



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88002 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/496

A61P 1/00

A61P 11/00

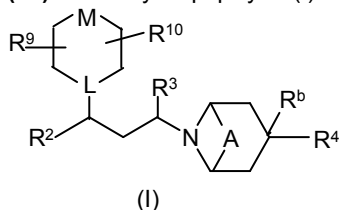
A61P 17/00

A61P 19/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ ПІПЕРИДИНУ ЯК МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРА CCR5 ХЕМОКІНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ  
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

- (21) а200610767  
(22) 20.04.2005  
(24) 10.09.2009  
(86) PCT/SE2005/000574, 20.04.2005  
(31) 0401057-5  
(32) 23.04.2004  
(33) SE  
(31) 0500057-5  
(32) 10.01.2005  
(33) SE  
(46) 10.09.2009, Бюл.№ 17, 2009 р.  
(72) ФОЛЛ АЛАН, GB, ТАКЕР ГОВАРД, GB  
(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE  
(56) WO 2004056773 A1, 08.07.2004  
WO 2004056809 A1, 08.07.2004  
WO 2004056808 A1, 08.07.2004  
WO 2004054974 A2, 01.07.2004  
WO 03042205 A1, 22.05.2003  
WO 0114333 A1, 01.03.2001  
WO 0190106 A3, 29.11.2001  
WO 2001087839 A1, 22.11.2001  
EP 1013276 A1, 28.06.2000  
WO 9925686 A1, 27.05.1999  
(57) 1. Сполука формули (I):



де:

А відсутня або є (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;

L є CH або N;

2

M є NR<sup>1</sup>, O, S, S(O) або S(O)<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> є гідрогеном, C<sub>1-6</sub>алкілом [як варіант, заміщеним фенілом {заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, нітро, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub>алкіл)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкілтіо, S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)} або гетероарилом {заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, нітро, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub>алкіл)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкілтіо, S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)}], фенілом {як варіант, заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, нітро, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub>алкіл)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкілтіо, S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)}], гетероарилом {як варіант, заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, нітро, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub>алкіл)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкілтіо, S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)}], S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкіл) (наприклад, трет-бутоксикарбонілом), C(O)<sub>2</sub>(феніл(C<sub>1-2</sub>алкіл)) (наприклад, бензилоксикарбонілом) або C(O)NHR<sup>11</sup>;

R<sup>2</sup> є фенілом (як варіант, заміщеним галогеном, CN або C<sub>1-4</sub>галогеналкілом), тієнілом або галоген-тієнілом;

R<sup>3</sup> є гідрогеном або метилом;

R<sup>b</sup> є гідрогеном або C<sub>1-3</sub>алкілом;

R<sup>4</sup> є 5- або 6-членним гетероциклом, що містить щонайменше один атом карбону, 1-4 атоми нітрогену і, як варіант, один атом кисню або сульфуру,

- карбон кільця зазначеного гетероциклу R<sup>4</sup>, як варіант, заміщений оксо, C<sub>1-6</sub>алкілом [як варіант, заміщеним галогеном, CN, OH, C<sub>1-4</sub>алкокси, S(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл) або гетероциклілом {як варіант, заміщеним C<sub>1-6</sub>алкілом [як варіант, заміщеним оксо, галогеном, OH, C<sub>1-4</sub> алко-

(13) C2

(11) 88002

(19) UA

R<sup>8</sup> і R<sup>11</sup> є незалежно гідрогеном, C<sub>1-6</sub>алкілом {як варіант, заміщеним галогеном (наприклад, флуором), C<sub>1-4</sub>алкокси, фенілом {як варіант, заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, нітро, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub>алкіл)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкілтіо, S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)} або гетероариллом {як варіант, заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, нітро, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub>алкіл)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкілтіо, S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)}}, C<sub>3-7</sub>циклоалкілом (як варіант, заміщеним галогеном або C<sub>1-4</sub>алкілом), піранілом, фенілом {як варіант, заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, нітро, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub>алкіл)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкілтіо, S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)}}, гетероариллом {як варіант, заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, нітро, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub>алкіл)C(O)NH,

$S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}$ алкілтіо,  $S(O)(C_{1-4}алкіл)$  або  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$  або 5- або 6-членним нітрогеновмісним гетероциклічним кільцем {як варіант, заміщеним  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$  або  $C(O)(C_{1-4}алкіл)$ };

$R^6$  і  $R^7$  є незалежно гідрогеном або  $C_{1-4}$ алкілом; або з'єднані разом  $R^6$  і  $R^7$  утворюють 5- або 6-членне кільце, як варіант, заміщене  $C_{1-4}$ алкілом або фенілом (де фенільне кільце, як варіант, заміщене галогеном, ціано, нітро, гідрокси,  $C_{1-4}$ алкілом,  $C_{1-4}$ алкокси,  $S(O)_2C_{1-4}алкілом$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $S(O)_2N(C_{1-4}алкіл)_2$ ,  $NHS(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $N(C_{1-4}алкіл)_2$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $NHC(O)(C_{1-4}алкіл)$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $C(O)(C_{1-4}алкіл)$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$  або  $OCF_3$ );  $R^9$  і  $R^{10}$  є незалежно гідрогеном або  $C_{1-6}$ алкілом; або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука формули (I) за п.1, яка **відрізняється** тим, що L є CH.

3. Сполука формули (I) за п.1 або п.2, яка **відрізняється** тим, що M є  $NR^1$ .

4. Сполука формули (I) за п.3, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  є  $C_{1-6}$ алкілом, фенілом {як варіант, заміщеним галогеном,  $C_{1-4}$ алкілом,  $C_{1-4}$ алкокси, ціано, нітро,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $(C_{1-4}алкіл)C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}алкілтіо$ ,  $S(O)(C_{1-4}алкіл)$  або  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ },  $S(O)_2R^5$  або  $C(O)R^8$ ; де  $R^5$  і  $R^8$  є  $C_{1-6}$ алкілом,  $CF_3$ ,  $C_{3-7}$ циклоалкілом (як варіант, заміщеним галогеном або  $C_{1-6}$ алкілом), фенілом {як варіант, заміщеним галогеном,  $C_{1-4}$ алкілом,  $C_{1-4}$ алкокси, ціано, нітро,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $(C_{1-4}алкіл)C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}алкілтіо$ ,  $S(O)(C_{1-4}алкіл)$  або  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ } або 5- або 6-членним нітрогеновмісним гетероциклічним кільцем {як варіант, заміщеним  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$  або  $C(O)(C_{1-4}алкіл)$ }.

5. Сполука формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  є фенілом, як варіант, заміщеним флуором, хлором або  $CF_3$ .

6. Сполука формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що  $R^3$  є гідрогеном.

7. Сполука формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що  $R^9$  є гідрогеном.

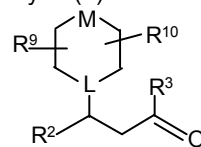
8. Сполука формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що  $R^{10}$  є гідрогеном.

9. Сполука формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що  $R^b$  є гідрогеном.

10. Сполука формули (I) за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що  $R^4$  є 1,2,4-триазолілом, тіазолілом, 1,2,4-оксадіазолілом,

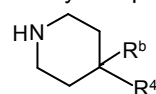
піперидинілом, бензімідазолілом, 1,3-дигідро-2Н-бензімідазолілом, бензотриазолілом або імідазопіридинілом (наприклад, імідазо[4,5-с]піридинілом, 1,4,6,7-тетрагідро-5Н-імідазо[4,5-с]піридинілом або 4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридинілом), кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома однаковими або різними  $C_{1-6}$ алкілами (наприклад  $C_{1-4}$ алкілом; зокрема метилом),  $C_{3-6}$ циклоалкілом,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , OH (яка може таутомеризуватись у кето-форму), оксо (яка може таутомеризуватись у гідроксид-форму),  $C_{1-4}$ алкілом, заміщеним гетероциклілом (як варіант, заміщеним  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ),  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $(C_{1-4}алкіл)C(O)$ ,  $(C_{1-4}галогеналкіл)C(O)$ ,  $(C_{1-4}алкокси)C(O)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $C(O)NH(феніл(C_{1-2}алкіл))$  або феніл( $C_{1-2}алкіл$ ); де феніл групи феніл( $C_{1-2}алкіл$ ), як варіант, заміщений галогеном,  $C_{1-4}$ алкілом,  $C_{1-4}$ алкокси, ціано або  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ .

11. Спосіб одержання сполуки за п.1, в якому здійснюють відновлювальне амінування сполуки формули (II):



(II)

сполукою формули (III):



(III)

у присутності  $NaBH(OAc)_3$  (де Ac є  $C(O)CH_3$ ) і оцтової кислоти у придатному для цього розчиннику при кімнатній температурі.

12. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п.1 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний ад'ютант, розріджувач або носій.

13. Сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, призначені для застосування як медикаменту.

14. Сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка застосовується у виготовленні медикаменту, призначеного для застосування у терапії.

15. Спосіб лікування хворобливого стану, опосередкованого CCR5, в якому вводять пацієнту, що потребує такого лікування, ефективну кількість сполуки за п.1.

Винахід стосується гетероциклічних похідних, яким властива фармацевтична активність, способів приготування таких похідних, фармацевтичних композицій, що містять такі похідні, і застосування таких похідних як активних терапевтичних агентів.

Фармацевтично активні похідні піперидину описано у WO 01/87839, WO 01/66525, WO 00/08013, WO 99/38514 і WO 99/04794.

Хемотаксини є хемотактичними цитокінами, які виділяються різними клітинами для залучення макрофагів, Т-клітин, еозинофілів, базофілів і нейтрофілів до місць запалення і також грають роль у дозріванні клітин імунної системи. Хемотаксини грають важливу роль в імунних і запальних реакціях при різних хворобах і розладах, включаючи астму і алергічні хвороби, а також аутоімунні патології, наприклад, ревматоїдний артрит і атеросклероз.

Ці невеликі створені секретцією молекули утворюють надродину протеїнів (8-14кДа), які характеризуються збереженою 4-цистеїновою структурою. У даний час надродина хеомінів включає дві головні групи, які виявляють характерні структурні особливості: родини Cys-X-Cys (C-X-C або  $\alpha$ ) і Cys-Cys (C-C або  $\beta$ ). Ці родини можна розрізнити за єдиною амінокислотною вставкою між NH-проксимальною парою цистеїнових залишків.

С-Х-С-хемокини включають декілька потужних хемоатрактантів і активаторів таких нейтрофілів, як інтерлейкін-8 (IL-8) і нейтрофілоактивуючий пептид 2 (NAP-2).

C-C-хемокіни включають потужні хемоатранс-  
танти моноцитів і лімфоцитів, але не таких нейт-  
рофілів, як хемотаксичні моноцитарні протеїни 1-3  
(MCP-1, MCP-2 і MCP-3), RANTES (Регульовані  
при Активуванні, Нормальні Т-експресовані і Сек-  
реторні), еотаксин і макрофагові запальні протеїни  
1α і 1β (MIP-1α і MIP-1β) макрофага.

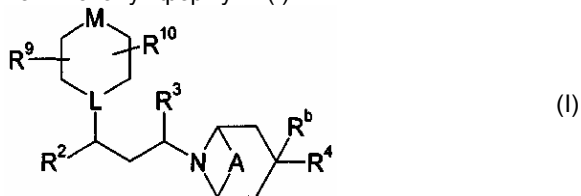
Дослідження показали, що медіаторами дії хемокінінів є підродини приєднаних через G-протеїн рецепторів, серед яких є рецептори, позначені CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 і CXCR4. Ці рецептори є хорошими об'єктами для створення ліків, оскільки агент, що модулює ці рецептори, може бути використаний для лікування згаданих вище розладів і захворювань.

Рецептор CCR5 експресується на Т-лімфоцитах, моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах, мікроглії і інших клітинах. Вони виявляють і реагують на деякі хемокіни, головним чином, RANTES, макрофанові запальні протеїни (MIP) MIP-1 $\alpha$  і MIP-1 $\beta$  і моноцитні хемоатрактантні протеїни-2 (MCP-2).

Це призводить до мобілізації клітин імунної системи до місць патології. При багатьох хворобах саме клітини, що експресують CCR5, вносять внесок, прямо або непрямо, у пошкодження тканини. Отже, інгібування мобілізації цих клітин є сприятливим при багатьох хворобах.

CCR5 є також співрецептором для ВІЛ-1 і інших вірусів, дозволяючи цим вірусам проникати у клітини. Блокування рецептора антагоністом CCR5 або інтерналізація рецептора агоністом CCR5 захищає клітини від вірусної інфекції.

Винахід стосується піперидинових або тропанових сполук формули (I):



де:

А відсутня або є  $(\text{CH}_2)_2$ ;

L - CH або N;

$M - NR^1, O, S, S(O)$  аёо  $S(O)_2$ ;

R<sup>1</sup> - гідроген, C<sub>1-6</sub>алкіл [як варіант, заміщений фенілом {як варіант, заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкокси, ціано, нітро, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub>алкіл)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub>алкілтіо, S(O)(C<sub>1-</sub>

4алкіл) або  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$  або гетероариліом {як варіант, заміщеним галогеном,  $C_{1-4}алкілом$ ,  $C_{1-4}алкокси$ , ціано, нітро,  $CF_3$ ,  $(C_{1-4}алкіл)C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}алкілтіо$ ,  $S(O)(C_{1-4}алкіл)$  або  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ }, феніл {як варіант, заміщений галогеном,  $C_{1-4}алкілом$ ,  $C_{1-4}алкокси$ , ціано, нітро,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $(C_{1-4}алкіл)C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}алкілтіо$ ,  $S(O)(C_{1-4}алкіл)$  або  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ }, гетероарил {як варіант, заміщений галогеном,  $C_{1-4}алкілом$ ,  $C_{1-4}алкокси$ , ціано, нітро,  $CF_3$ ,  $(C_{1-4}алкіл)C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}алкілтіо$ ,  $S(O)(C_{1-4}алкіл)$  або  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ },  $S(O)_2R^5$ ,  $S(O)_2NR^6R^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)_2(C_{1-6}алкіл)$  (наприклад трет-бутоксикарбоніл),  $C(O)_2$ (феніл( $C_{1-2}алкіл$ )) (наприклад, бензилоксикарбоніл) або  $C(O)NHR^{11}$ ;

$R^2$  - феніл (як варіант, заміщений галогеном, CN або  $C_{1-4}$ галогеналкілом), тієніл або галогентієніл:

$R^3$  - гідроген або метил;

R<sup>b</sup> - гідроген або C<sub>1-3</sub>алкіл;

R<sup>4</sup> - 5- або 6-членний гетероцикл, який містить щонайменше один атом карбону, 1-4 атомів нітрогену і, як варіант, один атом кисню або сульфуру.

- карбон кільця зазначеного гетероциклу R<sup>4</sup>, як варіант, заміщений оксо, C<sub>1-6</sub>алкілом [як варіант, заміщеним галогеном, CN, OH, C<sub>1-4</sub>алкокси, S(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл) або гетероциклілом [як варіант, заміщеним C<sub>1-4</sub>алкілом [як варіант, заміщеним оксо, галогеном, OH, C<sub>1-4</sub>алкокси, OCF<sub>3</sub>, C(O)(C<sub>1-4</sub>алкокси), CN, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>алкіл) або N(C<sub>1-4</sub>алкіл)]<sub>2</sub>, C(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) [де алкіл, як варіант, заміщений C<sub>1-4</sub>алкокси або флуором], бензилом [як варіант, заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкокси, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, ціано, нітро, S(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)], C(O)(C<sub>1-4</sub>алкокси), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub> або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл) [де алкіл, як варіант, заміщений флуором]]], C<sub>2-6</sub>циклоалкілом, CN, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(фентC<sub>1-2</sub>алкіл), фенілом [який, як варіант, заміщений галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкокси, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, ціано, нітро, S(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)] або бензилом [як варіант, заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкокси, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, ціано, нітро, S(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)C<sub>1-4</sub>алкіл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)]:

- де можливо, нітроген кільця зазначеного гетероциклу R<sup>4</sup>, як варіант, заміщений C<sub>1-6</sub>алкілом [як варіант, заміщеним оксо, галогеном, OH, C<sub>1-4</sub>алкокси, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>алкл), N(C<sub>1-4</sub>алкл)<sub>2</sub>, S(C<sub>1-4</sub>алкл), S(O)(C<sub>1-4</sub>алкл), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкл), C(O)(C<sub>1-4</sub>алкокси), CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1-4</sub>алкл), CON(C<sub>1-4</sub>алкл)<sub>2</sub>, ціано, арилом {як варіант, заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілою, C<sub>1-4</sub>алкоксі, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, ціано, нітро, S(C<sub>1-4</sub>алкл), S(O)(C<sub>1-4</sub>алкл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкл)}, гетероарилом {як варіант, заміщеним оксо, галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілою, C<sub>1-4</sub>алкоксі, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, ціано, нітро, S(C<sub>1-4</sub>алкл), S(O)(C<sub>1-4</sub>алкл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкл)}, гетероциклою {як варіант, заміщеним C<sub>1-4</sub>алкілою, арилом [як варіант, заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілою, C<sub>1-4</sub>алкоксі, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, ціано, нітро, S(C<sub>1-4</sub>алкл), S(O)(C<sub>1-4</sub>алкл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкл)], SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-</sub>

4алкіл),  $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_2$ ,  $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_2$ ,  $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{CO}(\text{аріл})$  [як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , ціано, нітро,  $\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ],  $\text{SO}_2(\text{аріл})$  [як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , ціано, нітро,  $\text{SiCC}_{1-4}\text{алкіл}$ ],  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ],  $\text{C}_{1-4}\text{циклоалкілом}$ ,  $\text{CO}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  [як варіант, заміщеним галогеном],  $\text{CO}(\text{арил})$  [як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , ціано, нітро,  $\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ],  $\text{SO}_2(\text{аріл})$  [як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , ціано, нітро,  $\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ],  $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  [де алкіл, як варіант, заміщеним флуором],  $\text{COO}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$ , арилом [як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , ціано, нітро,  $\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ], гетероарилом [як варіант, заміщеним оксо, галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , ціано, нітро,  $\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ],  $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{CONH}(\text{арил})$  [як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , ціано, нітро,  $\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ],  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_2$ ;

- за умови, що, коли нітроген кільця зазначеного гетероциклу  $\text{R}^4$  заміщений алкільною групою, зазначений алкіл не несе оксо- галогенового,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ -,  $\text{OCF}_3$ -,  $\text{NH}_2$ -,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ -,  $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_2$ -,  $\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ -,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ - або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ -замісника на карбоні, приєднаному до нітрогену кільця зазначеного гетероциклу  $\text{R}^4$ ;

5- або 6-членний гетероцикл  $\text{R}^4$ , як варіант, злитий з циклогексановим, піперидиновим, бензолним, піридиновим, піридазиновим, піримідиновим або піразиновим кільцем; кільцеві атоми карбону зазначеного злитого циклогексанового, піперидинового, бензолного, піридинового, піридазинового, піримідинового або піразинового кільця, як варіант, заміщені галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , ціано, нітро,  $\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ; і нітроген зазначеного злитого піперидинового кільця, як варіант, заміщений  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$  [як варіант, заміщеним оксо, галогеном,  $\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкокси})$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_2$ ],  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  [де алкіл, як варіант, заміщений  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$  або галогеном], бензилом [як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , ціано, нітро,  $\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ],  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкокси})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_2$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  [де алкіл, як варіант, заміщений флуором];

$\text{R}^5$  є  $\text{C}_{1-6}\text{алкілом}$  [як варіант, заміщеним галогеном (наприклад, флуором),  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , фенілом {заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , ціано, нітро,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілтіо}$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ } або гетероарилом {як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , ціано, нітро,

$\text{CF}_3$ ,  $(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілтіо}$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ }],  $\text{C}_{3-7}\text{циклоалкілом}$  (як варіант, заміщеним галогеном або  $\text{C}_{1-6}\text{алкілом}$ ), піранілом, фенілом {як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , ціано, нітро,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілтіо}$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ }, гетероарилом {як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , ціано, нітро,  $\text{CF}_3$ ,  $(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілтіо}$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ } або 5- або 6-членним нітрогеновмісним гетероциклічним кільцем {як варіант, заміщеним  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ };

$\text{R}^8$  і  $\text{R}^{11}$  є незалежно гідрогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$  [як варіант, заміщеним галогеном (наприклад, флуором),  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , фенілом {як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , ціано, нітро,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілтіо}$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ } або гетероарилом {як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , ціано, нітро,  $\text{CF}_3$ ,  $(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілтіо}$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ }],  $\text{C}_{3-7}\text{циклоалкілом}$  (як варіант, заміщеним галогеном або  $\text{C}_{1-6}\text{алкілом}$ ), піранілом, фенілом {як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , ціано, нітро,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілтіо}$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ }, гетероарилом {як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , ціано, нітро,  $\text{CF}_3$ ,  $(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілтіо}$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ }],  $\text{C}_{3-7}\text{циклоалкілом}$  (як варіант, заміщеним галогеном або  $\text{C}_{1-6}\text{алкілом}$ ), піранілом, фенілом {як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , ціано, нітро,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілтіо}$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ }, гетероарилом {як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ , ціано, нітро,  $\text{CF}_3$ ,  $(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілтіо}$ ,  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ } або 5- або 6-членним нітрогеновмісним гетероциклічним кільцем {як варіант, заміщеним  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$  або  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ };

$\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  є незалежно гідрогеном або  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ; або разом  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  утворюють 5- або 6-членне кільце, як варіант, заміщене  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$  або фенілом (де фенільне кільце, як варіант, заміщене галогеном, ціано, нітро, гідрокси,  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$ ,  $\text{S}(\text{O})_m\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_2$ ,  $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{алкіл})$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$  або  $\text{OCF}_3$ );

$\text{R}^9$  і  $\text{R}^{10}$  є незалежно гідрогеном або  $\text{C}_{1-4}\text{алкілом}$ ;

або їх фармацевтично прийнятних солей.

Деякі сполуки винаходу можуть існувати у різних ізомерних формах (наприклад, енантіомери, діастереомери, геометричні ізомери або таутомери). Винахід включає всі такі ізомери їх суміші в усіх пропорціях.

Придатні солі включають кислото-адитивні солі, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, оксалат, метансульфонат, р-толуолсульфонат або формат. Бажаними є гідрохлорид або формат.

Сполуки винаходу можуть існувати як сольват (наприклад, гідрат), і винахід включає всі такі сольвати.

Галогеном є, наприклад, хлор, флуор або бром, бажано хлор або флуор.

Алкільні групи і компоненти є лінійними або розгалуженими ланцюгами, прикладами є метил (Me), етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, втор-бутил або трет-бутил.

Алкілом, заміщеним галогеном, є, наприклад,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$  або  $\text{C}_2\text{F}_5$ .

Циклоалкілом є наприклад, циклопропіл, циклопентил або циклогексил.

N-зв'язним гетероциклілом є зв'язане нітрогеном неароматичне 3-, 4-, 5- або 6-членне кільце, яке, як варіант, має один додатковий гетероатом (вибраний з групи, яка містить нітроген, кисень і сульфур). Прикладами є ацирідиніл, ацетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл або тіоморфолініл.

5- або 6-членне нітрогеновмісне гетероциклічне кільце містить, наприклад, лише один атом нітрогену, а всі інші кільцеві атоми є карбоном. Прикладами є піролідиніл або піперидиніл.

Гетероарил є ароматичним 5- або 6-членним кільцем, як варіант, злитим з одним або більше іншими кільцями, яке містить щонайменше один гетероатом, вибраний з групи, яка включає нітроген, кисень і сульфур; або його N-оксид, S-оксид або S-діоксид. Гетероарилом є, наприклад, фурил, тієніл (тіофеніл), піроліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, [1,2,4]-триазоліл, піридиніл, піримідиніл, індоліл, бензо[b]фурил (бензфурил), бенз[b]тієніл (бензтієніл або бензтіофеніл), індазоліл, бензімідазоліл, бензтриазоліл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, 1,2,3-бензотіадіазоліл, імідазопіридиніл (наприклад, імідазо[1,2a]піридиніл), тієно[3,2-b]піридин-6-іл, 1,2,3-бензоксадіазоліл (бензо[1,2,3]тіадіазоліл), 2,1,3-бензотіадіазоліл, бензофуразан (2,1,3-бензохадіазоліл), хіноксалініл, піразолопіридин (наприклад, 1H-піразоло[3,4-b]піридиніл), хінолініл, ізохінолініл, нафтиридиніл (наприклад, [1,6]нафтиридиніл або [1,8]нафтиридиніл), бензотіазиніл або дибензотіофеніл (дибензотієніл); або їх N-оксид, або S-оксид, або S-діоксид. Гетероарилом є, наприклад, піридил, піримідиніл, індоліл або бензімідазоліл.

5-членним гетероциклом  $\text{R}^4$  є, наприклад, піразоліл, імідазоліл, 1,3-дигідро-2H-імідазол-2-он, імідазолідин-2-он, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл або тіазоліл (наприклад, піразоліл, імідазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл або тіазоліл). 6-членним гетероциклом  $\text{R}^4$  є, наприклад, піперидиніл або піперазиніл. Коли 5- або 6-членний гетероцикл  $\text{R}^4$  є злитим з бензольним або піридиновим кільцем, утворюється біциклічне кільце, наприклад, бензімідазоліл, 1,3-дигідро-2H-бензімідазоліл, бензтриазоліл, імідазопіридиніл (наприклад, імідазо[4,5c]піридиніл), [наприклад, бензімідазоліл, бензтриазоліл або імідазопіридиніл (наприклад, імідазо[4,5c]піридиніл)]. Коли 5- або 6-членний гетероцикл  $\text{R}^4$  (наприклад 5-членне кільце гетероциклу  $\text{R}^4$ ) є злитим з насиченим циклоалкілом або піперидином, утворюється біцикл, наприклад, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-бензімідазол, 4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-c]піридин або

4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридин. Крім того, коли 5- або 6-членний гетероцикл  $\text{R}^4$  (наприклад, 5-членний гетероцикл  $\text{R}^4$ ) є злитим з насиченим циклоалкілом або піперидином, це дає біцикл, наприклад, 1,4,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[4,5c]піридиніл.

( $\text{C}_{1-4}$ алкіл)фенілом є, наприклад, бензил, 2-фенілетил або 1-фенілет-1-іл. ( $\text{C}_{1-4}$ алкіл)гетероарилом є, наприклад, піридилметил або піримідинілметил.  $\text{NHC}(\text{O})$ гетероарилом є, наприклад,  $\text{NHC}(\text{O})$ піридил.  $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкіл)фенілом є, наприклад,  $\text{NHC}(\text{O})$ бензил.  $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ Алкіл)гетероарил є, наприклад,  $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ піридил.  $\text{NHS}(\text{O})_2$ гетероарилом є, наприклад,  $\text{MHS}(\text{O})_2$ піридил.  $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ алкіл)фенілом є, наприклад,  $\text{NHS}(\text{O})_2$ бензил.  $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ алкіл)гетероарилом є, наприклад,  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_2$ піридил.  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ гетероарилом є, наприклад,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ піридил.  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкіл)фенілом є, наприклад,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ бензил.  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкіл)гетероарилом є, наприклад,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2$ піридил.

В одному з аспектів винахід включає сполуку, в якій  $\text{R}^0$  є гідрогеном; і  $\text{R}^4$  є 5-членним гетероциклом з щонайменше одним атомом карбону, 1-4 атомами нітрогену і, як варіант, одним атомом кисню або сульфору, причому зазначений гетероцикл, як варіант, заміщений оксо,  $\text{C}_{1-4}$ алкілом,  $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})$ , (феніл $\text{C}_{1-2}$ алкіл) $\text{HNC}(\text{O})$  або бензилом [як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{C}_{1-4}$ алкілом,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{S}(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкіл) або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ алкіл)]; 5-членний гетероцикл, як варіант, злитий з циклогексановим, піперидиновим, бензольним, піридиновим, піридазиновим, піримідиновим або піразиновим кільцем; кільцеві атоми карбону зазначеного злитого циклогексанового, піперидинового, бензольного, піридинового, піридазинового, піримідинового або піразинового кільця, як варіант, заміщені галогеном, ціано,  $\text{C}_{1-4}$ алкілом,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{S}(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкіл) або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ алкіл); і нітроген злитого піперидинового кільця, як варіант, заміщений  $\text{C}_{1-4}$ алкілом {як варіант, заміщеним оксо, галогеном,  $\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{CN}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкіл) $_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкіл) або  $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкіл) $_2$ },  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкіл) {де алкіл, як варіант, заміщений  $\text{C}_{1-4}$ алкокси або флуором},  $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкіл) $_2$  або  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ алкіл) {де алкіл, як варіант, заміщений флуором}; а A, M, L,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{10}$  є такими, що були визначені вище.

В іншому аспекті винахід включає сполуку, в якій  $\text{R}^4$  є 5- або 6-членним гетероциклом з щонайменше одним атомом карбону, 1-4 атомами нітрогену і, як варіант, одним атомом кисню або сульфору,

- карбон кільця зазначеного гетероциклу  $\text{R}^4$ , як варіант, заміщений оксо,  $\text{C}_{1-4}$ алкілом [як варіант, заміщеним галогеном,  $\text{CN}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси,  $\text{S}(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ алкіл) або гетероциклілом {заміщеним  $\text{C}_{1-6}$ алкілом [як варіант, заміщеним оксо, галогеном,  $\text{OH}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ алкокси,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ алкокси),  $\text{CN}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкіл),  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкіл) $_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкіл) або



або  $C_{1-4}$ алкілом), фенілом {як варіант, заміщеним галогеном,  $C_{1-4}$ алкілом,  $C_{1-4}$ алкокси, ціано, нітро,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $(C_{1-4}алкіл)C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}алкілтіо$ ,  $S(O)(C_{1-4}алкіл)$  або  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ } або 5- або 6-членним нітрогеновмісним гетероциклічним кільцем {як варіант, заміщеним  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$  або  $C(O)(C_{1-4}алкіл)$ }.

