклоалкільну групу, C_{3-8} циклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-7} -гетероциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-10} біциклоалкільну групу, C_{5-10} -біциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-10} -гетеробіциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{6-10} -трициклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{6-10} -трициклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{6-10} -гетеротрициклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, які можуть бути заміщені 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, гідроксі, етилу, аміну, гідроксиметилу, трифторметилу або фтору, або R_8 представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y , які визначені вище, або R_8 представляє нафтильну, 1,2,3,4-тетрагідронафтильну або інданільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками Y , або R_8 представляє феніл- C_{1-3} -

алкільну групу, діфеніл- C_{1-3} -алкільну групу, які можуть бути заміщені у фенільному кільці 1-5 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, або R_8 представляє бензильну групу, заміщену 1-5 замісниками Y , або R_8 представляє гетероарильну, гетероарилметильну або гетероарилетильну групу, заміщену 1-3 замісниками Y , які визначені вище, або R_8 представляє піперидинільну, азапанільну, морфолінільну, азабіцикло[3.3.0]октанільну, 4-гідроксіпіперидинільну або піролідинільну групу за умови, що R_8 не є ані 6-метоксibenзотіазол-2-ильною, ані [3-хлор-5-(трифторметил)пірид-2-іл]метильною групою.

Ще більш переважно винахід стосується сполук формули (I)



(I)

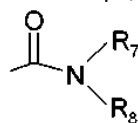
де:

- R_1 представляє атом галогену або C_{1-3} -алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідроксигрупу, або R_1 представляє ціано чи метилсульфанільну групу,

- R_2 представляє мононенасичену або повністю насичену 5-7-членну моноциклічну карбоциклічну кільцеву систему, яка може бути заміщена 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідроксі або фтору, або R_2 представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y , які можуть бути однакові або різні й обрані з-поміж метилу, етилу, пропілу, метоксі, етоксі, гідроксі, хлору, бром, йоду, фтору, трифторметилу, трифторметоксі, карбамоїлу, фенілу та ціану,

- R_3 представляє атом водню або галогену, або метилсульфанільну чи ціаногрупу, або R_3 представляє C_{1-6} -алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідроксі чи аміногрупу,

- R_4 представляє підгрупу (ii)



(ii)

де

- R_7 представляє атом водню або метильну групу,

- R_8 представляє C_{2-6} -алкільну групу, заміщену 1-3 атомами фтору, або R_8 представляє C_{7-10} розгалужену алкільну групу, C_{3-8} -циклоалкільну групу, C_{5-8} -гетероциклоалкільну групу, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-7} -гетероциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-10} -біциклоалкільну групу, C_{5-10} -біциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{5-10} -гетеробіциклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{6-10} -трициклоалкільну групу, C_{6-10} -трициклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, C_{6-10} -гетеротрициклоалкіл- C_{1-2} -алкільну групу, які можуть бути заміщені 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, гідроксі, етилу, аміну, гідроксиметилу, трифторметилу або фтору, або R_8 представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y , які визначені вище, або R_8 пред-

ставляє нафтильну, 1,2,3,4-тетрагідронафтильну або інданільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками Y, або R₈ представляє феніл-С₁₋₃-алкільну групу, діфеніл-С₁₋₃-алкільну групу, які можуть бути заміщені у фенільному кільці 1-5 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або R₈ представляє бензильну групу, заміщену 1-5 замісниками Y, або R₈ представляє гетероарильну, гетероарилметильну або гетероарилетильну групу, заміщену 1-3 замісниками Y, які визначені вище, за умови, що R₈ не є ані 6-метоксібензотіазол-2-ільною, ані [3-хлор-5-(трифторметил)пірид-2-іл]метильною групою.

Оптимально винахід стосується сполук формули (I)



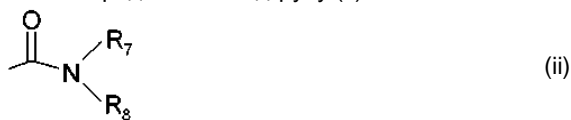
де:

- R₁ представляє атом галогену або С₁₋₃-алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідроксигрупу, або R₁ представляє ціано чи метилсульфанільну групу,

- R₂ представляє насичене 6-членне моноциклічне карбоциклічне кільце або R₂ представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1,2,3,4 або 5 замісниками Y, які можуть бути однакові або різні й обрані з-поміж метилу, етилу, пропилу, метоксі, етоксі, гідроксі, хлору, бром, йоду, фтору, трифторметилу, трифторметоксі, карбамоїлу, фенілу та ціану,

- R₃ представляє атом водню або галогену, або метилсульфанільну чи ціаногрупу, або R₃ представляє С₁₋₆-алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору,

- R₄ представляє підгрупу (ii)



де

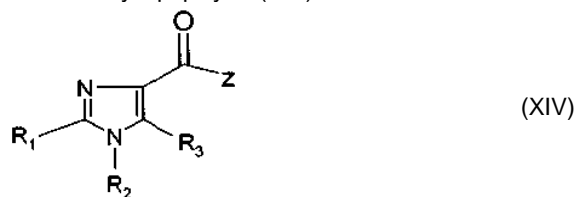
- R₇ представляє атом водню або метильну групу,

- R₈ представляє С₂₋₆-алкільну групу, заміщену 1-3 атомами фтору, або R₈ представляє С₇₋₁₀-розгалужену алкільну групу, С₃₋₈-циклоалкільну групу, С₅₋₈-гетероциклоалкільну групу, С₃₋₈-циклоалкіл-С₁₋₂-алкільну групу, С₅₋₇-гетероциклоалкіл-С₁₋₂-алкільну групу, С₅₋₁₀-біциклоалкільну групу, С₅₋₁₀-біциклоалкіл-С₁₋₂-алкільну групу, С₅₋₁₀-гетеробіциклоалкіл-С₁₋₂-алкільну групу, С₆₋₁₀-трициклоалкільну групу, С₆₋₁₀-трициклоалкіл-С₁₋₂-алкільну групу, С₆₋₁₀-гетеротрициклоалкіл-С₁₋₂-алкільну групу, які можуть бути заміщені 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, гідроксі, етилу, аміну, гідроксиметилу, трифторметилу або фтору, або R₈ представляє фенільну групу, заміщену 1-3 замісниками Y, які визначені вище, або R₈ представляє нафтильну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками Y, або R₈ представляє феніл-С₁₋₃-алкільну групу, яка

може бути заміщена у фенільному кільці 1-3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, або R₈ представляє бензильну групу, заміщену 1-5 замісниками Y.

Нарешті, винахід стосується сполук формули (I) де R₂ представляє насичене 6-членне моноциклічне карбоциклічне кільце, або R₂ представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y, які можуть бути однакові або різні й обрані з-поміж метилу, етилу, пропилу, метоксі, етоксі, гідроксі, хлору, бром, йоду, фтору, трифторметилу, трифторметоксі, карбамоїлу, фенілу та ціану, а всі інші позначки мають значення, наведені вище.

В одному з варіантів здійснення винахід стосується сполук формули (XIV)



де:

- R₁ представляє атом галогену або С₁₋₃-алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідроксигрупу чи аміногрупу, або R₁ представляє С₂₋₃-алкінільну групу, С₂₋₃-алкенільну групу, які можуть містити 1-3 атоми фтору, або R₁ представляє ацетильну, циклопропильну, ціано, метилсульфонільну, етилсульфонільну, метилсульфінільну, етилсульфінільну, метилсульфанільну, етилсульфанільну або формильну групу, або С₂₋₄-гетероалкільну групу,

- R₂ представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y, які можуть бути однакові або різні, обраними з-поміж метилу, етилу, пропилу, метоксі, етоксі, гідроксі, хлору, бром, йоду, фтору, трифторметилу, трифторметоксі, карбамоїлу, фенілу та ціану, або R₂ представляє гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y, де Y має значення, наведені вище, за умови, що R₂ не є 6-метил-2-піридільною групою, або

R₂ представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або

R₂ представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну,

конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, причому ця карбоциклічна або гетероциклічна система може бути заміщена 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідроксі або фтору, або

R₂ представляє групу загальної формули CH₂-R₅, де R₅ представляє фенільну групу, заміщену 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y, які визначені вище, або R₅ представляє гетероарильну групу або 1,2,3,4-тетрагідронафтильну чи інданільну групу, які можуть бути заміщені 1, 2 або 3 замісниками Y, які визначені вище, або R₅ представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденса-

вану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або

R_5 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, причому ця карбоциклічна або гетероциклічна система може бути заміщена 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідроксі або фтору, або

R_2 представляє метилсульфоніламіналкільну групу, метилсульфонілаалкільну або ацетамідалкільну групу,

за умови, що R_2 не є фенільною, 4-метилфенільною або 4-метоксіфенільною групою,

- R_3 представляє атом водню або галогену, або формильну, C_{1-6} -алкілсульфонільну, C_{1-6} -алкілсульфінільну, C_{1-6} -алкілсульфанільну, трифторметилсульфанільну, бензилсульфанільну або ціаногрупу, або R_3 представляє C_{1-8} -алкільну групу, яка може бути заміщена 1-5 замісниками, обраними з-поміж фтору, гідроксі або аміну, або R_3 представляє C_{2-6} -алкінільну, C_{2-6} -алкенільну, C_{1-6} -алканойльну, C_{3-8} -циклоалкільну, C_{5-8} -гетероциклоалкільну або C_{2-6} -гетероалкільну групу, причому ці групи можуть бути заміщені 1-3 метильними групами, етильною, аміно або гідроксігрупою чи 1-3 атомами фтору, або R_3 представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, або R_3 представляє гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, або R_3 представляє бензильну або гетероарилметильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y

- Z представляє атом хлору або C_{1-3} -алкільну групу, гідроксігрупу, або -O-Na, -O-K, -O-Li, або -O-Cs групу, або Z представляє N-метоксі-N-метиламіногрупу,

такі сполуки можуть виявитися корисними при синтезі сполук загальної формули (I), де:

- R_1 представляє атом галогену або C_{1-3} -алкільну групу, яка може містити 1-3 атоми фтору або гідроксігрупу чи аміногрупу, або R : представляє C_{2-3} -алкінільну групу, C_{2-3} -алкенільну групу, які можуть містити 1-3 атоми фтору, або R_i представляє ацетильну, циклопропильну, ціано, метилсульфонільну, етилсульфонільну, метилсульфінільну, етилсульфінільну, трифторметилсульфанільну, метилсульфанільну, етилсульфанільну, формильну групу, або C_{2-4} -гетероалкільну групу,

- R_2 представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y , які можуть бути однакові або різні, обраними з-поміж метилу, етилу, пропила, метоксі, етоксі, гідроксі, хлору, броду, йоду, фтору, трифторметилу, трифторметоксі, карбамоїлу, фенілу та ціану, або R_2 представляє гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, за умови, що R_2 не є 6-метил-2-піридинільною групою, або

R_2 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або

R_2 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, причому ця карбоциклічна або гетероциклічна система може бути заміщена 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідроксі або фтору, або

R_2 представляє групу загальної формули CH_2-R_5 , де R_5 представляє фенільну групу, заміщену 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками Y , які визначені вище, або R_5 представляє гетероарильну групу або 1,2,3,4-тетрагідронафтильну чи інданільну групу, які можуть бути заміщені 1, 2 або 3 замісниками Y , які визначені вище, або R_5 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну карбоциклічну кільцеву систему, або R_5 представляє мононенасичену або повністю насичену 4-10-членну моноциклічну, конденсовану біциклічну або конденсовану трициклічну гетероциклічну кільцеву систему, причому ця карбоциклічна або гетероциклічна система може бути заміщена 1-5 замісниками, обраними з-поміж метилу, етилу, аміну, гідроксі або фтору, або

R_2 представляє метилсульфоніламіналкільну групу, метилсульфонілаалкільну або ацетамідалкільну групу,

- R_3 представляє атом водню або галогену, або формильну, C_{1-6} -алкілсульфонільну, C_{1-6} -алкілсульфінільну, C_{1-6} -алкілсульфанільну, трифторметилсульфанільну, бензилсульфанільну або ціаногрупу, або R_3 представляє C_{1-8} -алкільну групу, яка може бути заміщена 1-5 замісниками, обраними з-поміж фтору, гідроксі або аміну, або R_3 представляє C_{2-6} -алкінільну, C_{2-6} -алкенільну, C_{1-6} -алканойльну, C_{3-8} -циклоалкільну, C_{5-8} -гетероциклоалкільну або C_{2-6} -гетероалкільну групу, причому ці групи можуть бути заміщені 1-3 метильними групами, етильною, аміно або гідроксігрупою чи 1-3 атомами фтору, або R_3 представляє фенільну групу, заміщену 1-5 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, або R_3 представляє гетероарильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y , де Y має значення, наведені вище, або R_3 представляє бензильну або гетероарилметильну групу, яка може бути заміщена 1, 2 або 3 замісниками Y .

