



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87141 (13) C2  
(51) МПК (2009)  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/435

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

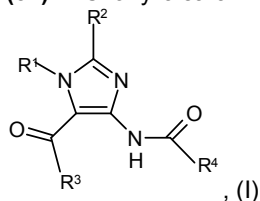
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ІМІДАЗОЛЬНІ РІЗНОВИДИ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРА ГАМК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ РОЗЛАДІВ

1

- (21) а200613007  
(22) 20.06.2005  
(24) 25.06.2009  
(86) PCT/SE2005/000951, 20.06.2005  
(31) 0401653-1  
(32) 24.06.2004  
(33) SE  
(46) 25.06.2009, Бюл.№ 12, 2009 р.  
(72) БАУЕР УДО, SE, БРЕЛСФОРД ВЕЙН, SE, КГАЙЛАНІ ВІЯЙ, US, ЕГНЕР БРАЙАН, SE, Ф'ЕЛЬ-СТРЕМ ОЛА, SE, ГУСТАФССОН ЛІНДА, SE, МАТ-ССОН ЯН, SE, НІЛЬССОН КАРОЛІНА, SE, ОЛЬС-СОН ТОМАС, SE  
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE  
(56) US 3876655 A  
US 4659720 A  
WO 9419351 A1  
EP 0269238 A1  
WO 9731900 A1  
WO 03024942 A1  
(57) 1. Сполука загальної формули I



де  
R<sup>1</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;  
арил або гетероарил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро, кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;  
R<sup>2</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, кар-

2

бонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;  
R<sup>3</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, як варіант, заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, кето, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;  
C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, кето, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;  
арил або гетероарил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро, кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили; або  
аміно, що, як варіант, моно- або дизаміщено групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл;  
R<sup>4</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;  
де кожний з алкілу, алкенілу, алкінілу та циклоалкілу може незалежно мати один або більше атомів карбону, замінених на O, N або S;  
за винятком сполук:  
1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-(ацетиламіно)-1-метил-2-(метилтіо)-етилловий естер;

(13) C2

(11) 87141

(19) UA

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-(ацетиламіно)-2-(метилтіо)-1-фенілетиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-1-(2-фуранілметил)-2-(метилтіо)-етиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-(ацетиламіно)-1-(2-фуранілметил)-2-(метилтіо)-етиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-(ацетиламіно)-2-(метилтіо)-1-(2-тієнілметил)-етиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[[5-нітро-2-фураніл]карбоніл]аміно]-1-(2-тієнілметил)-етиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[4-(1,1-диметилетил)бензоїл]аміно]-1-(2-метоксифеніл)-2-(метилтіо)-етиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(2,4-дихлорбензоїл)аміно]-1-[4-(1-метилетил)феніл]-2-(метилтіо)-етиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 1-[4-(1-метилетил)феніл]-4-[(2-метил-1-оксопропіл)аміно]-2-(метилтіо)-етиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 1-[2-тієнілметил]-4-[(хлорацетил)аміно]-2-(метилтіо)-етиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 1-[2-тієнілметил]-4-[(дихлорацетил)аміно]-2-(метилтіо)-етиловий естер та

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 1-[2-метоксифеніл]-4-[(трихлорацетил)аміно]-2-(метилтіо)-етиловий естер.

2. Сполука за п.1, де  $R^2$  -  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил, як варіант, незалежно заміщений вибраним з групи:  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрil або один чи два арили або гетероарили.

3. Сполука за п.2, де  $R^2$  -  $C_1$ - $C_5$ алкоксил, як варіант, незалежно заміщений вибраним з групи:  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрil або один чи два арили або гетероарили.

4. Сполука за п.1, де  $R^2$  -  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, як варіант, незалежно заміщений вибраним з групи:  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрil або один чи два арили або гетероарили.

5. Сполука за п.4, де  $R^2$  -  $C_1$ - $C_5$ тіоалкоксил, як варіант, незалежно заміщений вибраним з групи:  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрil або один чи два арили або гетероарили.

6. Сполука за будь-яким з пп.1-5, де  $R^1$  -  $C_1$ - $C_7$ алкіл або  $C_3$ - $C_7$ циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_7$ алкоксил,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, гідроксил, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрil або один арил чи гетероарил;

арил або гетероарил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_7$ алкіл,  $C_2$ - $C_7$ алкеніл,  $C_2$ - $C_7$ алкініл,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_7$ алкоксил,  $C_1$ - $C_7$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро,

кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрil або один чи два арили або гетероарили.

7. Сполука за п.6, де  $R^1$  -  $C_1$ - $C_4$ алкіл, як варіант, незалежно заміщений одним або двома арилами або гетероарилами.

8. Сполука за будь-яким з пп.1-7, де  $R^3$  -  $C_1$ - $C_7$ алкоксил, як варіант, незалежно заміщений вибраним з групи:  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, кето,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрil або один чи два арили або гетероарили.

9. Сполука за будь-яким з пп.1-7, де  $R^3$  -  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл або  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, кето, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрil або один чи два арили або гетероарили.

10. Сполука за п.9, де  $R^3$  -  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл, як варіант, незалежно заміщений вибраним з групи:  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, кето, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрil або один чи два арили або гетероарили.

11. Сполука за будь-яким з пп.1-10, де  $R^4$  -  $C_1$ - $C_7$ алкіл,  $C_2$ - $C_7$ алкеніл,  $C_2$ - $C_7$ алкініл або  $C_3$ - $C_7$ циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_7$ алкоксил,  $C_1$ - $C_7$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрil або один чи два арили або гетероарили.

12. Сполука за будь-яким з пп.1-10, де  $R^4$  - арил або гетероарил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрil або один чи два арили або гетероарили.

13. Сполука формули I за п.1, котра вибрана з групи:

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-фенілетиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-фенілетиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3,4-дихлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(2-тієнілметил)-етиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-бромбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер;

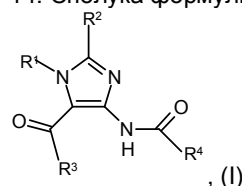
1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(2-тієнілметил)-етиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[(1-оксо-2-фенілбутил)аміно]-1-(фенілметил)-етиловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилловий естер;  
 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-метоксибензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(2-тієнілметил)-етилловий естер;  
 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-метоксибензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-фенілетилловий естер;  
 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[4-(1,1-диметилетил)бензоїл]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилловий естер;  
 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3,4-дихлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилловий естер;  
 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3,4-дихлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилловий естер;  
 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-1-(3-метилбутил)-2-(метилтіо)-етилловий естер;  
 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3,4-дихлорбензоїл)аміно]-1-(3-метилбутил)-2-(метилтіо)-етилловий естер;  
 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[(1-оксо-2-феноксипропіл)аміно]-1-(фенілметил)-етилловий естер;  
 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[(1-оксо-2-фенілбутил)аміно]-1-фенілетилловий естер;  
 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-йодбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-фенілетилловий естер;  
 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3,4-дихлорбензоїл)аміно]-1-(2-фуранілметил)-2-(метилтіо)-етилловий естер;  
 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-1-(2-метоксифеніл)-2-(метилтіо)-етилловий естер;  
 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-1-[4-(1-метилетил)феніл]-2-(метилтіо)-етилловий естер;  
 трет-бутил 4-[(4-флуорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 2-метокси-1-метилетил 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 циклопентил 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 трет-бутил 4-[(метоксіацетил)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 ізопропіл 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 2,2-диметилпропіл 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 1-ціано-1-метилетил 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 1,1-диметилпентил 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 тетрагідрофуран-3-іл 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 2-метокси-1,1-диметилетил 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 1,1-диметил-2-оксопропіл 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;

1-(метоксиметил)пропіл 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 2-метокси-1,1-диметилетил 4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілкарбоніл)аміно]-2-метокси-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 2-метокси-1,1-диметилетил 4-[(3-хлорфеноксил)ацетил]аміно]-2-метокси-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 2-метокси-1,1-диметилетил 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-метокси-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат;  
 2-метокси-1,1-диметилетил 4-[(2,4-дихлорбензоїл)аміно]-2-метокси-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат.

14. Сполука формули I за п.1



де  
 $R^1$  -  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл або  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

арил або гетероарил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро, кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

$R^2$  -  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил або  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

$R^3$  -  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил, як варіант, заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, кето, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

$C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл або  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, кето, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

арил або гетероарил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро, кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили; або

аміно, що, як варіант, моно- або дизаміщено групою:  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл або  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл;

$R^4$  -  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил або  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили; арил або гетероарил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_3$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро, кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

де кожний алкіл, алкеніл, алкініл та циклоалкіл можуть незалежно мати один або більше атомів карбону, заміщених O, N або S;

для застосування у терапії.

15. Сполука за будь-яким з пп.1-13 для застосування як позитивного алостеричного модулятора рецептора ГАМК<sub>B</sub>.

16. Застосування сполуки формули I за пп.14 або 15, як варіант, у комбінації з агоністом рецептора ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для лікування хвороби шлунково-стравохідний рефлюкс (ХШСР).

17. Застосування сполуки формули I за пп.14 або 15, як варіант, у комбінації з агоністом рецептора ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для попередження рефлюксу.

18. Застосування сполуки формули I за п.14 або 15, як варіант, у комбінації з агоністом рецептора ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для лікування функціонального шлунково-кишкового розладу.

19. Застосування за п.18, де вказаний функціональний шлунково-кишковий розлад є функціональною диспепсією.

20. Застосування сполуки формули I за п.14 або 15, як варіант, у комбінації з агоністом рецептора ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для лікування синдрому подразненого кишечника (СПК).

21. Застосування за п.20, де вказаний синдром подразненого кишечника є синдромом подразненого кишечника з домінуванням запору.

22. Застосування за п.20, де вказаний синдром подразненого кишечника є синдромом подразненого кишечника з домінуванням діареї.

23. Застосування за п.20, де вказаний синдром подразненого кишечника є синдромом подразненого кишечника з домінуванням змінної перистальтики кишечника.

24. Спосіб лікування хвороби шлунково-стравохідний рефлюкс (ХШСР), згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I за п.14, як варіант, у комбінації з агоністом рецептора ГАМК<sub>B</sub>, вводять особі, що потребує такого лікування.

25. Спосіб попередження рефлюксу, згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I за п.14, як варіант, у комбінації з агоністом рецептора ГАМК<sub>B</sub>, вводять особі, що потребує такого попередження.

26. Спосіб лікування функціонального шлунково-кишкового розладу, згідно з яким фармацевтично

та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I за п.14, як варіант, у комбінації з агоністом рецептора ГАМК<sub>B</sub>, вводять особі, що потребує такого лікування.

27. Спосіб за п.26, де вказаний функціональний шлунково-кишковий розлад є функціональною диспепсією.

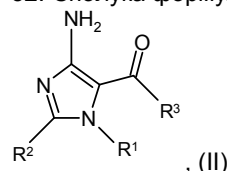
28. Спосіб лікування синдрому подразненого кишечника (СПК), згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I за п.14, як варіант, у комбінації з агоністом рецептора ГАМК<sub>B</sub>, вводять особі, що потребує такого лікування.

29. Спосіб за п.28, де вказаний синдром подразненого кишечника є синдромом подразненого кишечника з домінуванням запору.

30. Спосіб за п.28, де вказаний синдром подразненого кишечника є синдромом подразненого кишечника з домінуванням діареї.

31. Спосіб за п.28, де вказаний синдром подразненого кишечника є синдромом подразненого кишечника з домінуванням змінної перистальтики кишечника.

32. Сполука формули II



де  $R^1$  -  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл або  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

арил або гетероарил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_3$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро, кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

$R^2$  -  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил або  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

$R^3$  -  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил, як варіант, заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, кето, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

$C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл або  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_3$ - $C_{10}$ тіоалкоксил,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл, кето, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

арил або гетероарил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою:  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,

C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро, кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили; або аміно, що, як варіант, моно- або дизаміщено групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл; де кожний алкіл, алкеніл, алкініл та циклоалкіл можуть незалежно мати один або більше атомів карбону, заміщених O, N або S; за винятком сполук: 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-аміно-1-метил-2-(метилтіо)-етилловий естер; етил-4-аміно-1-(2-фурилметил)-2-(метилтіо)-1H-імідазол-5-карбоксилат;

етил-4-аміно-1-(4-ізопропілфеніл)-2-(метилтіо)-1H-імідазол-5-карбоксилат; етил-4-аміно-1-(2-метоксифеніл)-2-(метилтіо)-1H-імідазол-5-карбоксилат; метанон, [4-аміно-1-метил-2-(метилтіо)-1H-імідазол-5-іл]феніл; метанон, [4-аміно-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-іл]феніл; 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-аміно-2-(метилтіо)-1-фенілетилловий естер; 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-аміно-1-метил-2-(метилтіо)-етилловий естер та 1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-аміно-2-(метилтіо)-1-(2-пропеніл)-етилловий естер.

Заявлений винахід стосується нових сполук, що мають позитивну алостеричну модуляторну дію стосовно рецептору ГАМК<sub>B</sub> (PGB), способів отримання вказаних сполук та їх застосування для інгібування мінущих релаксацій нижчого стравохідного сфінктера, для лікування хвороби шлунково-стравохідний рефлюкс, а також для лікування функціональних шлунково-кишкових розладів та синдрому подразненого кишечника (СПК).

Нижчий стравохідний сфінктер (НСС) є схильним до періодичного релаксування. Як результат, рідина з шлунка може попадати у стравохід, оскільки механічний бар'єр тимчасово втрачається у цей час, це далі визначено як "рефлюкс".

Хвороба шлунково-стравохідний рефлюкс (ХШСР) є найпоширенішою хворобою вищого шлунково-кишкового тракту. Сучасна фармакотерапія спрямована на зменшення секреції шлункової кислоти, або на нейтралізацію кислоти у стравоході. Головний механізм в основі рефлюксу, як вважають, є залежним від гіпотонічності нижчого стравохідного сфінктера. Однак, нещодавнє дослідження [наприклад, Holloway & Dent (1990) *Gastroenterol. Clin. N. Amer.* 19, pp.517-535] показало, що більшість випадків рефлюксу відбуваються при мінущій релаксації нижчого стравохідного сфінктера (МРНСС), тобто релаксації не викликаються ковтанням. Також показано, що секреція шлункової кислоти звичайно є нормальною у пацієнтів з ХШСР.

Тому, є необхідність у терапії, що зменшує інцидентність МРНСС та таким чином попереджує рефлюкс.

Агоністи рецепторів ГАМК<sub>B</sub>, як показано, інгібують МРНСС, що розкрито у [WO 98/11885 A1].

