



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93313 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4433 (2011.01)

A61K 31/4439 (2011.01)

A61K 31/517 (2011.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ БЕНЗІМІДАЗОЛУ

1

2

(21) а200912326

(22) 16.06.2008

(24) 25.01.2011

(86) PCT/IB2008/001575, 16.06.2008

(31) 60/947,287

(32) 29.06.2007

(33) US

(31) 61/041,645

(32) 02.04.2008

(33) US

(46) 25.01.2011, Бюл.№ 2, 2011 р.

(72) ДЖОНС КРИСТОФЕР СКОТТ, US, ЛА ГРЕКА
СЮЗАН, US, ЛІ К'ЮІФАНГ, US, МУНЧГОФ МАЙКЛ
ДЖОН, US, РЕЙТЕР ЛОУРЕНС АЛАН, US

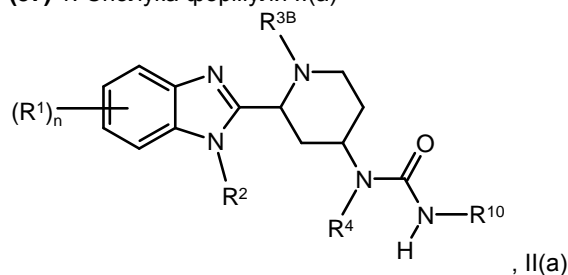
(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US

(56) WO 2006050506 (A1) 11.05.2006

WO 2006124780 (A2) 23.11.2006

WO 03048154 (A1) 12.06.2003

(57) 1. Сполука формули II(a)



в якій:

кожна R¹ є незалежно галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, -CF₃, -CN або -NR¹⁶R¹⁷;
R² - гідроген або (C₁-C₆)алкіл;R^{3B} - гідроген, (C₁-C₆)алкіл, -(CH₂)_t(C₆-C₁₂)арил або -(CH₂)_t(C₃-C₁₂)карбоцикліл;R⁴ - гідроген або (C₁-C₆)алкіл;R¹⁰ - -(CH₂)_t(C₆-C₁₂)арил або -(CH₂)_t(4-14-членний гетероцикліл), де кожний зазначений (C₆-C₁₂)арил і 4-14-членний гетероцикліл, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C₁-C₆)алкілу, -CN, галогену, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₆)алкокси, -NO₂, -(CH₂)_t(C₆-C₁₂)арилу, -C(O)(C₁-C₆)алкіл, -C(O)CF₃, ази́до, 4-12-членного гетероциклілу і -S((C₁-C₆)алкіл);кожну R¹⁶ і R¹⁷ незалежно вибрано з гідрогену і (C₁-C₆)алкілу;

п дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що:

кожна R¹ є незалежно F, Cl, Br, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN або -NR¹⁶R¹⁷;R² - гідроген;R^{3B} - гідроген, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂ або -CH₂(феніл);R⁴ - гідроген; іR¹⁰ - феніл, піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, де кожний з зазначених фенілу, піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксинілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C₁-C₆)алкілу, -CN, галогену, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₆)алкокси, -NO₂, -(CH₂)_t(C₆-C₁₂)арилу, -C(O)(C₁-C₆)алкіл, -C(O)CF₃, ази́до, 4-12-членного гетероциклілу і -S((C₁-C₆)алкіл);

(13) C2

(11) 93313

(19) UA

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що: кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^{3B} - $-CH_3$; і

R^{10} - феніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, де кожний з зазначених фенілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що R^{10} - феніл, 3-піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, де кожний з зазначених фенілу, 3-піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

або її фармацевтично прийнятна сіль.

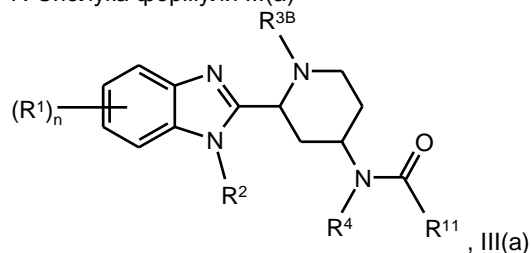
5. Сполука за п. 4, яка **відрізняється** тим, що R^{10} - феніл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що R^{10} - феніл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OCH_3$ і $-NO_2$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука формули III(a)



де:

кожна R^1 є незалежно галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $-CF_3$, $-CN$ або $-NR^{16}R^{17}$;

R^2 - гідроген або (C_1-C_6) алкіл;

R^{3B} - гідроген, (C_1-C_6) алкіл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арил або $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоцикліл;

R^4 - гідроген або (C_1-C_6) алкіл;

R^{11} - $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арил або $-(CH_2)_t(4-14\text{-членний гетероцикліл})$, де кожний з зазначених (C_6-C_{12}) арилу і 4-14-членного гетероциклілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

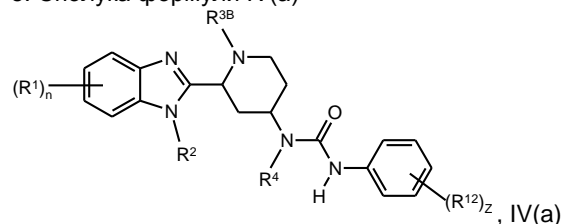
кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

п дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

8. Сполука формули IV(a)



де:

кожна R^1 є незалежно галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $-CF_3$, $-CN$ або $-NR^{16}R^{17}$;

R^2 - гідроген або (C_1-C_6) алкіл;

R^{3B} - гідроген, (C_1-C_6) алкіл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арил або $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоцикліл;

R^4 - гідроген або (C_1-C_6) алкіл;

кожну R^{12} незалежно вибрано з $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-(CH_2)_t(4-14\text{-членний гетероцикліл})$, (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

п дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2; і

z дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що:

R^2 - гідроген;

R^{3B} - $-CH_3$;

R^4 - гідроген; і

кожну R^{12} незалежно вибрано з $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OCH_3$ і $-NO_2$;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за п. 9, яка **відрізняється** тим, що:

кожна R^1 є незалежно галоген, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^{12} - $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_3$ або $-NO_2$; і

z дорівнює 1;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

11. Сполука за п. 10, яка **відрізняється** тим, що:

R^{12} - $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ або $-CF_3$; і

п дорівнює 0;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за п. 11, яка **відрізняється** тим, що R^{12} - $-CN$, або її фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що її вибрано з групи, яку складають:

1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(4-ціанофеніл)сечовина;

1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(4-хлорфеніл);

1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-флуорпіридин-3-іл)сечовина;

N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]хроман-6-карбоксамід;

N-[(2R,4R)-2-(6-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід;

1-[(2R,4R)-1-метил-2-[5-(трифлуорметил)-1H-бензімідазол-2-іл]піперидин-4-іл]-3-[6-(трифлуорметил)піридин-3-іл]сечовина;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(4-метоксифеніл)сечовина;
 N-[(2R,4R)-2-(6-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід;
 1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-ізобутилпіперидин-4-іл]-3-(4-ціанофеніл)сечовина і

1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-флуор-5-метилпіридин-3-іл)сечовина;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

14. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість щонайменше одної сполуки за будь-яким з пп. 1-13 і фармацевтично прийнятного носія.

15. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі у приготуванні медикаменту для лікування раку.

Винахід стосується нових похідних бензімідазолу, які можуть бути використані у лікуванні абнормального росту клітин, наприклад, раку, у ссавців. Винахід також стосується способу використання таких сполук у лікуванні абнормального росту клітин у ссавців, зокрема, людини і фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки.

Їжакові (Hh) протеїни є секретованими морфогенами, пов'язаними з багатьма біологічними процесами під час ембріонального розвитку. Після народження Hh грає важливу роль у гомеостазі тканин, а аберантні сигнали Hh пов'язані з розладами розвитку і декількома типами раку. Вважають, що у поверхні клітини, сигнал Hh пересилається 12 трансмембранними доменними протеїнами Patched (Ptc) (Hooper і Scott, Cell 59: 75-85 (1989); Nakano et al., Nature 341: 508-13 (1989)) і сполученням з G-протеїном рецептором Smoothened (Smo) (Alcedo et al., Cell 86: 221-232 (1996); van den Heuvel and Tnham, Nature 382: 547-551 (1996)). І генетичні і біохімічні дані підтримують рецепторну модель, в якій Ptc і Smo є частиною багатокомпонентного рецепторного комплексу (Chen and Struhl, Cell 87: 553-63 (1996); Mango et al., Nature 384: 176-9 (1996); Stone et al., Nature 384: 129-34 (1996)). Після зв'язування Hh з Ptc, нормальна інгібіторна дія Ptc на Smo послаблюється, дозволяючи Smo передати сигнал Hh через мембрану плазми. Однак, точний механізм, яким Ptc контролює активність Smo, ще має бути виявлений.

Сигнальний каскад, що ініціюється Smo, викликає активацію факторів транскрипції Gli, які транслокуються у ядро, де вони контролюють транскрипцію об'єктних генів. Як було показано, Gli впливає на транскрипцію інгібіторів шляху Hh, наприклад, Ptc і Hip 1 у контурі негативного зворотного зв'язку. Це вказує на необхідність чіткого контролю активності шляху Hh для належних диференціації клітин і формування органів. Неконтрольована активація сигнального шляху Hh пов'язана з злоякісностями, зокрема, мозку, шкіри і м'язів, а також з ангіогенезом. Це пояснюється

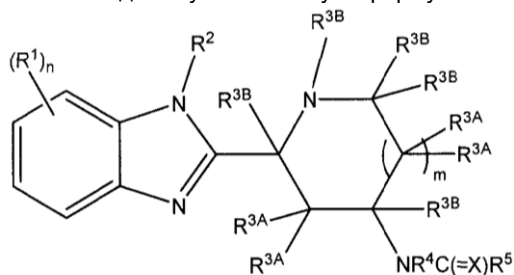
тим, що шлях Hh регулює проліферацію клітин у дорослих активацією генів, пов'язаних з розвитком клітинного циклу, наприклад, цикліну D, який бере участь у переході G1-S. Крім того, акустичний їжак (SHh), ортолог Hh, блокує пригнічення клітинного циклу, опосередковане інгібітором циклінозалежних кіназ p21 і. Сигнали Hh, крім того, беруть участь у розвитку раку індукуючи компоненти у шляху EGFR (EGF, Her²), пов'язаному з проліферацією компонентів у PDGF (PDGFa), а VEGF шляхи впливають на ангіогенез. Втрати мутацій функції гену Ptc була виявлена у пацієнтів з синдромом базально-клітинного неувусу (BCNS), спадковою хворобою, яка характеризується множинними базально-клітинними карциномами (BCC). Дисфункціональність мутацій гену Ptc також пов'язана з значною часткою спорадичних базально-клітинних карциномних пухлин (Chidambaram et al., Cancer Research 56: 4599-601 (1996); Gailani et al., Nature Genet. 14: 78-81 (1996); Hahn et al., Cell 85: 841-51 (1996); Johnson et al., Science 272: 1668-71 (1996); Unden et al., Cancer Res. 56: 4562-5; Wicking et al., Am. J. Hum. Genet. 60: 21-6 (1997)). Вважають, що втрата функції Ptc функції викликає неконтрольовану Smo сигналізацію у базально-клітинних карциномах.