Загальні принципи синтезу

Сполуки формули (I) можна одержувати різними способами у залежності від сумісності функціональних груп із застосованими реагентами, можливості використання захисних груп, каталізаторів, активуючих або зв'язувальних реагентів, а також структурних особливостей цільової сполуки.

Похідні імідазолу можна одержувати відомими способами - див. відповідні статті:

a) Gomez-Sanchez et al., J. Heterocyclic Chem. (1987), 24, 1757-1763.

b) Matsuura et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1991), 11, 2821-2826

c) Ueda et al., Tetrahedron Lett. (1988), 29, 4607-4610

d) Gupta et al., Eur. J. Med. Chem. (2004), 39, 805-814

e) Van Berkel et al. *Tetrahedron Lett.* (2004), 45, 7659-7662

f) Haberhauer and Rominger, *Tetrahedron Lett.* (2002), 43, 6335-6338

g) Dell'Erba et al., *Tetrahedron* (1997), 53, 2125-2136

h) Lipshutz et al., *Tetrahedron Lett.* (1992), 33, 5865-5868

Сполуки загальної формули (I) можна одержувати способами, зображеними на схемах 1-6.

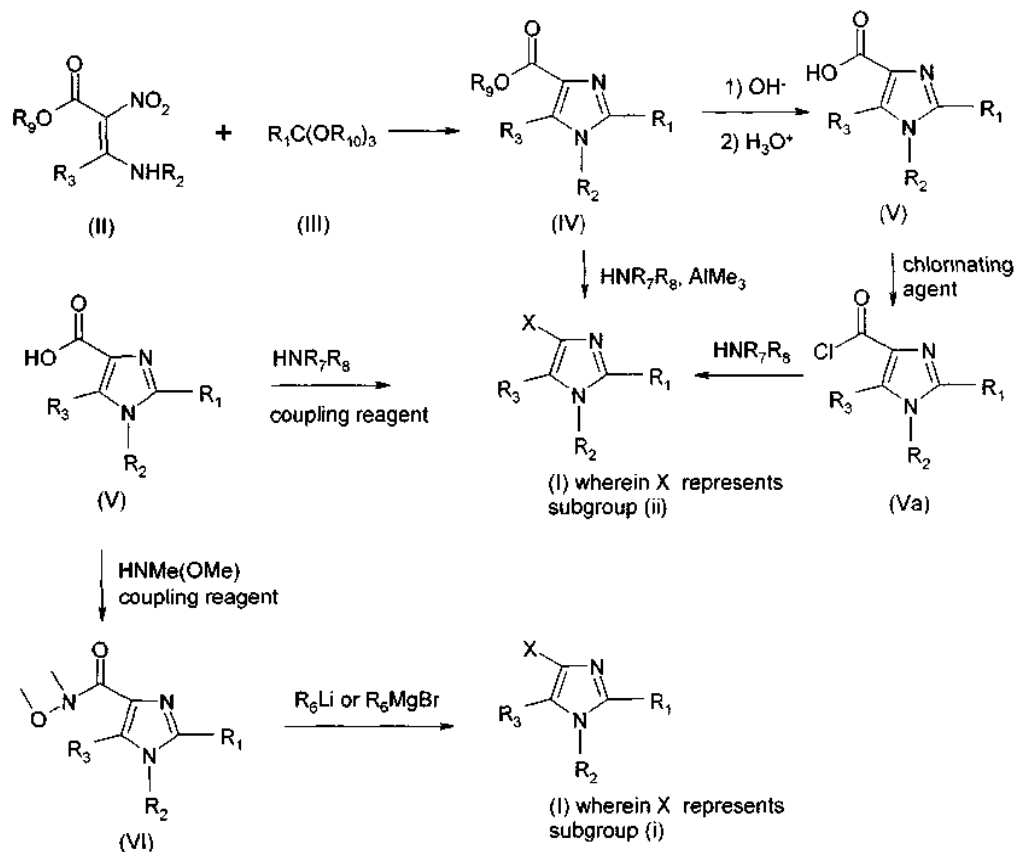


Схема 1: Позначки R₁-R₈ мають значення, наведені на стор.2-5, R₉ та R₁₀ представляють алкіл (C₁₋₃)

Похідні нітроенаміну загальної формули (II) можна готувати за методикою Gomez-Sanchez et al, *J. Heterocyclic Chem.* (1987), 24, 1757-1763. Можна проводити реакцію похідних нітроенаміну загальної формули (II) з ортоєфірами загальної формули (III) з одержанням похідних імідазолу загальної формули (IV) (схема 1). Подальший гідроліз основних ефірів, наприклад, за допомогою гідроксиду літію (LiOH), NaOH, KOH або CsOH, дає проміжні лужні солі імідазолкарбонової кислоти, які можна підкислити, наприклад, водним розчином соляної кислоти (HCl) з одержанням похідних імідазолкарбонової кислоти загальної формули (V). Сполуки загальної формули (IV) можна амідувати аміном загальної формули R₇R₈NH з одержанням сполуки загальної формули (I), де X представляє підгрупу (ii), як визначено вище. Каталізатором такого амідування може бути триметилалюміній (CH₃)₃Al. (Подробиці перетворення ефірів на амід за допомогою алюмінію див. J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth Commun* (1982), 12, 989-993). Похідні імідазолкарбонової кислоти загальної формули (V) або їх відповідні

лужні солі можуть реагувати з аміном загальної формули R₇R₈NH, даючи сполуки загальної формули (I), де X представляє підгрупу (ii), як визначено вище. Переважно цю реакцію проводять шляхом активування та зв'язування, наприклад, з утворенням активного ефіру або у присутності так званого зв'язуючого реагенту, наприклад, DCC, HBTU (О-бенотриазол-1-іл-N,N',N'-тетраметиламонійгексафторфосфат), TBTU, HOAt (N-гідроксі-7-азабензотриазол), PyBOP (бензотриазол-1-ілокситрис(піролідин)-фосфонійгексафторфосфат), BOP, CIP (2-хлор-1,3-діметилімідазолінійгексафторфосфат), 2-хлор-1,3-діметилімідазолінійхлорид, PyAOP (7-азабензотриазол-1-ілокситрис(піролідин)-фосфонійгексафторфосфат) тощо. (Подробиці про методику активування та зв'язування див.: а) M. Bodanszky, A. Bodanszky *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York, 1994, ISBN 0-387-57505-7; б) K. Akaji et al., *Tetrahedron Lett* (1994), 35, 3315-3318; в) F. Albencio et al., *Tetrahedron Lett* (1997), 38, 4853-4856; г) C. Montalbetti and V. Falque, *Tetrahedron* (2005), 61, 10827-10852).

Або ж можна провести реакцію сполуки загальної формули (V) або відповідної лужної солі з

так званим галогенуючим агентом, наприклад, тіонілхлоридом (SOCl_2) або оксалілхлоридом. Ця реакція дає відповідний карбонілхлорид (кислий хлорид) (Va), який надалі реагує із сполукою $\text{R}_7\text{R}_8\text{NH}$, де R_7 та R_8 мають значення, наведені вище, з одержанням сполуки загальної формули (I), де X представляє підгрупу (ii), як визначено вище. Каталізаторами таких реакцій можуть слугувати піридин або 4-діметиламінпіридин (DMAP).

Сполука загальної формули (V) може реагувати з N-метоксі-N-метиламіном у присутності зв'язуючого реагенту з одержанням відповідного N-метоксі-N-метиламіду і загальної формули (VI), а потім реагувати з літєвою сполукою загальної формули $\text{R}_6\text{-Li}$ або з реагентом Грін'єра, з одержанням сполуки загальної формули (I), де X представляє підгрупу (i), як визначено вище.

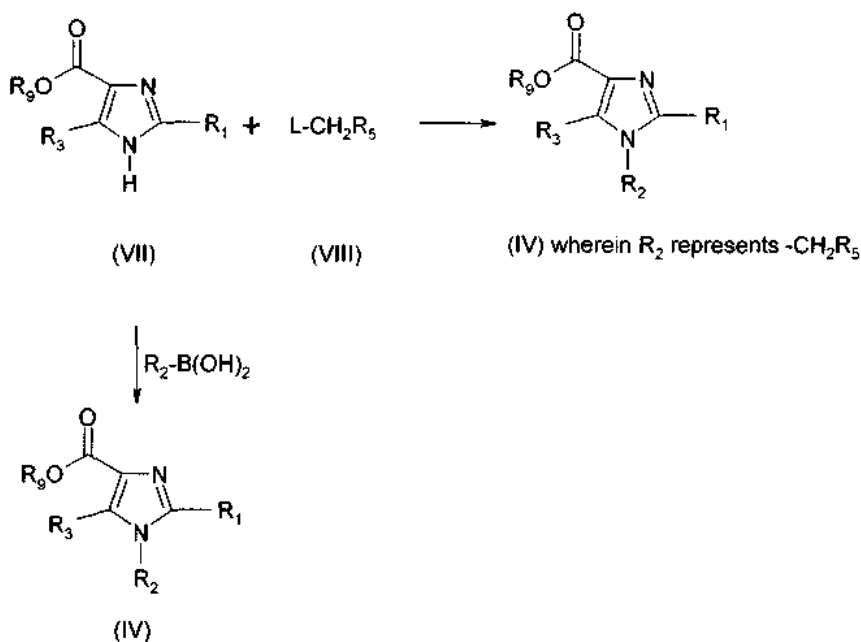


Схема 2: Позначки $\text{R}_1\text{-R}_5$ мають значення, наведені на стор. 2-5, R_9 представляє алкіл (C_{1-3}). У сполуках загальної формули $\text{R}_2\text{-B(OH)}_2$, R_2 представляє можливо заміщену фенільну або гетероарильну групу - так званий реагент Судзукі.

Або ж сполука загальної формули (VII) може реагувати із сполукою загальної формули (VIII), де L представляє так звану вихідну групу, наприклад, хлор, бром, йод або мезилоксі (схема 2). Сполука загальної формули (VII) може також реагувати з метилсульфоніламіналкілгалогенидом або метилсульфонілакілгалогенидом, і тоді метилсульфоніламіналкільна або метилсульфонілакільна група приєднується у позиції 1 до імідазольного ядра.

Такі реакції бажано провадити у присутності основи, як гідрид натрію або карбонат калію, щоб полегшити нуклеофільну атаку сполуки (VII) з одержанням сполуки формули (IV), де R_2 представляє групу $\text{-CH}_2\text{R}_5$, а R_5 має вищенаведене значення.

Також сполука загальної формули (VII) може реагувати із сполукою загальної формули $\text{R}_2\text{-B(OH)}_2$, де R_2 представляє можливо заміщену фенільну або гетероарильну групу - так званий реагент Судзукі, з одержанням сполуки загальної формули (IV). Сполуки загальної формули (IV) можна перетворити на сполуки загальної формули (I) за схемою 1. Такі реакції можуть каталізуватися металом.

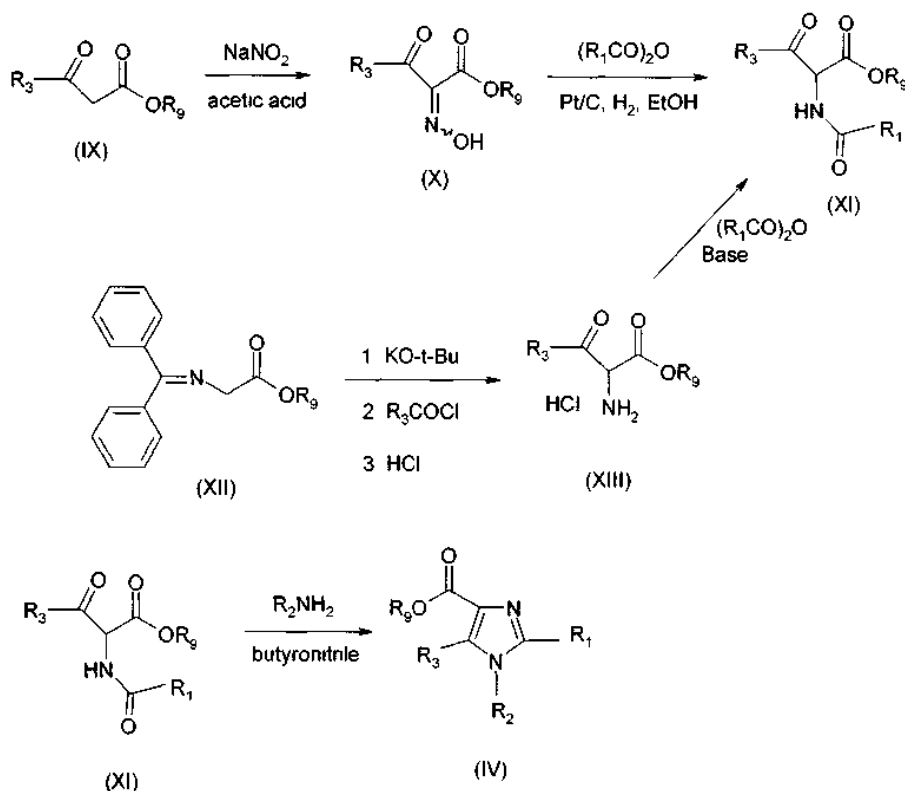


Схема 3: Позначки R_1 - R_5 мають значення, наведені на стор. 2-5, R_9 представляє алкіл (C_{1-3}).