Функціональні шлунково-кишкові розлади, як-то функціональна диспепсія, можна визначити згідно з [Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KV, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. C Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Corazziari E, eds. Rome II: Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. 2 ed.

McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2000:351-432 and Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG and Whitehead WE. Rome II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders. *Gut* 45(Suppl,2), II1-II81,9-1-1999.

Синдром подразненого кишечника (СПК) можна визначити згідно з [Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. C. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Corazziari E, eds. Rome II: Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. 2 ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2000:351-432 and Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG and Whitehead WE. Rome II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders. *Gut* 45(Suppl,2), II1-II81,9-1-1999].

Агоністи рецепторів ГАМК<sub>B</sub>

ГАМК (4-амінобутанова кислота) є ендogenous нейротрансмітером у центральній та периферійній нервових системах. Рецептори для ГАМК традиційно поділено на підтипи рецепторів ГАМК<sub>A</sub> та ГАМК<sub>B</sub>. Рецептори ГАМК<sub>B</sub> належать до надродини рецепторів, сполучених з G-білком (GPCR).

Найбільш досліджений агоніст рецептору ГАМК<sub>B</sub>, баклофен, (4-аміно-3-(р-хлорфеніл)бутанова кислота; розкрита у CN 449046) є корисним як антиспазматичний засіб. [EP 356128 A2] описує застосування агоністу рецептору ГАМК<sub>B</sub>, (3-амінопропіл)метилфосфінової кислоти для застосування у терапії, зокрема у лікуванні розладів центральної нервової системи.

[EP 463969 A1 та FR 2722192 A1] розкривають похідні 4-амінобутанової кислоти, що мають відмінні гетероциклічні замісники на 3-карбоні бутильного ланцюга. [EP 181833 A1] розкриває заміщені 3-амінопропілфосфінової кислоти, що мають високі спорідненості стосовно сайтів рецепторів ГАМК<sub>B</sub>. [EP 399949 A1] розкриває похідні (3-амінопропіл)метилфосфінової кислоти, котрі описані як потужні агоністи рецепторів ГАМК<sub>B</sub>. Крім

того інші (3-амінопропіл)метилфосфінові кислоти та (3-амінопропіл)фосфінові кислоти розкриті у [WO 01/41743 A1 та WO 01/42252 A1], відповідно. Взаємозв'язки структура-активність деяких аналогів фосфінових кислот відносно їх спорідненості стосовно рецепторів ГАМК<sub>B</sub> обговорені у [J. Med. Chem. (1995), 38, 3297-3312]. Аналоги сульфінатові кислоти та їх активності стосовно рецепторів ГАМК<sub>B</sub> описані у [Bioorg. & Med. Chem. Lett. (1998), 8, 3059-3064]. Більш загальний огляд лігандів ГАМК<sub>B</sub>, [дивись Curr. Med. Chem.-Central Nervous System Agents (2001), 1, 27-42].

Позитивна алостерична модуляція рецепторів ГАМК<sub>B</sub>

2,6-Ди-трет-бутил-4-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)фенол (CGP7930) та 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2,2-диметилпропаналь [розкриті у US 5,304,685], як описано, викликає позитивну алостеричну модуляцію нативного та рекомбінантного рецепторів ГАМК<sub>B</sub> активність [Society for Neuroscience, 30<sup>th</sup> Annual Meeting, New Orleans, La., Nov. 4-9, 2000: Positive Allosteric Modulation of Native and Recombinant ГАМК<sub>B</sub> Receptor Activity, S. Urwyler et al.; Molecular Pharmacol. (2001), 60, 963-971].

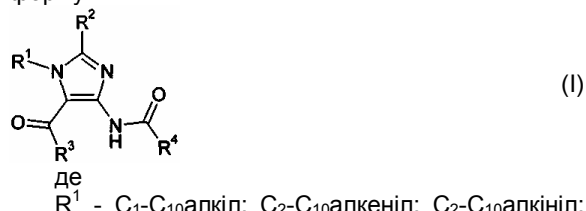
N,N-Дициклопентил-2-метилсульфаніл-5-нітро-піримідин-4,6-діамін, як описано, викликає позитивну алостеричну модуляцію рецептору ГАМК<sub>B</sub> [The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 307 (2003), 322-330].

Похідні 1H-імідазол-5-карбонової кислоти

Кілька етилових естерів 4-аміно-1H-імідазол-5-карбонової кислоти розкриті як інтермедіати для синтезу пуринів [Tetrahedron Lett. (1966), 1885-1889] або імідазо[4,5-d]піримідонів та імідазо[4,5-b]піридинів [Monatshefte für Chemie (1976), 107: 1413-1421]. Також, 1,7-дигідро-6H-пурин-6-они отримують з етилових естерів 4-ацетиламіно-1H-імідазол-5-карбонової кислоти [Tetrahedron (1982), 38: 1435-1441]. Однак, ці сполуки не відомі як позитивні алостеричні модулятори рецептору ГАМК<sub>B</sub> та не описані як корисні для лікування ХШСР або функціональних шлунково-кишкових розладів.

Для сучасного огляду алостеричних модуляцій GPCR, [дивись: Expert Opin. Ther. Patents (2001), 11, 1889-1904].

Заявлений винахід стосується нових сполук формули I:



де R<sup>1</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл; або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

арил або гетероарил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро, кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро, кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

R<sup>2</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил або C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або ге-тероарили;

R<sup>3</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, як варіант, заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, кето, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл; або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, кето, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

арил або гетероарил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро, кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили; або

аміно, що, як варіант, моно- або ди-заміщено групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл;

R<sup>4</sup> - C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл; C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил; або C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

арил або гетероарил, кожний, як варіант, незалежно заміщений групою: C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро, кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили;

за винятком сполук:

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-  
(ацетиламіно)-1-метил-2-(метилтіо)-етилловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-  
(ацетиламіно)-2-(метилтіо)-1-феніл-етилловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-1-(2-фуранілметил)-2-(метилтіо)-етилловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-  
(ацетиламіно)-1-(2-фуранілметил)-2-(метилтіо)-етилловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-  
(ацетиламіно)-2-(метилтіо)-1-(2-тієнілметил)-етилловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[[5-нітро-2-фураніл]карбоніл]аміно]-1-(2-тіснїлметил)-етилловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[4-(1,1-диметилетил)бензоїл]аміно]-1-(2-метоксифенїл)-2-(метилтіо)-етилловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(2,4-дихлорбензоїл)аміно]-1-[4-(1-метилетил)фенїл]-2-(метилтіо)-етилловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 1-[4-(1-метилетил)фенїл]-4-[(2-метил-1-оксопропіл)аміно]-2-(метилтіо)-етилловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 1-[2-тіснїлметил]-4-[(хлор-ацетил)аміно]-2-(метилтіо)-етилловий естер;

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 1-[2-тіснїлметил]-4-[(дихлор-ацетил)аміно]-2-(метилтіо)-етилловий естер; та

1H-імідазол-5-карбонової кислоти 1-[2-метоксифенїл]-4-[(ігіхлор-ацетил)аміно]-2-(метилтіо)-етилловий естер.

В одому втіленні заявленого винаходу,  $R^2$  -  $C_{1-10}$ алкоксил, як варіант, заміщений групою:  $C_{1-10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрїл або один чи два арили або гетероарили.

У наступному втіленні винаходу,  $R^2$  -  $C_{1-10}$ тіоалкоксил, як варіант, заміщений групою:  $C_{1-10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрїл або один чи два арили або гетероарили.

Цей новий клас сполук формули I, 1H-імідазол-5-карбонової кислоти етилові естери або амїди, є корисними як позитивні алостеричні модулятори рецептору ГАМК<sub>B</sub>.

Загальні терміни, застосовані у визначенні формули I мають такі значення:

$C_1$ - $C_{10}$ алкілом є алкіл з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, що має 1-10 атомів карбону, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, вторинний бутил, третинний бутил, пентил, ізопентил, гексил або гептил. Алкіл може бути заміщеним одним або більше з групи:  $C_{1-10}$ алкоксил,  $C_{1-10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрїл або один чи два арили або гетероарили. Алкіли можуть містити один або більше гетероатомів, вибраних з O, N та S, тобто один або більше атомів карбону можуть бути замінені таким гетероатомом. Прикладами таких груп є метил-етилловий етер, метил-етилламін та метилтіометил. Алкіл може утворювати частину кільця. Один або більше атомів гідрогену алкілу можуть бути заміщеними на атом флуору.

$C_2$ - $C_{10}$ алкенілом є алкенїл з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, що має 2-10 атомів карбону, наприклад, вініл, ізопропенїл та 1-бутенїл. Алкенїл може бути заміщеним одним або більше з групи:  $C_{1-10}$ алкоксил,  $C_{1-10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрїл або один чи два арили або гетероарили. Алкенїли мо-

жуть містити один або більше гетероатомів, вибраних з O, N та S, тобто один або більше атомів карбону можуть бути замінені таким гетероатомом. Один або більше з атомів гідрогену алкенїлу можуть бути заміщеними на атом флуору.

$C_2$ - $C_{10}$ алкінілом є алкініл з лінійним чи розгалуженим ланцюгом, що має 2-10 атомів карбону, наприклад, етинїл, 2-пропінїл та бут-2-инїл. Алкініл може бути заміщеним одним або більше з групи:  $C_{1-10}$ алкоксил,  $C_{1-10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрїл або один чи два арили або гетероарили. Алкініли можуть містити один або більше гетероатомів, вибраних з O, N та S, тобто один або більше атомів карбону можуть бути замінені таким гетероатомом. Один або більше з атомів гідрогену алкінілу можуть бути заміщеними на атом флуору.

$C_3$ - $C_{10}$ циклоалкілом є циклічний алкіл, що має 3-10 атомів карбону, як-то циклопропіл, циклобутїл, циклопентїл або циклогексил. Циклоалкіл може також бути ненасиченим. Циклоалкіл може бути заміщеним одним або більше з групи:  $C_{1-10}$ алкоксил,  $C_{1-10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрїл або один чи два арили або гетероарили. Циклоалкіли можуть мати один або більше гетероатомів, вибраних з O, N та S, тобто один або більше атомів карбону можуть бути замінені таким гетероатомом. Один або більше з атомів гідрогену циклоалкілу можуть бути заміщеними на атом флуору.

$C_1$ - $C_{10}$ алкоксилом є алкоксил, що має 1-10 атомів карбону, наприклад, метоксил, етоксил, н-пропоксил, н-бутоксил, ізопропоксил, ізобутоксил, вторинний бутоксил, третинний бутоксил, пентоксил, гексоксил або гептоксил. Алкоксил може бути циклічним, частково ненасиченим або ненасиченим, як-то пропенілоксил або циклопентоксил. Алкоксил може бути ароматичним, як-то у бензілоксил або феноксил. Алкоксил може містити один або більше гетероатомів, вибраних з O, N та S, тобто один або більше атомів карбону можуть бути замінені таким гетероатомом. Алкоксил може бути заміщеним одним або більше з групи:  $C_{1-10}$ алкоксил,  $C_{1-10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрїл або один чи два арили або гетероарили.

$C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксилом є тіоалкоксил, що має 1-10 атомів карбону, наприклад, тіо-метоксил, тіо-етоксил, н-тіопропоксил, н-тіобутоксил, тіоізопропоксил, тіоізобутоксил, вторинний тіобутоксил, третинний тіобутоксил, тіопентоксил, тіогексоксил або тіогептоксил. Тіоалкоксил може бути ненасиченим, як-то тіопропенілоксил або ароматичним, як-то тіобензілоксил або тіофеноксил. Тіоалкоксил може бути заміщеним одним або більше з групи:  $C_{1-10}$ алкоксил,  $C_{1-10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрїл або один чи два арили або гетероарили.

Термін арил тут визначено як ароматичне кільце, що має 6-14 атомів карбону, охоплюючи од-

нокільцеві та поліциклічні сполуки, як-то феніл, бензил або нафтил, як варіант, заміщені одним або більше замісниками, як-то  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро, кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил, або один чи два арили або гетероарили, як-то у біфенілі. Поліциклічні кільця є насиченими, частково ненасиченими або насиченими.

Термін гетероарил тут визначено як ароматичне кільце, що має 3-14 атомів карбону, охоплюючи однокільцеві та поліциклічні сполуки, де одним або кількома з кільцевих атомів є кисень, нітроген або сульфур, як-то фураніл, тіофеніл або імідазопіридин. Гетероарил, як варіант, заміщений одним або більше замісниками, як-то  $C_1$ - $C_{10}$ алкіл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкеніл,  $C_2$ - $C_{10}$ алкініл,  $C_3$ - $C_{10}$ циклоалкіл,  $C_1$ - $C_{10}$ алкоксил,  $C_1$ - $C_{10}$ тіоалкоксил, галоген, гідроксил, меркапто, нітро, кето, карбонова кислота, естер карбонової кислоти, амід карбонової кислоти, нітрил або один чи два арили або гетероарили, як-то у біфенілі. Поліциклічні кільця є насиченими, частково ненасиченими або насиченими.

Галоген вибрано з групи: хлор, флуор, бром або йод.

Коли сполуки формули I мають принаймні один асиметричний атом карбону, вони можуть існувати у деяких стереохімічних формах. Заявлений винахід стосується суміші ізомерів а також індивідуальних стереоізомерів. Заявлений винахід крім того стосується геометричних ізомерів, ротаційних ізомерів, енантіомерів, рацематів та діастереоізомерів.

Де відповідно, сполуки формули I можна застосовувати у нейтральній формі, наприклад, як карбонову кислоту, або у формі солі, переважно фармацевтично прийнятної солі, як-то солі натрію, калію, амонію, кальцію або магнію розглянутої сполуки.

Сполуки формули I є корисними як позитивні алостеричні модулятори РГВ (рецептор ГАМК<sub>B</sub>). Позитивний алостеричний модулятор рецептору ГАМК<sub>B</sub> визначено як сполуку, котра робить рецептор ГАМК<sub>B</sub> більш чутливим до ГАМК та агоністів рецепторів ГАМК<sub>B</sub> зв'язуванням з рецепторним білком ГАМК<sub>B</sub> на сайті відмінному застосованого ендогенним лігандом. Позитивний алостеричний модулятор РГВ діє синергічно з агоністом та збільшує потужність та/або притаманну ефективність агоністу рецептору ГАМК<sub>B</sub>. Також показано, що позитивні алостеричні модулятори, діючі на рецептор ГАМК<sub>B</sub>, можуть продукувати агоністичну дію. Тому сполуки формули I можуть бути ефективними як повні або часткові агоністи.

Наступним аспектом винаходу є застосування сполук формули I у терапії.