Подібним чином активація мутацій Smo була виявлена у спорадичних BCC пухлинах (Xie et al., Nature 391: 90-2 (1998)), що підтверджує роль Smo як сигнальної субодиниці у рецепторному комплексі для SHh.

Були досліджені інгібітори їжакових сигналів, наприклад, циклорамін, природний алкалоїд, який, як було показано, пригнічує клітинний цикл у G0-G1 і індукуює апоптоз у SCPX.

Вважають, що циклорамін пригнічує Smo, зв'язуючись з його семиспиральним вузлом. Було показано, що форсколін пригнічує шлях Hh нижче від Smo активацією кінази A протеїну (PKA), яка підтримує неактивність факторів транскрипції Gli. Незважаючи на успіхи, досягнуті з цими і іншими сполуками існує потреба у потужних інгібіторах шляху їжакової сигналізації.

Винахід стосується сполуки формули I:



1

або її фармацевтично прийнятної солі, в якій:
кожну R^1 незалежно вибрано з групи, яку складають галоген, $-(CH_2)_tOH$, $-(CH_2)_tCF_3$, $-(CH_2)_tC\equiv N$, $-NO_2$, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2$, $-(CH_2)_t(C=O)N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](C=O)[(CH_2)_tR^9]$, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_s[(CH_2)_tR^9]_w$, $-(CH_2)_tS(O)_wN[(CH_2)_tR^9]_2$, $-(CH_2)_tS(O)_w[(CH_2)_tR^9]$, $-(CH_2)_tR^9$, $-(CH_2)_tO[(CH_2)_tR^9]$, $-(CH_2)_t(C=O)[(CH_2)_tR^9]$, $-(CH_2)_t(C=O)O[(CH_2)_tR^9]$, $-(CH_2)_tO(C=O)[(CH_2)_tR^9]$, $-N[(CH_2)_tR^9](C=O)N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоциклі, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил і $-(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероциклі, де кожний зазначений компонент $(CH_2)_t$ може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають $-(C_1-C_6)$ алкіл, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ -алкокси, $-CN$, $-(CH_2)_tCF_3$ і $-N[(CH_2)_tR^9]_2$;

R^2 вибрано з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_qOH$, $-(C=O)O(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_qO(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_qO(C_1-C_6)$ алкілОН, $-(CH_2)_pCF_3$ і $-(CH_2)_pCN$;

кожну R^3A незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген, $-CN$, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоциклі, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероциклі, $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероциклі, $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероциклі, де зазначений гетероциклі має 1-4 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де кожний зазначений алкіл, циклоалкіл, арил і гетероциклі може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-NO_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоциклі;

кожну R^3B вибрано з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-CF_3$, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоциклі, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероциклі, $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероциклі, $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетеро-

циклі), де зазначене гетероциклільне кільце має 1-4 кільцеві гетероатоми, вибрані з N, O, або S, і де зазначений алкіл, циклоалкіл, арил і гетероциклі можуть, як варіант, бути заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CP_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-NO_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоциклі;

Будь-які R^3A і R^3B або будь-які дві R^3A , або будь-які дві R^3B можуть разом утворювати додаткове карбоциклічне кільце з 3-9 членами, утворюючи цим з'єднані містком, злиті або спіро-циклічні системи, а зазначене карбоциклічне кільце може, як варіант, містити до 2 подвійних зв'язків;

R^2 і R^3B на нітрогені можуть разом утворювати додаткове гетероциклічне кільце з 6-9 членами, утворюючи з'єднані містком, злиті або спіро-циклічні системи, а зазначене карбоциклічне кільце може, як варіант, містити до 2 подвійних зв'язків;

R^4 вибрано з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qO(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_pO(C_1-C_6)$ алкілОН, $-(CH_2)_pCF_3$, $-(CH_2)_pCN$, $-(CH_2)_pNH_2$, $-(CH_2)_pNH(C_1-C_6)$ алкіл і $-(CH_2)_pN(C_1-C_6)$ алкіл₂;

R^5 вибрано з групи, яку складають $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоциклі, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_p(C_1-C_6)$ алкокси, $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2$, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероциклі, $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероциклі і $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](4-14)$ -членний гетероциклі, де зазначений гетероциклі має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де один або два атоми карбону зазначеного гетероциклі, як варіант, заміщено оксогруппою, а кожний зазначений компонент $(CH_2)_t$, алкіл, алкініл, алкеніл, карбоциклі, арил і гетероциклі незалежно, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, вибраними з R^6 ;

кожну R^6 незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, $-NO_2$, $-OR^7$, $-(CH_2)_t(R^7)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCHF_2$, $-O(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_tC\equiv N$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоциклі(R^7), $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероциклі(R^7), $-(CH_2)_tSR^7$, $-(CH_2)_t(S=O)R^7$, $-(CH_2)_tS(=O)_2R^7$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2N(R^7)_2$, $-(C=O)R^7$, $-(C=O)OR^7$, $-[C(R^7)_2]_tO(C=O)R^7$, $[C(R^7)_2]_tO(C=O)N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)R^7$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tOR^7$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)OR^7$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)S(=O)_2N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)N(R^7)_2$, $-(C=O)N(R^7)_2$, $-O(C=O)N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tOR^7$, $C(R^7)_2SR^7$, $-[C(R^7)_2]_t(S=O)R^7$, $-[C(R^7)_2]_tS(=O)_2R^7$, $[C(R^7)_2]_tS(=O)_2N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)R^7$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)OR^7$, $-C(R^7)=NN(R^7)_2$, $C(R^7)=NOR^7$, $-C(R^7)_2N(R^7)N(R^7)_2$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)S(=O)_2N(R^7)_2$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)N(R^7)_2$,

кожну R^7 незалежно вибрано з N, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-$

будь-які R^A і R^B або будь-які дві R^A , або будь-які дві R^B можуть разом утворювати додаткове карбоциклічне кільце з 3-9 членами, утворюючи з'єднані містком, злиті або спіро-циклічні системи, і зазначене карбоциклічне кільце може, як варіант, містити до 2 подвійних зв'язків; або

R^2 і R^3B на нітрогені можуть разом утворювати додаткове гетероциклічне кільце з 6-9 членами, утворюючи з'єднані містком, злиті або спіроциклічні системи, і зазначене гетероциклічне кільце може, як варіант, містити до 2 подвійних зв'язків;

R^4 вибрано з групи, яку складають гідроген, - (C_1-C_6) алкіл, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qO(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_qO(C_1-C_6)$ алкілОН, $-(CH_2)_pCF_3$, $-(CH_2)_pCN$, $-(CH_2)_pNH_2$, $-(CH_2)_pNH(C_1-C_6)$ алкіл і $-(CH_2)_pN[(C_1-C_6)алкіл]_2$;

R^5 вибрано з групи, яку складають $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоцикліл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_p(C_1-C_6)$ алкокси, $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2$, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_t(4-14\text{-членний гетероцикліл})$, $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(4-14\text{-членний гетероцикліл})$ і $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](4-14\text{-членний гетероцикліл})$, де кожний зазначений гетероцикліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де один або два атоми карбону зазначеного гетероциклілу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH_2) , алкіл, алкініл, алке-ніл, карбоцикліл, арил і гетероцикліл незалежно, як варіант, заміщено 1-5 замісниками вибраними з R^6 :

кожну R^6 незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, $-NO_2$, $-OR^7$, $-(CH_2)_t(R^7)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_tC\equiv N$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоцикліл(R^7), $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_t(4-14\text{-членний гетероцикліл})(R^7)$, $-(CH_2)_tSR^7$, $-(CH_2)_t(S=O)R^7$, $-(CH_2)_tS(=O)_2R^7$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2N(R^7)_2$, $-(C=O)R^7$, $(C=O)OR^7$, $-[C(R^7)_2]O(C=O)R^7$, $[C(R^7)_2]_tO(C=O)N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)R^7$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tOR^7$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)OR^7$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)S(=O)_2N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)N(R^7)_2$, $(C=O)N(R^7)_2$, $-O(C=O)N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tOR^7$, $C(R^7)_2SR^7$, $-[C(R^7)_2]_t(S=O)R^7$, $-[C(R^7)_2]_tS(=O)_2R^7$, $[C(R^7)_2]_tS(=O)_2N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)R^7$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)OR^7$, $-C(R^7)=NN(R^7)_2$, $C(R^7)=NOR^7$, $-C(R^7)_2N(R^7)N(R^7)_2$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)S(=O)_2N(R^7)_2$ і $[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)N(R^7)_2$;

кожну R^7 незалежно вибрано з N , $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{12})$ карбоциклілу і $-(C_6-C_{10})$ арилу або дві групи R^7 на одному атомі нітрогену можуть разом з атомом нітрогену утворювати 5-8-членне гетероциклільне кільце з 1-3 кільцевими гетероатомами, вибраними з групи, яку складають N , O і S , або дві групи R^7 на одному атомі карбону можуть разом з цим атомом карбону утворювати 3-7-членне карбоциклільне кільце і де кожний зазначений алкіл, алкеніл, арил, гетероцикліл і карбоцикліл може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-NO_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоцикліл;

X вибрано з групи, яку складають O, S і NR⁸:

R⁸ вибрано з групи, яку складають гідроген, - (C₁-C₆)алкіл, -(CH₂)_iC≡N, -NO₂ і -S(=O)₂R⁹;

кожну R^9 незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)\text{алкіл}$, $-(CH_2)_n\text{ОН}$, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})\text{арил}$, $-(CH_2)_i(C_3-C_{12})\text{карбоцикліл}$ і $-(CH_2)_i(4-14\text{-членний гетероцикліл})$, де зазначений гетероцикліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, або дві групи R^9 на одному атомі нітрогену можуть разом з цим атомом нітрогену утворювати 5-8-членне гетероциклільне кільце, яке, як варіант, має 1-3 кільцеві додаткові гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, або дві групи R^9 на одному атомі карбону можуть разом з цим атомом карбону утворювати 3-7-членне карбоциклільне кільце, де кожний зазначений алкіл, арил, компонент $(CH_2)_i$, карбоцикліл і гетероцикліл може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають $-(C_1-C_6)\text{алкіл}$, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)\text{алкокси}$, $-CN$, $-(CH_2)_iCF_3$, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})\text{арил}$, $-NH(C_1-C_6)\text{алкіл}$, $-N[(C_1-C_6)\text{алкіл}]_2$ і $-(CH_2)_i(4-14\text{-членний гетероцикліл})$, де зазначений гетероцикліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S:

кожне $p \in$ незалежно 1, 2, 3, 4, або 5:

кожне $t \in$ незалежно 0, 1, 2, 3, 4, або 5;

кожне $m \in$ незалежно 0, 1 або 2:

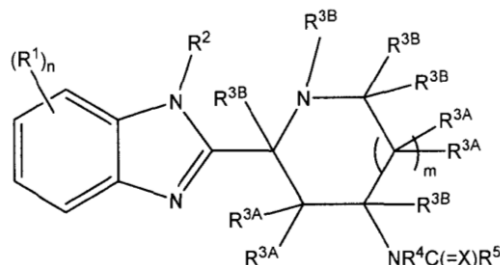
кожне $n \in$ незалежно 0, 1, 2, 3 або 4:

кожне $q \in$ незалежно 2, 3, 4, або 5: і

кожне $w \in$ незалежно 0, 1 або 2;

за умови, що сполука формули I не є 2-аміно-N-[(3R,5S)-5-[5-(фенілметил)-1H-бензімідазол-2-іл]-3-піролідиніл]-ацетамід.

