



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77958** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**

A61K 31/415
A61K 31/4184 (2007.01)
A61K 31/44
A61K 31/445
A61K 31/454 (2007.01)
A61K 31/48
A61P 3/04 (2007.01)
A61P 7/10 (2007.01)
A61P 9/00
A61P 9/12 (2007.01)
A61P 11/06 (2007.01)
A61P 11/10 (2007.01)
A61P 11/14 (2007.01)
A61P 13/02 (2007.01)
A61P 21/02 (2007.01)
A61P 23/00
A61P 25/00
A61P 25/02 (2007.01)

A61P 25/08 (2007.01)
A61P 25/14 (2007.01)
A61P 25/22 (2007.01)
A61P 25/28 (2007.01)
A61P 25/32 (2007.01)
A61P 25/36 (2007.01)
A61P 27/16 (2007.01)
A61P 29/00
A61P 43/00
C07D 209/34 (2007.01)
C07D 235/26 (2007.01)
C07D 263/58 (2007.01)
C07D 401/04 (2007.01)
C07D 405/14 (2007.01)
C07D 413/04 (2007.01)
C07D 413/14 (2007.01)
C07D 471/04 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕ-
ПАРТАМЕНТ ІНТЕ-
ЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АНАЛОГИ НОЦИСЕПТИНУ

1

2

(21) 20031110382
(22) 18.04.2002
(24) 15.02.2007
(86) PCT/US02/12351, 18.04.2002
(31) 60/284,666
(32) 18.04.2001
(33) US
(31) 60/284,667
(32) 18.04.2001
(33) US
(31) 60/284,668
(32) 18.04.2001
(33) US
(31) 60/284,669
(32) 18.04.2001
(33) US
(46) 15.02.2007, Бюл. № 2, 2007 р.
(72) Сун Кун, US, Герінг Р. Річард, US, Кайл До-
нальд, US, Чень Чженьмін, US, Вікторі Сем, US,
Уайтхед Джон, US
(73) ЕРО-СЕЛТИК, С.А., LU
(56) Database on STN CASDATA (Columbus, Ohio,
USA) CA accession: no. 129:54361, HUFF et al.
'Preparation of benzisothiazolones and analogs as
alpha. 1C. adrenergic receptor antagonist' US pat. no.
5,760,054, (1998)
Database on STN CASDATA (Columbus, Ohio, USA)
Ca, accession no. 130:95479, SASAKI et al
'preparation of piperidine derivatives as cell adhesion
inhibitors' JP 10330377 (1998)
Database STN CASDATA, (Columbus, Ohio, USA)
CA accession 124:176079, Huff et al 'preparation of

heterocycles as alpha-1c adrenergic receptor
antagonists' WO 9528397 (1995)
US 3,325,499 a (POOS et al) 13 June 1967
Database on STN CASDATA (Columbus, Ohio, USA)
CA accession 81:77786, Klein et al 'Potential
analgesics' Arch. Pharm. (1974) v. 307 (5)
Database on STN CASDATA (Columbus, Ohio, USA)
CA Accession no. 136:53656 Forbes 'A short and
efficient synthesis of n-substituted indol-2-ones'
Tetrahedron Let (2001) v.42(39)
Database on STN CASDATA (Columbus, Ohio, USA)
CA accession no. 135:195564, TSUSHIMA et al
'Preparation of phenoxyalkylamine derivative useful
as opioid delta receptor agonists' WO 2001/60796
(2001)
Database on STN CASDATA, (Columbus, Ohio,
USA) CA accession no. 135:272955, TSUSHIMA et al
'Preparation of diphenylalkylpiperidine derivatives useful
as opioid delta receptor agonists' WO 2001/70689
(2001)
Database on STN CASDATA, (Columbus, Ohio,
USA) CA accession no. 130:223167, BUDHU et al
'Preparation of piperidinyrpyrrolidins as modulators of
chemokine receptor' WO 99/09984 (1999)
Database on STN CASDATA (Columbus, Ohio, USA)
CA accession no. 95:203828, BIANCHI et al
'Compounds with antiulcer and antiseecretory activity.
I' Eur. J. Med. Chem. (1981) 1694)
Database on STN CASDATA (Columbus, Ohio, USA)
CA Accession no. 73:445405, OGATA et al 'Organic
photochemical reactions' Chem. Pharm Bull (1970)
18(5)

(13) **C2**

(11) **77958**

(19) **UA**

Database on STN CASDATA (Columbus, Ohio, USA)
CA accession no. 95:177993, GUILIANO et al
'Spectroscopic studies of 2-oxo-2,3,-
dihydrobenzimidazole and some n-monosubstituted
or disubstituted derivatives' App. Spectrosc. (1981)
3595)

Database on STN CASDATA (Columbus, Ohio, USA)
CA accession no. 134:353434, NAKAMURA et al
'synthesis of a regio-isomer of kealiquinon' J. Chem.
soc. japan (2001) (4)

Database on STN CASDATA (Columbus, Ohio, USA)
CA accession no. 125:58298, SUZUKI et al
'Preparation of heterocycle containing amides as
5HT4 agonists' WO 96/05166, (1996)

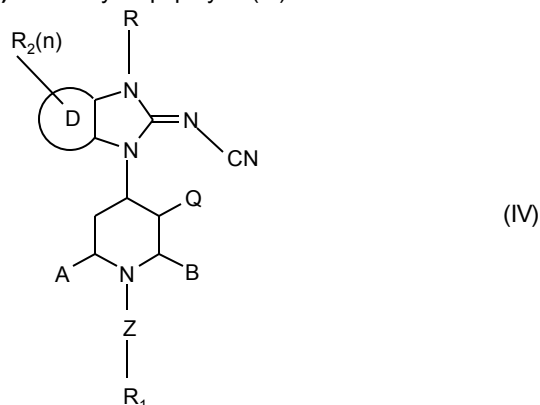
US 5,574,044 A (THOMPSON et al) 12 November
1996

US 4,215,119 A (MENTEUP et al) 29 July 1980

US 5,661,169 A (DIMALTA et al) 26 August 1997

US 4,410,528 A (TEKANISHI et al) 18 October 1983

(57) 1. Сполука формули (IV):



де R являє собою водень, С₁₋₁₀алкіл,
С₃₋₁₂циклоалкіл, С₃₋₁₂циклоалкілС₁₋₄алкіл-,
С₁₋₁₀алкокси, С₃₋₁₂циклоалкокси-, С₁₋₁₀алкіл, замі-
щений 1-3 галогенами, С₃₋₁₂циклоалкіл, заміщений
1-3 галогенами, С₃₋₁₂цикло-
алкілС₁₋₄алкіл-, заміщений 1-3 галогенами,
С₁₋₁₀алкокси, заміщений 1-3 галогенами,
С₃₋₁₂циклоалкокси-, заміщений 1-3 галогенами, -
COOV₁, -С₁₋₄COOV₁, -CH₂OH, -SO₂N(V₁)₂, гідро-
ксіС₁₋₁₀алкіл-, гідроксіС₃₋₁₀циклоалкіл-, ціаноС<sub>1-
10</sub>алкіл-, ціаноС₃₋₁₀циклоалкіл-, -CON(V₁)₂,
NH₂SO₂С₁₋₄алкіл-, NH₂SOC₁₋₄алкіл-, сульфоніламі-
ноС₁₋₁₀алкіл-, діаміноалкіл-, сульфонілС₁₋₄алкіл, 6-
членне гетероциклічне кільце, 6-членне гетеро-
ароматичне кільце, 6-членний гетероциклілС<sub>1-
4</sub>алкіл-, 6-членний гетероарилС₁₋₄алкіл-, 6-членне
ароматичне кільце, 6-членний арилС₁₋₄алкіл-, 5-
членне гетероциклічне кільце, необов'язково за-
міщене оксо або тіо, 5-членне гетероароматичне
кільце, 5-членний гетероциклілС₁₋₄алкіл-, необо-
в'язково заміщений оксо або тіо, 5-членний гете-
роарилС₁₋₄алкіл-,
-С₁₋₅(=O)W₁, -С₁₋₅(=NH)W₁, -С₁₋₅NHC(=O)W₁,
-С₁₋₅NHS(=O)₂W₁, -С₁₋₅NHS(=O)W₁, де W₁ являє
собой водень, С₁₋₁₀алкіл, С₃₋₁₂циклоалкіл,
С₁₋₁₀алкокси, С₃₋₁₂циклоалкокси, -CH₂OH, аміно,
С₁₋₄алкіламіно-, діС₁₋₄алкіламіно- або 5-членне
гетероароматичне кільце, необов'язково заміщене
1-3 нижчими алкілами;

де кожний V₁ незалежно вибраний з Н, С₁₋₆алкілу,
С₃₋₆циклоалкілу, бензилу і фенілу;

D являє собою 5-8-членну циклоалкілну, 5-8-
членну гетероциклічну або 6-членну ароматичну
або гетероароматичну групу;

n являє собою ціле число від 0 до 3;

A, B і Q являють собою незалежно водень,

С₁₋₁₀алкіл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₁₋₁₀алкокси,

С₃₋₁₂циклоалкокси, -CH₂OH, -NHSO₂, гідро-

ксіС₁₋₁₀алкіл-, амінокарбоніл-,

С₁₋₄алкіламінокарбоніл-, діС₁₋₄алкіламінокарбоніл-,

ациламіно-, ациламіноалкіл-, амід, сульфоніламі-

ноС₁₋₁₀алкіл-, або A-B разом можуть утворювати

місток С₂₋₆, або B-Q разом можуть утворювати міс-

ток С₃₋₇, або A-Q разом можуть утворювати місток

С₁₋₅;

Z вибраний з групи, що складається зі зв'язку,

прямого або розгалуженого С₁₋₆алкілену, -NH-, -

CH₂O-, -CH₂NH-, -CH₂N(CH₃)-, -NHCH₂-, -

CH₂CONH-, -NHCH₂CO-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -

CH₂COCH₂-, -CH(CH₃)-, -CH=, -O- і -HC=CH-, де

атоми вуглецю і/або азоту є незаміщеними або

заміщені однією або декількома групами нижчий

алкіл, гідрокси, галоген або алкокси;

R₁ вибраний з групи, що складається з водню,

С₁₋₁₀алкілу, С₃₋₁₂циклоалкілу, С₂₋₁₀алкенілу, аміно,

С₁₋₁₀алкіламіно-, С₃₋₁₂циклоалкіламіно-, -COOV₁, -

С₁₋₄COOV₁, ціано, ціаноС₁₋₁₀алкілу-,

ціаноС₃₋₁₀циклоалкілу-, NH₂SO₂-,

NH₂SO₂С₁₋₄алкілу-, NH₂SOC₁₋₄алкілу-, амінокарбо-

нілу-, С₁₋₄алкіламінокарбонілу-,

діС₁₋₄алкіламінокарбонілу-, бензилу,

С₃₋₁₂циклоалкенілу-, моноциклічної, біциклічної або

трициклічної арильної або гетероарильної кільце-

вої, гетеромоноциклічної кільцевої, гетеробіциклі-

чної кільцевої системи і спірокільцевої системи

формули (V):



де X₁ і X₂ незалежно вибрані з групи, що склада-

ється з NH, O, S і CH₂; і де вказаний алкіл, циклоа-

лкіл, алкеніл, С₁₋₁₀алкіламіно-,

С₃₋₁₂циклоалкіламіно- або бензил з групи R₁ не-

обов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибрани-

ми з групи, що складається з галогену, гідрокси,

С₁₋₁₀алкілу, С₁₋₁₀алкокси, нітро, трифторметилу-,

ціано, -COOV₁, -С₁₋₄COOV₁, ціаноС₁₋₁₀алкілу-,

-С₁₋₅(=O)W₁, -С₁₋₅NHS(=O)₂W₁, -С₁₋₅NHS(=O)W₁, 5-

членного гетероарилС₀₋₄алкілу-, фенілу, бензилу,

бензилокси, при цьому вказані феніл, бензил і бе-

нзилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками,

вибраними з групи, що складається з галогену,

С₁₋₁₀алкілу, С₁₋₁₀алкокси- і ціано; і де вказані

С₃₋₁₂циклоалкіл, С₃₋₁₂циклоалкеніл, моноциклічна,

біциклічна або трициклічна арильна, гетероариль-

на кільцева, гетеромоноциклічна кільцева, гетеро-

біциклічна кільцева система і спірокільцева систе-

ма формули (V) необов'язково заміщені 1-3

замісниками, вибраними з групи, що складається з

галогену, С₁₋₁₀алкілу, С₁₋₁₀алкокси, нітро, трифтор-

метилу-, фенілу, бензилу, фенілокси і бензилокси,

де вказані феніл, бензил, фенілокси або бензило-

кси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, виб-

раними з групи, що складається з галогену,

С₁₋₁₀алкілу, С₁₋₁₀алкокси і ціано;

R₂ вибраний з групи, що складається з водню,

C₁₋₁₀алкілу, C₃₋₁₂циклоалкілу- і галогену, при цьому вказаний алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщений оксо, аміно, алкіламіно або діалкіламіногрупою;

і її фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

2. Сполука за п. 1, в якій D являє собою феніл або 6-членну гетероароматичну групу, що містить 1-3 атоми азоту.

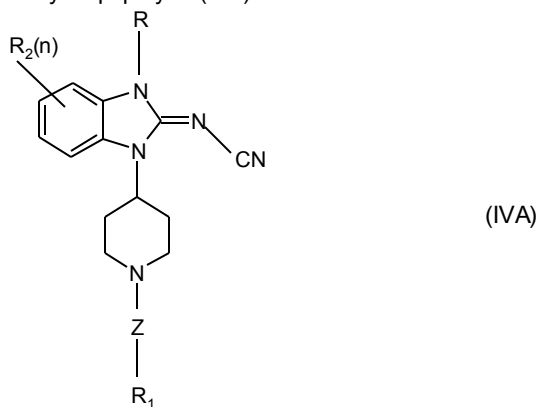
3. Сполука за п. 1, в якій R вибраний з групи, що складається з -CH₂C=ONH₂, -C(NH)NH₂, піридилметилу, циклопентилу, циклогексилу, фуранілметилу, -C=OCH₃, -CH₂CH₂NHC=OCH₃, -SO₂CH₃, CH₂CH₂NHSO₂CH₃, фуранілкарбонілу, метилпіролілкарбонілу, діазолкарбонілу, азолметилу, трифторетилу, гідроксietилу, ціанометилу, оксооксазолметилу- або діазолметилу-.

4. Сполука за п. 1, в якій ZR₁ вибраний з групи, що складається з циклогексилетилу, циклогексилметилу, циклопентилметилу, диметилциклогексилметилу, фенілетилу, піролілтрифторетилу, тієнілтрифторетилу, піридилетилу, циклопентилу, циклогексилу, метоксициклогексилу, тетрагідропіранілу, пропілпіперидинілу, індолілметилу, піразолілпентилу, тiazолілметилу, фенілтрифторетилу, гідроксигексилу, метоксигексилу, ізопропоксибутилу-, гексилу- і оксоканілпропілу-.

5. Сполука за п. 1, в якій щонайменше один з ZR₁ і R вибраний з групи, що складається з -CH₂COOV₁, тетразолілметилу, ціанометилу, NH₂SO₂метилу, NH₂SOметилу, амінокарбонілметилу-, C₁₋₄алкіламінокарбонілметилу- і діC₁₋₄алкіламінокарбонілметилу-.

6. Сполука за п. 1, в якій ZR₁ являє собою 3,3-дифенілпропіл, необов'язково заміщений при 3 атомі вуглецю пропілу групою -COOV₁, тетразолілC₀₋₄алкілом-, ціано-, амінокарбонілом-, C₁₋₄алкіламінокарбонілом- або діC₁₋₄алкіламінокарбонілом-.

7. Сполука формули (IVA):



де

n являє собою ціле число від 0 до 3;

Z вибраний з групи, що складається зі зв'язку, -CH₂-, -NH-, -CH₂O-, -CH₂CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂N(CH₃)-, -NHCH₂-, -CH₂CONH-, -NHCH₂CO-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH(CH₃)-, -CH= і -HC=CH-, де атоми вуглецю і/або азоту є незаміщеними або заміщені нижчим алкілом, галогеном, гідрокси або алкоксигрупою;

R вибраний з групи, що складається з водню,

C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси і C₃₋₁₂циклоалкілу;

R₁ вибраний з групи, що складається з водню,

C₁₋₁₀алкілу, C₃₋₁₂циклоалкілу, C₂₋₁₀алкенілу, аміно, C₁₋₁₀алкіламіно-, C₃₋₁₂циклоалкіламіно-, бензилу, C₃₋₁₂циклоалкенілу-, моноциклічної, біциклічної або трициклічної арильної або гетероарильної кільцевої, гетеромоноциклічної кільцевої, гетеробіциклічної кільцевої системи і спірокільцевої системи формули (V):



в якій X₁ і X₂ незалежно вибрані з групи, що складається з NH, O, S і CH₂;

і в якій вказаний алкіл, циклоалкіл, алкеніл, C₁₋₁₀алкіламіно, C₃₋₁₂циклоалкіламіно або бензил необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену,

C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси, нітро, трифторметилу, ціано, фенілу, бензилу, бензилокси, при цьому вказані феніл, бензил і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси і ціано;

і в якій вказані C₃₋₁₂циклоалкіл, C₃₋₁₂циклоалкеніл, моноциклічна, біциклічна або трициклічна арильна, гетероарильна кільцева, гетеромоноциклічна кільцева, гетеробіциклічна кільцева система і спірокільцева система формули (V) необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси, нітро, трифторметилу, фенілу, бензилу, фенілокси і бензилокси, де вказані феніл, бензил, фенілокси і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси і ціано;

R₂ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₁₀алкілу, C₃₋₁₂циклоалкілу і галогену, причому вказаний алкіл необов'язково заміщений оксогрупою;

або її фармацевтично прийнятні солі.

8. Сполука за п. 7, в якій R₁ являє собою алкіл, вибраний з групи, що складається з метилу, етилу, пропілу, бутилу, пептиду і гексилу.

9. Сполука за п. 7, в якій R₁ являє собою циклоалкіл, вибраний з групи, що складається з циклогексилу, циклогептил, циклооктил, циклононілу, циклодецилу і норборнілу.

10. Сполука за п. 7, в якій R₁ являє собою тетрагідронафтил, декагідронафтил або дибензоциклогептил.

11. Сполука за п. 7, в якій R₁ являє собою феніл або бензил.

12. Сполука за п. 7, в якій R₁ являє собою біциклічне ароматичне кільце.

13. Сполука за п. 12, в якій вказане біциклічне ароматичне кільце являє собою інденіл, хінолін або нафтил.

14. Сполука за п. 7, в якій Z являє собою зв'язок, метил або етил.

15. Сполука за п. 7, в якій n дорівнює 0.

16. Сполука за п. 7, в якій X₁ і X₂ обидва являють собою O.

17. Сполука, вибрана з групи, що складається з: 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(п-фенілбензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(нафт-2-илметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(4-(2-пропіл)циклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(декагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(10,11-дигідро-5Н-дibenzo[a,d]циклопентен-5-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(3,3-біс(феніл)пропіл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(5-метилгекс-2-ил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу; і її фармацевтично прийнятні солі.

18. Сполука, вибрана з групи, що складається з:
 2-ціаноіміно-3-(2-гідроксі)етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-метоксикарбонілметил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-ціанометил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-бутил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-(2-метансульфонамідо)етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-ацетамідо-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-карбоксиметил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-3-(2-диметиламіно)етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-1-[1-(циклооктил)-3-гідроксиметил-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу;
 2-ціаноіміно-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-7-азабензімідазолу;
 2-ціаноіміно-1-[1-(циклооктил)-2,6-етан-4-он-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазолу; і її фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

19. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 і щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

20. Спосіб лікування болю, що включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості анальгезуючої сполуки за п. 1.

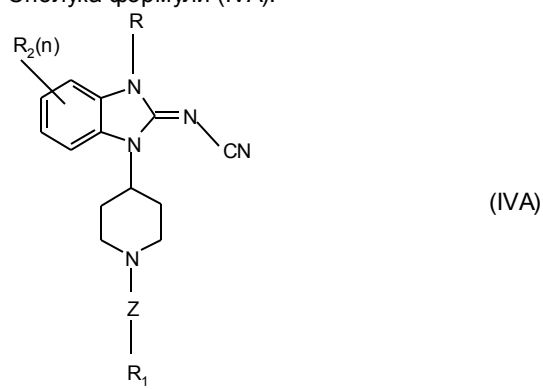
21. Спосіб модулювання фармакологічної відповіді рецептора ORL1, що включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за п. 1.

22. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 7 і щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

23. Спосіб лікування болю, що включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості анальгезуючої сполуки за п. 7.

24. Спосіб модулювання фармакологічної відповіді рецептора ORL1, що включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за п. 7.

25. Сполука формули (IVA):



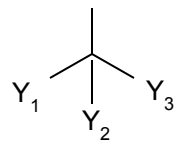
де

n являє собою ціле число від 0 до 3;

R вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси і C₃₋₁₂циклоалкілу;

R₂ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₁₀алкілу, C₃₋₁₂циклоалкілу і галогену, при цьому вказаний алкіл необов'язково заміщений оксогрупою;

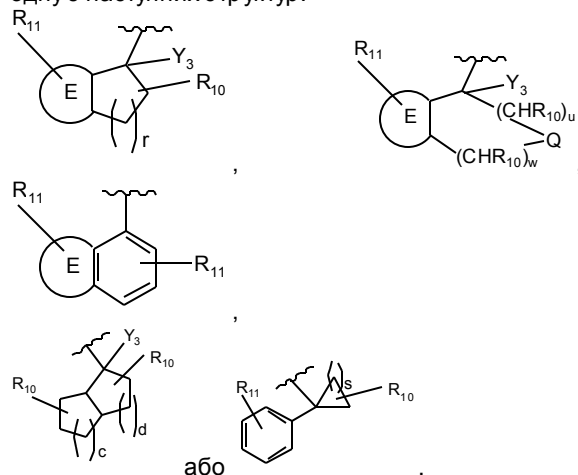
ZR₁ являє собою



де

Y₁ являє собою R₃-(C₁-C₁₂)алкіл, R₄-арил, R₅-гетероарил, R₆-(C₃-C₁₂)циклоалкіл, R₇-(C₃-C₇)гетероциклоалкіл, -CO₂(C₁-C₆)алкіл, CN або -C(ONR₈)R₉;

Y₂ являє собою водень або Y₁; Y₃ являє собою водень або (C₁-C₆)алкіл; або Y₁, Y₂ і Y₃ разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють одну з наступних структур:



де g дорівнює 0-3; w і u кожний дорівнює 0-3, за умови, що сума w і u дорівнює 1-3; s і d кожний незалежно дорівнює 1 або 2; e дорівнює 1-5; і кільце E являє собою конденсоване R_4 -фенільне або R_5 -гетероарильне кільце;

R_{10} являє собою 1-3 замісники, незалежно вибрані з групи, що складається з H , (C_1-C_6) алкілу, $-OR_8$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- OR_8 , $-NR_8R_9$ і $-(C_1-C_6)$ алкіл- NR_8R_9 ;

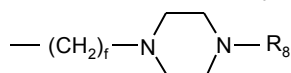
R_{11} являє собою 1-3 замісники, незалежно вибрані з групи, що складається з R_{10} , $-CF_3$, $-OCF_3$, NO_2 і галогену, або R_{11} замісники на суміжних кільцевих атомах вуглецю разом можуть утворювати кільце метилендіокси або етилендіокси;

R_8 і R_9 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_3-C_{12}) циклоалкілу, арилу і арил (C_1-C_6) алкілу;

R_3 являє собою 1-3 замісники, незалежно вибрані з групи, що складається з H , R_4 -арилу, R_6 -(C_3-C_{12})циклоалкілу, R_5 -гетероарилу, R_7 -(C_3-C_7)гетероциклоалкілу, $-NR_8R_9$, $-OR_{12}$ і $-S(O)_{0-2}R_{12}$;

R_6 являє собою 1-3 замісники, незалежно вибрані з групи, що складається з H , (C_1-C_6) алкілу, R_4 -арилу, $-NR_8R_9$, $-OR_{12}$ і $-SR_{12}$;

R_4 являє собою 1-3 замісники, незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, (C_1-C_6) алкілу, R_{13} -арилу, (C_3-C_{12}) циклоалкілу, $-CN$, $-CF_3$, $-OR_8$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- OR_8 , $-OCF_3$, $-NR_8R_9$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- NR_8R_9 , $-NHSO_2R_8$, $-SO_2N(R_{14})_2$, $-SO_2R_8$, $-SOR_8$, $-SR_8$, $-NO_2$, $-CONR_8R_9$, $-NR_9COR_8$, $-COR_8$, $-COCF_3$, $-OCOR_8$, $-OCO_2R_8$, $-COOR_8$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NHCOOC(CH_3)_3$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NHCOCF_3$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NHSO_2$ -(C_1-C_6)алкілу, $-(C_1-C_6)$ алкіл- $NHCONH$ -(C_1-C_6)алкілу і



де f дорівнює 0-6; або R_4 замісники на суміжних кільцевих атомах вуглецю разом можуть утворювати кільце метилендіокси або етилендіокси;

R_5 являє собою 1-3 замісники, незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, (C_1-C_6) алкілу, R_{13} -арилу, (C_3-C_{12}) циклоалкілу, $-CN$, $-CF_3$, $-OR_8$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- OR_8 , $-OCF_3$, $-NR_8R_9$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- NR_8R_9 , $-NHSO_2R_8$, $-SO_2N(R_{14})_2$, $-NO_2$, $-CONR_8R_9$, $-NR_9COR_8$, $-COR_8$, $-OCOR_8$, $-OCO_2R_8$ і $-COOR_8$;

R_7 являє собою H , (C_1-C_6) алкіл, $-OR_8$, $-(C_1-C_6)$ алкіл- OR_8 , $-NR_8R_9$ або $-(C_1-C_6)$ алкіл- NR_8R_9 ;

R_{12} являє собою H , (C_1-C_6) алкіл, R_4 -арил, $-(C_1-C_6)$ алкіл- OR_8 , $-(C_1-C_6)$ алкіл- NR_8R_9 , $-(C_1-C_6)$ алкіл- SR_8 або арил (C_1-C_6) алкіл;

R_{13} являє собою 1-3 замісники, незалежно вибрані з групи, що складається з H , (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси і галогену;

R_{14} незалежно вибраний з групи, що складається з H , (C_1-C_6) алкілу і R_{13} - $C_6H_4-CH_2$;

або її фармацевтично прийнятні солі.

26. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 25 і щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

27. Спосіб лікування болю, що включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості анальгезуючої сполуки за п. 25.

28. Спосіб модулювання фармакологічної відповіді рецептора ORL1, що включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за п. 25.

29. Спосіб модулювання фармакологічної відповіді опіоїдного рецептора, що включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за п. 1.

30. Спосіб модулювання фармакологічної відповіді опіоїдного рецептора, що включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за п. 7.

31. Спосіб модулювання фармакологічної відповіді опіоїдного рецептора, що включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за п. 25.

Хронічний біль є основною причиною, яка викликає безсилля і заподіює сильні страждання. Успішне лікування різкого і хронічного болю є первинною метою лікаря, із застосуванням як переважних лікарських засобів опіоїдних анальгезуючих засобів.

Донедавна було очевидним існування в центральній нервовій системі (ЦНС) трьох основних класів опіоїдних рецепторів, при цьому кожний клас має підтипи рецепторів. Дані класи рецепторів були позначені як μ , δ і κ . Оскільки опіати мають високу афінність відносно вказаних рецепторів, при цьому не будучи ендогенними для організму, було проведено подальше дослідження з метою ідентифікації і виділення ендогенних лігандів для даних рецепторів. Вказані ліганди ідентифікували як енкефаліни, ендорфіни і динорфіни.

Проведені останнім часом експерименти привели до ідентифікації кДНК, що кодує рецептор, подібний опіоїдному рецептору, (ORL1), з високою мірою гомології з відомими класами рецепторів.

Цей новий виявлений рецептор був класифікований як опіоїдний рецептор тільки на основі його структури, оскільки рецептор не виявляв фармакологічної гомології. Спочатку було показано, що неселективні ліганди, що мають високу афінність у відношенні μ, δ і κ рецепторів, володіють низькою афінністю у відношенні ORL1. Дана характеристика нарівні з тим фактом, що ендогенний ліганд ще не був відкритий, привела до терміну «орфановий рецептор».

Подальше дослідження привело до виділення і встановлення структури ендогенного ліганду рецептора ORL1. Даний ліганд являє собою пептид з сімнадцяти амінокислот, структурно схожий з членами опіоїдного пептидного сімейства.

Відкриття рецептора ORL1 надає можливість відкриття нових сполук для розробки лікарських засобів, які можна вводити для контролювання болю або інших синдромів, змодульованих даним рецептором.

Всі документи, цитовані в даному описі, вклю-

чені у всій їх повноті за допомогою посилання для всіх цілей.

Відповідно, метою деяких варіантів втілення даного винаходу є надання нових сполук, які виявляють афінність відносно рецептора ORL1.

Метою деяких варіантів втілення даного винаходу є забезпечення нових сполук, які виявляють афінність відносно рецептора ORL1 і одного або декількох з рецепторів μ , δ або κ .

Метою деяких варіантів втілення даного винаходу є забезпечення нових сполук для лікування пацієнта, який страждає від хронічного або гострого болю, шляхом введення сполуки, що має афінність відносно рецептора ORL1.

Метою деяких варіантів втілення даного винаходу є забезпечення нових сполук, що володіють агоністичною активністю у відношенні μ , δ і κ рецепторів, яка є більшою, ніж у наявних в цей час сполук, наприклад, морфіну.

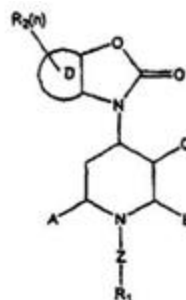
Метою деяких варіантів втілення даного винаходу є забезпечення способів лікування хронічного або гострого болю, шляхом введення сполук, що володіють агоністичною активністю у відношенні μ , δ і κ рецепторів, яка є більшою, ніж у наявних в цей час сполук.

Метою деяких варіантів втілення даного винаходу є забезпечення способів лікування хронічного або гострого болю шляхом введення неопіїдних сполук, що володіють агоністичною активністю у відношенні μ , δ і κ рецепторів і викликають менше побічних ефектів, ніж наявні в цей час сполуки.

Метою деяких варіантів втілення даного винаходу є забезпечення сполук, корисних як анальгезуючі засоби, протизапальні засоби, діуретики, анестетики і нейрозахисні засоби, антигіпертензивні засоби, заспокійливі засоби; засоби для регулювання апетиту; регулятори слуху; засоби від кашлю, протиастматичні засоби, модулятори рухової активності, модулятори пізнавальної здатності і пам'яті, регулятори вивільнення нейротрансмітерів і гормонального вивільнення, модулятори функції нирок, антидепресантів, засоби для лікування втрати пам'яті внаслідок хвороби Альцгеймера або інших деменцій, засоби проти епілепсії, протисудомні засоби, засоби для лікування алкогольної і наркотичної абстиненції, засоби для регулювання водного балансу, засоби для регулювання виділення натрію і засоби для регулювання порушень артеріального кров'яного тиску, і способів для введення вказаних сполук.

Сполуки даного винаходу корисні для модулювання фармакодинамічної відповіді від одного або більш опіїдних рецепторів (ORL1, μ , δ і κ) центральної і/або периферичної нервової системи. Відповідь можна віднести за рахунок сполуки, яка стимулює (агоніст) або інгібує (антагоніст) один або більше рецепторів. Деякі сполуки можуть стимулювати один рецептор (наприклад, μ агоніст) та інгібувати інший рецептор (наприклад, ORL1 антагоніст).

Інші цілі і переваги даного винаходу стануть зрозумілі з наступного докладного опису винаходу. Даний винахід в деяких варіантах втілення включає сполуки, що мають загальну формулу (I):



(I)

де

D являє собою 5-8-членну циклоалкільну, 5-8-членну гетероциклічну або 6-членну ароматичну або гетероароматичну групу;

n являє собою ціле число від 0 до 3;

A, B і Q являють собою, незалежно, водень, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₁₋₁₀алкокси, C₃₋₁₂циклоалкокси, -CH₂OH, -NHSO₂, гідроксид C₁₋₁₀алкіл-, амінокарбоніл-, C₁₋₄алкіламінокарбоніл-, діC₁₋₄алкіламінокарбоніл-, ациламіно-, ациламіноалкіл-, амід, сульфоніламіно C₁₋₁₀алкіл-, або A-B разом можуть утворювати місток C₂₋₆ або B-Q разом можуть утворювати місток C₃₋₇, або A-Q разом можуть утворювати місток C₁₋₅;

Z вибраний з групи, що складається зі зв'язку, прямого або розгалуженого C₁₋₆алкілену, -NH-, -CH₂O-, -CH₂NH-, -CH₂N(CH₃)-, -NHCH₂-, -CH₂CONH-, -NHCH₂CO-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH(CH₃)-, -CH=O- і -HC=CH-, в якій атоми вуглецю і/або азоту є незаміщеними або заміщені однією або декількома групами нижчий алкіл, гідрокси, галоген або алкокси;

R₁ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₁₀алкілу, C₃₋₁₂циклоалкілу, C₂₋₁₀алкенілу, аміно, C₁₋₁₀алкіламіно-, C₃₋₁₂циклоалкіламіно-, -COOV₁-, -C₁₋₄COOV₁-, ціано, ціано C₁₋₁₀алкілу-, ціано C₃₋₁₀циклоалкілу-, NH₂SO₂-, NH₂SO₂C₁₋₄алкілу-, NH₂SOC₁₋₄алкілу-, амінокарбонілу-, C₁₋₄алкіламінокарбонілу-, діC₁₋₄алкіламінокарбонілу-, бензилу, C₃₋₁₂циклоалкенілу-, моноциклічної, біциклічної або трициклічної арильної або гетероарильної кільцевої, гетеромоноциклічної кільцевої, гетеробіциклічної кільцевої системи, і спіро-кільцевої системи формули (V):



(V)

де X₁ і X₂ незалежно вибрані з групи, що складається з NH, O, S і CH₂; і в якій вказаний алкіл, циклоалкіл, алкеніл, C₁₋₁₀алкіламіно-, C₃₋₁₂циклоалкіламіно- або бензил з групи R₁ необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси, нітро, трифторметилу-, ціано, -COOV₁-, -C₁₋₄COOV₁-, ціано C₁₋₁₀алкілу-, -C₁₋₅(=O)W₁ -C₁₋₅NHS(=O)W₁; -C₁₋₅NHS(=O)W₁ 5-членного гетероарил C₀₋₄алкілу-, фенілу, бензилу, бензилокси, при цьому вказані феніл, бензил і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси- і ціано; і де вказані

C_{3-10} циклоалкіл, C_{3-12} циклоалкеніл, моноциклічна, біциклічна або трициклічна арильна, гетероарильна кільцева, гетеромоноциклічна кільцева, гетеробіциклічна кільцева система або спіро-кільцева система формули (V) необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси, нітро, трифторметилу, фенілу, бензилу, фенілокси і бензилокси, де вказані феніл, бензил, фенілокси або бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси і ціано;

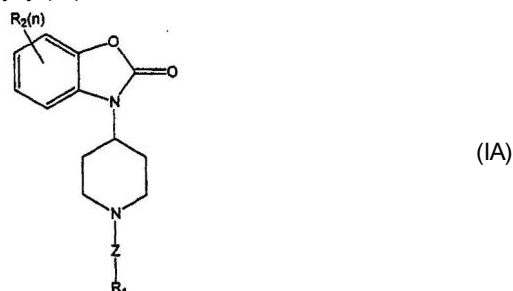
W_1 являє собою водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{1-10} алкокси, C_{3-12} циклоалкокси, $-CH_2OH$, аміно, C_{1-4} алкіламіно-, ді- C_{1-4} алкіламіно- або 5-членне гетероароматичне кільце, необов'язково заміщене 1-3 нижчими алкілами;

V_1 являє собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, бензил або феніл;

R_2 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-12} циклоалкілу і галогену, при цьому вказаний алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщений оксо, аміно, алкіламіно або діалкіламіногрупою;

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

Даний винахід у деяких варіантах втілення включає сполуки, що мають наступну загальну формулу (IA):



де

n являє собою ціле число від 0 до 3;

Z вибраний з групи, що складається зі зв'язку, $-CH_2-$, $-NH-$, $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2N(CH_3)-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2CONH-$, $-NHCH_2CO-$, $-CH_2CO-$, $-COCH_2-$, $-CH_2COCH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH=$ і $-HC=CH-$, в якій атоми вуглецю і/або азоту є незаміщеними або заміщені нижчим алкілом, галогеном, гідрокси або алкоксигрупою;

R_1 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-12} циклоалкілу, C_{2-10} алкенілу, аміно, C_{1-10} алкіламіно, C_{3-12} циклоалкіламіно, бензилу, C_{3-12} циклоалкенілу, моноциклічної, біциклічної або трициклічної арильної або гетероарильної кільцевої, гетеромоноциклічної кільцевої, гетеробіциклічної кільцевої системи і спіро-кільцевої системи формули:



де X_1 і X_2 незалежно вибрані з групи, що складається з NH, O, S і CH_2 ;

в якій вказаний моноциклічний арил переважно являє собою феніл;

в якій вказаний біциклічний арил переважно являє собою нафтил;

в якій вказаний алкіл, циклоалкіл, алкеніл, C_{1-10} алкіламіно, C_{3-12} циклоалкіламіно або бензил необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси, нітро, трифторметилу, ціано, фенілу, бензилу, бензилокси, при цьому вказані феніл, бензил і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси і ціано;

в якій вказані C_{3-12} циклоалкіл,

C_{3-12} циклоалкеніл, моноциклічна, біциклічна або трициклічна арильна, гетероарильна кільцева, гетеромоноциклічна кільцева, гетеробіциклічна кільцева система і спіро-кільцева система формули (V) необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси, нітро, трифторметилу, фенілу, бензилу, фенілокси і бензилокси, де вказані феніл, бензил, фенілокси і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси і ціано;

R_2 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-12} циклоалкілу і галогену, при цьому вказаний алкіл необов'язково заміщений оксогрупою;

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

У деяких переважних варіантах втілення формули (I) D являє собою феніл або 6-членну гетероароматичну групу, що містить 1-3 атоми азоту.

У деяких переважних варіантах втілення формули (I) або (IA) R_1 алкіл являє собою метил, етил, пропіл, бутіл, пентил або гексил.

У деяких переважних варіантах втілення формули (I) або (IA) R_1 циклоалкіл являє собою циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил або норборніл.

В інших переважних варіантах втілення формули (I) або (IA) біциклічна кільцева система R_1 являє собою нафтил. В інших переважних варіантах втілення формули (I) або (IA) біциклічна кільцева система R_1 являє собою тетрагідронафтил або декагідронафтил і трициклічна кільцева система R_1 являє собою дибензоциклогептил. В інших переважних варіантах втілення R_1 являє собою феніл або бензил.

В інших переважних варіантах втілення формули (I) або (IA) біциклічне ароматичне кільце R_1 являє собою 10-членне кільце, переважно хінолін або нафтил.

В інших переважних варіантах втілення формули (I) або (IA) біциклічне ароматичне кільце R_1 являє собою 9-членне кільце, переважно інденіл.

У деяких варіантах втілення формули (I) або (IA) Z являє собою зв'язок, метил або етил.

У деяких варіантах втілення формули (I) або (IA) група Z є максимально заміщеною, так що на основній Z групі відсутнє яке-небудь водневе заміщення. Наприклад, якщо основна група Z являє собою $-CH_2-$, при заміщенні двома метильними групами видаляються водні основної $-CH_2-$ групи Z .

В інших переважних варіантах втілення формули (I) або (IA) n дорівнює 0.

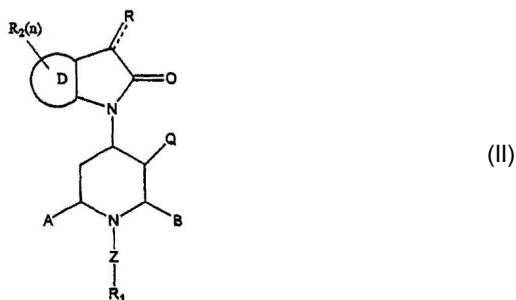
У деяких варіантах втілення формули (I) або (IA) X_1 і X_2 обидва являють собою O.

У деяких варіантах втілення формули (I) ZR_1 являє собою циклогексилетил-, циклогексилметил-, цикlopentилметил-, диметилциклогексилметил-, фенілетил-, піролілтрифторетил-, тіенілтрифторетил-, піридилетил-, цикlopентил-, циклогексил-, метоксициклогексил-, тетрагідропіраніл-, пропілпіперидиніл-, індолілметил-, піразолілпентил-, тіазолілметил-, фенілтрифторетил-, гідроксигексил-, метоксигексил-, ізопропоксибутил-, гексил- або оксоканілпропіл-.

У деяких варіантах втілення формули (I) ZR_1 являє собою $-CH_2COOV_1$ тетразолілметил-, ціано-метил-, NH_2SO_2 метил-, NH_2O метил-, амінокарбонілметил-, C_{1-4} алкіламінокарбонілметил- або ді C_{1-4} алкіламінокарбонілметил-.

У деяких варіантах втілення формули (I) ZR_1 являє собою 3,3-дифенілпропіл, необов'язково заміщений при 3 атомі вуглецю пропілу групою $-COOV_1$, тетразоліл C_{0-4} алкілом-, ціано-, амінокарбонілом-, C_{1-4} алкіламінокарбонілом- або ді C_{1-4} алкіламінокарбонілом-.

Даний винахід в деяких варіантах втілення включає сполуки, що мають загальну формулу (II):



де

пунктирна лінія являє собою необов'язковий подвійний зв'язок;

R являє собою водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{3-12} циклоалкіл C_{1-4} алкіл-, C_{1-10} алкокси, C_{3-12} циклоалкокси-, C_{1-10} алкеніл, C_{1-10} алкіліден, оксо, C_{1-10} алкіл, заміщений 1-3 галогенами, C_{3-12} циклоалкіл, заміщений 1-3 галогенами, C_{3-12} циклоалкіл C_{1-4} алкіл-, заміщений 1-3 галогенами, C_{1-10} алкокси, заміщений 1-3 галогенами, C_{3-12} циклоалкокси-, заміщений 1-3 галогенами, $-COOV_1$, $-C_{1-4}COOV_1$, $-CH_2OH$, $-SO_2N(V_1)_2$, гідроксі C_{1-10} алкіл-, гідроксі C_{3-10} циклоалкіл-, ціано C_{1-10} алкіл-, ціано C_{1-10} циклоалкіл-, $-CON(V_1)_2$, $NH_2SO_2C_{1-4}$ алкіл-, NH_2SOC_{1-4} алкіл-, сульфоніламіно C_{1-10} алкіл-, діаміноалкіл-, сульфоніл C_{1-4} алкіл, 6-членне гетероциклічне кільце, 6-членне гетероароматичне кільце, 6-членний гетероцикліл C_{1-4} алкіл-, 6-членний гетероарил C_{1-6} алкіл-, 6-членне ароматичне кільце, 6-членний арил C_{1-4} алкіл-, 5-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене оксо або тіо, 5-членне гетероароматичне кільце, 5-членний гетероцикліл C_{1-4} алкіл-, необов'язково заміщений оксо або тіо, 5-членний гетероарил C_{1-4} алкіл-, $-C_{1-5}(=O)W_1$ $-C_{1-5}(=NH)W_1$, $-C_{1-5}NHC(=O)W_1$, $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$, $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ де W_1 являє собою водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{1-10} алкокси, C_{3-12} циклоалкокси-, $-CH_2OH$, аміно, C_{1-4} алкіламіно-, ді C_{1-4} алкіламіно- або 5-членне гетероароматичне кільце, необов'язково заміщене

1-3 нижчими алкілами;

де кожний V_1 незалежно вибраний з H, C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, бензилу і фенілу; n являє собою ціле число від 0 до 3;

D являє собою 5-8-членну циклоалкілну, 5-8-членну гетероциклічну або 6-членну ароматичну або гетероароматичну групу;

A , B і Q являють собою, незалежно, водень, C_{1-10} алкіл, C_{3-12} циклоалкіл, C_{1-10} алкокси, C_{3-12} циклоалкокси, C_{1-10} алкеніл, C_{1-10} алкіліден, оксо, $-CH_2OH$, $-NHSO_2$, гідроксі C_{1-10} алкіл-, амінокарбоніл-, C_{1-4} алкіламінокарбоніл-, ді C_{1-4} алкіламінокарбоніл-, ациламіно-, ациламіноалкіл-, амід, сульфоніламіно C_{1-10} алкіл-, або A - B разом можуть утворювати місток C_{2-6} , або B - Q разом можуть утворювати місток C_{3-7} , або A - Q разом можуть утворювати місток C_{1-5} ;

Z вибраний з групи, що складається зі зв'язку, прямого або розгалуженого C_{1-6} алкілену, $-NH-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2N(CH_3)-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2CONH-$, $-NHCH_2CO-$, $-CH_2CO-$, $-COCH_2-$, $-CH_2COCH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH=$ $-O-$ і $-HC=CH-$, в якій атоми вуглецю і/або азоту є незаміщеними або заміщені однією або декількома групами нижчий алкіл, гідрокси, галоген або алкокси;

R_1 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-12} циклоалкілу, C_{2-10} алкенілу, аміно, C_{1-10} алкіламіно-, C_{3-12} циклоалкіламіно-, $-COOV_1$, $-C_{1-4}COOV_1$, ціано, ціано C_{1-10} алкілу-, ціано C_{3-10} циклоалкілу-, NH_2SO_2 , $NH_2SO_2C_{1-4}$ алкілу-, NH_2SOC_{1-4} алкілу-, амінокарбонілу-, C_{1-4} алкіламінокарбонілу-, ді C_{1-4} алкіламінокарбонілу-, бензилу, C_{3-12} циклоалкенілу-, моноциклічної, біциклічної або трициклічної арильної або гетероарильної кільцевої, гетеромоноциклічної кільцевої, гетеробіциклічної кільцевої системи і спіро-кільцевої системи формули (V):



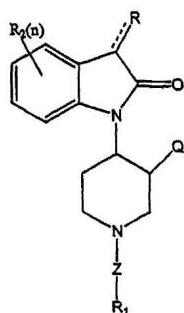
де X_1 і X_2 незалежно вибрані з групи, що складається з NH, O, S і CH_2 ; і в якій вказаний алкіл, циклоалкіл, алкеніл, C_{1-10} алкіламіно-, C_{3-12} циклоалкіламіно- або бензил з групи R_1 необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси, нітро, трифторметилу-, ціано, $-COOV_1$ $-C_{1-4}COOV_1$ ціано C_{1-10} алкілу-, $-C_{1-5}(=O)W_1$, $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$, $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$ 5-членного гетероарил C_{0-4} алкілу-, фенілу, бензилу, бензилокси, при цьому вказані феніл, бензил і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу-, C_{1-10} алкокси- і ціано; і в якій вказані C_{3-12} циклоалкіл, C_{3-12} циклоалкеніл, моноциклічна, біциклічна або трициклічна арильна, гетероарильна кільцева, гетеромоноциклічна кільцева, гетеробіциклічна кільцева система або спіро-кільцева система формули (V) необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси, нітро, трифторметилу-, фенілу, бензилу, фенілокси і бензилокси, де вказані феніл, бензил, фенілокси або бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, виб-

раними з групи, що складається з галогену, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси і ціано;

R₂ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₁₀алкілу, C₃₋₁₂циклоалкілу- і галогену, при цьому вказаний алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщений оксо, аміно, алкіламіно або діалкіламіногрупою;

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

Даний винахід в деяких варіантах втілення включає сполуки, що мають загальну формулу (IIA):



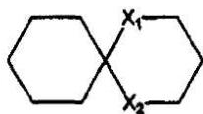
(IIA)

де пунктирна лінія являє собою необов'язковий подвійний зв'язок;

Z вибраний з групи, що складається зі зв'язку, -CH₂-, -NH-, -CH₂O-, -CH₂CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂N(CH₃)-, -NHCH₂-, -CH₂CONH-, -NHCH₂CO-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH(CH₃)-, -CH= і -HC=CH-, де атоми вуглецю і/або азоту є незаміщеними або заміщені нижчим алкілом, галогеном, гідрокси або алкоксигрупою;

R і Q є однаковими або різними і кожний вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкенілу, C₁₋₁₀алкілідену, C₃₋₁₂циклоалкілу, C₁₋₁₀алкокси і оксо;

R₁ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₁₀алкілу, C₃₋₁₂циклоалкілу, C₂₋₁₀алкенілу, аміно, C₁₋₁₀алкіламіно-, C₃₋₁₂циклоалкіламіно-, бензилу, C₃₋₁₂циклоалкенілу-, моноциклічної, біциклічної або трициклічної арильної або гетероарильної кільцевої, гетеромоноциклічної кільцевої, біциклічної кільцевої системи і спіро-кільцевої системи формули (V):



(V)

в якій X₁ і X₂ незалежно вибрані з групи, що складається з NH, O, S і CH₂;

в якій вказаний моноциклічний арил переважно являє собою феніл;

в якій вказаний біциклічний арил переважно являє собою нафтил;

в якій вказаний алкіл, циклоалкіл, алкеніл, C₁₋₁₀алкіламіно, C₃₋₁₂циклоалкіламіно або бензил необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси, нітро, трифторметилу, ціано, фенілу, бензилу, бензилокси, при цьому вказані феніл, бензил і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси і ціано;

в якій вказані C₃₋₁₂циклоалкіл,

C₃₋₁₂циклоалкеніл, моноциклічна, біциклічна або трициклічна арильна, гетероарильна кільцева, гетеромоноциклічна кільцева, гетеробіциклічна кільцева система і спіро-кільцева система формули (V) необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси, нітро, трифторметилу, фенілу, бензилу, фенілокси і бензилокси, де вказані феніл, бензил, фенілокси і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси і ціано;

R₂ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₁₀алкілу, C₃₋₁₂циклоалкілу і галогену, при цьому вказаний алкіл необов'язково заміщений оксогрупою;

і їх фармацевтично прийнятні солі.

У деяких переважних варіантах втілення Q в формулах (II) або (IIA) являє собою водень або метил.

У деяких переважних варіантах втілення R в формулах (II) або (IIA) являє собою водень, метил, етил або етиліден.

У деяких переважних варіантах втілення формули (II) D являє собою феніл або 6-членну гетероароматичну групу, що містить 1-3 атоми азоту.

У деяких переважних варіантах втілення формули (II) або (IIA) R₁ алкіл являє собою метил, етил, пропіл, бутил, пентил або гексил.

У деяких переважних варіантах втілення формули (II) або (IIA) R₁ циклоалкіл являє собою циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил або норборніл.

В інших переважних варіантах втілення формули (II) або (IIA) R₁ біциклічна кільцева система являє собою нафтил. В інших переважних варіантах втілення формули (II) або (IIA) R₁ біциклічна кільцева система являє собою тетрагідронафтил або декагідронафтил і R₁ трициклічна кільцева система являє собою дибензоциклогептил. В інших переважних варіантах втілення R₁ являє собою феніл або бензил.

В інших переважних варіантах втілення формули (II) або (IIA) R₁ біциклічне ароматичне кільце являє собою 10-членне кільце, переважно хінолін або нафтил.

В інших переважних варіантах втілення формули (II) або (IIA) R₁ біциклічне ароматичне кільце являє собою 9-членне кільце, переважно інданіл.

У деяких варіантах втілення формули (II) або (IIA) Z являє собою зв'язок, метил або етил.

У деяких варіантах втілення формули (II) або (IIA) група Z є максимально заміщеною, так що на основній Z групі відсутнє яке-небудь водневе заміщення. Наприклад, якщо основна група Z являє собою -CH₂-, при заміщенні двома метильними групами видаляються водні основної -CH₂-групи Z.

В інших переважних варіантах втілення формули (II) або (IIA) n дорівнює 0.

У деяких варіантах втілення формули (II) або (IIA) X₁ і X₂ обидва являють собою O.

В інших переважних варіантах втілення пунктирна лінія являє собою подвійний зв'язок.