В одному з аспектів винахід включає сполуку, в якій  $R^2$  є фенілом, як варіант, заміщеним хлором, флуором або  $CF_3$  (наприклад, фенілом, монохлорфенілом монофлуорфенілом або дифлуорфенілом; наприклад, феніл 3-флуорфенілом або 3,5-дифлуорфенілом), тієнілом або галогентієнілом (наприклад монохлортієнілом; наприклад, 4-хлортієн-2-ілом або 5-хлортієн-2-ілом). В іншому аспекті  $R^2$  є фенілом, монохлорфенілом, монофлуорфенілом або дифлуорфенілом (наприклад, фенілом, 3-флуорфенілом або 3,5-дифлуорфенілом) або тієнілом. У ще одному аспекті  $R^2$  є 3-флуорфенілом або 3,5-дифлуорфенілом.

В іншому аспекті  $R^3$  - гідроген.

У ще одному аспекті винаходу  $R^9$  і  $R^{10}$  є обидві гідрогеном.

У подальшому аспекті винахід включає сполуку, в якій  $R^b$  - гідроген.

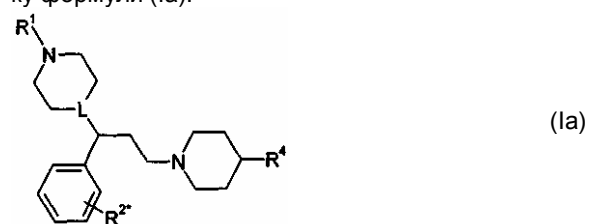
У ще одному аспекті  $R^4$  є 1,2,4-триазолілом, тіазолілом, 1,2,4-оксадіазолілом, імідазолілом, 1,3-дигідро-2Н-імідазолілом, 1,2,3-триазолілом або піперидинілом, заміщеним, як описано вище. У подальшому аспекті  $R^4$  є 1,2,4-триазолілом, тіазолілом, 1,2,4-оксадіазолілом, піперидинілом, бензімідазолілом, 1,3-дигідро-2Н-бензімідазолілом, бензотриазолілом або імідазопіридинілом (наприклад, імідазо[4,5-с]піридинілом, 1,4,6,7-тетрагідро-5Н-імідазо[4,5-с]піридинілом або 4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридинілом), кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома однаковими або різними  $C_{1-6}$ алкілами (наприклад  $C_{1-4}$ алкілами; зокрема, метилом),  $CF_3$ ,  $OH$  (яка може таутомеризуватись у кето-форму), оксо (яка може таутомеризуватись у гідрокси-форму),  $C_{1-4}$ алкілом, заміщеним гетероциклілом (як варіант, заміщеним  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ),  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $(C_{1-4}алкіл)C(O)$ ,  $(C_{1-4}галогеналкіл)C(O)$ ,  $(C_{1-4}алкокси)C(O)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $O(O)NH$ (феніл( $C_{1-2}$ алкіл)) або феніл( $C_{1-2}$ алкіл); де феніл групи феніл( $C_{1-2}$ алкіл), як варіант, заміщений галогеном,  $C_{1-4}$ алкілом,  $C_{1-4}$ алкокси, ціано або  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ .

У подальшому аспекті  $R^4$  є 1,2,4-триазолілом, тіазолілом, 1,2,4-оксадіазолілом, імідазолілом або 1,2,3-триазолілом, заміщеним, як описано вище. У подальшому аспекті  $R^4$  є 1,2,4-триазолілом, тіазолілом, 1,2,4-оксадіазолілом, бензімідазолілом, бензотриазолілом або імідазопіридинілом (наприклад, імідазо[4,5-с]піридинілом), кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома однаковими або різними  $C_{1-6}$ алкілами (наприклад  $C_{1-4}$ алкілами; зокрема, метилом),  $CF_3$ ,  $OH$  (яка може таутомеризуватись у кето-форму),  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH$ (феніл( $C_{1-2}$ алкіл)) або феніл( $C_{1-2}$ алкіл); де феніл групи феніл( $C_{1-2}$ алкіл), як варіант, заміщений галогеном,  $C_{1-4}$ алкілом,  $C_{1-4}$ алкокси, ціано або  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ .

В одному з аспектів  $R^4$  є 1,2,4-триазолілом, тіазолілом, 1,2,4-оксадіазолілом, імідазолілом, 1,3-дигідро-2Н-імідазолілом, 1,2,3-триазолілом або піперидинілом, заміщеним, як описано вище. У подальшому аспекті  $R^4$  є 1,2,4-триазолілом, тіазолілом, 1,2,4-оксадіазолілом, піперидинілом, бензімідазолілом, 1,3-дигідро-2Н-бензімідазолілом, бензотриазолілом або імідазопіридинілом, наприклад, імідазо[4,5-с]піридинілом, 1,4,6,7-тетрагідро-5Н-імідазо[4,5-с]піридинілом або 4,5,6,7-тетрагідро-3Н-імідазо[4,5-с]піридинілом), кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома однаковими або різними  $C_{1-6}$ алкілами (наприклад  $C_{1-4}$ алкілами; зокрема, метилом),  $C_3$ -циклоалкілом,  $C_{1-4}$ галогеналкілом (наприклад  $CF_3$  або  $CHF_2$ ),  $OH$  (яка може таутомеризуватись у кето-форму), оксо (яка може таутомеризуватись у гідрокси-форму),  $C_{1-4}$ алкілом, заміщеним гетероциклілом (як варіант, заміщеним  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ),  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $(C_{1-4}алкіл)C(O)$ ,  $(C_{1-4}галогеналкіл)C(O)$ ,  $(C_{1-4}алкокси)C(O)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $C(O)NH$ (феніл( $C(O)NH(C_{1-2}алкіл)$ )) або феніл( $C_{1-2}алкіл$ ); де феніл групи феніл( $C_{1-2}алкіл$ ), як варіант, заміщений галогеном,  $C_{1-4}$ алкілом,  $C_{1-4}$ алкокси, ціано або  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ .

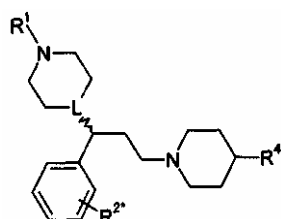
В іншому аспекті  $R^4$  є 1,2,4-триазолілом, тіазолілом, 1,2,4-оксадіазолілом, імідазолілом або 1,2,3-триазолілом, заміщеним, як описано вище. У подальшому аспекті  $R^4$  є 1,2,4-триазолілом, тіазолілом, 1,2,4-оксадіазолілом, бензімідазолілом, бензотриазолілом або імідазопіридинілом (наприклад, імідазо[4,5-с]піридинілом), кожний з яких є незаміщеним або заміщений одним або двома однаковими або різними  $C_{1-6}$ алкілами (наприклад  $C_{1-4}$ алкілами; зокрема, метилом),  $C_3$ -циклоалкілом,  $C_{1-4}$ галогеналкілом (наприклад  $CF_3$  або  $CHF_2$ ),  $OH$  (яка може таутомеризуватись у кето-форму), оксо (яка може таутомеризуватись у гідрокси-форму),  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ ,  $(C_{1-4}алкіл)C(O)$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $O(O)NH(C_{1-4}алкіл)$ ,  $C(O)NH$ (феніл( $C_{1-2}алкіл$ )) або феніл( $C_{1-2}алкіл$ ); де феніл групи феніл( $C_{1-2}алкіл$ ), як варіант, заміщений галогеном,  $C_{1-4}$ алкілом,  $C_{1-4}$ алкокси, ціано або  $S(O)_2(C_{1-4}алкіл)$ .

У подальшому аспекті винахід включає сполуку формули (Ia):



де  $L$ ,  $R^1$  і  $R^4$  є такими, що були визначені вище; а  $R^2$  є 0, 1 або 2 однаковими або різними компонентами, вибраними з групи, яка включає: галоген (наприклад, хлор або флуор) або  $C_{1-4}$ галогеналкіл (наприклад,  $CF_3$ ).

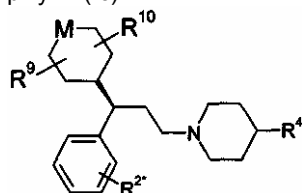
В одному з аспектів винахід включає сполуку формули (Ib):



(Ib)

де L, R<sup>1</sup>, R<sup>2\*</sup> і R<sup>4</sup> є такими, що були визначені вище.

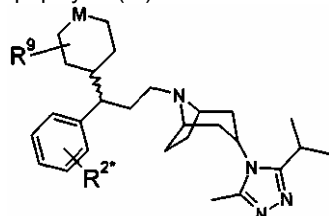
В іншому аспекті винахід включає сполуку формули (Ic):



(Ic)

де M, R<sup>2\*</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> є такими, що були визначені вище. У подальшому аспекті M є киснем.

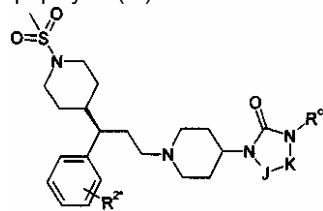
У ще одному аспекті винахід включає сполуку формули (Id):



(Id)

де M, R<sup>2\*</sup> і R<sup>9</sup> є такими, що були визначені вище. В іншому аспекті R<sup>9</sup> є гідрогеном.

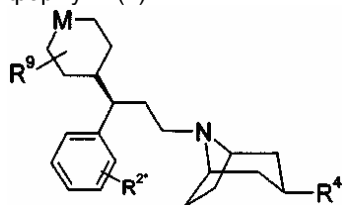
У ще одному аспекті винахід включає сполуку формули (Ie):



(Ie)

де R<sup>2\*</sup> є такою, що була визначена вище; R<sup>c</sup> є C<sub>1-6</sub>алкілом [як варіант, заміщеним галогеном, CN, OH, C<sub>1-4</sub>алкокси, S(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл) або гетероциклілом (як варіант, заміщеним C<sub>1-6</sub>алкілом або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл))]; і J-K є CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH=CH або CH=C(C<sub>1-4</sub>алкіл); за умови що, коли R<sup>c</sup> є алкільною групою, заміщеною галогеновим, OH-, C<sub>1-4</sub>алкокси-, S(C<sub>1-4</sub>алкіл)-, S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл)- або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)-замісником, зазначений замісник не має зв'язку з карбоном алкільної групи, яка також має зв'язок з нітрогеном кільця (Ie). When R<sup>c</sup> є гетероциклілом, вона є, наприклад, піперидинілом.

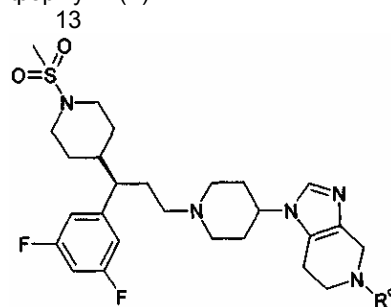
У ще одному аспекті винахід включає сполуку формули (If):



(If)

де R<sup>2\*</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>9</sup> є такими, що були визначені вище.

У ще одному аспекті винахід включає сполуку формули (Ig):

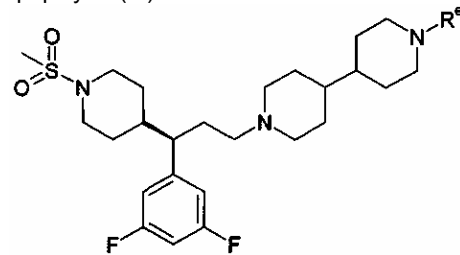


(Ig)

де R<sup>d</sup> є C<sub>1-4</sub>алкілом {як варіант, заміщеним оксо, галогеном, OH, C<sub>1-4</sub>алкокси, OCF<sub>3</sub>, C(O)O(C<sub>1-4</sub>алкіл), CN, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, фенілом (як варіант, заміщеним S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)), NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>алкіл) або N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>}, C(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) {де алкіл, як варіант, заміщений C<sub>1-4</sub>алкокси або флуором}, C(O)O(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub> або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл) {де алкіл, як варіант, заміщений флуором}; за умови, що, коли R<sup>d</sup> є алкільною групою, заміщеною оксо-, галогеновим, OH-, C<sub>1-4</sub>алкокси-, OCF<sub>3</sub>-, NH<sub>2</sub>-, NH(C<sub>1-4</sub>алкіл)- або N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>-замісником, зазначений замісник не має зв'язку з карбоном алкільної групи, яка також має зв'язок з нітрогеном кільця (Ii).

У подальшому аспекті винаходу R<sup>d</sup> є C<sub>1-4</sub>алкілом {як варіант, заміщеним оксо, галогеном, OH, C<sub>1-4</sub>алкокси, OCF<sub>3</sub>, C(O)O(C<sub>1-4</sub>алкіл), CN, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>алкіл) або N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>}, C(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) {де алкіл, як варіант, заміщений C<sub>1-4</sub>алкокси або флуором}, C(O)O(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub> або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл) {де алкіл, як варіант, заміщений флуором}; за умови, що, коли R<sup>d</sup> є алкільною групою, заміщеною оксо-, галогеновим, OH-, C<sub>1-4</sub>алкокси-, OCF<sub>3</sub>-, NH<sub>2</sub>-, NH(C<sub>1-4</sub>алкіл)- або N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>-замісником, зазначений замісник не має зв'язку з карбоном алкільної групи, яка також має зв'язок з нітрогеном кільця (Ii).

У ще одному аспекті винахід включає сполуку формули (Ih):

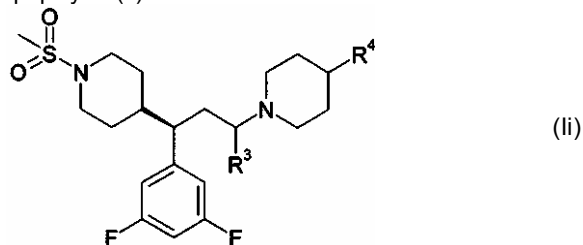


(Ih)

де R<sup>e</sup> є C<sub>1-4</sub>алкілом {як варіант, заміщеним оксо, галогеном, OH, C<sub>1-4</sub>алкокси, OCF<sub>3</sub>, C(O)O(C<sub>1-4</sub>алкіл), CN, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>алкіл) або N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>}, C(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) {де алкіл, як варіант, заміщений C<sub>1-4</sub>алкокси або флуором}, C(O)O(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub> або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл) {де алкіл, як варіант, заміщений флуором}; за умови, що, коли R<sup>e</sup> є алкільною групою, заміще-

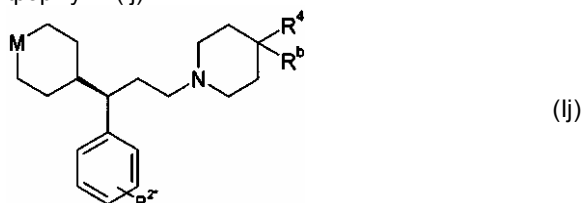
ною оксо-, галогеновим, OH-, C<sub>1-4</sub>алкокси-, OCF<sub>3</sub>-, NH<sub>2</sub>-, NH(C<sub>1-4</sub>алкіл)- або N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>-замісником, зазначений замісник не має зв'язку з карбоном алкільної групи, яка також має зв'язок з нітрогеном кільця (Ih).

У ще одному аспекті винахід включає сполуку формули (Ii):



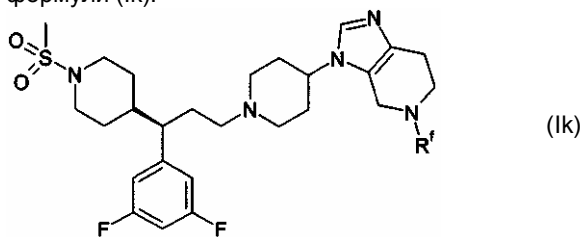
де R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> є такими, що були визначені вище.

У ще одному аспекті винахід включає сполуку формули (Ij):



де R<sup>2</sup>, R<sup>b</sup> і R<sup>4</sup> є такими, що були визначені вище.

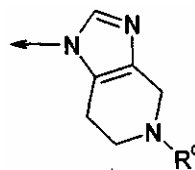
У ще одному аспекті винахід включає сполуку формули (Ik):



де R<sup>f</sup> є C<sub>1-4</sub>алкілом (як варіант, заміщеним оксо-, галогеном, OH-, C<sub>1-4</sub>алкокси-, OCF<sub>3</sub>-, C(O)O(C<sub>1-4</sub>алкіл), CN, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> алкіл), C(O)N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub>алкіл) або N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>), C(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) {де алкіл, як варіант, заміщений C<sub>1-4</sub>алкокси або флуором}, C(O)O(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub> або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл) {де алкіл, як варіант, заміщений флуором}; за умови, що, коли R<sup>f</sup> є алкільною групою, заміщеною оксо-, галогеном, OH-, C<sub>1-4</sub>алкокси-, OCF<sub>3</sub>-, NH<sub>2</sub>-, NH(C<sub>1-4</sub>алкіл)- або N(C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>2</sub>-замісником, зазначений замісник не має зв'язку з карбоном алкільної групи, яка також має зв'язок з нітрогеном кільця (Ik).

У подальшому аспекті винахід включає сполуку, в якій R<sup>4</sup> є триазолілом (наприклад, 1,2,4-триазолілом), як варіант, заміщеним C<sub>1-4</sub>алкілом (наприклад, метилом, етилом, n-пропілом або ізопропілом) або C<sub>1-4</sub>алкілом, заміщеним галогеном (наприклад, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> або C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>).

В одному з аспектів винахід включає сполуку, в якій R<sup>4</sup> є:



де R<sup>d</sup> є такою, що була визначена вище. Наприклад, R<sup>d</sup> є C<sub>1-4</sub>алкілом, C(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) {де алкіл, як варіант, заміщений C<sub>1-4</sub>алкокси або флуором}, C(O)O(C<sub>1-4</sub>алкіл), або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> алкіл) {де алкіл, як варіант, заміщений флуором}.

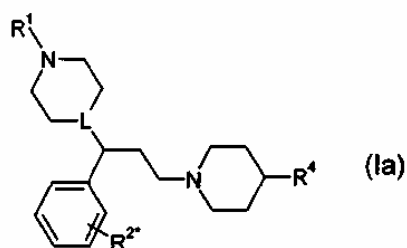
У подальшому аспекті винахід включає сполуку формули (I) де A відсутня або A є (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; L є CH або N; M є NR<sup>1</sup>, O або S(O)<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> є фенілом (як варіант, заміщеним галогеном), S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> або C(O)R<sup>8</sup>; R<sup>2</sup> є фенілом (як варіант, заміщеним галогеном або CF<sub>3</sub>); R<sup>3</sup> є гідроеном або C<sub>1-4</sub>алкілом; R<sup>4</sup> є 1,2,4-триазолільним, 1,2,4-оксадіазолільним, імідазолільним, 1,2,3-триазолільним, 1,3-дигідро-2H-імідазолільним, імідазолідинільним або піперидинільним кільцем {як варіант, заміщеним оксо-, C<sub>1-6</sub>алкілом [як варіант, заміщеним піперидинілом, як варіант, заміщеним S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)], CF<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>NC(O), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)(C<sub>1-4</sub>флуоралкіл), C(O)(C<sub>1-4</sub>алкокси), (фенілC<sub>1-2</sub>алкіл)HNC(O), бензилом [як варіант, заміщеним S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)] або фенілом [як варіант, заміщеним S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)]}, як варіант, злитим з бензольним, піридиніновим або піперидиніновим кільцем {причому будь-яке з зазначених злитих кілець, як варіант, заміщене C<sub>1-4</sub>алкілом, CF<sub>3</sub> або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)(C<sub>1-4</sub>флуоралкіл), C(O)(C<sub>1-4</sub>алкокси) або бензилом [як варіант, заміщеним S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)]}; R<sup>5</sup> і R<sup>8</sup> є C<sub>1-4</sub>алкілом, фенілом (як варіант, заміщеним галогеном), C<sub>1-4</sub>флуоралкілом, C<sub>3-6</sub>циклоалкілом (як варіант, заміщеним галогеном) або піперидинілом (як варіант, заміщеним S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл), C(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) або бензилоксикарбонілом); і R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> є незалежно гідроеном або C<sub>1-4</sub> алкілом; R<sup>b</sup> є гідроеном або C<sub>1-4</sub>алкілом.

В одному з аспектів винахід включає сполуку формули (I) де A відсутня або A є (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; L є CH або N; M є NR<sup>1</sup> або O; R<sup>1</sup> є фенілом (як варіант, заміщеним галогеном), S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> або C(O)R<sup>8</sup>; R<sup>2</sup> є фенілом (як варіант, заміщеним галогеном або CF<sub>3</sub>); R<sup>3</sup> є гідроеном; R<sup>4</sup> є 1,2,4-триазолільним, 1,2,4-оксадіазолільним, імідазолільним, 1,2,3-триазолільним або 1,3-дигідро-2H-імідазолільним кільцем {як варіант, заміщеним оксо-, C<sub>1-6</sub>алкілом, H<sub>2</sub>NC(O), (фенілC<sub>1-2</sub>алкіл)HNC(O) або бензилом [як варіант, заміщеним S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)]}, як варіант, злитим з бензольним або піридиніновим кільцем {причому будь-яке з зазначених злитих кілець, як варіант, заміщене CF<sub>3</sub> або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)}; R<sup>5</sup> і R<sup>8</sup> є C<sub>1-4</sub>алкілом, фенілом (як варіант, заміщеним галогеном), CF<sub>3</sub>, C<sub>3-6</sub>циклоалкілом (як варіант, заміщеним галогеном) або піперидинілом (як варіант, заміщеним S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкілом), C(O)(C<sub>1-4</sub>алкілом) або бензилоксикарбонілом); і R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> є незалежно гідроеном або C<sub>1-4</sub>алкілом.

Сполуки у Таблицях I, II, III IV, V, VI, VII, VIII, IX, X і XI ілюструють винахід. В іншому аспекті винахід включає кожну індивідуальну сполуку у Табл. I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X і XI.

**ТАБЛИЦЯ I**

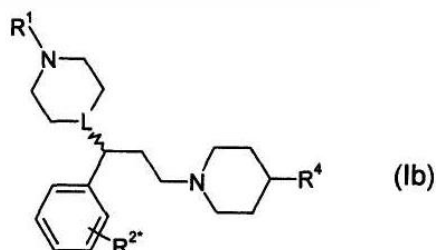
Табл. I містить сполуки формули (Ia):



Сполука	L	R²	R¹	R⁴	PXMC MH⁺
1	N	H	етансульфоніл	5-метансульфонілбензімідазоліл	574
2	N	H	бензоїл	5-метансульфонілбензімідазоліл	586
3	N	H	4-хлорбензоїл	5-метансульфонілбензімідазоліл	620
4	N	H	метансульфоніл	5-метансульфонілбензімідазоліл	560
5	CH	H	метансульфоніл	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	488
6	CH	H	4-хлорбензоїл	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	548
7	CH	H	етансульфоніл	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	502
8	N	H	4-флуорфеніл	5-метансульфонілбензімідазоліл	576
9	CH	H	метансульфоніл	4-[N-бензиламінокарбоніл]тіазол-2-іл	581
10	CH	H	метансульфоніл	4-[амінокарбоніл]тіазол-2-іл	491
11	CH	H	метансульфоніл	3-[4-метансульфонілбензил]-[1,2,4]-оксадіазол-5-іл	601
12	CH	H	метансульфоніл	3-Бензил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл	523
13	N	3,5-F₂	метансульфоніл	5-метансульфонілбензімідазоліл	596
14	N	H	бензолсульфоніл	5-метансульфоніл-бензімідазоліл	622

**ТАБЛИЦЯ II**

Табл. II містить сполуки формули (Ib):

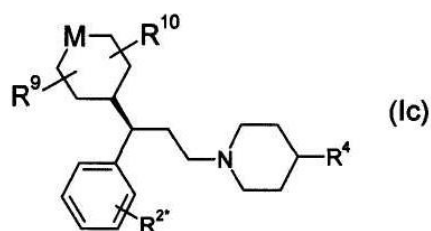


Сполука	L	R²	R¹	Стере хімія	R⁴	PXMC MH⁺
1	N	H	бензолсульфоніл	S	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	551
2	CH	H	метансульфоніл	S або R	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	488
3	CH	H	метансульфоніл	R або S	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	488
4	N	H	бензолсульфоніл	S	4-[N-бензиламінокарбоніл]тіазол-2-іл	644

5	CH	3,5-дифлуор	метансульфоніл	R	5-метансульфоніл-бензімідазоліл	595
6	CH	3-трифлуор-метил	метансульфоніл	R	5-метансульфоніл-бензімідазоліл	627
7	CH	H	метансульфоніл	R	5-метансульфоніл-бензімідазоліл	559
8	CH	H	4,4-дифлуор-циклогексил-CO	R	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	556
9	CH	H	4-піперидинілSO <sub>2</sub>	R	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	557
10	CH	H	(N-MeSO <sub>2</sub> -піперидин-4-іл)SO <sub>2</sub>	R	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	635
11	CH	H	N-ацетил-піперидин-4-ілSO <sub>2</sub>	R	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	599
12	CH	H	[піперидин-4-іл]CO	R	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	521
13	CH	H	N-бензил-оксикарбоніл-піперидин-4-ілCO	R	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	655
14	CH	H	N-MeSO <sub>2</sub> -піперидин-4-ілCO	R	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	599
15	CH	H	N-ацетил-піперидин-4-ілCO	R	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	563
16	N	H	бензолсульфоніл	S	4-[амінокарбоніл]-тіазол-2-іл	554
17	CH	3,5-дифлуор	метансульфоніл	R	1,3-дигідро-2H-бензімідазол-1-іл-2-он	533
18	CH	3,5-дифлуор	метансульфоніл	R	5-CF <sub>3</sub> -1H-1,2,3-бензотриазол-1-іл	586
19	CH	3,5-дифлуор	метансульфоніл	R	3H-імідазо[4,5c]-піридин-3-іл	58
20	CH	3,5-дифлуор	метансульфоніл	R	2-метил-3H-імідазо[4,5c]піридин-3-іл	532
21	CH	3,5-дифлуор	метансульфоніл	R	2-метил-5-метансульфонілбензімідазоліл	609
22	CH	3,5-дифлуор	метансульфоніл	R	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	524
23	CH	3,5-дифлуор	метансульфоніл	R	1H-імідазо[4,5c]-піридин-1-іл	518
24	N	H	3-метилфеніл	S	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	501
25	CH	3,5-дифлуор	метансульфоніл	R	3-трифлуорметил-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	550
26	CH	3-флуор	метансульфоніл	R	5-метансульфоніл-бензімідазоліл	577
27	CH	3,5-дифлуор	метансульфоніл	R	бензімідазол-1-іл	517
28	CH	3,5-дифлуор	метансульфоніл	R	5-(метилсульфоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-c]-піридин-3-іл	600
29	CH	3,5-дифлуор	метансульфоніл	R	3-ацетил-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	510

## ТАБЛИЦЯ III

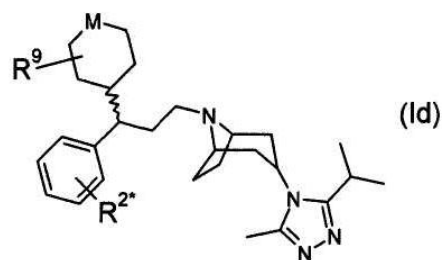
Табл. III містить сполуки формули (Ic):



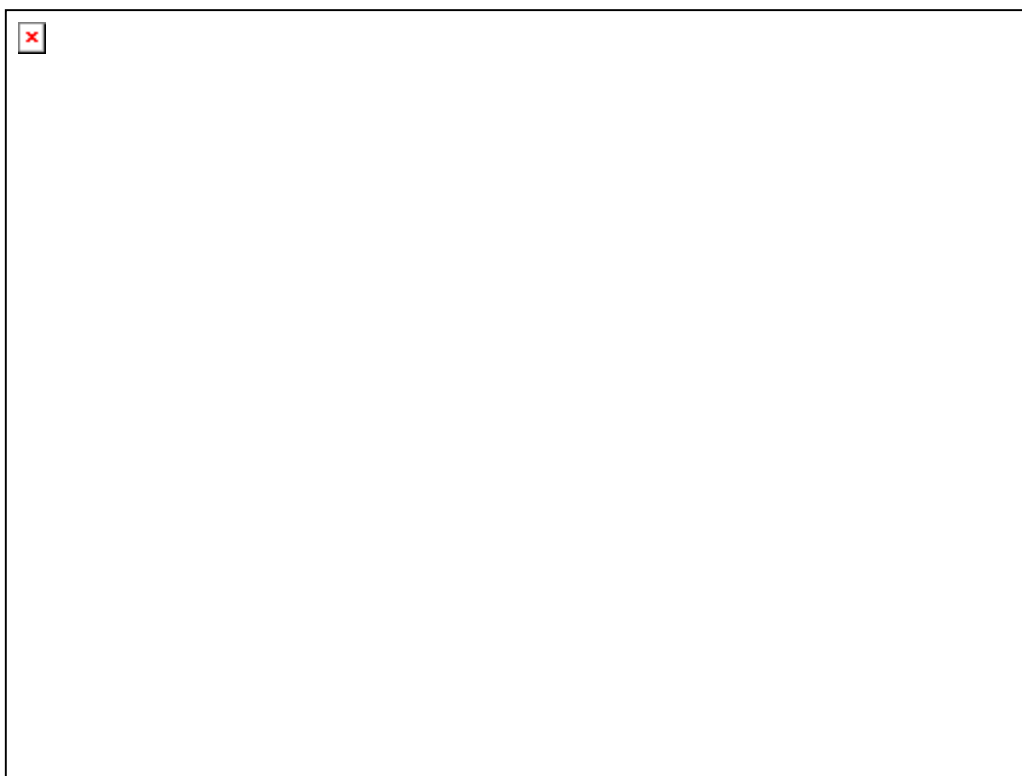
Сполука	R <sup>2*</sup>	R <sup>4</sup>	M	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	PXMC MH <sup>+</sup>
1	3,5-дифлуор	3-ізопропіл-5-метил- [1,2,4]триазол-4-іл	O	H	H	447
2	3,5-дифлуор	5-метансульфоніл- бензімідазоліл	O	H	H	518
3	3,5-дихлор	5-метансульфоніл- бензімідазоліл	O	H	H	550
4	3,5-дифлуор	5-метансульфоніл- бензімідазоліл	O	2-CH <sub>3</sub> (S)	H	532
5	3,5-дифлуор	5-метансульфоніл- бензімідазоліл	O	2-CH <sub>3</sub> (цис для R <sup>10</sup> )	5-CH <sub>3</sub>	546
6	3,5-дифлуор	3-ізопропіл-5-метил- [1,2,4]триазол-4-іл	O	2-Me (S)	H	461
7	3,5-дифлуор	3-ізопропіл-5-метил- [1,2,4]триазол-4-іл	SO <sub>2</sub>	H	H	495