У ще одному втіленні винахід включає сполуку формули I:



1

або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

кожну R¹ незалежно вибрано з групи, яку складають галоген, -(CH₂)_tOH, -(CH₂)_tCF₃, -(CH₂)_tC≡N, -NO₂, -(CH₂)_tN[(CH₂)_tR⁹]₂, (CH₂)_t(C=O)N[(CH₂)_tR⁹]₂, (CH₂)_tN[(CH₂)_tR⁹](C=O)[(CH₂)_tR⁹], (CH₂)_tN[(CH₂)_tR⁹]₅(O)_w[(CH₂)_tR⁹], (CH₂)_tS(O)_wN[(CH₂)_tR⁹]₂, -(CH₂)_tS(O)_w[(CH₂)_tR⁹], -(CH₂)_tR⁹-(CH₂)_tO[(CH₂)_tR⁹], -(CH₂)_t(C=O)[(CH₂)_tR⁹], -(CH₂)_t(C=O)O[(CH₂)_tR⁹], -(CH₂)_tO(C=O)[(CH₂)_tR⁹], -N[(CH₂)_tR⁹](C=O)N[(CH₂)_tR⁹]₂, -(CH₂)_t(C₃-C₁₂)карбоцикліл, -(CH₂)_t(C₆-C₁₀)арил і -(CH₂)_t(4-14-членний гетероцикліл) де кожний зазначений компонент (CH₂) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають -(C₁-C₆)алкіл, галоген, гід-

рокси, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CN$, $-(CH_2)_tCF_3$ і $-N[(CH_2)_tR^9]_2$;

R^2 вибрано з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_qOH$, $-(C=O)O(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_pO(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_qO(C_1-C_6)$ алкілОН, $-(CH_2)_pCF_3$ і $-(CH_2)_pCN$;

кожну R^3A незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген, $-CN$, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоцикліл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероцикліл, $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероцикліл, $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил і $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероцикліл, де кожний зазначений гетероцикліл має 1-4 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де кожний зазначений алкіл, карбоцикліл, арил і гетероцикліл може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-NO_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоцикліл;

кожну R^3B незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-CF_3$, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоцикліл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероцикліл, $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероцикліл, $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил і $-(CH_2)_t(C=O)(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероцикліл, де кожне зазначене гетероциклільне кільце має 1-4 кільцеві гетероатоми, вибрані з N, O і S, і де кожний зазначений алкіл, карбоцикліл, арил і гетероцикліл може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-NO_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоцикліл;

будь-які R^3A і R^3B або будь-які дві R^3A , або будь-які дві R^3B можуть разом утворювати додаткове карбоциклічне кільце з 3-9 членами, утворюючи з'єднані містком, злиті або спіро-циклічні системи, і зазначене карбоциклічне кільце може, як варіант, містити до 2 подвійних зв'язків; або

R^2 і R^3B на нітрогені можуть разом утворювати додаткове гетероциклічне кільце з 6-9 членами, утворюючи з'єднані містком, злиті або спіро-циклічні системи, і зазначене гетероциклічне кільце може, як варіант, містити до 2 подвійних зв'язків;

R^4 вибрано з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_qO(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_qO(C_1-C_6)$ алкілОН, $-(CH_2)_pCF_3$, $-(CH_2)_pCN$, $-(CH_2)_pNH_2$, $-(CH_2)_pMH(C_1-C_6)$ алкіл і $-(CH_2)_pN[(C_1-C_6)$ алкіл] $_2$;

R^5 вибрано з групи, яку складають $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоцикліл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_t(C_1-$

$C_6)$ алкокси, $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2$, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероцикліл, $-(CH_2)_tO(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероцикліл і $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2(4-14)$ -членний гетероцикліл, де кожний зазначений гетероцикліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де один або два атоми карбону зазначеного гетероциклілу у, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент $(CH_2)_t$, алкіл, алкініл, алкеніл, карбоцикліл, арил і гетероцикліл незалежно як варіант, заміщено 1-5 замісниками вибраними з R^6 ;

кожну R^6 незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, $-NO_2$, $-OR^7$, $-(CH_2)_t(R^7)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_tC\equiv N$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоцикліл(R^7), $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероцикліл(R^7), $-(CH_2)_tSR^7$, $-(CH_2)_t(S=O)R^7$, $-(CH_2)_tS(=O)_2R^7$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2N(R^7)_2$, $-(C=O)R^7$, $-(C=O)OR^7$, $-[C(R^7)_2]_tO(C=O)R^7$, $[C(R^7)_2]_tO(C=O)N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)R^7$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tOR^7$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)OR^7$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)S(=O)_2N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)N(R^7)_2$, $-(C=O)N(R^7)_2$, $-O(C=O)N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tOR^7$, $-C(R^7)_2SR^7$, $-[C(R^7)_2]_t(S=O)R^7$, $-[C(R^7)_2]_tS(=O)_2R^7$, $[C(R^7)_2]_tS(=O)_2N(R^7)_2$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)R^7$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)OR^7$, $-C(R^7)=NN(R^7)_2$, $C(R^7)=NOR^7$, $-C(R^7)_2N(R^7)N(R^7)_2$, $[C(R^7)_2]_tN(R^7)S(=O)_2N(R^7)_2$ і $[C(R^7)_2]_tN(R^7)(C=O)N(R^7)_2$;

кожну R^7 незалежно вибрано з N, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_1)$ карбоциклілу і $-(C_6-C_{10})$ арилу, або дві групи R^7 на одному атомі нітрогену можуть разом з цим атомом нітрогену утворювати 5-8-членне гетероциклільне кільце, де зазначене гетероциклільне кільце має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, або дві групи R^7 на одному атомі карбону можуть разом з цим атомом карбону утворювати 3-7-членне карбоциклільне кільце, і кожний зазначений алкіл, алкеніл, арил, гетероцикліл і карбоцикліл може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-NO_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоцикліл;

X вибрано з групи, яку складають O, S і NR^8 ;

R^8 вибрано з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_tC\equiv N$, $-NO_2$ і $-S(=O)_2R^9$;

кожну R^9 незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_tOH$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоцикліл і $-(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероцикліл, де зазначений гетероцикліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, або дві групи R^9 на одному атомі нітрогену можуть разом з цим атомом нітрогену утворювати 5-8-членне гетероциклільне кільце, яке, як варіант, має 1-3 кільцеві додаткові гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, або дві групи R^9 на одному атомі карбону

можуть разом з цим атомом карбону утворювати 3-7-членне карбоциклічне кільце, де кожний зазначений алкіл, арил, компонент $(CH_2)_t$, карбоцикліл і гетероцикліл може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають $-(C_1-C_6)$ алкіл, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CN$, $-(CH_2)_tCF_3$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-NH(C_1-C_6)$ алкіл, $-N[(C_1-C_6)алкіл]_2$ і $-(CH_2)_t(4-14\text{-членний гетероцикліл})$, де зазначений гетероцикліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S;

кожне p є незалежно 1, 2, 3, 4, або 5;
кожне t є незалежно 0, 1, 2, 3, 4, або 5;
кожне m є незалежно 1 або 2;
кожне n є незалежно 0, 1, 2, 3 або 4;
кожне q незалежно 2, 3, 4, або 5; і
кожне w є незалежно 0, 1 або 2.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій 4 позиція має абсолютну конфігурацію R.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій 4 позиція має абсолютну конфігурацію R і 2 позиція має абсолютну конфігурацію R.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожну R^1 незалежно вибрано з групи, яку складають галоген, $-(CH_2)_tOH$, $-(CH_2)_tCF_3$, $-(CH_2)_tCEN$, $-NO_2$, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2$, $-(CH_2)_t(C=O)N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](C=O)[(CH_2)_tR^9]$, $-(CH_2)_tR^9$, $-(CH_2)_tO[(CH_2)_tR^9]$, $-(CH_2)_t(C=O)[(CH_2)_tR^9]$, $-(CH_2)_t(C=O)O[(CH_2)_tR^9]$, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоцикліл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил і $-(CH_2)_t(4-14\text{-членний гетероцикліл})$, де кожний зазначений компонент $(CH_2)_t$ може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають $-(C_1-C_6)$ алкіл, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CN$, $-(CH_2)_tCF_3$ і $-N[(CH_2)_tR^9]_2$.

В іншому втіленні винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожну R^1 незалежно вибрано з групи, яку складають галоген, $-(CH_2)_tOH$, $-(CH_2)_tCF_3$, $-(CH_2)_tCEN$, $-NO_2$, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2$, $-(CH_2)_t(C=O)N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9](C=O)[(CH_2)_tR^9]$, $-(CH_2)_tR^9$, $-(CH_2)_tO[(CH_2)_tR^9]$, $-(CH_2)_t(C=O)[(CH_2)_tR^9]$ і $-(CH_2)_t(C=O)O[(CH_2)_tR^9]$, де кожний зазначений компонент $(CH_2)_t$ може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають $-(C_1-C_6)$ алкіл, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CN$, $-(CH_2)_tCF_3$ і $-N[(CH_2)_tR^9]_2$.

В іншому втіленні винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожну R^1 незалежно вибрано з групи, яку складають галоген, $-(CH_2)_tCF_3$, $-(CH_2)_tC\equiv N$, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2$, $-(CH_2)_tR^9$ і $-(CH_2)_tO[(CH_2)_tR^9]$, де кожний зазначений компонент $(CH_2)_t$ може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають $-(C_1-C_6)$ алкіл, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CN$, $-(CH_2)_tCF_3$ і $-N[(CH_2)_tR^9]_2$.

В іншому втіленні винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожна R^1 - галоген.

В іншому втіленні винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожна R^1 є $-(CH_2)_tCF_3$ і кожний зазначений компонент $(CH_2)_t$ може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають $-(C_1-C_6)$ алкіл, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CN$, $-(CH_2)_tCF_3$ і $-N[(CH_2)_tR^9]_2$.