У деяких варіантах втілення формули (II) R являє собою -CH₂C(=O)NH₂, -C(NH)₂NH₂, піридил-

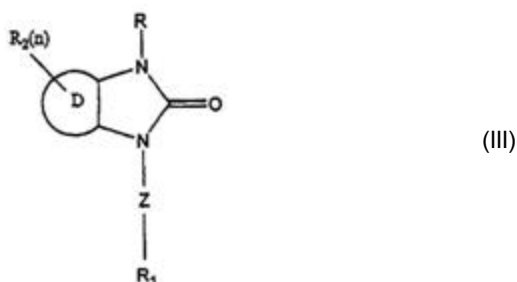
метил, циклопентил, циклогексил, фуранілметил, -C(=O)CH₃, -CH₂CH₂NHC(=O)CH₃, -SO₂CH₃, CH₂CH₂NHSO₂CH₃, фуранілкарбоніл-, метилпіролілкарбоніл-, діазолкарбоніл-, азолметил-, трифторетил-, гідроксietил-, ціанометил-, оксооксазолметил- або діазолметил-.

У деяких варіантах втілення формули (II) ZR₁ являє собою циклогексилетил-, циклогексилметил-, циклопентилметил-, диметилциклогексилметил-, фенілетил-, піролілтрифторетил-, тісінлтрифторетил-, піридилетил-, циклопентил-, циклогексил-, метоксициклогексил-, тетрагідропіраніл-, пропілпіперидиніл-, індолілметил-, піразолілпентил-, тіазолілметил-, фенілтрифторетил-, гідроксигексил-, метоксигексил-, ізопропоксипентил-, гексил- або оксоканілпропіл-.

У деяких варіантах втілення формули (II) що найменше один з ZR₁ і R являє собою -CH₂COOV₁ тетразолілметил-, ціанометил-, NH₂SO₂MeTm-, NH₂SOMетил-, амінокарбонілметил-, C₁₋₁₀алкіламінокарбонілметил- або діC₁₋₄алкіламінокарбонілметил-.

У деяких варіантах втілення формули (II) ZR₁ являє собою 3,3-дифенілпропіл, необов'язково заміщений при 3 атомі вуглецю пропілу групою -COOV₁ тетразолілC₁₋₄алкілом-, ціано-, амінокарбонілом-, C₁₋₄алкіламінокарбонілом- або діC₁₋₄алкіламінокарбонілом-.

Даний винахід в деяких варіантах втілення включає сполуки, що мають загальну формулу (III):



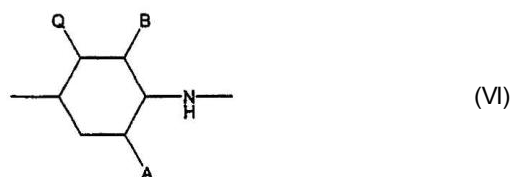
де R являє собою водень, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₃₋₁₂циклоалкілC₁₋₄алкіл-, C₁₋₁₀алкокси, C₃₋₁₂циклоалкокси-, C₁₋₁₀алкіл, заміщений 1-3 галогенами, C₃₋₁₂циклоалкіл, заміщений 1-3 галогенами, C₃₋₁₂циклоалкілC₁₋₄алкіл-, заміщений 1-3 галогенами, C₁₋₁₀алкокси, заміщений 1-3 галогенами, C₃₋₁₂циклоалкокси-, заміщений 1-3 галогенами, -COOV₁ -C₁₋₄COOV₁, -CH₂OH, -SO₂N(V₁)₂, гідроксiC₁₋₁₀алкіл-, гідроксiC₃₋₁₀циклоалкіл-, ціаноC₁₋₁₀алкіл-, ціаноC₃₋₁₀циклоалкіл-, -CON(V₁)₂, NH₂SO₂C₁₋₄алкіл-, NH₂SOC₁₋₄алкіл-, сульфоніламіноC₁₋₁₀алкіл-, діаміноалкіл-, -сульфонілC₁₋₄алкіл, 6-членне гетероциклічне кільце, 6-членне гетероароматичне кільце, 6-членний гетероцикліліC₁₋₄алкіл-, 6-чл енний гетероарилC₁₋₄алкіл-, 6-членне ароматичне кільце, 6-членний арилC₁₋₄алкіл-, 5-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене оксо або тіо, 5-членне гетероароматичне кільце, 5-членний гетероцикліліC₁₋₄алкіл-, необов'язково заміщений оксо або тіо, 5-членний гетероарилC₁₋₄алкіл-, -C₁₋₅(=O)W₁, -C₁₋₅(=NH)W₁, -C₁₋₅NHC(=O)W₁, -C₁₋₅NHS(=O)₂W₁, -C₁₋₅NHS(=O)W₁, де W₁ являє собою водень, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₁₂циклоалкіл,

C₁₋₁₀алкокси, C₃₋₁₂циклоалкокси, -CH₂OH, аміно, C₁₋₄алкіламіно-, діC₁₋₄алкіламіно- або 5-членне гетероароматичне кільце, необов'язково заміщене 1-3 нижчими алкілами;

де кожний V₁ незалежно вибраний з H, C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, бензилу і фенілу; n являє собою ціле число від 0 до 3;

D являє собою 5-8-членну циклоалкілну, 5-8-членну гетероциклічну або 6-членну ароматичну або гетероароматичну групу;

Z вибраний з групи, що складається зі зв'язку, прямого або розгалуженого C₁₋₆алкілену, -NH-, -CH₂O-, -CH₂NH-, -CH₂N(CH₃)-, -NHCH₂-, -CH₂CONH-, -NHCH₂CO-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH(CH₃)-, -CH= -O- і -HC≡CH-, де атоми вуглецю і/або азоту є незаміщеними або заміщені однією або декількома групами нижчий алкіл, гідрокси, галоген або алкокси; або Z являє собою систему циклоалкіламіно формули (VI):



де A, B і Q являють собою, незалежно, водень, C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₁₂циклоалкіл, C₁₋₁₀алкокси, C₃₋₁₂циклоалкокси, -CH₂OH, -NHSO₂, гідроксiC₁₋₁₀алкіл-, амінокарбоніл-, C₁₋₄алкіламінокарбоніл-, діC₁₋₄алкіламінокарбоніл-, ациламіно-, ациламіноалкіл-, амід, сульфоніламіноC₁₋₁₀алкіл-, або A-B разом можуть утворювати місток C₂₋₆ або B-Q разом можуть утворювати місток C₃₋₇, або A-Q разом можуть утворювати місток C₁₋₅;

R₁ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₁₀алкілу, C₃₋₁₂циклоалкілу, C₂₋₁₀алкенілу, аміно, C₁₋₁₀алкіламіно-, C₃₋₁₂циклоалкіламіно-, -COOV₁, -C₁₋₄COOV₁, ціано, ціаноC₁₋₁₀алкілу-, ціаноC₃₋₁₀циклоалкілу-, NH₂SO₂-, NH₂SOC₁₋₄алкілу-, амінокарбонілу-, C₁₋₄алкіламінокарбонілу-, діC₁₋₄алкіламінокарбонілу-, бензилу, C₃₋₁₂циклоалкенілу-, моноциклічної, біциклічної або трициклічної арильної або гетероарильної кільцевої, гетеромоноциклічної кільцевої, гетеробіциклічної кільцевої системи і спіро-кільцевої системи формули (V):



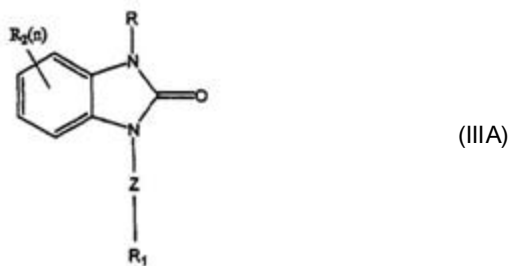
де X₁ і X₂ незалежно вибрані з групи, що складається з NH, O, S і CH₂; і де вказаний алкіл, циклоалкіл, алкеніл, C₁₋₁₀алкіламіно-, C₃₋₁₂циклоалкіламіно- або бензил з групи R₁ необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C₁₋₁₀алкілу, C₁₋₁₀алкокси, нітро, трифторметилу-, ціано-, -COOV₁, -C₁₋₄COOV₁, ціаноC₁₋₁₀алкілу-, -C₁₋₅(=O)W₁ -C₁₋₅NHS(=O)₂W₁, -C₁₋₅NHS(=O)W₁, 5-членного гетероарилC₀₋₄алкілу-, фенілу, бензилу, бензилокси, при цьому вказані феніл, бензил і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками,

вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу-, C_{1-10} алкокси- і ціано; і де вказані C_{3-12} циклоалкіл, C_{3-12} циклоалкеніл, моноциклічна, біциклічна або трициклічна арильна, гетероарильна кільцева, гетеромоноциклічна кільцева, гетеробіциклічна кільцева система і спіро-кільцева система формули (V) необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси, нітро, трифторметилу, фенілу, бензилу, фенілокси і бензилокси, де вказані феніл, бензил, фенілокси або бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси і ціано;

R_2 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-12} циклоалкілу- і галогену, при цьому вказаний алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщений оксо, аміно, алкіламіно або діалкіламіногрупою;

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

Даний винахід в деяких варіантах втілення включає сполуки, що мають загальну формулу (IIIА):



де

n являє собою ціле число від 0 до 3;

Z вибраний з групи, що складається зі зв'язку, $-CH_2-$, $-NH-$, $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2N(CH_3)-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2CONH-$, $-NHCH_2CO-$, $-CH_2CO-$, $-COCH_2-$, $-CH_2COCH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH=$, $-HC=CH-$ і системи циклоалкіламіно формули (VI):



де атоми вуглецю і/або азоту є незаміщеними або заміщені нижчим алкілом, галогеном, гідрокси, фенілом, бензилом або алкоксигрупою;

R вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси і C_{3-12} циклоалкілу;

R_1 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-12} циклоалкілу, C_{2-10} алкенілу, аміно, C_{1-10} алкіламіно-, C_{3-12} циклоалкіламіно-, бензилу, C_{3-12} циклоалкенілу-, моноциклічної, біциклічної або трициклічної арильної або гетероарильної кільцевої, гетеромоноциклічної кільцевої, гетеробіциклічної кільцевої системи і спіро-кільцевої системи формули (V):



в якій X_1 і X_2 незалежно вибрані з групи, що складається з NH, O, S і CH_2 ;

в якій вказаний моноциклічний арил переважно являє собою феніл;

в якій вказаний біциклічний арил переважно являє собою нафтил;

в якій вказаний алкіл, циклоалкіл, алкеніл, C_{1-10} алкіламіно, C_{3-12} циклоалкіламіно або бензил необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси, нітро, трифторметилу, ціано, фенілу, бензилу, бензилокси, при цьому вказані феніл, бензил і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси і ціано;

в якій вказані C_{3-12} циклоалкіл, C_{3-12} циклоалкеніл, моноциклічна, біциклічна або трициклічна арильна, гетероарильна кільцева, гетеромоноциклічна кільцева, гетеробіциклічна кільцева система і спіро-кільцева система формули (V) необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси, нітро, трифторметилу, фенілу, бензилу, фенілокси і бензилокси, де вказані феніл, бензил, фенілокси і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси і ціано;

R_2 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-12} циклоалкілу і галогену, причому вказаний алкіл необов'язково заміщений оксогрупою;

і їх фармацевтично прийнятні солі.

У деяких переважних варіантах втілення формули (III) D являє собою феніл або 6-членну гетероароматичну групу, що містить 1-3 атоми азоту.

У деяких переважних варіантах втілення формули (III) або (III A) R_1 алкіл являє собою метил, етил, пропіл, бутіл, пентил або гексил.

У деяких переважних варіантах втілення формули (III) або (III A) R_1 циклоалкіл являє собою циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил або норборніл.

В інших переважних варіантах втілення формули (III) або (III A) біциклічна кільцева система R_1 являє собою нафтил. В інших переважних втіленнях формули (III) або (III A) біциклічна кільцева система R_1 являє собою тетрагідронафтил або декагідронафтил і трициклічна кільцева система R_1 являє собою дибензоциклогептил. В інших переважних варіантах втілення R_1 являє собою феніл або бензил.

В інших переважних варіантах втілення формули (III) або (III A) біциклічне ароматичне кільце R_1 являє собою 10-членне кільце, переважно хінолін або нафтил.

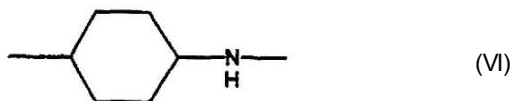
В інших переважних варіантах втілення формули (III) або (III A) біциклічне ароматичне кільце R_1 являє собою 9-членне кільце, переважно інделін.

У деяких варіантах втілення формули (III) або (III A) Z являє собою зв'язок, метил або етил.

У деяких варіантах втілення формули (III) або (III A) група Z є максимально заміщеною, так що на основній Z групі відсутнє яке-небудь водневе заміщення. Наприклад, якщо основна група Z являє собою $-CH_2-$, при заміщенні двома метильними групами видаляються водні основної $-CH_2-$ групи Z.

У деяких варіантах втілення формули (III) або

(IIIА) Z являє собою систему циклоалкіламіно формули (VI):



де атом азоту необов'язково заміщений С₁₋₃алкілом, фенілом або бензилом.

В інших переважних варіантах втілення формули (III) або (IIIА) n дорівнює 0.

У деяких варіантах втілення формули (III) або (IIIА) X₁ і X₂ обидва являють собою О.

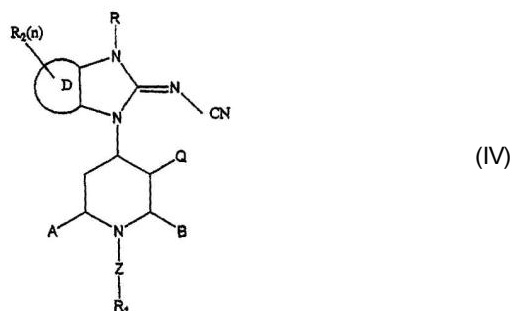
У деяких варіантах втілення формули (III) R являє собою -CH₂C(=O)NH₂, -C(NH)NH₂, піридилметил, циклопентил, циклогексил, фуранілметил, -C(=O)CH₃, -CH₂CH₂NHC(=O)CH₃, -SO₂CH₃, CH₂CH₂NHSO₂CH₃, фуранілкарбоніл-, метилпіролілкарбоніл-, діазолкарбоніл-, азолметил-, трифторетил-, гідроксietил-, ціанометил-, оксооксазолметил- або діазолметил-.

У деяких варіантах втілення формули (III) ZR₁ являє собою циклогексилетил-, циклогексилметил-, циклопентилметил-, диметилциклогексилметил-, фенілетил-, піролілтрифторетил-, тієнілтрифторетил-, піридилетил-, циклопентил-, циклогексил-, метоксициклогексил-, тетрагідропіраніл-, пропілпіперидиніл-, індолілметил-, піразолілпентил-, тіазолілметил-, фенілтрифторетил-, гідроксигексил-, метоксигексил-, ізопропоксипентил-, гексил- або оксоканілпропіл-,

У деяких варіантах втілення формули (III) щонайменше один з ZR₁ і R являє собою -CH₂COOV₁, тетразолілметил-, ціанометил-, NH₂SO₂метил-, NH₂SОметил-, амінокарбонілметил-, С₁₋₄алкіламінокарбонілметил- або діС₁₋₄алкіламінокарбонілметил-.

У деяких варіантах втілення формули (III) ZR₁ являє собою 3,3-дифенілпропіл, необов'язково заміщений при 3 атомі вуглецю пропілу групою -COOV₁ тетразолілС₀₋₄алкілом-, ціано-, амінокарбонілом-, С₁₋₄алкіламінокарбонілом- або діС₁₋₄алкіламінокарбонілом-.

Даний винахід в деяких варіантах втілення включає сполуки, що мають загальну формулу (IV):



де R являє собою водень, С₁₋₁₀алкіл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₃₋₁₂циклоалкілС₁₋₄алкіл-, С₁₋₁₀алкокси, С₃₋₁₂циклоалкокси-, С₁₋₁₀алкіл, заміщений 1-3 галогенами, С₃₋₁₂циклоалкіл, заміщений 1-3 галогенами, С₃₋₁₂циклоалкілС₁₋₄алкіл-, заміщений 1-3 галогенами, С₁₋₁₀алкокси, заміщений 1-3 галогенами, С₃₋₁₂циклоалкокси-, заміщений 1-3 галогенами, -

COOV₁, -С₁₋₄COOV₁, -CH₂OH, -SO₂N(V₁)₂, гідроксіС₁₋₁₀алкіл-, гідроксС₃₋₁₀циклоалкіл-, ціаноС₁₋₁₀алкіл-, ціаноС₃₋₁₀циклоалкіл-, -CON(V₁)₂, NH₂SO₂С₁₋₄алкіл-, NH₂SOC₁₋₄алкіл-, сульфоніламіноС₁₋₁₀алкіл-, діаміноалкіл-, -сульфонілС₁₋₄алкіл, 6-членне гетероциклічне кільце, 6-членне гетероароматичне кільце, 6-членний гетероциклілС₁₋₄алкіл-, 6-членний гетероарилС₁₋₄алкіл-, 6-членне ароматичне кільце, 6-членний арилС₁₋₄алкіл-, 5-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене оксо або тіо, 5-членне гетероароматичне кільце, 5-членний гетероциклілС₁₋₄алкіл-, необов'язково заміщений оксо або тіо, 5-членний гетероарилС₁₋₄алкіл-, -С₁₋₅(=O)W₁, -С₁₋₅(=NH)W₁ -С₁₋₅NHC(=O)W₁, -С₁₋₅NHS(=O)W₁, -С₁₋₅NHS(=O)W₁, де W₁ являє собою водень, С₁₋₁₀алкіл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₁₋₁₀алкокси, С₃₋₁₂циклоалкокси, -CH₂OH, аміно, С₁₋₄алкіламіно-, діС₁₋₄алкіламіно- або 5-членне гетероароматичне кільце, необов'язково заміщене 1-3 нижчими алкілами;

де кожний V₁ незалежно вибраний з Н, С₁₋₆алкілу, С₃₋₆циклоалкілу, бензилу і фенілу;

D являє собою 5-8-членну циклоалкілну, 5-8-членну гетероциклічну або 6-членну ароматичну або гетероароматичну групу;

n являє собою ціле число від 0 до 3;

A, B і Q являють собою, незалежно, водень, С₁₋₁₀алкіл, С₃₋₁₂циклоалкіл, С₁₋₁₀алкокси, С₃₋₁₂циклоалкокси, -CH₂OH, -NHSO₂, гідроксіС₁₋₁₀алкіл-, амінокарбоніл-, С₁₋₄алкіламінокарбоніл-, діС₁₋₄алкіламінокарбоніл-, ациламіно-, ациламіноалкіл-, амід, сульфоніламіноС₁₋₁₀алкіл-, або A-B разом можуть утворювати місток С₂₋₆, або B-Q разом можуть утворювати місток С₃₋₇, або A-Q разом можуть утворювати місток С₁₋₅;

Z вибраний з групи, що складається зі зв'язку, прямого або розгалуженого С₁₋₆алкілену, -NH-, -CH₂O-, -CH₂NH-, -CH₂N(CH₃)-, -NHCH₂-, -CH₂CONH-, -NHCH₂CO-, -CH₂CO-, -COCH₂-, -CH₂COCH₂-, -CH(CH₃)-, -CH=, -O- і -HC=CH-, де атоми вуглецю і/або азоту є незаміщеними або заміщені однією або декількома групами нижчий алкіл, гідрокси, галоген або алкокси;

R₁ вибраний з групи, що складається з водню, С₁₋₁₀алкілу, С₃₋₁₂циклоалкілу, С₂₋₁₀алкенілу, аміно, С₁₋₁₀алкіламіно-, С₃₋₁₂циклоалкіламіно-, -COOV₁, -С₁₋₄COOV₁, ціано, ціаноС₁₋₁₀алкілу-, ціаноС₃₋₁₀циклоалкілу-, NH₂SO₂-, NH₂SO₂С₁₋₄алкілу-, NH₂SOC₁₋₄алкілу-, амінокарбонілу-, С₁₋₄алкіламінокарбонілу-, діС₁₋₄алкіламінокарбонілу-, бензилу, С₃₋₁₂циклоалкенілу-, моноциклічної, біциклічної або трициклічної арильної або гетероарильної кільцевої, гетеромоноциклічної кільцевої, гетеробіциклічної кільцевої системи і спіро-кільцевої системи формули (V):



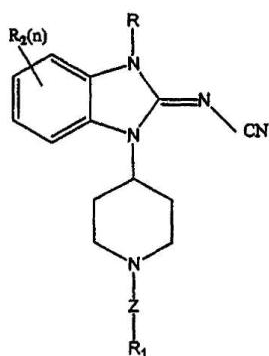
де X₁ і X₂ незалежно вибрані з групи, що складається з NH, O, S і CH₂; і де вказаний алкіл, циклоалкіл, алкеніл, С₁₋₁₀алкіламіно-, С₃₋₁₂циклоалкіламіно- або бензил з групи R₁ не-

обов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, гідрокси, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси, нітро, трифторметилу, ціано, $-COOV_1-C_{1-4}COOV_1$, ціано C_{1-10} алкілу-, $-C_{1-5}(O)W_1$, $-C_{1-5}NHS(=O)_2W_1$, $-C_{1-5}NHS(=O)W_1$, 5-членного гетероарил C_{0-4} алкілу-, фенілу, бензилу, бензилокси, при цьому вказані феніл, бензил і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу-, C_{1-10} алкокси- і ціано; і де вказані C_{3-12} циклоалкіл, C_{3-12} циклоалкеніл, моноциклічна, біциклічна або трициклічна арильна, гетероарильна кільцева, гетеромоноциклічна кільцева, гетеробіциклічна кільцева система і спіро-кільцева система формули (V) необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси, нітро, трифторметилу, фенілу, бензилу, фенілокси і бензилокси, де вказані феніл, бензил, фенілокси або бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси і ціано;

R_2 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-12} циклоалкілу- і галогену, при цьому вказаний алкіл або циклоалкіл необов'язково заміщений оксо, аміно, алкіламіно або діалкіламіногрупою;

і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

Даний винахід в деяких варіантах втілення включає сполуки, що мають загальну формулу (IVA):



(IVA)

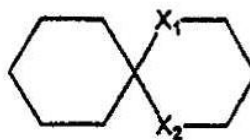
де

n являє собою ціле число від 0 до 3;

Z вибраний з групи, що складається зі зв'язку, $-CH_2-$, $-NH-$, $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2N(CH_3)-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2CONH-$, $-NHCH_2CO-$, $-CH_2CO-$, $-COCH_2-$, $-CH_2COCH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH=$ і $-HC=CH-$, де атоми вуглецю і/або азоту є незаміщеними або заміщені нижчим алкілом, галогеном, гідрокси або алкоксигрупою;

R вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси і C_{3-12} циклоалкілу;

R_1 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-12} циклоалкілу, C_{2-10} алкенілу, аміно, C_{1-10} алкіламіно-, C_{3-12} циклоалкіламіно-, бензилу, C_{3-12} циклоалкенілу-, моноциклічної, біциклічної або трициклічної арильної або гетероарильної кільцевої, гетеромоноциклічної кільцевої, гетеробіциклічної кільцевої системи і спіро-кільцевої системи формули (V):



(V)

в якій X_1 і X_2 незалежно вибрані з групи, що складається з NH , O , S і CH_2 ;

в якій вказаний моноциклічний арил переважно являє собою феніл;

в якій вказаний біциклічний арил переважно являє собою нафтил;

в якій вказаний алкіл, циклоалкіл, алкеніл, C_{1-10} алкіламіно, C_{3-12} циклоалкіламіно або бензил необов'язково заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси, нітро, трифторметилу, ціано, фенілу, бензилу, бензилокси, при цьому вказані феніл, бензил і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси і ціано;

в якій вказані C_{3-12} циклоалкіл, C_{3-12} циклоалкеніл, моноциклічна, біциклічна або трициклічна арильна, гетероарильна кільцева, гетеромоноциклічна кільцева, гетеробіциклічна кільцева система і спіро-кільцева система формули (V) необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси, нітро, трифторметилу, фенілу, бензилу, фенілокси і бензилокси, де вказані феніл, бензил, фенілокси і бензилокси необов'язково заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, C_{1-10} алкілу, C_{1-10} алкокси і ціано;

R_2 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-10} алкілу, C_{3-12} циклоалкілу і галогену, при цьому вказаний алкіл необов'язково заміщений оксогрупою;

і їх фармацевтично прийнятні солі.

У деяких переважних варіантах втілення формули (IV) D являє собою феніл або 6-членну гетероароматичну групу, що містить 1-3 атоми азоту.

У деяких переважних варіантах втілення формули (IV) або (IVA) алкіл R_1 являє собою метил, етил, пропіл, бутіл, пентил або гексил.

У деяких переважних варіантах втілення формули (IV) або (IVA) циклоалкіл R_1 являє собою циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил або норборніл.

В інших переважних варіантах втілення формули (IV) або (IVA) біциклічна кільцева система R_1 являє собою нафтил. В інших переважних варіантах втілення формули (IV) або (IVA) біциклічна кільцева система R_1 являє собою тетрагідронафтил або декагідронафтил і трициклічна кільцева система R_1 являє собою дибензоциклогептил. В інших переважних варіантах втілення R_1 являє собою феніл або бензил.

В інших переважних варіантах втілення формули (IV) або (IVA) біциклічне ароматичне кільце R_1 являє собою 10-членне кільце, переважно хінолін або нафтил.

В інших переважних варіантах втілення формули (IV) або (IVA) біциклічне ароматичне кільце R_1 являє собою 9-членне кільце, переважно інде-

ніл.

У деяких варіантах втілення формули (IV) або (IVA) Z являє собою зв'язок, метил або етил.

У деяких варіантах втілення формули (IV) або (IVA) група Z є максимально заміщеною, так що на основній Z групі відсутнє яке-небудь водневе заміщення. Наприклад, якщо основна група Z являє собою $-\text{CH}_2-$, при заміщенні двома метильними групами видаляються водні основної $-\text{CH}_2-$ групи Z.

В інших переважних варіантах втілення формули (IV) або (IVA) n дорівнює 0.

У деяких варіантах втілення формули (IV) або (IVA) X_1 і X_2 обидва являють собою O.