## ТАБЛИЦЯ IV

Табл. IV містить сполуки формули (Id):

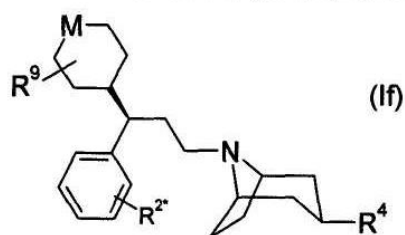


Сполука	R <sup>2*</sup>	M	R <sup>9</sup>	Стеро- хімія	PXMC M+H
1	H	трифлуорметансульфоніл-N	H	RS	568
2	H	метансульфоніл-N	H	RS	514
3	3,5-дифлуор	метансульфоніл-N	H	R	550
4	3,5-дифлуор	O	H	R	473
5	3,5-дифлуор	SO <sub>2</sub>	H	R	521
6	3-флуор	метансульфоніл-N	H	R	554
7	3,5-дифлуор	O	2-Me (S)	R	487
8	3,5-дифлуор	трифлуорметансульфоніл-N	H	R	604



ТАБЛИЦЯ VI

Табл. VI містить сполуки формули (If):

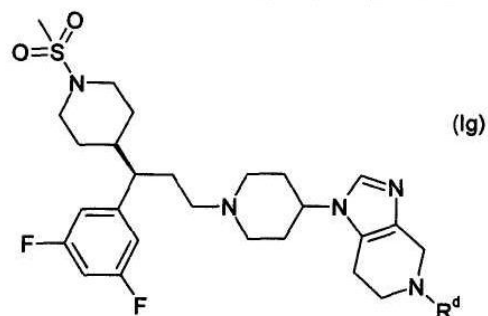


Сполука	M	ендо/ екзо	R <sup>2*</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	M+H
1	MeSO <sub>2</sub> N	екзо	3,5-diF <sub>2</sub>	H	5-метансульфонілбензімідазоліл	621
2	MeSO <sub>2</sub> N	ендо	3,5-diF <sub>2</sub>	H	5-метансульфонілбензімідазоліл	621
3	O	екзо	3,5-diF <sub>2</sub>	H	5-метансульфонілбензімідазоліл	544
4	O	екзо	3,5-diF <sub>2</sub>	2-Me (S)	5-метансульфонілбензімідазоліл	558
5	MeSO <sub>2</sub> N	екзо	3,5-diF <sub>2</sub>	H	3-трифлуорметил-5-метил-[1,2,4]- триазол-4-іл	550
6	MeSO <sub>2</sub> N	екзо	3,5-diF <sub>2</sub>	H	3-дифлуорметил-5-метил-[1,2,4]- триазол-4-іл	558
7	MeSO <sub>2</sub> N	екзо	3,5-diF <sub>2</sub>	H	3-гідроксиметил-5-метил-[1,2,4]- триазол-4-іл	538
8	MeSO <sub>2</sub> N	екзо	3-F	H	3-трифлуорметил-5-метил-[1,2,4]- триазол-4-іл	558
9	MeSO <sub>2</sub> N	екзо	3,5-diF <sub>2</sub>	H	3,5-диметил-[1,2,4]триазол-4-іл	522
10	MeSO <sub>2</sub> N	екзо	3,5-diF <sub>2</sub>	H	3-етил-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	536
11	MeSO <sub>2</sub> N	екзо	3,5-diF <sub>2</sub>	H	1-(1H-імідазо[4,5-c]піридил)	544
12	MeSO <sub>2</sub> N	екзо	3,5-diF <sub>2</sub>	H	метил-1-(1,4,6,7-тетрагідро-5H- імідазол[4,5-c]піридил-5-карбоксилат)	606

13	MeSO <sub>2</sub> N	ендо	3,5-diF <sub>2</sub>	H	1-(1H-імідазо[4,5-c]піридил)	544
14	MeSO <sub>2</sub> N	екзо	3,5-diF <sub>2</sub>	H	3-циклопропіл-5-метил-[1,2,4]тріазол-4-іл	548

## ТАБЛИЦЯ VII

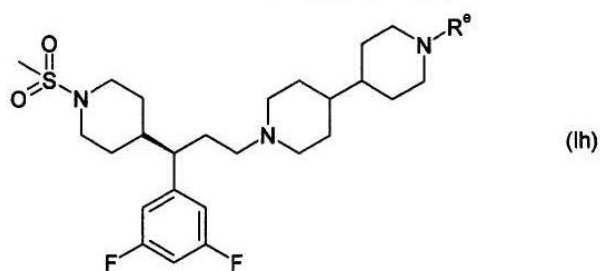
Табл. VII містить сполуки формули (I г):



Сполука	R <sup>d</sup>	M+H
1	гідроген	522
2	метансульфоніл	600
3	2,2,2-трифлуорпропіоніл	632
4	ацетил	564
5	метоксикарбоніл	580
6	ізопропіл	564
7	4-метансульфонілбензил	690
8	ізопропілоксикарбоніл	608
9	N-метилкарбоксамідо	579

## ТАБЛИЦЯ VIII

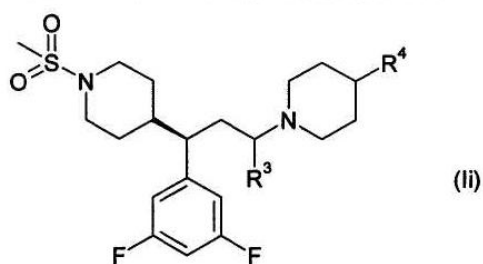
Табл. VIII містить сполуки формули (Ih):



Сполука	R <sup>e</sup>	M+H
1	трет-бутоксикарбоніл	584
2	трифлуорметилкарбоніл	580
3	метансульфоніл	562

**ТАБЛИЦЯ IX**

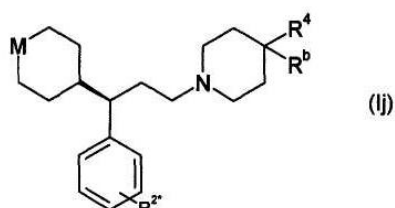
Табл. IX містить сполуки формули (li):



Сполука	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	M+H
1	метил (більш полярний ізомер)	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	538
2	метил (менш полярний ізомер)	3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл	538

**ТАБЛИЦЯ X**

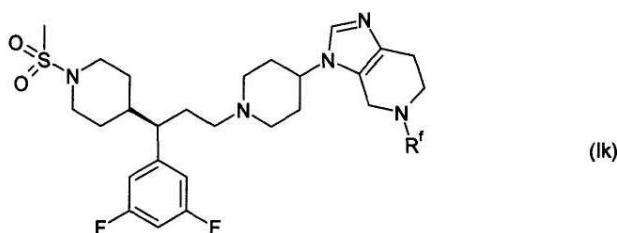
Табл. X містить сполуки формули (lj):



Сполука	R <sup>2*</sup>	M	R <sup>b</sup>	R <sup>4</sup>	M+H
1	3,5-F <sub>2</sub>	MeSO <sub>2</sub> N	метил	5-метансульфонілбензімідазоліл	609

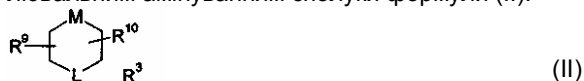
**ТАБЛИЦЯ XI**

Табл. XI містить сполуки формули (lk):

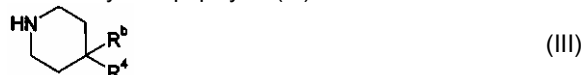


Сполука	R <sup>f</sup>	M+H
1	метансульфоніл	600

Сполуку винаходу можна приготувати відновлювальним амінуванням сполуки формули (II):



сполукою формули (III):



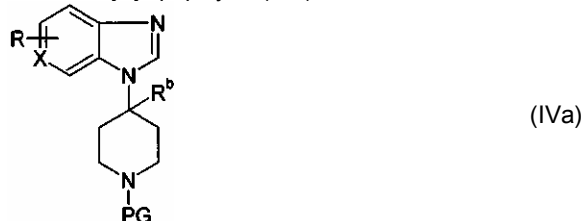
у присутності NaBH(OAc)<sub>3</sub> (де Ac є C(O)CH<sub>3</sub>) і оцтової кислоти у придатному для цього розчиннику (наприклад, аліфатичному C<sub>1-6</sub>спирті, зокрема, етанолі) при кімнатній температурі (наприклад, 10-30°C). Сполуку формули (II), де L є CH, можна приготувати, як показано на Схемі 1. (на Схемі 1 Ac - ацетил; Et - етил; і LDA - діізопропіламід літію). Сполуку формули (II), де L є N, можна приготувати, як показано на Схемі 2.

Сполуку формули (III) можна приготувати видаленням захисної групи (PG) з сполуки формули (IV):

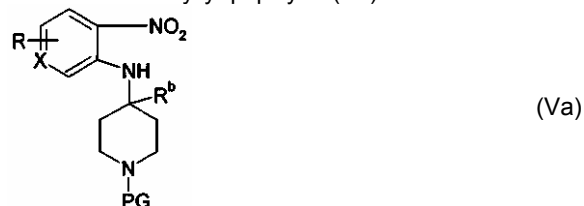


де PG є, наприклад, бензилоксилкарбоніл або бензил. Видалення можна виконати гідрогенуванням (наприклад, гідрогеном у присутності паладію на карбоні, як каталізаторі); де PG є трет-бутилоксикарбонілом, який можна видалити обробкою кислотою (наприклад, гідрохлорною або трифлуороцтовою кислотою).

Сполуку формули (IVa):



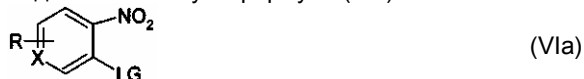
де PG є захисною групою; X є N, N-оксидом, CH або карбоном, заміщеним галогеном, ціано, C<sub>1-4</sub>алкіл, C<sub>1-4</sub>алкокси, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, S(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл); і R є гідрогеном, галогеном, ціано, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкокси, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, S(C<sub>1-4</sub>алкіл), S(O)(C<sub>1-4</sub>алкіл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл); можна приготувати, спочатку відновлюючи сполуку формули (Va):



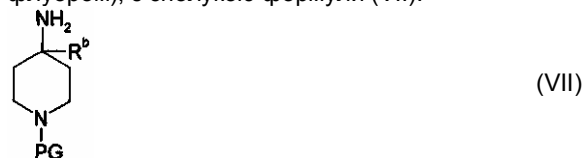
і потім циклізацією отриманого продукту (наприклад, у присутності триметилортоформату і моногідрату пара-толуолсульфонової кислоти)

Варіанти сполук формул (IVa) і (Va), в яких група X знаходиться в іншій позиції в ароматичному кільці, можна приготувати подібним методом.

Сполуку формули (Va) можна приготувати з'єднанням сполуки формули (VIa):



де LG є відщеплюваною групою (наприклад, флуором), з сполукою формули (VII):

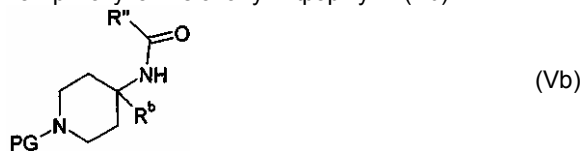


у присутності основи. Сполуку формули (Via) можна отримати нітруванням відповідного N-оксиду хлоргетероарила або відповідного хлоргетероарила (з подальшим відновленням для видалення N-оксиду); або хлоруванням оксонітрогетероарила (наприклад, 3-нітропіридин-4-ону).

Сполуку формули (IVb):



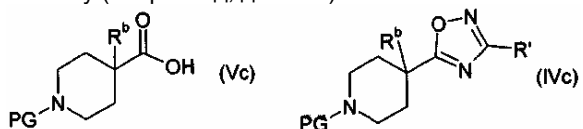
де PG є захисною групою, і R' і R'' є незалежно гідрогеном, C<sub>1-6</sub>алкілом або бензилом [як варіант, заміщеним галогеном, C<sub>1-4</sub>алкілом, C<sub>1-4</sub>алкокси, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, S(C<sub>1-4</sub>алкіл) або S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>алкіл)]; можна приготувати з сполуки формули (Vb):



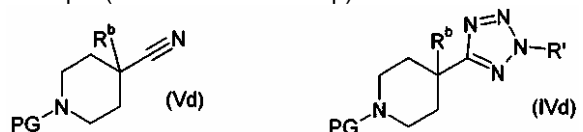
застосовуючи "однопосудинну", двостадійну процедуру спочатку активування аміду, наприклад, фосфорним оксихлоридом у присутності основи (наприклад, піридину), і введення отриманого продукту у реакцію з ацилгідразидом з подальшою циклізацією у присутності кислоти при підвищеній температурі (наприклад, пара-толуолсульфонові кислот у толуолі під зворотним холодильником).

Сполуку формули (Vb) можна приготувати з сполуки формули (VII) реакцією з активованою карбоною кислотою або карбонілхлоридом у присутності основи.

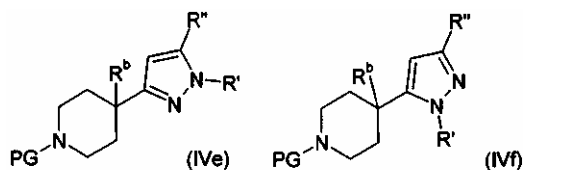
Сполуку формули (IVc), де PG і R' є такими, що були визначені вище, можна приготувати спочатку активуванням кислоти сполуки формули (Vc) і введенням у реакцію з N-гідроксиамідином RC(NOH)NH<sub>2</sub> з подальшою циклізацією при підвищеній температурі у придатному для цього розчиннику (наприклад, діоксині).

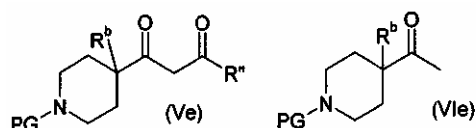


Сполуки формули (IVd), де PG і R' є такими, що були визначені вище, можна приготувати доданням азиду до сполуки формули (Vd) і потім алкілуванням продукту і розділенням N1- і N2-ізомерів (показаний N2-ізомер).

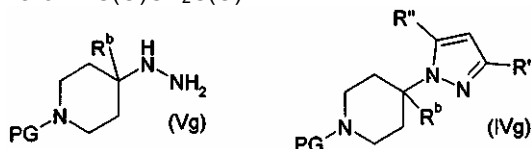


Сполуки формул (IVe) і (IVf), де PG, R' і R'' є такими, що були визначені вище, можна приготувати реакцією сполуки формули (Ve) з алкілгідрaziном R'NHNH<sub>2</sub>. Сполуку формули (Ve) можна отримати конденсацією сполуки формули (Vle) з естером R''C(O)<sub>2</sub>R\* (де R\* - C<sub>1-6</sub>алкіл).

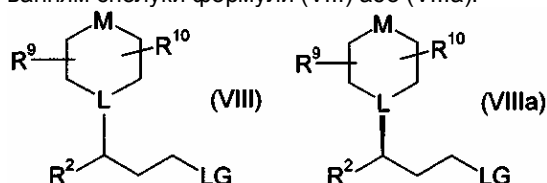




Сполуку формули (IVg), де PG, R' і R'' є такими, що були визначені вище, можна приготувати реакцією сполуки формули (Vg) з 1,3-дикетонR''C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R'.



Сполуку винаходу можна приготувати алкілюванням сполуки формули (VIII) або (VIIIa):



де LG є відщеплюваною групою; сполукою формули (III)



у присутності придатної для цього основи (наприклад, карбонату калію або триетиламіну) у придатному для цього розчиннику (наприклад, ацетонітрилі або ТГФ) при кімнатній температурі (наприклад, 10-30°C).

Вихідні матеріали для цих процедур є у продажу або можуть бути приготовлені описаними у літературі методами, або методами, описаними у Прикладах нижче, або застосовуючи або модифікуючі описані тут методи.

У подальшому аспекті винахід включає способи приготування сполук винаходу. Деякі з інтермедіатів у цих способах є новими і входять в об'єм винаходу.

Сполукам винаходу властива фармацевтична активність, зокрема, як модуляторів (наприклад, агоністів, часткових агоністів, інверсних агоністів або антагоністів) рецептора хемокіну (наприклад CCR5), і вони можуть бути використані у лікуванні аутоімунних, запальних, проліферативних або гіперпроліферативних хвороб, або імунологічно-опосередкованих хвороб (включаючи відторгнення трансплантованих органів або тканини і СНІД).

Сполуки винаходу можуть бути корисними як інгібітори проникнення вірусів (наприклад, вірусу ВІЛ) у клітини і, отже, можуть відвертати інфікування вірусами (наприклад, ВІЛ), використовуватись для лікування вірусних інфекцій (наприклад, ВІЛ) і профілактики і/або лікування СНІД).

Згідно з іншим аспектом, винахід включає сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль для терапевтичного застосування (включаючи профілактику) згідно з методом лікування теплокровних тварин (наприклад, людини).

Згідно з подальшим аспектом, винахід включає спосіб модуляції активності рецептора хемокі-

ну (наприклад, рецептора CCR5) у теплокровних тварин, зокрема, людини, що потребують такого лікування, який включає введення зазначеній тварині ефективної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

Винахід також включає застосування сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі як медикаменту для лікування відторгнення транспланту, респіраторної хвороби, псоріазу або ревматоїдного артриту (респіраторною хворобою є, наприклад, ХОЛХ, астма {наприклад, бронхіальна, алергічна, невід'ємна, зовнішня або пилова, зокрема, хронічна або застаріла астма (наприклад, запізніла астма або надчутливість дихальних шляхів)} або риніту {гострого, алергічного, атрофічного або хронічного риніту, rhinitis caseosa, гіпертрофічного риніту, гнійного риніту, сухого риніту або медикаментозного риніту; мембранного риніту, включаючи крупозний, фібринозний або псевдомембранний риніт; сезонного риніту, включаючи сінну лихоманку або вазомоторний риніт}; зокрема, астми або риніту.

В іншому аспекті винахід включає застосування сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту, призначеного для використання у терапії (наприклад, модуляції активності рецептора хемокіну (зокрема, активності рецептора CCR5)) (наприклад, ревматоїдного артриту) у теплокровної тварини, зокрема, людини.

Винахід також включає сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування як медикаменту, призначеного для лікування ревматоїдного артриту.

Винахід, крім того, включає застосування сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту для використання у лікуванні таких хвороб:

(1) (дихальні шляхи) обструктивні хвороби дихальних шляхів, включаючи: хронічну обструктивну легенеvu хворобу (ХОЛХ) (наприклад, незворотну ХОЛХ); астму (наприклад, бронхіальну, алергічну, невід'ємну, зовнішню або пилову, зокрема, хронічну або застарілу астму (наприклад, запізнілу астму або надчутливість дихальних шляхів)); бронхіт (наприклад, еозинофільний); риніт (гострий, алергічний, атрофічний або хронічний риніт, rhinitis caseosa, гіпертрофічний риніт, гнійний риніт, сухий риніт або медикаментозний риніт; мембранний риніт, включаючи крупозний, фібринозний або псевдомембранний риніт; сезонний риніт, включаючи сінну лихоманку або вазомоторний риніт); саркоїдоз; фермерські легені і споріднені хвороби; носові поліпи; фіброїдні легені або ідіопатичну проміжну пневмонію;

(2) (кістки і суглоби) артритиди, включаючи ревматичний, інфекційний, аутоімунний, серонегативні спонділоартропатії (наприклад, анкілозний спондиліт, псоріазний артрит або хвороба Рейтера), хвороба Беше, синдром Шегрена або системний склероз;

(3) (біль і м'язоскелетні розлади з зміною з'єднувальної тканини, викликані травмою (наприклад, спортивною) або хворобою) артритиди (наприклад ревматоїдний артрит, остеоартрит, подагра або

кристалева артропатія), інші хвороби суглобів (наприклад, дегенерація міжхребцевих дисків або дегенерація скроно-нижньощелепного суглоба), хвороби переродження кісток (наприклад, остеопороз, хвороба Паже або остеонекроз), поліхондрит, склеродерми, змішаний розлад зв'язувальної тканини, спонділоартропатії або періодонтальні хвороби (наприклад, періодонтиту);

(4) (шкіра і очі) псоріазу, атопічний дерматит, контактний дерматит або інші екзематозні дермітиди, себорейний дерматит, волоссяний лишай, пемфігус, бульйозний пемфігус, бульйозний епідермоліз, кропивниця, ангіодерми, васкулярні еритеми, шкірні еозинофілі, увеїт, гніздова плішивість або весінній кон'юнктивіт;

(5) (шлунково-кишковий тракт) проктит, еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, виразковий коліт, хвороба подразнення кишечника або харчові алергії з поза абдомінальним проявленням (наприклад, мігрені, риніти або екземи);

(6) (відторгнення алотрансплантату) гостре і хронічне, викликане, наприклад, трансплантацією нирки, серця, печінки, легені, кісткового мозку, шкіри або роговиці; або хвороба неприйняття трансплантату, і/або

(7) (інші тканини або хвороби) хвороба Альцгеймера, множинний склероз, атеросклероз, СНІД, вовчанкові розлади (наприклад, червона або системна вовчанка), еритематоз, тиреоїдит Хашимото, бульбоспінальний параліч, діабет типу I, нефротичний синдром, eosinophilia fascitis, синдром гіперігЕ, лепра (наприклад, лепроматозна проказа), перидонтальна хвороба, синдром Сезарі, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура або розлади менструального циклу;

у теплокровних тварин, зокрема, людини.

Винахід також включає спосіб лікування опосередкованих хемокіном хворобливих станів (наприклад, хворобливого стану, опосередкованого CCR5) у теплокровних тварин, зокрема, людини, який включає введення ссавцю, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі.

Для застосування сполуки винаходу або фармацевтично прийнятної солі для терапевтичного лікування теплокровної тварини, зокрема, людини, зокрема, модуляції активності рецептора хемокіну (наприклад, рецептора CCR5), зазначений інгредієнт звичайно використовують у формі рецептури згідно з стандартною фармацевтичною практикою як фармацевтичної композиції.

Отже, в іншому аспекті винахід включає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль (активний інгредієнт) і фармацевтично прийнятний ад'ювант, розріджувач або носій. У подальшому аспекті винахід включає спосіб приготування зазначеної композиції, який включає змішування активного інгредієнта фармацевтично прийнятний ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Залежно від способу введення пацієнту фармацевтична композиція містить, наприклад, 0,05-99%, наприклад, 0,05-80%, наприклад, 0,10-70% (за масою)

(наприклад, 0,10-50% (за масою), активного інгредієнта від усієї композиції).

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можна вводити у стандартний спосіб відповідно до типу хвороби, яку бажано лікувати, наприклад, топічно (наприклад, у легені і/або дихальні шляхи або у шкіру), перорально, ректально або парентерально. Для цього сполуки згідно з винаходом формують відомими засобами у формі, наприклад, аерозолів, сухих порошкових рецептур, таблеток, капсул, сиропів, порошоків, гранул, водних або масляних розчинів або суспензій, (ліпідних) емульсій, дисперсійних порошоків, супозиторіїв, мазей, кремів, крапель і стерильних водних або масляних розчинів або суспензій для ін'єкцій.

Згідно з винаходом, бажаною фармацевтичною композицією є композиція, придатна для перорального введення в одиничній дозованій формі, наприклад, таблетка або капсула, що містить від 0,1мг до 1г активного інгредієнта.

В іншому аспекті бажаною фармацевтичною композицією згідно з винаходом є композиція, придатна для внутрішньовенних, підшкірних або внутрішньом'язових ін'єкцій.

Кожний пацієнт може отримувати, наприклад, внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово дозу 0,01-100мг/кг, наприклад, 0,1-20мг/кг сполуки винаходу від 1 до 4 разів на день. Внутрішньовенну, підшкірну і внутрішньом'язову дозу можна вводити болюсною ін'єкцією. В іншому варіанті внутрішньовенну дозу можна вводити безперервною інфузією протягом певного часу, а денна доза, яку отримує кожний пацієнт 1-4 рази на день може бути приблизно еквівалентною денній парентеральній дозі.

Далі для ілюстрації наведено типові фармацевтичні дозовані форми, що містять сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль або розчин (далі - сполука X) і призначені для лікування людини або профілактики:

(a)	
Таблетка I	мг/таблетка
Сполука X	100
Лактоза Ph.Eur.	179
Кроскармелозний натрій	12,0
Полівінілпіролідон	6
Стеарат магнію	3,0
(b)	
Таблетка II	мг/таблетка
Сполука X	50
Лактоза Ph.Eur.	229
Кроскармелозний натрій	12,0
Полівінілпіролідон	6
Стеарат магнію	3,0
(c)	
Таблетка III	мг/таблетка
Сполука X	1,0
Лактоза Ph.Eur.	92
Кроскармелозний натрій	4,0
Полівінілпіролідон	2,0
Стеарат магнію	1,0
(d)	
Капсула	мг/капсула
Сполука X	10
Лактоза Ph.Eur.	389

Кроскармелозний натрій	100
Стеарат магнію	1,0
(е)	
Ін'єкція І	(50мг/мл)
Сполука Х	5,0% маса/об'єм
Ізотонічний водний розчин	до 100%

Для полегшення виготовлення рецептур можуть бути використані буфери, фармацевтично прийнятні співрозчинники, наприклад, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, гліцерол або етанол або комплексують агенти, наприклад, гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин.

Зазначені вище рецептури можна приготувати з допомогою відомих процедур. Таблетки (а)-(с) можуть мати ентеричне покриття, нанесене звичайними методами, наприклад, покриття з ацетатфатапу целюлози.

Винахід також стосується комбінованих терапій або композицій, в яких сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, що містить сполуку винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль, вводять пацієнту одночасно або послідовно (можливо, в одній композиції) разом з агентом, призначеним для лікування будь-якого з перелічених вище хворобливих станів.

Зокрема, для лікування запального ревматоїдного артриту, псоріазу, запальної кишкової хвороби, ХОЛХ, астми і алергічного риніту сполука винаходу може бути комбінована з інгібітором TNF- $\alpha$  (наприклад, анти-TNF моноклональним антитілом (наприклад, Remicade, CDP-870 і D.sub2.E.sub7.), або інгібітором молекули імуноглобуліну рецептора TNF (наприклад, Enbrel.reg.), неселективним інгібітором COX-1/COX-2 (наприклад, піроксикамом або диклофенаком; пропіоновою кислотою, наприклад, напроксеном, флупірофеном, фенпрофеном, кетопрофеном або ібупрофеном; фенаматом, наприклад, мефенамовою кислотою, індометацином, суліндаком або апазоном; піразолоном, наприклад, фенілбутазоном; або саліцилатом, наприклад, аспірином), інгібітором COX-2 (наприклад, мелоксикамом, целекоксибом, рофекоксибом, вальдекоксибом або етерококсибої), низькою дозою метотрексату, лефуноміду; циклосонідом; гідроксипорохіном, д-пеніциламін або ауранофіном, або парентеральним або пероральним золотом.