В іншому втіленні винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожна R^1 є $-(CH_2)_tC\equiv N$, де кожний зазначений компонент $(CH_2)_t$ може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають $-(C_1-C_6)$ алкіл, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CN$, $-(CH_2)_tCF_3$ і $-N[(CH_2)_tR^9]_2$.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожна R^1 є $-(CH_2)_tN[(CH_2)_tR^9]_2$, де кожний зазначений компонент $(CH_2)_t$ може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають $-(C_1-C_6)$ алкіл, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CN$, $-(CH_2)_tCF_3$ і $-N[(CH_2)_tR^9]_2$.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожна R^1 є $-(CH_2)_tR^9$, де кожний зазначений компонент $(CH_2)_t$ може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають $-(C_1-C_6)$ алкіл, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CN$, $-(CH_2)_tCF_3$ і $-N[(CH_2)_tR^9]_2$.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, де кожна R^1 є $-(CH_2)_tO[(CH_2)_tR^9]$, де кожний зазначений компонент $(CH_2)_t$ може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають $-(C_1-C_6)$ алкіл, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CN$, $-(CH_2)_tCF_3$ і $-N[(CH_2)_tR^9]_2$.

В іншому втіленні винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^2 вибрано з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_qOH$, $-(C=O)O(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_pO(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_pO(C_1-C_6)$ алкілОН, $-(CH_2)_pCF_3$ і $-(CH_2)_pCN$.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^2 вибрано з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_qOH$, $-(CH_2)_pCF_3$ і $-(CH_2)_pCN$.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^2 - гідроген.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^2 - $-(C_1-C_6)$ алкіл.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожну R^3A незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген, $-CN$, галоген, гідрокси, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-S(C_1-$

C_6)алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоцикліл.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^4 вибрано з групи, яку складають гідроген і $-(C_1-C_6)$ алкіл.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^4 - гідроген.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^4 - $-(C_1-C_6)$ алкіл.

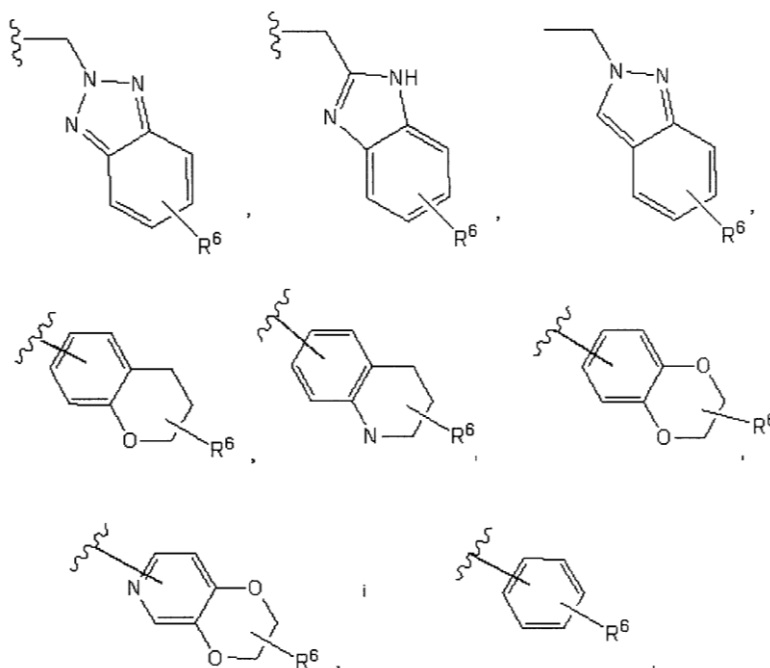
В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 вибрано з групи, яку складають $-(CH_2)_i(C_3-C_{12})$ карбоцикліл, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_p(C_1-C_6)$ алкокси, $-(CH_2)_iO(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_iN[(CH_2)_iR^9]_2$, $-(CH_2)_iN[(CH_2)_iR^9](C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_i(4-14-членний \text{ гетероцикліл})$, $-(CH_2)_iO(CH_2)_i(4-14-членний \text{ гетероцикліл})$ і $-(CH_2)_i[CH[(CH_2)_iR^9]](4-14-членний \text{ гетероцикліл})$, де зазначений гетероцикліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де один або два атоми карбону зазначеного гетероциклілу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений (CH_2) компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 , і кожний зазначений карбоцикліл, арил і гетероцикліл незалежно, як

варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 вибрано з групи, яку складають $-(CH_2)_i(C_3-C_{12})$ карбоцикліл, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_iN[(CH_2)_iR^9](C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_i(4-14-членний \text{ гетероцикліл})$ і $-(CH_2)_i[N[(CH_2)_iR^9]](4-14-членний \text{ гетероцикліл})$, де зазначений гетероцикліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де один або два атоми карбону зазначеного гетероциклілу, як варіант, заміщено оксогрупою, і кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 , де кожний зазначений карбоцикліл, арил і гетероцикліл, незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 .

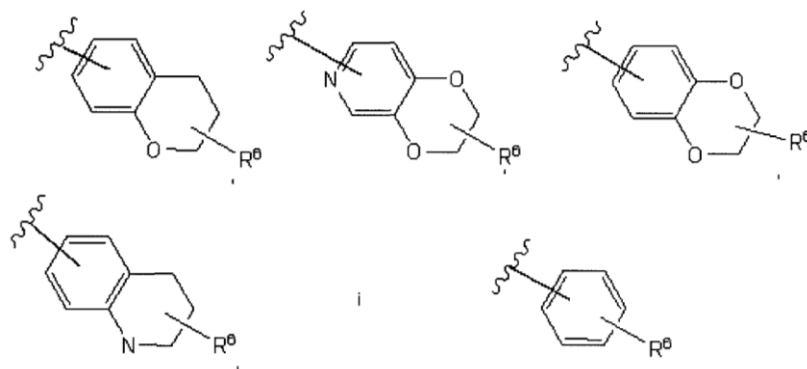
В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 є $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил, де кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 і де кожний зазначений арил і гетероцикліл незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 є $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил і вибрано з групи, яку складають:



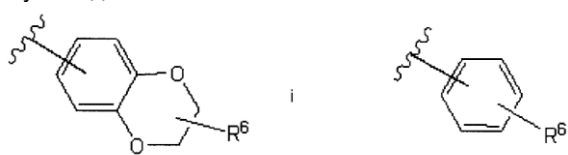
де кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 і де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, де R^5 є $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил, вибраний з групи, яку складають:



де кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 і де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 є $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил і вибрано з групи, яку складають:

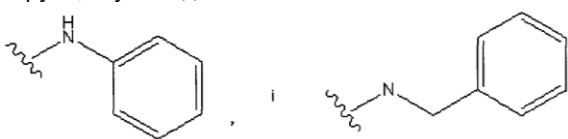


де кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 і де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 є $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ карбоцикліл, де кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 і де кожний зазначений карбоцикліл незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 є $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9](\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил і кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 і де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 є $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9](\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил і вибрано з групи, яку складають:



де кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 і де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 є $-(\text{CH}_2)_t(4\text{-}14\text{-членний гетероцикліл})$, де зазначений гетероцикліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де один або два атоми карбону зазначеного гетероциклілу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 є $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9](4\text{-}14\text{-членний гетероцикліл})$, де зазначений гетероцикліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 є $-(\text{CH}_2)_t\text{N}[(\text{CH}_2)_t\text{R}^9](4\text{-}14\text{-членний гетероцикліл})$ і вибрано з групи, яку складають:



де кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 і де кожний зазначений гетероцикліл незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожну R^6 незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^7$, $-(\text{CH}_2)_t(\text{R}^7)$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил(R^7), $-(\text{CH}_2)_t\text{C}\equiv\text{N}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ карбоцикліл(R^7), $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил(R^7), $-(\text{CH}_2)_t(4\text{-}14\text{-членний гетероцикліл})(\text{R}^7)$, $-(\text{CH}_2)_t\text{SR}^7$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$, $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^7$, $-(\text{C}(\text{R}^7)_2)\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$, $-(\text{C}(\text{R}^7)_2)\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^7)_2)\text{N}(\text{R}^7)(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$, $-(\text{C}(\text{R}^7)_2)\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^7)_2)\text{OR}^7$, $-(\text{C}(\text{R}^7)_2)\text{N}(\text{R}^7)(\text{C}=\text{O})\text{OR}^7$, $-(\text{C}(\text{R}^7)_2)\text{N}(\text{R}^7)(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^7)_2)\text{N}(\text{R}^7)\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-(\text{C}(\text{R}^7)_2)\text{OR}^7$, $-(\text{C}(\text{R}^7)_2)\text{SR}^7$, $-(\text{C}(\text{R}^7)_2)\text{N}(\text{R}^7)(\text{C}=\text{O})\text{R}^7$, $-(\text{C}(\text{R}^7)_2)\text{N}(\text{R}^7)(\text{C}=\text{O})\text{OR}^7$, $-(\text{C}(\text{R}^7)_2)\text{N}(\text{R}^7)(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі,

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, де R² - гідроген і де кожному R³В незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген, -(C₁-C₆)алкіл, -(C=O)O(C₁-C₆)алкіл, -(CH₂)_i(C₃-C₁₂)карбоциклі і -(CH₂)_j(C₆-C₁₀)арил, де зазначений алкіл, алкенил, карбоциклі і арил може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₆)алкокси, -CF₃, -OCF₃, -N[(CH₂)_iR⁹]₂, -NO₂, -S(C₁-C₆)алкіл, -(S=O)(C₁-C₆)алкіл, -(S=O)₂(C₁-C₆)алкіл, -(C=O)O(C₁-C₆)алкіл, -(C=O)(C₁-C₆)алкіл і -(C₃-C₁₂)карбоциклі.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятої солі, в якій кожна R^3A - гідроген і де R^5 вибрано з групи, яку складають $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоциклі, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_tN[(CH_2)_t(R^9)(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_t(4-14$ -членний гетероциклі) і $-(CH_2)_t(M[(CH_2)^9](4-14$ -членний гетероциклі), де зазначений гетероциклі має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де один або два атоми карбону зазначеного гетероциклі, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 і де кожний зазначений карбоцик-

ліл, арил і гетероцикліліл незалежно, як варіант, замінено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожен R^3 незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_i(C_3-C_{12})$ карбоцикліліл і $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил, де зазначений алкіл, карбоцикліліл або арил може, як варіант, бути замінений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_6-C_{10})$ арил, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_iR^9]_2$, $-NO_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоцикліліл, і де R^5 вибрано з групи, яку складають $-(CH_2)_i(C_3-C_{12})$ карбоцикліліл, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_iN[(CH_2)_iR^9](C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_i(4-14-членний гетероцикліліл)$ і $-(CH_2)_i(N[(CH_2)_iR^9])(4-14-членний гетероцикліліл)$, де зазначений гетероцикліліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де один або два атоми карбону зазначеного гетероциклілілу, як варіант, замінено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути замінений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 , і де кожний зазначений карбоцикліліл, арил і гетероцикліліл незалежно, як варіант, замінено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 .