Як результат більшої чутливості рецептору ГАМК<sub>B</sub> до агоністів рецепторів ГАМК<sub>B</sub> при застосуванні позитивного алостеричного модулятора спостерігають посилене інгібування мінущої релаксації нижчого стравохідного сфінктера (МРНСС) для агоністу ГАМК<sub>B</sub>. Як результат, заявлений винахід стосується застосування позитивного алостеричного модулятора рецептору ГАМК<sub>B</sub> формули I, як

варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, для отримання медикаменту для інгібування мінущої релаксації нижчого стравохідного сфінктера (МРНСС).

Наступним аспектом винаходу є застосування сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для попередження рефлюксу.

Ще одним наступним аспектом винаходу є застосування сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для лікування хвороби шлунково-стравохідний рефлюкс (ХШСР).

Ефективна терапія регургітації у дітей могла б бути важливим шляхом попередження, а також лікування хвороб легень внаслідок аспірації регургітованого вмісту шлунку, та для терапії поганого зростання ваги, серед іншого внаслідок надлишкової втрати живильної речовини. Таким чином, наступним аспектом винаходу є застосування сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для лікування хвороб легень.

Ще одним аспектом винаходу є застосування сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для терапії поганого зростання ваги.

Ще одним аспектом винаходу є застосування сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для лікування або попередження астми, як-то пов'язаної з рефлюксом астми.

Наступним аспектом винаходу є застосування сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для лікування або попередження ларингіту або хронічного ларингіту.

Наступним аспектом заявленого винаходу є спосіб інгібування мінущої релаксації нижчого стравохідного сфінктера (МРНСС), згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потребує такого інгібування.

Ще одним аспектом винаходу є спосіб попередження рефлюксу, згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потребує такого попередження.

Ще одним наступним аспектом винаходу є спосіб лікування хвороби шлунково-стравохідний рефлюкс (ХШСР), згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потребує такого лікування.

Ще одним аспектом заявленого винаходу є спосіб лікування або попередження регургітації, згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потребує такого лікування.

Ще одним аспектом винаходу є спосіб лікування або попередження регургітації у дітей, згідно



но з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потребує такого лікування.

Ще одним наступним аспектом винаходу є спосіб лікування, попередження або інгібування хвороби легень, згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потребує такого лікування. Хвороба легень, яку лікують, може серед іншого бути внаслідок аспірації регургітованого вмісту шлунку.

Ще одним наступним аспектом винаходу є спосіб терапії поганого зростання ваги, згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потребує такого лікування.

Наступним аспектом винаходу є спосіб лікування або попередження астми, як-то пов'язаної з рефлюксом астми, згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потребує такого лікування.

Наступним аспектом винаходу є спосіб лікування або попередження ларингіту або хронічного ларингіту, згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потребує такого лікування.

Наступним втіленням є застосування сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для лікування функціонального шлунково-кишкового розладу (FGD). Ще одним аспектом винаходу є спосіб лікування функціонального шлунково-кишкового розладу, згідно з яким ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потерпає від вказаного стану.

Наступним втіленням є застосування сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для лікування функціональної диспепсії. Ще одним аспектом винаходу є спосіб лікування функціональної диспепсії, згідно з яким ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потерпає від вказаного стану.

Функціональна диспепсія стосується болю або дискомфорту, що знаходиться у вищій частині живота. Дискомфорт може характеризуватися або поєднуватися з вищою абдомінальною повнотою, почуттям швидкого насичення, здуттям живота або нудотою. Етіологічно пацієнтів з функціональною диспепсією можна поділити на дві групи:

1 - Пацієнти з ідентифікованою патофізіологічною або мікробіологічною аномалією сумнівної клінічної релевантності (наприклад, гастрит від *Helicobacter pylori*, гістологічний дуоденіт, камені жовчного міхура, вісцеральна гіперчутливість, по-

рушення моторики шлунку та дванадцятипалої кишки)

2 - Пацієнти без ідентифікованого пояснення симптомів.

Функціональна диспепсія може бути діагнованою таким чином:

Принаймні 12 тижні, котрі повинні не бути консекутивними протягом попередніх 12 місяців

1 - Постійної або рецидивної диспепсії (біль або дискомфорт у вищій частині живота) та

2 - Відсутність свідомості органічної хвороби (охоплюючи вищу ендоскопію), що можуть пояснити симптоми та

3 - Відсутність свідомості, що диспепсія винятково полегшується дефекацією або асоційована з початком зміни частоти або форми стулу.

Функціональну диспепсію можна поділити на підгрупи на основі відмінної картини симптомів, як-то диспепсія виразкового типу, диспепсія з порушенням моторики та неспецифічна диспепсія.

Сучасна терапія функціональної диспепсії є винятково емпіричною та спрямована на полегшення видимих симптомів. Більшість звичайно застосованих терапій все ще охоплюють антидепресанти.

Наступним аспектом винаходу є застосування сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для лікування або попередження синдрому подразненого кишечника (СПК), як-то СПК з домінуванням запору, СПК з домінуванням діареї або СПК з домінуванням змінної перистальтики кишечника.

Наступним аспектом винаходу є спосіб лікування або попередження синдрому подразненого кишечника (СПК), згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потребує такого лікування.

СПК тут визначено як хронічний функціональний розлад зі специфічними симптомами, що охоплюють постійний або рецидивний абдомінальний біль та дискомфорт, що супроводжується змінною функцією кишечника, часто з абдомінальним здуттям живота та абдомінальним розтяганням. Це загалом поділено на 3 підгрупи згідно з домінуючою картиною кишечника:

1 - домінування діареї

2 - домінування запору

3 - змінна перистальтика кишечника.

Абдомінальний біль або дискомфорт є ознакою СПК та поділений на три підгрупи.

СПК симптоми розподілені на групи згідно з Римськими критеріями та послідовно модифіковані згідно з Римськими критеріями II. Ця узгодженість в описуванні симптомів допомогла досягти згоди у плануванні та оцінці СПК клінічних досліджень.

Римськими критеріями діагностики II є:

1 - Наявність абдомінального болю або дискомфорту протягом принаймні 12 тижнів (не обов'язково послідовно) поза межами попередніх років

2 - Два або більше з наступних симптомів:

a) Полегшення при дефекації

б) Початок, асоційований зі зміною частоти стулу

с) Початок, асоційований зі зміною консистенції стулу

Наступним аспектом винаходу є застосування сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для лікування або попередження розладів центральної нервової системи, як-то тривожність.

Наступним аспектом винаходу є спосіб лікування або попередження розладів центральної нервової системи, як-то тривожність, згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потребує такого лікування.

Наступним аспектом винаходу є застосування сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, для виробництва медикаменту для лікування або попередження депресії.

Наступним аспектом винаходу є спосіб лікування або попередження депресії, згідно з яким фармацевтично та фармакологічно ефективну кількість сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, застосовують до особи, що потребує такого лікування.

Для цього винаходу, термін «агоніст» охоплює повні агоністи а також часткові агоністи, де «частковий агоніст» охоплює сполуку здатну частково, але не повністю активувати рецептори ГАМК<sub>B</sub>.

Вираз «МРНСС», минуща релаксація нижчого стравохідного сфінктера, тут визначено згідно з [Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R, Blackshaw, L.A, Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 109, pp.601-610].

Вираз «рефлюкс» визначено як рідину з шлунка, що попадає у стравохід, оскільки механічний бар'єр тимчасово втрачається у цей час.

Вираз «ХШСР», хвороба шлунково-стравохідний рефлюкс, визначено згідно [van Heerwarden, M.A., Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease. *Bailliere's Clin. Gastroenterol.* 14, pp.759-774].

«Комбінація» згідно з винаходом може охоплювати «визначену комбінацію» або як «комплект комбінованих частин».

«Визначена комбінація» визначена як комбінація, де (i) сполука формули I; та (ii) агоніст рецептору ГАМК<sub>B</sub> наявні в одній одиниці. Одним прикладом «визначеної комбінації» є фармацевтична композиція, де (i) сполука формули I та (ii) агоніст рецептору ГАМК<sub>B</sub> наявні у суміші. Ще одним прикладом «визначеної комбінації» є фармацевтична композиція, де (i) сполука формули I та (ii) агоніст рецептору ГАМК<sub>B</sub> наявні в одній одиниці не у суміші.

«Комплект комбінованих частин» визначено як комбінацію де (i) сполука формули I та (ii) агоніст рецептору ГАМК<sub>B</sub> наявні у більше, ніж в одній одиниці. Одним прикладом «комплекту комбінованих частин» є комбінація, де (i) сполука формули I та (ii) агоніст рецептору ГАМК<sub>B</sub> наявні окремо. Компоненти «комплекту комбінованих частин» можна

застосувати одночасно, послідовно або окремо, тобто окремо або разом.

Термін «позитивний алостеричний модулятор» визначено як сполуку, котра робить рецептор більш чутливим до агоністів рецепторів зв'язування з рецепторним білком на сайті, відмінному від застосованого ендogenous лінгандом.

Термін «терапія» та термін «лікування» також охоплюють «профілактику» та/або попередження якщо не вказане інше. Терміни «терапевтичний» та «терапевтично» є відповідними.

Фармацевтичні композиції

Сполуку формули I можна формувати саму або у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>.

Для клінічного застосування, сполуку формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, згідно з заявленим винаходом відповідним чином формують у фармацевтичні композиції для перорального застосування. Також ректальне, парентеральне або будь-як інше застосування може бути розглянуте фахівцем у композиціях. Таким чином, сполуку формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, формують з фармацевтично та фармакологічно прийнятним носієм або ад'ювантом. Носій може бути у формі твердого, напівтвердого або рідкого розріджувачу.

При отриманні пероральних фармацевтичних композицій згідно з винаходом, сполуку формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, що треба формувати, змішують з твердими порошковими інгредієнтами, як-то лактоза, сахароза, сорбіт, маніт, крохмаль, амілопектин, похідні целюлози, желатин, або ще один придатний інгредієнт, а також з дезинтеграторами та мастилами, як-то магній стеарат, кальцій стеарат, натрій стеарил-фумарат та поліетиленгліколеві воски. Суміш тоді обробляють у гранули або пресують у таблетки.

М'які желатинові капсули можна отримувати з капсул, що містять суміш сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, з рослинною олією, жиром, або іншим придатним носієм для м'яких желатинових капсул. Тверді желатинові капсули можуть містити сполуку формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, у комбінації з твердими порошковими інгредієнтами, як-то лактоза, сахароза, сорбіт, маніт, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, амілопектин, похідні целюлози або желатин.

Дозовані одиниці для ректального застосування можна отримувати (i) у формі свічок, котрі містять активну субстанцію, змішану з нейтральної жировою основою; (ii) у формі желатинової ректальної капсули, котра містить сполуку формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, у суміш з рослинною олією, парафіновим маслом, або іншим придатним носієм для желатинових ректальних капсул; (iii) у формі готової мікроклізми; або (iv) у формі сухої композиції мікроклізми для виготовлення з придатним розчинником для негайного застосування.

Рідкі препарати для перорального застосування можна отримувати у формі сиропів або суспензій, наприклад, розчинів або суспензій, що містять

сполуку формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, та додаткової композиції, що складається з цукру або солодких спиртів, та суміші етанолу, води, гліцерину, пропіленгліколю та поліетиленгліколю. Якщо потрібно, такі рідкі препарати можуть містити барвники, ароматизатори, сахарин та карбоксиметилцелюлозу або інші загусники. Рідкі препарати для перорального застосування можна також отримувати у формі сухого порошку для виготовлення з придатним розчинником для негайного застосування.

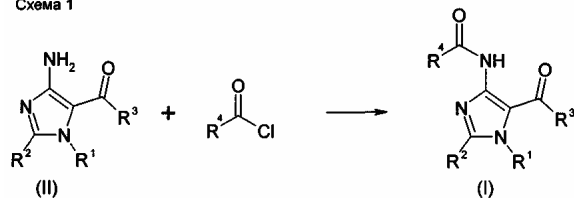
Розчини для парентерального застосування можна отримувати як розчин сполуки формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, у фармацевтично прийнятному розчиннику. Ці розчини можуть також містити стабілізатори та/або буфери та розділені на одиничні дози у формі ампул або склянок. Розчини для парентерального застосування можна також отримувати як сухий препарат для виготовлення з придатним розчинником для негайного приймання.

Згідно з одним аспектом заявленого винаходу, сполуку формули I, як варіант, у комбінації з агоністом рецептору ГАМК<sub>B</sub>, можна застосувати раз або двічі на добу, залежно від суворості стану пацієнта. Звичайною добовою дозою сполуки формули I є від 0,1 до 100 мг/кг маси тіла особи, яку лікують, але це залежатиме від різних факторів, як-то шляху застосування, віку та мас пацієнта, а також суворості стану пацієнта.

#### Способи отримання

Сполуки формули I заявленого винаходу, де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> визначені вище, можна отримувати наступними загальними способами [Схема 1; Tetrahedron (1982), 38: 1435-1441].

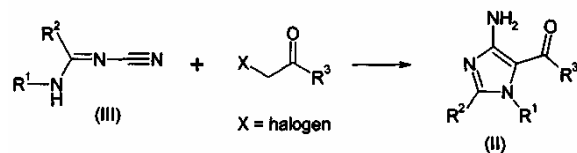
Схема 1



де аміноімідазоли (II) ефективно ацилюють у (I), застосовуючи ацилхлориди (звичайно 1,5-2,5 еквіваленти) в органічних розчинниках, як-то ТГФ або подібне. Реакцію проводять у присутності дізопропілетиламу на полімерній підкладці (PS-DIPEA; 1,5-3 еквіваленти) при температурі між зовнішньою та 50°C з перемішуванням протягом 4-18 годин. Фільтрування реакційної суміші через нуклеофільну аніонообмінну смолу Isolute-NH2, елювання ТГФ та випарювання у вакуумі дає потрібні продукти як масла або аморфні тверді продукти.

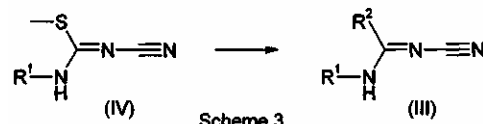
Аміноімідазоли (II) отримують з інтермедіатів (III) або (IV) нагріванням реагентів в основних умовах з альфа-галогенкарбонільною сполукою [Схема 2; Tetrahedron Lett. (1966), 1885-1889 та Monatshefte für Chemie (1976), 107: 1413-1421]

Схема 2



Інтермедіат (III), де R<sup>2</sup> – C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкоксил, отримують заміщенням тіометоксилу в ін-термедіат (IV) відповідним C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкоксилем за схемою 3.