Сполука загальної формули (IX) може реагувати з похідним нітриту, наприклад, нітритом натрію (NaNO_2), з одержанням сполуки загальної формули (X). (схема 3). Сполука загальної формули (X) може реагувати ангідридом загальної формули $(\text{R}_1\text{CO})_2\text{O}$ у присутності відновлювача, наприклад, водню, та каталізатора, наприклад, Pd на вуглецю (Pd/C) та подібних, в інертному органічному розчиннику, наприклад, етанолі, з одержанням сполуки загальної формули (XI). Сполука загальної формули (XI) може реагувати з аміном загальної формули R_2NH_2 в інертному розчиннику, наприклад, бутіронітрилі, з одержанням сполуки загальної формули (IV). Сполуки загальної формули (IV) можна перетворювати на сполуки загальної формули (I) за Схемою 1.

Або ж сполуку загальної формули (XI) можна одержувати шляхом двохстадійної реакції з сполуки загальної формули (XII). Сполуку загальної формули (XII) можна депротонувати сильною основою, наприклад, трет-бутоксидом калію (KO-t-Bu), а потім провести реакцію з ацилюючою сполукою загальної формули R_3COL , де L представляє вихідну групу, наприклад, хлорид, після чого обробити соляною або подібною кислотою. Одержана сполука загальної формули (XIII) може реагувати з ангідридом загальної формули $(\text{R}_1\text{CO})_2\text{O}$, даючи сполуку формули (XI). Або сполука загальної формули (X) може реагувати з відновлювачем, наприклад, воднем, та каталізатором, як Pd на вуглецю (Pd/C), в інертному органічному розчиннику, наприклад, етанолі, у присутності соляної або іншої кислоти, одержуючи сполуку загальної формули (XIII).

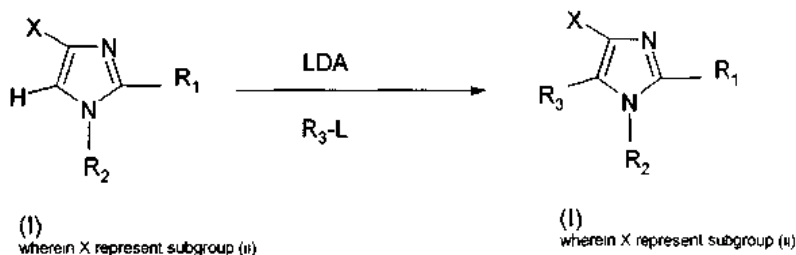


Схема 4: Позначки R_1 - R_3 мають значення, наведені на стор.2-5, X представляє підгрупу (ii).

Сполуку загальної формули (I), де X представляє підгрупу (ii), а позиція 5 імідазольної частини містить атом водню, можна депротонувати силь-

ною нунулеофільною основою, наприклад, діізопропіламідом літію (LDA), після чого обробити групою $\text{R}_3\text{-L}$, де L представляє вихідну групу, з одержанням сполуки загальної формули (I), де X пред-

представляє підгрупу (ii), а позиція 5 імідазольної

частини містить замісник R_3 (Схема 4).

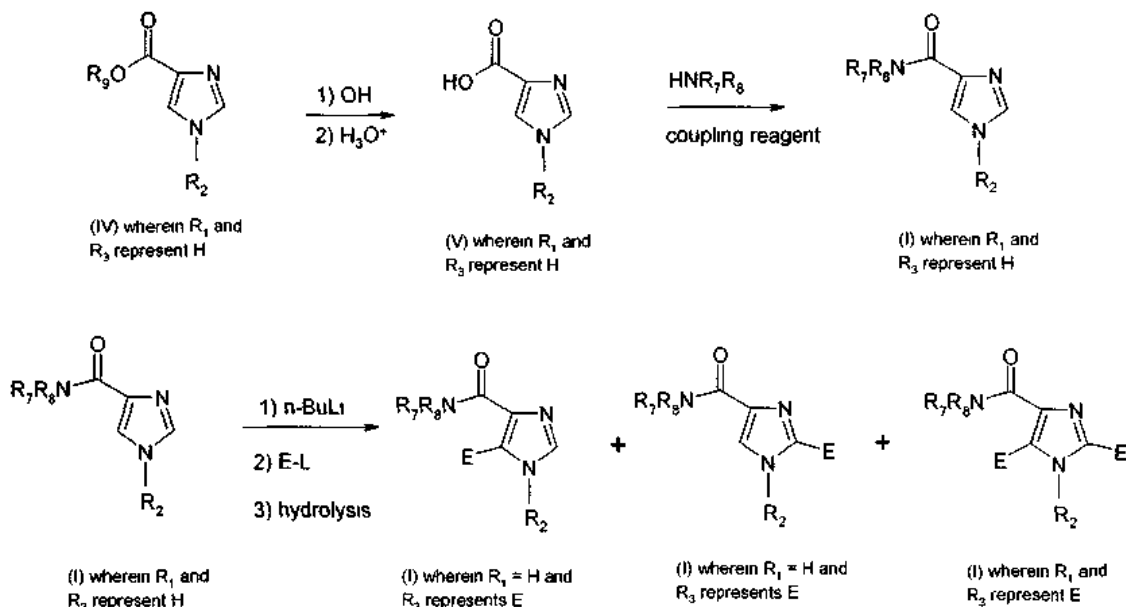


Схема 5: Позначки R_2 , R_7 , R_8 та R_9 мають значення, наведені на стор. 2-5, E походить з електрофільної частини, L представляє вихідну групу.

Похідне імідазолу загальної формули (IV), де R_1 та R_3 представляють водень, а R_9 має вищенаведене значення, можна перетворити шляхом гідролізу ефіру з застосуванням, наприклад, гідроксиду літію ($LiOH$), $NaOH$, KOH або $CsOH$, з утворенням проміжної лужної солі імідазолкарбонової кислоти, що її можна підкислити кислотою, наприклад, соляною (HCl), з одержанням похідних імідазолкарбонової кислоти загальної формули (V), які можна амідувати з одержанням сполук загальної формули (I), де R_1 та R_3 представляють водень, а R_2 , R_7 та R_8 мають вищенаведені значення. Цю сполуку загальної формули (I), де R_1 та R_3 представляють водень, а R_2 , R_7 та R_8 мають вищенаведені значення, можна депротонувати

сильною нуклеофільною основою, наприклад, діізопропиламідом літію (LDA) або $n-BuLi$, після чого обробити групою $E-L$, де L представляє вихідну групу, наприклад, йодид, бромід або S -алкіл, а E представляє електрофільну групу, серед яких можна навести $-S$ -алкіл, первинний алкіл, хлор, бром, йод або ціан (перелік невичерпний), з одержанням сполуки загальної формули (I), де X представляє підгрупу (ii), а позиція 2/5 імідазольної частини представляє замісник E та/або атом водню, у залежності від виду групи $E-L$, застосованої у цій реакції (схема 5). Група E визначається при визначенні R_1 та R_3 і лежить у вищезазначених межах для R_1 та R_3 . Суміші сполук, що можуть утворюватися на останній стадії реакції за схемою 5, можна розділяти та очищувати, наприклад, прийомами хроматографії або кристалізації.

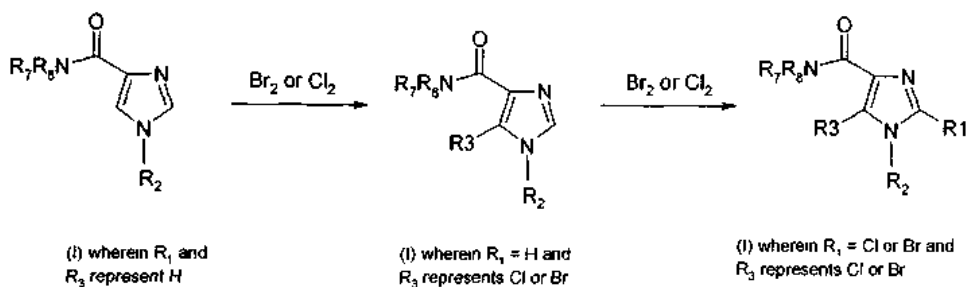


Схема 6: Позначки R_2 , R_7 , та R_8 мають значення, наведені на стор. 2-5.

Сполука загальної формули (I), де R_1 та R_3 представляють водень, а R_2 , R_7 та R_8 мають значення, наведені вище, може реагувати з галогенуючим агентом, наприклад, N -хлорсукцінатом (NCS) або бромом (Br_2), в інертному органічному розчиннику, наприклад, діхлорметані, з одержанням сполуки загальної формули (I), де R_3 представляє Cl

або Br , а R_1 представляє атом водню. Сполука загальної формули (I), де R_3 представляє Cl або Br , а R_1 представляє атом водню, може реагувати з галогенуючим агентом, наприклад, NCS або Br_2 , в інертному органічному розчиннику, наприклад, діхлорметані, з одержанням сполуки загальної формули (I), де R_3 представляє Cl або Br , та R_1 представляє Cl або Br (схема 6).

Детальніше про нуклеофіли, електрофіли та поняття вихідної групи, див.: M. B. Smith and J. March: *Advanced organic chemistry*, p.275, 5th ed., (2001) John Wiley & Sons, New York, ISBN: 0-471-58589-0). Про додання й наступне зняття захисних груп в органічному синтезі див.: T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", third edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999.

Фармацевтично прийнятні солі можна одержувати відомими фахівцям способами, наприклад, змішуванням сполуки за винаходом з відповідною кислотою - неорганічною, наприклад, соляною, або органічною, наприклад, фумаровою.

Фармацевтичні препарати

Сполукам за винаходом можна надавати форми, придатної для введення до організму, відомими способами із застосуванням допоміжних речовин, наприклад, рідких або твердих носіїв. Фармацевтичні композиції за винаходом можна вводити ентерально, орально, парентерально (внутрішньом'язово або внутрішньовенно), ректально або локально (топікально). Вони можуть мати форму розчинів, порошків, таблеток, капсул (у тому числі мікрокапсул), мазей (кремів або гелів), або супозиторіїв. До таких композицій можна вводити звичайні фармацевтичні рідкі або тверді наповнювачі або добавки, розчинники, емульгатори, мастила, запашники, фарбники та/або буферні речовини. Можна навести такі поширені допоміжні речовини, як карбонат магнію, діоксид титану, лактоза, маннітол та інші сахари, тальк, молочний білок, желатин, крохмаль, целюлоза та її похідні та органічні олії, як от риб'ячий жир, соняшникова, арахісова або кунжутна олія, поліетилеґліколь та розчинники, як дистильована вода та одно- чи багатоводні спирти, наприклад, гліцерин.

Сполуки за винаходом, як правило, вводяться у складі фармацевтичних композицій, що є суттєвим і новим аспектом винаходу завдяки наявності сполук, зокрема, описаних тут. До невиключного переліку фармацевтичних композицій, які можуть застосовуватися, входять таблетки, жуйні таблетки, капсули, розчини, парентеральні розчини, супозиторії, суспензії та інші, що описуються тут або стануть очевидними для фахівця з опису на підставі його професійних знань. У варіантах здійснення винаходу Передбачено фармацевтичний набір, утворений однією або кількома вмістинами, заповненими одним або кількома компонентами фармацевтичної композиції згідно з винаходом. До такої вмістини (вмістин) можуть додаватися друковані матеріали, наприклад, інструкція із вживання або нотатка за формою, Передбаченою державним органом, який контролює виробництво, застосування або продаж фармацевтичних продуктів, причому ця нотатка означає затвердження таким органом виробництва, застосування або продажу композиції для людей або тварин.

Фармакологічні методи

Фармакологічні випробування *In vivo* та *in vitro* у зв'язку з рецепторами нейротрансмісії канабіноїдів CB₂ описані у літературі, наприклад:

- Ibrahim, M.M. et al. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 10529-10533

- Hanus, L. et al. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 14228-14233

- Zhang, J. et al. (2003) *Eur. J. Neuroscience* 17, 2750-2754.

- Klein, T.W. et al. (2003) *J. Leukoc. Biol.* 74, 486-496

- Shoemaker, J.L. et al. (2005), *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 315, 828-838

- Iwamura, H. et al. (2001), *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 296, 420-425.

Спорідненість *in vitro* до рецепторів канабіноїдів CB₁

Спорідненість сполук за винаходом до рецепторів канабіноїдів CB₁ можна визначити за допомогою препаратів клітинних мембран яєчників китайського хом'яка (ЯКХ), до яких стабільно трансфектують людський рецептор канабіноїду CB₁ у сполученні з [³H]CP-55940 в якості радіоліганду. Після інкубації свіжоприготованих препаратів клітинних мембран з [³H]-лігандом, з доданням сполук за винаходом або без, зв'язані та вільні ліганди відокремлюють на фільтрах із скловолосна. Радіоактивність на фільтрі вимірюють рідинним скінтиляційним лічильником.