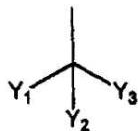
У деяких варіантах втілення формули (IV) R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, піридилметил, циклопентил, циклогексил, фуранілметил, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, фуранілкарбоніл-, метилпіролілкарбоніл-, діазолкарбоніл-, азолметил-, трифторетил-, гідроксietил-, ціанометил-, оксооксазолметил- або діазолметил-.

У деяких варіантах втілення формули (IV) ZR_1 являє собою циклогексилетил-, циклогексилметил-, циклопентилметил-, диметилциклогексилметил-, фенілетил-, піролілтрифторетил-, тінілтрифторетил-, піридилетил-, циклопентил-, циклогексил-, метоксициклогексил-, тетрагідропіраніл-, пропілпіперидиніл-, індолілметил-, піразолілпентил-, тіазолілметил-, фенілтрифторетил-, гідроксигексил-, метоксигексил-, ізопропоксипентил-, гексил- або оксоканілпропіл-.

У деяких варіантах втілення формули (IV) що найменше один з ZR_1 і R являє собою $-\text{CH}_2\text{COOV}_1$ тетразолілметил-, ціанометил-, NH_2SO_2 метил-, $\text{NH}_2\text{SOMетил-}$, амінокарбонілметил-, C_{1-4} алкіламінокарбонілметил- або ді C_{1-4} алкіламінокарбонілметил-.

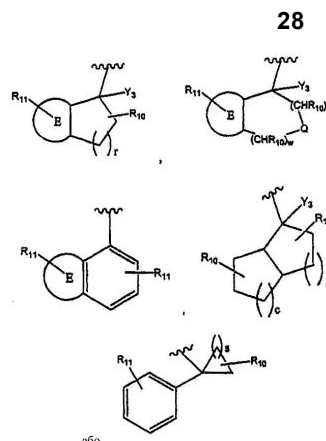
У деяких варіантах втілення формули (IV) ZR_1 являє собою 3,3-дифенілпропіл, необов'язково заміщений при 3 атомі вуглецю пропілу групою $-\text{COOV}_1$, тетразоліл C_{0-4} алкілом-, ціано-, амінокарбонілом-, C_{1-4} алкіламінокарбонілом- або ді C_{1-4} алкіламінокарбонілом-.

В альтернативних варіантах втілення формул (I), (IA), (II), (IIA), (III), (IIIA), (IV) і (IVA) ZR_1 може бути наступним



де

Y_1 являє собою $\text{R}_3-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ алкіл, R_4 -арил, R_5 -гетероарил, $\text{R}_6-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ циклоалкіл, $\text{R}_7-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ гетероциклоалкіл, $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, CN або $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$; Y_2 являє собою водень або Y_1 ; Y_3 являє собою водень або (C_1-C_6) алкіл; або Y_1 Y_2 і Y_3 разом з атомом вуглецю, з яким вони пов'язані, утворюють одну з наступних структур:



або

де g дорівнює 0-3; w і u кожний дорівнює 0-3, за умови, що сума w і u дорівнює 1-3; c і d кожний незалежно дорівнює 1 або 2; s дорівнює 1-5; і кільце E являє собою конденсоване R_4 -фенільне або R_5 -гетероарильне кільце;

R_{10} являє собою 1-3 замісники, незалежно вибраних з групи, що складається з H, (C_1-C_6) алкілу, $-\text{OR}_8$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- OR_8 , $-\text{NR}_8\text{R}_9$ і $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- NR_8R_9 ;

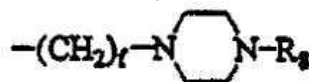
R_{11} являє собою 1-3 замісники, незалежно вибраних з групи, що складається з R_{10} , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, NO_2 і галогену, або R_{11} замісники на суміжних кільцевих атомах вуглецю разом можуть утворювати кільце метилендіокси або етилендіокси;

R_8 і R_9 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ циклоалкілу, арилу і арил (C_1-C_6) алкілу;

R_3 являє собою 1-3 замісники, незалежно вибраних з групи, що складається з H, R_4 -арилу, $\text{R}_6-(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ циклоалкілу, R_5 -гетероарилу, $\text{R}_7-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ гетероциклоалкілу, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{OR}_{12}$ і $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{12}$;

R_6 являє собою 1-3 замісники, незалежно вибраних з групи, що складається з H, (C_1-C_6) алкілу, R_4 -арилу, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{OR}_{12}$ і $-\text{SR}_{12}$;

R_4 являє собою 1-3 замісники, незалежно вибраних з групи, що складається з водню, галогену, (C_1-C_6) алкілу, R_{13} -арилу, $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ циклоалкілу, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_8$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- OR_8 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- NR_8R_9 , $-\text{NHSO}_2\text{R}_8$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{14})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{SOR}_8$, $-\text{SR}_8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CONR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{COR}_8$, $-\text{COR}_8$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{OCOR}_8$, $-\text{OCO}_2\text{R}_8$, $-\text{COOR}_8$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- NHCOCF_3 , $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{NHSO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- $\text{NHCONH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкілу і



де f дорівнює 0-6; або R_4 замісники на суміжних кільцевих атомах вуглецю разом можуть утворювати кільце метилендіокси або етилендіокси;

R_5 являє собою 1-3 замісники, незалежно вибраних з групи, що складається з водню, галогену, (C_1-C_6) алкілу, R_{13} -арилу, $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ циклоалкілу, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_8$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- OR_8 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- NR_8R_9 , $-\text{NHSO}_2\text{R}_8$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{14})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CONR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_9\text{COR}_8$, $-\text{COR}_8$, $-\text{OCOR}_8$, $-\text{OCO}_2\text{R}_8$ і $-\text{COOR}_8$;

R_7 являє собою H, (C_1-C_6) алкіл, $-\text{OR}_8$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- OR_8 , $-\text{NR}_8\text{R}_9$ або $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- NR_8R_9 ;

R_{12} являє собою H, (C_1-C_6) алкіл, R_4 -арил, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- OR_8 , $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл- NR_8R_9 , $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл-

SR₈ або арил(C₁-C₆)алкіл;

R₁₃ являє собою 1-3 замісники, незалежно вибраних з групи, що складається з H, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси і галогену;

R₁₄ незалежно вибраний з групи, що складається з H, (C₁-C₆)алкілу і R₁₃-C₆H₄-CH₂-.

Як використовується в даному описі, термін «алкіл» означає лінійну або розгалужену насичену аліфатичну вуглеводневу групу, що має один радикал і 1-10 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають метил, пропіл, ізопропіл, бутіл, н-бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл і пентил. Розгалужений алкіл означає, що одна або більше алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл, заміняє один або обидва водні в групі -CH₂- лінійного алкільного ланцюга. Термін «нижчий алкіл» означає алкіл, що складається з 1-3 атомів вуглецю.

Термін «алкокси» означає «алкіл», як визначений вище, пов'язаний з кисневим радикалом.

Термін «циклоалкіл» означає неароматичну моно- або поліциклічну вуглеводневу кільцеву систему, що має один радикал і 3-12 атомів вуглецю.

Приклади моноциклічних циклоалкільних кілець включають циклопропіл, циклопентил і циклогексил. Приклади поліциклічних циклоалкільних кілець включають адамантил і норборніл.

Термін «алкеніл» означає лінійну або розгалужену аліфатичну вуглеводневу групу, що містить подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок, що має один радикал і 2-10 атомів вуглецю.

«Розгалужений алкеніл» означає, що одна або більше алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл, заміняє один або обидва водні в групі -CH₂- або -CH= лінійного алкенільного ланцюга. Приклади алкенільних груп включають етеніл, 1- і 2-пропеніл, 1-, 2- і 3-бутеніл, 3-метилбут-2-еніл, 2-пропеніл, гептеніл, октеніл і деценіл.

Термін «циклоалкеніл» означає неароматичну моноциклічну або поліциклічну вуглеводневу кільцеву систему, що містить подвійний зв'язок вуглець-вуглець, що має один радикал і 3-12 атомів вуглецю. Приклади моноциклічних циклоалкенільних кілець включають циклопропеніл, циклопентеніл, циклогексеніл або циклогептеніл. Приклади поліциклічних циклоалкенільних кілець включають норборненіл.

Термін «арил» означає карбоциклічну ароматичну кільцеву систему, що містить одне, два або три кільця, які можуть бути приєднані один до одного або конденсовані, і що містить один радикал. Приклади арильних груп включають феніл, нафтил і аценафтил.

Термін «гетероциклічний» означає циклічні сполуки, що мають один або більше гетероатомів (атомів, які відрізняються від вуглецю) в кільці і що мають один радикал. Кільце може бути насиченим, частково насиченим або ненасиченим, і гетероатом можуть бути вибрані з групи, що складається з азоту, сірки і кисню. Приклади насичених гетероциклічних радикалів включають насичені 3-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять 1-4 атоми азоту, такі як піролідініл, імідазолідініл, піперидино, піперазиніл; насичені 3-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять 1-2 атоми кисню і 1-3 атоми азоту, такі як морфолініл; насичені 3-6-

членні гетеромоноциклічні групи, що містять 1-2 атоми сірки і 1-3 атоми азоту, такі як тіазолідініл. Приклади частково насичених гетероциклічних радикалів включають дигідротіофен, дигідропіран і дигідрофуран. Інші гетероциклічні групи можуть бути кільцями, що складаються з 7-10 атомів вуглецю, заміщених гетероатомами, такі як оксоканіл і тіоксаніл. Якщо гетероатом являє собою сірку, то сірка може бути діоксидом сірки, таким як тіоксанілдіоксид.

Термін «гетероарил» означає ненасичені гетероциклічні радикали, де термін «гетероциклічний» є таким, як визначено вище. Приклади гетероарильних груп включають ненасичені 3-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять 1-4 атоми азоту, такі як піроліл, піридил, піримідил і піразиніл; ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять 1-5 атомів азоту, такі як індоліл, хіноліл і ізохіноліл; ненасичені 3-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять атом кисню, такі як фурил; ненасичені 3-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять атом сірки, такі як тієніл; ненасичені 3-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять 1-2 атоми азоту, такі як оксазоліл; ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять 1-2 атоми азоту, такі як бензоксазоліл; ненасичені 3-6-членні гетеромоноциклічні групи, що містять 1-2 атоми азоту, такі як тіазоліл; і ненасичені конденсовані гетероциклічні групи, що містять 1-2 атоми азоту, такі як бензотіазоліл. Термін «гетероарил» також включає ненасичені гетероциклічні радикали, де термін «гетероциклічний» є таким, як визначено вище, в яких гетероциклічна група конденсована з арильною групою, в якій арил є таким, як визначено вище. Приклади конденсованих радикалів включають бензофуран, бенздіоксол і бензотіофен.

Як використовується в даному описі, термін «гетероциклічний C₁₋₄алкіл», «гетероарил C₁₋₄алкіл» і подібні відносяться до кільцевої структури, пов'язаної з C₁₋₄алкільним радикалом.

Всі циклічні кільцеві структури, розкриті в даному описі, можуть бути приєднані в будь-якому положенні, де таке приєднання можливе, як очевидно фахівцям в даній області.

Як використовується в даному описі, термін «пацієнт» включає людину або тварину, таку як домашня тварина або худоба.

Як використовується в даному описі, термін «галоген» включає фторид, бромід, хлорид, йодид або алабамід.

Винахід, розкритий в даному описі, призначений для охоплення всіх фармацевтично прийнятних солей сполук, що розкриваються. Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються ними, солі металів, такі як сіль натрію, сіль калію, сіль цезію і т.п.; солі лужноземельних металів, такі як сіль кальцію, сіль магнію і т.п.; солі органічного аміну, такі як сіль триетиламіну, сіль піридину, сіль піколіну, сіль етаноламіну, сіль триетаноламіну, сіль дициклогексиламіну, сіль N,N'-добензилетилендіаміну і т.п.; солі неорганічних кислот, такі як гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат і т.п.; солі органічних кислот, такі як форміат, ацетат, трифторацетат, малеат, фума-

рат, тартрат і т.п.; сульфонати, такі як метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат і т.п.; солі амінокислот, такі як аргінат, аспаргінат, глутамат і т.п.

Винахід, розкритий в даному описі, також охоплює всі проліки сполук, що розкриваються. Проліками вважаються будь-які ковалентно пов'язані носії, які вивільняють активний вихідний лікарський засіб *in vivo*.

Винахід, розкритий в даному описі, також охоплює продукти *in vivo* метаболізму сполук, що розкриваються. Такі продукти можуть утворюватись, наприклад, внаслідок окислення, відновлення, гідролізу, амідування, етерифікації і тому подібне сполуки, що вводиться, насамперед завдяки ферментативним процесам. Відповідно, винахід включає сполуки, одержані способом, що включає контактування сполуки даного винаходу з ссавцем протягом періоду часу, достатнього для одержання його метаболічного продукту. Такі продукти звичайно ідентифікують шляхом одержання радіоактивно міченої сполуки винаходу, введення її парентерально в дозі, що виявляється, тварині, такий як щур, миша, морська свинка, мавпа, або людині, після закінчення проміжку часу, достатнього для проходження метаболізму, і виділення його продуктів перетворення з сечі, крові або інших біологічних зразків.

Винахід, розкритий в даному описі, також охоплює сполуки, що розкриваються, які є ізотопно міченими шляхом заміни одного або декількох атомів атомом, що має іншу атомну масу або масове число. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки, які розкриваються, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Деякі сполуки, що розкриваються в даному описі, можуть містити один або більше асиметричних центрів, що приводить до утворення енантіомерів, діастереомерів та інших стереоізомерних форм. Даний винахід також охоплює всі такі можливі форми, так само як їх рацемічні і розділені форми і їх суміші. Якщо сполуки, описані в даному винаході, містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії, і якщо не вказано інше, мається на увазі, що включені як Е, так і Z геометричні ізомери. Також мається на увазі, що всі таутомери охоплюються даним винаходом.

Як використовується в даному описі, термін «стереоізомери» є загальним терміном для всіх ізомерів індивідуальних молекул, які відрізняються тільки просторовою орієнтацією їх атомів. Він включає енантіомери та ізомери сполук з більш ніж одним хіральним центром, і які не є дзеркальними зображеннями один одного (діастереомери).

Термін «хіральний центр» відноситься до атома вуглецю, до якого приєднані чотири різні групи.

Термін «енантіомер» або «енантіомерний» відноситься до молекули, на яку не можна накласти її дзеркальне зображення і, отже, оптично активної, в якій енантіомер обертає площину поляризованого світла в одному напрямі, а його дзеркальне зображення обертає площину поляризованого світла в протилежному напрямі.

Термін «рацемічний» відноситься до суміші рі-

вних частин енантіомерів, і яка є оптично неактивною.

Термін «розділення» відноситься до відділення або концентрування або виснаження однієї або двох енантіомерних форм молекули.

Термін «модулювати», як використовується в даному описі, по відношенню до рецептора ORL1 означає опосередкування фармакодинамічної відповіді (наприклад, анальгезії) у суб'єкта (i) через інгібування або активування рецептора, або (ii) прямо або непрямо, через вплив на нормальну регуляцію активності рецептора. Сполуки, які модулюють активність рецептора, включають агоністи, антагоністи, змішані агоністи/антагоністи і сполуки, які прямо або непрямо впливають на регуляцію активності рецептора.

Конкретні переважні сполуки формули (I) і (IA) включають:

3-[1-(нафт-2-ілметил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(нафт-1-ілметил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(п-фенілбензил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(п-бензилоксибензил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(п-ціанобензил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(3,3-дифенілпропіл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-[4,4-біс-(4-фторфеніл)бутил]-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(2-фенілетил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(10,11-дигідро-5Н-дibenzo[a,d]циклогептен-5-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(декагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(3,3-диметил-1,5-діоксаспіро[5,5]ундека-9-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-[4-(1-метилетил)циклогексил]-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он;

3-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он; і

їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

Конкретні переважні сполуки формули (II) і (IIA) включають:

3-етиліден-1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

3-етиліден-1-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

3-етиліден-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

3-етиліден-1-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етиліден-1-[1-(нафт-2-ілметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етиліден-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етиліден-1-[1-(бензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етиліден-1-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етиліден-1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етиліден-1-[1-(3,3-дифенілпропіл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етиліден-1-[1-(п-ціанобензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етил-1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етил-1-[1-[4-(1-метилетил)циклогексил]-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етил-1-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етил-1-[1-(декагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етил-1-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етил-1-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етил-1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(нафт-1-ілметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(нафт-2-ілметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(п-фенілбензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(3,3-біс(феніл)пропіл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(п-ціанобензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафт-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(бензил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(4-пропілциклогексил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(декагідро-2-нафтил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(4-(1-метилетил)циклогексил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 1-[1-(циклооктилметил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;

1-[1-(3,3-біс(феніл)пропіл)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етил-1-[1-(3,3-біс(феніл)пропіл)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етил-1-[1-(4-пропілциклогексил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етил-1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етил-1-[1-[4-(1-метилетил)циклогексил]-3-метил-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он;
 3-етил-1-[1-(декагідро-2-нафтил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он; і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.
 Конкретні переважні сполуки формули (III) і (IIIA) включають:
 3-етил-1-(п-фенілбензил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 3-етил-1-(5-метилгекс-2-іл)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 3-етил-1-(4-пропілциклогексил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 3-етил-1-(декагідро-2-нафтил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 3-етил-1-(нафт-2-ілметил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-(п-бензилоксибензил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-бензил-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-(бензиламіно)циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 3-етил-1-(нафтилметил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 3-етил-1-[5-(3-фторфеніл)-5-(4-фторфеніл)гексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(нафт-2-ілметил)етиламіно]циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-(норборнан-2-іламіно)циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[[4-(1-метилетил)цикл огексил] аміно] цикл огексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(декагідро-2-нафтил)аміно]циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-(етиламіно)циіслогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-(бензиламіно)циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(індан-2-іл)бензиламіно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(циклооктилметил)аміно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(нафт-2-іл)аміно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(п-бензилоксибензил)аміно] циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(циюіоктилметил)аміно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(декагідро-2-нафтил)аміно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-(бензиламіно)циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-(дибензиламіно)циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(п-фенілбензил)аміно]циклогексил]-5-

карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(1,2,3,4-тетрагідронафтил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(4-пропілциклогексил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(5-метилгекс-2-іл)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(декагідро-2-нафтил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-(циклооктиламіно)циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(індан-2-іл)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(4-фенілциклогексил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он;
 1-[4-[(5-метилгекс-2-іл)аміно]циклогексил]-7-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он; і
 їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.
 Інші переважні сполуки формули (IV) і (IVA) включають:

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(п-фенілбензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(п-бензилоксibenзил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(нафт-2-ілметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(декагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(10,11-дигідро-5Н-дibenзо[а,d]циклопентен-5-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(3,3-біс(феніл)пропіл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол; і
 їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.
 Інші переважні сполуки формули (IV) включають:

2-ціаноіміно-3-(2-гідроксі)етил-1-[1-(циклооктил)-4-пшеридиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-метоксикарбонілметил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-ціанометил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-бутил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;
 2-ціаноіміно-3-(2-метансульфонамідо)етил-1-

[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;

2-ціаноіміно-3-ацетамідо-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;

2-ціаноіміно-3-карбоксиметил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;

2-ціаноіміно-3-(2-диметиламіно)етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;

2-ціаноіміно-1-[1-(циклооктил)-3-гідроксиметил-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол;

2-ціаноіміно-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-7-азабензімідазол;

2-ціаноіміно-1-[1-(циклооктил)-2,6-етан-4-он-4-пшеридиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол; і
 їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.

Даний винахід також забезпечує застосування будь-якої з розкритих сполук при одержанні лікарського засобу для лікування болю та іншого хворобливого стану, що модулюється опіоїдним рецептором, наприклад, рецептором ORL-1.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені будь-якому суб'єкту, потребуючому модуляції опіоїдних і ORL1 рецепторів. Введення можна здійснювати перорально, місцево, за допомогою супозиторію, інгаляції або парентерально.

Даний винахід також охоплює всі фармацевтично прийнятні солі сполук, наведених вище. Фахівцеві в даній області буде зрозуміло, що кислотнo-адитивні солі сполук за даним винаходом можуть бути одержані взаємодією сполук з відповідними кислотами за допомогою множини відомих способів.

Можуть бути використані різні дозовані форми для перорального застосування, включаючи такі тверді форми, як таблетки, гелеві капсули, капсули, каплетти, гранули, коржики і сипкі порошки, і рідкі форми, такі як емульсії, розчини і суспензії. Сполуки даного винаходу можуть бути введені окремо або можуть бути об'єднані з різними фармацевтично прийнятними носіями і ексципієнтами, відомими фахівцеві в даній області, включаючи, але не обмежуючись ними, розріджувачі, суспендуючі засоби, солюбілізатори, зв'язувальні речовини, дезінтегратори, консерванти, барвники, лубриканти і т.п.

Якщо сполуки даного винаходу включають в таблетки для перорального застосування, то такі таблетки можуть бути спресовані, оброблені на машині для таблетування, покриті ентeросолубільною оболонкою, покриті цукром, покриті плівкою, багато разів спресовані або покриті декількома шарами. Рідкі дозовані форми для перорального застосування включають водні і неводні розчини, емульсії, суспензії і розчини і/або суспензії, відновлені з нешипучих гранул, які містять відповідні розчинники, консерванти, емульсифікуючі засоби, суспендуючі засоби, розріджувачі, підсолоджувачі, барвники і віддушки. Якщо сполуки даного винаходу вводять парентерально, то вони можуть бути, наприклад, у формі ізотонічного стерильного розчину. Альтернативно, якщо сполуки даного винаходу являють собою засіб для інгаляцій, то вони можуть бути складені в сухий аерозоль або мо-

жуть бути складені у водний або частково водний розчин.

Крім того, якщо сполуки даного винаходу вводять в дозованих формах для перорального введення, то мається на увазі, що такі дозовані форми можуть забезпечувати негайне вивільнення сполуки у шлунково-кишковому тракті або, альтернативно, можуть забезпечувати і/або уповільнене контрольоване вивільнення у шлунково-кишковому тракті. Фахівцям в даній області добре відомий широкий спектр композицій контрольованого і/або уповільненого вивільнення, які можуть бути використані у зв'язку з композиціями за даним винаходом. Контрольоване і/або уповільнене вивільнення може бути забезпечене, наприклад, нанесенням покриття на дозовану форму для перорального введення або введенням сполук(и) за винаходом в матрицю контрольованого і/або уповільненого вивільнення.

Конкретні приклади фармацевтично прийнятних носіїв і ексципієнтів, які можуть бути використані для одержання дозованих форм для перорального введення, описані в [Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)]. Технології і композиції для одержання твердих дозованих форм для перорального введення описані у [Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Liebman, Lachman and Schwartz, editors) 2-е видання, опубліковане Marcel Dekker, Inc.]. Технології і композиції для одержання таблеток (пресованих і формованих), капсул (твердих і м'яких желатинових) і пілюль також описані у [Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553B1593 (1980)]. Технології і композиції для одержання рідких дозованих форм для перорального введення описані у [Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, (Liebman, Rieger and Banker, editors), опубліковано Marcel Dekker, Inc.].

Якщо сполуки даного винаходу включають в композицію для парентерального введення шляхом ін'єкції (наприклад, безперервне вливання або болюсна ін'єкція), то композиція для парентерального введення може бути у формі суспензій, розчинів, емульсій в масляних або водних носіях, і такі композиції можуть також містити фармацевтично необхідні домішки, такі як стабілізатори, суспензуючі засоби, диспергуючі засоби і т.п. Сполуки за винаходом можуть бути також у формі порошку, що підлягає відновленню у композиції для ін'єкцій.

У конкретних втіленнях сполуки даного винаходу можуть бути використані у комбінації з, щонайменше, одним іншим терапевтичним засобом. Терапевтичні засоби включають, але не обмежуються ними, μ -опіоїдні агоністи; неопіоїдні анальгезуючі засоби; нестероїдні протизапальні засоби; інгібітори Cox-11; протиблювотні засоби; β -адренергічні блокатори; протисудомні засоби; антидепресанти; блокатори Ca^{2+} -каналів; протипухлинні засоби і їх суміші.

У конкретних варіантах втілення сполуки даного винаходу можуть бути складені у фармацевтичну дозовану форму в комбінації з μ -опіоїдним агоністом. μ -опіоїдні агоністи, які можуть бути включені у композиції за даним винаходом, вклю-

чають, але не обмежуються ними, алфентаніл, алілпродин, альфапродин, анілеридин, бензилморфін, безитрамід, бупренорфін, буторфанол, клонітазен, кодеїн, дезоморфін, декстроморамід, дезоцин, діампромід, діаморфін, дигідрокодеїн, дигідроморфін, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксафетилбутират, дипіпанон, ептазоцин, етогептазин, етилметилтіамбутен, етилморфін, етонітазенфентаніл, героїн, гідроксон, гідроморфін, гідроксипетидин, ізометадон, кетобемідон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентаніл, меперидин, мелтазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфін, мірофін, налбуфін, нарцеїн, нікоморфін, норлеворфанол, норметадон, налорфін, норморфін, норпіпанон, опіум, оксикодон, оксиморфін, папаверетум, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, фенотеридин, пімінодин, піритрамід, прогептазин, промедол, проперидин, пропірам, пропоксифен, суфентаніл, тилідин, трамадол, їх фармацевтично прийнятні солі і суміші.

У конкретних переважних варіантах втілення μ -опіоїдні агоністи вибирають з кодеїну, гідроморфону, гідроксодону, оксикодону, дигідрокодеїну, дигідроморфіну, морфіну, трамадолу, оксиморфону, їх фармацевтично прийнятних солей і сумішей.

В іншому варіанті втілення винаходу лікарський засіб включає суміш інгібітора Cox-II та інгібітора 5-ліпоксигенази для лікування болю і/або запалення. Відповідні інгібітори Cox-II та інгібітори 5-ліпоксигенази, так само як їх комбінації, описані у [патенті США №6136839], який включений у всій його повноті в даний опис за допомогою посилання. Інгібітори Cox-II включають, але не обмежуються ними, рофекоксиб (Vioxx), целекоксиб (Celebrex), DUP-697, флосулід, мелоксикам, 6-MNA, L-745337, набуметон, німесулід, NS-398, SC-5766, T-614, L-768277, GR-253035, JTE-522, RS-57067-000, SC-58125, SC-078, PD-138387, NS-398, флосулід, D-1367, SC-5766, PD-164387, еторикоксиб, валдекоксиб і парекоксиб або їх фармацевтично прийнятні солі, енантіомери або таутомери.