Схема 3



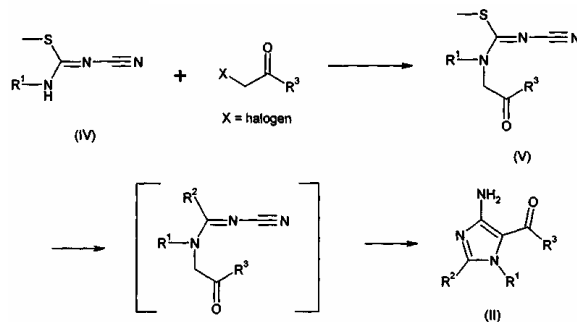
Інтермедіат (IV) отримують обробкою диметилціанодитіоїмідокарбонату в етанолі 1-2 еквівалентами первинного аміну та нагріванням при кипінні під зворотним холодильником протягом 3-5 годин (дивись схему 4). Реакційній суміші дають охолонути, випарюють у вакуумі та тоді потрібні сполуки збирають фільтруванням безпосередньо або після осадження продукту додаванням води.

Схема 4



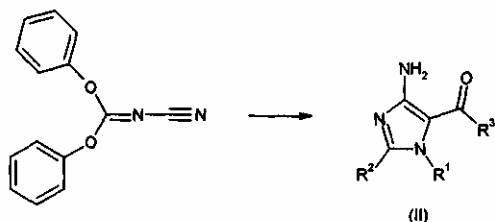
Альтернативний шлях до інтермедіату (II) полягає в обробці інтермедіату (IV) альфа-галогенкарбонільною сполукою у присутності основи, як-то калій карбонат, отримуючи інтермедіат (V). Наступна обробка інтермедіату (V) нуклеофілами, як-то, наприклад, похідні алкоксилу або тіоалкоксилу (наприклад, NaOMe, NaOEt), дає інтермедіат (II) через тіометильне заміщення та замикання кільця.

Схема 5



Крім того, інтермедіат (II) можна отримувати аналогічно описаному вище застосуванням дифенілціанодитіоїмідокарбонату як вихідного матеріалу замість диметилціанодитіоїмідокарбонату [Схема 6; порівняння з Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2225-2228 та Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 4225-4229].

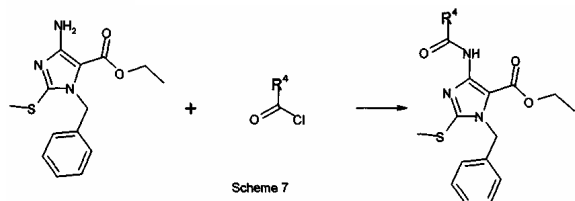
## Схема 6



Scheme 6

Паралельний синтез 4-ациламіно-1H-імідазол-5-карбоної кислоти етилових естерів

## Схема 7



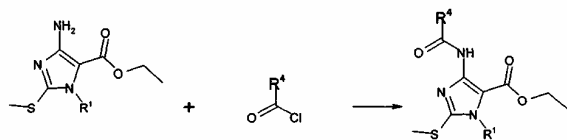
Scheme 7

До 80 комірок тефлонового 96-коміркового блоку Robbins Flex Chem додають діізопропілетиламін на полімерній підкладці (35мг, 3,5ммоль/г), застосовуючи завантажувач Titan Resin Loader™. До цих 80 комірок послідовно додають 1H-імідазол-5-карбоної кислоти 4-аміно-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер у ТГФ (600мкл, 0,05ммоль), а потім 1 з 80 ацилхлоридів (2-2,5екв.), розчинених у ТГФ (600мкл). Блок закривають та ротують протягом 18 годин при кімнатній температурі, після чого кожну комірку фільтрують через Isolute-NH2 (200мг), елюючи ТГФ (1,5мл).

ТГФ випарюють у вакуумі для отримання ацилованих продуктів як аморфних твердих продуктів або масел.

Паралельний синтез 4-ациламіно-1H-імідазол-5-карбоної кислоти етилових естерів

## Схема 8



Scheme 8

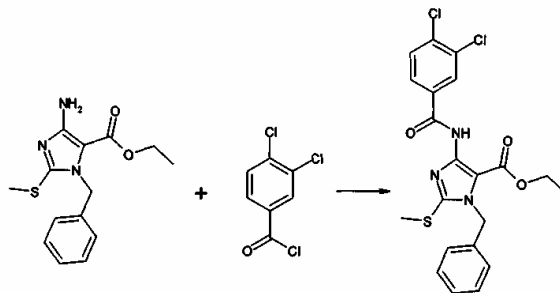
До 24 комірок тефлонового 96-коміркового блоку Robbins Flex Chem додають діізопропілетиламін на полімерній підкладці (70мг, 3,5ммоль/г), застосовуючи завантажувач Titan Resin Loader™. До цих комірок послідовно додають 1 з 8 аміноімідазолів на колонку у ТГФ (600мкл, 0,1ммоль), а потім 1 з 3 ацилхлоридів (2-2,5екв.) на ряд, розчинених у ТГФ (600мкл). Блок закривають та ротують протягом 18 годин при кімнатній температурі, після чого кожну комірку фільтрують через Isolute-NH2 (400мг), елюючи ТГФ (2,5мл).

ТГФ випарюють у вакуумі для отримання ацилованих продуктів як аморфних твердих продуктів або масел.

Приклади

Приклад 1: Синтез 1H-імідазол-5-карбоної кислоти 4-[(3,4-дихлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилового естеру

## Схема 9



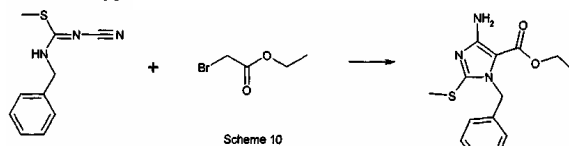
Scheme 9

1H-імідазол-5-карбоної кислоти 4-аміно-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер (29мг, 0,1ммоль) розчиняли у ТГФ (700мкл) у скляній 1мл. 50мг діізопропілетиламіну на полімерній підкладці (3,5ммоль/г), а потім додавали 3,4-дихлорбензоїлхлорид (31мг, 0,15ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі та тоді фільтрували через колонку Isolute-NH2 (200мг), промиваючи ТГФ (1мл). ТГФ випарювали у вакуумі для отримання продукту (35мг, 75%).

ЯМР  $^1\text{H}$  400МГц ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,15(3H, t,  $\text{CO-OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,85 (3H, c,  $\text{SCH}_3$ ), 4,3 (2H, q,  $\text{CO-OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5,45 (2H, c, Ar- $\text{CH}_2$ ), 7,1 (2H, Ar-H), 7,2-7,35 (3H, m, Ar-H), 7,55(1H, Ar-H), 7,75 (1H, Ar-H), 8,05 (1H, Ar-H), 10,0 (1H, c, NH)

Приклад 2: Синтез 1H-імідазол-5-карбоної кислоти 4-аміно-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилового естеру (застосованого як інтермедіат)

## Схема 10



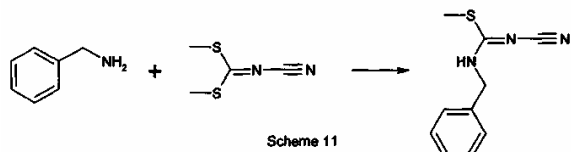
Scheme 10

Карбамімідатіонової кислоти, N'-ціано-N-(фенілметил)-, метиловий естер (2г, 9,7ммоль), брометилацетат (1,79г, 10,7ммоль) та калій карбонат (1,48г, 10,7ммоль) розчиняли/суспендували у ДМФ (20мл) та перемішували протягом 1 години при 60°C. Протягом того ж часу 0,56г металевого натрію розчиняли у 12мл етанолу (99,9%). Реакційну суміш охолоджували та розчинили натрій етоксиду додавали краплями протягом 5 хвилин. Реакційну суміш тоді доводили до 90°C протягом 5 хвилин, охолоджували до кімнатної температури та додавали воду до осадження продукту. Продукт фільтрували та промивали сумішшю етанол/вода (1:1) для отримання 1,9г (67%) 1H-імідазол-5-карбоної кислоти 4-аміно-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилового естеру. 0,5г перекристалізовували з етанолу/води для отримання >95% чистого (410мг) 1H-імідазол-5-карбоної кислоти 4-аміно-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилового естеру.

ЯМР  $^1\text{H}$  400МГц ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,15(3H, t,  $\text{CO-OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,60 (3H, c,  $\text{SCH}_3$ ), 4,25 (2H, q,  $\text{CO-OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,95(1H, br. c,  $\text{NH}_2$ ), 5,40 (2H, c, Ar- $\text{CH}_2$ ), 7,1 (2H, Ar-H), 7,2-7,35 (3H, m, Ar-H)

Приклад 3: Синтез карбамімідотіонової кислоти, N'-ціано-N-(фенілметил)-, метилового естеру (застосовано як інтермедіат)

Схема 11




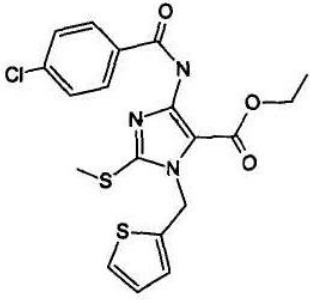
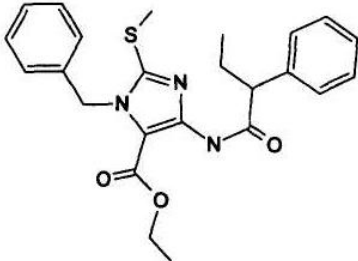
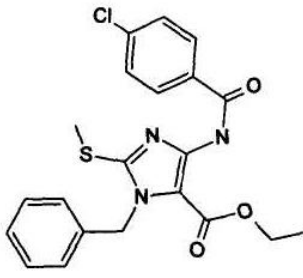
До диметилціанодитіоімідокarbonату (8,2г, 56ммоль) розчиненого в етанолі (150мл, 99,9%) додавали бензиламін (10г, 93ммоль). Утворювався тонкий білий осад після приблизно 10 с Суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до

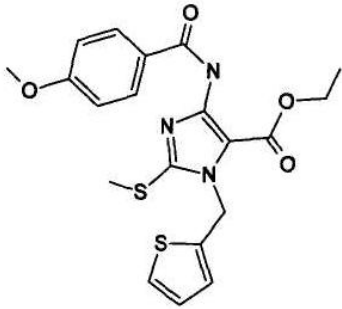
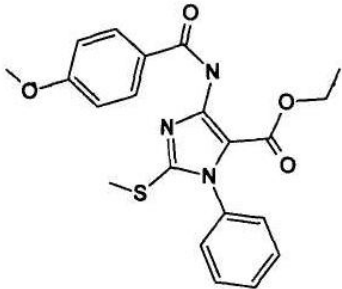
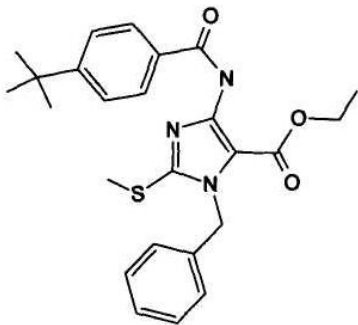
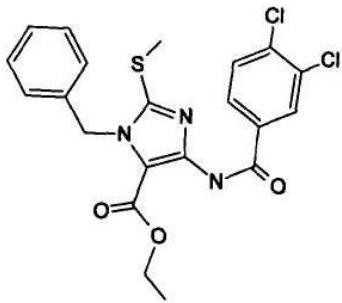
кімнатної температури та утворений осад збирали фільтруванням та промивали етанолом (вихід 6,43г). Фільтрат випарювали та додавали етанол (50мл). Утворений білий осад фільтрували, промивали етанолом для отримання другої партії (вихід 2,66г). Загальний вихід карбамімідотіонової кислоти, N'-ціано-N-(фенілметил)-, метилового естеру був 79%.

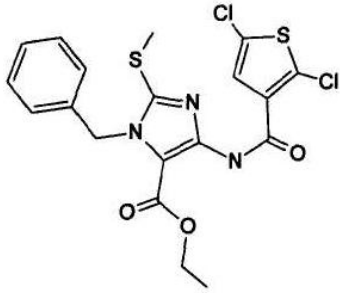
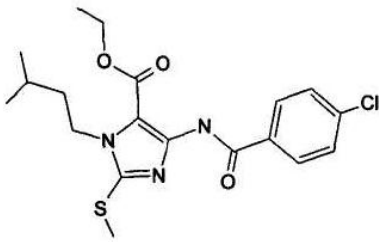
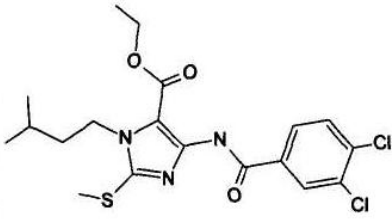
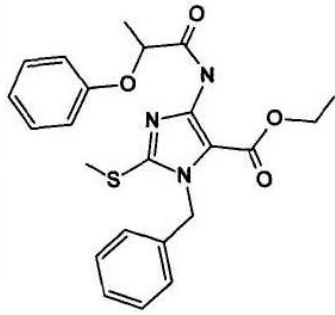
ЯМР  $^1\text{H}$  400МГц (ДМСО): 2,6 (3H, c, SCH<sub>3</sub>), 4,5 (2H, c, Ar-CH<sub>2</sub>), 7,2-7,4 (5H, m, Ar-H), 8,9 (2H, br. c, NH<sub>2</sub>)

Наступні сполуки синтезували аналогічно способу з прикладу 1 (RT= час затримки, EP+= електророзпилення MS, тобто молекулярна маса+1):

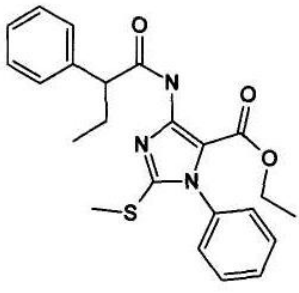
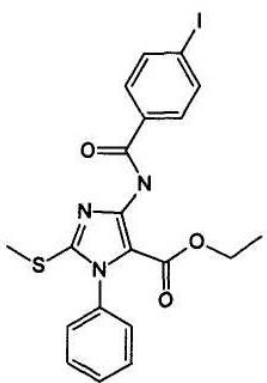
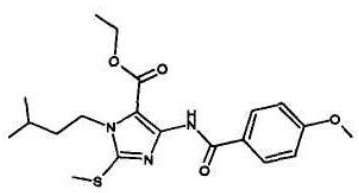
EP+	RT	Назва	Структурна формул
хлор: 416,16 (100%); 418,17 (33%)	4,57	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4- хлорбензоїл)аміно]-2- (метилтіо)-1-феніл- етиловий естер	
дихлор: 450,14 (100%); 452,13 (65%)	4,91	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3,4- дихлорбензоїл)аміно]-2- (метилтіо)-1-феніл- етиловий естер	
дихлор: 470,11 (100%); 472,1 (65%)	5,01	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3,4- дихлорбензоїл)аміно]-2- (метилтіо)-1-(2- тієнілметил)-етиловий естер	