Спорідненість *in vitro* до рецепторів канабіноїдів CB₂

Спорідненість сполук за винаходом до рецепторів канабіноїдів CB₂ можна визначити за допомогою препаратів клітинних мембран яєчників китайського хом'яка (ЯКХ), до яких стабільно трансфектують людський рецептор канабіноїду CB₂ у сполученні з [³H]CP-55940 в якості радіоліганду. Після інкубації свіжоприготованих препаратів клітинних мембран з [³H]-лігандом, з доданням сполук за винаходом або без, зв'язані та вільні ліганди відокремлюють на фільтрах із скловолосна. Радіоактивність на фільтрі вимірюють рідинним скінтиляційним лічильником.

Завдяки своїй здатності модулювати рецептори канабіноїдів CB₂ сполуки за винаходом можуть використовуватися для лікування розладів імунної системи, запальовальних розладів, алергій, болю, невропатичного болю, множинного склерозу, нейродегенеративних розладів, слабоумства, дистонії, м'язових спазмів, дрижчавки, епілепсії, травматичних пошкоджень мозку, інсульту, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, хвороби Гантінгтона, мозкової ішемії, мозкової апopleksії, черепно-мозкової травми, пошкоджень хребта, нейрозапальовальних розладів, бляшкового склерозу, вірусного енцефаліту, хвороб, пов'язаних з демієлінізацією, та інших невропатичних розладів, а також для лікування раку, діабету, шлункових хвороб, легеневих хвороб, астми та серцево-судинних захворювань, а також інших хвороб, пов'язаних з нейротрансмісією рецепторів CB₂.

Сполукам за винаходом можна надавати форми, придатних для введення до організму, відомими способами з використанням допоміжних речовин та/або рідких чи твердих носіїв.

Дозування

Спорідненість композицій за винаходом до рецепторів канабіноїдів CB₂ визначають, як описано вище. Із зв'язувальної спорідненості, виміряної для певної сполуки формули (1), можна теоретично

но визначити мінімальну ефективну дозу. При концентрації сполуки, яка вдвічі перевищує вимірне значення K_i , 100% рецепторів теоретично можуть бути зайняті цією сполукою. Перерахувавши цю концентрацію у кількість мг сполуки на кг маси хворого, визначають теоретичну мінімальну ефективну дозу, виходячи з ідеальної біодоступності. З урахуванням фармакокінетичних, фармакодинамічних та інших факторів фактична доза може відрізнятися у менший або більший бік. Реально застосовують дози у межах 0.001-1000мг/кг, переважно 0.1-100мг/кг маси тіла хворого.

Лікування

Термін "лікування" тут вживається відносно будь-яких станів або хвороб ссавців, переважно людей, і включає: (1) профілактику появи стану або хвороби у суб'єкта, схильного до такої хвороби, але її ще не діагностовано, (2) інгібування стану або хвороби, тобто затримка її розвитку, (3) послаблення стану або хвороби, тобто примушення хвороби відступити, або (4) усунення причин хвороби, тобто ліквідація її симптомів.

Приклади

Приклад 1: Матеріали та методика

З усіх реакцій з речовинами або станами, чутливими до вологи, провадять в атмосфері безводного азоту. Хід реакцій контролюють тонкошаровою хроматографією (ТШХ) на вкритих кремнеземом пластикових листах (силікагель Merck 60 F254 з покриттям) із зазначеним елюентом. Плями розглядають в УФ світлі (254нм) або проявляють I_2 . Випарювальна хроматографія використовується для очистки із зазначеним елюентом та силікагелем Acros (0.030-0.075мм). Застосовують петролейний етер 40-60. Спектри ядерного магнітного резонансу (1H ЯМР та ^{13}C ЯМР) визначають у зазначеному розчиннику з тетраметилсиланом у якості внутрішнього еталону. Хімічні зсуви наведені у ч. на млн. (шкала δ) донизу від тетраметилсилану. Сталі зв'язування J наведені у герцах (Гц). Піки ЯМР спектрів позначаються 'q' (квартет), 'dq' (подвійний квартет), 't' (триплет), 'dt' (подвійний триплет), 'd' (дублет), 'dd' (подвійний дублет), 's' (синглет), 'bs' (широкий синглет) та 'm' (мультиплет). Точки топлення визначають на приладі Buchi B-545 або методом диференційної скануючої калориметрії (ДСК). Значення виходу стосуються виділених чистих продуктів.

Прилади та методика препаративної рідинної хроматографії - мас-спектрометрії

Мас-спектрометр Sciex API 150 EX з розсіювачем електронів

2 насоси для рідинної хроматографії Shimadzu LC8A

Системний блок управління Shimadzu SCL-10A VP

УФ-лічильник Shimadzu SPD-10A VP

Інжектор-збірник Gilson 215

Колонка:

Phenomenex Luna C18 (2)

150×21.2×5мм

Елюент:

A 100% вода+0.1% мурашина кислота з pH=3

B 100% ацетонітрил+0.1% мурашина кислота

Вприскування: 2.5мл

Подільник:

1-50,000 із заповненням 0.2мл/хв.

(25% H_2O /75% 0.25% $HCOOH$ за стандартом ACN)

Розгортка МС:

від 100-900ат.од.маси/крок, розгортка 1ат.од.-1с.

Методика: Профілі масових витрат і градієнтів.

Повний час (хв)	Витрата (мл/хв)	A % (об.)	B % (об.)
0	5	95	5
2	5	95	5
2.1	20	95	5
12	20	0	100
14	20	0	100
14.5	20	95	5
15	20	95	5

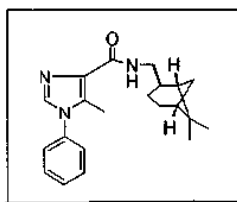
Приклад 2: Синтез окремих сполук

Ті конкретні сполуки, про синтез яких йдеться далі, лише детальніше ілюструють винахід і ніяким чином не обмежують його обсяг. Інші варіанти здійснення винаходу стануть очевидні фахівцям з подальшого опису. Опис та наведені у ньому сполуки слугують лише як приклади, а сутність та обсяг винаходу зазначені у формулі.

Синтез сполуки 1

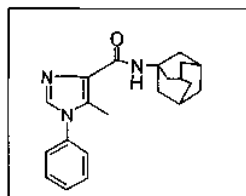
Частина А: Суміш етил-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксилату (13.875г, 0.090моля), фенілборної кислоти (13.16г, 0.108моля) та CuI (0.85г, 0.0045моля) при магнітному перемішуванні в етанол-водній суміші (900мл, 1/1 (об.)) поділяють на 12 рівних частин, кожна з яких реагує при 85°C 60 годин. Після охолодження до кімнатної температури 12 частин з'єднують і концентрують у вакуумі. Осад очищують випарювальною хроматографією (етилацетат/петролейний етер 40-65=1/1 (об.)) одержуючи етил-5-метил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилат (5.88г, 26% вихід). 1H -ЯМР (400МГц, $CDCl_3$): δ 1.42 (t, J=7Гц, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.40 (q, J=7Гц, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.59 (s, 1H).

Частина В: (-)-цис-міртаніламін (CAS 38235-68-6) (0.95мл, 5.7ммолів) розчиняють у безводному діхлорметані (15мл) і додають $(CH_3)_3Al$ (2.9мл 2М розчину в гептані, 5.8ммолів). Одержану суміш піддають магнітному перемішуванню 10 хвилин при кімнатній температурі й додають етил-5-метил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилат (1.1г, 4.8ммолів). Одержану суміш перемішують при 35°C 16 годин, виливають до водного розчину $NaHCO_3$, перемішують 30 хвилин та фільтрують крізь Хайфло. Фільтрат двічі екстрагують діхлорметаном. Органічні фази сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. Наступна очистка випарювальною хроматографією (етилацетат/петролейний етер 40-65=1/2 (об.)) дає N-[(1R,2S,5R)-рел-6,6-діметилбіцикло[3.1.1]гептан-2-метил]-5-метил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксамід, сполуку 1 (1.05г, 65% вихід). Точка топлення: 85-89°C.



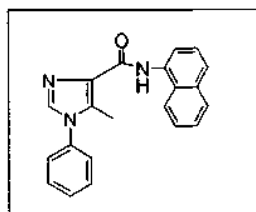
сполука 1

Подібним чином одержують наступні сполуки 2-7:



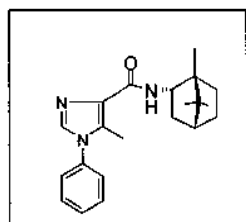
сполука 2

Сполука 2: Точка топлення: 214-219°C.



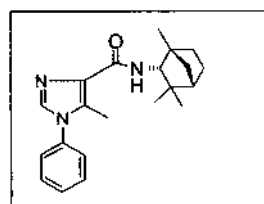
сполука 3

Сполука 3: Точка топлення: 167-169°C.



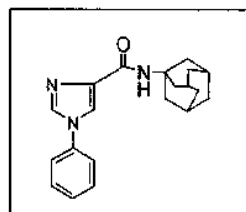
сполука 4

Сполука 4: з R-(+)-борніламіну (CAS 32511-34-5). Точка топлення: 209-212°C.



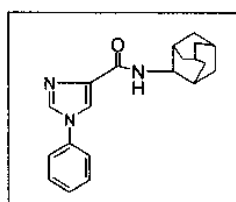
сполука 5

Сполука 5: з ендо-(1R)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-аміну. Точка топлення: 149-152°C.



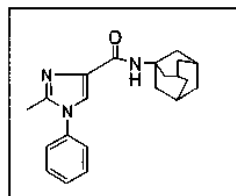
сполука 6

Сполука 6: Точка топлення: 198-200°C.



сполука 7

Сполука 7: Точка топлення: 232-234°C.

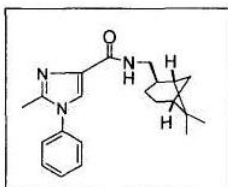


сполука 8

Синтез сполуки 8

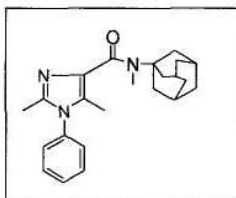
Частина А: Етил-2-метил-1-феніл-1Н-імідазол-4-карбоксилат (4.8г, 21% вихід) готують за методикою (J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, 1757-1763) з етил-3-анілін-2-нітроакрилату (23.6г, 0.01моля) та триетилортоацетату (150мл). Утворений сирий продукт очищують випарювальною хроматографією (елюент: діетилетер). R_f (діетилетер ~0.15), одержуючи чистий етил-2-метил-1-феніл-1Н-імідазол-4-карбоксилат у вигляді олії.

Частина В: Етил-2-метил-1-феніл-1Н-імідазол-4-карбоксилат (2.25г, 0.012моля) реагує (як описано вище для сполуки 1) з AlMe₃ (7.2мл 2М розчину в гексані, 0.0144моля) та 1-адамantanамін. HCl (2.25г, 0.012моля). Утворений сирий продукт очищують випарювальною хроматографією (елюент: діетилетер), одержуючи N-адамантил-2-метил-1-феніл-1Н-імідазол-4-карбоксамід (2.2г, 55% вихід). Точка топлення: 207-210°C.



сполука 9

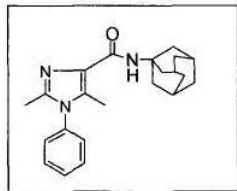
Сполуку 9 одержують аналогічно сполуці 6 з (-)-цис-міртаніламіну (CAS 38235-68-6). Точка топлення: 124-127°C.



сполука 10

Сполука 10: N-адамантил-2-метил-1-феніл-1Н-імідазол-4-карбоксамід (0.33г, 0.001моля) розчиняють у безводному тетрагідрофурані (25мл). Одержаний розчин повільно додають до розчину діізопропиламіді літію (1.25мл 2М розчину в гептані/ТГФ, 0.0025моля діізопропиламіді літію) в атмосфері N₂ при -70°C. Додають розчин метилйодиду (0.14г, 0.001моля) у безводному ТГФ і одержаний розчин перемішують 1 годину при -70°C. Розчину дають нагрітися до кімнатної температури й перемішують ще 2 години, а потім гасять водним

розчином оцтової кислоти. Після концентрування у вакуумі одержаний осад очищують випарювальною хроматографією (діетилетер/петролейний етер (40-60)=3/1(об.)) одержуючи сполуку 10 та сполуку 11 відповідно. Точка топлення сполуки 10: 180-183°C.



сполука 11

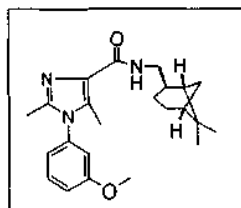
Сполука 11: Сполуку 11 краще готувати реакцією етил-2,5-діметил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилату (див. відповідний метилефір 3 у J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, 1757-1763) з AlMe_3 та 1-адамантанаміном.HCl, за методикою амідування Вайнреба, як описано вище для сполуки 1, частини В.

Точка топлення: 201-204°C.

Синтез сполуки 12

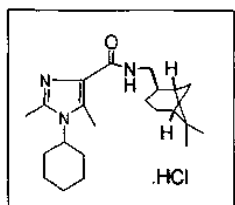
Частина А: Етил-2,5-діметил-1-(3-метоксифеніл)-1H-імідазол-4-карбоксилат готують за методикою (J. Heterocyclic Chem. 1987, 24, 1757-1763) з етил-3-(3-метоксифеніламін)-3-метил-2-нітроакрилату та триетилортоацетату.