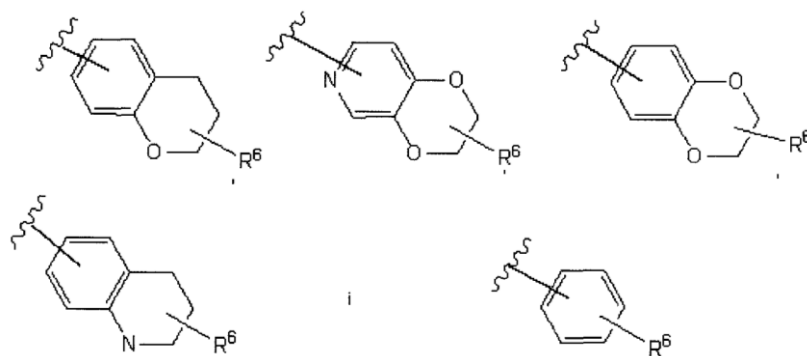
В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^4 вибрано з групи, яку складають гідроген і $-(C_1-C_6)$ алкіл, і де R^5 вибрано з групи, яку складають $-(CH_2)_i(C_3-C_{12})$ карбоцикліліл, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_iN[(CH_2)_iR^9](C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_i(4-14-членний гетероцикліліл)$ і $-(CH_2)_i(N[(CH_2)_iR^9])(4-14-членний гетероцикліліл)$, де зазначений гетероцикліліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де один або два атоми карбону зазначеного гетероциклілілу, як варіант, замінено оксогрупою і кожний зазначений (CH_2) компонент може, як варіант, бути замінений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з

R^6 , і де кожний зазначений карбоцикліліл, арил і гетероцикліліл незалежно, як варіант, замінено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожна R^4 - гідроген і де R^5 вибрано з групи, яку складають $-(CH_2)_i(C_3-C_{12})$ карбоцикліліл, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_iN[(CH_2)_iR^9](C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_i(4-14-членний гетероцикліліл)$ і $-(CH_2)_i(N[(CH_2)_iR^9])(4-14-членний гетероцикліліл)$, де зазначений гетероцикліліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де один або два атоми карбону зазначеного гетероциклілілу, як варіант, замінено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути замінений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 .

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 вибрано з групи, яку складають $-(CH_2)_i(C_3-C_{12})$ карбоцикліліл, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_iN[(CH_2)_iR^9](C_6-C_{10})$ арил, $-(CH_2)_i(4-14-членний гетероцикліліл)$ і $-(CH_2)_i(N[(CH_2)_iR^9])(4-14-членний гетероцикліліл)$, де зазначений гетероцикліліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де один або два атоми карбону зазначеного арилу або гетероциклілілу, як варіант, замінено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути замінений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 , і де кожний зазначений карбоцикліліл, арил і гетероцикліліл незалежно, як варіант, замінено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 , і де кожен R^6 незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, $-OR^7$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_iC\equiv N$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ алкіл(R^7), $-(CH_2)_i(4-14-членний гетероцикліліл)(R^7)$, $-(C=O)R^7$, $-[C(R^7)_2]N(R^7)_2$, $-(CH_2)_iSR^7$ і $-[C(R^7)_2]OR^7$.

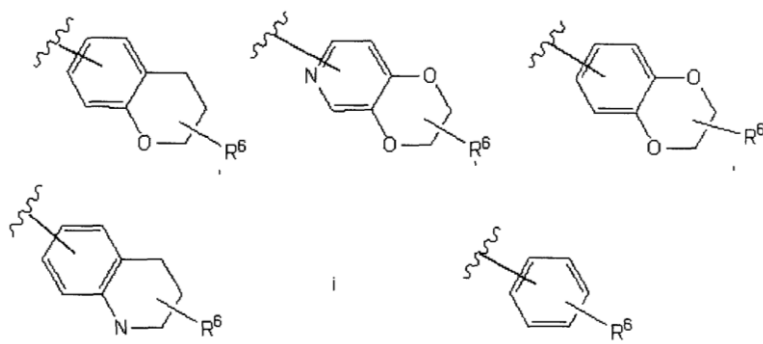
В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 вибрано з групи, яку складають



де один або два атоми карбону зазначеного арилу, як варіант, замінено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути замінений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 , де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, замінено 1-3 замісниками вибраними з R^6 , і де кожен R^6 незалежно вибрано з

групи, яку складають азид, галоген, $-OR^7$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_iC\equiv N$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_i(4-14-членний гетероцикліліл)(R^7)$, $-(C=O)R^7$, $-[C(R^7)_2]N(R^7)_2$, $-(CH_2)_iSR^7$ і $-[C(R^7)_2]OR^7$.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі,

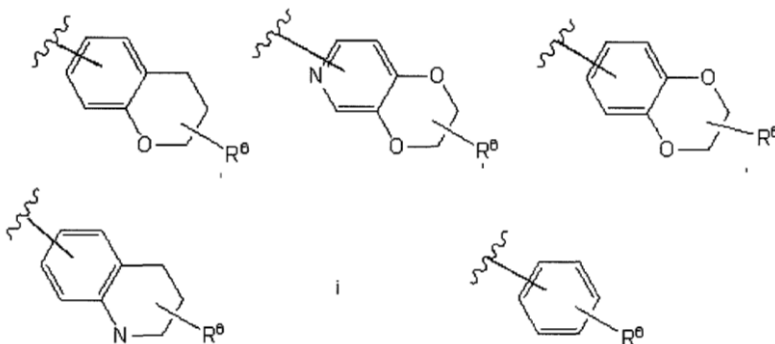


де один або два атоми карбону зазначеного арилу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH₂) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R⁶, і кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R⁶, де кожну R⁶ незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, -OR⁷, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_tC≡N, -(C₁-C₆)алкіл, -(CH₂)_t(C₆-

в якій R⁵ вибрано з групи, яку складають

C₁₀)арил(R⁷), -(CH₂)_t(4-14-членний гетероцикл)(R⁷), -(C=O)R⁷, -[C(R⁷)₂]_tN(R⁷)₂, -(CH₂)_tSR⁷ і -[C(R⁷)₂]_tOR⁷, і де R¹ вибрано з групи, яку складають галоген, -(CH₂)_tCF₃, -(CH₂)_tCsN, -(CH₂)_tN[(CH₂)_tR⁹]₂, -(CH₂)_tR⁹ і -(CH₂)_tO[(CH₂)_tR⁹].

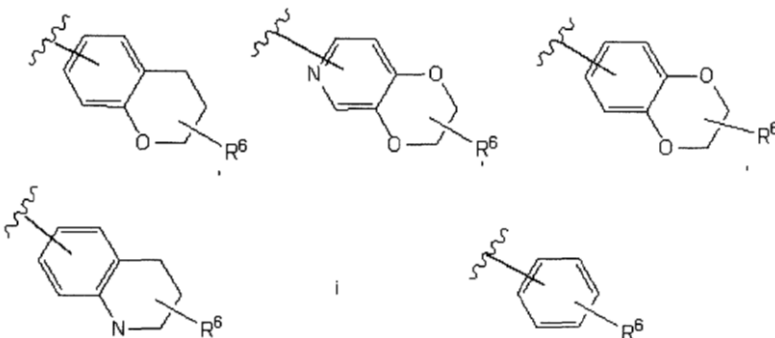
В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R⁵ вибрано з групи, яку складають



де один або два атоми карбону зазначеного арилу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH₂) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R⁶, і кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R⁶, де кожну R⁶ незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, -OR⁷, -CF₃, -

OCF₃, -(CH₂)_tC≡N, -(C₁-C₆)алкіл, -(CH₂)_t(C₆-C₁₀)арил(R⁷), -(CH₂)_t(4-14-членний гетероцикл)(R⁷), -(C=O)R⁷, -[C(R⁷)₂]_tN(R⁷)₂, -(CH₂)_tSR⁷ і -[C(R⁷)₂]_tOR⁷, і де R² - гідроген.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R⁵ вибрано з групи, яку складають



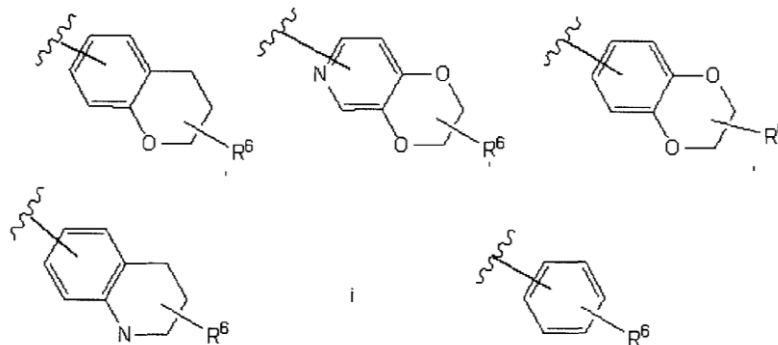
де один або два атоми карбону зазначеного арилу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний

зазначений компонент (CH₂) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно

вибраними з R^6 , і кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 , де кожна R^6 незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, $-OR^7$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_tC\equiv N$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_t(4-14\text{-членний гетероцикл-}$

ліл)(R^7), $-(C=O)R^7$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)_2$, $-(CH_2)_tSR^7$ і $-[C(R^7)_2]_tOR^7$, і де R^3A - гідроген.