Винахід стосується комбінації сполуки винаходу з такими агентами:

- інгібітор біосинтезу лейкотрієну, інгібітор 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоніст протеїну активації 5-ліпоксигенази (FLAP), наприклад, зілейтон, ABT-761, фенлеутон, тепоксалін, Abbott-79175, Abbott-85761, N-(5-заміщений)-тіофен-2-алкілсульфонамід, 2,6-ди-трет-бутилфенолгідрозони, метокситетрагідропіран, наприклад, Zeneca ZD-2138, SB-210661, заміщена піридинілом 2-ціанонафтаїнова сполука, наприклад, L-739,010; 2-ціанохінолінова сполука, наприклад, L-746,530; індольна або хінольна сполука, наприклад, MK-591, MK-886 або BAY x 1005;

- антагоніст рецептора лейкотрієну LTC.sub4., LTD.sub4. або LTE.sub4., вибраний з групи, яку складають фенотіазин-3-он наприклад,

L-651,392; амідінова сполука, наприклад, CGS-25019с; бензоксаламін, наприклад, онтазоласт; бензолкарбохімідамід, наприклад, BIII 284/260; або, наприклад, зафірлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (МК-679), RG-12525, Ro-245913, іралукаст (CGP 45715A) або BAY x 7195;

- інгібітор PDE4, включаючи інгібітор ізоформи PDE4D;

- антигістамінний антагоніст рецептора H.sub1, наприклад, цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, астемізол, азеластин або хлорфінірамін;

- гастрозахисний антагоніст рецептора H.sub2.;

- агоніст  $\alpha$ .sub1- і  $\alpha$ .sub2.-адренорецептора (судинозвужуючий симпатоміметичний агент), наприклад, пропілгекседрин, фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдоефедрин, нафазолінгідрохлорид, оксиметазолінгідрохлорид, тетрагідрозолінгідрохлорид, ксилометазолінгідрохлорид або етилнорепіфедрингідрохлорид;

- антихолінергічний агент, наприклад, іпраторіумбромід, тіотропіумбромід, окситропіумбромід, пірензепін або телензепін;

- агоніст  $\beta$ .sub1.- $\beta$ .sub4.-адренорецептора, наприклад, метапротеренол, ізопротеренол, ізореналін, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, тербуталін, орципреналін, бітолтеролмезилат або пірбутерол, або метилксантанін, включаючи, теофілін і амінофілін; кромоглікат натрію; або мускариновий антагоніст рецептора (M1, M2 і M3) антагоніст;

- міметик інсуліноподібного фактора росту типу I (IGF-1);

- інгаляційний глюкокортикоїд з зниженою системою побічної дією, наприклад, преднізон, преднізолон, флунізолід, триамцинолонацетонід, бекпометазондипропіонат, будесонід, флутиказонпропіонат або мометаксонфуроат;

- інгібітор матричної металпротеази (MMP), наприклад, стромелізину, колагенази або желатинази, або агреканази; наприклад, колагенази-1 (MMP-1), колагенази-2 (MMP-8), колагенази-3 (MMP-13), стромелізину-1 (MMP-3), стромелізину-2 (MMP-10) і стромелізину-3 (MMP-11) або MMP-12;

- модулятор функції рецептора хемокіну, наприклад, CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 і CCR11 (для родини C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 і CXCR5 (для родини C-X-C) і CX<sub>3</sub>CR1 для родини C-X<sub>3</sub>-C;

- остеопорозний агент, наприклад, ролуксифен, дролоксифен, лазофоксифен або фозомакс;

- імуносупресант, наприклад, FK-506, рапаміцин, циклоспорин, азатіоприн або метотрексат;

- сполука, корисна у лікуванні СНІД і/або ВІЛ-інфекції, наприклад: агент CD4, що інгібує вірусний протеїн gp120 і відвертає його дію на клітини організму (наприклад, розчинний CD4 (рекомбінант); анти-CD4 антитіло (або модифіковане/рекомбінантне антитіло), наприклад, PRO542; антитіло для антигрупи120 (або модифіковане/рекомбінантне антитіло); або інший агент, який заважає, зв'язуванню групи120 з CD4, наприклад

BMS806}; агент, що відвертає зв'язування з рецептором хемокіну, відмінний від CCR5, який використовується вірусом ВІЛ {наприклад, агоніст CXCR4, або антагоніст або антитіло для анти-CXCR4}; сполука, яка перешкоджає злиттю оболонки вірусу ВІЛ і клітинної мембрани {наприклад, антитіло для антигрупи 41; енфувітид (T-20) або T-1249}; інгібітор DC-SIGN (CD209) {наприклад, антитіло для анти-DC-SIGN або інгібітор зв'язування DC-SIGN}; інгібітор нуклеозид/нуклетидного аналога зворотної транскриптази {наприклад, зидовудин (AZT), невірапін, диданозин (ddI), зальцитабін (ddC), ставудин (d4T), ламівудин (3TC), абакавір, адефовір або тенофовір (наприклад, як вільна основа або як діізопротексилфумарат)}; інгібітор нуклеозидної зворотної транскриптази {наприклад, невірапін, делавірин або ефавіренс}; інгібітор протеази {наприклад ритонавір, індинавір, сагінавір (наприклад, як вільна основа або як мезулатна сіль), нельфінавір (наприклад, як вільна основа або як мезулатна сіль), ампренавір, лопінавір або атазанавір (наприклад, як вільна основа або як сульфатна сіль)}; інгібітор рибонуклеотидної редуктази {наприклад, гідроксимочевина}; або антиретровірусний агент {наприклад, емтрицитабін}; або

- існуючий терапевтичний агент для лікування остеоартриту, наприклад, нестероїдний антизапальний агент (NSAID), наприклад, проксикам або диклофенак, пропіонова кислота, наприклад, напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, кетопрофен або ібупрофен; фенамат, наприклад, мефенамова кислота, індометацин, суліндак або апазон; піразолон, наприклад, фенілбутазон; саліцилат, наприклад, аспірин, інгібітор COX-2 (наприклад, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб або етерококсиб), анальгетична або інтраартикулярна терапія, наприклад, кортикостероїд або гіалуронова кислота, наприклад, гіальган або синвіск або антагоніст рецептора P2X7.

Винахід також стосується комбінації сполуки винаходу з такими сполуками: (i) інгібітор триптази; (ii) антагоніст фактора активації тромбоцитів (PAF); (iii) інгібітор ензиму конверсії інтерлейкіну (ICE); (iv) інгібітор IMPDH; (v) інгібітор молекули адгезії, включаючи антагоніст VLA-4; (vi) катепсин; (vii) інгібітор кінази MAP; (viii) інгібітор гідрогенезу фосфату глюкози-6; (ix) антагоніст рецептора кінін-B.sub1 - і B.sub2.; (x) антиподагричний агент, наприклад, колхіцин; (xi) інгібітор оксидази ксантину, наприклад, алопуринол; (xii) урикозуричний агент, наприклад, пробеніцид, сульфінпіразон або бензбромарон; (xiii) стимулятор секреції гормону росту; (xiv) трансформуючий фактор росту (TGFβ); (xv) тромбоцитний фактор росту (PDGF); (xvi) фібробластний фактор росту, наприклад, базовий фібробластний фактор росту (bFGF); (xvii) фактор стимуляції колони гранулоцитних макрофагів (GM-CSF); (xviii) капсаїциновий крем; (xix) антагоніст рецептора тахікініну NK.sub1 і NK.sub3., вибраний з групи, яку складають NKP-608C; SB-233412 (тальнетант); і D-4418; (xx) інгібітори еластази, вибрані з групи, яку складають UT-77 і ZD-0892; (xxi) інгібітор ензиму конверсії TNFα (TACE); (xxii) інгібітор індукованої синтази нітрооксиду (iNOS); або (xxiii) антагоніст молекули рецепторно-

гомологічного хемоатрактанту, експресованої на клітинах TH2 (CRTH2).

Винахід ілюструється наведеними далі необмежуваними Прикладами, в яких, якщо не зазначено інше:

(i) температури дано у °C; процедури проводять при кімнатній або зовнішній температурі, тобто при 8-25°C;

(ii) органічні розчини сушать над безводним сульфатом магнію; випарювання розчинника проводять на роторному випаровувачі під зниженим тиском (600-4000Па; 4,5-30мм Hg) при температурі ванни до 60°C;

(iii) хроматографія, якщо не зазначено, означає флеш-хроматографію на силікагелі; тонкошарову хроматографію (ТШХ) проводять на силікагелевих пластинах; колонка "Bond Elut" є колонкою, що містить 10г або 20г кремнезему з частками розміром 40мкм, розміщеного у 60 мілілітровому одноразовому шприці і підтриманого пористим диском, від Varian, Harbor City, California, USA під назвою "Mega Bond Elut SI". "Isolute™ SCX column" є колонкою з відкритим кінцем, яка містить бензолсульфонову кислоту від International Sorbent Technology Ltd., 1st House, Duffryn Industrial Estate, Ystrad Mynach, Hengoed, Mid Glamorgan, UK. "Argonaut™ PS-tris-amino scavenger resin" означає трис-(2-аміноетил)амінополістирольну смолу від Argonaut Technologies Inc., 887 Industrial Road, Suite G, San Carlos, California, USA.

(iv) взагалі проходження реакції контролюють за допомогою ТШХ; часи реакції наведено лише для ілюстрації;

(v) вихід, якщо він наведений, слугує лише для ілюстрації, і не буде таким же, якщо реакцію повторити; якщо потрібно мати більше матеріалу, приготування повторюють;

(vi) дані <sup>1</sup>H ЯМР - у формі дельта-значень для головних діагностичних протонів, у частках на млн. (1/млн.) відносно тетраметилсилану (TMC) як внутрішнього стандарту, при 300 МГц з використанням пердеїтерійного ДМСО (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>) як розчинника, якщо не зазначено інше; константи сполучення (J) наведені у Гц;

(vii) хімічні символи мають звичайні значення; використовуються одиниці і символи SI;

(viii) відношення розчинників дано у % за об'ємом;

(ix) мас-спектрографію (МС) проводять з електронами енергією 70еВ у режимі хімічної іонізації (APCI) з застосуванням прямої дії на зразок; якщо іонізацію проводять електророзпилюванням (ES) і наведено значення m/z, реєструються лише іони, що вказують вихідну масу, і якщо не зазначено інше, маса іону наведена як маса позитивного іону - (M+H)<sup>+</sup>;

(x) характеристика PXMC проводиться з застосуванням пари насосів Gilson 306 з відбирачем зразків Gilson 233 XL і мас-спектрометром Waters ZMD4000. PX проводять з застосуванням водосиметричної колонки 4,6x50 C18 з частками розміром 5мкм. Елюенти: А, вода з 0,05% мурашиної кислоти і В, ацетонітрил 0,05% мурашиної кислоти. Градієнт елюенту здійснюється від 95% до 95% В за 6хв. Якщо іонізацію проводять електророзпи-

люванням (ES) і наведено значення  $m/z$ , реєструються лише іони, що вказують вихідну масу, і якщо не зазначено інше, маса іону наведена як маса позитивного іону  $-(M+H)^+$ ;

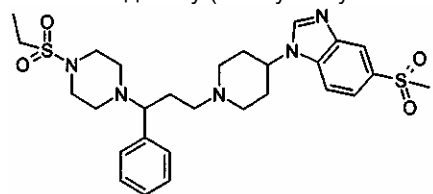
(xi) сполукам Прикладів і Методів надано найменування згідно з програмою імен IUPAC від Advanced Chemistry Development Inc, version 6,00; і

(xii) аббревіатури:

ДМСО	диметилсульфоксид;
ДМФ	N-диметилформамід;
ДХМ	ДХМ;
ТГФ	тетрагідрофуран;
ДІПЕА	N,N-діізопропілетиламін;
ДІБАГ	діізобутилалюмогідрид
NMP	N-метилпіролідинон;
ГАТУ	гексафлуорфосфат O-(7-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію;
ГБУ	гексафлуорфосфат O-(7-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію;
Вос	трет-бутоксикарбоніл;
MeOH	метанол;
ТФК	трифлуороцтова кислота;
ТМЕДА	N,N, N',N'-тетраметилетилендіамін
PS	з полімерною підтримкою
МП	макропористий
PXBT	рідинна хроматофафія високого тиску;
EtOH	етанол;
EtOAc	етилацетат.

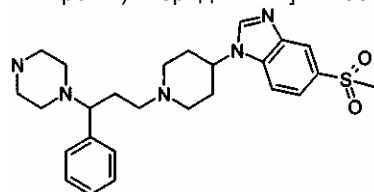
#### Приклад 1

Цей Приклад ілюструє приготування 1-(1-{3-[4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]-3-фенілпропіл}піперидин-4-іл)-5-(метилсульфоніл)-1H-бензімідазолу (Сполука 1 у Таблиці I).



Триетиламін (72мкл) додають до розчину 5-(метилсульфоніл)-1-[1-(3-феніл-3-піперазин-1-ілпропіл)піперидин-4-іл]-1H-бензімідазолу (100мг) у ДХМ (10мл) і потім етансульфонілхлорид (20мкл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш промивають водою (10мл) і розсоллом (10мл) і сушать. Залишок, отриманий після видалення розчинника пропускають через 10г колонку silica Bond elut, елюючи з градієнтом (етилацетат-20% метанол/етилацетат), і отримують зазначену сполуку, вихід 50мг,  $M+H$  560.

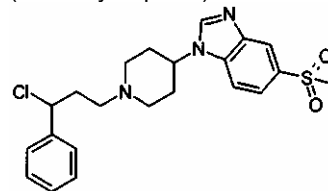
5-(Метилсульфоніл)-1-[1-(3-феніл-3-піперазин-1-ілпропіл)піперидин-4-іл]-1H-бензімідазол



Вос-піперазин (393мг) додають до суміші триетиламіну (0,59мл), 1-[1-(3-хлор-3-фенілпропіл)піперидин-4-іл]-5-(метилсульфоніл)-1H-бензімідазолу (910мг) і йодиду натрію (250мг) у ДХМ (20мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі 8 днів, промивають водою (20мл) і розсоллом (20мл), сушать і випарюють до сухості. Залишок пропускають через 20г кремнезему колонки Bond-elut з елюентом етилацетат/метанол (4:1) і отримують захищену N-Вос зазначену сполуку, вихід 761мг,  $M+H$  482.

Продукт розчиняють у ДХМ (20мл) і додають ТФК (3мл). Суміш відстоюють при кімнатній температурі 2год. і випарюють до сухості. Залишок розчиняють у 2М NaOH (10мл) і екстрагують ДХМ (2×15мл), сушать і випарюють до сухості і отримують зазначену сполуку, вихід 450мг,  $M+H$  482.

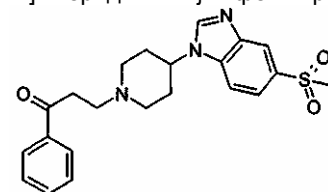
1-[1-(3-хлор-3-фенілпропіл)піперидин-4-іл]-5-(метилсульфоніл)-1H-бензімідазол



Боргідрид натрію (189мг) додають до розчину 3-{4-[5-(метилсульфоніл)-1H-бензімідазол-1-іл]піперидин-1-іл}-1-фенілпропан-1-он (2,07г) в етанолі (40мл) при 0°C, суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують 16год. Реакційну суміш випарюють до сухості, залишок розчиняють у ДХМ і промивають водою (15мл) і розсоллом (15мл) і сушать. Видалення розчинника дає 3-{4-[5-(метилсульфоніл)-1H-бензімідазол-1-іл]піперидин-1-іл}-1-фенілпропан-1-ол, 2,1г,  $M+H$  414.

Метансульфонілхлорид (0,46мл) додають до розчину 3-{4-[5-(метилсульфоніл)-1H-бензімідазол-1-іл]піперидин-1-іл}-1-фенілпропан-1-олу (2,1г) і триетиламіну (0,9мл) у ДХМ (30мл) при 0°C. Суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішування продовжують ще 16год. Реакційну суміш промивають водою (15мл) і розсоллом (15мл) і сушать. Видалення розчинника дає зазначену сполуку як оранжеву піну, вихід 1,85г,  $M+H$  432.

3-{4-[5-(метилсульфоніл)-1H-бензімідазол-1-іл]піперидин-1-іл}-1-фенілпропан-1-он

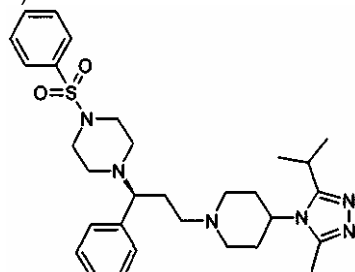


3-хлорпропіофенон (860мг) додають до суміші 5-(метилсульфоніл)-1-піперидин-4-іл-1H-бензімідазолу (1,395г) і карбонату калію (1,38г) у ДМФ (30мл) і перемішують 2 дні. Реакційну суміш випарюють до сухості і залишок розчиняють у ДХМ (20мл), промивають водою (15мл) і розсоллом (15мл), сушать і випарюють до сухості, отримуючи зазначену сполуку, вихід 2,07г,  $M+H$  412, ЯМР ( $CDCl_3$ ) 2,2 (m, 4H) 2,3-2,4 (m, 2H) 2,9 (m, 2H) 3,1

(s, 3H) 3,2-3,3 (m, 4H) 4,3 (m, 1H) 7,5 (m, 2H) 7,6 (m, 2H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (m, 1H) 8,2 (s, 1H) 8,4 (s, 1H).

#### Приклад 2

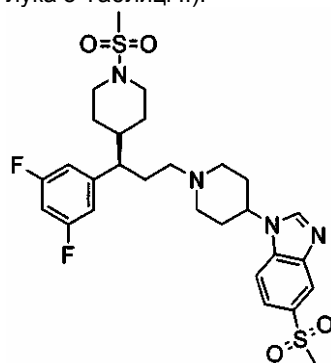
Цей Приклад ілюструє приготування 1-((1S)-3-[4-(3-ізопропіл-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)піперидин-1-іл]-1-фенілпропіл]-4-(фенілсульфоніл)піперазину (Сполука 1 Таблиці II).



Триетиламін (195мкл) і бензолсульфонілпіперазин (190мг) додають до розчину 1-[(3R)-3-хлор-3-фенілпропіл]-4-(3-ізопропіл-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)піперидину (252мг) [Метод G] у ДХМ (7мл) і суміш перемішують 9 днів при кімнатній температурі. Додають PS-NCO (700мг) і перемішування продовжують ще 16год. Реакційну суміш фільтрують і осад на фільтрі промивають 10% метанолу у ДХМ (2×20мл). Об'єднані фільтрат і змивки випарюють до сухості і залишок пропускають через кремнеземну колонку (Biotage 40г), елюючи розчинником з градієнтом від 1% 7М амонію у метанолі у ДХМ до 3% 7М амонію у метанолі у ДХМ, вихід 90мг, (M+H) 551, ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,34 (6H, d), 1,67-2,27 (17H, m), 2,47 (3H, s), 2,80-3,01 (4H, m), 3,32 (1H, m), 3,78 (1H, m), 7,15 (2H, d), 7,28 (3H, s), 7,51 (1H, t), 7,58 (1H, m), 7,72 (2H, d).

#### Приклад 3

Цей Приклад ілюструє приготування 1-((1-(3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-5-(метилсульфоніл)-1Н-бензімідазолу (Сполука 5 Таблиці II).

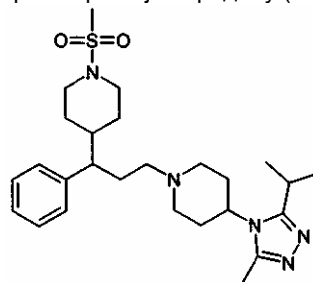


Триацетоксиборгідрид натрію (2,5г) додають до розчину 5-(метилсульфоніл)-1-піперидин-4-іл-1Н-бензімідазолу (1,6г) [Метод A] і (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропаналу (1,98г) у ДХМ (100мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі 2год. Реакційну суміш промивають 2М NaOH (2×100мл), сушать і випарюють до сухості. Залишок розчиняють у ДХМ (20мл) і вливають у 50г картридж SCX2 з елюентом метанол (6×50мл) і 1М амоній у метанолі (7×50мл). Об'єднані метанольні амонієві змивки

випарюють до сухості і залишок перетирають з діетиловим етером (75мл), отримуючи продукт у вигляді білого порошку, вихід 2,7г, точка плавл. 161°C, M+H 595, ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,2-1,8 (m, 5H) 2-2,3 (m, 10H) 2,4-2,7 (m, 3H) 2,75 (s, 3H) 2,9-3,1 (m, 2H) 3,15 (s, 3H) 3,7-3,9 (m, 2H) 4,2 (m, 1H) 6,7 (m, 3H) 7,55 (d, 2H) 7,9 (d, 1H) 8,15 (s, 1H) 8,4 (s, 1H).

#### Приклад 4

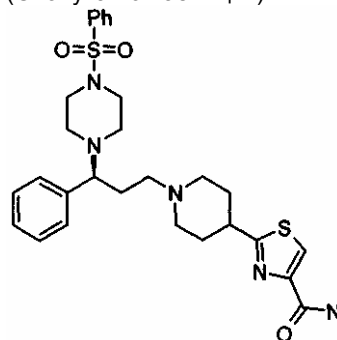
Цей Приклад ілюструє приготування 4-(3-ізопропіл-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)-1-[3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-фенілпропіл]піперидину (Сполука 5 Таблиці I).



Метансульфонілхлорид (61мкл) додають до розчину 4-(3-ізопропіл-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)-1-[3-феніл-3-піперидин-4-ілпропіл]піперидину (263мг) [Метод J] і триетиламіну (178мкл) у ДХМ (3мл) при 0°C. Суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішування продовжують 2год. Реакційну суміш вливають у 10г колонку SCX і промивають метанолом і потім 1М амонієм у метанолі. Метанольні амонієві змивки випарюють до сухості і залишок очищають хроматографією на кремнеземі колонки Bond-elut, з елюентом 3% 1М амонію у метанолі і ДХМ, вихід 204мг, (M+H) 488, ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,18-1,58 (4H, m), 1,36 (6H, d), 1,64-2,22 (14H, m), 2,38 (1H, m), 2,48 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,60 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,98 (3H, m), 3,70 (1H, m), 3,82 (2H, m), 7,10 (2H, d), 7,26 (3H, m).

#### Приклад 5

Цей Приклад ілюструє приготування 2-(1-((3S)-3-феніл-3-[4-(фенілсульфоніл)піперазин-1-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду (Сполука 16 Таблиці II).



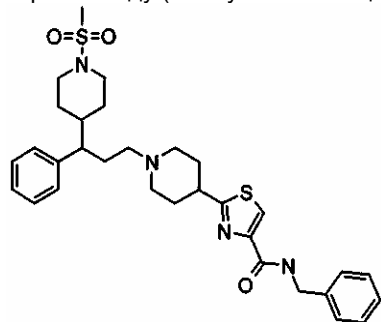
Розчин етил 2-(1-((3S)-3-феніл-3-[4-(фенілсульфоніл)піперазин-1-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (152мг) у 35% амонію (5мл) і ТГФ (3мл) перемішують 24год. і випарюють до сухості. Залишок очищають на 20г кремнеземній колонці Isolute з елюентом 1-2% амонію у метанолі у ДХМ. Вихід 101мг, M+H 554.

Етил 2-(1-((3S)-3-феніл-3-[4-(фенілсульфоніл)піперазин-1-іл]пропіл)піперидин-

4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат як вихідний матеріал приготують згідно з Методом G, але з використанням етил 2-піперидин-4-іл-1,3-тіазол-4-карбоксилату (Метод K) як амінового компонента.

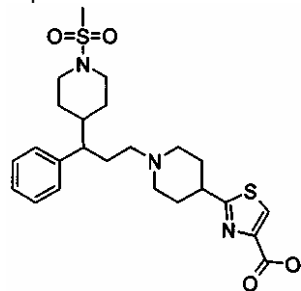
#### Приклад 6

Цей Приклад ілюструє приготування N-бензил-2-(1-{3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-фенілпропіл}піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксаміду (Сполука 9 Таблиці I).



ГАТУ (153мг), діізопропілетиламін (139мкл) і бензиламін (44мкл) додають до розчину 2-(1-{3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-фенілпропіл}піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (192мг) у ДХМ і суміш перемішують 48год. Додають ДХМ (50мл) і розчин промивають насиченим хлоридом амонію (2×25мл), водою (25мл) і розсолем (25мл) і сушать. Залишок, отриманий після видалення розчинника, очищають на 20г колонці Isolute, елюючи розчинником з градієнтом від 10% метанолу в етилацетаті до 20% метанолу в етилацетаті. Вихід 182мг.

Приготування 2-(1-{3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-фенілпропіл}піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти



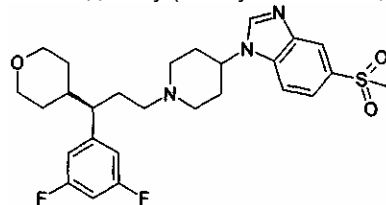
Гідроксид літію (118мг) додають до розчину етил 2-(1-{3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-фенілпропіл}піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (290мг) у суміші води (1мл) і ТГФ (3мл) і суміш перемішують 24год. Додають ще воду (1мл) і суміш підкислюють до pH4 доданням 2М HCl і екстрагують ДХМ (2×50мл). Об'єднані екстракти сушать і розчинник видаляють, отримуючи кислоту, вихід 196мг.

Етил 2-(1-{3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-фенілпропіл}піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-карбоксилат як вихідний матеріал приготують відновлювальним амінуванням 3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-фенілпропаналу (приготовленого за Методом I з використанням 4-бензоїл-N-метансульфонілпіперидину як вихідного матеріалу) етил 2-піперидин-4-іл-1,3-тіазол-4-

карбоксилатом (Метод K) як аміновим компонентом.

#### Приклад 7

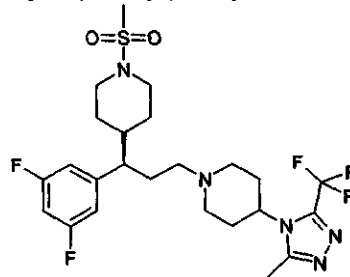
Цей Приклад ілюструє приготування 1{1-[(3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)пропіл]піперидин-4-іл}-5-(метилсульфоніл)-1H-бензімідазолу (Сполука 2 Таблиці III).



До розчину 5-(метилсульфоніл)-піперидин-4-іл-1H-бензімідазолу (140мг) [Метод A] і (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)пропаналу (127мг) у ДХМ (10мл) додають PS триацетоксиборгідрид (604мг, 2,07ммоль/г) і суміш перемішують 18год. Реакційну суміш фільтрують і випарюють до сухості. Залишок очищають на 20г кремнезему колонки Bond, елюючи розчинником з градієнтом етилацетат - 30% метанол/етилацетат, і отримують зазначену сполуку. Вихід 150мг, M+N 518, ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (m, 2H) 1,4 (m, 1H) 1,8 (m, 3H) 1,9 (m, 1H) 2,2-2,3 (m, 8H) 2,5 (m, 1H) 3,0-3,2 (m, 5H) 3,4 (m, 1H) 3,5 (m, 1H) 4,0 (m, 1H) 4,1 (m, 1H) 4,3 (m, 1H) 6,8 (m, 3H) 7,6 (d, 1H) 8,0 (d, 1H) 8,2 (s, 1H) 8,5 (s, 1H).

#### Приклад 8

Цей Приклад ілюструє приготування 1-{(3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл}-4-[3-метил-5-(трифлуорметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-іл]піперидину (Сполука 25 Таблиці II).

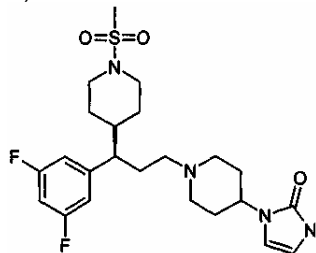


Розчин (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропаналу (165мг) у ДХМ (4мл) додають до розчину 4-[3-метил-5-(трифлуорметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-іл]піперидину (117мг) (Метод P) у ДХМ (4мл) і потім MP-триацетоксиборгідрид (800мг) і суміш перемішують 5год. Додають PS-ізоціанат (200мг) і перемішування продовжують 3год. Смола фільтрують і промивають 10% метанолом у ДХМ (10мл) і фільтрат випарюють до сухості. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі (solute 20г), елюючи розчинником з градієнт від 5% метанолу/етилацетат до 10% метанолу/етилацетат і отримують зазначену сполуку як білу піну, вихід 146мг. PX-МС M+N 550, ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 1,20-1,72 (7H, m), 1,94-2,28 (7H, m), 2,44 (1H, t), 2,52 (1H, t), 2,64(1 H), 2,66 (3H, s), 2,76 (3H, s), 2,92 (1H, d), 3,04 (1H, d), 3,72 (1H, d), 3,84 (1H, d), 4,10 (2H, m), 6,68 (3H, m).

У подібний спосіб, використовуючи 3-[3-метил-5-(трифлуорметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-8-азабіцикло[3,2,1]октан як вихідний матеріал, отримують 8-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)-3-[3-метил-5-(трифлуорметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]-8-азабіцикло[3,2,1]октан (Сполука 5 Таблиці VI).

#### Приклад 9

Цей Приклад ілюструє приготування 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-ону (Сполука 5 Таблиці V).



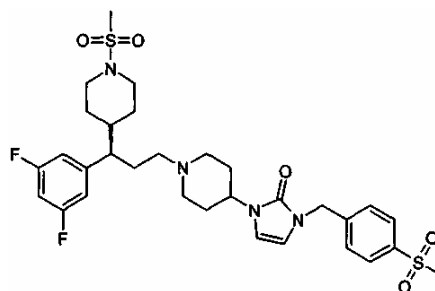
Триацетоборгідрид натрію (1,26г) додають до розчину 1-піперидин-4-іл-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-ону (1г) (Метод Q) і (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропаналу (1,95г) у ДХМ (100мл) і суміш перемішують 15год., промивають 2М NaOH (3×50мл) і сушать. Залишок, отриманий після видалення розчинника, очищають на кремнеземній колонці, елюючи розчинником з градієнтом етилацетат - 40% метанол/етилацетат, і отримують зазначену сполук, вихід 1,1г, М+Н 483, ЯМР CDCl<sub>3</sub>: 1,2-2,2 (m, 15H) 2,4-2,7 (m, 3H) 2,75 (s, 3H) 2,9-3 (m, 2H) 3,7-3,9 (m, 2H) 3,95-4,05 (m, 1H) 6,3 (m, 2H) 6,7(m, 3H) 9,8 (s, 1H).

За подібною процедурою, використовуючи 1-піперидин-4-ілімідазолідин-2-он як вихідний матеріал, отримують 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)-піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)імідазолідин-2-он (Сполука 1 Таблиці V), М+Н 485, ЯМР CDCl<sub>3</sub>: 1,05-1,8 (m, 8H) 1,9-2,2 (m, 7H) 2,35-2,7 (m, 3H) 2,75 (s, 3H) 2,8-3 (m, 2H) 3,4 (s, 4H) 3,6-3,75 (m, 2H) 3,8- 3,9 (m, 1H) 4,4 (s, 1H) 6,7 (m, 3H).

За подібною процедурою, використовуючи 4-метил-1-піперидин-4-іл-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-он як вихідний матеріал, отримують 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4-метил-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-он (Сполука 9 Таблиці V), М+Н 497, ЯМР CDCl<sub>3</sub>: 1,2-2,2 (m, 18H) 2,4-2,7 (m, 4H) 2,75 (s, 3H) 2,8-3 (m, 2H) 3,7-4 (m, 2H) 5,9 (s, 1H) 6,7 (m, 3H) 8,8 (s, 1H).

#### Приклад 10

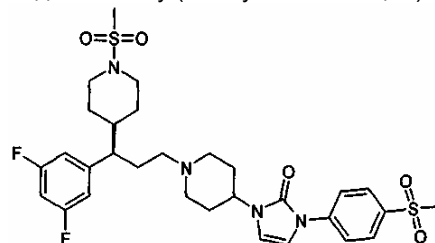
Цей Приклад ілюструє приготування 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-3-[4-(метилсульфоніл)бензил]-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-ону (Сполука 6 Таблиці V).



Гідрид натрію (24мг, 60%-на дисперсія у мінеральному маслі) додають до розчину 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-ону (0,25г) (Приклад 9) у ДМФ (10мл) при 0°C і суміш перемішують 30хвил. Додають 4-метансульфонілбензилхлорид (105мг), реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішування продовжують 2год. Розчинник випарюють і залишок розчиняють у ДХМ (30мл), промивають водою (2×30мл), сушать і випарюють до сухості. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі, елюючи розчинником з градієнтом від етилацетату до 30% метанолу/етилацетат, вихід 55мг, М+Н 651, ЯМР CDCl<sub>3</sub>: 1,1-2,2 (m, 16H) 2,4-2,7 (m, 3H) 2,75 (s, 3H) 2,8-3 (m, 2H) 3,05 (s, 3H) 3,7-4 (m, 2H) 4,9 (s, 2H) 6,15 (d, 1H) 6,25 (d, 1H) 6,7 (m, 3H) 7,4 (d, 2H) 7,9 (d, 2H).