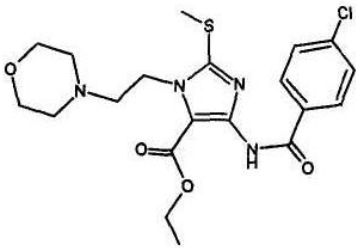
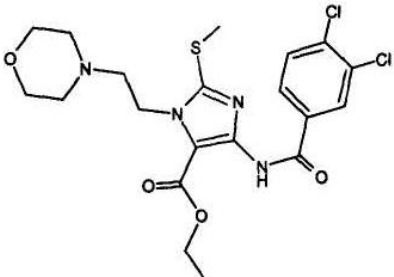
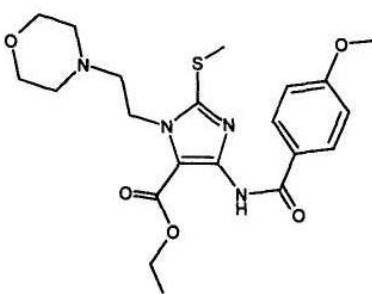
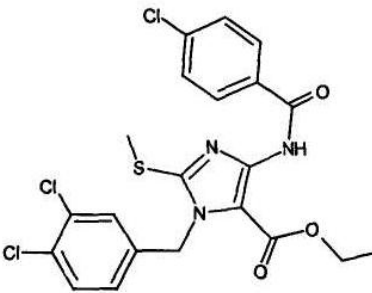
бром: 474,13 (100%); 476,13 (100%)	4,79	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4- бромбензоїл)аміно]-2- (метилтіо)-1- (фенілметил)-етилловий естер	
хлор: 436,14 (100%); 438,14 (33%)	4,69	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4- хлорбензоїл)аміно]-2- (метилтіо)-1-(2- тієнілметил)-етилловий естер	
438,3	5,06	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4- [(1-оксо-2- фенілбутил)аміно]-1- (фенілметил)-етилловий естер	
хлор: 430,18 (100%); 432,19 (33%)	4,85	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4- хлорбензоїл)аміно]-2- (метилтіо)-1- (фенілметил)-етилловий естер	

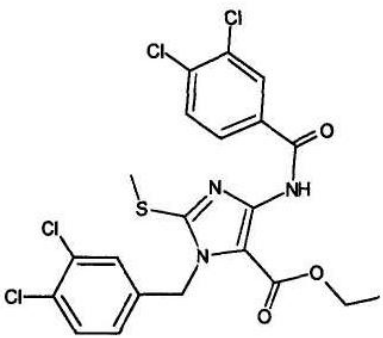
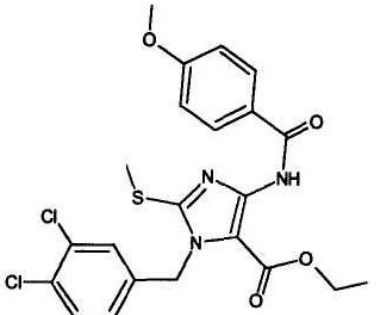
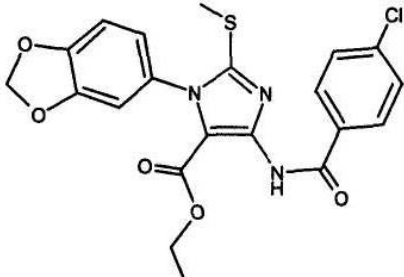
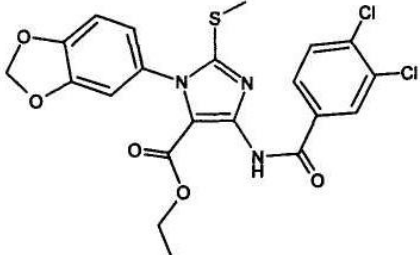
432,2	4,33	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4- метоксибензоїл)аміно]-2- (метилтіо)-1-(2- тієнілметил)-етилловий естер	
412,22	4,21	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4- метоксибензоїл)аміно]-2- (метилтіо)-1-феніл- етилловий естер	
452,27	5,37	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[4-(1,1- диметиле- тил)бензоїл]аміно]-2- (метилтіо)-1- (фенілметил)-етилловий естер	
дихлор: 464,14 (100%); 466,1 (65%)	5,17	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3,4- дихлорбензоїл)аміно]-2- (метилтіо)-1- (фенілметил)-етилловий естер	

дихлор: 470,11 (100%); 472,11 (65%)	5,01	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3,4- дихлорбензоїл)аміно]-2- (метилтіо)-1- (фенілметил)-етиловий естер	
хлор: 410,21 (100%); 412,21 (33%)	5,09	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4- хлорбензоїл)аміно]-1-(3- метилбутил)-2-(метилтіо)- етиловий естер	
дихлор: 444,18 (100%); 446,1 (65%)	5,41	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3,4- дихлорбензоїл)аміно]-1- (3-метилбутил)-2- (метилтіо)-етиловий ес- тер	
440,28	4,93	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4- [(1-оксо-2- феноксипропіл)аміно]-1- (фенілметил)-етиловий естер	

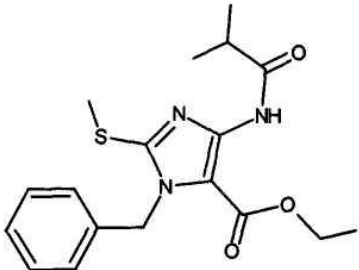
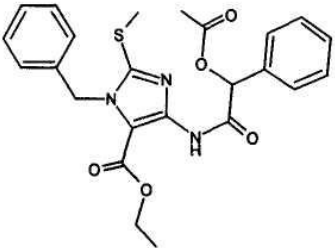
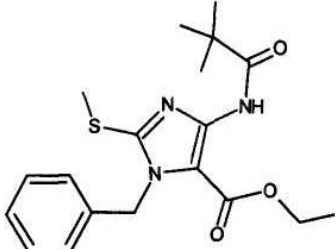
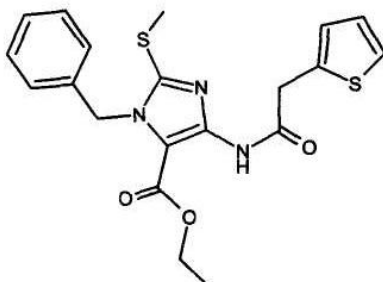


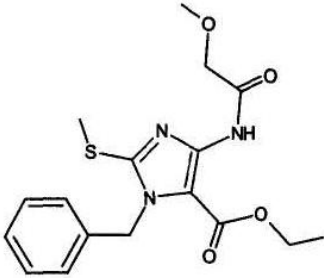
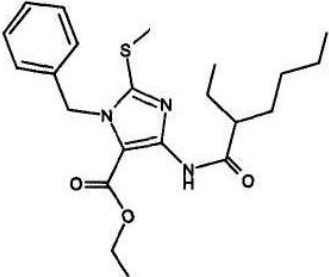
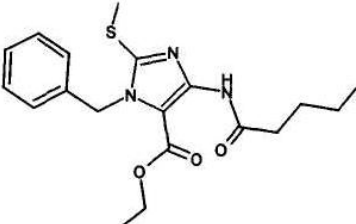
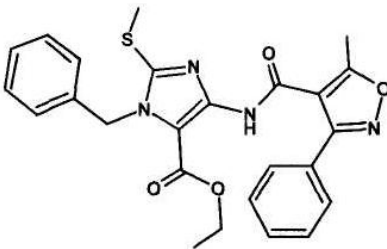
424,2	5,0	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4- [(1-оксо-2- фенілбутил)аміно]-1- феніл-етилловий естер	
508	4,88	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4- йодбензоїл)аміно]-2- (метилтіо)-1-феніл- етилловий естер	
406,26	4,74	1H-імідазол-5- карбонової кислоти 4- [(4- метоксибензо- їл)аміно]-1-(3- метилбутил)-2- (метилтіо)-етилловий естер	

хлор: 453,23(100 %); 455,23 (33%)	3,68	1H-імідазол-5- карбонової кислоти 4- [(4- хлорбензоїл)аміно]-2- (метилтіо)-1-[2-(4- морфолініл)етил]- етиловий естер	
дихлор: 487,20(100 %); 489,20 (65%)	4,06	1H-імідазол-5- карбонової кислоти 4- [(3,4- дихлорбензоїл)аміно]- 2-(метилтіо)-1-[2-(4- морфолініл)етил]- етиловий естер	
449,29		1H-імідазол-5- карбонової кислоти 4- [(4- метоксибензо- їл)аміно]-2-(метилтіо)- 1-[2-(4- морфолініл)етил]- етиловий естер	
трихлор: 498,12(100 %); 500,1 (100%); 502,12 (32%)	5,41	1H-імідазол-5- карбонової кислоти 4- [(4- хлорбензоїл)аміно]-1- [(3,4- дихлорфеніл)метил]- 2-(метилтіо)-етиловий естер	

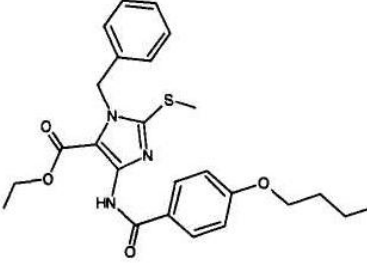
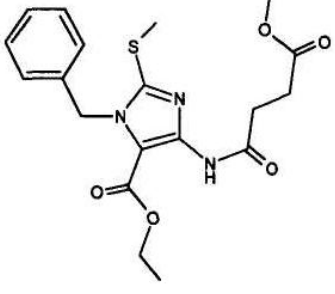
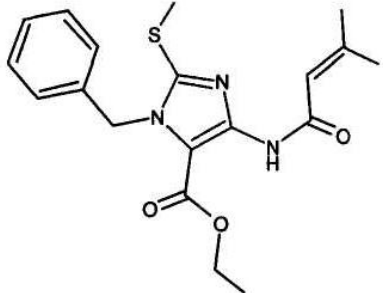
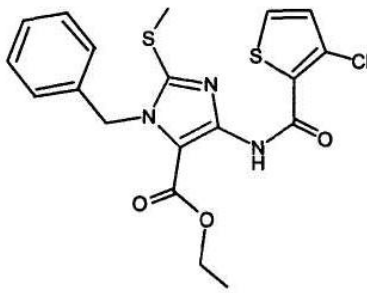
<p>Cl4: 532,10 (100%); 534,09(131 %); 536,10 (64%)</p>	<p>5,73</p>	<p>1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3,4-дихлорбензоїл)аміно]-1-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-(метилтіо)-етилловий естер</p>	
<p>дихлор: 494,18(100 %); 496,1 (65%)</p>	<p>5,07</p>	<p>1H-імідазол-5-карбонової кислоти 1-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-4-[(4-метоксибензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-етилловий естер</p>	
<p>хлор: 460,16(100 %); 462,16 (33%)</p>	<p>4,59</p>	<p>1H-імідазол-5-карбонової кислоти 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-етилловий естер</p>	
<p>дихлор: 494,13 (100%); 496,1 (65%)</p>	<p>3,67</p>	<p>1H-імідазол-5-карбонової кислоти 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-4-[(3,4-дихлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-етилловий естер</p>	

456,23	4,25	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-4-[(4-метоксибензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-етилловий естер	
426,24	4,50	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-метоксибензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилловий естер	
410,2	4,69	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3-метилбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилловий естер	
бром: 474,12(100 %); 476,11 (100%)	4,76	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3-бромбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилловий естер	

362,2	3,95	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(2-метил-1-оксопропіл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
468,22	4,7	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[[ацетилоксил)фенілацетил]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
376,22	4,36	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(2,2-диметил-1-оксопропіл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
416,18	4,38	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-4-[(2-тієнілацетил)аміно]-етиловий естер	

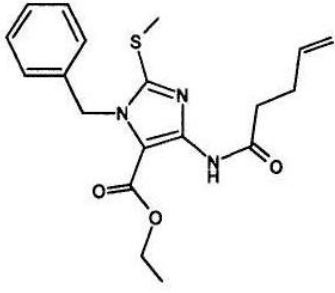
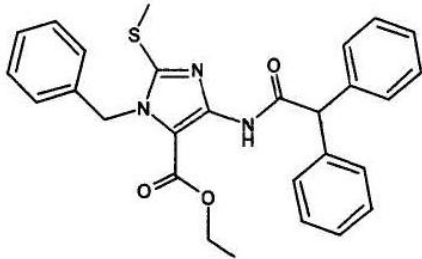
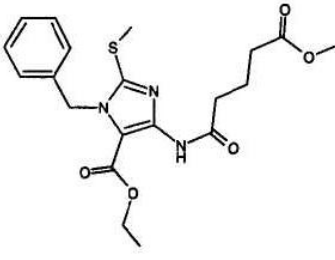
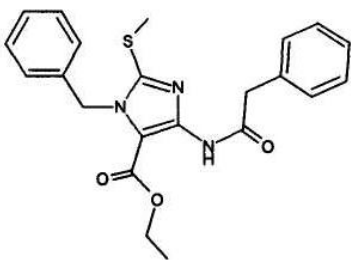
364,19	3,75	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(меток시아цетил)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
418,29	5,28	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(2-етил-1-оксогексил)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
376,24	4,33	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[(1-оксопентил)аміно]-1-(фенілметил)-етиловий естер	
477,24	4,74	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[[5-метил-3-феніл-4-ізоксазоліл)карбоніл]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	

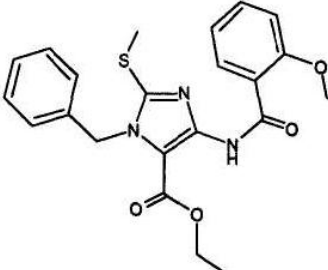
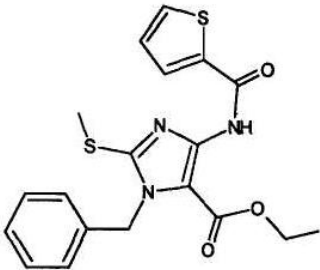
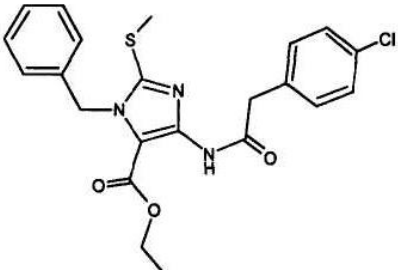
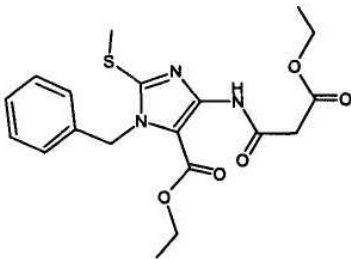
505,23	4,84	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-4-[[[2-(фенілтіо)-3-піриди-ніл]карбоніл]аміно]-етиловий естер	
388,24	4,46	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[циклопентилкарбоніл]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
390,25	4,59	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[2-метил-1-оксопентил]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
410,24	4,6	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[2-метилбензоїл]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	