Сполуки даного винаходу також можуть бути об'єднані в дозовані форми з неопіоїдними анальгетиками, наприклад, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, включаючи аспірин, ібупрофен, диклофенак, напроксен, беноксапрофен, флурбіпрофен, фенпрофен, флубуфен, кетопрофен, індопрофен, піропрофен, карпрофен, оксапрозин, прампрофен, мулопрофен, триоксапрофен, супрофен, амінопрофен, тіапрофенову кислоту, флупрофен, буклоксанову кислоту, індометацин, суліндак, толметин, зомепірак, тіопінак, зидометацин, ацетметацин, фентіазак, кліданак, окспінак, мефенамову кислоту, меклофенамову кислоту, флуфенамову кислоту, ніфлумінову кислоту, толфенамову кислоту, дифлуризал, флуфенізал, піроксикам, судоксикам або ізоксикам, їх фармацевтично прийнятні солі і суміші. Інші відповідні неопіоїдні анальгетики, які можуть бути включені в дозовані форми даного винаходу, включають наступні, не обмежуючись ними, хімічні класи анальгезуючих, жарознижуючих, нестероїдних протизапальних лікарських засобів: похідні саліцилової кислоти, включаючи аспірин, саліцилат натрію, холінмагнійтрисаліцилат, салсалат, дифлуні-

зал, саліцилсаліцилову кислоту, сульфасалазин і олсалазин; похідні пара-амінофенолу, включаючи ацетамінофен; індолі та індені оцтові кислоти, включаючи індометацин, суліндак і етодолак; гетероарильні оцтові кислоти, включаючи толметин, диклофенак і кеторолак; антранілові кислоти (фенамати), включаючи мефенамову кислоту і меклофенамову кислоту; енольні кислоти, включаючи оксиками (піроксикам, теноксикам), і піразолідиніони (фенілбутазон, оксифентартазон); і алканони, включаючи набуметон. Для більш докладного опису НСПЗЗ, які можуть бути включені в лікарські засоби, що використовуються відповідно до даного винаходу, [див. Paul A. Insel Analgesic-Antipyretic and Anti-Inflammatory Agents and Drugs Employed in the treatment of Gout in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 617-57 (Perry B. Molinohoff and Raymond W. Ruddon, Eds., Ninth Edition, 1996), and Glen R. Hanson Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II, 1196-1221 (A. R. Gennaro, Ed. 19th Ed. 1995)], які включені в даний опис у всій їх повноті за допомогою посилання.

У деяких варіантах втілення сполуки даного винаходу можуть бути складені у фармацевтичну дозовану форму в комбінації з лікарськими засобами проти мігрені. Лікарські засоби проти мігрені включають, але не обмежуються ними, алпіропрід, дигідроерготамін, доласетрон, ергокорнін, ергокорнінін, ергокриптин, ергот, ерготамін, флу-медрокоаа ацетат, фоназин, лізурид, ломеризин, метисергид оксеторон, пізотилін і їх суміші.

Інший терапевтичний засіб може бути також ад'ювантом для зниження потенційних побічних ефектів, наприклад, протиблювотний засіб. Відповідні протиблювотні засоби включають, але не обмежуються ними, метоклопромід, домперідон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, тримебензамід, ондансетрон, гранісетрон, гідроксизин, ацетиллейциномоетаноламін, алізаприд, азасетрон, бензхінамід, біетанаутин, бромоприд, буклізин, клеоприд, циклізин, дименгідринат, дифенідол, доласетрон, меклізин, металатал, метопімазин, набілон, оксиперндил, піпамазин, скополамін, сулпірид, тетрагідроканабінолс, тістилперазин, тіопроперазин, тропісетрон і їх суміші.

У деяких варіантах втілення сполуки даного винаходу можуть бути складені у фармацевтичну дозовану форму в комбінації з β-адренергічними блокаторами.

Відповідні β-адренергічні блокатори включають, але не обмежуються ними, ацебутолол, алпронолол, амосулол, аротинолол, атенолол, бетаулолол, бетаксолол, бевантолол, бісопролол, бопіндолол, бумомолол, буфетолол, буфуролол, бунітролол, бупранолол, бутидрину гідрохлорид, бугофілолол, каразолол, картеолол, карведилол, целіпролол, цетамолол, клоранолол, дилеволол, епанолол, есмолол, інденолол, лабетолол, лево-бунолол, мепіндолол, метипранолол, метопролол, мопролол, надолол, надоксолол, небівало, ніфеналол, ніпрадилол, окспренолол, пенбутолол, піндолол, практолол, пронетолол, пропранолол, сотолол, сулфіналол, талінолол, тертатолол,

тілісолол, тимолол, толіпролол і ксібенолол.

У деяких варіантах втілення сполуки даного винаходу можуть бути складені у фармацевтичну дозовану форму в комбінації з протисудомними засобами. Відповідні протисудомні засоби включають, але не обмежуються ними, ацетилфенетурід, албутоїн, алоксидон, аміноглутетимід, 4-аміно-3-гідроксимасляну кислоту, атролактамід, бекламід, бурамат, кальцію бромід, карбамазепін, цинромід, клометіазол, клоназепам, децимемід, діетадіон, диметадіон, доксенітроїн, етеробарб, етідіон, етосуксимід, етотоїн, фелбамат, флуорезон, габапентин, 5-гідрокситриптофан, ламотригін, магнію бромід, магнію сульфат, мефенітоїн, мефобарбітал, метарбітал, мететоїн, метсуксимід, 5-метил-5-(3-фенантрин)гідантоїн, 3-метил-5-фенілгідантоїн, наркобарбітал, німетазепам, нітразепам, окскарбазепін, параметадіон, фенацетамід, фенетарбітал, фенетурід, фенобарбітал, фенсуксимід, фенілметилбарбітурову кислоту, фенітоїн, натрію фетенілат, калію бромід, прегабалін, примідон, прогабід, натрію бромід, соланум, стронцію бромід, суклофенід, султіам, тетрантоїн, тіагабін, топірамат, триметгадіон, валпроєву кислоту, валпромід, вігабатрин і зонісамід.

У деяких варіантах втілення сполуки даного винаходу можуть бути складені у фармацевтичну дозовану форму в комбінації з антидепресантами. Відповідні антидепресанти включають, але не обмежуються ними, бінедалін, кароксазон, циталопрам, диметазан, фенкамін, індалпін, інделоксазину гідрохлорид, нефопам, номіфензин, окситриптан, оксипертин, пароксетин, сертралін, тізесим, тразодон, бенмоксин, іпроклозид, іпроніазид, ізоцарбоксазид, ніаламід, октамоксин, фенелзин, котинін, роліциприн, роліпрам, мапротилін, метраліндол, міансерин, міртазепін, адиназолам, амітриптилін, амітриптиліноксид, амоксапін, бутриптилін, кломіпрамін, демексиптилін, дезипрамін, дибензепін, диметакрин, дотієпін, доксепін, флауцидин, іміпрамін, іміпрамін N-оксид, іпріндол, лопфепрамін, мелитрацен, метапрамін, нортриптилін, ноксиптилін, опіпрамол, пізотилін, пропізепін, протриптилін, хінупрамін, тіанептин, триміпрамін, адрафініл, бенактизин, бупропіон, бугацетин, діоксидрол, дулоксетин, етоперидон, фебарбамат, фемоксетин, фенпентадіол, флуоксетин, флуоксамін, гематопорфірин, гіперіцин, левофакетоперан, медифоксамін, мілнаципран, мінаприн, меклобемід, нефазодон, оксафлоран, пібералін, пролінтан, пірисукцидеанол, ритансерин, роксіндол, рубідію хлорид, сулпірид, тандоспірон, тозалінон, тофенацин, толуксатон, транілципромін, L-триптофан, венлафаксин, вілоксазин і зимелдин.

У деяких варіантах втілення сполуки даного винаходу можуть бути складені у фармацевтичну дозовану форму у комбінації з блокаторами Ca²⁺-каналів. Відповідні блокатори Ca²⁺-каналів включають, але не обмежуються ними, бепридил, клентіазем, дилтіазем, фенділін, галопаміл, мібефрадил, преніламін, семотіадил, теродилін, верапаміл, амлодіпін, аранідипін, барнідипін, бенідипін, цилнідипін, ефонідипін, елгодипін, фелодипін, ісрадіпін, лацидипін, лерканідипін, манідипін, нікардипін, ніфедипін, нілвадипін, нимодипін, нісолдипін, нітрендипін, цинаризин, флунаризин,

лідофлазин, ломеризин, бенцицлан, етафенон, фантофарон і пергексилін.

У деяких варіантах втілення сполуки даного винаходу можуть бути складені у фармацевтичну дозовану форму у комбінації з протипухлинними засобами. Відповідні протипухлинні засоби включають, але не обмежуються ними, ацивіцин; акларубіцин; акодозолу гідрохлорид; акронін; адозелесин; алдеслейкін; алтретамін; амбоміцин; аметантрон ацетат; аміноглутетимід; амсакрин; анастрозол; антраміцин; аспарагіназу; асперлін; азацитидин; азетепа; азотоміцин; батимастат; бензодепа; бікалутамід; бісантрону гідрохлорид; біснафід димезилат; бізелесин; блеоміцину сульфат; бреквінар натрій; бропіримін; бусульфат; кактиноміцин; калустерон; карацемід; карбетимер; карбоплатин; кармустин; карубіцину гідрохлорид; карзелесин; цедефінгол; хлорамбуцил; циролеміцин; цисплатин; кладрибін; криснатол мезилат; циклофосфамід; цитарабін; дакарбазин; дактиноміцин; даунорубіцину гідрохлорид; децитабін; дексормаплатин; дезагуанін; дезагуаніну мезилат; діазихон; доцетаксел; доксорубіцин; доксорубіцину гідрохлорид; дролоксифен; дролоксифену цитрат; дромостанолону пропіонат; дуазоміцин; едатрексат; ефлорнітину гідрохлорид; елзамітруцин; енлоплатин; енпромаст; епіпропідин; епірубіцину гідрохлорид; ербулозол; есрубіцину гідрохлорид; естрамустин; естрамустину фосфат натрію; етанідазол; етопозид; етопозиду фосфат; етоприн; фадрозолу гідрохлорид; фазарабін; фенретинід; флоксуридин; флударабін фосфат; фторурацил; флуороцитабін; фосхдон; фостриєцин натрію; гемцитабін; гемцитабіну гідрохлорид; гідроксисечовину; ідарубіцину гідрохлорид; іфосфамід; ілмофосін; інтерлейкін II (включаючи рекомбінантний інтерлейкін II або rIL2), інтерферон альфа-2a; інтерферон альфа-2b; інтерферон альфа-n1; інтерферон альфа-n3; інтерферон бета-1a; інтерферон гамма-1b; іпроплатин; іринотекану гідрохлорид; лантеотиду ацетат; летрозол; леупролід ацетат; ліарозолу гідрохлорид; лометрексол натрію; ломустин; лосоксантрон гідрохлорид; масопроцол; маїтанзин; мехлортаміну гідрохлорид; мегестролу ацетат; меленгестролу ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; натрію метотрексат; метопрін; метуредеп; мітиндомід; мітокацин; мітокромін; мітоглілн; мітомалцин; мітоміцин; мітоспер; мітотан; мітоксантрон гідрохлорид; мікофенолову кислоту; нокодазол; ноаламіцин; ормаплатин; оксисуран; паклітаксел; пегастаргаз; пеліоміцин; пентамустин; пепломіцину сульфат; перфосфамід; піпоброман; піпосульфат; піроксантрон гідрохлорид; пліцаміцин; пломестан; порфімер натрію; порфіроміцин; преднімустин; прокарбазину гідрохлорид; пуроміцин; пуроміцину гідрохлорид; піразофури; рибопрін; роглетимід; сафінгол; сафінголу гідрохлорид; семустин; симтразен; натрію спарфосат; спарсоміцин; спірогерманію гідрохлорид; спіромустин; спіроплатин; стрептонігрин; стрептозоцин; сулофенур; талізоміцин; текогалан натрій; тегафур; телоксантрон гідрохлорид; темопорфін; теніпозид; тероксирон; тестолактон; тіаміприн; тіогуанін; тіотепа; тіазофурин; тирапазамін; тореміфену цитрат; трестолону ацетат; трицирибіну фосфат; триметрексат; три-

метрексату глюкуронат; трипторелін; тубулозолу гідрохлорид; урацил іприт; уредеп; вапреотид; вертепорфін; вінбластину сульфат; вінкрістину сульфат; віндесин; віндесина сульфат; вінпідину сульфат; вінгліцинату сульфат; вінлеуросину сульфат; вінорелбіну тарtrat; вінросидину сульфат; вінзолідину сульфат; ворозол; зеніплатин; зиносатин; зорубіцину гідрохлорид. Інші протипухлинні засоби включають, але не обмежуються ними: 20-епі-1,25 дигідроксिवітамін D3; 5-етинілурацил; абіратерон; акларубіцин; ацилфулвен; адеципенол; адозелесин; алдеслейкін; антагоністи ALL-TK; алтретамін; амбамустин; амідокс; аміфостин; амінолевулінову кислоту; амрубіцин; амсакрин; анагрелід; анастрозол; андрографолід; інгібітори ангіогенезу; антагоніст D; антагоніст G; антарелікс; анти-дорсалізуючий морфогенетичний білок-1; антиандроген, засіб проти карциноми простати; антиестроген; антинопластон; антисмислові олігонуклеотиди; афідиколіну гліцинат; генні модулятори апоптозу; регулятори апоптозу; апуринову кислоту; ara-CDP-DL-PTBA; аргініндезаміназу; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; похідні бакатину III; баланол; батимастат; BCR/ABL антагоністи; бензохлорини; бензоїлстауроспорин; похідні бети-лактаму; бетаалетин; бетакламіцин B; бетулінову кислоту; інгібітор bFGF; бікалутамід; бісантрин; бісазиридиніспермін; біснафід; бістратен A; бізелесин; брэфлат; бропіримін; будотитан; бутіонін сульфоксимін; калципотриол; калфостин C; похідні камптотецину; канарипокс IL-2; капецитабін; карбоксамідамінотріазол; карбоксамідотриазол; CaRest M3; CARN 700; інгібітор, одержаний з хряща; карзелезин; інгібітори казеїнкінази (ICOS); кастаноспермін; цекропін B; цетрорелікс; хлорини; хлорохіноксаліну сульфонамід; цикапрост; цис-порфірин; кладрибін; аналоги кломіфену; клотримазол; колісміцин A; колісміцин B; комбретастатин A4; аналоги комбретастатину; конагенін; крамбесцидин 816; криснатол; криптофіцин 8; похідні криптофіцину A; курацин A; циклопентантрахінони; циклоплатам; ципеміцин; цитарабін оксифосфат; цитолітичний фактор; цитостатин; дакліксимаб; децитабін; дегідродидемнін B; деслорелін; дексаметазон; дексифосфамід; дексразоксан; дексверапаміл; діазихон; дидемнін B; дидокс; діетилнорспермін; дигідро-5-азацитидин; дигідротаксол, 9-; діоксаміцин; дифенілспіромустин; доцетаксел; докозанола; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабінол; дуокарміцин SA; ебселен; екомустин; еделфозин; едрекломаб; ефлорнітин; елемен; емітефур; епірубіцин; епристерид; аналог естрамустину; агоністи естрогену; антагоністи естрогену; етанідазол; етопозиду фосфат; екземестан; фадрозол; фазарабін; фенретинід; філгастим; фінастерид; флавопіридол; флезеластин; флаустерон; флударабін; флуородауноруніцину гідрохлорид; форфенімекс; форместан; фостриєцин; фотемустин; гадолінію тексафірин; галію нітрат; галоцитабін; ганірелікс; інгібітори желатинази; гемцитабін; інгібітори глутатіону; гепсулфам; герегулін; гексаметилена бісацетамід; гіперіцин; ібандронову кислоту; ідарубіцин; ідоксифен; ідрамантон; ілмофосин; іломастат; імідазоакридоні; іміхімод;

імуностимулюючі пептиди; інгібітор рецептора інсуліноподібного фактора-1; агоністи інтерферону; інтерферони; інтерлейкіни; іобенгуан; іододоксо-рубіцин; іпомеанол, 4-; іроплакт; ірсогладин; ізобен-газол; ізогомогалкондрин В; ітасетрон; джасплагінолід; кагалалід F; ламеларин-N триацетат; ланреотид; лейнаміцин; леногратим; лентинану сульфат; лептолстатин; летрозол; фактор, який інгібує лейкоїну; лейкоцит альфа інтерферон; леупролід+естроген+прогестерон; лейпрорелін; левамизол; ліарозол; лінійний аналог поліаміну; ліпофільний дисахаридний пептид; ліпофільні платинові сполуки; лісоклінамід 7; лобоплатин; ломбрицин; лометрексол; лонідамін; лосоксантрон; ловастатин; локсорибін; луртотекан; лутетію тексафірин; лізофільн; літичні пептиди; майтанзин; маностатин А; маримастат; масопротекол; маспін; інгібітори матриліну; матричні інгібітори метало-протеїнази; меногарил; мербарон; метерелін; метіоніназа; метоклопрамід; інгібітор MIF; міфеприс-тон; мілтефозин; міримостим; неспівпадаючу дволанцюгову РНК; мітогуазон; мітолактол; аналоги мітоміцину; мітонафід; мітотоксичний фактор росту фібробластів-сапорин; мітоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональне антитіло, хоріонічний гонадотрофін людини; монофосфорил ліпід А+ міобактеріальний мембранний клітинний препарат sk; мопідамон; інгібітор гена опірності множині лікарських засобів; терапевтичний засіб придушення множини пухлин-1; гірчичний проти-раковий засіб; мікапероксид В; екстракт мікобате-ріальних клітинних мембран; міриапорон; N-ацетилдиналін; N-заміщені бензаміди; нафарелін; нагрестип; налоксон+пентазоцин; напавін; нафет-рпін; нартогратим; недаплатин; неморубіцин; не-ридронову кислоту; нейтральну ендопептидазу; нілутамід; нізаміцин; модулятори окислу азоту; нітросидний антиоксидант; нітрулін; 06-бензилгуанін; октреотид; окіценон; олігонуклеоти-ди; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; ора-цин; пероральний індуктор цитокінів; ормаплатин; озатерон; оксаліплатин; оксауноміцин; паклітак-сел; аналоги паклітакселу; похідні паклітакселу; палауамін; пальмітоїлтризоксин; памідронову кислоту; панакситриол; паноміфен; парабактин; пазеліптин; пегастаргаз; пелдезин; пентосан полі-сульфат натрію; пентостатин; пентрозол; перфлу-брон; перфосфамід; периліловий спирт; фенази-номіцин; фенілацетат; інгібітори фосфатази; піцибаніл; пілокарпину гідрохлорид; пірарубіцин; піритрексим; плацетин А; плацетин В; інгібітор активатора плазміногену; комплекс платини; спо-луки платини; комплекс платина-триамін; натрію порфімер; порфіроміцин; преднізон; пропілбіс-акридон; простагландин J2; інгібітори протеасоми; імунний модулятор на основі білка А; інгібітор про-теїнкінзи С; інгібітори протеїнкінзи С, мікроал-гал; інгібітори протеїнтирозинфосфатази; інгібіто-ри пуриннуклеозидфосфорилази; пурпурины; піразолоакридин; піридоксильований кон'югат ге-моглобіну-поліоксидетилену; антагоністи raf; ралтит-рексед; рамосетрон; інгібітори фарнезилпротейн-трансферази ras; інгібітори ras; інгібітор ras-GAP; деметильований ретелліптин; етидронат ренію Re 186; ризоксин; рибозими; RII ретинамід; роглети-мід; рохітукін; ромуртид; рохінімекс; рубіпінон B1;

рубоксил; сафінгол; сайнтопин; SaCNU; саркофі-тол А; сарграмостим; міметики Sdi 1; семустин; похідний інгібітор 1 старіння; смислові олігонукле-отиди; інгібітори трансдукції сигналу; модулятори трансдукції сигналу; одноланцюговий білок зв'язу-вання антигену; сизофіран; собузоксан; борокап-тат натрію; фенілацетат натрію; солверол; білок зв'язування соматомедину; сонермін; спарфозино-ву кислоту; спікаміцин D; спіромустин; спленопен-тин; спонгістатин 1; схіаламін; інгібітор стовбурової клітини; інгібітори розподілу стовбурової клітини; стипіамід; інгібітори стромеліну; сулфозин; суперактивний вазоактивний кишковий пептидний антагоніст; сурадиста; сурамін; свейнзонін; синте-тичні глікозаміноглікани; талімустин; тамоксифену методид; тауомустин; тазаротен; текогаланнат-рій; тегафур; телурапірилії; інгібітори теломери; темопорфін; темозоломід; теніпозид; тетрапоро-деаоксид; тетразомін; талібластин; тіокоралін; тромбopoіетин; міметики тромбopoіетину; тимал-фазин; агоніст рецептора тимопоіетину; тимотри-нан; тироїдний стимулюючий гормон; етилолова етіопурпурин; тирапазамін; титаноцену бихлорид; топсентин; тореміфен; поліпотенціальний фактор стовбурових клітин; інгібітори трансляції; третино-ін; триацетилауридин; трицирибін; триметрексам; трипторелін; тропісетрон; туростерид; інгібітори тирозинкінази; тирфостини; інгібітори UBC; убені-мекс; інгібітор урогенітального синуса-фактора росту; антагоністи рецептора урокінази; вапрео-тид; варіолін В; векторну систему, еритроцитгенну терапію; веларезол; верамін; вердини; вертепор-фін; вінорелбін; вінксалтин; вітаксин; ворозол; за-нотерон; зеніплатин; зиласкорб і зиностатин сти-маламер.

Сполуки даного винаходу та інші терапевтичні засоби можуть діяти, адитивно або, більш перева-жно, синергічно. У переважному втіленні компози-цію, що містить сполуки даного винаходу, вводять одночасно з введенням іншого терапевтичного засобу, який може бути частиною цієї ж самої ком-позиції або композиції, яка відрізняється від цієї, яка містить сполуки даного винаходу. В іншому втіленні композицію, що містить сполуки даного винаходу, вводять до або після введення іншого терапевтичного засобу.

У випадку введення сполук даного винаходу ссавцем, наприклад, пероральним, парентераль-ним або місцевим шляхом, можна використати дозування в межах від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 3000мг/кг ваги тіла пацієнта на день, переважно, від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 1000мг/кг ваги тіла на день, яке вводять однократ-но або розділними дозами. Однак дозування не-обхідно змінювати в залежності від ваги і фізично-го стану (наприклад, функції печінки і нирок) суб'єкта, що зазнає лікування, заподіяного страж-дання, тяжкості симптомів, способу введення, час-тоти прийому доз, наявності будь-яких шкідливих побічних ефектів і, серед іншого, конкретної спо-луки, що використовується.

Сполуки даного винаходу переважно володі-ють афінністю зв'язування K_i відносно рецептора ORL1 людини приблизно 500нМ або менше; 100нМ або менше; 50нМ або менше; 20нМ або менше, або 5нМ або менше. Афінність зв'язування

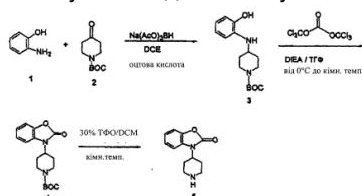
Кі може бути виміряна фахівцем в даній області за допомогою аналізу з використанням мембран з рекомбінантних клітин НЕК-293, які експресують рецептор, подібний опіоїдному рецептору людини, (ORL1), як описано нижче.

Наступні приклади ілюструють різні аспекти даного винаходу і жодним чином не претендують на його обмеження.

Приклад 1

Синтез головних груп бензоксазолону

Головні групи відповідно до даного винаходу синтезували згідно з наступною методикою:



Методика

До суміші сполук 1 (1,09г, 10ммоль), 2 (1,99г, 10ммоль) і оцтової кислоти (0,60г, 10ммоль) в 50мл дихлоретану додавали триацетоксиборгідрид натрію (2,97г, 14ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш фільтрували через целіт і додавали 1N NaOH (50мл), щоб погасити реакцію. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували EtOAc (2×30мл). Об'єднані органічні шари сушили над K₂CO₃, фільтрували і випаровували у вакуумі з одержанням сполуки 3 у вигляді твердої речовини коричневого кольору (2,75г, вихід: 94%).

¹H-NMP (CDCl₃):d 1,20-1,60 (м, 11H), 2,00 (д, 2H), 2,9 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 4,00 (м, 2H), 6,60-6,85 (м, 4H).

До охолодженого льодом розчину неочищеної сполуки 3 (12,0г, 40ммоль) і DIEA (20,8мл, 120ммоль) в 200мл ТГФ додавали розчин трифосгену (4,32г, 14,4ммоль) в 200мл ТГФ. Після завершення додавання крижану баню видаляли і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Тверді речовини відфільтровували і фільтрат випаровували у вакуумі. Коричневе масло, що залишилось, розчиняли в EtOAc і промивали насиченим водним K₂CO₃. Органічну фазу сушили над K₂CO₃, фільтрували і випаровували у вакуумі з одержанням червоного масла, яке фільтрували через колонку з силікагелем, елюючи сумішшю 5% Et₃N, 25% EtOAc і 70% гексану. Відібрані фракції об'єднували і розчинник випаровували у вакуумі з одержанням коричневої твердої речовини, яку кристалізували з EtOAc з одержанням чистої сполуки 4 (10,0г, вихід: 78%).

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 1,50 (с, 9H), 1,85 (д, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,85 (м, 2H), 4,20-4,45 (м, 3H), 7,00-7,25 (м, 4H).

Розчин сполуки 4 (4,0г, 17,2ммоль) в суміші 30% ТФО/дихлорметан (25мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник випаровували у вакуумі і до маслянистого залишку додавали насичений водний розчин K₂CO₃. Одержану суміш екстрагували дихлорметаном (3×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над K₂CO₃, фільтрували і випаровували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Хроматографія на силікагелі з елююванням сумішшю 10%

Et₃N, 60% EtOAc і 30% гексану давала сполуку 5 у вигляді твердої речовини жовтого кольору (1,82г, вихід: 66%).