#### Приклад 11

Цей Приклад ілюструє приготування 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-3-[4-(метилсульфоніл)среніл]-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-ону (Сполука 7 Таблиці V).



Аргон пропускають бульбашками через суспензію 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-ону (400мг, Приклад 9), 4-метансульфонілбромбензолу (193мг), фосфату калію (350мг) і йодиду міді (314мг) у діоксані (25мл) протягом 10хвил. і додають N,N'-диметилетилендіамін (290мг). З перемішуванням через суміш протягом 10хвил. пропускають аргон і суміш нагрівають при 100°C протягом 6год. в атмосфері аргону. Розчинник випарюють і залишок розчиняють в етилацетаті (100мл) і промивають 20%-м розчином хлориду амонію (2×50мл). Розчин сушать і випарюють до сухості, отримуючи зазначену сполуку, вихід 171мг, М+Н 637, ЯМР DMSO D6 1,1-2,2 (m, 16H) 2,6-2,75 (m, 3H) 2,8 (s, 3H) 2,9 (m, 1H) 3,2 (s, 3H) 3,4-3,6 (m, 2H) 6,9-7,1 (m, 4H) 7,2 (m, 1H) 7,9-8,1 (q, 4H).

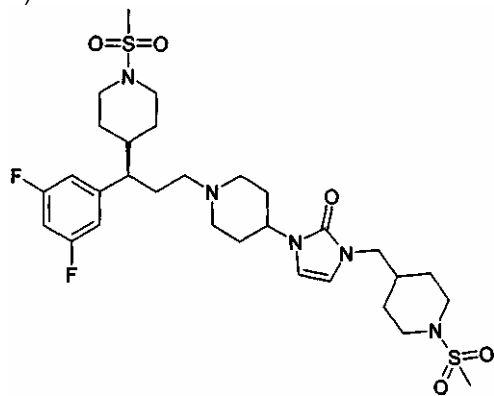
За подібною процедурою, використовуючи 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-

4-іл)імідазолідин-2-он (Приклад 9, частина 2) як вихідний матеріал, отримують 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)-піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]імідазолідин-2-он (Сполука 3 Таблиці V), M+N 639, ЯМР ДМСО D6 1,1-2,2 (m, 16 H) 2,6-2,75 (m, 2H) 2,8 (s, 3H) 2,9 (m, 1H) 3,1 (s, 3H) 3,4-6 (m, 3H) 3,8-3,9 (m, 1H) 6,9-7,1 (m, 3 H) 7,8 (q, 4H).

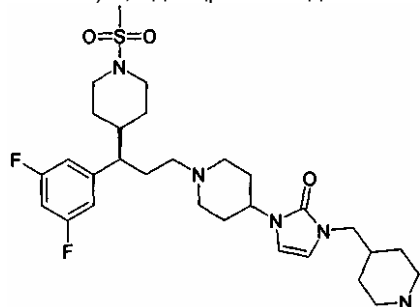
За подібною процедурою, використовуючи 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4-метил-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-он як вихідний матеріал, отримують 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)-піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4-метил-3-[4-(метилсульфоніл)феніл]-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-он (Сполука 11 Таблиці V), ЯМР CDCl<sub>3</sub> 1,2-2,2 (m, 19H) 2,4-2,7 (m, 3H) 2,75 (s, 3H) 2,8-3 (m, 2H) 3,1 (s, 3H) 3,7<sup>^</sup> (m, 2H) 6,1 (s, 1H) 6,7 (m, 3H) 7,6-8,05 (q, 4H).

#### Приклад 12

Цей Приклад ілюструє приготування 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-3-[[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]метил]-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-ону (Сполука 8 Таблиці V).



Операція 1: Приготування 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)-піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-3-(піперидин-4-ілметил)-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-ону



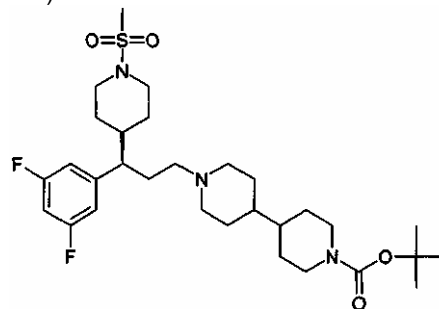
Трет-бутил 4-[[3-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-пропіл)піперидин-4-іл)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-імідазол-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат (300мг) (Приклад 10, частина 2) розчиняють у ТФК (10мл) і відстоюють при кімнатній температурі 2год. ТФК випарюють і залишок використовують безпосередньо в операції 2.

Операція 2. Приготування зазначеної сполуки Метансульфонілхлорид (49мг) додають до розчину трифлуорацетатної солі 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-3-(піперидин-4-ілметил)-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-ону (300мг) і триетиламіну (132мг) у ДХМ (10мл) і суміш перемішують протягом 1год. Реакційну суміш промивають водою (2x50мл), сушать і випарюють до сухості. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі, елюючи розчинником з градієнтом етилацетат - 40% метанол/етилацетат. Вихід 28мг, M+N 658.

За подібною процедурою згідно з операціями 1 і 2, використовуючи трет-бутил 4-[[3-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-2-оксоімідазолідин-1-іл]метил]піперидин-1-карбоксилат як вихідний матеріал, отримують 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-3-[[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]метил]імідазолідин-2-он (Сполука 4 Таблиці V), M+N 660.

#### Приклад 13

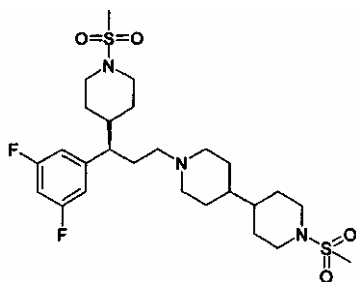
Цей Приклад ілюструє приготування трет-бутил 1'-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)-4,4'-біпіперидин-1-карбоксилату (Сполука 1 Таблиці VIII).



Триацетоборгидрид натрію (631мг) додають до розчину (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропаналу (990мг) і трет-бутил 4,4'-біпіперидин-1-карбоксилату (800мг) у ДХМ (50мл). Суміш перемішують 2год., промивають 2M NaOH (2x50мл) і сушать. Залишок, отриманий після випарювання розчинника, очищають хроматографією на кремнеземі, елюючи розчинником з градієнтом етилацетат -40% метанолу/етилацетат, вихід 360мг, M+N 583, ЯМР CDCl<sub>3</sub> 1-1,4 (m, 9H) 1,45 (s, 9H) 1,5-2,2 (m, 14H) 2,35-2,65 (m, 3H) 2,7 (s, 3H) 2,8-3 (m, 2H) 3,7-3,8 (m, 2H) 4,1 m, 2H) 6,6 (m, 3H).

#### Приклад 14

Цей Приклад ілюструє приготування H(3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл]-1'-(метилсульфоніл)-4,4'-біпіперидин (Сполука 3 Таблиці VIII).

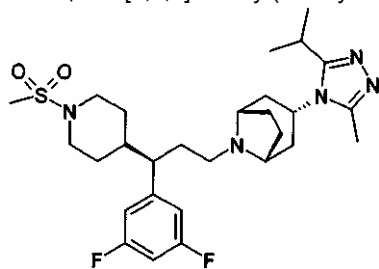


Метансульфонілхлорид (49мг) додають з перемішуванням до розчину 1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)-4,4'-біпіперидин-трифлуорацетату (260мг) [приготовленого з сполуки Прикладу 13 за методом Прикладу 12, операція 1] і триетиламіну (88мг) у ДХМ (20мл), і перемішування продовжують 30хвил. Реакційну суміш промивають 2М NaOH (2×20мл), сушать і випарюють до сухості. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі, елюючи розчинником з градієнтом етилацетат - 30% метанолу/етилацетат, вихід 100мг, M+H 562, ЯМР CDCl<sub>3</sub> 1-2,2 (m, 22H) 2,3-2,7 (m, 5H) 2,75 (s, 6H) 2,8-2,9 (m, 1H) 3,6-3,9 (m, 4H) 6,7 (m, 3H).

За подібною процедурою, використовуючи трифлуорацетилхлорид, отримують 1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)-1'-(трифлуорацетил)-4,4'-біпіперидин (Сполука 2 Таблиці VIII), M+H 580, ЯМР CDCl<sub>3</sub> 1-2,2 (m, 21H) 2,3-2,7 (m, 4H) 2,75 (s, 3H) 2,8-3,05 (m, 3H) 3,7-4,1 (m, 3H) 4,6 (m, 1H) 6,6 (m, 3H).

#### Приклад 15

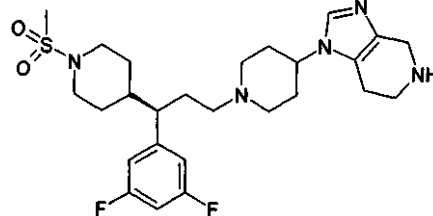
Цей Приклад ілюструє приготування 8-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)-3-екзо-(3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)-8-азабіцикло[3,2,1]октану (Сполука 3 Таблиці IV).



До розчину (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропаналу (169мг) (Метод Н) і 3-(3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)-екзо-8-азабіцикло[3,2,1]октану (120мг) (Метод N) у ДХМ (6мл) додають МР-триацетоборгїдридну смолу (620мг, 2,07ммоль/г). Суміш перемішують при кімнатній температурі 18год., фільтрують і промивають ДХМ. Органіку випарюють до масла, яке очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом метанол/ДХМ (5:95), і отримують зазначену сполуку як тверду речовину (280мг). ЯМР CDCl<sub>3</sub> 1,2-1,5 (m, 2H), 1,4 (d, 6H), 1,5-1,7 (m, 8H), 1,9-2,05 (m, 4H), 2,1-2,25 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,5-2,7 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,0 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 6,7 (m, 3H). MS 550 (M+H).

#### Приклад 16

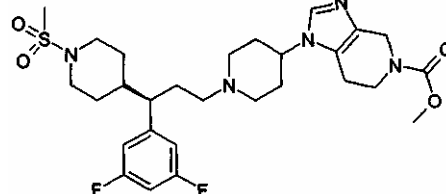
Цей Приклад ілюструє приготування 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридину. (Сполука 1 Таблиці VII).



До розчину 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-1H-імідазо[4,5-с]піридину (Сполука 23 Таблиці II; 0,60г) у трифлуороцтовій кислоті (50мл) додають PtO<sub>2</sub> (75мг) і реакційну суміш нагрівають до 70°C з перемішуванням в атмосфері водню (газ) (65фунт/кв. дюйм (4,6ат)) протягом 48год. Реакційну суміш фільтрують і розчинники випарюють під зниженим тиском, отримуючи коричневу смолу, яку суспендують у ДХМ (75мл). Додають конц. HCl (4мл) і коричневий твердий осад фільтрують з всмоктуванням, розчиняють у метанолі і очищають іонообмінною (SCX) хроматографією, елюючи з градієнтом метанольного амонію у метанолі, потім очищають кремнеземною хроматографією, елюючи з градієнтом метанольного амонію у ДХМ, і отримують зазначену сполуку (0,37г) як біло-жовту піну. MS (ES) 522 (M+H)<sup>+</sup>, ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,17-1,29 (m, 1H), 1,30-1,58 (m, 3H), 1,60-1,71 (m, 1H), 1,85-2,20 (m, 13H), 2,40-2,46 (t, 1H), 2,48-2,66 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,85-2,91 (d, 1H), 2,93-2,99 (d, 1H), 3,14 (t, 1H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,82-3,89 (m, 2H), 6,62-6,72 (m, 3H), 7,40 (s, 1H).

#### Приклад 17

Цей Приклад ілюструє приготування метил 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-1,4,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (Сполука 5 Таблиці VII).



До розчину 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридину (0,150г) у ДХМ (10мл) додають метилхлорформат (0,036г, 0,03мл) і потім триетиламін (0,044г, 0,061мл). Отриманий розчин залишають перемішуватись при кімнатній температурі на 48год., потім вливають безпосередньо у картридж з кремнеземом і очищають колонною хроматографією з градієнтом метанолу у ДХМ, отримуючи зазначену сполуку (0,112г) як білу піну.

MS (ES) 580 (M+H)<sup>+</sup>.

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,20-1,28 (m, 1H), 1,30-1,55 (m, 3H), 1,63-1,69 (m, 1H), 1,88-2,20 (m, 10H), 2,43 (t, 1H), 2,52 (td, 1H), 2,58-2,66 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,87 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 3,63-3,81 (m, 7H), 3,86 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,62-6,72 (m, 3H), 7,43 (s, 1H).

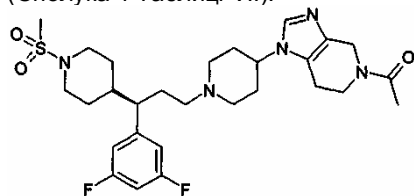
За подібною процедурою, використовуючи ізопропілхлорформат замість метилхлорформату, приготують ізопропіл 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[4,5-c]піридин-5-карбоксилат (Сполука 8 Таблиці VII).

MS (ES) 608 (M+H)<sup>+</sup>.

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,3 (d, 6H), 1,4-1,8 (m, 4H), 2,0-2,3 (m, 12H), 2,4-2,75 (m, 5H), 2,8 (s, 3H), 2,9 (d, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 4H), 3,9 (d, 2H), 4,6(s, 2H), 5,0 (m, 1H), 6,7-6,8 (m, 3H), 7,5 (s, 1H).

Приклад 18

Цей Приклад ілюструє приготування 5-ацетил-1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридину (Сполука 4 Таблиці VII).



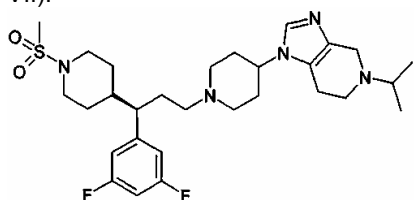
До розчину 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридину (0,150г) у ДХМ (10мл) додають ацетилхлорид (0,025г, 0,023мл) і потім триетиламін (0,033г, 0,045мл). Отриманий розчин залишають перемішуватись при кімнатній температурі на 48год. і потім вливають безпосередньо у картридж з кремнеземом і очищають колонною хроматографією з градієнтом метанолу у ДХМ, отримуючи зазначену сполуку (0,095г) як білу піну.

MS (ES) 564 (M+H)<sup>+</sup>.

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,17-1,27 (m, 1H), 1,30-1,71 (m, 4H), 1,88-2,10 (m, 11H), 2,16 (s, 3H), 2,42 (t, 1H), 2,52 (td, 1H), 2,58-2,70 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,88 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 3,65-3,76 (m, 2H), 3,82-3,93 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,62-6,72 (m, 3H), 7,44 (s, 1H).

Приклад 19

Цей Приклад ілюструє приготування 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-5-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридин-трифлуорацетату (Сполука 6 Таблиці VII).



До розчину 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-

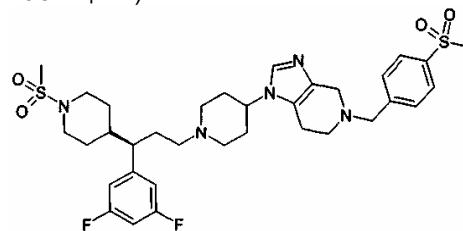
імідазо[4,5-c]піридину (0,150г) у ДХМ (10мл) додають ацетон (0,170г, 0,02мл) і потім триацетоборгідринду смолу на макропористому полімері (0,232г @ 2,5ммоль/г). Отриманий розчин залишають перемішуватись при кімнатній температурі на 48год. і потім вливають безпосередньо у картридж з кремнеземом і спочатку очищають колонною хроматографією з градієнтом метанолу у ДХМ і потім зворотно-фазовою РХВТ з градієнтом (0,1% трифлуороцтової кислоти в ацетонітрилі) у (0,1% трифлуороцтової кислоти у воді), отримуючи зазначену сполуку (0,105г) як білу піну.

MS (ES) 564 (M+H)<sup>+</sup>.

ЯМР ( $\text{DMCO}_{d6}$ ): 1,03-1,38 (m, 4H), 1,31 (d, 6H), 1,55-1,66 (m, 1H), 1,86-2,25 (m, 11H), 2,52-2,68 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,88-3,12 (m, 5H), 3,27-3,76 (m, 5H), 4,22 (s, 2H), 6,94-7,03 (m, 2H), 7,06-7,16 (t, 1H), 7,94 (s, 1H), 9,77 (s br, 1H).

Приклад 20

Цей Приклад ілюструє приготування 1-(1-(3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-5-[4-(метилсульфоніл)бензил]-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридин трифлуорацетату (Сполука 7 Таблиці VII).



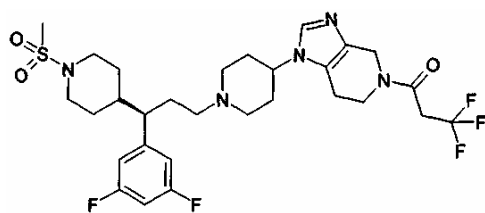
До розчину 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридину (0,150г) у ДХМ (10мл) додають 4-(метилсульфоніл)бензилхлорид (0,060г) і потім триетиламін (0,029г, 0,040мл). Отриманий розчин залишають перемішуватись при кімнатній температурі на 48год., потім вливають безпосередньо у картридж з кремнеземом і спочатку очищають колонною хроматографією з градієнтом метанолу у ДХМ і потім зворотно-фазовою РХВТ з градієнтом (0,1% трифлуороцтової кислоти в ацетонітрилі у 0,1% трифлуороцтової кислоти у воді, отримуючи зазначену сполуку (0,065г) як білу піну.

MS (ES) 690 (M+H)<sup>+</sup>.

ЯМР ( $\text{DMCO}_{d6}$ ): 1,01-1,26 (m, 3H), 1,36 (d, 1H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,95 (d, 1H), 2,00-2,30 (m, 9H), 2,53-2,69 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,87 (s br, 1H), 2,94-3,16 (m br, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,49 (d, 1H), 3,56-3,70 (m, 2H), 3,86 (s br, 2H), 4,22 (s br, 2H), 4,32-4,43 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,57 (s br, 1H), 9,97 (s br, 1H).

Приклад 21

Цей Приклад ілюструє приготування 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-5-(3,3,3-трифлуорпропанойл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-c]піридину (Сполука 3 Таблиці VII).



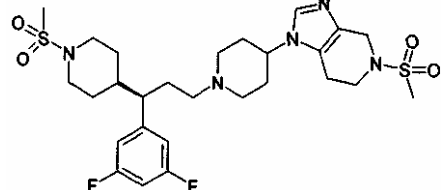
До розчину 1,1'-карбонілдіімідазолу (0,039г) у ДХМ (5мл) додають 3,3,3-трифлуорпропіонову кислоту (0,031г, 0,021мл) і отриманий розчин залишають перемішуватись на 30хвил. Додають розчин 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридину (0,125г) у ДХМ (10мл). Отриманий розчин залишають перемішуватись при кімнатній температурі на 18год. і потім вливають у воду і шари розділяють. Водну частину екстрагують ДХМ і об'єднані органічні частини сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинники випарюють під зниженим тиском перед очищенням залишку колонною хроматографією з градієнтом метанолу у ДХМ, отримуючи зазначену сполуку (0,077г) як білу піну.

MS (ES) 632 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,18-1,70 (m, 8H), 1,87-2,20 (m, 8H), 2,43 (t, 1H), 2,52 (td, 1H), 2,59-2,69 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,88 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 3,24-3,36 (m, 2H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,86 (d, 1H), 3,96 (t, 1H), 4,48 (s, >1H головний ротомер), 4,67 (s, <1H молодший ротомер), 6,63-6,72 (m, 3H), 7,45 (s, 1H).

Приклад 22

Цей Приклад ілюструє приготування 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-5-(метилсульфоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридину (Сполука 2 Таблиці VII).



До розчину 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридину (0,120г) у ДХМ (10мл) додають метансульфонілхлорид (0,026г, 0,018мл) і потім триетиламін (0,026г, 0,036мл). Отриманий розчин залишають перемішуватись при кімнатній температурі на 18год., після чого гасять насиченим розсолон і шари розділяють. Водну частину екстрагують ДХМ, об'єднані органічні частини промивають розсолон, потім об'єднані органічні частини сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинники випарюють під зниженим тиском і далі очищають від залишків на іонообмінному картриджі SCX з елюентом ДХМ, потім метанолом, потім метанольним амонієм і отримують зазначену сполуку (0,102г) як білу піну.

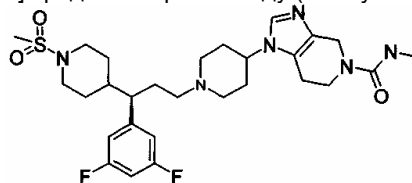
MS (ES) 600 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,18-1,28 (qd, 1H), 1,30-1,41 (qd, 1H), 1,42-1,58 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 1H), 1,87-2,20 (m, 12H), 2,43 (t, 1H), 2,52 (td, 1H), 2,62 (td, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,94-3,02 (m,

1H), 3,63 (t, 2H), 3,66-3,75 (m, 2H), 3,85 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 6,61-6,73 (m, 3H), 7,47 (s, 1H).

Приклад 23

Цей Приклад ілюструє приготування 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-N-метил-1,4,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксаміду (Сполука 9 Таблиці VII).



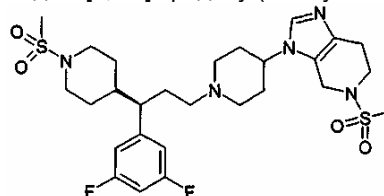
До розчину 1-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-с]піридину (0,156г) у ДХМ (10мл) при 0°C додають метилізоціанат (0,1мл). Отриманий розчин залишають перемішуватись при кімнатній температурі на 24год. і потім вливають безпосередньо у картридж з кремнеземом і очищають колонною хроматографією з градієнтом метанол в етилацетаті, отримуючи зазначену сполуку (0,102г) як білу піну.

MS (ES) 579 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

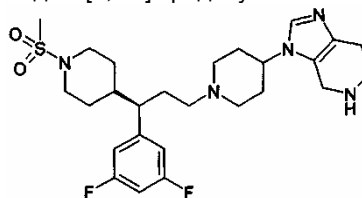
ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,4-1,8 (m, 4H), 1,95-2,2 (m, 12H), 2,4-2,75 (m, 5H), 2,8 (s, 3H), 2,9 (d, 3H), 3,0 (m, 1H), 3,7-3,95 (m, 4H), 4,4 (8,2H), 4,7 (m, 1H), 6,7-6,8 (m, 3H), 7,5 (s, 1H).

Приклад 24

Цей Приклад ілюструє приготування 3-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-5-(метилсульфоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридину (Сполука 1 Таблиці XI).



Операція 1: Приготування 3-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-с]піридину.



Розчин 3-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-3H-імідазо[4,5-с]піридину (Сполука 19 Таблиці II; 0,50г) розчиняють у трифлуороцтовій кислоті (50мл), додають  $\text{PtO}_2$  (75мг) і реакційну суміш нагрівають до 70°C з перемішуванням в атмосфері водню (газ) (65фунт/кв. дюйм (4,6ат)) протягом 48год. Реакційну суміш фільтрують і розчинники випарюють під зниженим тиском, отримуючи коричневу смолу, яку очищають SCX-

іонообмінною хроматографією, елюючи з градієнтом метанол, потім метанольний амоній у метанолі, і отримують зазначену сполуку (0,34г) як біло-жовту піну.

MS (ES) 522 (M+H)<sup>+</sup>.

ЯМР (ADCO<sub>66</sub>): 0,98-1,23 (m, 3H), 1,27-1,38 (m, 1H), 1,51-2,15 (m, 12H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,68-2,74 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,85-2,94 (m, 1H), 3,21-3,61 (m, 6H), 3,72-3,83 (m, 1H), 4,04 (s br, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,03 (t, 1H).

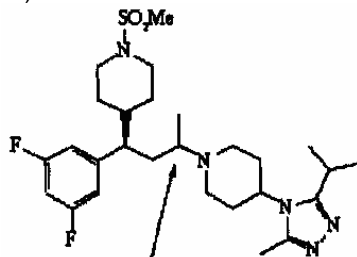
Операція 2: До розчину 3-(1-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)піперидин-4-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-c]піридину (0,155г) у ТГФ (10мл), охолодженого до 0°C, додають метансульфонілхлорид (0,035г, 0,024мл) і потім триетиламін (0,034г, 0,0476мл). Отриманий розчин залишають перемішуватись при кімнатній температурі на 18год. і потім гасять насиченим розсолем. Додають етилацетат і шари розділяють. Водну частину екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні частини промивають розсолем, сушать (MgSO<sub>4</sub>) і розчинники випарюють під зниженим тиском перед очищенням залишку колонною хроматографією з градієнтом метанолу у ДХМ, отримуючи зазначену сполуку (0,066г) як білу піну.

MS (ES) 600 (M+H)<sup>+</sup>.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,23 (qd, 1H), 1,30-1,71 (m, 6H), 1,86-2,20 (m, 9H), 2,43 (t, 1H), 2,52 (t, 1H), 2,63 (t, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,89 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 3,57-3,68 (m, 2H), 3,73 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 6,62-6,73 (m, 3H), 7,47 (s, 1H).

#### Приклад 25

Цей Приклад ілюструє приготування 4-((1R)-1-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[4-(3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)піперидин-1-іл]бутил)-1-(метилсульфоніл)піперидину (Сполука 1 Таблиці IX).



Суміш діастеремерів (1:1)

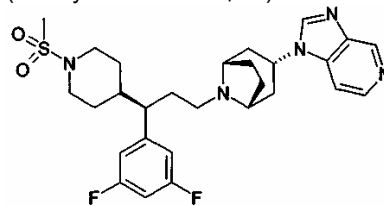
До розчину (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропаналу (0,45г) і бензотриазолу (160мг) у безводному толуолі (40мл) додають 4-(3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)піперидин (281мг) і суміш витримують під зворотним холодильником протягом ночі з пасткою Дина-Старка. Реакційну суміш залишають охолонути і додають розчин броміду метилмагнію у діетиленетері (3M, 2,25мл). Отриману суміш нагрівають при 60°C протягом 3год. і потім вливають у водний хлорид амонію (40мл) і екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають розсолем і сушать (MgSO<sub>4</sub>). Концентрування під зниженим тиском дає сирий продукт як суміш діастеремерів (1:1). Це масло піддають препаративній РХВТ (Merck 50мм 10мкм Kromasil C8,

DT0267 column. Елюент АН<sub>2</sub>О/ГФК 99,9/0,1, В=MeOH/ГФК 99,9/0,1). Перший ізомер, що має бути елюований, розчиняють у ДХМ і додають етерну HCl (2M). Концентрування під зниженим тиском дає гідрохлоридну сіль зазначеної сполуки як єдиний діастереомер (44мг). МН<sup>+</sup> 538,3, ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 1,0-1,4 (m, 12H), 1,6 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (t, 1H), 2,5 (t, 2H), 2,6-3,0 (9H, m), 3,3-3,5 (m, 4H), 3,5 (m, 2H), 3,7 (d, 1H), 4,8 (m, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,9 (d, 2H).

Другий ізомер, що має бути елюований з колонки, розчиняють у ДХМ і додають етерну HCl (2M). Концентрування під зниженим тиском дає гідрохлоридну сіль відповідного діастереомера (51мг) (Сполука 2 Таблиці IX). МН<sup>+</sup> 538,3, ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) 1,0 (d, 3H), 1,1 (m, 1H), 1,4 (d, 6H), 1,45 (d, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 2,0 (d, 2H), 2,6 (m, 4H), 2,7 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 2,9 (m, 3H), 3,2 (s, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,6 (d, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,9 (d, 2H).

#### Приклад 26

Цей Приклад ілюструє приготування 1-((3-екзо)-8-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-1H-імідазо[4,5-ф]іридину (Сполука 11 Таблиці VI)



До розчину (3R)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-фенілпропан-1-олу (0,643г) у ДХМ (40мл) додають періодинан Десс-Мартина (0,900г). Реакційну суміш залишають перемішуватись на 90хвил. і потім додають розчин NaOH (1M, 50мл). Реакцію перемішують 10хвил. і потім екстрагують ДХМ (50мл). Органічну частину екстрагують розчином NaOH (1M, 50мл), сушать над MgSO<sub>4</sub> і фільтрують. Отриманий розчин обробляють 1-[(3-екзо)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]-1H-імідазо[4,5-ф]іридином (0,400г) і триацетоборгідридною смолою на полімері (1,750г @ 2,57ммоль/г) і залишають перемішуватись на 18год. Матеріал вливають безпосередньо у іонообмінний картридж SCX-2 і очищають з елюентом ДХМ, потім метанол, потім метанольний амоній, отримуючи зазначену сполуку (0,709г) як білу піну.

MS (ES) 544 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400,132МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,91-1,79 (m, 6H), 1,79-2,36 (m, 11H), 2,36-2,85 (m, 7H), 3,25-3,38 (m, 2H), 3,74 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 4,52 (t, 1H), 6,63-6,79 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,07 (s, 1H).

1-[(3-екзо)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]-1H-імідазо[4,5-ф]іридин приготують, як 1-піперидин-4-іл-1H-імідазо[4,5-ф]іридин (Метод О), але заміщуючи трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилат (3-екзо)-8-бензил-8-азабіцикло[3,2,1]октан-3-аміном в Операції 2.

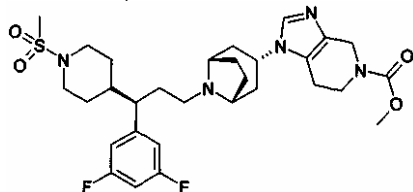
MS (ES) 229 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400,132МГц, DMSO) δ: 1,74-1,92 (m, 4H), 2,07-2,13 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,55 (s, 2H),

3,99-4,22 (m, 1H), 4,63-4,86 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,93 (s, 1H).

#### Приклад 27

Цей Приклад ілюструє приготування метил 1-((3-екзо)-8-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-1,4,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (Сполука 12 Таблиці VI).