468,28	5,37	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[4-бутоксibenзо-їл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилловий естер	
406,21	3,83	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[4-метокси-1,4-діоксобутил)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилловий естер	
374,22	4,31	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[3-метил-1-оксо-2-бутеніл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилловий естер	
хлор: 436,13 (100%); 438,14 (33%)	4,76	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[3-хлор-2-тієніл)карбоніл]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етилловий естер	

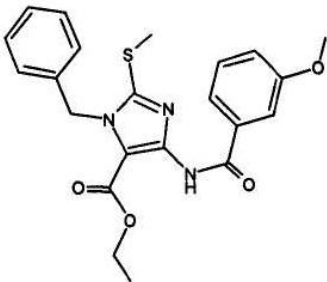
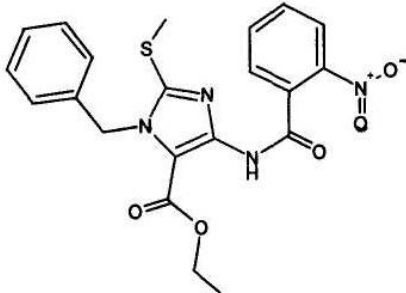
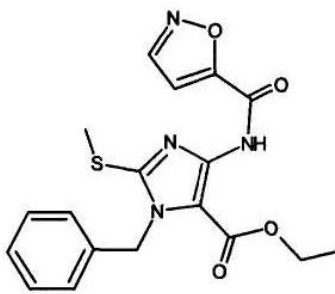
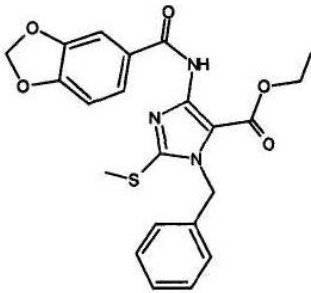


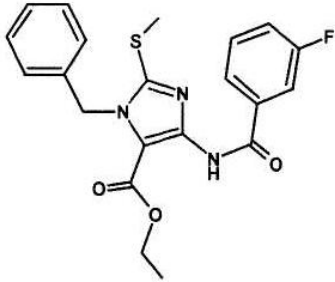
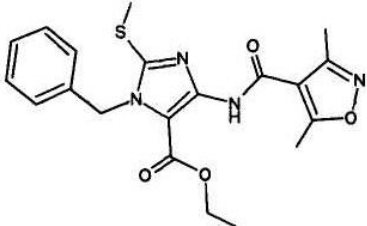
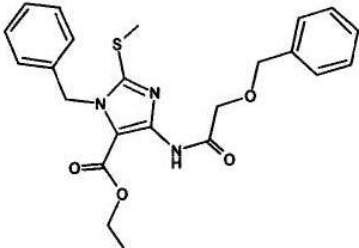
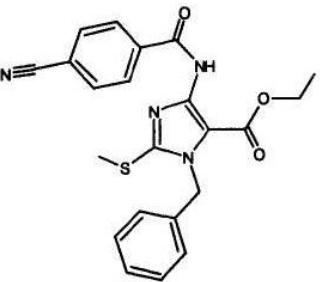
390,26	4,55	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[3,3-диметил-1-оксобутил)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
хлор: 499,24 (100%); 501,24 (33%)	4,33	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[4-хлор-1,3-диметил-1H-піразоло[3,4-b]піридин-5-іл)карбоніл]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
482,3	5,68	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[[4-(1,1-диметиле-тил)фенокси]ацетил]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
471,23	4,59	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[[2-нітрофенок-сил)ацетил]аміно]-1-(фенілметил)-етиловий естер	

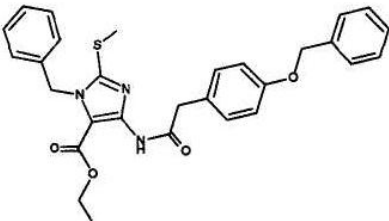
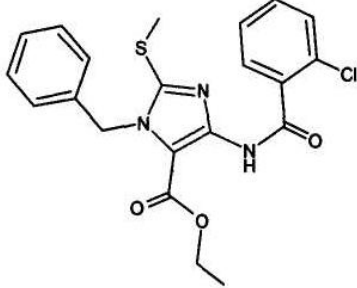
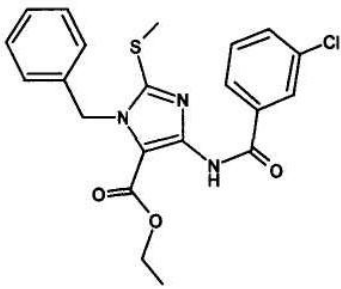
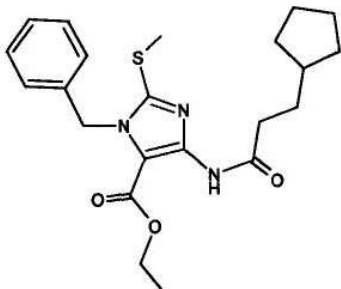
374,24	4,21	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[(1-оксо-4-пентеніл)аміно]-1-(фенілметил)-етиловий естер	
486,29	5,39	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(дифенілацетил)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
420,25	3,79	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(5-метокси-1,5-діоксопентил)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
410,24	4,5	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[(фенілацетил)аміно]-1-(фенілметил)-етиловий естер	

426,25	4,65	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(2-метоксибензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
402,18	4,34	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-4-[(2-тієнілкарбоніл)аміно]-етиловий естер	
хлор: 444,21 (100%); 446,21 (33%)	4,81	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[[4-хлорфеніл)ацетил]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
406,24	4,11	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3-етокси-1,3-діоксопропіл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	

414,22	4,49	1H-імідазол-5-карбоної кислоти 4-[[4-флуорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
хлор: 460,21 (100%); 462,22 (33%)	5,11	1H-імідазол-5-карбоної кислоти 4-[[[4-хлорфеноксил)ацетил]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
422,25	4,71	1H-імідазол-5-карбоної кислоти 2-(метилтіо)-4-[[[(2E)-1-оксо-3-феніл-2-пропеніл]аміно]-1-(фенілметил)-етиловий естер	
440,28	4,93	1H-імідазол-5-карбоної кислоти 2-(метилтіо)-4-[(1-оксо-2-феноксипропіл)аміно]-1-(фенілметил)-етиловий естер	

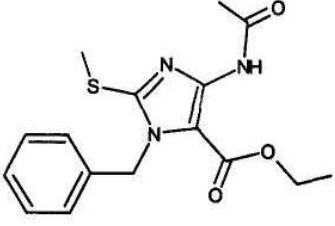
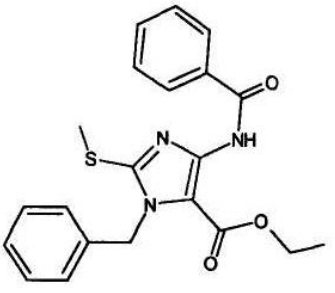
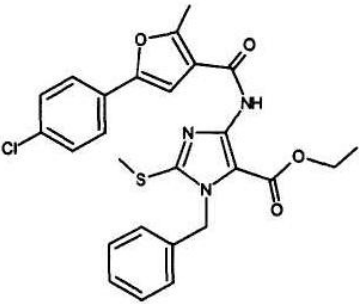
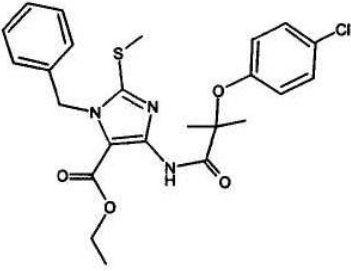
426,25	4,52	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3-метоксибензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
441,23	4,57	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[(2-нітробензоїл)аміно]-1-(фенілметил)-етиловий естер	
387,21	3,89	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(5-ізоксазолілкарбоніл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
440,24	4,36	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(1,3-бензодіоксол-5-ілкарбоніл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	

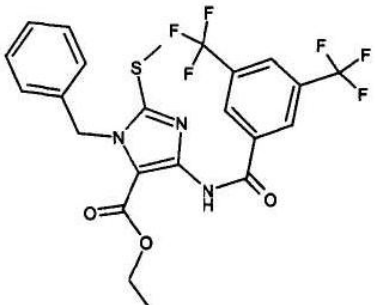
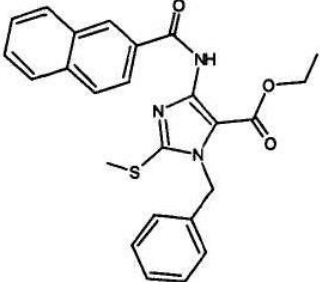
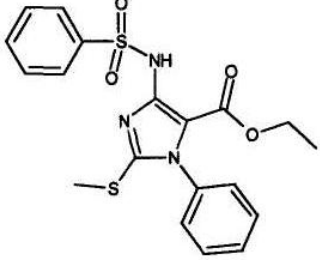
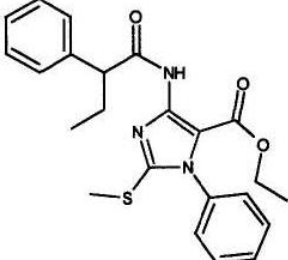
414,23	4,53	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3-флуорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
415,25	4,03	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[[(3,5-диметил-4-ізоксазол)карбоніл]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
440,28	4,82	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[[[(фенілметоксил)ацетил]аміно]-1-(фенілметил)-етиловий естер	
421,24	4,36	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(4-ціанобензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	

516,33	5,23	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[[[4-(фенілметоксил)феніл]ацетил]аміно]-1-(фенілметил)-етиловий естер	
хлор: 430,21 (100%); 432,22 (33%)	4,53	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(2-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
хлор: 430,21 (100%); 432,21 (33%)	4,81	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
416,31	5,01	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3-циклопентил-1-оксопропіл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	

421,25	4,29	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3-ціанобензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
дихлор: 464,19 (100%); 466,19 (65%)	5,04	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(2,4-дихлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
426,27	4,7	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[(феноксиацетил)аміно]-1-(фенілметил)-етиловий естер	
452,23	5	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(бензо[b]тієн-2-ілкарбоніл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	



334,21	3,4	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-(ацетиламіно)-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
396,25	4,28	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-(бензоїламіно)-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
хлор: 510,27 (100%); 512,28 (33%)	5,66	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[[5-(4-хлорфеніл)-2-метил-3-фураніл]карбоніл]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
хлор: 488,28 (100%); 490,28 (33%)	5,54	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[2-(4-хлорфеноксил)-2-метил-1-оксопропіл]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	

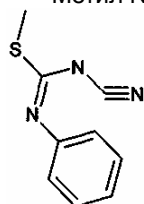
532,26	5,44	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[3,5-біс(трифлуорметил)бензоїл]аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	
446,29	4,99	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[(2-нафталінілкарбоніл)аміно]-1-(фенілметил)-етиловий естер	
418,1	4,67	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-1-феніл-4-[(фенілсульфоніл)аміно]-етиловий естер	
424,2	5	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[(1-оксо-2-фенілбутил)аміно]-1-феніл-етиловий естер	

458,2	5,22	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[([1,1'-біфеніл]-4-ілкарбоніл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-етиловий естер	
508	4,88	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[([4-йодбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-етиловий естер	
472,2	5,29	1H-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[[([дифенілацетил)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-етиловий естер	

Інтермедіати:

Приклад 4

Метил N-ціано-N'-фенілімідотіокарбамат



Анілін (0,093моль) додавали до розчину диметилціанодитіоїмідокарбонату (0,146моль) у 250мл етанолу (99,9%). Суспензію гріли протягом 3 годин. Реакційній суміші давали досягти кімнатної температури та утворений осад видаляли фільтруванням. Твердий продукт промивали холодним етанолом та сушили під вакуумом для отримання продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (с, 1H), 7,46-7,24 (m, 5H), 2,47 (с, 3H)

МС m/z 192,05 (M+H)

## Приклад 5

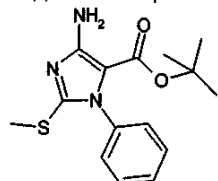
Загальний спосіб для 2-метилтіо-заміщених інтермедіатів (II)

Усі реакції проводили в атмосфері інертного газу, застосовуючи сухий скляний посуд.

Відповідний бромацетат (0,023моль) додавали краплями до суспензії метил N-ціано-N'-фенілімідотіокарбамату (0,019моль) та калій карбонату (0,023моль). Реакційну суміш гріли при 85-90°C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, 12мл 4М розчину NaOH (0,048моль) додавали до реакційної суміші. Реакцію зупиняли після 15 хвилин додаванням EtOAc. Органічну фазу промивали розсолон, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували випарюванням. Сирий продукт очищали осадженням з EtOAc та невеликої кількості гептану для отримання потрібного продукту.