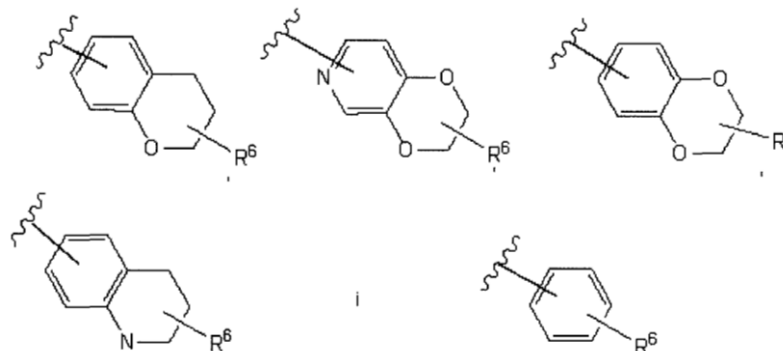
В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 вибрано з групи, яку складають



де один або два атоми карбону зазначеного арилу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 , де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 , де кожна R^6 незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, $-OR^7$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_tCsN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_t(4-14\text{-членний гетероцикл-}$

$(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_t((C_3-C_{12})$ карбоциклі, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил), де зазначений алкіл, карбоциклі або арил може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_6-C_{10})$ арил, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-NO_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-S(=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоциклі.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 вибрано з групи, яку складають

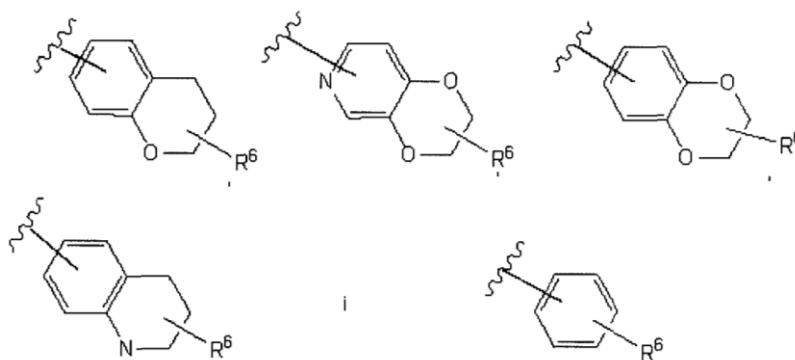


де один або два атоми карбону зазначеного арилу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 , і де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 , і кожна R^6 незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, $-OR^7$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_tC\equiv N$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_t(4-14\text{-членний гетероцикл-}$

$(CH_2)_tC\equiv N$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_t(4-14\text{-членний гетероциклі})(R^7)$, $-(C=O)R^7$, $-[C(R^7)_2]_tN(R^7)_2$, $-(CH_2)_tSR^7$ і $-[C(R^7)_2]_tOR^7$, і де кожна R^7 незалежно вибрано з групи, яку складають H, $-CF_3$ і $-(C_1-C_6)$ алкіл, де зазначений алкіл може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_tR^9]_2$, $-NO_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоциклі.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 вибрано з групи, яку складають

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожна R^6 незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, $-OR^7$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -



де один або два атоми карбону зазначеного арилу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH₂) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R⁶, де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R⁶ і де кожну R⁶ незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, -OR⁷, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_iC=N, -(C₁-C₆)алкіл, -(CH₂)_i(C₆-C₁₀)арил(R⁷), -(CH₂)_i(4-14-членний гетероцикліл)(R⁷), -(C=O)R⁷, -[C(R⁷)₂]_iN(R⁷)₂, -(CH₂)_iSR⁷ і -[C(R⁷)₂]_iOR⁷, і де кожну R⁷ незалежно вибрано з групи, яку складають H, -CF₃ і -(C₁-C₆)алкіл, де зазначений алкіл може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)алкокси, -CF₃, -OCF₃, -N[(CH₂)_iR⁹]₂, -NO₂, -S(C₁-C₆)алкіл, -(S=O)(C₁-C₆)алкіл, -(S=O)₂(C₁-C₆)алкіл, -(C=O)O(C₁-C₆)алкіл, -C(=O)(C₁-C₆)алкіл і -(C₃-C₁₂)карбоцикліл.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій X - O і R¹ вибрано з групи, яку складають галоген, -(CH₂)_iCF₃, -(CH₂)_iC=N, -(CH₂)_iN[(CH₂)_iR⁹]₂, -(CH₂)_iR⁹ і -(CH₂)_iO[(CH₂)_iR⁹].

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій X - O і R² вибрано з групи, яку складають гідроген і -(C₁-C₆)алкіл.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій X - O, і кожну R³A незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген і -(C₁-C₆)алкіл, де кожний зазначений алкіл може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)алкокси, -CF₃, -OCF₃, -N[(CH₂)_iR⁹]₂, -NO₂, -S(C₁-C₆)алкіл, -(S=O)(C₁-

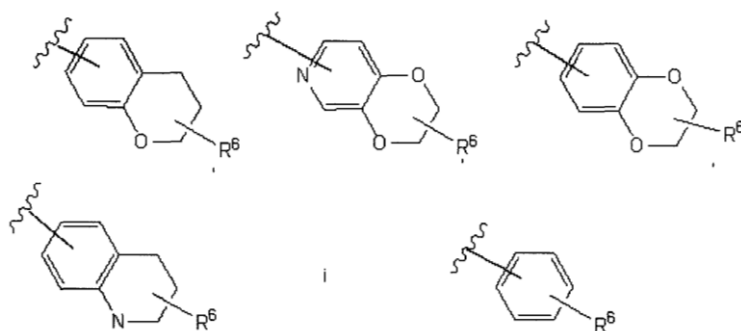
C₆)алкіл, -(S=O)₂(C₁-C₆)алкіл, -(C=O)O(C₁-C₆)алкіл, -(C=O)(C₁-C₆)алкіл і -(C₃-C₁₂)карбоцикліл.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій X - O і кожну R³B незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген, -(C₁-C₆)алкіл, -(C=O)O(C₁-C₆)алкіл, -(CH₂)_i(C₃-C₁₂)карбоцикліл, -(CH₂)_i(C₆-C₁₀)арил, де зазначений алкіл, карбоцикліл або арил може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₆-C₁₀)арил, -(C₁-C₆)алкокси, -CF₃, -OCF₃, -N[(CH₂)_iR⁹]₂, -NO₂, -S(C₁-C₆)алкіл, -(S=O)(C₁-C₆)алкіл, -(S=O)₂(C₁-C₆)алкіл, -(C=O)O(C₁-C₆)алкіл, -(C=O)(C₁-C₆)алкіл і -(C₃-C₁₂)карбоцикліл.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій X - O і R⁴ вибрано з групи, яку складають гідроген і -(C₁-C₆)алкіл.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій X - O і R⁵ вибрано з групи, яку складають -(CH₂)_i(C₃-C₁₂)карбоцикліл, -(CH₂)_i(C₆-C₁₀)арил, -(CH₂)_iN[(CH₂)_iR⁹](C₆-C₁₀)арил, -(CH₂)_i(4-14-членний гетероцикліл) і -(CH₂)_i(N[(CH₂)_iR⁹])(4-14-членний гетероцикліл), де зазначений гетероцикліл має 1-3 кільцеві гетероатоми, вибрані з групи, яку складають N, O і S, і де один або два атоми карбону зазначеного арилу або гетероциклілу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH₂) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R⁶ і де кожний зазначений карбоцикліл, арил і гетероцикліл незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R⁶.

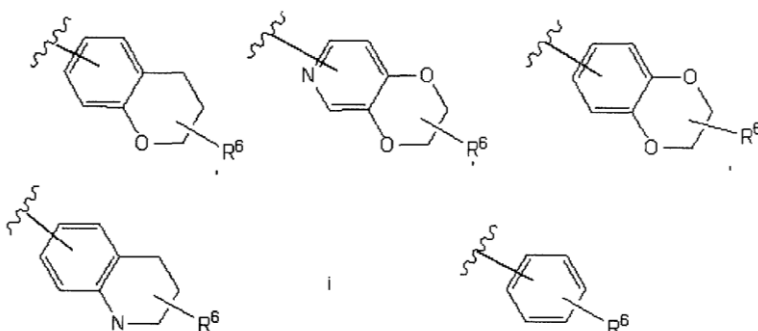
В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R⁵ вибрано з групи, що складається з:



де один або два атоми карбону зазначеного арилу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH₂) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R⁶, де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R⁶, а кожну R⁶ незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, -OR⁷, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_tC≡N, -(C₁-C₆)алкіл, -(CH₂)_t(C₆-C₁₀)арил(R⁷), -

(CH₂)_t(4-14-членний гетероцикліл)(R⁷), -(C=O)R⁷, -[C(R⁷)₂]_tN(R⁷)₂, -(CH₂)_tSR⁷ і -[C(R⁷)₂]_tOR⁷, де R⁷ вибрано з групи, яку складають галоген, -(CH₂)_tCF₃, -(CH₂)_tC≡N, -(CH₂)_tN[(CH₂)_tR⁹]₂, -(CH₂)_tR⁹ і -(CH₂)₂O[(CH₂)_tR⁹] і де X - O.

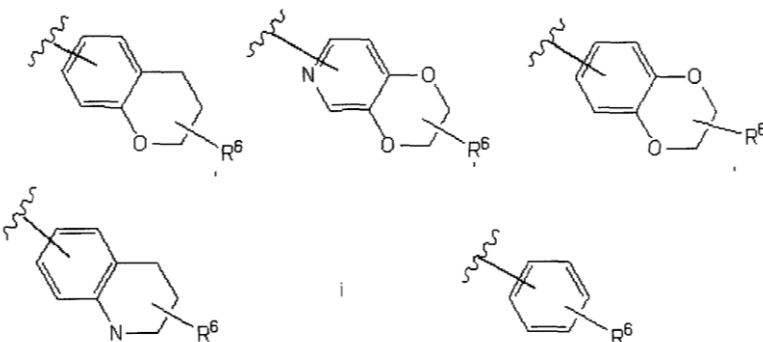
В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R⁵ вибрано з групи, яку складають



де один або два атоми карбону зазначеного арилу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH₂) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R⁶, де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R⁶, і кожну R⁶ незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, -OR⁷, -CF₃, -OCF₃,

-(CH₂)_tC≡N, -(C₁-C₆)алкіл, -(CH₂)_t(C₆-C₁₀)арил(R⁷), -(CH₂)_t(4-14-членний гетероцикліл)(R⁷), -(C=O)R⁷, -[C(R⁷)₂]_tN(R⁷)₂, -(CH₂)_tSR⁷ і -[C(R⁷)₂]_tOR⁷, де R² - гідроген і X - O.

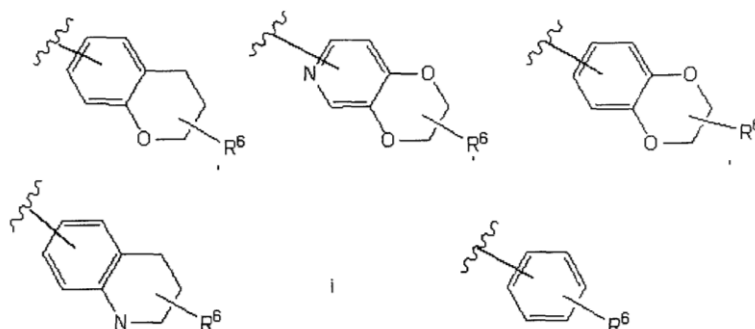
В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R⁵ вибрано з групи, яку складають



де один або два атоми карбону зазначеного арилу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH₂) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R⁶, де кожний зазначений арил неза-

лежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R⁶, і кожну R⁶ незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, -OR⁷, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_tC≡N, -(C₁-C₆)алкіл, -(CH₂)_t(C₆-C₁₀)арил(R⁷), -(CH₂)_t(4-14-членний гетероцикліл)(R⁷), -(C=O)R⁷, -

$[C(R^7)_2]_iN(R^7)_2$, $-(CH_2)_iSR^7$ і $-[C(R^7)_2]_iOR^7$, де R^3A - гідроген і $X - O$.