До розчину метил 1-((3-екзо)-8-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-1,4-дигідро-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилату (0,150г) у метанолі додають 20% Pd(OH)<sub>2</sub> (75мг). Реакційну посудину очищають до вакууму, доки розчинник не почне кипіти, потім з балона подають H<sub>2</sub> (газ). Це повторюють 3 рази, потім реакцію залишають перемішуватись в атмосфері H<sub>2</sub> на 2год. Реакційну суміш фільтрують з всмоктуванням через подушку броунмілериту. Випарювання фільтрату під зниженим тиском білу піну, очищають спочатку зворотно-фазовою РХВТ з градієнтом (0,1% трифлуороцтової кислоти в ацетонітрилі) у (0,1% трифлуороцтової кислоти у воді), отримуючи білу піну, потім пропускають через іонообмінний картридж SCX-2 з елюентом ДХМ, потім метанол, потім метанольний амоній, отримуючи зазначену сполуку (0,031г) як білу піну.

MS (ES) 606 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400,132МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,19-2,03 (m, 17H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,46-2,66 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 3,64-3,90 (m, 6H), 3,99-4,08 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 6,62-6,74 (m, 3H), 7,40 (s, 1H).

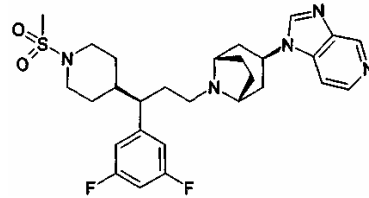
Метил 1-((3-екзо)-8-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-1,4-дигідро-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоксилат, використаний вище, приготують за такою процедурою:

До розчину 1-((3-екзо)-8-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-1H-імідазо[4,5-с]піридину (0,140г) в етанолі (10мл), охолоджену до -78°C, додають метилхлорформат (0,030г, 0,025мл). Отриманий розчин залишають перемішуватись на 40хвил. і потім додають розчин боргідриду літію (2М розчин у ТГФ, 0,20мл) потім залишають перемішуватись на 2год. і потім доводять до кімнатної температури. Реакцію гасять доданням насиченого розчину хлориду амонію (5мл), потім розбавляють ДХМ (25мл). Отриману білу суспензію фільтрують з всмоктуванням, фільтрат промивають насиченим розчином хлориду амонію (10мл), сушать над MgSO<sub>4</sub> і фільтрують. Випарювання розчинників під зниженим тиском дає продукт (0,153г) як прозоре скло.

MS (ES) 604 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 28

Цей Приклад ілюструє приготування 1-((3-ендо)-8-((3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропіл)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-1H-імідазо[4,5-с]піридину (Сполука 28 Таблиці VI).



До розчину (3R)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-3-(ренілпропан-1-олу) (0,247г) у ДХМ (10мл) додають періодинан Десс-Мартіна (0,343г). Реакційну суміш залишають перемішуватись на 90хвил., потім додають розчин NaOH (1М, 50мл). Реакцію перемішують 10хвил. потім екстрагують ДХМ (50мл). Органічну частину екстрагують розчином NaOH (1М, 50мл) потім сушать над MgSO<sub>4</sub> і фільтрують. Отриманий розчин обробляють 1-[(3-ендо)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]-1H-імідазо[4,5-с]піридином (0,090г) і триацетоборгідридною смолою на полімері (0,377г @ 2,57ммоль/г) і залишають перемішуватись на 18год. Матеріал потім вливають безпосередньо в іонообмінний картридж SCX-2 і очищають з елюентом ДХМ, потім метанол, потім метанольний амоній, отримуючи зазначену сполуку (0,103г) як білу піну.

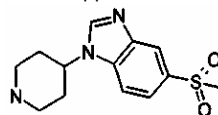
MS (ES) 544 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400,132МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26-1,60 (m, 6H), 1,65-1,84 (m, 3H), 1,95-2,12 (m, 6H), 2,46-2,68 (m, 5H), 2,75 (s, 3H), 3,26-3,33 (m, 2H), 3,76 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 4,62-4,71 (m, 1H), 6,65-6,72 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,11 (s, 1H).

1-[(3-ендо)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]-1H-імідазо[4,5-с]піридин приготують, як 1-піперидин-4-іл-1H-імідазо[4,5-с]піридин (Метод О), але заміщуючи трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилат трет-бутил (3-ендо)-3-аміно-8-азабіцикло[3,2,1]октан-8-карбоксилатом в Операції 2.

#### Метод А

5-(метилсульфоніл)-1-піперидин-4-іл-1H-бензімідазол



Операція 1: 4-аміно-1-бензилпіперидин (87г) повільно протягом 20хвил. з перемішуванням додають до суміші 2-флуор-5-метилсульфоніл-нітробензолу (100г) і безводного карбонату натрію (35г) у 500мл ДМСО, внутрішня температура зростає з 20°C до 50°C. Суміш перемішують при 90°C 12год., потім вливають у лід/воду і жовту тверду речовину відфільтровують, розчиняють у ДХМ, сушать і випарюють, отримуючи 175г N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-2-нітро-4-метилсульфоніланіліну.

Операція 2: сирий матеріал від Операції 1 (170г) розчиняють у 3л метанолу у резервуарі під тиском, додають 20г вологого каталізатора 5%Pd/C і перемішують в атмосфері гідрогену при 3

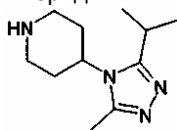
бар і 50°C протягом 1 год. Реакцію охолоджують, фільтрують і випарюють, отримуючи 133г N-(1-бензил піперидин-4-іл)-2-аміно-4-метилсульфоніланіліну як коричневої твердої речовини.

Операція 3: сирий матеріал від Операції 2 (130г) перемішують у 300мл триметилортоформату з 4-толуолсульфоновою кислотою (8г) при 90°C протягом 1 год. і зібраний матеріал дистилують. Реакцію охолоджують і фільтрують, отримуючи 108г 1-(1-бензилпіперидин-4-іл)-5-метилсульфоніл-1Н-бензімідазолу як коричневої твердої речовини.

Операція 4: сирий матеріал від Операції 3 (100г) розчиняють в 1л метанолу у резервуарі під тиском, додають 20г вологого 10% Pd/C як катализатора і 100мл оцтової кислоти і перемішують в атмосфері гідрогену при 5 бар і 50°C протягом 8 год. Реакцію охолоджують, фільтрують і випарюють, залишок розчиняють у воді і підлучують розчином гідроксиду натрію, екстрагують ДХМ, сушать і випарюють. Коричневу тверду речовину перетирають з ізопропанолом, фільтрують, промивають етером і отримують зазначену сполуку (60г) як білодіяльну тверду речовину; ЯМР: 2,00(m, 4H), 2,75(m, 2H), 3,15(m, 2H), 3,20(s, 3H), 4,60(m, 1H), 7,78(dd, 1H), 7,85(d, 1H), 8,20(d, 1H), 8,56(s, 1H).

#### Метод В

4-(3-ізопропіл-5-метил-[1,2,4]триазол-4-іл)-піперидин



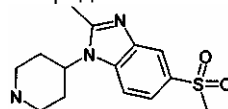
Операція 1: До розчину 2-метил-N-[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]-пропанаміду (5,89г) у піридині (11,2мл) і хлороформі (15мл) при 0°C під аргоном додають фосфорний оксихлорид (6,33мл). Суміш залишають нагрітись до зовнішньої температури і перемішують 24 год., потім випарюють. Залишок розчиняють у хлороформі (30мл) і додають оцтовий гідрозид (3,36г). Суміш нагрівають під зворотним холодильником протягом 5 год., розбавляють насиченим гідрокарбонатом натрію і екстрагують ДХМ, сушать (MgSO<sub>4</sub>) і випарюють. Залишок розчиняють у 6М HCl (30мл) і нагрівають під зворотним холодильником протягом 21 год. і потім випарюють. Додають насичений карбонат калію (300мл) і екстрагують ДХМ, органічний шар промивають розсоллом, сушать (MgSO<sub>4</sub>) і випарюють. Отримане жовте масло очищають на кремнеземі (90г) з 2% 7М розчину амонію у метанолі у 98% ДХМ, отримуючи жовту тверду речовину (3,04г); ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (d, 6H), 1,80 (m, 2H), 2,0-2,3 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 3,0-3,1 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,85 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 5H).

Операція 2: N-бензилпіперидинтриазол (3,03г) розчиняють в етанолі (50мл) і додають 20%-й гідроксид паладію (0,70г) і формат амонію (3,22г) і суміш нагрівають під зворотним холодильником протягом 150 хв. Суспензію фільтрують через броунмілерит і фільтрат випарюють, отримуючи продукт як жовту тверду речовину (2,20г). ЯМР

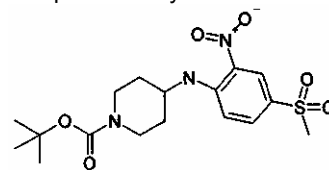
(CDCl<sub>3</sub>): 1,2 (d, 6H), 1,7 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,1 (br s, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,6 (t, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 4,0 (m, 1H).

#### Метод С

Приготування 2-метил-5-(метилсульфоніл)-1-піперидин-4-іл-1Н-бензімідазолу



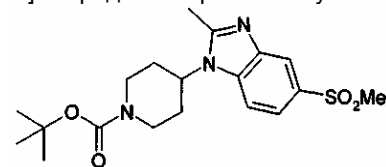
Операція 1: Приготування трет-бутил 4-[[4-(метилсульфоніл)-3-нітрофеніл]аміно]-піперидин-1-карбоксилату.



До розчину трет-бутил 4-амінопіперидин-1-карбоксилату (1,36г) у диметилсульфоксиді (30мл) додають 2-флуор-5-метилсульфонілнітробензол (1,5г) і потім безводний карбонат калію (4г) і отриману суміш нагрівають до 90°C протягом 18 год. Суміш охолоджують, гасять водою (100мл) і екстрагують етилацетатом (x3). Органіку сушать і випарюють до сухості, отримуючи зазначену сполуку, яку використовують без очищення. Вихід 2,72г.

ЯМР (d<sub>6</sub> ДМСО) 1,4 (s, 9H), 1,55 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,9 (dd, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,5 (d, 1H).

Операція 2: Приготування трет-бутил 4-[2-метил-5-(метилсульфоніл)-1Н-бензімідазол-1-іл]піперидин-1-карбоксилату



До розчину трет-бутил 4-[[4-(метилсульфоніл)-3-нітрофеніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату (2г) у метанолі/оцтовій кислоті (100мл) додають триметилортоацетат (0,7мл) і потім каталітичну кількість 10% паладію на карбоні. Отриману суміш вносять в гідрогенову атмосферу (3бар) і нагрівають до 80°C протягом 16 год. Суміш охолоджують, фільтрують і випарюють до сухості. Отриману тверду речовину очищають хроматографією на кремнеземі, елюючи з градієнтом ДХМ до 5% метанолу/ДХМ, і отримують зазначену сполуку як тверду речовину. Вихід 1,32г.

ЯМР (d<sub>6</sub> ДМСО) 1,5 (s, 9H), 1,9 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,7 (s, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,7 (dd, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

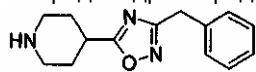
Операція 3: Приготування 2-метил-5-(метилсульфоніл)-1-піперидин-4-іл-1Н-бензімідазолу

Зазначену сполуку приготують за Методом О, Операція 5.

ЯМР (d<sub>6</sub> ДМСО) 2,2 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 8,0 (dd, 1H), 8,3 9s, 1H), 8,7 (d, 1H), 9,2 (d, 1H), 9,9 (m, 1H).

## Метод D

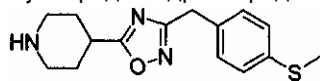
4-(3-бензил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-  
піперидингідрохлорид



Приготовляють з N'-гідрокси-2-фенілетанімідаміду і 1-(трет-бутоксикарбоніл)-піперидин-4-карбонової кислоти методом приготування 4-{3-[4-(метилтіо)бензил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}піперидин-гідрохлориду (Метод E, Опер. 1, 2); ЯМР: 1,96 (2H, m), 2,15 (2H, dd), 3,01 (2H, t), 3,24 (2H, dd), 3,40 (1H, m), 4,09 (2H, s), 7,25 (5H, m), 9,31 (2H, br s); MS: 244 (MH<sup>+</sup>).

## Метод E

4-{3-[4-(метилтіо)бензил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}піперидин-гідрохлорид

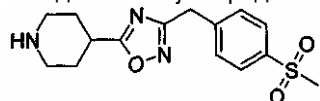


1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбонову кислоту (1,00г, 4,36ммоль), 1-гідроксибензотриазол (589мг, 4,36ммоль) і N-метилморфолін (0,97мл, 8,72ммоль) розчиняють у ДХМ (50мл) під аргоном і додають (3-диметиламінопропіл)карбодіімід-гідрохлорид (921мг, 8,72ммоль) і N'-гідрокси-2-[4-(метилтіо)феніл]етанімідамід (855мг, 4,36ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі 92год. органку промивають гідроксидом натрію (0,1N) і лимонною кислотою (0,5M), сушать (фазороздільний фільтр) і розчинник випарюють, отримуючи жовте масло, яке розчиняють у 1,4-діоксані (100мл) і нагрівають до температури флегми протягом 5год., охолоджують і розчинник випарюють і хроматографують (50г Silica Isolute, елюент 20% етилацетату/ізогексан), отримуючи жовте масло, трет-бутил 4-{3-[4-(метилтіо)бензил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}піперидин-1-карбоксилат (920мг, 54%); ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (9H, s), 1,71-1,87 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,48 (3H, m), 2,92 (2H, t), 3,05 (1H, m), 4,00 (2H, s), 4,07 (2H, m), 7,24 (4H, m).

Операція 2: Ацетилхлорид (86мкл, 1,21ммоль) додають краплями до метанолу (0,5мл) і перемішують 10хвил., потім додають до трет-бутил 4-{3-[4-(метилтіо)бензил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}піперидин-1-карбоксилату (237мг, 0,61ммоль) у MeOH (5мл) і суміш нагрівають до 60°C протягом 1год. Розчинники випарюють і отримують зазначену сполуку як жовтий порошок, (199мг, 100%); MS: 290 (MH<sup>+</sup>).

## Метод F

4-{3-[4-(метилсульфоніл)бензил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}піперидин



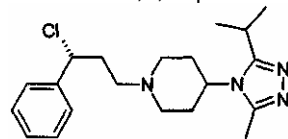
Операція 1: Трет-бутил 4-{3-[4-(метилтіо)бензил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}піперидин-1-карбоксилат (3,10г, 7,96ммоль) (Метод E, Операція 1) розчиняють у ДХМ (100мл) при кімнатній температурі, під аргоном. Порціями додають 3-хлорпербензойну кислоту (60% за масою, 6,87г, 23,88ммоль) і перемішують протягом 1год. Додають метабісульфіт натрію (1M, 250мл) і перемішу-

ють. Органіку відділяють і промивають 1N гідроксидом натрію і розсолем, сушать (MgSO<sub>4</sub>) і розчинники випарюють до прозорого масла, яке кристалізують після додання діетилетеру (50мл). Тверду речовину фільтрують, промивають мінімумом діетилетеру і сушать, отримуючи трет-бутил 4-{3-[4-(метилсульфоніл)бензил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}піперидин-1-карбоксилат як білу пухнасту тверду речовину (2,61г, вихід 78%); ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (9H, s), 1,61 (3H, s), 1,79 (2H, m), 2,04 (2H, m), 2,93 (2H, m), 3,04 (3H, s), 4,15 (2H, s), 7,53 (2H, d), 7,90 (2H, d).

Операція 2: Ацетилхлорид (0,97мл, 11,86ммоль) додають краплями до метанолу (10мл), перемішують 10хвил. і додають трет-бутил 4-{3-[4-(метилсульфоніл)бензил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}піперидин-1-карбоксилат (2,50г, 5,93ммоль). Суміш нагрівають до температури флегми протягом 2год., розчинники випарюють і залишок перетирають з діетилетером, фільтрують і сушать, отримуючи зазначену сполуку як тонкий білий порошок (2,05г, 97%); ЯМР 1,97 (2H, m), 2,17 (2H, dd), 3,02 (2H, m), 3,31 (2H, m), 3,41 (1H, m), 4,25 (2H, s), 7,59 (2H, d), 7,89 (2H, d), 9,27 (1H, br s), 9,35 (1H, brs); MS: 322 (MH<sup>+</sup>).

## Метод G

1-[(3R)-3-хлор-3-фенілпропіл]-4-(3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)піперидин

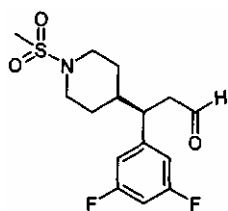


Операція 1: Карбонат калію (276мг) додають до розчину (3R)-3-гідрокси-3-фенілпропіл-4-метилбензолсульфонату (30мг) і 4-(3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)піперидину (208мг) у діоксані (5мл) і суміш нагрівають і перемішують при 100°C протягом 11год. Реакційну суміш випарюють до сухості і залишок розподіляють між ДХМ і водою (20мл кожної). Органічний шар збирають і промивають водою (10мл), розсолем (10мл) і сушать. Сирий продукт очищають хроматографією на кремнеземі з градієнтом (етилацетат-30% метанолу/етилацетат), отримуючи (1S)-3-[4-(3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)піперидин-1-іл]-1-фенілпропан-1-ол, вихід 104мг, M+N 343, ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,37 (6H, d), 1,92 (4H, m), 2,03 (1H, m), 2,22 (3H, m), 2,52 (3H, s), 2,61 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,01 (1H, d), 3,21 (1H, m), 3,32 (1H, d), 3,91 (1H, m), 4,92 (1H, dd), 7,22 (1H, m), 7,36 (4H, m).

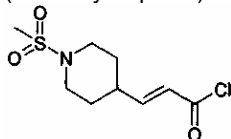
Операція 2: Триетиламін (127мкл) при 0°C додають до розчину (1S)-3-[4-(3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)піперидин-1-іл]-1-фенілпропан-1-олу (238мг) у ДХМ (3мл) і потім метансульфонілхлорид (61мкл). Реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують 48год. Реакційну суміш розбавляють рівним об'ємом ДХМ і промивають насиченим хлоридом амонію (2×10мл) і розсолем (10мл) і сушать. Випарювання розчинника дає зазначену сполуку, вихід 252мг, M+N 361.

## Метод H

Приготування (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-пропанолу

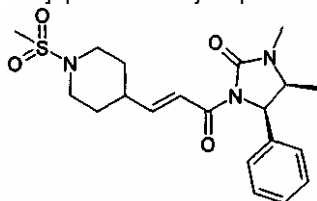


Операція 1: Приготування (2E)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]акрилоїл-хлориду.



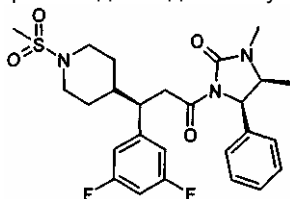
Оксалілхлорид (5,1г) додають до розчину (2E)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]-акрилової кислоти (9,4г) у ДХМ з 2-3 краплями ДМФ і суміш перемішують при кімнатній температурі 1,5 год. Реакційну суміш випарюють до сухості і залишок використовують безпосередньо у наступній операції.

Операція 2: Приготування (4R,5S)-1,5-диметил-3-[(2E)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]проп-2-еноїл]-4-фенілімідазолідин-2-ону.



Літій-біс(триметилсиліл)амід (8мл 1М розчину у ТГФ) додають краплями до суспензії (4R,5S)-1,5-диметил-4-феніл-2-імідазолідину (1,52г) у ТГФ (20мл) під аргон при  $-10^{\circ}\text{C}$ . Реакційну суміш перемішують при  $-10^{\circ}\text{C}$  протягом 10хв., залишають нагрітись до  $0^{\circ}\text{C}$  і витримують при цій температурі 10хв., потім охолоджують до  $-10^{\circ}\text{C}$ . Краплями додають розчин кислотного хлориду (2г розчиняють у 10мл ДХМ), приготовленого Операцією 1 і реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і промивають водою (100мл). Водний екстракт екстрагують етилацетатом (3×50мл) і етилацетатні екстракти сушать і залишок пропускають через 90г колонку Biotage, елюючи з градієнтом (50% етилацетату/ізогексан-70% етилацетату/ізогексан). Вихід 1,89г. РХ-МС  $\text{MH}^+$  406, ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,8 (d, 3H), 1,5-1,6 (m, 3H), 1,9 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 5,3 (d, 1H), 6,85 (d-d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2-7,35 (m, 3H), 7,45 (d, 1H).

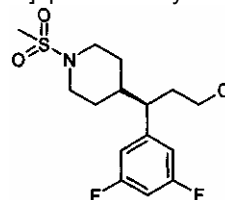
Операція 3: Приготування (4S,5R)-1-[(3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропаноїл]-3,4-диметил-5-фенілімідазолідин-2-ону.



Операція А: ТМЕДА (11,6г) додають до суспензії йодиду міді (19,4г) у ТГФ (240мл) під аргон і суміш перемішують 45хв., потім охолоджують до  $-70^{\circ}\text{C}$ . Протягом 10хв. додають розчин 3,5-дифлуорфенілмагнійброміду у ТГФ (201,1мл 0,5М розчину у ТГФ) і суміш перемішують при  $-70^{\circ}\text{C}$  30хв.

Операція В: Ди-н-бутилбортрифлат (100,7мл 1М розчину у ДХМ) додають до суспензії (4R,5S)-1,5-диметил-3-[(2E)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]проп-2-еноїл]-4-фенілімідазолідин-2-ону (20,41г; Операція 2) у ТГФ при  $-40^{\circ}\text{C}$ , і перемішування продовжують 10хв. Суміш охолоджують до  $-70^{\circ}\text{C}$  і додають піпеткою до купрату суспензії, приготовлену операцією А. Реакційну суміш перемішують при  $-70^{\circ}\text{C}$  протягом 1 год., залишають нагрітись до кімнатної температури, потім додають насичений розчин хлориду амонію (200мл). ТГФ випарюють і додають етилацетат (200мл). Через суміш протягом 1 год. продувають повітря. Етилацетатний шар збирають і водну частину екстрагують етилацетатом (2×100мл). Об'єднані етилацетатні екстракти промивають насиченим розчином хлориду амонію (2×100мл), сушать і випарюють до сухості. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі, елюючи розчинником з градієнтом від етилацетату/ізогексан (1:1) до чистого етилацетату і отримують зазначену сполуку як білу тверду речовину, вихід 25г, ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 0,78 (d, 3H) 1,2-1,6 (m, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,4-2,65 (m, 2H) 2,75 (s, 3H) 2,85 (s, 3H) 3-3,2 (m, 2H) 3,7-3,9 (m, 4H) 5,2 (d, 1H) 6,6 (m, 3H) 6,85 (m, 2H) 7,2 (m, 3H).

Операція 4: Приготування (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропан-1-олу



Боргідрид літію (48мл 2М розчину у ТГФ) додають до розчину (4S,5R)-1-[(3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропаноїл]-3,4-диметил-5-фенілімідазолідин-2-ону (25г) у ТГФ (200мл) і суміш нагрівають при  $70^{\circ}\text{C}$  протягом 3 год. і потім залишають охолонути до кімнатної температури і перемішування продовжують 16 год. Обережно додають етанол (20мл) і реакційну суміш підкислюють до рН4 додаванням 2М НСІ. ТГФ випарюють і залишок розчиняють у ДХМ (100мл) і промивають водою (100мл) і сушать. Розчинник видаляють і продукт очищають хроматографією на колонці Biotage 65 з елюентом етилацетат/ізогексан (1:1). Вихід 13г, ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,2-1,8 (m, 5H) 1,95-2,2 (m, 2H) 2,5-2,7 (m, 3H) 2,75 (s, 3H) 3,3-3,6 (m, 2H) 3,7-3,9 (m, 2H) 6,65 (m, 3H).

Операція 5: Приготування зазначеної сполуки

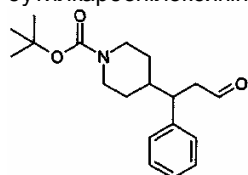
Періодинан Десс-Мартина (1г) додають до розчину (R)-3-(N-метансульфоніл)піперидин-4-іл)-3-(3,5-дифлуорфеніл)пропанолу (0,8г) у ДХМ (40мл) і суміш перемішують 1,5 год., потім промивають 2М NaOH (2×20мл) і сушать. Розчин зазна-

ченої сполуки у ДХМ використовують у подальших реакціях.

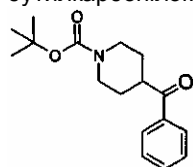
За подібною процедурою, але використовуючи (2E)-3-[1-(трифлуорметилсульфоніл)-піперидин-4-іл]акрилову кислоту в Операції 1, приготують (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-[1-(трифлуорметилсульфоніл)піперидин-4-іл]пропанал.

#### Метод І

Приготування 3-феніл-3-(1-трет-бутилкарбонілокси)піперидин-4-іл)пропіональдегіду

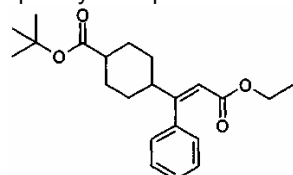


Операція 1: Приготування 1-трет-бутилкарбонілокси-4-бензоїлпіперидину



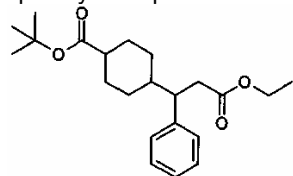
До розчину 4-бензоїлпіперидину (6г, 26,5ммоль) у 2М водному гідроксиді натрію (26,5мл) додають ди-трет-бутил дикарбонат (5,79г, 26,5ммоль), і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі 18год. Тверду речовину відділяють фільтруванням і сушать під вакуумом при 40°C, отримуючи проміжну сполуку (7г); ЯМР: 1,3-1,4 (m, 11H) 1,7 (m, 2H) 2,9 (m, 2H) 3,6 (m, 1H) 3,95 (m, 2H) 7,5-7,6 (m, 3H) 7,95 (d, 2H).

Операція 2: Приготування етил 3-феніл-3-(1-трет-бутилкарбонілокси)піперидин-4-іл)акрилату



До розчину триетилфосфонацетату (6,2г, 27ммоль) у ТГФ (100мл) при 0°C додають літій-біс(триметилсиліл)амід (32,5мл, 1М, 32,5ммоль). Отриману суміш перемішують при 0°C 20хвил. Додають 1-трет-бутилкарбонілокси-4-бензоїлпіперидин (7г, 25ммоль) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі 48год. Суміш випарюють і залишок розчиняють в етилацетаті (200мл), розчин промивають 2М гідрохлорною кислотою (2×100мл), сушать і випарюють, отримуючи проміжну сполуку.

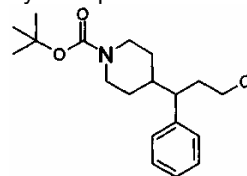
Операція 3: Приготування етил 3-феніл-3-(1-трет-бутилкарбонілокси)піперидин-4-іл)пропіонату



Етил 3-феніл-3-(1-трет-бутилкарбонілокси)піперидин-4-іл)акрилат (прибл. 25ммоль) розчиняють в етанолі (200мл) і розчин

очищують аргеном. Додають 20%-й гідроксид палладію (2г) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері гідрогену (балон) протягом 72год. Суміш очищують аргеном, фільтрують і фільтрат випарюють. Сирий продукт очищують силікагелевою хроматографією (елюент-ізогексан, потім 35% етилацетату у ізогексані), отримуючи проміжну сполуку (5,3г).

Операція 4: Приготування 3-феніл-3-(1-трет-бутилкарбонілокси)піперидин-4-іл)пропан-1-олу



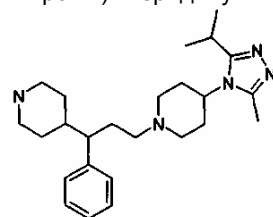
До розчину етил 3-феніл-3-(1-трет-бутилкарбонілокси)піперидин-4-іл)пропіонату (5,3г, 14,6ммоль) у ТГФ (100мл) протягом 20хвил. додають краплями алюмогідрид літію (14,6мл, 1М, 14,6ммоль). Отриману суміш перемішують при 0°C протягом 1год. Краплями додають 2М водний гідроксид натрію (20мл) і суміш фільтрують через Celite® і промивають етилацетатом (3×25мл). Фільтрат і змивки об'єднують і випарюють, залишок розчиняють в етилацетаті (100мл) і отриманий розчин промивають водою (3×50мл), сушать і випарюють, отримуючи проміжну сполуку (4,6г); ЯМР: 0,9-1 (m, 2H) 1,25 (m, 1H) 1,35 (s, 9H) 1,5-2 (m, 5H) 2,6 (m, 2H) 3,1 (m, 2H) 3,8-4 (m, 2H) 4,2 (t, 1H).

Операція 5: Приготування зазначеної сполуки

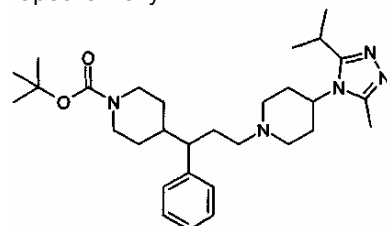
До розчину 3-феніл-3-(1-трет-бутилкарбонілокси)піперидин-4-іл)пропан-1-олу (4,6г, 14,4ммоль) у ДХМ (100мл) додають періодин Десс-Мартина (6,1г, 14,6ммоль) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год. Суміш промивають 2М водним гідроксидом натрію (3×50мл), сушать і випарюють і отримують зазначену сполуку.

#### Метод J

Приготування 4-(3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(3-феніл-3-піперидин-4-ілпропіл)піперидину



Операція 1: Приготування трет-бутил 4-{3-[4-(3-ізопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)піперидин-1-іл]-1-фенілпропіл}піперидин-1-карбоксилату



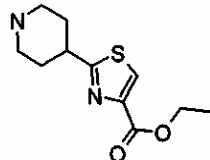
Триацетоборгидрид натрію (874мг) додають до розчину 4-(3-ізопропіл-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)піперидину (572мг) і 3-феніл-3-(1-трет-бутилкарбонілоксипіперидин-4-іл)пропіональдегіду (800мг, приготовлено Методом І, Операція 5) у ДХМ (15мл) при 0°C і потім додають 5 крапель оцтової кислоти. Суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують 2год., потім розбавляють ДХМ (100мл) і промивають 2М NaOH (2×100мл), водою (100мл) і розсолем (100мл) і сушать. Залишок, отриманий після видалення розчинника, пропускають через кремнеземну колонку Biotage 40г з елюентом 2%-й метанольний амоній і ДХМ, вихід 790мг, ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,97 (1H, m), 1,14 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,33 (6H, d), 1,40 (9H, s), 1,56 (1H, m), 1,67-2,10 (ЮН, m), 2,33 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,50 (1H, t), 2,67 (1H, t), 2,96 (3H, m), 3,80 (1H, m), 3,93 (1H, m), 4,09 (1H, m), 7,08 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,27 (2H, m). MS 510 (M+H).