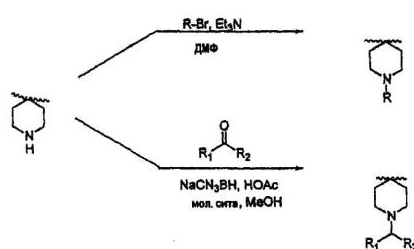
МС: m/z 450

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 1,75-2,10 (м, 3H), 2,30 (д, 2H), 2,80 (м, 2H), 3,20 (м, 2H), 4,25 (м, 1H), 7,00-7,25 (м, 4H).

Приклад 2

Приєднання кінцевих груп

Кінцеві групи приєднували до головних груп згідно з наступними методиками:



Основна методика для алкілювання:

До розчину аміну (1екв.) і триетиламіну (1екв.) в диметилформаміді однією порцією додавали 1екв. алкілброміду або хлориду. Суміш перемішували і нагрівали при 80°C протягом ночі. ТШХ показувала завершення реакції. Реакцію гасили додаванням води з подальшим доведенням рН до 10 за допомогою 1N NaOH. Суміш двічі екстрагували Et₂O. Об'єднані органічні екстракти сушили над карбонатом калію і розчинник випаровували, подальшою хроматографією одержували чистий продукт.

Основна методика для відновного амінування:

До суміші кетону або альдегіду (1екв.), аміну (1екв.) і оцтової кислоти (1екв.) в метанолі однією порцією додавали ціаноборгідрид натрію (1,4екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ показувала завершення реакції. Реакцію гасили додаванням води з подальшим доведенням рН до 10 за допомогою 1N NaOH. Суміш двічі екстрагували Et₂O. Об'єднані органічні екстракти сушили над карбонатом калію і розчинник випаровували, подальшою хроматографією одержували чистий продукт.

Наступні сполуки одержували приєднанням кінцевих груп, використовуючи описані основні методи:

3-[1-(нафт-2-ілметил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

3-[1-(нафт-1-ілметил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

3-[1-(п-фенілбензил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

3-[1-(п-бензилоксибензил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

3-[1-(п-ціанобензил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

МС: m/z 334,4 (M+1)

3-[1-(3,3-дифенілпропіл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

3-[1-[4,4-біс-(4-фторфеніл)бутил]-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

МС: m/z 463,6 (M+1)

3-[1-(2-фенілетил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

3-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

PX: 100%

MS: m/z 343,6 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 1,25 (м, 2H), 1,40-1,7 (м, 17H), 2,10 (м, 4H), 3,10 (м, 2H), 4,20 (м, 1H), 7,10-7,20 (4H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃):d 26,02, 26,87, 27,55, 29,27, 31,23, 35,31, 53,39, 53,70, 66,28, 110,45, 110,51, 122,45, 123,96, 130,45, 143,08, 154,51.

3-[1-(1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

PX: 100%

MS: m/z 349,6 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 1,70 (м, 1H), 2,00 (шир., 2H), 2,10 (шир., 1H), 2,40 (м, 4H), 2,90 (м, 5H), 3,10 (м, 2H), 4,20 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 8H).

3-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

PX: 100%

MS: m/z 317,4 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 0,90 (д, 6H), 1,00 (д, 3H), 1,20 (м, 3H), 1,50-1,60 (м, 4H), 1,80 (м, 2H), 2,20-2,60 (м, 5H), 2,90 (шир., 2H), 4,2 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 4H).

3-[1-(10,11-дигідро-5H-дibenzo[a,d]циклогептен-5-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

PX: 96,4%

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 1,80 (дд, 2H), 2,00 (дт, 2H), 2,30 (дкв, 2H), 2,80-2,95 (м, 4H), 4,01 (с, 1H), 4,05-4,22 (м, 3H), 7,05-7,25 (м, 12H).

3-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

MS: m/z 343,0

3-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

PX: 97%

MS: m/z 313,41 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 0,90 (м, 1H), 1,30-2,50 (м, 17H), 3,20 (м, 2H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 4H).

3-[1-(декагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

MS: m/z 355,4

3-[1-(3,3-диметил-1,5-діоксаспіро[5,5]ундека-9-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

MS: m/z 401,3

3-[1-[4-(1-метилетил)циклогексил]-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

MS: m/z 343,0

3-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

PX: 100%

MS: m/z 335,4 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 1,90 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 3,10-3,40 (м, 6H), 4,20 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 8H).

3-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он

PX: 100%

MS: m/z 329,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 1,40-2,00 (м, 16H), 2,40-2,65 (м, 4H), 2,80 (м, 1H), 3,05 (м, 2H), 4,25 (м, 1H), 7,10-7,40 (м, 4H).

Інші сполуки, що охоплюються формулою (I) або (IA) даного винаходу, можуть бути синтезовані

за аналогічними методиками.

Приклад 3

Афінність у відношенні ноцицептину на рецепторі ORL1 для переважних сполук визначали, використовуючи наступний аналіз:

Мембрани рекомбінантних клітин HEK-293, які експресують рецептор, подібний опіоїдному рецептору людини, (ORL1), (Receptor Biology), одержували шляхом лізування клітин в охолодженому льодом гіпотонічному буфері (2,5mM MgCl₂, 50mM HEPES, pH7,4) (10мл/10см чашка Петрі) з подальшою гомогенізацією з використанням гомогенізатора тканини/тефлонового товчачика. Мембрани збирали центрифугуванням при 30000×g протягом 15хв. при 4°C і осад після центрифугування ресуспендували в гіпотонічному буфері до кінцевої концентрації 1-3мг/мл. Концентрації білка визначали з використанням реагенту для аналізу білка BioRad з бичачим сироватковим альбуміном як стандартом. Аліквоти мембран рецептора ORL1 зберігали при -80°C.

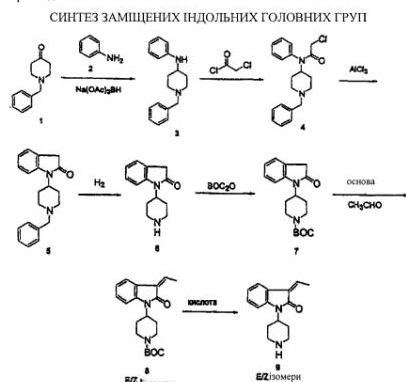
Аналізи функціонального зв'язування SGTPgS проводили таким чином.

Розчин мембран ORL1 одержували послідовним додаванням кінцевих концентрацій 0,066мг/мл мембранного білка ORL1, 10мг/мл сапоніну, 3mM GDP і 0,20нМ [³⁵S]GTPgS до зв'язувального буфера (100mM NaCl, 10mM MgCl₂, 20mM HEPES, pH7,4) на льоду. Одержаний мембранний розчин (190мл/ямка) переносили в 96-ямкові поліпропіленові планшети, що містять 10мл 20х концентрованих вихідних розчинів агоністу, одержаних в ДМСО. Планшети інкубували протягом 30хв. при кімнатній температурі при струшуванні. Реакції обривали швидким фільтруванням на 96-ямкових фільтрувальних планшетах Unifilter GF/B (Packard) з використанням 96-ямкового харвестера тканини (Brandel) з подальшими трьома фільтрувальними промиваннями 200мл охолодженого на льоду зв'язувального буфера (10mM NaH₂PO₄, 10mM Na₂HPO₄, pH7,4). Фільтрувальні планшети потім сушили при 50°C протягом 2-3 годин. Додавали п'ятдесят мл/ямка коктейлю для сцинтиляційного рахунку (BetaScint; Wallac) і планшети зчитували в Packard Top-Count протягом 1хв./ямку.

Дані аналізували з використанням апроксимації кривої функціональної залежності в GraphPad PRISMO, v.3.0, і результати представлені в таблиці 1 нижче:

ТАБЛИЦЯ 1
Афінність у відношенні ноцицептину

Сполука	обчисл. K _i (нМ)
3-[1-(нафт-2-ілметил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	3030
3-[1-(нафт-1-ілметил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	370
3-[1-(п-фенілбензил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	>10000
3-[1-(п-бензилоксибензил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	2173
3-[1-(п-іанобензил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	>10000
3-[1-(3,3-дифенілпропіл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	726
3-[1-[4,4-біс-(4-фторфеніл)бутил]-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	3070
3-[1-(2-фенілетил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	7087
3-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	64
3-[1-(1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	93
3-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	10
3-[1-(1'-метилбензил)-3-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	213
3-[1-(3'-метилбензил)-2-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	>10000
3-[1-(1'-метилбензил)-2-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	>10000
3-[1-(2'-метилбензил)-3-іл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	80



Методика

До суміші сполук 2 (23,3г, 0,25моль), 1 (43,7г, 0,25моль), оцтової кислоти (15г, 0,25моль) і молекулярних сит (15г) в 500мл дихлоретану додавали однією порцією триацетоксиборгидрид натрію (74,2г, 0,35моль) і суміш перемішували протягом ночі. Молекулярні сита відфільтровували і додавали 1N NaOH (500мл), щоб погасити реакцію. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували EtOAc (2×300мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над K₂CO₃, фільтрували і розчинник випаровували у вакуумі з одержанням неочищеної сполуки 3 у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку безпосередньо використали на наступній стадії.

Сполука 3

¹H-NMP (CDCl₃): d 1,50 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 2,20 (шир.т, 2H), 2,85 (м, 2H), 3,30 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 6,60 (д, 2H), 6,70 (т, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,25-7,40 (м, 5H).

До охолодженого льодом розчину неочищеної сполуки 3 (0,25моль, передбачуваний вихід 100%) і DIEA (48,4г, 0,38моль) в 500мл дихлорметану додавали краплями розчин хлорацетилхлориду (42,4г, 0,375моль). Після завершення додавання крижану баню видаляли і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в дихлорметані. Органічну фазу промивали насиченим водним K₂CO₃, сушили над K₂CO₃, фільтрували і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням коричневої смоли, яку фільтрували через колонку з силікагелем, елюючи сумішшю 10% Et₃N, 40% EtOAc і 50% гексану. Відібрані фракції об'єднували і розчинник випаровували у вакуумі з одержанням коричневої твердої речовини, яку кристалізували з EtOAc з одержанням 42,2г сполуки 4 (49,2%, 2 стадії).

Сполука 4

¹H-ЯМР (DMCO): d 1,22 (м, 2H), 1,70 (шир., 2H), 2,00 (т, 2H), 2,80 (шир., 2H), 3,40 (с, 2H), 3,80 (с, 2H), 4,40 (м, 1H), 7,15-7,30 (м, 7H), 7,45 (м, 3H).

Суміш сполуки 4 (42,2г, 0,12моль) і AlCl₃ (49,2г, 0,369моль) змішували в колбі при швидкому перемішуванні. Суміш потім нагрівали на масляній бані при 130°C. Протягом декількох хвилин тверді речовини розплавлялись і ставали темною рідиною, що супроводжувалось виділенням газу. Після нагрівання протягом 1 години реакційну суміш трохи охолоджували і, поки вона все ще була рухлива, виливали в хімічну склянку, що містить 500мл крижаної води. Розчин підлюговували і екстрагували дихлорметаном. Органічний шар сушили

над Na₂SO₄, фільтрували і розчинник випаровували у вакуумі з одержанням темного масла, яке фільтрували через колонку з силікагелем, елюючи сумішшю 10% Et₃N, 40% EtOAc і 50% гексану. Відібрані фракції об'єднували і розчинник випаровували у вакуумі з одержанням сполуки 5 у вигляді червоного масла, яке при ствердінні перетворювалось в тверду речовину блілого кольору (22,0г, 58,5%).

Сполука 5

¹H-NMP (CDCl₃): d 1,70 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 4,33 (м, 1H), 7,00-7,40 (м, 9H).

До розчину сполуки 5 (16,0г, 0,052моль) в 35мл метанолу додавали Pd(OH)₂ (4,0г). Одержану суспензію підрували при 50ф/кв.дюйм протягом 12 годин при кімнатній температурі. Розчин фільтрували через шар целіту і шар промивали метанолом (2×20мл). Випаровування розчинника у вакуумі давало сполуки 6 у вигляді твердої речовини блілого кольору (11,2г, 100%).

Сполука 6

PX: 100%

MC: m/z 217 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,75 (м, 3H), 2,35 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,33 (м, 1H), 7,00-7,30 (м, 4H).

До розчину сполуки 6 (8,0г, 37,0ммоль) в 50мл дихлорметану додавали Et₃N (4,07г, 40,7ммоль) і BOC ангідрид (8,87г, 40,7ммоль). Після перемішування протягом 3 годин додавали насичений водний K₂CO₃ і шари розділяли. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (2×50мл). Об'єднану органічну фазу сушили над K₂CO₃, фільтрували і випаровували у вакуумі з одержанням коричневого масла, яке фільтрували через колонку з силікагелем, елюючи сумішшю 10% Et₃N, 40% EtOAc і 50% гексану. Відібрані фракції об'єднували і розчинник випаровували у вакуумі з одержанням сполуки 7 у вигляді не зовсім білої твердої речовини (8,50г, 73%).

Сполука 7

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,50 (м, 9H), 1,70 (м, 2H), 2,20-2,50 (м, 2H), 2,80-3,00 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,20-4,50 (м, 3H), 6,90-7,60 (м, 5H).

До суміші сполуки 7 (6,0г, 19,0ммоль) і ацетату натрію (2,58г, 19,0ммоль) в 150мл метанолу додавали ацетальдегід (1,67г, 38ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник випаровували у вакуумі з одержанням темного масла, яке фільтрували через колонку з силікагелем, елюючи сумішшю 10% Et₃N, 40% EtOAc і 50% гексану. Відібрані фракції об'єднували і розчинник випаровували у вакуумі з одержанням сполуки 8 у вигляді червоного масла (5,90г, 91%).

Сполука 8

PX: 2 ізомери в співвідношенні 2:1.

¹H-ЯМР (CDCl₃): (суміш 2 ізомерів) d 1,50 (м, 9H), 1,70 (м, 2H), 2,20-2,50 (м, 6H), 2,60-3,00 (м, 2H), 4,20-4,50 (м, 3H), 6,90-7,60 (м, 5H).

Розчин сполуки 8 (5,90г, 17,2ммоль) в суміші 30% ТФО/дихлорметан (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник випаровували у вакуумі і до маслянистого залишку додавали насичений водний K₂CO₃. Одержану

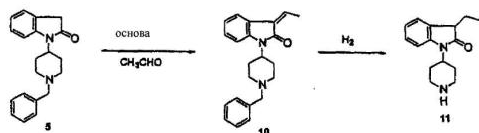
суміш екстрагували дихлорметаном (3×150мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над K_2CO_3 , фільтрували і випаровували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту. Хроматографія на силікагелі з елююванням сумішшю 10% Et_3N , 50% $EtOAc$ і 40% гексану давала сполуку 9 (E/Z ізомери) у вигляді жовтої піни (3,60г, 82%).

Сполука 9

PX: 2 ізомери в співвідношенні 2:1.

МС: m/z 243,1 (M+1).

1H -ЯМР ($CDCl_3$): (суміш 2 ізомерів) d 0,85 (м, 1H), 1,50-2,00 (м, 4H), 2,20-2,50 (м, 5H), 2,60 (м, 1H), 3,10-3,50 (м, 2H), 4,30 (м, 1H), 6,90-7,60 (м, 5H).



До суміші сполуки 5 (5,50г, 18ммоль) і ацетату натрію (2,45г, 18ммоль) в 150мл метанолу додавали ацетальдегід (1,58г, 36ммоль). Суміш кип'ялили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник випаровували у вакуумі з одержанням темного масла, яке фільтрували через колонку з силікагелем, елюючи сумішшю 10% Et_3N , 40% $EtOAc$ і 50% гексану. Відібрані фракції об'єднували і розчинник випаровували у вакуумі з одержанням сполуки 10 у вигляді червоного масла (5,90г, 98%).

Сполука 10

PX: 2 ізомери у співвідношенні 2:1.

МС: m/z 333,2 (M+1)

1H -ЯМР ($CDCl_3$): d 1,70 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 2,30 (д, 3H), 2,50 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 4,33 (м, 1H), 7,00-7,40 (м, 9H), 7,6 (д, 1H).

До розчину сполуки 10 (5,90г, 17,7ммоль) в 30мл метанолу додавали $Pd(OH)_2$ (3,0г). Одержану суспензію підрували при 50ф/кв.дюйм протягом 12 годин при кімнатній температурі. Розчин фільтрували через шар целіту і шар промивали метанолом (2×20мл). Випаровування розчинника у вакуумі давало тверду речовину блідого кольору, яку очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 10% метанолу і 90% $EtOAc$, з одержанням сполуки 11 у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,02г, 50%).

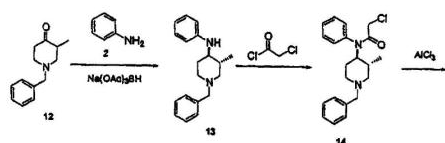
Сполука 11

PX: 97%

МС: m/z 245,2 (M+1)

1H -ЯМР ($CDCl_3$): d 0,85 (т, 3H), 1,26 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 2,43 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 3,4 (м, 1H), 4,4 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 7,15-7,30 (м, 3H).

Приклад 6



Методика

Сполуку 16 одержували способом, аналогічним одержанню сполуки 6.

Сполука 13

PX: 89,4%

МС: m/z 281,2 (M+1)

1H -ЯМР (суміш транс і цис) ($CDCl_3$): d 0,95 (м, 3H), 1,50-2,75 (м, 5H), 2,80-3,20 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 3,60 (minor)+3,70 (major) (два с, 2H), 6,55-6,80 (м, 2H), 7,05-7,45 (м, 8H).

Сполука 14

МС: m/z 357,2 (M+1)

1H -ЯМР (суміш транс і цис) ($CDCl_3$): d 1,10 (м, 3H), 1,40-4,20 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 7,05-7,50 (м, 10H).

Сполука 15

PX: 90,0%

МС: m/z 321,2 (M+1)

1H -ЯМР ($CDCl_3$): d 1,20 (д, 3H), 1,75 (м, 1H), 2,10 (дт, 1H), 2,25 (шир., 1H), 2,30 (дд, 1H), 2,75 (дд, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,50 (м, 4H), 4,10 (м, 1H), 6,99 (м, 2H), 7,23 (м, 3H), 7,37 (м, 4H).

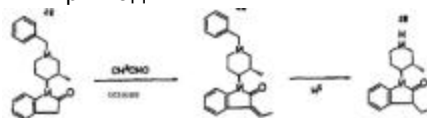
Сполука 16

PX: 92,5%

МС: m/z 231,2 (M+1)

1H -ЯМР ($CDCl_3$): d 1,20 (д, 3H), 1,75 (м, 1H), 2,10 (дт, 1H), 2,25 (шир., 1H), 2,30 (дд, 1H), 2,75 (дд, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 4,10 (м, 1H), 6,99 (м, 2H), 7,23 (м, 3H), 7,37 (м, 4H).

Приклад 7



Методика

Сполуку 18 одержували способом, аналогічним одержанню сполуки 11.

Сполука 17

МС: m/z 347,3 (M+1)

Сполука 18

PX: 82,6%

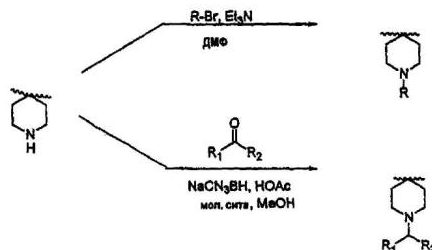
МС: m/z 259,3 (M+1)

1H -ЯМР ($CDCl_3$): d 0,80 (т, 3H), 1,20 (д, 3H), 2,00 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 6,90 (д, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,25 (м, 2H).

Приклад 8

Приєднання кінцевих груп

Кінцеві групи приєднували до головних груп згідно з наступними методиками:



Основна методика для алкілювання:

До розчину аміну (1екв.) і триетиламіну (1екв.) в диметилформаміді однією порцією додавали 1екв. алкілброміду або хлориду. Суміш перемішували і нагрівали при 80°C протягом ночі. ТШХ показувала завершення реакції. Реакцію гасили додаванням води з подальшим доведенням рН до 10 за допомогою 1N NaOH. Суміш двічі екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні екстракти сушили над карбонатом калію і розчинник випаровували, по-

дальшою хроматографією одержували чистий продукт.

Основна методика для відновного амінування:

До суміші кетону або альдегіду (1екв.), аміну (1екв.) і оцтової кислоти (1екв.) в метанолі однією порцією додавали ціаноборгідрид натрію (1,4екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ показувала завершення реакції. Реакцію гасили додаванням води з подальшим доведенням рН до 10 за допомогою 1N NaOH. Суміш двічі екстрагували Et₂O. Об'єднані органічні екстракти сушили над карбонатом калію і розчинник випаровували, подальшою хроматографією одержували чистий продукт.

Наступні сполуки одержували приєднанням кінцевих груп, використовуючи описані основні методики:

1-[1-(нафт-1-ілметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

МС: m/z 357,2 (M+1)

1-[1-(нафт-2-ілметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

МС: m/z 357,3 (M+1)

1-[1-(п-фенілбензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

МС: m/z 383,2 (M+1)

1-[1-(3,3-біс(феніл)пропіл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

РХ: 98,7%

МС: m/z 411,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,65 (шир.д, 2H), 2,05 (шир.т, 2H), 2,30 (м, 4H), 2,45 (м, 2H), 3,02 (шир.д, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,01 (т, 1H), 4,30 (м, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,15-7,35 (м, 13H).

1-[1-(п-ціанобензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

МС: m/z 332,2 (M+1)

1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

МС: m/z 413,3 (M+1)

1-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафт-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

РХ: 100%

МС: m/z 347,5 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,70 (м, 3H), 2,10 (м, 1H), 2,40 (м, 4H), 2,90-3,00 (м, 5H), 3,10 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 4,3 (м, 1H), 7,00-7,30 (м, 8H).

1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

РХ: 100%

МС: m/z 315,4 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,90 (м, 6H), 1,00 (м, 3H), 1,20 (м, 3H), 1,5-1,8 (м, 2H), 2,2-2,6 (м, 5H), 2,90 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 4,2 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 4H).

1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

РХ: 97%

МС: m/z 311,41 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,90 (м, 1H), 1,30-2,00 (м, 7H), 2,10-2,30 (м, 5H), 3,20 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 4H).

1-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

РХ: 100%

МС: m/z 332,4 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,80 (м, 2H), 2,40 (м, 2H),

2,50 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 3,10-3,40 (м, 5H), 3,60 (с, 2H), 4,20 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 8H).

1-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

РХ: 97%

МС: m/z 341,50 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,25 (м, 3H), 1,4-1,7 (м, 14H), 2,10-(м, 4H), 2,50 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 4,3 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 4H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃): d 23,07, 26,04, 26,89, 27,56, 28,63, 31,27, 32,00, 35,30, 36,33, 46,63, 50,65, 54,06, 66,47, 110,90, 122,17, 124,90, 125,26, 127,94, 144,25, 175,31.

3-етил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

МС: m/z 375,3 (M+1).

3-етил-1-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

МС: m/z 369,2 (M+1).

3-етил-1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

РХ: 100%

МС: m/z 342,4 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,80 (т, 3H), 0,90 (м, 6H), 1,00 (м, 3H), 1,20 (м, 3H), 1,5-1,8 (м, 2H), 2,2-2,6 (м, 5H), 2,90 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 4H).

3-етил-1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

РХ: 100%

МС: m/z 339,41 (M+1).

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,80 (м, 3H), 0,90 (м, 1H), 1,30-1,45 (м, 5H), 1,50-2,05 (м, 8H), 2,10 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 2,50 (м, 92 2H), 3,10 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 4H).

3-етил-1-[1-(декагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

МС: m/z 381,3 (M+1).

3-етил-1-[1-[4-(1-метилетил)циклогексил]-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

МС: m/z 369,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,88 (т, 3H), 0,92 (д, 6H), 1,17 (м, 1H), 1,40 (м, 2H), 1,50-1,70 (м, 9H), 2,05 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,32-2,55 (м, 3H), 3,15 (шир., 2H), 3,43 (т, 1H), 4,35 (м, 1H), 7,05 (т, 1H), 7,22 (д, 1H), 7,28 (м, 2H).

3-етил-1-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

МС: m/z 361,2 (M+1)

3-етил-1-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

РХ: 97%

МС: m/z 369,50 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,80 (т, 3H), 1,25 (м, 3H), 1,4-1,7 (м, 14H), 2,10 (м, 6H), 2,50 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 4,3 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 4H).

3-етиліден-1-[1-(бензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

МС: m/z 333,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,70 (м, 2H), 2,15 (дт, 2H), 2,28 (д, 3H), 2,47 (м, 2H), 3,05 (шир., 2H), 3,57 (с, 2H), 4,34 (м, 1H), 7,02 (т, 1H), 7,08-7,40 (м, 8H), 7,58 (д, 1H).

3-етиліден-1-[1-(нафт-2-ілметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-індол-2-он

МС: m/z 405,2

3-етиліден-1-[1-(3,3-дифенілпропіл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: >97% (2 ізомери разом)

МС: m/z 437,5 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,70-1,80 (м, 3H), 2,10 (м, 2H), 2,20-2,40 (м, 8H), 3,10 (м, 2H), 4,10 (м, 1H), 4,3 (м, 1H), 7,00-7,30 (м, 15H).

3-етиліден-1-[1-(п-ціанобензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: >97% (2 ізомери разом)

МС: m/z 358,5 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,80 (м, 4H), 2,10-2,60 (м, 5H), 3,10 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,60 (м, 8H).

3-етиліден-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

МС: m/z 405,2

3-етиліден-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: >97% (2 ізомери разом)

МС: m/z 373,5 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,70-3,10 (м, 18H), 4,3 (м, 1H), 7,00-7,30 (м, 9H).

3-етиліден-1-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: >97% (2 ізомери разом)

МС: m/z 367,5 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,90 (м, 1H), 1,30-2,00 (м, 7H), 2,10-2,30 (м, 5H), 3,20 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 5H).

3-етиліден-1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: >97% (2 ізомери разом)

МС: m/z 341,4 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,90-2,6 (м, 24H), 2,90 (м, 2H), 4,2 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 5H).