Частина В: Етил-2,5-діметил-1-(3-метоксифеніл)-1H-імідазол-4-карбоксилат аміднують (як описано вище для сполуки 1), перемішують при 70°C 16 годин з AlMe_3 та (-)-цис-міртаніламіном (CAS 38235-68-6), одержуючи сполуку 12. Точка топлення: 153-155°C.



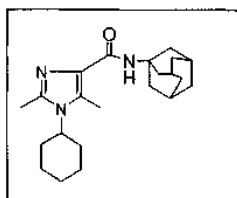
сполука 12

Аналогічним чином одержують сполуки 13-20.



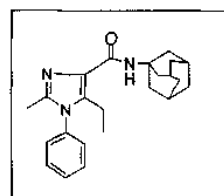
сполука 13

т.топл. 156-158 °C.



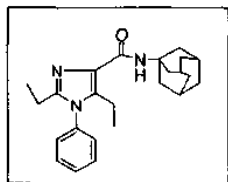
сполука 14

т.топл. 214-216 °C.



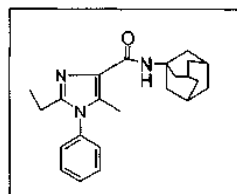
сполука 15

т.топл. 190-193 °C.



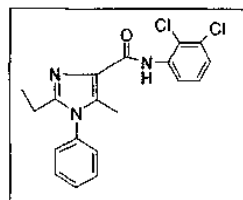
т.топл. 217-223 °C

Сполука 16



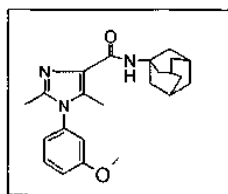
т.топл. 216-218 °C

сполука 17



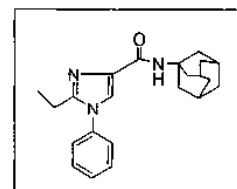
т.топл. 137-140 °C.

сполука 18



сполука 19

т.топл. 119-121 °C.



сполука 20

т.топл. 186-188 °C.

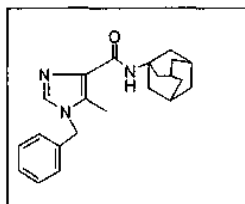
Синтез сполуки 21

Частина А: При магнітному перемішуванні до суспензії етил-4-метил-1H-імідазол-5-карбоксилату (15.42г, 0.100моля) у безводному ТГФ повільно додають гідрід натрію (NaH) (4.88г 60% суспензії, 0.120моля) й одержану суміш перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Повільно дода-

ють бензилбромід (13.8мл, 0.120моля), й одержана суміш реагує 16 годин. До суміші додають воду. Органічну фазу відокремлюють від водної фази. Водну фазу екстрагують тричі етилацетатом. Органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують і старанно концентрують, одержуючи олію. Одержаний осад очищують (для розділення двох утворених

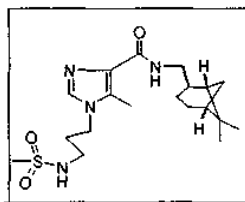
регіоізомерів) випарювальною хроматографією (діетиленер/етилацетат - градієнт), одержуючи етил-N-бензил-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (11.4г, 47% вихід). ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1.40 (t, J=7, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.37 (q, J=7, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.48 (s, 1H).

Частина В: Етил-N-бензил-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксилат (1.5г, 0.0061моля) реагує з адамантил-1-амін.HCl (1.72г, 0.0092моля) та $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (4.6мл 2М розчину в гексані, 0.0092моля) в 1,2-діхлоретані (20мл) при 70°C 40 годин, як описано для сполуки 1, частина В. Очистка випарювальною хроматографією (етилацетат/петролейний етер=1/1 (об.)) дає сполуку 21 (1.24г, 58%). Точка топлення: 182-184°C.



сполука 21

Аналогічним чином готують сполуки 22, 23 та 23A:

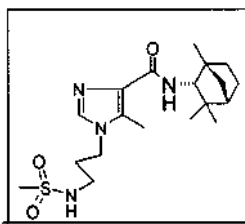


сполука 22

Синтез сполуки 22

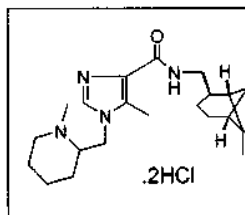
Сполуку 22 одержують зв'язуванням 3-(метилсульфоніламін)пропілхлориду з етил-4-метил-1H-імідазол-5-карбоксилатом у присутності основи K_2CO_3 у ДМФ при 90°C протягом 20 годин, після чого двоє утворених регіоізомерів розділяють випарювальною хроматографією (етилацетат/метанол=9/1 (об.)) з наступним каталізованим $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ амідуванням (-)-цис-міртаніламіном.

Сполука 22. Точка топлення: 84-108°C. R_f 0.35 (EtOAc/MeOH=4/1 (об.)).



сполука 23

Сполука 23. (з ендо-(1R)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-аміну). Точка топлення: 149-156°C. R_f 0.4 (EtOAc/MeOH=4/1 (об.)).



сполука 23A

Синтез сполуки 23A

Сполуку 23A одержують зв'язуванням 1-метилпіперидин-2-ілметилефіру HCl метансульфонової кислоти з етил-4-метил-1H-імідазол-5-карбоксилатом у присутності основи KOH у ДМСО при 60°C протягом 40 годин, після чого двоє утворених регіоізомерів розділяють випарювальною хроматографією (діхлорметан/метанол=95/5 (об.)), а потім утворений ефір перетворюють на відповідну карбокислоту (гідроксид літію/ТГФ/вода; при 60°C 20 годин) і зв'язують утворену карбокислоту з (-)-цис-міртаніламіном, причому зв'язуючим реагентом слугує PyBOP (бкзотриазол-1-ілоксітрис(піролідін)-фосфонійгексафторфосфат) у присутності діізопропілетиламіну або діхлорметану. Сиру сполуку 23A очищують випарювальною хроматографією (діхлорметан/метанол=95/5 (об.)), а виділену вільну основу перетворюють на дігідрохлоридметанол. Сполука 23A. Точка топлення: 148-153°C.

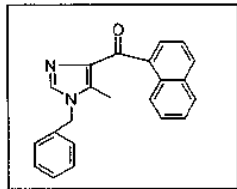
Синтез сполуки 24

Частина А: При магнітному перемішуванні до розчину етил-N-бензил-5-метил-1H-імідазол-4-карбоксилату (8.4г, 0.0345моля) у метанолі (200мл) повільно додають розчин KOH (7.3г, міцність 85%, 0.110моля) й одержану суміш нагрівають при 80°C 2 години. Розчин охолоджують до кімнатної температури й додають концентровану HCl (9.2мл). Утворений осад відфільтровують, одержуючи N-бензил-5-метил-1H-імідазол-4-карбонову кислоту (6.77г, 91% вихід). Точка топлення: 292°C (розклад).

Частина В: При магнітному перемішуванні до розчину N-бензил-5-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (6.77г, 0.031моля) у безводному ацетонітрилі (35мл) послідовно додають діізопропілетиламін (DIPEA) (17.2мл, 0.0992моля), HBTU (14.098г, 0.0372моля) та метоксиметиламін (3.63г, 0.0372моля). Одержана суміш реагує при 20°C 16 годин, після чого її концентрують у вакуумі. Одержаний осад розчиняють в етилацетаті й послідовно промивають 5% водним розчином NaHCO_3 та водою. Органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. Одержаний оліїстий осад (18.45г) очищують випарювальною хроматографією (етилацетат/ацетон=7/3 (об.)) одержуючи N-метоксі-N-метил-5-метил-1-бензил-1H-імідазол-4-карбоксамід (10.77г, 82% вихід). $\text{Mn}^+=260$. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.48 (s, 1H).

Частина С: При магнітному перемішуванні до розчину 1-нафтилмагнійбромиду (49мл, 0.25M у ТГФ, 0.00123моля) додають розчин N-метоксі-N-метил-5-метил-1-бензил-1H-імідазол-4-карбоксаміду (2.69г, 0.0104моля) у безводному ТГФ (10мл) і одержаний розчин перемішують 1 годину. Реакційну суміш гасять у 1N HCl (21мл) й екстрагують етилацетатом (EtOAc). Фазу EtOAc двічі промивають водою, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. Сирий осад очищують випарювальною хроматографією (етилацетат/петролейний етер=1/1 (об.)), ще раз піддають випарювальній хроматографії (діхлорме-

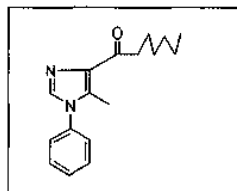
тан/метанол=99/1 (об.) одержуючи чисту сполуку 24 (1.35г, 66% вихід) у вигляді олії. $^1\text{H-NMR}$ (400МГц, CDCl_3): δ 2.58 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.44-7.56 (m, 4H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.16-8.22 (m, 1H).



сполука 24

Синтез сполуки 25

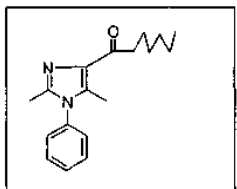
Подібним чином готують сполуку 25 (з N-метоксі-N-метил-5-метил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксаміду та n-гексилітію у безводному діети-летері). Випарювальною і хроматографією (метил-трет-бутилетер/петролейнийетер=1/3 (об.)) попере-дно виділеного сирого продукту одержують сполуку 25 (24% вихід) у вигляді жовтавої олії.



сполука 25

Сполука 25. $^1\text{H-NMR}$ (400МГц, CDCl_3): δ 0.86-0.94 (m, 3H), 1.25-1.47 (m, 6H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.04-3.11 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 4H).

Подібним чином одержують сполуку 26

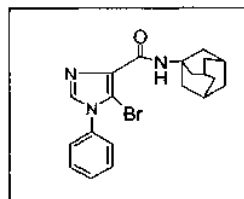


Сполука 26

Сполука 26; R_f (метанол/діхлорметан=3/97 (об.), силікагель)=0.65.

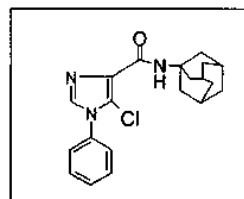
Синтез сполуки 27

При магнітному перемішуванні до розчину IV-(адамант-1-ил)-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилату (1.61г, 0.005моля) у діхлорметані (20мл) додають розчин Br_2 (0.52мл, 0.010ммоль) у діхлорметані (5мл). Одержана суміш реагує при кімнатній температурі 4 години. До реакційної суміші додають діхлорметан та 5% водний розчин NaHCO_3 . Відокремлену органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. Одержаний осад очищують випарювальною хро-матографією (діхлорметан/ацетон=19/1 (об.)). Пе-рекристилізацією з ацетонітрилу одержують N-(адамант-1-ил)-5-бром-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксамід (0.51г, 26% вихід). Точка топлення: 229-232°C.



сполука 27

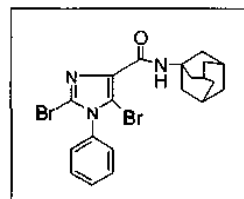
Подібним чином одержують сполуку 28 з ви-ходом 17%, проводячи хлорування N-хлорсукцинімідом (NCS) протягом 40 годин при кімнатній температурі. Випарювальна хромото-графія (діхлорметан/ацетон=19/1 (об.)). Точка топ-лення: 209-213°C.



сполука 28

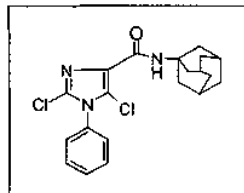
Синтез сполуки 29

При магнітному перемішуванні до розчину N-(адамант-1-ил)-5-бром-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилату (0.60г) у діхлорметані (20мл) дода-ють розчин Br_2 (0.30мл) у діхлорметані (5мл) та триетиламіні (0.21мл). Одержана суміш реагує при кімнатній температурі 50 годин. До реакційної су-міші додають діхлорметан та 5% водний розчин NaHCO_3 . Відокремлену органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. Одержаний осад очищують випарювальною хро-матографією (діхлорметан). Далі його перемішу-ють у діетилетері та фільтрують, одержуючи N-(адамант-1-ил)-2,5-дібром-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксамід (0.29г). Точка топлення: 228-231°C.



сполука 29

Подібним чином одержують сполуку 30 з ви-ходом 32% з N-(адамант-1-ил)-5-хлор-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилату, проводячи хлорування N-хлорсукцинімідом (NCS). Точка топлення: 193-195°C.