Наступні сполуки отримували згідно з прикладом 5:

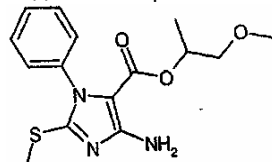
трет-бутил 4-аміно-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,38 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 2H), 4,99 (m, 2H), 2,57 (m, 3H), 1,21 (c, 9H)

МС m/z (M+H) $^+$

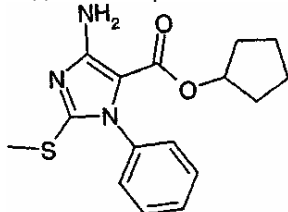
трет-бутил 4-аміно-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (c, 1H), 7,49-7,39 (m, 3H), 7,3-7,22 (m, 2H), 5,12 (c, 2H) 5,07-4,98 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 3,20-3,08 (m, 2H) 2,96 (c, 3H), 2,88 (c, 3H), 2,56 (c, 3H), 1,07-1,01 (m, 3H)

МС m/z 322,11 (M+H) $^+$

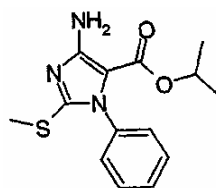
Циклопентил 4-аміно-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  7,46-7,38 (m, 3H), 7,24-7,16 (m, 2H), 5,15-5,08 (m, 1H) 5,07-4,97 (m, 2H) 2,53 (c, 3H), 1,69-1,53 (m, 2H), 1,44-1,17 (m, 6H)

МС m/z 318,11 (M+H) $^+$

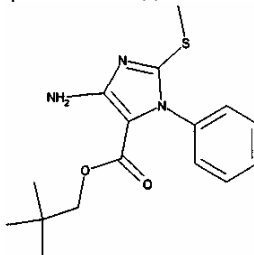
Ізопропіл 4-аміно-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,37 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 5,03-4,88 (m, 3H), 2,53 (c, 3H) 0,97 (c, 6H)

МС m/z 292,10 (M+H) $^+$

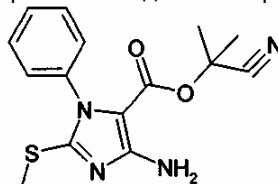
2,2-диметилпропіл 4-аміно-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47-7,36 (m, 3H), 7,28-7,20 (m, 2H), 5,10 (c, 2H), 3,70 (c, 2H) 2,53 (c, 3H), 0,60 (c, 9H)

МС m/z 320,05 (M+H) $^+$

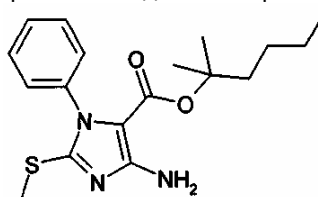
1-ціано-1-метилетил 4-аміно-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,38 (m, 3H), 7,26-7,18 (m, 2H), 5,17 (c, 2H), 1,37 (c, 6H)

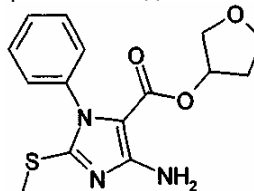
МС m/z 317,05 (M+H) $^+$

1,1-диметилпентил 4-аміно-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



МС m/z 348,11 (M+H) $^+$

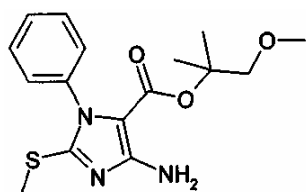
тетрагідрофуран-3-іл 4-аміно-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,39 (m, 3H), 7,26-7,17 (m, 2H), 5,24-5,05 (m, 1H), 5,05 (c, 2H) 3,81-3,74 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 1H) 2,54 (c, 3H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,66-1,51 (m, 1H)

МС m/z 320,05 (M+H) $^+$

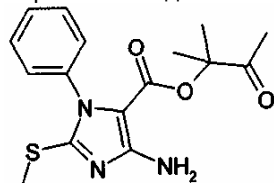
2-метокси-1,1-диметилетил 4-аміно-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48-7,42 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 2H), 5,07 (с, 2H), 3,31-3,22 (m, 5H) 2,56 (с, 3H), 1,30 (с, 6H)

МС  $m/z$  336,08 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

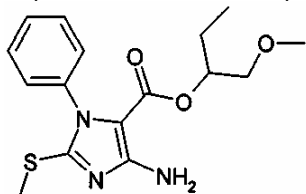
1,1-диметил-2-оксopopіл 4-аміно-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51-7,48 (m, 3H), 7,32-7,26 (m, 2H), 5,14 (с, 2H), 2,58 (с, 3H) 2,05 (с, 3H), 1,15 (с, 6H)

МС  $m/z$  334,05 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

1-(метоксиметил)пропіл 4-аміно-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,38 (m, 3H), 7,29-7,19 (m, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,93-4,84 (m, 1H) 3,22 (с, 3H), 3,26-3,08 (m, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,51-1,37 (m, 1H) 1,34-1,16 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 3H)

МС  $m/z$  336,08 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

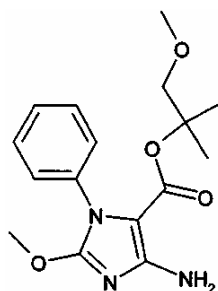
Приклад 6

Загальний спосіб для 2-метокси-заміщених ін-термедіати (II)

Усі реакції проводили в атмосфері інертного газу, застосовуючи сухий скляний посуд. Відповідний бромацетат (0,014моль) додавали краплями до суспензії метил N-ціано-N'-фенілімідотіокарбамату (0,012моль) та калій карбонату (0,014моль) у 23мл сухого ДМФ. Реакційну суміш гріли протягом 1,5 годин, при 60°C. Після охолодження до кімнатної температури, NaOMe (0,060моль) у 30мл сухого MeOH повільно додавали для негайного перетворення. Після додавання, реакційну суміш охолоджували у льодяній бані та додавали воду для осадження, відфільтровували та сушили у вакуумі. Сирий продукт очищали високопродуктивною хроматографією (MeCN: $\text{NH}_4\text{OAc}$ -буфер, градієнт 5:95-95:5%) для отримання потрібного продукту.

Наступну сполуку отримували згідно з прикладом 6:

2-метокси-1,1-диметилетил 4-аміно-2-метокси-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат

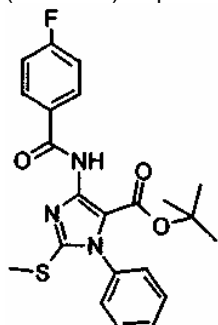


$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,29 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 2H), 5,07 (с, 2H), 3,93 (с, 3H) 3,27 (с, 5H), 1,29 (с, 6H)

МС  $m/z$  320,12 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

Наступні сполуки синтезували згідно з прикладом 1 та аналізували ЯМР при 400МГц:

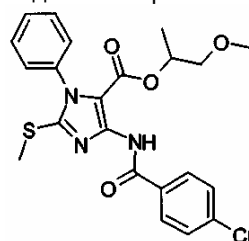
трет-бутил 4-[(4-флуорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,12 (с, 1H), 8,02 (q, 2H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,17 (t, 2H), 2,7 (с, 3H), 1,16 (с, 9H)

МС  $m/z$  428,08 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

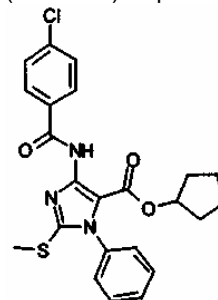
2-метокси-1-метилетил 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,01 (с, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,49-7,42 (m, 5H), 7,28-7,22 (m, 2H), 5,12-5,02 (m, 1H), 3,17 (с, 3H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,69 (с, 3H), 0,98 (d, 3H)

МС  $m/z$  460,10 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

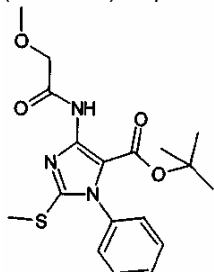
Циклопентил 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,17 (с, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,27-7,20 (m, 2H), 5,18-5,12 (m, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,4-1,24 (m, 4H), 1,2-1,07 (m, 2H)

МС m/z 456,03 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

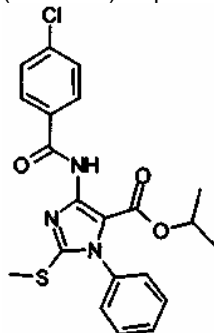
трет-бутил 4-[(метоксиацетил)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,85 (с, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,23 (с, 9H)

МС m/z 378,11 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

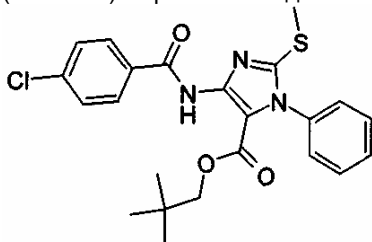
ізопропіл 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,09 (с, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,48-7,41 (m, 5H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,98-4,88 (m, 1H), 2,68 (с, 3H), 0,91 (d, 6H)

МС m/z 430,02 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

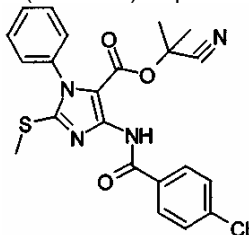
2,2-диметилпропіл 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,32 (с, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,52-7,42 (m, 5H), 7,30-7,25 (m, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,69 (с, 3H), 0,52 (с, 9H)

МС m/z 458,07 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

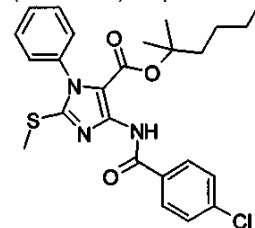
1-ціано-1-метилетил 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,93 (с, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,51-7,44 (m, 5H), 7,28-7,22 (m, 2H), 2,7 (с, 3H), 1,35 (с, 6H)

МС m/z 454,96 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

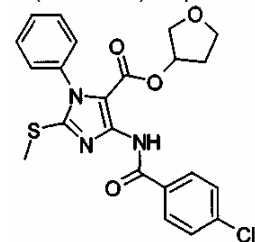
1,1-диметилпентил 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,07 (с, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,48-7,42 (m, 5H), 7,26-7,20 (m, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,16-1,05 (m, 8H), 0,95-0,85 (m, 2H), 0,8 (t, 3H)

МС m/z 486,02 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

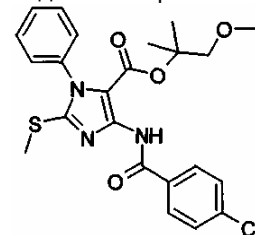
тетрагідрофуран-3-іл 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,02 (с, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,51-7,43 (m, 5H), 7,28-7,22 (m, 2H), 5,27-5,22 (m, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,26 (q, 1H), 2,7 (с, 3H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H)

МС m/z 320,05 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

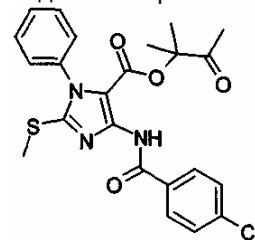
2-метокси-1,1-диметилетил 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,99 (с, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,49-7,42 (m, 5H), 7,27-7,21 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 5H), 2,66 (с, 3H), 1,18 (с, 6H)

МС m/z 474,00 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

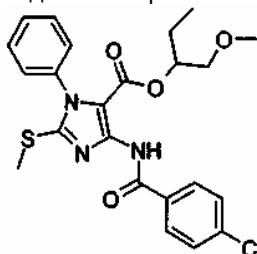
1,1-диметил-2-оксопропіл 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,96 (с, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,53-7,42 (m, 5H), 7,33-7,25 (m, 2H), 2,7 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,09 (с, 6H)

МС  $m/z$  473,98 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

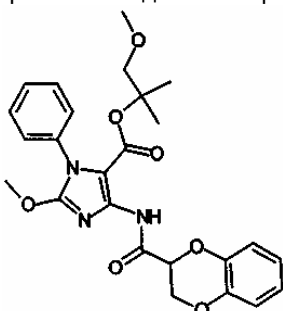
1-(метоксиметил)пропіл 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,06 (с, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,49-7,40 (m, 5H), 7,28-7,22 (m, 2H) 5,01492 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 4H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,47-1,13 (m, 2H), 0,66 (t, 3H)

МС  $m/z$  473,98 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

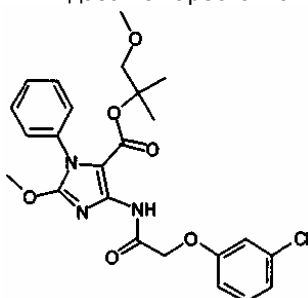
2-метокси-1,1-диметилетил 4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілкарбоніл)аміно]-2-метокси-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (500МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,57 (с, 1H), 8,73-8,66 (m, 3H), 8,51-8,47 (m, 2H), 8,39-8,35 (m, 1H), 8,21-8,15 (m, 3H), 6,12(с, 1H), 5,94-5,90 (m, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 5,35 (с, 3H), 4,49 (d, 5H), 2,85 (с, 2H), 2,50 (d, 6H)

МС  $m/z$  482,13 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

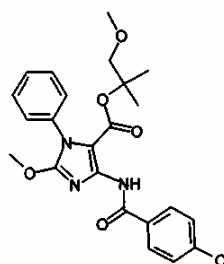
2-метокси-1,1-диметилетил 4-[(3-хлорфеноксил)ацетил]аміно-2-метокси-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,25 (с, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,29-7,17 (m, 3H), 7,07-6,95 (m, 2H), 6,93-6,35 (m, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,21 (с, 5H), 1,20 (с, 6H)

МС  $m/z$  458,06 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

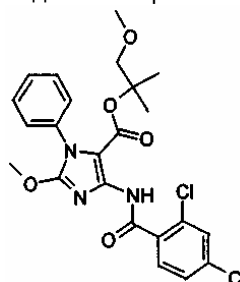
2-метокси-1,1-диметилетил 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-метокси-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,12 (с, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,47-7,36 (m, 5H), 7,25-7,20 (m, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,19-3,13 (с, 5H), 1,20 (с, 6H)

МС  $m/z$  492,04 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

2-метокси-1,1-диметилетил 4-[(2,4-дихлорбензоїл)аміно]-2-метокси-1-феніл-1H-імідазол-5-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,72 (с, 1H), 7,69-7,56 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 4H), 7,35-7,28 (m, 1H) 7,26-7,18 (m, 2H), 4,19-3,95 (m, 3H), 3,24-2,96 (m, 5H) 1,23 (с, 6H)

МС  $m/z$  488,06 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

Аналіз

РХ-МС аналіз проводили, застосовуючи систему Micromass 8 probe MUX-LTC ESP+, чистоту визначали УФ-визначенням (254нм). Хроматографію проводили на колонці Xterra™ MC C8 3,5мкм, 4,6×30мм, 8 паралельно. Потік 15мл/хвилин розподіляли на 8 колонок для отримання швидкості потоку 1,9мл/хвилин. 10-хвилинний хроматографічний градієнт був таким:

Рухома фаза А: 95% ACN+5% 0,010M  $\text{NH}_4\text{OAc}$

Рухома фаза В: 5% ACN+95% 0,010M  $\text{NH}_4\text{OAc}$

10 хвилин 0,0 хвилин 0% А

8,0 хвилин 100% А

9,0 хвилин 100% А

9,1 хвилин 0% А

ЯМР-аналіз проводили при 400МГц.

Біологічна оцінка

Дія позитивного алостеричного МОДУЛЯТОРУ рецептору ГАМК<sub>B</sub> в функціональному аналізі in vitro.

Дія ГАМК та баклофену на вивільнення внутрішньоклітинного кальцію у клітинах CHO, експресуючих гетеродимер рецептору ГАМК<sub>B(1A,2)</sub>, досліджували у присутності або відсутності позитивного алостеричного модулятора. Позитивний алостеричний модулятор згідно з винаходом збільшує потужність та ефективність ГАМК.