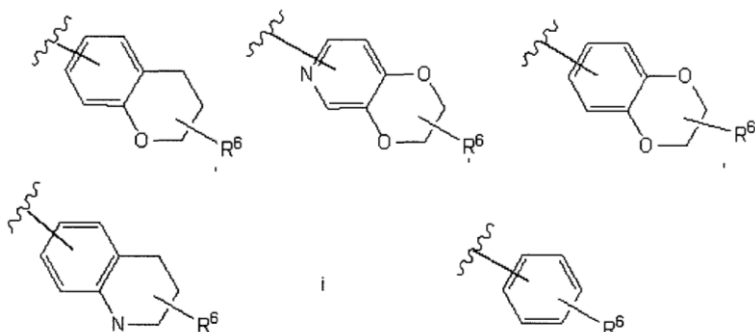


де один або два атоми карбону зазначеного арилу, як варіант, замінено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути замінений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 , де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, замінено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 , і кожну R^6 незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, $-OR^7$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(ON_2)_iC\equiv N$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_i(4-14$ -членний гетероциклі(R^7), $-(C=O)R^7$, $-[C(R^7)_2]_iN(R^7)_2$, $-(CH_2)_iSR^7$ і $-[C(R^7)_2]_iOR^7$, де кожну R^3B незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_i(C_3-C_{12})$ карбоциклі, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил), де зазначений алкіл, карбоциклі або арил може, як варіант, бути замінений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_6-C_{10})$ арил, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_iR^9]_2$, $-NO_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоциклі і де $X - O$.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 вибрано з групи, яку складають

$(CH_2)_i(C_3-C_{12})$ карбоциклі, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил), де зазначений алкіл, карбоциклі або арил може, як варіант, бути замінений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_6-C_{10})$ арил, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_iR^9]_2$, $-NO_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоциклі і де $X - O$.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 вибрано з групи, яку складають

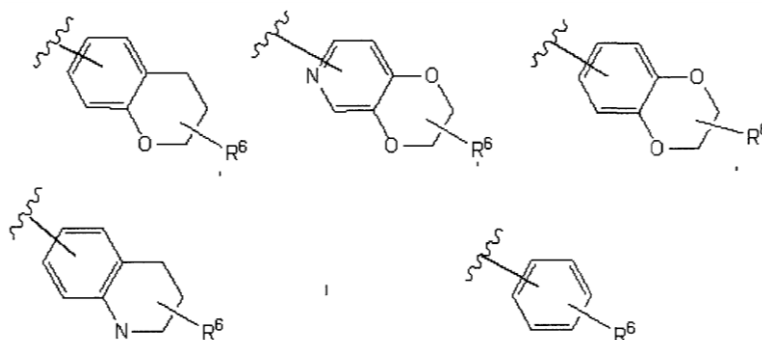


де один або два атоми карбону зазначеного арилу, як варіант, замінено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH_2) може, як варіант, бути замінений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R^6 , де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, замінено 1-3 замісниками, вибраними з R^6 і де кожну R^6 незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, $-OR^7$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(ON_2)_iC\equiv N$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_i(4-14$ -членний гетероциклі(R^7), $-(C=O)R^7$, $-[C(R^7)_2]_iN(R^7)_2$, $-(CH_2)_iSR^7$ і $-[C(R^7)_2]_iOR^7$, де R^4 - гідроген і $X - O$.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій кожну R^6 незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, $-OR^7$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-(CH_2)_iC\equiv N$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(CH_2)_i(C_6-C_{10})$ арил(R^7), $-(CH_2)_i(4-14$ -членний гетероциклі(R^7), $-(C=O)R^7$, $-[C(R^7)_2]_iN(R^7)_2$, $-(CH_2)_iSR^7$ і $-[C(R^7)_2]_iOR^7$, де кожну R^7 незалежно вибрано з групи, яку складають H , $-CF_3$ і $-(C_1-C_6)$ алкіл, де зазначений алкіл може, як варіант, бути замінений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_iR^9]_2$, $-NO_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоциклі і де $X - O$.

$(CH_2)_i(4-14$ -членний гетероциклі(R^7), $-(C=O)R^7$, $-[C(R^7)_2]_iN(R^7)_2$, $-(CH_2)_iSR^7$ і $-[C(R^7)_2]_iOR^7$, де кожну R^7 незалежно вибрано з групи, яку складають H , $-CF_3$ і $-(C_1-C_6)$ алкіл, де зазначений алкіл може, як варіант, бути замінений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N[(CH_2)_iR^9]_2$, $-NO_2$, $-S(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-(S=O)_2(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)O(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C=O)(C_1-C_6)$ алкіл і $-(C_3-C_{12})$ карбоциклі і де $X - O$.

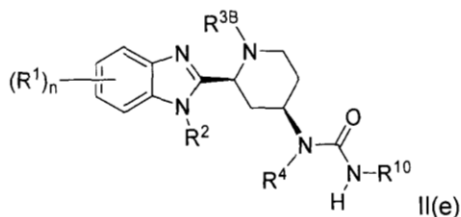
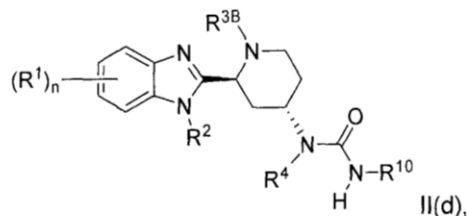
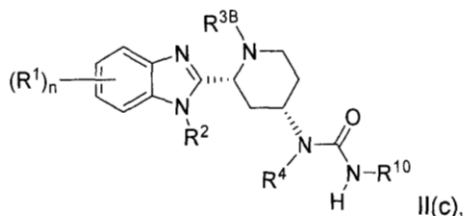
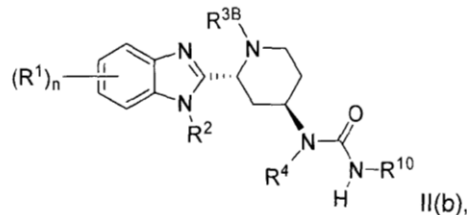
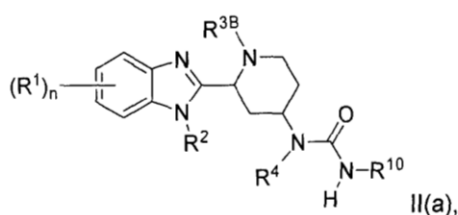
В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, в якій R^5 вибрано з групи, яку складають



де один або два атоми карбону зазначеного арилу, як варіант, заміщено оксогрупою і кожний зазначений компонент (CH₂) може, як варіант, бути заміщений одним-двома замісниками, незалежно вибраними з R⁶, де кожний зазначений арил незалежно, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, вибраними з R⁶ і де кожну R⁶ незалежно вибрано з групи, яку складають азид, галоген, -OR⁷, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_tC≡N, -(C₁-C₆)алкіл, -(CH₂)_t(C₆-C₁₀)арил(R⁷), -(CH₂)_t(4-14-членний гетероцикліл)(R⁷), -(C=O)R⁷, -[C(R⁷)₂]_tN(R⁷)₂, -(CH₂)_tSR⁷ і -

[C(R⁷)₂]_tOR⁷, де кожну R⁷ незалежно вибрано з групи, яку складають H, -CF₃ і -(C₁-C₆)алкіл, де зазначений алкіл може, як варіант, бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають галоген, гідрокси, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₁-C₆)алкокси, -CF₃, -OCF₃, -N[(CH₂)_tR⁹]₂, -NO₂, -S(C₁-C₆)алкіл, -(S=O)(C₁-C₆)алкіл, -(S=O)₂(C₁-C₆)алкіл, -(C=O)O(C₁-C₆)алкіл, -C(=O)(C₁-C₆)алкіл і -(C₃-C₁₂)карбоцикліл, і де X - O.

У ще одному втіленні запропоновано сполуку формули II(a), або II(b), або II(c), або II(d) або II(e),



де:
кожна R¹ є незалежно галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, -CF₃, -CN, або -NR¹⁶R¹⁷;
R² - гідроген або (C₁-C₆)алкіл;
R^{3B} - гідроген, (C₁-C₆)алкіл, -(CH₂)_t(C₆-C₁₂)арил або -(CH₂)_t(C₃-C₁₂)карбоцикліл;
R⁴ - гідроген або (C₁-C₆)алкіл;
R¹⁰ - -(CH₂)_t(C₆-C₁₂)арил або -(CH₂)_t(4-14-членний гетероцикліл), де кожний з зазначених (C₆-C₁₂)арилу і (4-14-членний гетероцикліл), як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C₁-C₆)алкілу, -CN, галогену, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₆)алкокси, -NO₂, -

(CH₂)_t(C₆-C₁₂)арилу, -C(O)(C₁-C₆)алкіл, -C(O)CF₃, азидо, 4-12-членного гетероциклілу) і -S((C₁-C₆)алкіл);

кожну R¹⁶ і R¹⁷ незалежно вибрано з гідрогену і (C₁-C₆)алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t дорівнює незалежно 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні запропоновано сполуку формули II(a), або II(b), або II(c), або II(d), або II(e), де кожна R¹ є незалежно F, Cl, Br, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN або -NR¹⁶R¹⁷,

R² - гідроген,

R^3B - гідроген, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$ або $-CH_2$ (феніл),

R^4 - гідроген,

R^{10} - феніл, піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, де кожний з зазначених фенілу, піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксинілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членний гетероциклілі і $-S((C_1-C_6)$ алкіл),

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу,

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2,

або її фармацевтично прийнятну сіль

У ще одному втіленні запропоновано сполуку формули II(a), або II(b), або II(c), або II(d), або II(e), де

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$,

R^2 - гідроген,

R^3B - $-CH_3$,

R^4 - гідроген,

R^{10} - феніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, де кожний з зазначених фенілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілі і $-S((C_1-C_6)$ алкіл),

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу,

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні запропоновано сполуку формули II(a), або II(b), або II(c), або II(d), або II(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{10} - феніл, 3-піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, де кожний з зазначених фенілу, 3-піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-14-членного гетероциклілі і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Інше втілення включає сполуку формули II(a), або II(b), або II(c), або II(d), або II(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{10} - феніл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілі і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Винахід включає також сполуку формули II(a), або II(b), або II(c), або II(d), або II(e),

де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{10} - феніл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OCH_3$ і $-NO_2$;

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні запропоновано сполуку формули II(a), або II(b), або II(c), або II(d), або II(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{10} - 3-піридил, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілі і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2; або

її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули II(a), або II(b), або II(c), або II(d), або II(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{10} - 3-піридил, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OCH_3$ і $-NO_2$;

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкіл; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули II(a), або II(b), або II(c), або II(d), або II(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