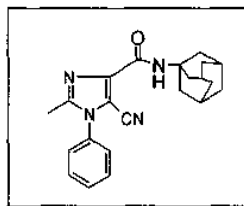


сполука 30

Синтез сполуки 31

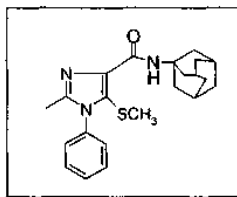
При магнітному перемішуванні до суспензії IV-(адамант-1-ил)-2-метил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилату (2.01г, 0.006моля) у безводному ТГФ (20мл) в атмосфері N_2 при -70°C повільно додають розчин діізопропіламіду літію (LDA) (9.0мл 2M розчину у гептані/ТГФ, 0.018моля LDA) й одержан-ний розчин перемішують 1 годину. Додають роз-

чин паратолілсульфонілціаниду (1.63г, 0.009моля) у безводному ТГФ (10мл) і одержаний розчин перемішують 1 годину при -70°C . Розчину дають нагрітись до кімнатної температури та перемішують ще 12 годин, після чого гасять водою. Суміш екстрагують діети́летером. Органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. Одержаний осад очищують випарювальною хроматографією (діхлорметан/ацетон=19/1 (об.)) та перекристалізують з ацетонітрилу, одержуючи сполуку 31 (0.23г, 11% вихід). Точка топлення сполуки 30: $246-248^{\circ}\text{C}$.



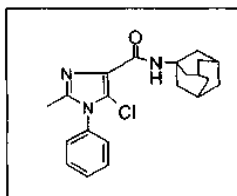
сполука 31

Подібним чином одержують сполуку 32 з виходом 31% з N-(адамант-1-ил)-2-метил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилату за допомогою діметилсульфиду $4(\text{CH}_3\text{SSCH}_3)$. Точка топлення: $172-173^{\circ}\text{C}$.



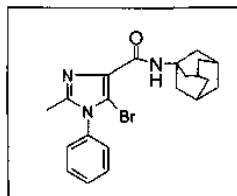
сполука 32

Подібним чином одержують сполуку 33 з виходом 28% з N-(адамант-1-ил)-2-метил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилату за допомогою паратолілсульфонілхлориду. Точка топлення: $216-218^{\circ}\text{C}$.



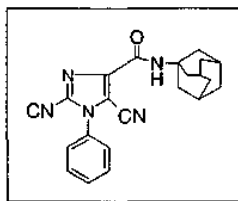
сполука 33

Подібним чином одержують сполуку 33А з N-(адамант-1-ил)-2-метил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилату за допомогою паратолілсульфонілбромиду. Точка топлення: $242-244^{\circ}\text{C}$.



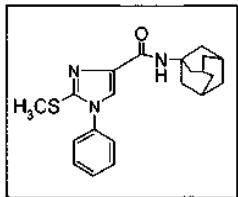
сполука 33

Подібним чином одержують сполуку 34 з виходом 7% з N-(адамант-1-ил)-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилату за допомогою паратолілсульфонілціаниду. Точка топлення $237-239^{\circ}\text{C}$.



сполука 34

Подібним чином одержують сполуку 35 з виходом 12% з N-(адамант-1-ил)-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилату за допомогою діметилсульфиду (CH_3SSCH_3). Точка топлення $166-168^{\circ}\text{C}$.



сполука 35

Узагальнення: Сполуки 36-114 усі одержують за способом, зображеним вище на схемі 3 Одержані сполуки формули загальної формули (IV) перетворюють (див схему 1) через відповідні карбокислоти с загальною структурою (V) на сполуки загальної формули (I), де X представляє підгрупу (ii).

Синтез сполуки 36

Частина А: NaNO_2 (13.8г) розчиняють у воді (48мл) при 4°C . Одержаний розчин повільно додають при магнітному перемішуванні до розчину метилефіру 3-оксомаєляної кислоти (17.4г, 0.15моля), підтримуючи температуру $<5^{\circ}\text{C}$. Після 2 годин перемішування додають воду (120мл) і одержану суміш двічі екстрагують діети́летером. Органічні фази з'єднують, послідовно промивають водою та 5% водним розчином NaHCO_3 . Органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують та старанно концентрують, одержуючи сирий метилефір 2-гідроксимін-3-оксомаєляної кислоти (24г) у вигляді безбарвної оли, яку не очищують ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2.42 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 9.90 (brs, 1H).

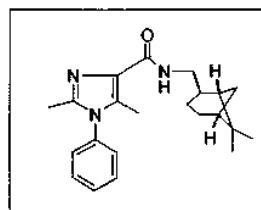
Частина В: Сирий метилефір г-гідроксимін-3-оксомаєляної кислоти (24г, ~ 0.15 моля) розчиняють при магнітному перемішуванні у суміші оцтової кислоти (293мл), оцтового ангідриду (110мл) та Pd/C (4г) і гідрогенізують 20 годин при кімнатній температурі під тиском H_2 1атм. Після фільтрування крізь Хайфло оцтову кислоту та оцтовий ангідрид видаляють концентруванням у вакуумі. Одержану сиру суміш очищують випарювальною хроматографією (діхлорметан/метанол=95/5 (об.)) одержуючи метилефір 2-ацетиламін-3-оксомаєляної кислоти (16.7г, 60% вихід) у вигляді білої і твердої маси R_f (діхлорметан/метанол=95/5 (об.))=0.4. ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2.08 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.29 (d, J=7, 1H), 6.71 (br s, 1H).

Частина С: При магнітному перемішуванні до розчину метилефіру 2-ацетиламін-3-оксомаєляної кислоти (5г, 28.9ммолів) у бутиронітрилі додають анілін (3.42мл) та трифтороцтову кислоту (2.89мл) й одержану суміш нагрівають із зворотним холодильником 45 хвилин. Бутиронітрил видаляють у вакуумі при кімнатній температурі, одержаний

осад вміщують до діхлорметану й двічі промивають водним розчином карбонату калію. Органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. Одержаний осад очищують випарювальною хроматографією (діетилен/ацетон=4/1 (об)), одержуючи метил-2,5-діметил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилат (3.0г, 46% вихід). ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2.22 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 3H).

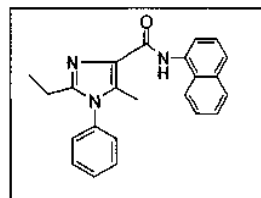
Частина D: При магнітному перемішуванні до розчину метил-2,5-діметил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксилату (8.0г, 0.035моля) у ТГФ (100мл) додають розчин LiOH (1.68г) у воді (100мл). Одержану суміш нагрівають при 70°C 16 годин, дають охолонути до кімнатної температури та підкислюють 2 молярними еквівалентами 1N розчину HCl . Осад відбирають, одержуючи сиру 2,5-діметил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбонову кислоту (7.0г, 93% вихід). ^1H -ЯМР (400МГц, DMSO-d_6): δ 2.31 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) 7.56-7.61 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 3H).

Частина D: При магнітному перемішуванні до розчину 5-діметил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (0.6г, 0.0028моля) в ацетонітрилі (35мл) послідовно додають діізопропілетиламін (DIPEA, основу Гюніга) (1.27г), О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат (HBTU) (1.27г) та (-)-цис-міртаніламін (1.05мл, 0.0028моля). Одержана суміш реагує при 20°C 16 годин, після чого її концентрують у вакуумі. Одержаний осад вміщують до діхлорметану та промивають 5% водним розчином NaHCO_3 . Органічну фазу сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. Одержаний осад очищують випарювальною хроматографією (діхлорметан/метанол=95/5 (об)) одержуючи N-[(1R,2S,5R)-рел-6,6-діметилбіцикло[3.1.1]гептан-2-метил]-2,5-діметил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксамід (сполуку 36) (0.70г, 72% вихід). R_f (силікагель/діхлорметан/метанол=95/5 (об.)) ~0.6.



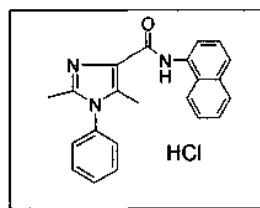
сполука 36

Подібним чином готують сполуки 37-47:



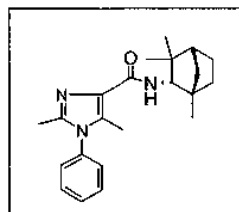
сполука 37

Сполука 37: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1.26 (t, $J=7$, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.56 (q, $J=7$, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.49-7.60 (m, 6H), 7.66 (d, $J=8$, 1H), 7.88 (d, $J=8$, 1H), 8.11 (d, $J=8$, 1H), 8.28 (d, $J=8$, 1H), 9.85 (s, 1H).



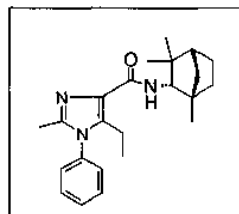
сполука 38

Сполука 38: Точка топлення: $177-179^\circ\text{C}$.



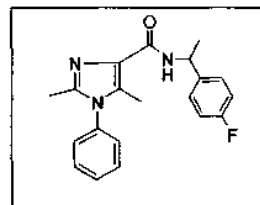
сполука 39

Сполука 39: з ендо-(1S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-аміну. Точка топлення: $130-132^\circ\text{C}$ (ДСК).



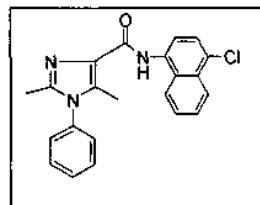
сполука 40

Сполука 40: з ендо-(1S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-аміну. ^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 0.89 (s, 3H), 0.96 (t, $J=7$, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.17-1.27 (m, 5H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.67-1.81 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.70-2.95 (m, 2H), 3.78 (dd, $J\sim 10$ та 2, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.34 (brd, $J\sim 10$, 1H), 7.48-7.57 (m, 3H).



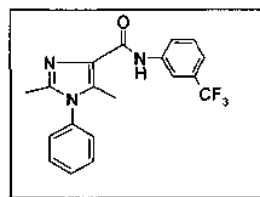
сполука 41

Сполука 41: Точка топлення: $117.5-120^\circ\text{C}$ (ДСК).



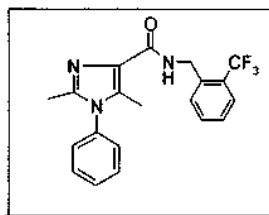
сполука 42

Сполука 42: Точка топлення: $193-196^\circ\text{C}$ (ДСК).

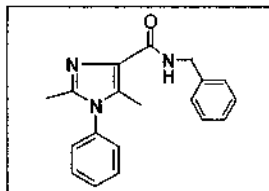


сполука 43

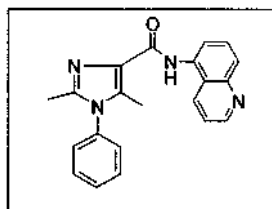
Сполука 43: Точка топлення: $157-159^\circ\text{C}$ (ДСК).

**сполука 44**

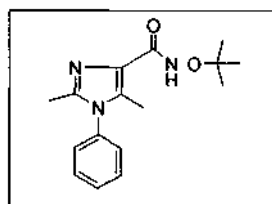
Сполука 44: Точка топлення 76-79°C (ДСК).

**сполука 45**

Сполука 45: 3R-(+)-фенетиламіну
¹H-ЯМР (300МГц, CDCl₃): δ 1.58-1.61 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 5.25-5.35 (m, 1H), 7.15-7.54 (m, 11H).

**сполука 46**

Сполука 46: Точка топлення 139-141°C (ДСК).

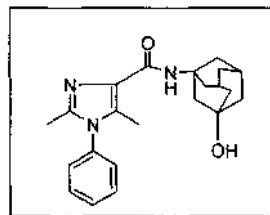
**сполука 47**

Сполука 47: ¹H-ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 1.10 (s, 9H), 1.69 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 3H) пік NH не видно, мабуть, він зливається з піком H₂O при δ 1.60.

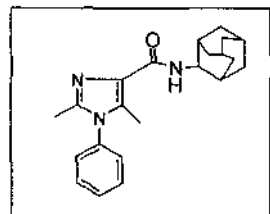
Синтез сполуки 48

При магнітному перемішуванні до розчину 2,5-діметил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (0.66г, 0.00306моля) у діхлорметані (35мл) послідовно додають диізопропілетиламін (DIPEA) (3.1мл), CIP (2-хлор-1,3-діметилімідазоліній-гексафторфосфат) (2.55г) та 3-гідроксіадамантиламін (0.612г, 0.00366моля).

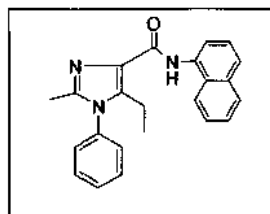
Одержана суміш реагує при 20°C 16 годин, після чого її концентрують у вакуумі. Одержаний осад вміщують до діхлорметану та промивають 5% водним розчином NaHCO₃. Органічну фазу сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Одержаний осад очищують випарювальною хроматографією (діхлорметан/метанол=98/2 (об.)) одержуючи N-(3-гідроксіадамант-1-ил)-2,5-діметил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксамід (0.75г, 67% вихід). R_f (силікагель/діхлорметан/метанол=98/2 (об.))~0.6. Точка топлення: 215-220°C.