Операція 2: Приготування зазначеної сполуки

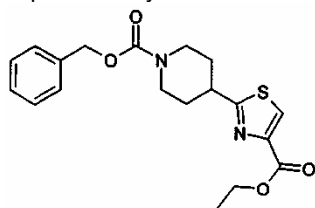
Продукт операції 1 розчиняють у ДХМ (1,5мл), додають трифлуороцтову кислоту (15мл) і суміш відстоюють протягом 1год. Реакційну суміш випарюють до сухості і залишок розчиняють у 2М NaOH (50мл) і розчин екстрагують ДХМ (2×50мл). Органіку випарюють до сухості і отримують зазначену сполуку як жовте масло, вихід 578мг, ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,11 (1H, m), 1,29 (1H, m), 1,31 (6H, d), 1,55 (1H, m), 1,66-2,20 (10H, m), 2,33 (1H, m), 2,48 (1H, m), 2,49 (3H, s), 2,62 (1H, t), 2,98 (4H, m), 3,18 (1H, m), 3,60 (2H, m), 3,80 (2H, m), 7,08 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,28 (2H, m).

Метод К

Приготування етил 2-піперидин-4-іл-1,3-тіазол-4-карбоксилату



Операція 1: Приготування бензил 4-[4-(етоксикарбоніл)-1,3-тіазол-2-іл]піперидин-1-карбоксилату



Етилбромпіруват (1,61мл) додають до суспензії бензил 4-(амінокарбонатіоїл)-піперидин-1-карбоксилату [CAS №167757-46-2] (2,32г) в етанолі (25мл) і суміш перемішують 6год. Залишок, отриманий після видалення розчинника, використовують безпосередньо в Операції 2.

Операція 2: Приготування зазначеної сполуки

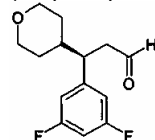
Продукт операції 1 додають до 33% НВг в оцтовій кислоті (35мл) і суміш перемішують протягом 1год. Додають ще аліквоту НВг в оцтовій кислоті і перемішування продовжують протягом 1год. Реакційну суміш розбавляють діетиловим етером (100мл) і тверду речовину фільтрують, розчиняють у ДХМ

(100мл) і додають триетиламін (2мл) і МР-карбонат (10г). Суміш перемішують 16год., фільтрують і фільтровану смолу промивають сумішшю метанол/ДХМ (1:9) (2×50мл). Залишок, отриманий після видалення розчинника, піддають промиванню ще двічі. Видалення розчинника дає зазначену сполуку як жовте масло, вихід 1,8г.

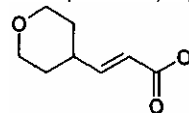
ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,41 (3H, t), 1,84 (2H, m), 2,11 (2H, d), 2,82 (2H, t), 3,30 (3H, m), 4,42 (2H, quart), 8,05 (1H, s). MS 241 (M+H).

Метод L

Приготування (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)пропаналу

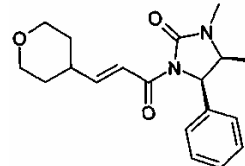


Операція 1: Приготування (2E)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)акрилової кислоти



Суміш тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксальдегіду (2,47г), маленової кислоти (2,26г) і піперидину (0,2мл) у піридині (15мл) нагрівають до 100°C протягом 4год. Реакційну суміш концентрують і розподіляють між етилацетатом (100мл) і 1N HCl. Органічний шар сушать і випарюють, отримуючи зазначену сполуку, вихід 2,77г. ЯМР CDCl<sub>3</sub> 1,4-1,8 (m, 4H), 2,4 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 5,8 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H).

Операція 2: Приготування (4R,5S)-1,5-диметил-4-феніл-3-[(2E)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)проп-2-еноїл]імідазолін-2-ону

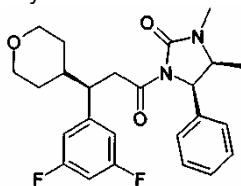


Операція А: До розчину (2E)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)акрилової кислоти (2,76г) у безводному ТГФ (25мл) додають 1-хлор-N,N-триметил-1-пропеніламін (2,31мл) і отриману суміш перемішують 3год.

Операція В: До суспензії (4R,5S)-1,5-диметил-4-феніл-2-імідазидиону (3,32г) у ТГФ (25мл) при 5°C додають краплями літій-біс(триметилсиліл)амід (19,2мл 1М розчину у ТГФ) під аргонном. Реакційну суміш перемішують 30хвил. і потім додають розчин кислотного хлориду від Операції А. Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі 18год., реакцію гасять 50%-м розсолем (100мл) і екстрагують етилацетатом (3×100мл). Етилацетатні екстракти сушать і випарюють. Залишок рекристалізують з етанолу і отримують зазначену сполуку, вихід 3,46г. ЯМР CDCl<sub>3</sub> 0,8 (d, 3H), 1,4-1,7 (m, 4H), 2,35 (m, 1H), 2,8 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 5,3 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,4 (d, 1H).

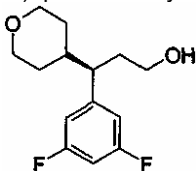
Операція 3: Приготування (4S,5R)-1-[(3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-

іл)пропаноїл]-3,4-диметил-5-фенілімідазолідин-2-ону



До суспензії йодиду міді (931мг) у безводному ТГФ (60мл) під аргонем додають ТМЕДА (0,81мл) і отриману суміш перемішують 20хвил., потім охолоджують до  $-70^{\circ}\text{C}$  і краплями додають 3,5-дифлуорфенілмагнійбромід (9,8мл 0,5М розчину у ТГФ), і суміш перемішують ще 1год. Краплями додають заздалегідь приготовлений розчин (4R,5S)-1,5-диметил-4-феніл-3-[(2E)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)проп-1-еноїл]імідазолін-2-ону (800мг) і дибутилбортрифлату (2,93мл 1М розчину у ДХМ) у ДХМ (2мл). Реакційну суміш перемішують протягом 1год. при  $-70^{\circ}\text{C}$  і залишають нагрітись до кімнатної температури, потім додають насичений хлорид амонію (100мл) і етилацетат (200мл). Через суміш протягом 1год. продувають повітря, етилацетат збирають і водний шар екстрагують етилацетатом ( $2 \times 100\text{мл}$ ). Об'єднані етилацетатні шари промивають водою, насиченою EDTA, сушать і випарюють до сухості. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі, елюючи розчинником з градієнтом від ізогексану до 75% етилацетату/ізогексан і отримують зазначену сполуку як тверду речовину. Вихід 887мг. М+Н 443. ЯМР  $\text{CDCl}_3$  0,8 (d, 3H), 1,2-1,5 (m, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,0 (m, 1H), 3,15-3,4 (m, 3H), 3,8-4,0 (m, 4H), 5,2 (d, 1H), 6,6-6,7 (m, 3H), 6,85 (m, 2H), 7,2 (m, 3H).

Операція 4: Приготування (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)пропан-1-олу



Боргідрід літію (1,5мл 2М розчину у ТГФ) додають до розчину (4S,5R)-1-[(3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)пропаноїл]-3,4-диметил-5-фенілімідазолідин-2-ону (882мг) у безводному ТГФ (20мл) і суміш нагрівають до  $60^{\circ}\text{C}$  2год. Реакційну суміш охолоджують, гасять насиченим хлоридом амонію і етилацетатом і перемішують протягом 20хвил. Органічний шар сушать і випарюють до сухості. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі, елюючи з градієнтом етилацетату і ізогексану (10:90 до 50:50) і отримують зазначену сполуку у вигляді масла. Вихід 345мг. ЯМР  $\text{CDCl}_3$  1,2-1,4 (m, 2H), 1,6-1,85 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 3,25-3,6 (m, 4H), 3,9 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 6,7 (m, 3H).

Операція 5: Приготування зазначеної сполуки

Періодинан Десс-Мартіна (628мг) додають до розчину (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)пропан-1-олу (345мг) у ДХМ (10мл) і

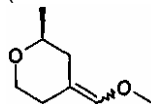
суміш перемішують 2год., потім промивають 1N NaOH (10мл) і сушать. Розчин зазначеної сполуки у ДХМ використовують у подальших реакціях.

За подібною процедурою, але використовуючи 3,5-дихлорфенілмагнійбромід в Операції 3, приготують (3R)-3-(3,5-дихлорфеніл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)пропанал.

Метод М

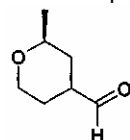
Приготування (2E)-3-[(2S)-2-метилтетрагідро-2H-піран-4-іл]акрилової кислоти

Операція 1: Приготування (2S, 4E/Z)-4-(метилметилен)-2-метилтетрагідро-2H-пірану



До суспензії (метоксиметил)трифенілфосфінхлориду (32г) у безводному ТГФ (160мл), охолодженої до  $-10^{\circ}\text{C}$ , додають краплями біс(триметилсиліл)амід натрію (46,7мл 2М розчину у ТГФ). Реакційну суміш перемішують протягом 1год. і потім протягом 5хвил. додають розчин (2S)-2-метилтетрагідро-4H-піран-4-ону (7,1г) у безводному ТГФ (20мл). Отриману суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують 3год. Реакцію гасять водою (50мл) і екстрагують діетилетером ( $3 \times 100\text{мл}$ ). Органіку сушать і випарюють до сухості. Отриману смолу обробляють діетилетером і фільтрують. Органіку випарюють до сухості і отриманий залишок очищають хроматографією на кремнеземі, з елюентом етилацетат/ізогексан (1:9) і отримують зазначену сполуку (прибл. 1:1 E/Z суміш ізомерів) у вигляді масла. Вихід 6,22г. ЯМР  $\text{CDCl}_3$  1,1 (dd, 3H), 1,45-2,1 (m, 3H), 2,4-2,55 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,85 (m, 1H) 5,7 (m, 1H).

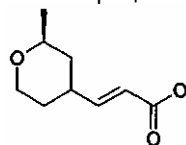
Операція 2: Приготування (2S)-2-метилтетрагідро-2H-піран-4-карбоксальдегіду



Суміш (2S, 4E/Z)-4-(метилметилен)-2-метилтетрагідро-2H-пірану (6,22г) і мурашиної кислоти (40мл, 88%) у воді (20мл) нагрівають під аргонем до  $90^{\circ}\text{C}$  протягом 6год. Реакційну суміш охолоджують, нейтралізують 6N гідроксидом натрію і екстрагують діетилетером ( $3 \times 150\text{мл}$ ). Органіку сушать і випарюють до сухості. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі, з елюентом етилацетат/ізогексан (3:7) і отримують зазначену сполуку (4:1 суміш цис/транс-ізомерів) у вигляді масла. Вихід 4,065г.

ЯМР  $\text{CDCl}_3$  1,25-1,4 (m, 4H), 1,5-2,2 (m, 3H), 2,45-2,7 (m, 1H), 3,4 3,5 (m, 2H), 3,85-4,1 (m, 1H), 9,65 (s, CHO cis), 9,8 (s, CHO транс).

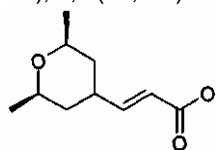
Операція 3: Приготування зазначеної сполуки



Суміш (2S)-2-метилтетрагідро-2H-піран-4-карбоксальдегіду (4,0), малонової кислоти (6,495г)

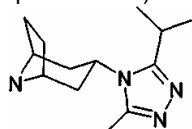
і піперидину (0,1мл) у піридині (10мл) нагрівають до 100°C протягом 4год. Реакційну суміш концентрують і розподіляють між етилацетатом (100мл) і 1N HCl. Органічний шар сушать, випарюють і рекристалізують з толуолу, отримуючи зазначену сполуку. Вихід 2,48г. ЯМР  $\text{CDCl}_3$  1,2 (m, 4H), 1,5 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 5,8 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H).

За подібною процедурою, але використовуючи 2,6-диметилтетрагідро-4Н-піран-2-он, приготують (2Е)-3-(2,6-диметилтетрагідро-2Н-піран-4-іл)акрилову кислоту. ЯМР  $\text{CDCl}_3$  1,05 (m, 2H), 1,2 (m, 6H), 1,7 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 5,8 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H)

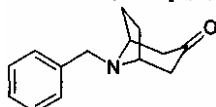


#### Метод N

Приготування 3-(3-ізопропіл-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)-екзо-8-азабіцикло[3,2,1]-октану

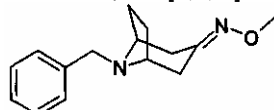


Операція 1: Приготування 8-бензилбіцикло[3,2,1]октан-3-ону



Розчин 2,5-диметокситетрагідрофурану (22,2мл) у 0,1М HCl витримують під зворотним холодильником протягом 1год. і потім охолоджують до 0°C. Однією порцією додають 1,3-ацетондикарбонову кислоту (25г), бензиламін (15,6мл) і 10%-й ацетат натрію (95мл) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. і потім нагрівають до 50°C протягом 5год. Реакційну суміш охолоджують, підلужують 2М гідроксидом натрію і промивають водою. Органіку розчиняють у 1М гідрохлорній кислоті і промивають ДХМ. Водний шар підлужують 2М гідроксидом натрію і екстрагують етилацетатом (3×100мл). Органічні екстракти сушать і випарюють до сухості, отримуючи зазначену сполуку як коричневе масло, яке використовують без очищення. Вихід 13,66г, M+N 216.

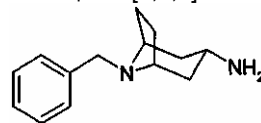
Операція 2: Приготування 8-бензилбіцикло[3,2,1]-октан-3-он-О-метилоксиму



До розчину 8-бензилбіцикло[3,2,1]-октан-3-ону (13,66г) в етанолі (250мл) додають піридин (5,69мл) і потім гідроксиламінгідрохлорид (4,85г) і отриману суміш витримують під зворотним холодильником 18год. Реакційну суміш залишають охолонути до кімнатної температури і потім розподіляють між водою і ДХМ. Органічний шар сушать і випарюють і отримують зазначену сполуку як ко-

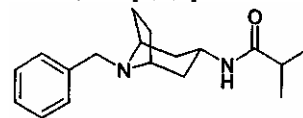
ричневу тверду речовину, яку використовують без очищення. Вихід 10,79г. M+N 231.

Операція 3: Приготування 8-бензил-8-азобіцикло[3,2,1]октан-3-екзоаміну



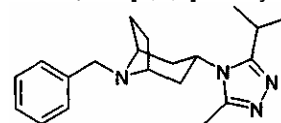
Розчин 8-бензилбіцикло[3,2,1]-октан-3-он-О-метилоксиму (27,78г) у пентанолі (500мл) нагрівають до 165°C. Протягом 6год. порціями додають натрій (10г), реакцію нагрівають протягом 4год. і потім охолоджують до 5°C. Реакцію підкислюють 6М гідрохлорною кислотою і фази розділяють. Водні екстракти підлужують гідроксидом натрію і екстрагують етилацетатом (3×100мл). Об'єднані органічні екстракти сушать і випарюють до сухості і отримують зазначену сполуку як блідо коричневе масло. Вихід 20,21г. M+N 217.

Операція 4: Приготування N-(8-бензил-8-азобіцикло[3,2,1]окт-3-іл-екзо)-2-метилпропанаміду



До розчину 8-бензил-8-азобіцикло[3,2,1]октан-3-екзоаміну (10г) у ДМФ (20мл) додають триетиламін (9,7мл) і ізобутирову кислоту (6,43мл) і потім ГАТУ (26,36г). Отриману суміш залишають перемішуватись на 18год., після чого вливають у воду і екстрагують етилацетатом (3×50мл). Органіку екстрагують 6М гідрохлорною кислотою, кислотні екстракти підлужують гідроксидом натрію і екстрагують етилацетатом (3×50мл). Органічні екстракти сушать і випарюють до сухості, отримуючи зазначену сполуку як блідокоричневу тверду речовину. Вихід 5,99г. M+N 287; ЯМР  $\text{CDCl}_3$  1,1 (d, 6H), 1,5 (m, 2H), 1,6-2,05 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

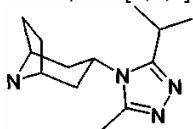
Операція 5: Приготування 8-бензил-3-(3-ізопропіл-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)-екзо-8-азабіцикло[3,2,1]октану



Фосфорний оксихлорид (13мл) повільно додають до розчину N-(8-бензил-8-азобіцикло[3,2,1]окт-3-іл-екзо)-2-метилпропанаміду (13,27г) у піридині (25мл) і хлороформі (50мл) при 0°C. Реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують 18год., після чого випарюють і азеотропують з толуолом. Залишок розчиняють у хлороформі (50мл), діізопропілетиламіні (24мл) і оцтовому ангідриді (5,15г), і отриману суміш витримують під зворотним холодильником протягом 18год. Додають насичений водний карбонат натрію (250мл) і продукт екстрагують ДХМ. Органічні екстракти сушать і випарюють, залишок розчиняють у 6М гідрохлорній кислоті і витримують під зворотним холодильником протягом 18год. Реакційну суміш залишають охолонути до кімнатної температури, підлужують 6М

гідроксидом натрію, екстрагують ДХМ (3×50мл), сушать і випарюють до сухості. Залишок очищають колонною хроматографією на кремнеземі, елюючи з градієнтом від ДХМ до 5% (7М NH<sub>3</sub> у метанолі) у ДХМ, і отримують зазначену сполуку як білувату тверду речовину. Вихід 2,31г. М+Н 325. ЯМР CDCl<sub>3</sub> 1,4 (d, 6H), 1,7 (m, 4H), 2,1-2,4 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,4 (bs, 2H), 3,6 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).

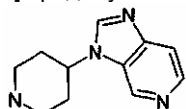
Операція 6: Приготування 3-(3-ізопропіл-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)-екзо-8-азабіцикло[3,2,1]октану



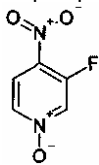
До розчину 8-бензил-3-(3-ізопропіл-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)-екзо-8-азабіцикло[3,2,1]октану (2,3г) в етанолі (70мл) додають 20%-й гідроксид паладію (230мг) і отриману суміш перемішують в атмосфері водню протягом 18год., потім фільтрують і випарюють, отримуючи зазначену сполуку як білу тверду речовину. Вихід 1,88г. ЯМР CDCl<sub>3</sub> 1,4(d, 6H), 1,7-1,8 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,1-2,3 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 4,35 (m, 1H).

Метод О

Приготування 3-піперидин-4-іл-3Н-імідазо[4,5-с]піридину

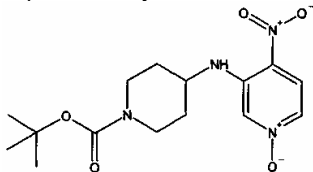


Операція 1: Приготування 3-флуор-4-нітропіридин-N-оксиду



До 3-флуорпіридин-N-оксиду (5,0г) обережно додають концентровану сульфурову кислоту (8мл), підтримуючи температуру нижче 5°C, і потім краплями протягом 15хв. додають суміш азотної кислоти, що димує (5,5мл). Отриману суміш нагрівають до 90°C протягом 90хв., потім охолоджують, вливають у 200г льоду і екстрагують ДХМ (х3). Об'єднані органічні екстракти сушать і випарюють, отримуючи зазначену сполуку як жовту тверду речовину (вихід 3,64г), яку використовують без очищення. ЯМР (d6 ДМСО) 8,2 (m, 2H), 8,9 (m, 1H).

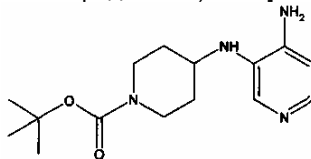
Операція 2: Приготування трет-бутил 4-[(4-нітро-1-оксидопіридин-3-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилату.



До суміші 3-флуор-4-нітропіридин-N-оксиду (3,46г) і трет-бутил 4-амінопіперидин-1-

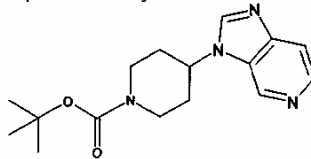
карбоксилату (2,745г) в ацетонітрилі (150мл) додають безводний карбонат калію (2,74г) і отриману суміш витримують під зворотним холодильником 8год. Суміш фільтрують і промивають ДХМ. Органіку концентрують до сухості і залишок очищають колонною хроматографією з елюентом етилацетат/ДХМ (1:1), отримуючи зазначену сполуку як жовту тверду речовину. Вихід 3,25г. ЯМР (d6 ДМСО) 1,4 (s, 9H), 1,5 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 7,5 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,4 (d, 1H).

Операція 3: Приготування трет-бутил 4-[(4-амінопіридин-3-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилату



До розчину трет-бутил 4-[(4-нітро-1-оксидопіридин-3-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (4г) у метанолі (100мл) додають 10% паладію на карбоні (50мг) і суміш вносять в атмосферу водню (60фунт/кв. дюйм (4,2ат)) на 48год. Суміш фільтрують через Celite і випарюють до сухості, отримуючи зазначену сполуку як тверду речовину, яку використовують без очищення. Вихід 3,21г. MS 293 (М+Н).

Операція 4: Приготування трет-бутил 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)піперидин-1-карбоксилату



До трет-бутил 4-[(4-нітро-1-оксидопіридин-3-іл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (1,6г) у толуолі (3мл) додають триметилортоформат (3,6мл) і потім р-толуолсульфонову кислоту (105мг), і отриману суміш нагрівають до 105°C протягом 4год. Суміш охолоджують і розподіляють між етилацетатом (75мл) і водою (75мл), органічний шар промивають розсолем, сушать і випарюють до сухості, отримуючи зазначену сполуку як тверду речовину. Вихід 1,18г. ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 1,5 (s, 9H), 2,1 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 4,4 (m, 3H), 7,7 (dd, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,9 (s, 1H).

За подібною процедурою, але використовуючи триметилортоацетат, приготовляють трет-бутил 4-(2-метил-3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат. ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 1,55 (s, 9H), 1,95 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,7 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 4,4 (m, 3H), 7,6 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,85 (s, 1H).

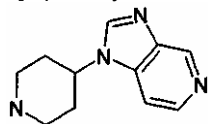
Операція 5: Приготування 3-піперидин-4-іл-3Н-імідазо[4,5-с]піридину

До розчину трет-бутил 4-(3Н-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)піперидин-1-карбоксилату (1,12г) у 1,4-діоксані (10мл) додають 4М гідрохлорну кислоту у діоксині (10мл) і отриману суміш перемішують 3год. Додають діетилетер (30мл), суміш фільтрують і промивають діетилетером (50мл) і отримують зазначену сполуку, яку використовують без очищення. Вихід 1,1г. ЯМР (d6 ДМСО) 2,35 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 5,05 (m,

1H), 8,3 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,3 (bd, 2H), 9,9 (s, 1H).

За подібною процедурою, але використовуючи трет-бутил 4-(2-метил-3H-імідазо[4,5-с]піридин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат, приготують 2-метил-3-піперидин-4-іл-3H-імідазо-[4,5-с]піридин. ЯМР (d6 ДМСО) 2,15 (m, 2H), 2,75-2,8 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,4 (bd, 1H), 9,85 (bd, 1H), 10,0 (s, 1H).

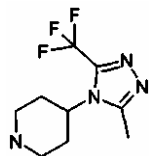
Приготування 1-піперидин-4-іл-1H-імідазо[4,5-с]піридину



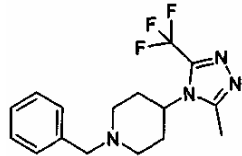
Зазначену сполуку приготують, як в операціях 2-5, але використовуючи 4-метокси-3-нітропіридин-гідрохлорид. ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 2,1 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 3,3 (M, 2H), 4,3 (m, 1H), 7,4 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,1 (s, 1H).

Метод Р

Приготування 4-[3-метил-5-(трифлуорметил)-4H-1,2,4-триазол-4-іл]піперидину



Операція 1: Приготування 1-бензил-4-[3-метил-5-(трифлуорметил)-4H-1,2,4-триазол-4-іл]піперидину



Фосфорний оксихлорид (13,0мл) додають краплями до суміші N-(1-бензилпіперидин-4-іл)ацетаміду (10,75г) у хлороформі (30мл) з піридином (22,5мл) при 0°C під аргоном. Реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішування продовжують 12год., після чого випарюють до сухості у вакуумі і залишок азеотропують з толуолом (100мл). Залишок розчиняють у хлороформі (30мл), додають гідрозид трифлуороцтової кислоти (8,89г) і суміш нагрівають під зворотним холодильником протягом 4год., потім залишають охолонути і додають насичений водний бікарбонат натрію (100мл). Суміш екстрагують ДХМ (3×100мл) і об'єднані екстракти сушать. Залишок, отриманий після видалення розчинника, перемішують з 2M HCl (65мл) протягом 2год., реакційну суміш випарюють до сухості і залишок розподіляють між насиченим водним карбонатом калію (100мл) і ДХМ (100мл). Водну частину екстрагують ДХМ (2×100мл), об'єднані органічні екстракти сушать і випарюють до сухості, отримуючи коричневу тверду речовину, вихід 2,97г, ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,90 (2H, d), 2,08 (4H, m), 2,64 (3H, s), 3,04 (2H, d), 3,58 (2H, s), 4,16 (1H, m), 7,30 (5H, m).

Операція 2: Приготування зазначеної сполуки

Розчин

1-бензил-4-[3-метил-5-(трифлуорметил)-4H-1,2,4-триазол-4-іл]піперидину (2,97г) в етанолі (45мл) гідрогенують під нітрогеном (балон), використовуючи 20%-й гідроксид паладію на вугіллі як каталізатор. Суміш фільтрують через броунмілерит і випарюють до сухості, отримуючи зазначену сполуку, вихід 2,14г, РХ-МС М+Н 235, ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,90 (2H, d), 2,16 (2H, m), 2,42 (1H, br N-H), 2,66 (3H, s), 2,78 (2H, t), 3,32 (1H, d), 4,26 (1H, m).

За подібною процедурою, використовуючи N-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-(екзо)-іл-ацетамід як вихідний матеріал, отримують 3-(екзо)-[3-метил-5-(трифлуорметил)-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-8-азабіцикло[3,2,1]октан.

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,4-1,8 (m, 9H), 2,0 (m, 4H), 2,2-2,3 (m, 4H), 2,6 (m, 2H), 2,7 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,8 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 6,7-6,8 (m, 3H).

MS (ES) 576 (M+H)<sup>+</sup>.

За подібною процедурою, але використовуючи 2,2-дифлуорацетогідрозид (Метод Х) замість гідрозиду трифлуороцтової кислоти і N-(8-бензил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-(екзо)-іл)ацетамід в операції 1, приготують 3-(екзо)-[3-метил-5-(дифлуорметил)-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-8-азабіцикло[3,2,1]октан.

ЯМР ДМСО: 2,0 (m, 6H), 2,4 (t, 2H), 2,58 (s, 3H), 4,18 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 7,78 (t, 1H).

M+H 243.

За подібною процедурою, але використовуючи ацетогідрозид замість гідрозиду трифлуороцтової кислоти і N-(8-бензил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-(екзо)-іл)ацетамід в операції 1, приготують 3-(екзо)-[3,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-4-іл]-8-азабіцикло[3,2,1]октан.

ЯМР (ДМСО) 1,70 (m, 6H), 1,95 (td, 2H), 2,90 (s, 6H), 3,50 (в, 2H), 4,20 (m, 1H). M+H 207.

За подібною процедурою, але використовуючи N-(8-бензил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-(екзо)-іл)пропанамід і ацетогідрозид замість гідрозиду трифлуороцтової кислоти в операції 1, приготують 3-(екзо)-(3-етил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)-8-азабіцикло[3,2,1]октан. MS 221 (M+H).

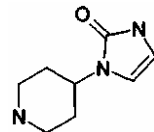
За подібною процедурою, але використовуючи N-(8-бензил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-(екзо)-іл)циклопропанкарбоксамід і ацетогідрозид замість гідрозиду трифлуороцтової кислоти в операції 1, приготують 3-(екзо)-(3-циклопропіл-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)-8-азабіцикло[3,2,1]октан.

ЯМР (ДМСО) 1,1-1,3 (m, 4H), 1,8-2,1 (m, 6H), 2,3-2,5 (m, 4H), 2,6 (s, 3H), 3,8-3,9 (m, 2H), 4,6(m,1H).

M+H 233.

Метод Q

Приготування 1-піперидин-4-іл-1,3-дигідро-2H-імідазол-2-ону



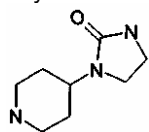
Аміноацетальдегіддиметилацеталь (1,2г) додають до розчину бензил 4-ізоціанатопіперидин-1-карбоксилату (3г) у ТГФ (100мл) і суміш перемішу-

ють 3 год. Додають 20% паладію на вугіллі (500мг) і суміш гідрогенують під гідрогеном (балон). Каталізатор фільтрують через Celite і залишок випарюють до сухості, потім розчиняють в етанолі і піддають повторному гідрогенуванню з свіжим паладієм на вугіллі як каталізатором (500мг). Каталізатор фільтрують через Celite і залишок випарюють до сухості, потім розчиняють у 2М НСІ (50мл) і відстоюють протягом 4 год. Реакційну суміш підлужують 2М NaOH (50мл) і випарюють до сухості, використовуючи толуол (100мл) для азеотропування слідів розчинника. Залишок перетирають з метанолом (100мл) і фільтрують. Фільтрат випарюють до сухості і отримують зазначену сполуку як білувату тверду речовину, вихід 2,2г, ЯМР ДМСО D6 (У частині спектра деякі піки затьмарені ДМСО): 1,3-1,8 (m, 5H) 3 (m, 2H) 3,9 (m, 1H) 6,3 (d, 1H) 6,4 (d, 1H) 9,9 (s широк., 1H).