Потужність сполук тобто здатність сполук зменшувати  $\text{EC}_{50}$  ГАМК показано як концентрацію, потрібну для зменшення  $\text{EC}_{50}$  ГАМК на 50%. Ці потужності були подібні до потужності CGP7930 (можна отримувати від Tocris, Northpoint, Fourth Way, Avonmouth, Bristol, BS11 8TA, UK) by Urwyler

et al. CGP7930 збільшує потужність ГАМК від  $E_{K50}$  приблизно 170-180нМ до  $E_{K50}$  приблизно 35-50нМ.

Експериментальні способи

Матеріали

Середовища для культур клітин Nut mix F-12 (Ham), зменшене сироваточне середовище OPTI-MEM I, сироватку зародка теляти (FBS), розчин пеніцилін/стрептоміцин (PEST), генетицин, ГЕПЕС (4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонову кислоту (буфер), 1М розчин), збалансований розчин солі Ханка (HBSS) та зеоцин отримували від Life technologies (Paisley, Scotland); Поліетиленимін, пробеніцид, баклофен та  $\gamma$ -аміномасляну кислоту (ГАМК) отримували від Sigma (St Louis, USA); Fluo-3 AM отримували від Molecular Probes (Oregon, USA). 4-Аміно-н-[2,3- $^3H$ ]масляну кислоту ( $[^3H]$ ГАМК) отримували від Amersham Pharmacia Biotech Sweden).

Створення ліній клітин, експресуючих рецептор ГАМК<sub>B</sub>

ГАМК<sub>B</sub>R1a та ГАМК<sub>B</sub>R2 клонували з кДНК мозку людини та субклонували у pCI-Neo (Promega) та pALTER-1 (Promega), відповідно. Вектор експресії конденсованого білку ГАМК<sub>B</sub>R1a-G<sub>aqi5</sub> створювали, застосовуючи кДНК-плазмідну pCI-Neo-ГАМК<sub>B</sub>R1a та pLEC1-G<sub>aqi5</sub> (Molecular Devices, CA). Для зроблення G<sub>aqi5</sub> нечутливим до токсину коклюшу Cys356 змінювали на Gly, застосовуючи стандартну методологію PCR з праймерами 5'-GGATCCATGGCATGCTGCCTGAGCGA-3' (прямий) та 5'-GCGGCCGCTCAGAAGAGGCCGCCGCTCCTT-3' (зворотний). кДНК G<sub>aqi5mut</sub> лігували у сайти BamHI та NotI pcDNA3,0 (Invitrogen). Кодувальну послідовність ГАМК<sub>B</sub>R1a ампліфікували PCR від pCI-Neo-ГАМК<sub>B</sub>R1a, застосовуючи праймери, 5'-GGATCCCCGGGGAGCCGGGCC-3' (прямий) та 5'-GGATCCCTTATAAAGCAAATGCACTCGA-3' (зворотний) та субклонували сайт BamHI pcDNA3,0-G<sub>aqi5mut</sub>.

Для оптимізації узагальнюючої типової послідовності Kozak ГАМК<sub>B</sub>R2, мутагенез проводили на місці, застосовуючи комплект Altered Sites Mutagenesis згідно з інструкцією виробника (Promega) з праймером 5'-GAATTCGCACCATGGCTTCCC-3'. Оптимізовану ГАМК<sub>B</sub>R2 тоді фрагментували від pALTER-1 з Xho I+ Kpn I та субклонували у вектор експресії cсавця pcDNA3,1(-)/Zeo (Invitrogen) для продукування кінцевого конструкту, pcDNA3,1 (-)/Zeo-ГАМК<sub>B</sub>R2.

Для створення стабільних ліній клітин клітини CHO-K1 вирощували у середовищах Nut mix F-12 (Ham), доповнених 10% FBS, 100U/мл Пеніциліну та 100мкг/мл Стрептоміцину при 37°C у зволоженому CO<sub>2</sub>-інкубаторі. Клітини роз'єднували 1мМ ЕДТА у PBS та 1 мільйон клітин засівали у чашки Петрі на 100мм. Через 24 години середовища для культур замінювали OptiMEM та інкубували протягом 1 години у CO<sub>2</sub>-інкубаторі.

Для створення лінії клітин, експресуючої гетеродимеру ГАМК<sub>B</sub>R1a/ГАМК<sub>B</sub>R2 плазмідну ДНК ГАМК<sub>B</sub>R1a (4мкг) плазмідну ДНК ГАМК<sub>B</sub>R2 (4мкг) та ліпофектамін (24мкл) змішували у 5мл OptiMEM та інкубували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Клітини піддавали дії трансфекційного середовища протягом 5 годин, а тоді замінюва-

ли середовищем для культур. Клітини культивували протягом ще 10 діб перед додаванням засобів селекції (300мкг/мл піроміцину та 400мкг/мл генетицину). Через 34 доби після трансфекції проводили сортування одиничних клітин у 96-коміркових планшетах проточною цитометрією, застосовуючи FACS Vantage SE (Becton Dickinson, Palo Alto, CA). Після розвитку рецептору ГАМК<sub>B</sub> функціональний відгук тестували, застосовуючи FLIPR-аналіз, описаний нижче. Клон з найвищим функціональним відгуком збирали, вирощували та субклонували сортуванням одиничних клітин. Клональну лінію клітин з найвищим піком відгуку у FLIPR застосовували у цьому дослідженні.

Для створення стабільної лінії клітин, експресуючих конденсований білок ГАМК<sub>B</sub>R1a-G<sub>aqi5</sub> та ГАМК<sub>B</sub>R2 плазмідну ДНК ГАМК<sub>B</sub>R1a-G<sub>aqi5mut</sub> (8мкг) плазмідну ДНК ГАМК<sub>B</sub>R2 (8мкг) та ліпофектамін (24мкл) змішували у 5мл OptiMEM та інкубували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Клітини піддавали дії трансфекційного середовища протягом 5 годин, а тоді замінювали середовище для культур. Через 48 годин клітини розділяли та засівали у 6-коміркові планшети (2000клітин/комірку) та вирощували у середовищі для культур, доповненому генетицином (400мкг/мл) та зеоцином (250мкг/мл). Через 4 доби клітини від одиничних колоній збирали та переносили у 24-комірковий планшет. Через 10 доби клони клітин засівали у колби T-25 та вирощували ще 16 діб перед їх тестуванням на опосередкований рецептором ГАМК<sub>B</sub> функціональний відгук. Клони, що показали найвищий пік відгуку збирали та субклонували засіванням клітин у 6-коміркові планшети (1000клітин/комірку) та повторенням описаних вище етапів. Клональну лінію клітин, що дали найвищий пік відгуку у FLIPR застосовували у цьому дослідженні.

Вимірювання залежного від рецептору ГАМК<sub>B</sub> вивільнення внутрішньоклітинного кальцію у FLIPR

Вимірювання залежного від рецептору ГАМК<sub>B</sub> вивільнення внутрішньоклітинного кальцію планшет-рідер флюорометричного відображення (FLIPR) проводили, як описано [Coward et al. Anal. Biochem. (1999) 270, 242-248], з деякими модифікаціями. Трансфектовані клітини CHO культивували у Nut Mix F-12 (HAM) з Glutamax-I та доповненим 10% 100U/мл пеніциліну та 100мкг/мл стрептоміцину, 250мкг/мл зеоцину та 400мкг/мл генетицину. Через 34 години перед експериментом клітини (35000клітин/комірку) засівали у 96-коміркові покриті полі-D-лізином планшети з чорними стінками (Becton Dickinson, Bedford, UK) у середовищі для культур без засобів селекції. Середовище для культур клітин відсмоктували та додавали 100мкл Fluo-3 завантажувального розчину (4мкМ Fluo-3, 2,5мМ пробенециду та 20мМ Гепес у Nut Mix F-12 (Ham)). Після інкубації протягом 1 години при 37°C в інкубаторі з 5% CO<sub>2</sub>, забарвлювальний розчин відсмоктували та клітини промивали 2 рази 150мкл промивального розчину (2,5мМ пробенецид та 20мМ Гепес у HBSS), а потім додавали 150мкл промивального розчину. Клітини тоді аналізували у планшет-рідері флюорометричного відображення (Molecular Devices Corp.,



CA, USA). Тест-сполуки розбавляли до концентрацій 50мкМ HBSS, що містить 20мМ Гепес та 5% ДМСО та додавали в об'ємі 50мкл. Флуоресценцію визначали кожну секунду протягом 60с (10с перед та 50с після додавання тест-сполуки) перед додаванням ГАМК (50мкл 7,6нМ-150μМ) та селекцію зразків продовжували кожні 6с протягом додаткових 120с.

#### GTPγS

Аналізи зв'язування [<sup>35</sup>S]-GTPγS проводили при 30°C протягом 45 хвилин у буфері для мембран (100мМ NaCl, 5мМ МдCl<sub>2</sub>, 1мМ EDTA, 50мМ ГЕПЕС, pH7,4), що містить 0,025мг/мкл білку мембран (отримано з описаних вище ліній клітин) з 0,01% альбуміну коров'ячої сироватки (без жирних кислот), 10мкМ GDP, 100мкМ DTT та 0,53нМ [<sup>35</sup>S]-GTPγS (Amersham-Pharmacia Biotech) у кінцевому об'ємі 200мкл. Неспецифічне зв'язування визначали у присутності 20мкМ GTPγS. Реакцію починали додаванням ГАМК при концентрації між 1мМ та 0,1нМ у присутності або відсутності потрібної концентрації ПАМ. Реакцію припиняли додаванням льодяного промивального буферу (50мМ Трис-

HCl, 5мМ MgCl<sub>2</sub>, 50мМ NaCl, pH7,4), а потім швидко фільтрували під вакуумом через скляні фільтри Printed Filtermat A (Wallac) (оброблені 0,05% PEI), застосовуючи збирач Micro 96 (Skatron Instruments). Фільтри сушили протягом 30 хвилин при 50°C, тоді наносили на фільтри шар парафінового сцинтилянту та зв'язану радіоактивність визначали, застосовуючи 1450 Microbeta Trilux (Wallac) сцинтиляційний лічильник.

#### Розрахунки

Криві доза ГАМК - відгук у присутності та відсутності тест-сполук створювали, застосовуючи 4-параметричне логістичне рівняння,  $y = y_{\max} + ((y_{\min} - y_{\max}) / (1 + (x/C)^D))$ , де C=EK<sub>50</sub>, а D=фактор нахилу.

Потужність ПАМ у GTPγS-аналізах визначали відкладанням log EK<sub>50</sub> для ГАМК проти log концентрації позитивного алостеричного модулятора, у присутності котрого проводили вимірювання.

Загалом, потужність сполук формули I має межі EK<sub>50</sub> між 20мкМ та 0,001мкМ. Приклади індивідуальних значень EK<sub>50</sub>:

СПОЛУК	EK <sub>50</sub>
1Н-імідазол-5-карбонової кислоти 4-[(3,4-дихлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-(фенілметил)-етиловий естер	2,3μМ
1Н-імідазол-5-карбонової кислоти 2-(метилтіо)-4-[(1-оксо-2-фенілбутил)аміно]-1-феніл-етиловий естер	0,6μМ
1,1-диметилпентил 4-[(4-хлорбензоїл)аміно]-2-(метилтіо)-1-феніл-1Н-імідазол-5-карбоксилат	0,3μМ
2-метокси-1,1-диметилетил 4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-ілкарбоніл)аміно]-2-метокси-1-феніл-1Н-імідазол-5-карбоксилат	0,3μМ

Дія сполук У моделі СПК (колоректальне розтягання)

#### Колоректальне розтягання (CRD)

Для CRD 3см поліетиленовий надувний балон з приєднаним катетером (зробленим самостійно) вставляли у дистальну зону ободової кишки у 2см від основи надувного балона до заднього проходу при легкій анестезії ізофураном (Forene®, Abbott Scandinavia AB, Sweden). Катетер фіксували до основи хвоста стрічкою. У той же час внутрішньовенний катетер (Neoflon®, Becton Dickinson AB, Sweden) вставляли у хвостову вену для введення сполуки. Далі, щурів розміщали у клітках Bollman та давали прийти до себе від заспокоїливого протягом принаймні 15 хвилин перед вихідними експериментами.

Протягом CRD надувні балони приєднували до датчиків тиску (P-602, CFM-k33, 100ммHg; Bronkhorst Hi-Tec, Veenendal, The Netherlands). Замовлений баростат (AstraZeneca, Mölndal, Sweden) застосовували для контролю нагнітання повітря та внутрішньобалонного тиску. Замовлене комп'ютерне програмне забезпечення (PharmLab on-line 4,0,1) для стандартного ПК застосовували для контролю баростат та виконання збору та збереження даних. Приклади розтягання створеного баростатом досягали створенням картини імпульсів на аналоговому вихідному каналі. Застосовані приклади CRD полягали у повторних фазових розтяганнях, 12 разів при 80ММ Hg, з тривалістю імпульсів 30с при 5 хвилинних інтервалах.

Відгуки на CRD оцінювали реєстрацією та кількісним аналізом фазових змін у внутрішньобалонному тиск при пульсаціях розтягування. Осциляції тиску при ізобарному нагнітанні внутрішньотовстокишкового балону відбивають абдомінальне скорочення м'язів, асоційоване з розтяганням, а тому, як вважають, є надійною оцінкою вісцеромоторного відгуку (VMR), асоційованого з наявністю болю вісцерального походження.

#### Збір аналіз даних та

Сигнали тиску у балоні визначали при 50Гц та далі піддавали дискретному фільтруванню. ВЧ-фільтром при 1Гц застосовували для відокремлення індукованого скороченням зміни тиску від повільно змінюваного тиску, створеного баростатом. Опір у потоку повітря між джерелом тиску та датчиком тиску крім того посилював варіації тиску, індуковані абдомінальним скороченням тварини. На додаток, смуговий загороджувальний фільтр при 49-51Гц застосовували для позбавлення від інтерференції ліній частот. Замовлене комп'ютерне програмне забезпечення (PharmLab off-line 4,0,1) застосовували для виміру фазових змін надвального сигналів тиску балона. Середні значення (ARV) сигналів тиску надувного балона розраховували протягом 30с перед імпульсом (базисна активність) та протягом імпульсу (як вимір VMR до розтягання). При проведенні аналізу імпульсів, першу та останню секунду кожного імпульсу виключали, оскільки вони відбивають артефактні сигнали, індуковані баростатом протягом нагнітан-

ня та випускання надувного балона, а не походять від тварини.

#### Результати

Дію позитивних алостеричних модуляторів досліджували стосовно VMR до ізобарного CRD у щурів. Застосовували методику, що включала 12

розтягань при 80мм Hg. Сполуки застосували при дозі 1-50мкмоль/кг та VMR-відгуки на CRD порівнювали з контролем носієм. Сполуки ефективно зменшували VMR на CRD (принаймні 20% інгібування порівняно із застосованим носієм).