**сполука 48**

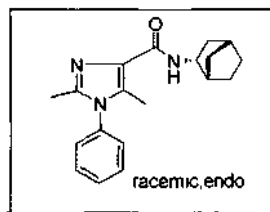
Подібним чином готують сполуки 49-85:

**сполука 49**

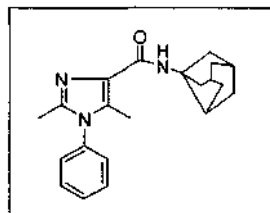
Сполука 49: Точка топлення: 245-247°C.

**сполука 50**

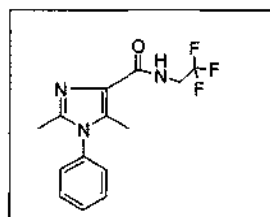
Сполука 50: Точка топлення: 251-253°C.

**сполука 51**

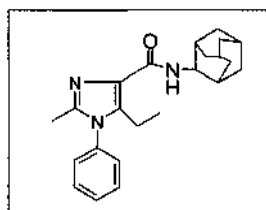
Сполука 51: (з рацемічного ендо-2-амінбікло[2.2.1]гептану): ¹H-ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 0.85-1.64 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 2.21 (br s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.40 (br s, 1H), 4.07-4.16 (m, 1H), 7.34 (br d, J~8, 2H), 7.40 (br d, J~7, 1H), 7.52-7.61 (m, 3H).

**сполука 52**

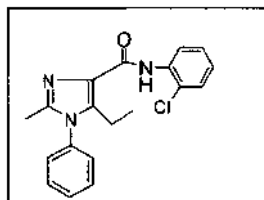
Сполука 52: (з норадамантиламіну): Точка топлення: 147-150°C.

**сполука 53**

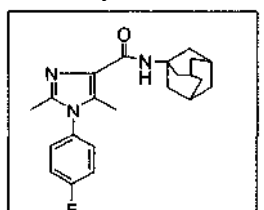
Сполука 53: Точка топлення: 111-113°C.

**сполука 54**

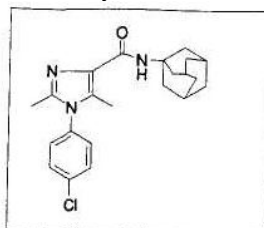
Сполука 54: Точка топлення: 204-207°C.

**сполука 55**

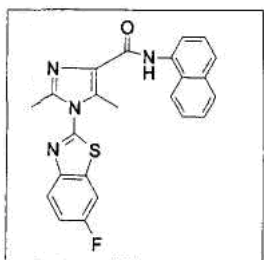
Сполука 55: Точка топлення: 115-117°C.

**сполука 56**

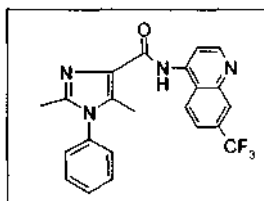
Сполука 56: Точка топлення: 208-210°C.

**сполука 57**

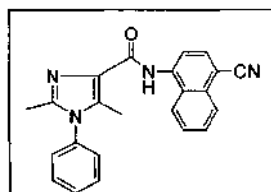
Сполука 57: Точка топлення: 243-245°C.

**сполука 58**

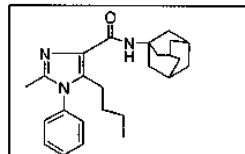
Сполука 58: Точка топлення: 178-181°C.

**сполука 59**

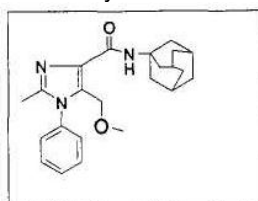
Сполука 59: ^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 2.28 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.79 (dd, $J=9$ та 2Гц, 1H), 8.22 (d, $J=9$ Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.62 (d, $J=5$ Гц, 1H), 8.94 (d, $J=5$ Гц, 1H), 10.25 (br s, 1H). Точка топлення: 198.5°C (ДСК).

**сполука 60**

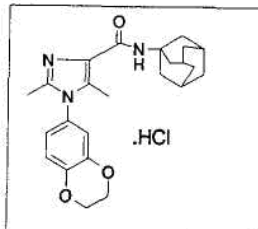
Сполука 60: ^1H -ЯМР (300МГц, CDCl_3): δ 2.29 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 3H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.95 (d, $J=8$ Гц, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 8.63 (d, $J=8$ Гц, 1H), 10.20 (br s, 1H). Точка топлення: 241.5°C (ДСК).

**сполука 61**

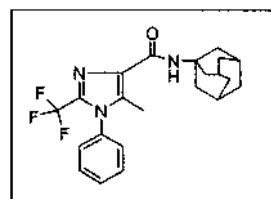
Сполука 61: Точка топлення: 171-172°C.

**сполука 62**

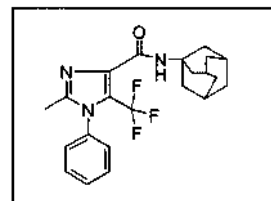
Сполука 62: Точка топлення: $\sim 113^\circ\text{C}$. R_f (діетилетер/петролейний етер=1/1 (об.)) ~ 0.15 . ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1.66-1.78 (m, 6H), 2.08-2.18 (m, 9H), 2.19 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.59 (s, 3H), 7.06 (br s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 3H).

**сполука 63**

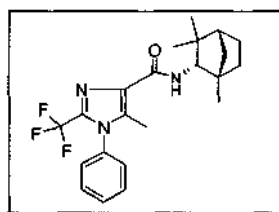
Сполука 63: Точка топлення: 221-223°C.

**сполука 64**

Сполука 64: Точка топлення: 170-172°C.

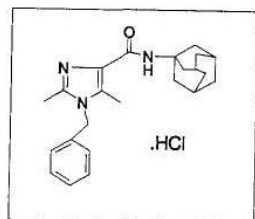
**сполука 65**

Сполука 65: Точка топлення: 168-170°C.



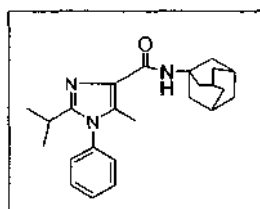
сполука 66

Сполука 66: (з ендо-(1S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-аміну). Точка топлення: 102-107°C.



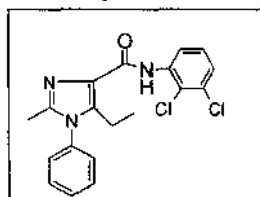
сполука 67

Сполука 67: Точка топлення: 166-168°C.



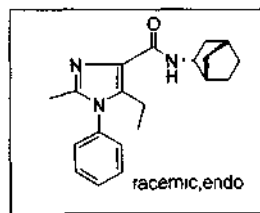
сполука 68

Сполука 68: Точка топлення: 208-210°C.



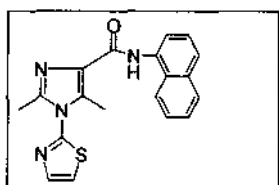
сполука 69

Сполука 69: Точка топлення: 154-156°C.



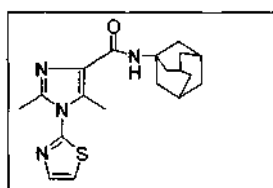
сполука 70

Сполука 70: (з рацемічного ендо-2-амінбіцикло[2.2.1]гептану). Точка топлення: 165-167°C.



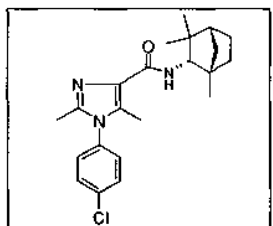
сполука 71

Сполука 71: Точка топлення: 69-72°C.



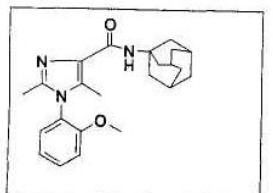
сполука 72

Сполука 72: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1.66-1.78 (m, 6H), 2.08-2.17 (m, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 6.95 (br s, 1H), 7.51 (d, $J=4$, 1H), 7.83 (d, $J=4$, 1H). Точка топлення: 130-133°C.



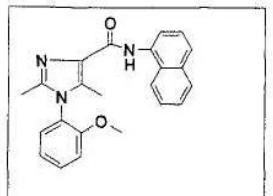
сполука 73

Сполука 73: (з ендо-(1S)-1,3,3-триметилбіцикло[2.2.1]гептан-2-аміну). Точка топлення: 146-148°C.



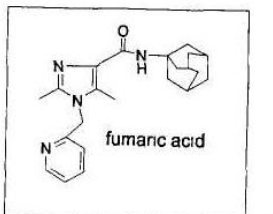
сполука 74

Сполука 74: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1.65-1.78 (m, 6H), 2.08-2.19 (m, 12H), 2.27 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.97 (br s, 1H), 7.03-7.12 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 1H).



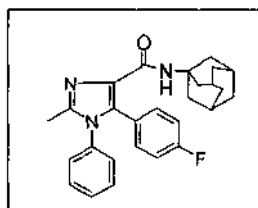
сполука 75

Сполука 75: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2.21 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.46-7.59 (m, 4H), 7.66 (d, $J=8$, 1H), 7.87 (d, $J=8$, 1H), 8.13 (d, $J=8$, 1H), 8.28 (d, $J=8$, 1H), 9.70 (brs, 1H).



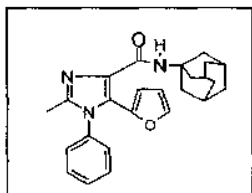
сполука 76

Сполука 76: Точка топлення: 217-219°C.



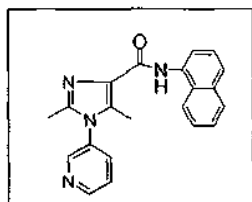
сполука 77

Сполука 77: Точка топлення: 217-218°C. При синтезі даної сполуки на останній стадії реакції зв'язувальним агентом слугує 2-хлор-1,3-діметилімідазолінійхлорид замість CIP.



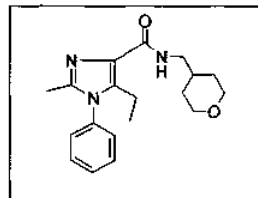
сполука 78

Сполука 78: Точка топлення: 186-187°C. При синтезі даної сполуки на останній стадії реакції зв'язувальним агентом слугує 2-хлор-1,3-діметилімідазолінійхлорид замість CIP.



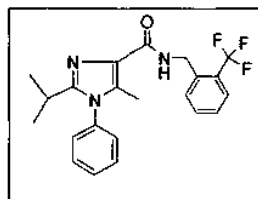
сполука 79

Сполука 79: Точка топлення: 123-125°C.



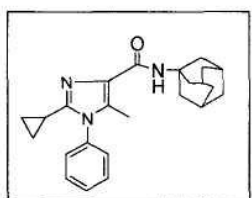
сполука 80

Сполука 80: Точка топлення: 214-217°C.



сполука 81

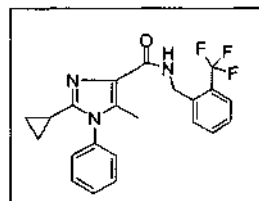
Сполука 81: Точка топлення: 149-150°C.



сполука 82

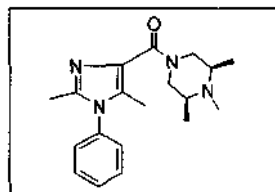
Сполука 82: $^1\text{H-NMR}$ (400МГц, CDCl_3): δ 0.75-0.80 (m, 2H), 0.97-1.03 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 6H), 2.08-2.18 (m, 9H), 2.34 (s, 3H), 6.98 (br s, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 3H). При синтезі даної сполуки на останній стадії реак-

ції зв'язувальним агентом слугує 2-хлор-1,3-діметилімідазолінійхлорид замість CIP.



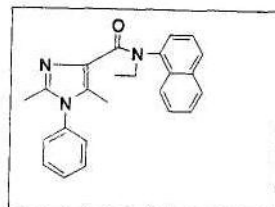
сполука 83

Сполука 83: $^1\text{H-NMR}$ (400МГц, CDCl_3): δ 0.75-0.80 (m, 2H), 0.97-1.02 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 4.80 (br d, $J=7$, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.35 (br t, $J=7$, 1H), 7.47-7.68 (m, 7H).



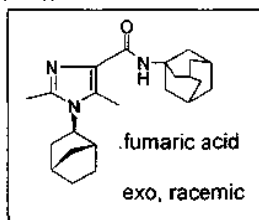
сполука 84

Сполука 84: Точка топлення: 136-137°C.



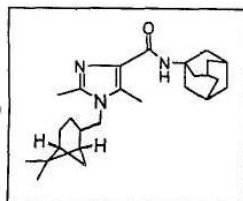
сполука 85

Сполука 85: R_f (діхлорметан/ метанол= 97/3 (об.))=0.2.



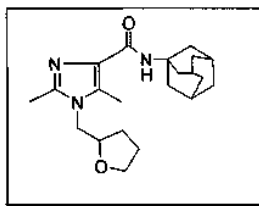
сполука 86

Сполука 86: Точка топлення: 242-244°C. MH^+ (вільна основа)=368. Сполука 86 одержана з рацемічного екзо-2-амінбіцикло[2.2.1]гептану та метилефіру 2-ацетиламін-3-оксомасляної кислоти подібно до синтезу, наведеного для сполуки 36, частина С.