3-етиліден-1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: >97% (2 ізомери разом)

МС: m/z 337,41 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,90 (м, 1H), 1,30-2,50 (м, 17H), 3,10 (м, 2H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,30 (м, 5H).

3-етиліден-1-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: >97% (2 ізомери разом)

МС: m/z 359,4 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,80-3,10 (м, 17H), 4,20 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 9H).

3-етиліден-1-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: >97% (2 ізомери разом)

МС: m/z 367,50 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,25 (м, 3H), 1,4-1,7 (м, 21H), 2,10-2,50 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 4,3 (м, 1H), 6,90-7,60 (м, 5H).

1-[1-(3,3-біс(феніл)пропіл)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: 100%

МС: m/z 425,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,20 (д, 3H), 1,69 (шир.д, 1H), 1,95 (дт, 1H), 2,13-2,30 (м, 5H), 2,72 (шир.д, 1H), 2,98 (шир.д, 1H), 3,15 (дкв, 1H), 3,50 (с, 2H), 4,03 (дт, 1H), 4,12 (т, 1H), 6,94 (д, 1H), 7,00 (т, 1H), 7,10-7,30 (м, 12H).

1-[1-(бензил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: 100%

МС: m/z 321,2 (M+1),

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,20 (д, 3H), 1,70 (м, 1H), 2,10 (дт, 1H), 2,23 (м, 1H), 2,35 (дд, 1H), 2,78 (д, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,20 (дкв, 1H), 3,51 (м, 4H), 4,10 (дт, 1H), 7,00 (м, 2H), 7,25 (м, 3H), 7,38 (м, 4H).

1-[1-(4-пропілциклогексил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: 96,2%

МС: m/z 355,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,85 (м, 3H), 1,15 (м, 3H), 1,22-1,85 (м, 13H), 2,05-2,90 (м, 6H), 2,95-3,20 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,05 (м, 1H), 7,00 (м, 2H), 7,22 (м, 2H).

1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: 100%

МС: m/z 329,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,85 (м, 9H), 1,15 (м, 3H), 1,20-1,75 (м, 6H), 2,25 (м, 1H), 2,45-2,75 (м, 4H), 2,88 (м, 1H), 3,10 (м, 1H), 3,50 (с, 2H), 4,05 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 7,25 (м, 2H).

1-[1-(декагідро-2-нафтил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: 95,3%

МС: m/z 367,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,11 (д, 3H), 1,16-1,85 (м, 16H), 2,20 (м, 1H), 2,35 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 3,02 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,05 (м, 1H), 6,96 (м, 2H), 7,20 (м, 2H).

1-[1-(4-(1-метилетил)циклогексил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: 96,1%

МС: m/z 355,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,80 (м, 6H), 1,15 (м, 3H), 1,22-1,48 (м, 3H), 1,50-1,90 (м, 6H), 2,15-2,90 (м, 4H), 2,95-3,25 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 4,10 (м, 1H), 6,95 (м, 2H), 7,22 (м, 2H).

1-[1-(циклооктилметил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: 100%

МС: m/z 355,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,12 (д, 3H), 1,15-1,75 (м, 16H), 1,92-2,10 (м, 3H), 2,20 (м, 2H), 2,73 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 3,12 (дкв, 1H), 3,50 (с, 2H), 4,05 (дт, 1H), 6,99 (м, 2H), 7,20 (м, 2H).

3-етил-1-[1-(3,3-біс(феніл)пропіл)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: 96,3%

МС: m/z 453,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d (два т, 3H), 1,18 (д, 3H), 1,70 (м, 1H), 1,90-2,05 (м, 3H), 2,12-2,30 (м, 5H), 7,73 (м, 1H), 2,97 (шир.д, 1H), 3,10-3,30 (м, 1H), 3,38 (т, 1H), 3,90-4,05 (м, 1H), 4,12 (кв, 1H), 6,90-7,00 (два д, 1H), 7,02 (т, 1H), 7,12-7,32 (м, 12H).

3-етил-1-[1-(4-пропілциклогексил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: 93,2%

МС: m/z 383,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,75-0,95 (м, 6H), 1,05-1,20 (м, 5H), 1,20-1,35 (м, 4H), 1,35-1,75 (м, 6H), 1,75-1,90 (м, 2H), 1,95-2,05 (м, 2H), 2,15-2,45 (м, 3H), 2,55 (д, 0,5 H), 2,75 (д, 0,5 H), 2,95-3,15 (м, 2H), 3,38 (т, 1H), 3,90-4,10 (м, 1H), 6,90-7,05 (2H), 7,20-7,25 (м, 2H).

3-етил-1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-3-(метил)-4-

піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: 92,3%

MS:m/z 357,4 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):δ 0,75-0,95 (м, 10H), 1,10 (д, 3H), 1,15-1,40 (м, 3H), 1,40-1,75 (м, 4H), 1,97-2,10 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,43-2,75 (м, 4H), 2,80-2,95 (м, 1H), 3,00-3,25 (м, 1H), 3,40 (т, 1H), 3,90-4,10 (м, 1H), 6,90-7,05 (м, 2H), 7,25 (м, 2H).

3-етил-1-[1-(4-(1-метилетил)циклогексил)-3-метил-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: 94,7%

MS:m/z 383,4 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):δ 0,75-1,05 (м, 8H), 1,10-1,50 (м, 7H), 1,50-1,90 (м, 7H), 1,90-2,10 (м, 2H), 2,15-2,43 (м, 3H), 2,55 (д, 0,5 H), 2,75 (д, 0,5 H), 2,90-3,25 (м, 3H), 3,40 (т, 1H), 3,90-4,10 (м, 1H), 6,90-7,01 (м, 2H), 7,25 (м, 2H).

3-етил-1-[1-(декагідро-2-нафтил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он

PX: 94,3%

MS:m/z 395,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):δ 1,75-1,90 (два т, 3H), 1,10 (д, 3H), 1,15-1,90 (м, 15H), 2,00 (м, 2H), 2,20 (шир.с, 1H), 2,40 (м, 2H), 2,45-2,60 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 2,90-3,20 (м, 2H), 3,40 (шир.с, 1H), 3,90-4,15 (м, 1H), 6,90-7,05 (м, 2H), 7,25 (м, 2H).

Інші сполуки, що охоплюються формулами (II) або (IIA) даного винаходу, можуть бути синтезовані за аналогічними методиками.

Приклад 9

Афінність у відношенні ноцицептину на рецепторі ORL1 для переважних сполук визначали, використовуючи наступний аналіз:

Мембрани рекомбінантних клітин НЕК-293, які експресують рецептор, подібний опіоїдному рецептору людини, (ORL1), (Receptor Biology), одержували шляхом лізування клітин в охолодженому льодом гіпотонічному буфері (2,5мМ MgCl₂, 50мМ HEPES, pH7,4) (10мл/10см чашка) з подальшою гомогенізацією з використанням гомогенізатора тканини/тефлонового товчачика. Мембрани збирали центрифугуванням при 30000×g протягом 15хв. при 4°C і осад після центрифугування ресуспендували в гіпотонічному буфері до кінцевої концентрації 1-3мг/мл. Концентрації білка визначали з використанням реагенту для аналізу білка BioRad з бичачим сироватковим альбуміном як стандартом. Аліквоти мембран рецептора ORL1 зберігали при -80°C.

Аналізи функціонального зв'язування SGTPgS проводили таким чином.

Мембранний розчин ORL1 одержували послідовним додаванням кінцевих концентрацій 0,066мг/мл мембранного білка ORL1, 10мг/мл сапоніну, 3мМ GDP і 0,20нМ [³⁵S]GTPgS до зв'язувального буфера (100мМ NaCl, 10мМ MgCl₂, 20мМ HEPES, pH7,4) на льоду. Одержаний мембранний розчин (190мл/ямка) переносили в 96-ямкові поліпропіленові планшети, що містять 10мл 20х концентрованих вихідних розчинів агоністу, одержаного в ДМСО. Планшети інкубували протягом 30хв. при кімнатній температурі при струшуванні. Реакції обривали швидким фільтруванням на 96-ямкових фільтрувальних планшетах Unifilter GF/B (Packard) з використанням 96-ямкового харвесте-

ра тканини (Brandel) з подальшими трьома фільтрувальними промиваннями 200 мл охолодженого на льоду зв'язувального буфера (10мМ NaH₂PO₄, 10мМ Na₂HPO₄, pH7,4). Фільтрувальні планшети послідовно сушили при 50°C протягом 2-3 годин. Додавали п'ятдесят мл/ямка коктейлю для сцинтиляційного рахунку (BetaScint; Wallac) і планшети зчитували в Packard Top-Count протягом 1хв./ямка.

Дані аналізували з використанням апроксимації кривої функціональної залежності в GraphPad PRISMO, v.3.0, і результати представлені в таблиці 2 нижче:

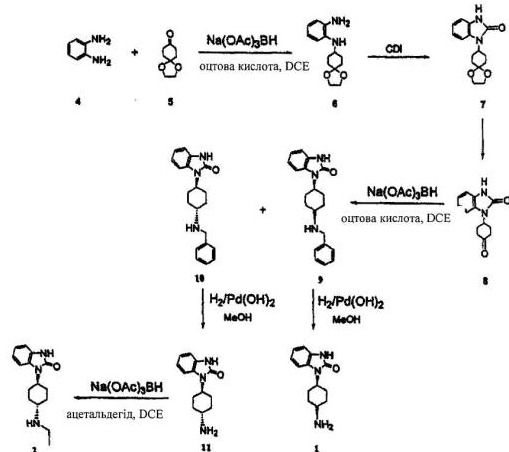
ТАБЛИЦЯ 2
Афінність у відношенні ноцицептину

Сполука	обчисл. K _i (нМ)
3-етилден-1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	11,1
3-етилден-1-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	19
3-етилден-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	16,7
3-етилден-1-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	20,7
3-етилден-1-[1-(нафт-2-ілметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	630
3-етилден-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	516
3-етилден-1-[1-(бензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	1854
3-етилден-1-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	22,3
3-етилден-1-[1-(3,3-дифенілпропіл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	100,7
3-етилден-1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	922
3-етилден-1-[1-(п-ціанобензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	7652
3-етил-1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	4
3-етил-1-[1-(4-(1-метилетил)циклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	0,86
3-етил-1-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	40
3-етил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	124
3-етил-1-[1-(декагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	3,6
3-етил-1-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	43
3-етил-1-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	9
3-етил-1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	82,7
1-[1-(нафт-1-ілметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	92
1-[1-(нафт-2-ілметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	107
1-[1-(п-фенілбензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	1362
1-[1-(3,3-біс(феніл)пропіл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	12,5
1-[1-(п-ціанобензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	1267
1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	32
1-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафт-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	28,7
1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	7,4
1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	215
1-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	18,7
1-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	54,3
1-[1-(бензил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	>10000
1-[1-(4-пропілциклогексил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	2435
1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	4335
1-[1-(декагідро-2-нафтил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	366
1-[1-(4-(1-метилетил)циклогексил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	167
1-[1-(циклооктилметил)-3-(метил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	189

Приклад 10

Синтез деяких головних груп

Схема 1:



Методика

До суміші сполуки 4 (21,6г, 0,2моль), сполуки 5 (15,6г, 0,1моль), оцтової кислоти (6г, 0,1моль) в 500мл дихлорметану однією порцією додавали 29,7г триацетоксиборгідриду натрію (0,14моль, 1,4екв.). Виділення газу відбувалось в проміжку між 30хв. і 1год. Суміш перемішували протягом ночі. ТШХ показувала завершення реакції. Додавали 1N NaOH (500мл), щоб погасити реакцію. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували EtOAc (300мл×2). Об'єднані органічні речовини сушили над карбонатом калію і розчинник випаровували з одержанням червоного масла, яке фільтрували через колонку (5% Et₃N, 25% EtOAc і 70% гексану) з одержанням 14г продукту 6 у вигляді твердої білої речовини (54%).

Сполука 6

МС:m/z 249,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 1,50-1,90 (м, 6H), 2,05 (м, 2H), 3,30 (м, 4H), 3,95 (с, 4H), 6,60-6,80 (м, 4H).

До розчину 13,5г сполуки 6 (54,4ммоль) в 50мл ацетонітрилу однією порцією додавали 11,02г карбонілдімідазолу. Суміш перемішували протягом ночі. Тверда речовина, осаджена з розчину, яку фільтрували і промивали H₂O і TBME, давала 7,5г продукту. Фільтрат випаровували і неочищену речовину розчиняли в EtOAc, промивали водою і насиченим розчином карбонату калію. Органічні речовини сушили над карбонатом калію. Розчинник випаровували з одержанням другої партії твердої речовини рожевого кольору, яку фільтрували через колонку (10% Et₃N, 40% EtOAc і 50% гексану) з одержанням ще 4,5г продукту 7 (81%, об'єднаний).

Сполука 7

МС:m/z 274,7 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 1,50-1,90 (м, 7H), 2,50 (м, 2H), 4,00 (м, 4H), 4,50 (м, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,25 (м, 1H).

Суміш сполуки 7 (7,5г, 27,4ммоль) і 8,26г PPTS в 50мл ацетону і H₂O (10:1) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і ацетон випаровували. Додавання води до суміші ініціювало кристалізацію з одержанням 3г продукту 8 (47,4%).

Сполука 8

МС:m/z 231 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 2,20 (м, 2H), 2,60 (м, 2H),

4,50 (м, 1H), 7,10 (м, 4H), 9,5 (шир., 1H).

До суміші сполуки 8 (7,75г, 33,65ммоль), бензиламіну (3,61г, 33,65ммоль), оцтової кислоти (2,0г, 33,65ммоль) в 150мл дихлорметану однією порцією додавали 10,3г триацетоксиборгідриду натрію (47,1ммоль, 1,4екв.). Газ виділяється між 30хв. і 1 годиною. Суміш перемішували протягом ночі. ТШХ вказувала завершення реакції. Додавали 1N NaOH (500мл), щоб погасити реакцію. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували EtOAc (300мл×2). Об'єднані органічні речовини сушили над карбонатом калію і розчинник випаровували з одержанням твердої речовини коричневого кольору, яку фільтрували через колонку (від 5% Et₃N, 25% EtOAc і 70% гексану до 10% Et₃N, 40% EtOAc і 50% гексану) з одержанням 4,7г продукту 10 у вигляді твердої білої речовини (53,4%) і 3,01г продукту 9 у вигляді твердої білої речовини (34,2%).

Сполука 9

МС:m/z 322 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 1,40 (м, 2H), 1,80-2,35 (м, 6H), 2,70 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 4,30 (м, 1H), 7,10-7,50 (м, 9H), 9,6 (шир., 1H).

Сполука 10

МС:m/z 322 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 1,60 (м, 4H), 1,90 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 3,10 (м, 1H), 3,84 (с, 2H), 4,50 (м, 1H), 7,10-7,50 (м, 9H), 9,6 (шир., 1H).

У розчин 30мл метанолу, що містить 4,7г сполуки 10, додавали 2г Pd(OH)₂. Одержану суспензію гідрували при 50ф/кв.дюйм протягом 12 годин при кімнатній температурі. ТШХ вказувала завершення реакції. Розчин фільтрували через шар целіту, щоб видалити каталізатор. Целіт двічі промивали метанолом (20мл). Органічні речовини об'єднували і розчинник видаляли, одержуючи тверду речовину блідого кольору, яку очищали хроматографією (10% MeOH, 90% EtOAc) з одержанням не зовсім білого продукту 11 (1,79г, 50,7%).

Сполука 11

МС:m/z 232 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 1,50-1,85 (м, 8H), 2,60 (м, 2H), 4,30 (м, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,30 (м, 1H).

До суміші сполуки 11 (1,7г, 7,4ммоль), ацетальдегіду (0,33г, 7,4ммоль) в 50мл дихлоретану однією порцією додавали 2,2г триацетоксиборгідриду натрію (10,36ммоль, 1,4екв.). Виділення газу відбувалось в проміжку між 30хв. і 1год. Суміш перемішували протягом ночі. ТШХ вказувала завершення реакції. Додавали 1N NaOH (500мл), щоб погасити реакцію. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували EtOAc (300мл×2). Об'єднані органічні речовини сушили над карбонатом калію і розчинник випаровували з одержанням коричневого масла, яким хроматографували (10% Et₃N, 40% EtOAc і 50% гексану) з одержанням 1,5г продукту 2 у вигляді клейкого масла, яке перекристалізовували з TBME з одержанням твердої білої речовини (78%).

Сполука 2

МС:m/z 259,7 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃):d 1,15 (т, 3H), 1,50-1,95 (м, 6H), 2,40-2,75 (м, 4H), 2,95 (м, 1H), 4,35 (м, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,35 (м, 1H).

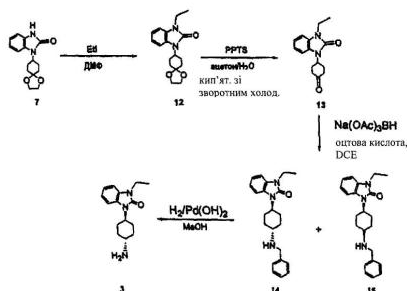
У розчин 30мл метанолу, що містить 3,01г сполуки 9, додавали 1,5г $\text{Pd}(\text{OH})_2$. Одержану суспензію гідрували при 50ф/кв.дюйм протягом 12 годин при кімнатній температурі. ТШХ вказувала завершення реакції протягом ночі. Розчин фільтрували через шар целіту для видалення каталізатора. Целіт двічі промивали метанолом (20мл). Органічні речовини об'єднували і розчинник видаляли, одержуючи тверду речовину блідого кольору, яку очищали хроматографією (10% MeOH, 90% EtOAc) з одержанням не зовсім білого продукту 1 (1,68г, 77,4%).

Сполука 1

МС: m/z 232 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3): d 1,50 (м, 2H), 1,90-2,35 (м, 6H), 3,00 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 4H).

Схема 2:



Методика

Близько 2,5г NaH промивали двічі ТГФ, суспендували в 100мл ДМФ, потім до суміші додавали 8,15г сполуки 7 (38ммоль). Відбувалось виділення газу, і через 5 хвилин додавали 7,13г етилідиду (45,7ммоль). Суміш перемішували протягом ночі. РХ/МС вказувала на те, що вихідна речовина була повністю витрачена. Реакційну суміш охолоджували і до суміші додавали H_2O . Продукт починав осідати з розчину. Кристали збирали фільтруванням з одержанням 9,7г сполуки 12 (84,7%).

Сполука 12

МС: m/z 303,3 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3): d 1,30 (т, 3H), 1,70-1,90 (м, 6H), 2,50 (м, 2H), 3,85-4,00 (м, 6H), 4,50 (м, 1H), 7,05 (м, 3H), 7,25 (м, 1H).

Суміш сполуки 12 (9,7г, 32,2ммоль) і 9,72г PPTS в 50мл ацетону і H_2O (10:1) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і ацетон випаровували. Додавання води до суміші ініціювало кристалізацію з одержанням 6,85г продукту 13 (82,3%).

Сполука 13

МС: m/z 259 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3): d 1,35 (т, 3H), 2,20 (м, 2H), 2,60 (м, 6H), 3,95 (кв, 2H), 4,85 (м, 1H), 7,10 (м, 4H).

До суміші сполуки 13 (6,85г, 26,5ммоль), бензиламіну (2,84г, 26,5ммоль), оцтової кислоти (1,59г, 26,5ммоль) в 150мл дихлоретану однією порцією додавали 7,86г триацетоксиборгідриду натрію (37,1ммоль, 1,4екв.). Виділення газу відбувалось у проміжку між 30хв. і 1год. Суміш перемішували протягом ночі. ТШХ вказувала завершення реакції. Додавали 1 NaOH (500мл), щоб погасити реакцію. Органічний шар відділяли і водний шар екстрагували EtOAc (300мл×2). Об'єднані органічні

речовини сушили над карбонатом калію і розчинник випаровували з одержанням твердої речовини коричневого кольору, яку фільтрували через колонку (від 5% Et_3N , 25% EtOAc і 70% гексану до 10% Et_3N , 40% EtOAc і 50% гексану) з одержанням 1,52г продукту 14 у вигляді твердої білої речовини і 1,08г продукту 15 у вигляді твердої білої речовини.

Сполука 14

МС: m/z 350 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3): d 1,35 (т, 3H), 1,50 (м, 2H), 1,65 (м, 4H), 1,95 (м, 2H), 2,60 (м, 2H), 3,02 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,95 (ддд, 2H), 4,45 (м, 1H), 7,00-7,50 (м, 9H).

Сполука 15

МС: m/z 350 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3): d 1,35 (м, 5H), 1,90 (м, 2H), 2,10-2,35 (м, 4H), 2,70 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,95 (ддд, 2H), 4,40 (м, 1H), 7,00-7,50 (м, 9H).

У розчин 20мл метанолу, що містить 0,5г сполуки 14, додавали 0,3г $\text{Pd}(\text{OH})_2$. Одержану суспензію гідрували при 50ф/кв.дюйм протягом 12 годин при кімнатній температурі. ТШХ вказувала завершення реакції протягом ночі. Розчин фільтрували через шар целіту, щоб видалити каталізатор. Целіт двічі промивали метанолом (20мл). Органічні речовини об'єднували і розчинник видаляли, одержуючи тверду речовину блідого кольору, яку очищали хроматографією (10% MeOH, 90% EtOAc) з одержанням не зовсім білого продукту 3 (300мг, 50%).

Сполука 3

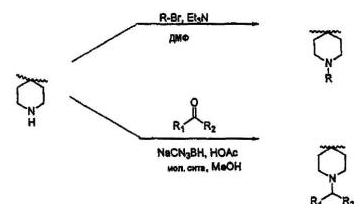
МС: m/z 232 (M+1)

^1H -ЯМР (CDCl_3): d 1,35 (т, 3H), 1,50-1,85 (м, 8H), 2,60 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,95 (ддд, 2H), 4,30 (м, 1H), 7,10, (м, 3H), 7,30 (м, 1H).

Приклад 11

Приєднання кінцевих груп

Кінцеві групи приєднували до головних груп згідно з наступними методиками:



Основна методика для алкілювання:

До розчину аміну (1екв.) і триетиламіну (1екв.) в диметилформаміді однією порцією додавали 1екв. алкіл броміду або хлориду. Суміш перемішували і нагрівали при 80°C протягом ночі. ТШХ вказувала завершення реакції. Реакцію гасили додаванням води з подальшим доведенням pH до 10 за допомогою 1N NaOH. Суміш двічі екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні екстракти сушили над карбонатом калію і розчинник випаровували, подальшою хроматографією одержували чистий продукт.

Основна методика для відновного амінування:

До суміші кетону або альдегіду (1екв.), аміну (1екв.) і оцтової кислоти (1екв.) в метанолі однією порцією додавали ціаноборгідрід натрію (1,4екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ вказувала завершення реакції. Реакцію гасили додаванням води з подальшим

доведенням рН до 10 за допомогою 1N NaOH. Суміш двічі екстрагували Et₂O. Об'єднані органічні екстракти сушили над карбонатом калію і розчинник випаровували, подальшою хроматографією одержували чистий продукт.

Наступні сполуки одержували приєднанням кінцевих груп, використовуючи описані основні процедури:

1-[4-(бензиламіно)циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

1-[4-[(нафт-2-ілметил)етиламіно]циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

МС: m/z 400,2 (M+1)

1-[4-(норборнан-2-іламіно)циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

МС: m/z 326,3 (M+1)

1-[4-[4-(1-метилетил)циклогексил]аміно]циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

МС: m/z 356,4 (M+1)

1-[4-[(декагідро-2-нафтил)аміно]циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

МС: m/z 368,2 (M+1)

1-[4-(етиламіно)циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

1-[4-(бензиламіно)циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

1-[4-[(індан-2-іл)бензиламіно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

МС: m/z 466,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,30 (т, 3H), 1,50-1,75 (м, 2H), 1,90 (шир., 2H), 2,02 (шир., 2H), 2,20 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,99 (м, 4H), 3,75 (с, 2H), 3,90 (м, 3H), 4,25 (м, 1H), 6,95-7,45 (м, 13H).

1-[4-[(циклооктилметил)аміно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

РХ: 99%

МС: m/z 384,5

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,40-1,90 (м, 24H), 2,30 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 2,90 (м, 1H), 3,90 (ддд, 2H), 4,20 (м, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,30 (м, 1H).

1-[4-[(нафт-2-іл)аміно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

РХ: 97%

МС: m/z 399

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,50 (т, 3H), 1,80 (м, 5H), 2,0 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 3,10 (м, 1H), 3,90 (м, 2H), 4,0 (м, 2H), 4,40 (м, 1H), 7,10 (м, 3H), 7,50 (м, 4H), 7,90 (м, 4H).

1-[4-[(п-бензилоксibenзил)аміно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

РХ: 97%

МС: m/z 455

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,40 (т, 3H), 1,70 (м, 2H), 1,90 (м, 3H), 2,60 (м, 4H), 3,10 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 4,0 (м, 2H), 4,50 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 7,10 (м, 6H), 7,50 (м, 6H), 7,90 (м, 1H).

1-[4-[(циклооктилметил)аміно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

РХ: 99%

МС: m/z 369

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,40 (т, 3H), 1,70 (м, 5H), 1,90 (м, 12H), 2,10 (м, 3H), 2,40 (м, 2H), 2,50 (д, 2H), 3,30 (м, 1H), 3,90 (м, 2H), 4,20 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,30 (м, 3H).

1-[4-[(декагідро-2-нафтил)аміно]циклогексил]-

3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

РХ: 99%

МС: m/z 395

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,40 (т, 3H), 1,70 (м, 3H), 1,80 (м, 3H), 1,90 (м, 12H), 2,20 (м, 2H), 2,30 (м, 3H), 2,50 (кв, 2H), 3,10 (м, 1H), 3,90 (м, 2H), 4,20 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 7,0 (м, 1H), 7,30 (м, 3H).

1-[4-[(п-фенілбензил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

РХ: 100%

МС: m/z 440,8 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): d 1,75 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 2,40-2,55 (м, 4H), 3,35-3,52 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 7,40 (м, 2H), 7,59 (т, 2H), 7,60-7,72 (м, 6H), 7,78 (д, 2H).