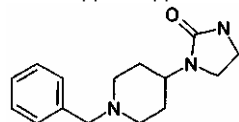
За подібною процедурою, використовуючи (2,2-диметокси-1-метилетил)амін як вихідний матеріал, отримують 4-метил-1-піперидин-4-іл-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-он, ЯМР ДМСО D6 (У частині спектра деякі піки затьмарені ДМСО D6) 1,3-1,8 (m, 5H) 3 (m, 2H) 3,9 (m, 1H) 6,3 (d, 1H) 6,4 (d, 1H) 9,9 (s broad, 1H).

#### Метод R

Приготування 1-піперидин-4-ілімідазолідин-2-ону



Операція 1: Приготування бензил 4-(2-оксоімідазолідин-1-іл)піперидин-1-карбоксилату



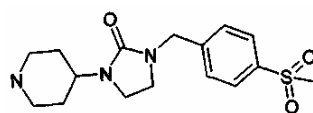
2-хлоретилізоціанат (2,23г) додають до розчину бензил 4-амінопіперидин-1-карбоксилату (5г) (CAS 120278-07-1) у ТГФ (100мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Додають літій-біс(триметилсиліл)амід (21мл 1М розчину у ТГФ) і перемішування продовжують 16 год. Прозорий розчин випарюють до сухості і залишок розчиняють у ДХМ (50мл), розчин промивають 2М НСІ (2×50мл) і сушать. Залишок, отриманий після випарювання розчинника, очищають хроматографією на кремнеземі, елюючи з градієнтом 30% етилацетат/ізогексан-етилацетат, вихід 3,2г.

Операція 2: Приготування зазначеної сполуки

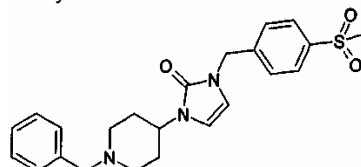
Розчин бензил 4-(2-оксоімідазолідин-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (3,2г) в етанолі (200мл) гідрогенують під гідрогеном (балон) з 20% паладію на вугіллі як каталізатором. Каталізатор фільтрують і фільтрат випарюють до сухості, отримуючи зазначену сполуку як білу тверду речовину, вихід 1,6г.

#### Метод S

Приготування 1-[4-(метилсульфоніл)бензил]-3-піперидин-4-ілімідазолідин-2-ону



Операція 1: Приготування 1-(1-бензилпіперидин-4-іл)-3-[4-(метилсульфоніл)бензил]-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-ону



Триметилсилілхлорид додають до суспензії йодиду калію (2,47г) в ацетонітрилі (40мл) і суміш перемішують протягом 1 год. Додають розчин бензил 4-{3-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл}піперидин-1-карбоксилату (1,4г) в ацетонітрилі (10мл) і перемішування продовжують 8 год. Розчинник випарюють і залишок суспендують у 2М NaOH і екстрагують ДХМ (4×50мл). Об'єднані екстракти сушать і розчинник випарюють. Залишок розчиняють у ДХМ (20мл), вливають у картридж (20г) SCX2 і елюють метанолом (5×20мл) і 1М амонію у метанолі (5×20мл). Об'єднані метанольні амонієві змивки випарюють, вихід 1,2г, ЯМР CDCl<sub>3</sub> 1,6-2,2 (m, 7H) 2,9 (m, 3H) 3,1 (s, 3H) 4,9 (s, 2H) 6,1 (d, 1H) 6,3 (d, 1H) 7,3 (m, 5H) 7,4 (d, 2H) 7,9 (d, 2H).

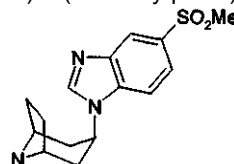
Бензил 4-{3-[4-(метилсульфоніл)бензил]-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл}піперидин-1-карбоксилат, використаний як вихідний матеріал, отримують алкілуванням бензил 4-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-імідазол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (отриманого реакцією бензил 4-ізоціанатопіперидин-1-карбоксилату з аміноацетальдегіддиметилацеталем згідно з Методом Q за методом Прикладу 10).

Операція 2: Приготування зазначеної сполуки

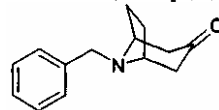
Розчин 1-(1-бензилпіперидин-4-іл)-3-[4-(метилсульфоніл)бензил]-1,3-дигідро-2Н-імідазол-2-он (1,2г) в етанолі гідрогенують під гідрогеном (балон) з 20% паладію на вугіллі як каталізатором. Каталізатор фільтрують і фільтрат випарюють до сухості, отримуючи зазначену сполуку, вихід 0,6г, ЯМР CDCl<sub>3</sub> 1,6-2 (m, 5H) 2,8 (m, 1H) 3,05 (s, 3H) 3,2-4,5 (m, 7H) 4,45 (8, 2H) 7,5 (d, 2H) 7,9 (d, 2H).

#### Метод T

Приготування 1-ендо-(8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-5-(метилсульфоніл)-1Н-бензамідазолу



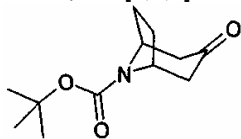
Операція 1: Приготування 8-бензилбіцикло[3,2,1]октан-3-ону



Розчин 2,5-диметокситетрагідрофурану (22,2мл) у 0,1М НСІ витримують під зворотним

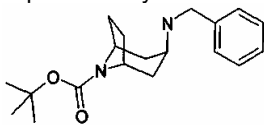
холодильником протягом 1 год. і потім охолоджують 0°C. Однією порцією додають 1,3-ацетондикарбонову кислоту (25г), бензиламін (15,6мл) і 10%-й ацетат натрію (95мл) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. і потім нагрівають до 50°C протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджують, підлучують 2М гідроксидом натрію, екстрагують ДХМ і промивають водою. Органіку екстрагують 1М гідрохлорною кислотою і промивають ДХМ. Водний шар підлучують 2М гідроксидом натрію і екстрагують етилацетатом (3×100мл). Органічні екстракти сушать і випарюють до сухості, отримуючи зазначену сполуку як коричневе масло, яке використовують без очищення. Вихід 13,66г. MS 216 МН<sup>+</sup>.

Операція 2: Приготування трет-бутил 3-оксо-8-азабіцикло[3,2,1]октан-8-карбоксилату



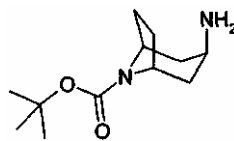
До розчину 8-бензилбіцикло[3,2,1]октан-3-ону (8,48г) в етанолі (100мл) додають 30% паладію на карбоні (850мг) і потім формат амонію (8,5г) і отриману суміш витримують під зворотним холодильником 4 год. Суміш охолоджують, фільтрують і випарюють до сухості. Залишок розчиняють у ТГФ (50мл) і воді (50мл) і додають ди-трет-бутилдикарбонат (8,61г). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі 18 год., потім концентрують і розподіляють між ДХМ і 1М лимонною кислотою. Органічні екстракти промивають насиченим бікарбонатом натрію і розсоллом, сушать і випарюють до сухості. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі з елюентом етилацетат/ізогексан (20:80) і отримують зазначену сполуку у вигляді масла, яке перетворюється з часом у тверду речовину. Вихід 4,43г. ЯМР CDCl<sub>3</sub>: 1,5 (s, 9H), 1,7 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 4,59 (m, 2H).

Операція 3: Приготування трет-бутил 3-ендо-(бензиламіно)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-8-карбоксилату



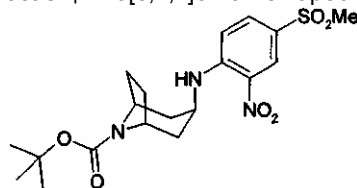
До розчину трет-бутил 3-оксо-8-азабіцикло[3,2,1]октан-8-карбоксилату (4,43г) у ДХМ (90мл) і оцтової кислоти (10мл) додають бензиламін (2,37мл) і потім триацетоксиборгидрид натрію (6,3г), і отриману суміш перемішують 18 год., після чого концентрують, розчиняють в етилацетаті і промивають насиченим бікарбонатом натрію. Органічні шари сушать і випарюють до сухості. Залишок очищають хроматографією на кремнеземі з градієнтом етилацетату/ізогексану і отримують зазначену сполуку як тверду речовину. Вихід 2,84г. ЯМР CDCl<sub>3</sub>: 1,5 (s, 9H), 1,6 (m, 2H), 1,9-2,2 (m, 5H), 3,0 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 4,1 (m, 2H), 7,3 (m, 5H).

Операція 4: Приготування трет-бутил 3-ендо-аміно-8-азабіцикло[3,2,1]октан-8-карбоксилату



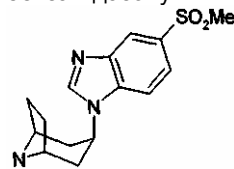
До розчину трет-бутил 3-ендо-(бензиламіно)-8-азабіцикло[3,2,1]октан-8-карбоксилату (2,84г) в етанолі (50мл) додають 30% паладію на карбоні (286мг) і потім формат амонію (3г) і отриману суміш витримують під зворотним холодильником протягом 2,5 год. Суміш охолоджують, фільтрують і випарюють до сухості, отримуючи зазначену сполуку, яку використовують без очищення. MS 227 МН<sup>+</sup>.

Операція 5: Приготування трет-бутил 3-{[4-(метилсульфоніл)-2-нітрофеніл]аміно}-8-ендо-азабіцикло[3,2,1]октан-8-карбоксилату.



Отримують згідно з Методом А, Операція 1, але з використанням трет-бутил 3-ендо-аміно-8-азабіцикло[3,2,1]октан-8-карбоксилату (2,12г), у вигляді піни. Вихід 3,24г. ЯМР CDCl<sub>3</sub>: 1,5 (s, 9H), 1,8 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 6H), 3,1 (3, 3H), 4,0 (m, 1H), 4,3 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,9 (dd, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,1 (d, 1H).

Операція 6: Приготування 1-ендо-(8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-5-(метилсульфоніл)-1Н-бензамідазолу

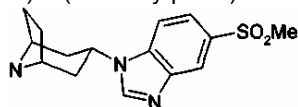


Операція А: До розчину трет-бутил 3-{[4-(метилсульфоніл)-2-нітрофеніл]аміно}-8-ендо-азабіцикло[3,2,1]октан-8-карбоксилату (3,25г) і триметилортоформату (4,2мл) в етанолі (100мл) додають оцтову кислоту (1мл) і 10% паладію на карбоні (100мг). Суміш вносять в атмосферу водню (5бар) і нагрівають до 80°C протягом 18 год., після чого охолоджують і фільтрують, отримуючи смолу.

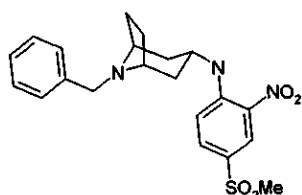
Операція В: Продукт Операції А розчиняють у діоксані (20мл) і додають 4М HCl (20мл). Отриману суміш перемішують протягом 1 год. Додають діетиетер (50мл) і суміш фільтрують і промивають діетиетером, отримуючи зазначену сполуку. MS 306 МН<sup>+</sup>.

Метод U

Приготування 1-екзо-(8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-5-(метилсульфоніл)-1Н-бензамідазолу

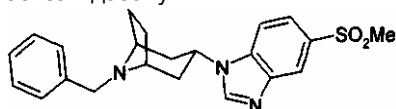


Операція 1: Приготування 8-бензил-N-[4-(метилсульфоніл)-2-нітрофеніл]-8-екзо-азабіцикло[3,2,1]октан-3-аміну



Подібно до Методу А, Операція 1, але з використанням 8-бензил-8-азобіцикло[3,2,1]октан-3-екзо-аміну (CAS Reg No.76272-36-1) приготують 8-бензил-N-4-(метилсульфоніл)-2-нітрофеніл]-8-екзо-азобіцикло[3,2,1]октан-3-амін. ЯМР  $\text{CDCl}_3$ : 1,8 (m, 4H), 2,1 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,7 (s, 2H), 4,0 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,95 (dd, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,85 (d, 1H).

Операція 2: Приготування 1-(8-бензил-8-екзо-азобіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-5-(метилсульфоніл)-1Н-бензамідазолу



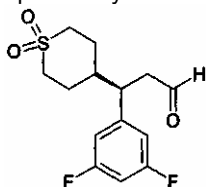
Подібно до Методу Т, Операція 6, приготують 1-(8-бензил-8-екзо-азобіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-5-(метилсульфоніл)-1Н-бензамідазол у вигляді масла, яке з часом твердіє. ЯМР  $\text{CDCl}_3$ : 1,9 (m, 4H), 2,3 (m, 4H), 3,1 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,4 (m, 5H), 7,65 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).

Операція 3: Приготування 1-екзо-(8-азобіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-5-(метилсульфоніл)-1Н-бензамідазолу

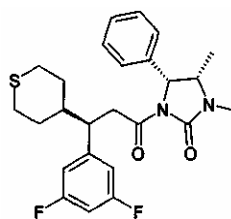
До розчину 1-(8-бензил-8-екзо-азобіцикло[3,2,1]окт-3-іл)-5-(метилсульфоніл)-1Н-бензамідазолу (1,1г) в етанолі (50мл) додають 30% паладію на карбоні (110мг) і потім формат амонію (1,1г), і отриману суміш нагрівають до 90°C протягом 5год. Додають ще формат амонію (1,1г) і 30% паладію на карбоні (110мг) і суміш нагрівають протягом ще 8год., потім охолоджують, фільтрують і випарюють, отримуючи смолу, яку очищають на колонці SCX, отримуючи зазначену сполуку як тверду речовину. Вихід 750мг. ЯМР  $\text{CDCl}_3$ : 1,8-2,3 (m, 8H), 3,1 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,4 (s, 1H). MS 306  $\text{MH}^+$ .

#### Метод V

Приготування (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)-пропаналу

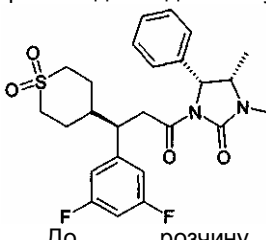


Операція 1: Приготування (4S,5R)-1-[(3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)пропанол]-3,4-диметил-5-фенілімідазолідин-2-ону.



Отримують згідно з Методом L, Операція 1-3, але використовуючи тетрагідро-2Н-тіопіран-4-карбальдегід (CAS Reg No.50675-19-9) замість тетрагідро-2Н-піран-4-карбоксальдегіду. ЯМР  $\text{CDCl}_3$  0,75 (d, 3H), 1,2-1,5 (m, 2H), 1,8 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,5-2,6 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,75-3,9 (m, 2H), 5,2 (d, 1H), 6,55-6,7 (m, 3H), 6,85 (m, 2H), 7,2 (m, 3H). MS 459 (M+H).

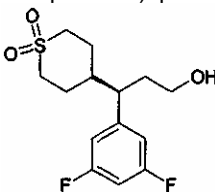
Операція 2: Приготування (4S,5R)-1-[(3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)пропанол]-3,4-диметил-5-фенілімідазолідин-2-ону.



До розчину

(4S,5R)-1-[(3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)-пропанол]-3,4-диметил-5-фенілімідазолідин-2-ону (712мг) у ДХМ (60мл) додають однією порцією мета-хлорпероксибензойну кислоту (1,53г, міцн. 70%). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі 18год. і потім розподіляють між 2N NaOH і ДХМ. Органічні екстракти сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і випарюють до отримання смоли, яку очищають кремнеземною хроматографією, елюючи з градієнтом MeOH/ДХМ (0-2%), і отримують зазначену сполуку як тверду речовину (622мг). ЯМР  $\text{CDCl}_3$  0,8 (d, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,8-3,2 (m, 6H), 3,75 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 5,2 (d, 1H), 6,6 (m, 3H), 6,9 (m, 2H), 7,2 (m, 3H). MS 491 (M+H).

Операція 3: Приготування (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)пропан-1-олу

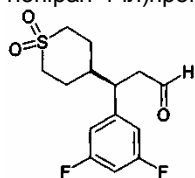


До розчину

(4S,5R)-1-[(3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)пропанол]-3,4-диметил-5-фенілімідазолідин-2-ону (618мг) у безводному ТГФ (15мл) додають боргідрид літію (1,3мл 2М розчину у ТГФ). Отриману суміш нагрівають до 60°C протягом 2год., потім охолоджують і гасять насиченим розчином хлориду амонію. Суміш екстрагують етилацетатом (3x50мл), органічні екстракти сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і випарюють до твердої речовини і

отримують зазначену сполуку, яку використовують без очищення.

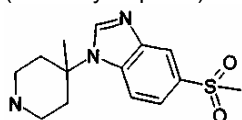
Операція 4: Приготування (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)пропаналь



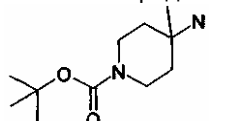
До розчину (3R)-3-(3,5-дифлуорфеніл)-3-(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-пропан-1-олу (1,26г) у ДХМ (10мл) додають періодинан Десс-Мартина (588мг) однією порцією. Суміш перемішують при кімнатній температурі 2год., потім розподіляють між 1N розчином NaOH і ДХМ. Органіку сушать і випарюють, отримуючи зазначену сполуку у вигляді масла, яке використовують без очищення.

Метод W

Приготування 1-(4-метилпіперидин-4-іл)-5-(метилсульфоніл)-1H-бензімідазолу



Операція 1: Приготування трет-бутил 4-аміно-4-метилпіперидин-1-карбоксилату



До розчину 1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-метилпіперидин-4-карбонової кислоти (3,5г) у безводному толуолі (50мл) додають дифенілфосфорилазид (3,72мл) і потім триетиламін (2,4мл), і отриману суміш нагрівають до 100°C протягом 90хв. Суміш охолоджують, гасять насиченим бікарбонатом натрію (20мл), органічний шар відділяють, сушать і випарюють до сухості. Сирий продукт розчиняють у ТГФ (50мл) і додають триметилсиланолат калію (4,1г). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі 48год., потім фільтрують, випарюють до 10мл і вливають безпосередньо у SCX-Silica bond elut. Продукт елюють 0,7M розчином амонію у метанолі і отримують зазначену сполуку у вигляді масла (2,83г);

M+N 159(-трет-бутил); ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 1,2 (s, 3H), 1,4 (m, 4H) 1,5 (s, 9H), 3,4 (m, 4H).

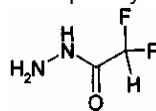
Операція 2: Використовуючи трет-бутил 4-аміно-4-метилпіперидин-1-карбоксилат як вихідний матеріал, за процедурою Методу С, Операція 1, отримують трет-бутил 4-метил-4-[[4-(метилсульфоніл)-2-нітрофеніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат, M-N 412.

Використовуючи трет-бутил 4-метил-4-[[4-(метилсульфоніл)-2-нітрофеніл]аміно]піперидин-1-карбоксилат як вихідний матеріал, за процедурою Методу С, Операція 2, і замішуючи триметилортоацетат триметилортоформатом, отримують трет-бутил 4-метил-4-[5-(метилсульфоніл)-1H-бензімідазол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат.

Зазначену сполуку отримують, використовуючи трет-бутил 4-метил-4-[5-(метилсульфоніл)-1H-бензімідазол-1-іл]піперидин-1-карбоксилат як вихідний матеріал, за процедурою Методу С, Операція 3, M+N 294.

Метод X

Приготування 2,2-дифлуорацетогідазиду



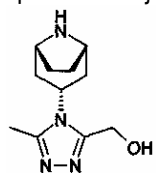
До розчину гідазингідрату (5мл) в етанолі (10мл) краплями додають етилдифлуорацетат (2,62г) і суміш перемішують при кімнатній температурі 3год., після чого нагрівають при 80°C протягом 1год. і залишають охолонути до кімнатної температури. Суміш концентрують під зниженим тиском і отримують 2,2-дифлуорацетогідазид (1,6г) як безбарвне масло.

ЯМР DMSO 5,9 (dt, 1H), 6,0-6,5 (m, 3H).

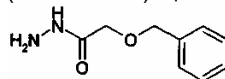
M<sup>+</sup> 110.

Метод Y

Приготування 4-[(3-екзо)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл}метанолу



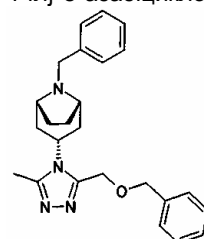
Операція 1: Приготування 2-(бензилокси)ацетогідазиду



До розчину гідазингідрату (10мл) в етанолі (100мл) при 0°C шприцевим насосом протягом 30хв. додають розчин (бензилокси)ацетилхлориду (6,4мл) у ТГФ (40мл). Реакційну суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують протягом 18год. Етанол видаляють під зниженим тиском і залишок водної суміші екстрагують ДХМ (3×100мл). Об'єднані органічні екстракти промивають водним K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100мл), потім розсолем (100мл) і сушать (MgSO<sub>4</sub>). Концентрування під зниженим тиском дає 2-(бензилокси)ацетогідазид як безбарвне масло, яке з часом кристалізується (5,5г).

ЯМР CDCl<sub>3</sub> 3,73 (d, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,65 (s, 1H). M+Na 203.

Операція 2: Приготування (3-екзо)-8-бензил-3-{3-[(бензилокси)метил]-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл}-8-азабіцикло[3,2,1]октану.



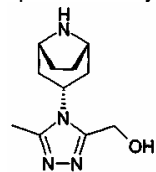
До розчину N-[(3-екзо)-8-бензил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]ацетаміду (1,0г) у хлоро-

формі (30мл) при 0°C під аргонем додають безводний піридин (2мл), потім краплями  $\text{POCl}_3$  (1,2мл). Суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують 3год., після чого концентрують під зниженим тиском і азеотропують з толуолом (x3). Отримане масло розчиняють у хлороформі (50мл) і додають 2-(бензилокси)ацетогідразид (1,0г). Суміш витримують під зворотним холодильником 18год. і охолоджену реакційну суміш промивають водним бікарбонатом натрію, потім сушать ( $\text{MgSO}_4$ ). Концентрування під зниженим тиском дає масло, яке потім перемішують у суміші ТГФ/2М  $\text{HCl}$  (1:1 (об'єм), 30мл) протягом 18год. Суміш концентрують під зниженим тиском, потім додають насичений розчин карбонат калію (50мл). Отриману водну суміш екстрагують ДХМ і об'єднані органічні екстракти сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрують під зниженим тиском, отримуючи темне масло. Флеш-хроматографія з елюентом ДХМ, потім 20% метанолу у ДХМ, дає (3-екзо)-8-бензил-3-{3-[(бензилокси)метил]-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл}-8-азабіцикло[3,2,1]октан у вигляді масла (200мг).

ЯМР  $\text{CDCl}_3$ : 1,65 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 2,30 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,6 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 7,35 (m, 10H).

M+N 403.

Операція 3: Приготування {4-[(3-екзо)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл}метанолу



Суспензію

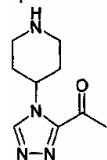
(3-екзо)-8-бензил-3-{3-[(бензилокси)метил]-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл}-8-азабіцикло[3,2,1]октану (80мг), формату амонію (120мг) і 20% гідроксиду паладію на карбоні (30мг) в етанолі (20мл) витримують під зворотним холодильником протягом 5год. Охолоджену реакційну суміш фільтрують через подушку Celite® і фільтрат концентрують під зниженим тиском, отримуючи {4-[(3-екзо)-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл]-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл}метанол (33мг) як білу тверду речовину.

ЯМР  $\text{CD}_3\text{OD}$ : 1,9 (m, 6H), 2,25 (td, 2H), 2,55 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,77 (m, 1H).

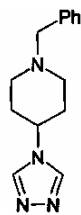
M+N 223,05.

Метод Z

Приготування 1-(4-піперидин-4-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)етанолу



Операція 1: Приготування 1-бензил-4-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)піперидину

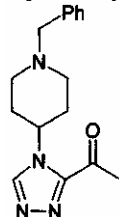


До розчину 1-бензилпіперидин-4-аміну (1г) у ДМФ (100мл) додають дигідрохлорид  $\text{N}'$ -[(1E)-(диметилам1но)метиле]-N,N-диметилгідрозонформаміду (1,24г) і суміш витримують під зворотним холодильником 18год., після чого концентрують під зниженим тиском і залишок розподіляють між етилацетатом і водним карбонатом калію. Органічні екстракти промивають розсолем, потім сушать ( $\text{MgSO}_4$ ). Концентрування під зниженим тиском дає сирий продукт у вигляді масла. Флеш-хроматографія з елюентом ДХМ, потім 10% метанолу у ДХМ дає 1-бензил-4-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)піперидин (260мг) у вигляді масла.

ЯМР  $\text{CDCl}_3$ : 2,1 (m, 8H), 3,05 (d, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 7,30 (m, 5H), 8,25 (s, 2H).

M+Na 265.

Операція 2: Приготування 1-[4-(1-бензилпіперидин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]етанолу



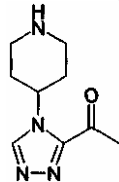
Розчин

1-бензил-4-(4Н-1,2,4-триазол-4-іл)піперидину (200мг) в оцтовому ангідриді (20мл) витримують під зворотним холодильником 18год. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском до густого масла. Флеш-хроматографія з елюентом ДХМ, потім 5% метанолу у ДХМ дає 1-[4-(1-бензилпіперидин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]етанон як безбарвне масло (60мг).

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,90 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 7,30 (m, 5H), 8,40 (s, 1H).

M-H 283.

Операція 3: Приготування 1-(4-піперидин-4-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)етанолу



Суспензію триазолу (60мг), формату амонію (120мг) і 20%-го гідроксиду паладію на карбоні (20мг) в етанолі (20мл) витримують під зворотним холодильником 2год. Реакційну суміш фільтрують через пробку Celite® і фільтрат концентрують під зниженим тиском, отримуючи 1-(4-піперидин-4-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)етанон як прозоре масло (30мг).

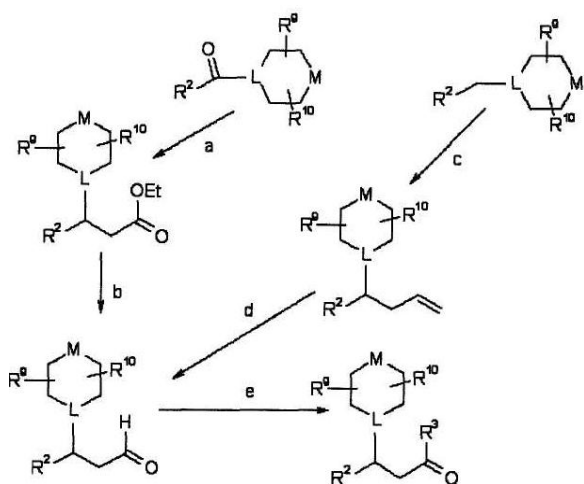
ЯМР  $\text{CDCl}_3$  1,80 (qd, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,30 (d, 2H), 5,0 (m, 1H), 8,42 (8,1H).

M+N 195.

Приклад 29

Здатність сполуки інгібувати зв'язування MIP-1 $\alpha$  оцінювали *in vitro* аналізом на зв'язування радіоліганду. Мембрани приготували з клітин яєчника китайського хом'яка, які експресують рекомбінантний рецептор CCR5 людини. Ці мембрани інкубували з 0,1нМ йодированого MIP-1 $\alpha$ , сцинтиляційними проксимальними гранулами і різними концентраціями сполуки винаходу у 96-коміркових планшетах. Кількість йодированого MIP-1 $\alpha$ , з'єднаного з рецептором, визначали відліком сцинтиляцій. Були побудовані порівняльні криві для сполуки і концентрацій сполуки, які усували 50% зв'язаного йодированого MIP-1 $\alpha$  і були обчислені як  $\text{IC}_{50}$ . Деякі сполуки формули (I) показали  $\text{IC}_{50}$  менше 50мкм.

Схема 1



Умови:

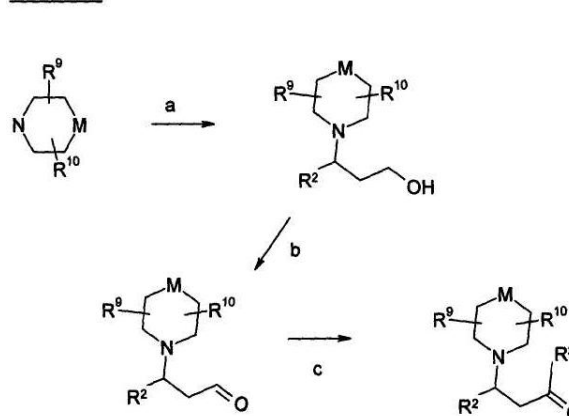
- a) (i)  $(\text{EtO})_2\text{P}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , основа, (ii) гідрогенування (наприклад,  $\text{LiAlH}_4$ )  
 b) (i) Відновлення (наприклад,  $\text{LiAlH}_4$ ), (ii) Окислення (наприклад,  $\text{O}_3$ )  
 c) алілбромід, основа (наприклад, LDA)  
 d)  $\text{O}_3$ , потім  $\text{Me}_2\text{S}$   
 e) (i)  $\text{R}^3\text{MgBr}$  (ii) Окислення

Результати цього тесту для деяких сполук винаходу наведено у Таблиці XII, де результати представлені як значення  $\text{P}_{\text{IC}_{50}}$ . Ці значення є негативним логарифмом (3 основою 10) значень  $\text{IC}_{50}$ , тобто  $\text{IC}_{50}=1\text{мкМ}$  ( $1 \times 10^{-6}\text{M}$ ) відповідає  $\text{P}_{\text{IC}_{50}}=6$ . Якщо сполуку випробували неодноразово, дані відповідають середньому значенню результатів тесту.

Таблиця XII

№	№ сполуки.	$\text{P}_{\text{IC}_{50}}$
I	1	6,6
I	8	7,4
I	11	8,8
II	1	7,5
II	5	9,3
II	18	7,3
III	1	7,2
IV	1	8,1

СХЕМА 2



Умови:

- a)  $\text{R}^2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , основа  
 b) Окислення (наприклад, перйодинан Десс-Мартина)  
 c) (i)  $\text{R}^3\text{MgBr}$  (ii) Окислення