сполука 87

Сполука 87: Точка топлення: 181-183°C. MH^+ =410. Сполука 87 одержана з (-)-цис-міртаніламіну (CAS 38235-68-6) та метилефіру 2-ацетиламін-3-оксомасляної кислоти подібно до синтезу, наведеного для сполуки 36, частина С.

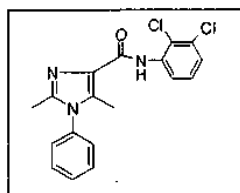


сполука 88

Сполука 88: R_f (діхлорметан/метанол=97/3 (об.))=0.2. При синтезі даної сполуки на останній стадії реакції зв'язувальним агентом слугує 2-хлор-1,3-діметилімідазолінійхлорид замість ClP.

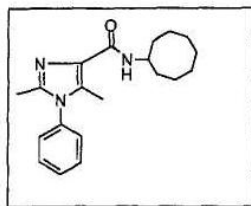
Синтез сполуки 89

Частина А: При магнітному перемішуванні до суспензії 2,5-діметил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (0.4г, 1.85ммолів) у CHCl_3 (4мл) додають оксалілхлорид (0.34г, 2.685ммолів), й одержана суміш реагує при 58°C 2 години, після чого її концентрують у вакуумі. Одержаний осад вміщують до діхлорметану й додають діізопропілетиламін (0.28г, 2.148ммолів). Розчин 2,3-діхлораніліну (0.35г, 2.146ммолів) у діхлорметані (5мл) повільно додають до одержаної суміші, яка реагує 2 години при кімнатній температур, після чого її концентрують у вакуумі. Одержаний осад очищують випарювальною хроматографією (діхлорметан), одержуючи N-(2,3-діхлорфеніл)-2,5-діметил-1-феніл-1H-імідазол-4-карбоксамід (сполука 89) (0.24г, 36% вихід). Точка топлення: 127-129°C.



сполука 89

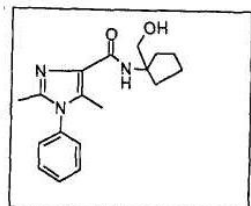
Подібним чином одержують сполуки 90-114:



сполука 90

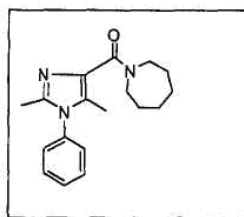
Сполука 90: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1.50-1.78 (m, 12H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.12-4.23 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.48-7.57 (m, 3H).

РХ/МС: час утримування: 2.88 хвилин; MH^+ =326.



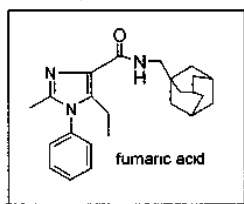
сполука 91

Сполука 91: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1.65-2.07 (m, 9H), 2.17 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.41 (brs, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H). РХ/МС: час утримування: 2.22 хвилин; MH^+ =314.



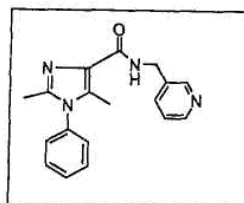
сполука 92

Сполука 92: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1.56-1.66 (m, 4H), 1.73-1.87 (m, 4H), 2.18 (br s, 6H), 3.65 (t, $J=7$, 2H), 3.91 (t, $J=7$, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 3H). РХ/МС: час утримування: 2.12 хвилин; MH^+ =297.



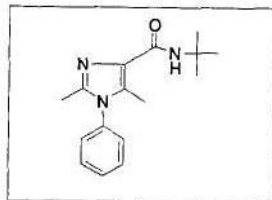
сполука 93

Сполука 93: R_f (діхлорметан/метанол=95/5 (об.))=0.65.



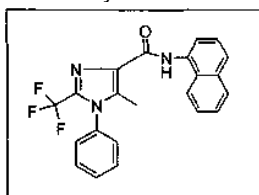
сполука 94

Сполука 94: РХ/МС: час утримування: 1.88 хвилин; MH^+ =307.



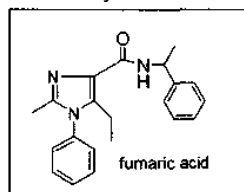
сполука 95

Сполука 95: Точка топлення: 134-135°C.



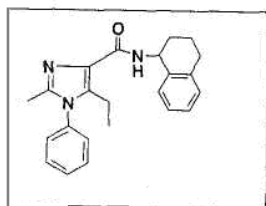
сполука 96

Сполука 96: Точка топлення: 119-121°C.



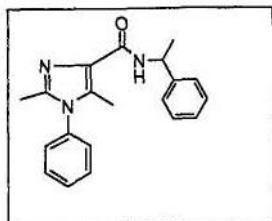
сполука 97

Сполука 97: R_f (діхлорметан/метанол=97/3 (об.))=0.6.



сполука 98

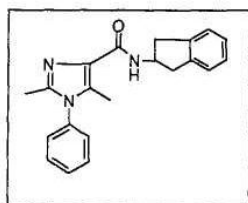
Сполука 98: Точка топлення: 125-127°C.



сполука 99

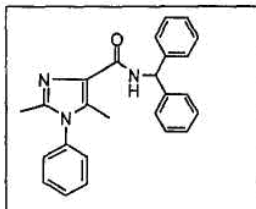
Сполука 99: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 1.60 (d, $J=7$, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 5.30 i (квінтет, $J=7$, 1H), 7.15-7.54 (m, 11H).

РХ/МС: час утримування: 2.60 хвилин; $\text{MH}^+=320$.



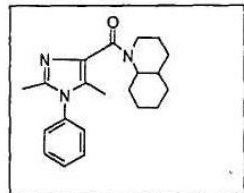
сполука 100

Сполука 100: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2.15 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.97 (dd, $J\sim 15$ та 6, 2H), 3.40 (dd, $J\sim 15$ та 8, 2H), 4.88-4.98 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 6H), 7.37 (br d, $J\sim 8$, 1H), 7.48-7.57 (m, 3H). РХ/МС: час утримування: 2.63 хвилин; $\text{MH}^+=332$.



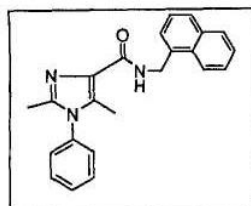
сполука 101

Сполука 101: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2.18 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 6.44 (d, $J=8$, 1H), 7.15-7.38 (m, 12H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.92 (br d, $J\sim 8$, 1H). РХ/МС: час утримування: 3.59 хвилин; $\text{MH}^+=382$.



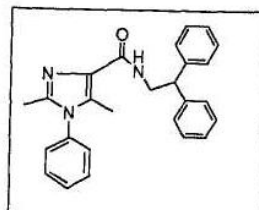
сполука 102

Сполука 102: РХ/МС: час утримування: 1.30 хвилин; $\text{MH}^+=338$.



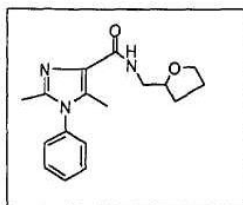
сполука 103

Сполука 103: РХ/МС: час утримування: 2.81 хвилин; $\text{MH}^+=356$.



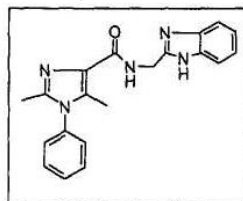
сполука 104

Сполука 104: РХ/МС: час утримування: 2.98 хвилин; $\text{MH}^+=396$.



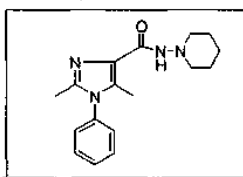
сполука 105

Сполука 105: РХ/МС: час утримування: 2.17 хвилин; $\text{MH}^+=300$.



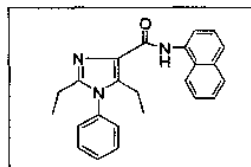
сполука 106

Сполука 106: РХ/МС: час утримування: 2.08 хвилин; $\text{MH}^+=346$.



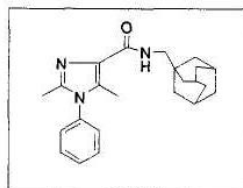
сполука 107

Сполука 107: Точка топлення: 117-118°C.



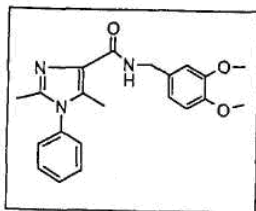
сполука 108

Сполука 108: Точка топлення: 123-125°C.



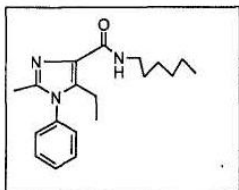
сполука 109

Сполука 109: Точка топлення: 130-132°C.



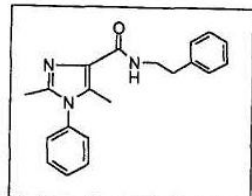
сполука 110

Сполука 110: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2.17 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.55 (d, J=6, 2H), 6.82 (d, J=8, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.50-7.57 (m, 3H).



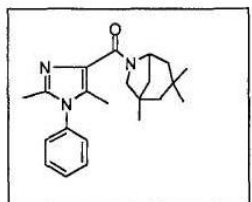
сполука 111

Сполука 111: R_f (діхлорметан/метанол=95/5 (об.))=0.65.



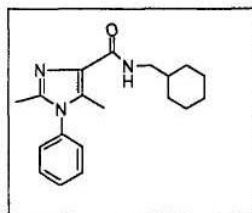
сполука 112

Сполука 112: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 2.16 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.93 (t, J=7, 2H), 3.66 (q, J=7, 2H), 7.16-7.34 (m, 8H), 7.48-7.56 (m, 3H). PX/МС: час утримування: 3.13 хвилин; $\text{MH}^+=320$.



сполука 113

Сполука 113: PX/МС: час утримування: 2.67 хвилин; $\text{MH}^+=352$.



сполука 114

Сполука 114: ^1H -ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 0.94-1.05 (m, 2H), 1.11-1.31 (m, 3H), 1.52-1.87 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.25 (t, J=7, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 3H). PX/МС: час утримування: 2.76 хвилин; $\text{MH}^+=312$.

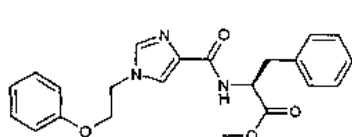
Приклад 3: Композиція сполуки 1

Для орального (р.о.) введення: до потрібної кількості (0.5-5мг) твердої сполуки 1 у скляній трубці додають кульки та подрібнюють у вихровому млині 2 хвилини. Після додання 1мл розчину 1% метилцелюлози у воді та 2% (об.) Poloxamer 188 (Lutrol F68) сполуку суспендують у вихрі 10 хвилин. рН доводять до 7 кількома краплями і водного розчину NaOH (0.1N). Решту часток додатково суспендують за допомогою ультразвукової бані.

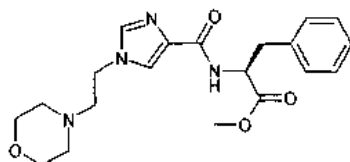
Для внутрішньочеревного (і.р.) введення: до потрібної кількості (0.5-15мг) твердої сполуки 1 у скляній трубці додають кульки та подрібнюють у вихровому млині 2 хвилини. Після додання 1мл розчину 1% метилцелюлози та 5% маннітолу у воді сполуку суспендують у вихрі 10 хвилин. рН доводять до 7.

Приклад 4: Результати фармакологічних випробувань

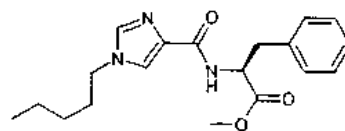
Дані про спорідненість до рецепторів канабіноїдів, одержані за вищенаведеними методиками, представлені у таблиці. BMS-I, BMS-II та BMS-III - це три імідазоли, зазначені у WO 01/58869 (приклади 64, 65 та 66 відповідно). Ці три похідні імідазолу містять карбоксамідну частину з походженням від L-фенілаланіну у позиції 4 своєї (1H)-імідазольної частини. Наш винахід представляє нові похідні 1H-імідазолу, де така карбоксамідна частина з походженням від L-фенілаланіну відсутня, але спорідненість до рецепторів CB_2 приблизно у 100 разів вища, ніж у відомих сполук, зазначених у WO 01/58869, як ясно видно з даних, представлених у таблиці.



BMS-I



BMS-II



BMS-III

Таблиця

Сполука	Людський рецептор канабіноїдів CB ₁	Людський рецептор канабіноїдів CB ₂
	Спорідненість in vitro - pK _i	Спорідненість in vitro – значення pK _i
BMS-I	-	6.4
BMS-II	-	<6.0
BMS-III	-	7.2
Сполука 1	<6.0	7.3
Сполука 11	<6.0	9.0
Сполука 14	<6.0	8.2
Сполука 15	6.2	<9.0
Сполука 20	6.6	8.0
Сполука 26	-	6.8
Сполука 33	-	8.1
Сполука 33A	6.1	8.2
Сполука 44	-	8.8
Сполука 49	<6.0	8.6
Сполука 90	-	8.3

- = не визначено