1-[4-[(1,2,3,4-тетрагідронафтил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

РХ: 93,9%

МС: m/z 405,7 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): d 1,70 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 2,02 (м, 2H), 2,39 (шир., 3H), 2,50 (м, 2H), 2,90 (м, 1H), 3,00 (шир., 2H), 3,35 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,72 (шир., 1H), 4,35 (м, 1H), 7,15 (шир., 4H), 7,40 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,65 (д, 1H).

1-[4-[(4-пропілциклогексил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

РХ: 100%

МС: m/z 399,6 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): d 0,95 (т, 3H), 1,10 (м, 1H), 1,20-1,60 (м, 6H), 1,70 (шир., 5H), 1,80-2,00 (м, 4H), 2,10 (м, 1H), 2,30 (шир., 2H), 2,45 (м, 2H), 3,25 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 4,40 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,65 (д, 1H).

1-[4-[(5-метилгекс-2-іл)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

РХ: 100%

МС: m/z 373,5 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): d 0,95 (д, 6H), 1,25-1,40 (м, 5H), 1,50-1,75 (м, 4H), 1,85 (м, 1H), 1,95 (шир., 2H), 2,30 (м, 2H), 2,40-2,55 (м, 2H), 3,35-3,55 (м, 2H), 4,38 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,70 (д, 1H).

1-[4-[(декагідро-2-нафтил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

РХ: 100%

МС: m/z 411,7 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): d 0,90-2,10 (м, 18H), 2,10-2,50 (м, 5H), 2,82 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 4,35 (м, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,70 (д, 1H).

1-[4-(циклооктиламіно)циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

РХ: 95,4%

МС: m/z 385,7 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): d 1,50-2,10 (м, 13H), 2,30 (м, 2H), 2,40-2,52 (м, 3H), 2,80-2,95 (м, 3H), 3,45 (м, 2H), 3,70 (м, 1H), 4,38 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,70 (д, 1H).

1-[4-[(індан-2-іл)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

РХ: 100%

МС: m/z 391,6 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄): d 1,70 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 2,40-2,60 (м, 4H), 3,10-3,20 (м, 2H), 3,50 (м, 3H), 4,30-4,45 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,42 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,72 (д, 1H).

1-[4-(бензиламіно)циклогексил]-5-карбамоїл-

1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

PX: 100%

MS:m/z 399,5 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄):d 1,40-1,85 (м, 15H), 2,00 (м, 4H), 2,25-2,50 (м, 4H), 2,93 (д, 2H), 3,30 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,65 (д, 1H).

1-[4-[(4-фенілциклогексил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

PX: 100%

MS:m/z 433,7 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄):d 1,65 (м, 2H), 1,85-2,20 (м, 8H), 2,25-2,50 (м, 5H), 3,90 (м, 1H), 3,50 (м, 2H), 3,58 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 7,15-7,40 (м, 6H), 7,60 (с, 1H), 7,65 (д, 1H).

1-[4-(дибензиламіно)циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

PX: 100%

MS:m/z 455,6 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄):d 2,00-2,25 (м, 4H), 2,40 (м, 4H), 3,52 (м, 2H), 4,25-4,65 (м, 4H), 7,30 (д, 1H), 7,45-7,58 (м, 10H), 7,60 (с, 1H), 7,65 (д, 1H).

1-[4-[(5-метилгекс-2-іл)аміно]циклогексил]-7-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он

PX: 99,1%

MS:m/z 373,3 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH-d₄):d 0,95 (д, 6H), 1,30 (д, 3H), 1,45-1,68 (м, 5H), 1,75 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 2,18-2,32 (м, 3H), 2,60 (м, 2H), 3,20-3,40 (м, 2H), 4,30 (м, 1H), 7,05-7,20 (м, 3H).

Інші сполуки, що охоплюються формулами (III) або (IIIA) даного винаходу, можуть бути синтезовані за аналогічними методиками.

Приклад 12

Афінність у відношенні ноцицептину на рецепторі ORL1 для переважних сполук визначали, використовуючи наступний аналіз:

Мембрани рекомбінантних клітин НЕК-293, які експресують рецептор, подібний опіоїдному рецептору людини, (ORL1), (Receptor Biology), одержували шляхом лізування клітин в охолоджену льодом гіпотонічному буфері (2,5мМ MgCl₂, 50мМ HEPES, pH7,4) (10мл/10см чашка) з подальшою гомогенізацією з використанням гомогенізатора тканини/тефлонового товчачика. Мембрани збирали центрифугуванням при 30000×g протягом 15хв. при 4°С і осад після центрифугування ресуспендували у гіпотонічному буфері до кінцевої концентрації 1-3мг/мл. Концентрації білка визначали з використанням реагенту для аналізу білка BioRad з бичачим сироватковим альбуміном як стандартом. Аліквоти мембран рецептора ORL1 зберігали при -80°С.

Аналізи функціонального зв'язування SGTPgS проводили таким чином.

Мембранний розчин ORL1 одержували послідовним додаванням кінцевих концентрацій 0,066мг/мл мембранного білка ORL1, 10мг/мл сапоніну, 3мМ GDP і 0,20нМ [³⁵S]GTPgS до зв'язувального буфера (100мМ NaCl, 10мМ MgCl₂, 20мМ HEPES, pH7,4) на льоду. Одержаний мембранний розчин (190мл/ямка) переносили в 96-ямкові поліпропіленові планшети, що містять 10мл 20х концентрованих вихідних розчинів агоністу, одержаного в ДМСО. Планшети інкубували протягом 30хв. при кімнатній температурі при струшуванні.

Реакції обривали швидким фільтруванням на 96-ямкових фільтрувальних планшетах Unifilter GF/B (Packard) з використанням 96-ямкового харвестера тканини (Brandel) з подальшими трьома фільтрувальними промиваннями 200мл охолодженого на льоду зв'язувального буфера (10мМ NaH₂PO₄, 10мМ NaHPO₄, pH7,4). Фільтрувальні планшети послідовно сушили при 50°С протягом 2-3 годин. Додавали п'ятдесят мл/ямка коктейлю для сцинтиляційного рахунку (BetaScint; Wallac) і планшети зчитували в Packard Top-Count протягом 1хв./ямка.

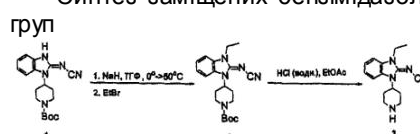
Дані аналізували з використанням апроксимації кривої функціональної залежності в GraphPad PRISMO, v.3.0, і результати представлені в таблиці 3 нижче:

ТАБЛИЦЯ 3
Афінність у відношенні ноцицепфіну

Сполука	обчисл. K _i (нМ)
3-етил-1-(п-фенілбензил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	509
3-етил-1-(5-метилгекс-2-іл)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	23
3-етил-1-(4-пропілциклогексил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	68
3-етил-1-(декагідро-2-нафтил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	1,6
3-етил-1-(нафт-2-ілметил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	198
1-(п-бензилоксибензил)-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	438
1-бензил-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	296
1-[4-(бензиламіно)циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	транс: 112 цис: >10000
3-етил-1-(нафтилметил)-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	39
3-етил-1-[5-(3-фторфеніл)-5-(4-фторфеніл)гексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	148
1-[4-(нафт-2-ілметил)етиламіно]циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	3598
1-[4-(норборан-2-іламіно)циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-[(1-метилетил)циклогексил]аміно]циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-(декагідро-2-нафтил)аміно]циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-(етиламіно)циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	9179
1-[4-(бензиламіно)циклогексил]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	транс: 273 цис: >10000
1-[4-[(ндан-2-іл)бензиламіно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-(циклооктилметил)аміно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	115
1-[4-(нафт-2-іл)аміно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	961
1-[4-[(п-бензилоксибензил)аміно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	2935
1-[4-(циклооктилметил)аміно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	286
1-[4-(декагідро-2-нафтил)аміно]циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	288
1-[4-(бензиламіно)циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-(дибензиламіно)циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-(п-фенілбензил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-[(1,2,3,4-тетрагідронафтил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-(4-пропілциклогексил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-[(5-метилгекс-2-іл)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-[(декагідро-2-нафтил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-(циклооктилметил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-[(ндан-2-іл)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-[(4-фенілциклогексил)аміно]циклогексил]-5-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000
1-[4-[(5-метилгекс-2-іл)аміно]циклогексил]-7-карбамоїл-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	>10000

Приклад 13

Синтез заміщених бензімідазольних головних груп



Методика

60% дисперсію гідриду натрію в мінеральному маслі (0,67г, 16,7ммоль) промивали безводним

пентаном і потім суспендували в 80мл безводного ТГФ в атмосфері N_2 . Додавали сполуку 1 [Європейський патент 0029707] (3,80г, 11,1ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. і потім нагрівали до 50°C. Додавали етилбромід (1,06мл, 13,3ммоль) і одержану суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин. ТШХ (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH 96:4) показала, що реакція була завершена приблизно на 40%. Додавали додаткові кількості гідриду натрію (0,67г) і етилброміду (1,06мл). Після нагрівання при 50°C протягом додаткових 24 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і гасили водою. Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом (1х). Об'єднані органічні екстракти промивали водним розчином бікарбонату натрію (1х), сушили над $MgSO_4$ і випаровували розчинник з одержанням неочищеного продукту у вигляді жовтої твердої речовини. Розтирання з діетиловим ефіром давало чисту сполуку 2 у вигляді твердої речовини білого кольору (3,38г, 82%).

1H -ЯМР ($CDCl_3$):d 1,45-1,55 (м, 12H), 1,82 (шир.с, 2H), 2,30 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 4,30 (шир.с, 2H), 4,41 (кв, 2H), 4,82 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 4H).

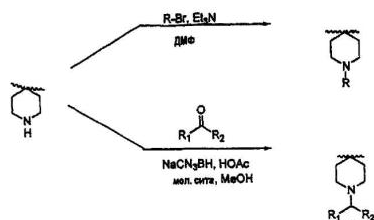
До розчину сполуки 2 (3,60г, 9,74ммоль) в 100мл етилацетату додавали 25мл суміші етилацетату і концентрованої HCl (1:1). Суміш ретельно перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і випаровували досуха. Залишок нейтралізували 50мл метанольного розчину аміаку 10:1 і знов випаровували досуха. Залишок суспендували в 100мл суміші MeOH і CH_2Cl_2 1:1, фільтрували і фільтрат випаровували досуха з одержанням не зовсім білої твердої речовини. Флеш-хроматографія на силікагелі з елююванням сумішшю CH_2Cl_2 :MeOH: NH_3 (300:10:1) давала чисту сполуку 3 у вигляді білої кристалічної твердої речовини (1,98г, 76%).

1H -ЯМР ($CDCl_3$):d 1,45 (т, 3H), 1,82 (шир.с, 2H), 2,33 (м, 2H), 2,80 (м, 2H), 4,40 (кв, 2H), 4,80 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 3H), 7,45 (д, 1H).

Приклад 14

Приєднання кінцевих груп

Кінцеві групи приєднували до головних груп згідно з наступними методиками:



Основна методика для алкілювання:

До розчину аміну (1екв.) і триетиламіну (1екв.) в диметилформаміді однією порцією додавали 1екв. алкілброміду або хлориду. Суміш перемішували і нагрівали при 80°C протягом ночі. ТШХ вказувала завершення реакції. Реакцію гасили додаванням води з подальшим доведенням рН до 10 за допомогою 1N NaOH. Суміш двічі екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні екстракти сушили над карбонатом калію і розчинник випаровували, подальшою хроматографією одержували чистий продукт.

Основна методика для відновного амінування:

До суміші кетону або альдегіду (1екв.), аміну (1екв.) і оцтової кислоти (1екв.) в метанолі однією порцією додавали ціаноборгідрид натрію (1,4екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. ТШХ вказувала завершення реакції. Реакцію гасили додаванням води з подальшим доведенням рН до 10 за допомогою 1N NaOH. Суміш двічі екстрагували Et_2O . Об'єднані органічні екстракти сушили над карбонатом калію і розчинник випаровували, подальшою хроматографією одержували чистий продукт.

Наступні сполуки одержували приєднанням кінцевих груп, використовуючи описані основні методики:

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(п-фенілбензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-бензімідазол

1H -ЯМР ($CDCl_3$):d 1,50 (т, 3H), 1,88 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 3,12 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 4,48 (кв, 2H), 4,80 (м, 1H), 7,15-7,70 (м, 13H).

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-бензімідазол

PX: 96,5%

MC:m/z 466,5 (M+1)

1H -ЯМР ($CDCl_3$):d 1,55 (т, 3H), 1,82 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 4,48 (кв, 2H), 4,78 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 7,00 (д, 2H), 7,15-7,65 (м, 11H).

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(нафт-2-ілметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-бензімідазол

PX: 93,9%

MC:m/z

1H -ЯМР ($CDCl_3$):d 1,55 (т, 3H), 1,80 (м, 2H), 2,30 (т, 2H), 2,52 (м, 2H), 3,18 (шир.д, 2H), 3,78 (с, 2H), 4,50 (кв, 2H), 4,80 (м, 1H), 7,20-7,90 (м, 11H).

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-бензімідазол

MC:m/z 394,4 (M+1)

1H -ЯМР ($CDCl_3$):d 0,90-2,28 (м, 21H), 3,10 (м, 4H), 3,62 (м, 2H), 4,42 (кв, 2H), 5,15 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,80 (шир., 1H).

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(4-(2-пропіл)циклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-бензімідазол

PX: 100%

MC: m/z 394,5 (M+1)

1H -ЯМР ($CDCl_3$):d 0,90 (д, 3H), 0,98 (д, 3H), 1,15-2,35 (м, 14H), 3,10 (м, 5H), 3,70 (м, 2H), 3,92 (шир.с, 1H), 4,40 (кв, 2H), 5,20 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,52 (т, 1H), 7,80 (м, 1H).

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(декагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-бензімідазол

PX: 93,9%

MC: m/z 406,6 (M+1)

1H -ЯМР ($CDCl_3$):d 1,25-2,35 (м, 24H), 1,15 (м, 4H), 3,60 (м, 2H), 4,40 (м, 2H), 4,20 (м, 1H), 7,20-7,80 (м, 4H).

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2H-бензімідазол

PX: 100%

MC:m/z 380,3 (M+1)

1H -ЯМР ($CDCl_3$):d 1,50-1,80 (м, 13H), 1,90 (м, 2H), 2,10 (м, 4H), 3,05 (м, 3H), 3,30 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,90 (м, 1H), 4,42 (кв, 2H), 5,15 (м, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,78 (м, 1H).

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(10,11-дигідро-5H-дibenzo[a,d]циклопентен-5-іл)-4-піперидиніл]-1,3-

дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 94,5%

МС: m/z 462,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,40 (т, 3H), 1,70 (шир.с, 2H), 2,01 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 2,80 (м, 4H), 3,95 (с, 1H), 4,02 (м, 2H), 4,32 (кв, 2H), 4,65 (м, 1H), 7,00-7,32 (м, 12H).

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(3,3-біс(феніл)пропіл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

МС: m/z 464,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,40 (т, 3H), 1,73 (шир.с, 2H), 2,09 (м, 2H), 2,18-2,45 (м, 6H), 2,98 (шир., 2H), 3,93 (т, 1H), 4,35 (кв, 2H), 4,63 (м, 1H), 7,10-7,30 (м, 13H), 7,40 (д, 1H).

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 94,0%

МС: m/z 400,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,30-1,70 (м, 6H), 1,85 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 2,45 (м, 3H), 2,85 (м, 4H), 3,10 (м, 2H), 4,35 (кв, 2H), 4,71 (м, 1H), 7,00-7,60 (м, 8H).

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 94,9%

МС: m/z 368,3 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 0,85 (д, 6H), 0,95 (д, 3H), 1,12-1,65 (м, 8H), 1,80 (м, 2H), 2,27-2,60 (м, 5H), 2,85 (м, 2H), 4,38 (м, 2H), 4,62 (м, 1H), 7,08-7,30 (м, 3H), 7,45 (м, 1H).

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 99,2%

МС: m/z 364,7 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,10-2,10 (м, 13H), 2,35 (м, 1H), 2,50-2,70 (м, 3H), 2,70-2,90 (м, 3H), 3,50 (м, 2H), 4,50 (кв, 2H), 4,80 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,75 (м, 1H).

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 92,1%

МС: m/z 386,2 (M+1)

¹H-ЯМР (CDCl₃): d 1,42 (т, 3H), 1,82 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 2,43 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 3,02-3,19 (м, 4H), 3,23 (м, 1H), 4,38 (кв, 2H), 4,80 (м, 1H), 7,08-7,30 (м, 7H), 7,45 (д, 1H).

2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 100%

МС: m/z 394,7 (M+1)

¹H-ЯМР (MeOH): d 1,35-2,00 (м, 20H), 2,60-2,85 (м, 6H), 3,40 (м, 2H), 2,52 (кв, 2H), 4,90 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,70 (м, 1H).

2-ціаноіміно-3-(2-гідрокси)етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 100%

МС: m/z 396,3 (M+1)

¹H-ЯМР (DMCO): 7,52 (дт, 1H), 7,45 (дт, 1H), 7,21 (м, 2H), 4,97 (т, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,38 (т, 2H), 3,76 (кв, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,61 (шир.т, 1H), 2,33 (м, 4H), 1,76-1,37 (м, 16H).

2-ціаноіміно-3-метоксикарбонілметил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 98,3%

МС: m/z 424,2 (M+1)

¹H-ЯМР (DMCO): 7,56 (дд, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,25 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 4,56 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,34 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,62 (шир.т, 1H), 2,32 (м, 4H), 1,80-1,35 (м, 16H).

2-ціаноіміно-3-ціанометил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 100%

МС: m/z 391,2 (M+1)

¹H-ЯМР (DMCO): 7,60 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 5,48 (с, 2H), 4,77 (м, 1H), 3,33 (д, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,62 (шир.т, 1H), 2,33 (м, 4H), 1,86-1,37 (м, 16H).

2-ціаноіміно-3-бутил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 95,4%

МС: m/z 352,2 (M+1)

¹H-ЯМР (DMCO): 7,58 (дд, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,55 (с, 2H), 4,59 (м, 1H), 4,34 (т, 2H), 2,97 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,55 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 1,80-1,30 (м, 18H), 0,90 (т, 3H).

2-ціаноіміно-3-(2-метансульфонамідо)етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 100%

МС: m/z 473,2 (M+1)

¹H-ЯМР (DMCO): 7,53 (дд, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,23 (м, 2H), 4,60 (м, 1H), 4,35 (т, 2H), 3,37 (т, 2H), 2,87 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,60 (шир.т, 1H), 2,31 (м, 4H), 1,76-1,37 (м, 15H).

2-ціаноіміно-3-ацетамідо-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 100%

МС: m/z 409,2 (M+1)

¹H-ЯМР (DMCO): 7,75 (с, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,20 (м, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,55 (м, 1H), 3,33 (д, 2H), 2,88 (м, 2H), 2,62 (шир.т, 1H), 2,30 (м, 4H), 1,80-1,37 (м, 15H).

2-ціаноіміно-3-карбоксиметил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 97,5%

МС: m/z 409,9 (M+1)

¹H-ЯМР (DMCO): 7,45 (дд, 1H), 7,14 (м, 3H), 4,57 (с, 2H), 4,50 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,61 (шир.т, 1H), 2,33 (м, 4H), 1,75-1,37 (м, 15H).

2-ціаноіміно-3-(2-диметиламіно)етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

PX: 100%

МС: m/z 423,3 (M+1)

¹H-ЯМР (DMCO): 7,60-6,96 (м, 4H), 6,54 (2H, с), 4,65 (м, 1H), 4,40 (т, 2H), 3,90 (т, 2H), 3,05 (м, 4H), 2,90 (м, 1H), 2,63 (м, 3H), 2,56-2,37 (м, 4H), 1,85-1,35 (м, 15H).

2-ціаноіміно-1-[1-(циклооктил)-3-гідроксиметил-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

2-ціаноіміно-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-7-азабензімідазол

2-ціаноіміно-1-[1-(циклооктил)-2,6-етан-4-он-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол

Інші сполуки, що охоплюються формулою (IV) або (IVa) даного винаходу, можуть бути синтезовані за аналогічними методиками.

Приклад 15

Афінність у відношенні ноцицептину на рецепторі ORL1 для переважних сполук визначали, використовуючи наступний аналіз:

Мембрани рекомбінантних клітин HEK-293, які експресують рецептор, подібний опіоїдному рецептору людини, (ORL1), (Receptor Biology), одержували шляхом лізування клітин в охолодженому льодом гіпотонічному буфері (2,5мМ MgCl₂, 50мМ HEPES, pH7,4) (10мл/10см чашка) з подальшою гомогенізацією з використанням гомогенізатора тканини/тефлонового товчачика. Мембрани збирали центрифугуванням при 30000×g протягом 15хв. при 4°C і осад після центрифугування ресуспендували у гіпотонічному буфері до кінцевої концентрації 1-3мг/мл. Концентрації білка визначали з використанням реагенту для аналізу білка BioRad з бичачим сироватковим альбуміном як стандартом. Аліквоти мембран рецептора ORL1 зберігали при -80°C.

Аналізи функціонального зв'язування SGTPgS проводили таким чином.

Мембранний розчин ORL1 одержували послідовним додаванням кінцевих концентрацій 0,066мг/мл мембранного білка ORL1, 10мг/мл сапоніну, 3мМ GDP і 0,20нМ [³⁵S]GTPgS до зв'язувального буфера (100мМ NaCl, 10мМ MgCl₂, 20мМ HEPES, pH7,4) на льоду. Одержаний мембранний розчин (190мл/ямка) переносили в 96-ямкові поліпропіленові планшети, що містять 10мл 20х концентрованих вихідних розчинів агоністу, одержаного в ДМСО. Планшети інкубували протягом 30хв. при кімнатній температурі при струшуванні. Реакції обривали швидким фільтруванням на 96-ямкових фільтрувальних планшетах Unifilter GF/B (Packard) з використанням 96-ямкового харвестера тканини (Brandel) з подальшими трьома фільтрувальними промиваннями 200мл охолодженого на льоду зв'язувального буфера (10мМ NaH₂PO₄, 10мМ Na₂HPO₄, pH7,4). Фільтрувальні планшети послідовно сушили при 50°C протягом 2-3 годин. Додавали п'ятдесят мкл/ямка коктейлю для сцинтиляційного рахунку (BetaScint; Wallac) і планшети зчитували в Packard Top-Count протягом 1хв./ямка.

Дані аналізували з використанням апроксимації кривої функціональної залежності в GraphPad PRISMO. v.3 0. і результати представлені в таблиці 4 нижче:

ТАБЛИЦЯ 4

Афінність у відношенні ноцицептину

Сполука	обчисл. K _i (нМ)
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(п-фенілбензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	5558
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	1660
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(нафт-2-ілметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	882
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	241
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(4-(2-пропіл)циклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	6,9
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(декагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	6,6
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	5,57
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(10,11-дигідро-5Н-добензо[а,д]циклопентен-5-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	>10000
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(3,3-біс(феніл)пропіл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	80
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	157
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	76
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	323
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(1,3-дигідроінден-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	89
2-ціаноміно-3-етил-1-[1-(циклооктилметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	7,1
2-ціаноміно-3-(2-гідрокс)етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	6,4
2-ціаноміно-3-метоксикарбонілметил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	3,3
2-ціаноміно-3-ціанометил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	0,97
2-ціаноміно-3-бутил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	1,36
2-ціаноміно-3-(2-метансульфонамідо)етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	78
2-ціаноміно-3-ацетамідо-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	11
2-ціаноміно-3-карбоксиметил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	201
2-ціаноміно-3-(2-диметиламіно)етил-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	18
2-ціаноміно-1-[1-(циклооктил)-3-гідроксиметил-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	473
2-ціаноміно-1-[1-(циклооктил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-7-азабензімідазол	3743
2-ціаноміно-1-[1-(циклооктил)-2,6-етан-4-он-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	19

Приклад 16

Афінність відносно μ рецептора для сполук визначали згідно з наступним аналізом:

Розчин мембран μ опіоїдного рецептора одержували послідовним додаванням кінцевих концентрацій 0,075мкг/мкл бажаного мембранного білка, 10мкг/мл сапоніну, 3мМ GDP і 0,20нМ [³⁵S]GTPgS до зв'язувального буфера (100мМ Nad, 10мМ MgCl₂, 20мМ HEPES, pH7,4) на льоду. Одержаний мембранний розчин (190мл/ямка) переносили в 96-ямкові поліпропіленові планшети, що містять 10мл 20х концентрованих вихідних розчинів агоністу, одержаного в ДМСО. Планшети інкубували протягом 30хв. при кімнатній температурі при струшуванні. Реакції обривали швидким фільтруванням на 96-ямкових фільтрувальних планшетах Unifilter GF/B (Packard) з використанням 96-ямкового харвестера тканини (Brandel) з подальшими трьома фільтрувальними промиваннями 200мкл охолодженого на льоду зв'язувального буфера (10мМ NaH₂PO₄, 10мМ Na₂HPO₄, pH7,4). Фільтрувальні планшети послідовно сушили при 50°C протягом 2-3 годин.

Додавали п'ятдесят мкл/ямка коктейлю для сцинтиляційного рахунку (MicroScint20; Packard) і планшети зчитували в Packard Top-Count протягом 1хв./ямка.

Дані аналізували з використанням апроксимації кривої функціональної залежності в GraphPad

PRISMO, v.3.0, і результати для деяких сполук представлені в таблиці 5 нижче:

ТАБЛИЦЯ 5
Афінність відносно μ рецептора

Сполука	обчисл. K_i (нМ)
3-[1-(нафт-1-ілметил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	340
3-[1-(3,3-дифенілпропіл)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	726
3-[1-(1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	343
3-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-2Н-бензоксазол-2-он	145
3-етиліден-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	23,3
3-етиліден-1-[1-(нафт-2-ілметил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	137
3-етиліден-1-[1-(п-бензилоксибензил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	1150
3-етиліден-1-[1-(3,3-дифенілпропіл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-он	24
1-[4-((нафт-2-іл)аміно)циклогексил]-3-етил-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол-2-он	2,1
2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(4-пропілциклогексил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	46
2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(1,2,3,4-тетрагідронафтил)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	458
2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(5-метилгекс-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	15
2-ціаноіміно-3-етил-1-[1-(норборнан-2-іл)-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензімідазол	1653