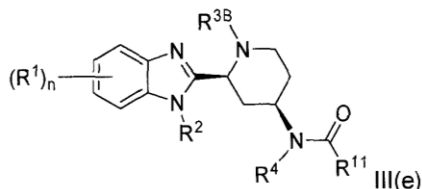
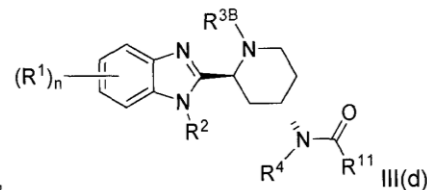
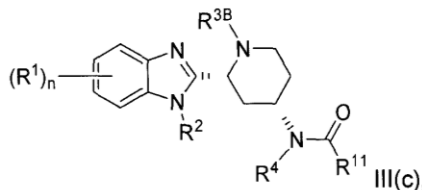
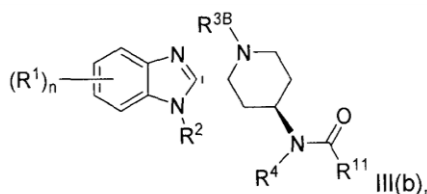
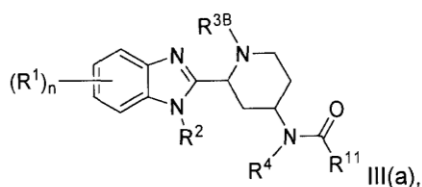
R^3 - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{10} - 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азида, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і



де

кожна R^1 є незалежно галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $-CF_3$, $-CN$, або $NR^{16}R^{17}$,

R^2 - гідроген або (C_1-C_6) алкіл,

R^3 - гідроген, (C_1-C_6) алкіл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арил, або $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоцикліл,

R^4 - гідроген або (C_1-C_6) алкіл,

R^{11} - $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арил або $-(CH_2)_t(4-14)$ -членний гетероцикліл, де кожний з зазначених (C_6-C_{12}) арилу і $(4-14)$ -членний гетероциклілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азида, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл),

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2,

або її фармацевтично прийнятну сіль.

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні запропоновано сполуку формули II(a), або II(b), або II(c), або II(d), або II(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3 - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{10} - 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OCH_3$ і $-NO_2$;

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, або й фармацевтично прийнятну сіль

Крім того, винахід включає сполуку формули III(a), або III(b), або III(c), або III(d), або III(e),

Винахід включає також сполуку формули III(a), або III(b), або III(c), або III(d), або III(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-NR^{16}R^{17}$;

R^2 - гідроген;

R^3 - гідроген, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, або $-CH_2$ (феніл);

R^4 - гідроген;

R^{11} - феніл, піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, де кожний з зазначених фенілу, піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксинілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азида, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

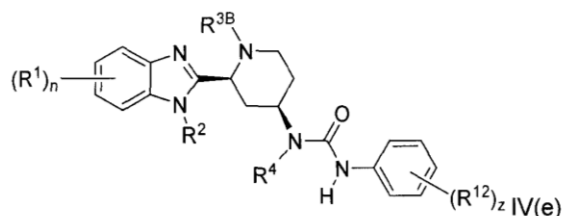
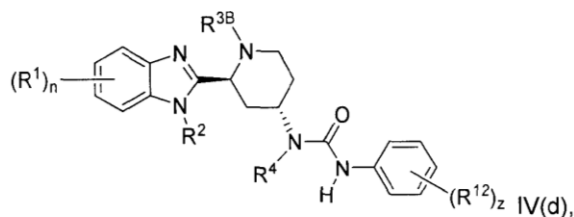
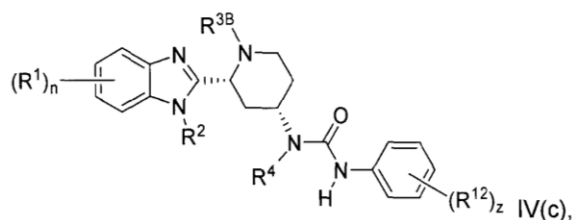
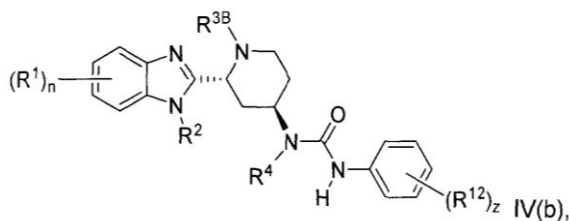
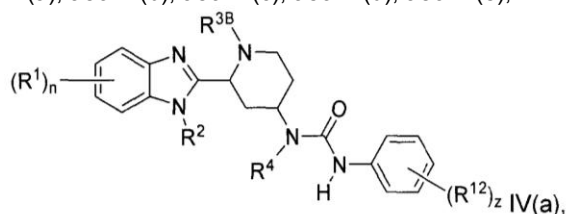
кожну t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.
 Винахід включає також сполуку формули III(a), або III(b), або III(c), або III(d), або III(e), де:
 кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;
 R^2 - гідроген;
 R^3 - $-CH_3$;
 R^4 - гідроген;
 R^{11} - феніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, де кожний з зазначених фенілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)алкіл)$;
 кожному R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;
 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і
 кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;
 або її фармацевтично прийнятну сіль.
 Крім того, винахід включає сполуку формули III(a), або III(b), або III(c), або III(d), або III(e), де:
 кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;
 R^2 - гідроген;
 R^3 - $-CH_3$;
 R^4 - гідроген;
 R^{11} - феніл, 3-піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, де кожний з зазначених фенілу, 3-піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)алкіл)$;
 кожному R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;
 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і
 кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;
 або її фармацевтично прийнятну сіль.
 Винахід включає також сполуку формули III(a), або III(b), або III(c), або III(d), або III(e), де:
 кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;
 R^2 - гідроген;
 R^3 - $-CH_3$;
 R^4 - гідроген;
 R^{11} - феніл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)алкіл)$;
 кожному R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;
 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і
 кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;
 або її фармацевтично прийнятну сіль.

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;
 R^2 - гідроген;
 R^3 - $-CH_3$;
 R^4 - гідроген;
 R^{11} - феніл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OCH_3$ і $-NO_2$;
 кожному R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкіл; і
 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
 або її фармацевтично прийнятну сіль.
 Винахід також включає сполуку формули III(a), або III(b), або III(c), або III(d), або III(e), де:
 кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;
 R^2 - гідроген;
 R^3 - $-CH_3$;
 R^4 - гідроген;
 R^{11} - 3-піридил, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)алкіл)$;
 кожному R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;
 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і
 кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;
 або її фармацевтично прийнятну сіль.
 Винахід також включає сполуку формули III(a), або III(b), або III(c), або III(d), або III(e), де:
 кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;
 R^2 - гідроген;
 R^3 - $-CH_3$;
 R^4 - гідроген;
 R^{11} - 3-піридил, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OCH_3$ і $-NO_2$;
 кожному R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу; і
 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
 або її фармацевтично прийнятну сіль.
 В об'єм винаходу включено також сполуку формули III(a), або III(b), або III(c), або III(d), або III(e), де:
 кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;
 R^2 - гідроген;
 R^3 - $-CH_3$;
 R^4 - гідроген;
 R^{11} - 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)алкіл)$;
 кожному R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;
 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і
 кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.
 Винахід включає також сполуку формули III(a), або III(b), або III(c), або III(d), або III(e), де:
 кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ або $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
 R^2 - гідроген;
 R^3 - $-\text{CH}_3$;
 R^4 - гідроген;
 R^{11} - 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OCH}_3$ і $-\text{NO}_2$;
 кожному R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу; і n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; або її фармацевтично прийнятну сіль.

Винахід, крім того, включає сполуку формули IV(a), або IV(b), або IV(c), або IV(d), або IV(e),



де:
 кожна R^1 є незалежно галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, або $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$,
 R^2 - гідроген або (C_1-C_6) алкіл,

R^3 - гідроген, (C_1-C_6) алкіл, $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ арил або $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ карбоцикліл,

R^4 - гідроген або (C_1-C_6) алкіл,
 кожному R^{12} незалежно вибрано з $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ арилу, $-(\text{CH}_2)_t(4-14\text{-членний гетероцикліл})$, (C_1-C_6) алкілу, $-\text{CN}$, галогену, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-\text{NO}_2$, $-(\text{CH}_2)_t(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ арилу, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкіл})$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, азида, 4-12-членного гетероциклілу і $-\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл})$,
 кожному R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу,

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4,

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2, і

z дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5,

або її фармацевтично прийнятну сіль

В іншому втіленні запропоновано сполуку формули IV(a), або IV(b), або IV(c), або IV(d), або IV(e), де

кожна R^1 є незалежно галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, або $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$,

R^2 - гідроген,

R^3 - $-\text{CH}_3$,

R^4 - гідроген,

кожному R^{12} незалежно вибрано з $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OCH}_3$ і NO_2 ,

кожному R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу,

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, і

z дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, або 5,

або її фармацевтично прийнятну сіль

Винахід також включає сполуку формули IV(a), або IV(b), або IV(c), або IV(d), або IV(e), де

кожна R^1 є незалежно галоген, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ або $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

R^2 - гідроген;

R^3 - $-\text{CH}_3$;

R^4 - гідроген;

R^{12} - $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ або $-\text{NO}_2$;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

z=1;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Крім того, винахід включає сполуку формули IV(a), або IV(b), або IV(c), або IV(d), або IV(e), де:

R^2 - гідроген;

R^3 - $-\text{CH}_3$;

R^4 - гідроген;

R^{12} - $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ або $-\text{CF}_3$;

n=0; і

z=1; або

її фармацевтично прийнятну сіль.

Винахід також включає сполуку формули IV(a), або IV(b), або IV(c), або IV(d), або IV(e), де:

R^2 - гідроген;

R^3 - $-\text{CH}_3$;

R^4 - гідроген;

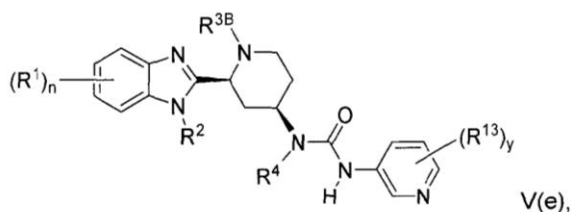
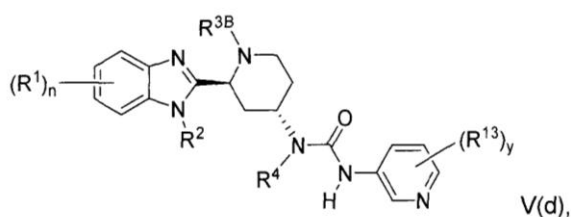
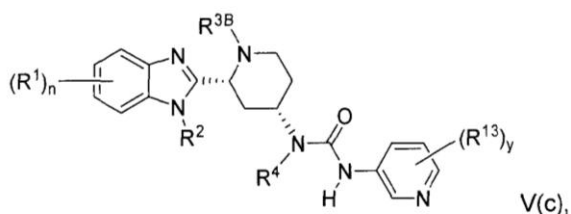
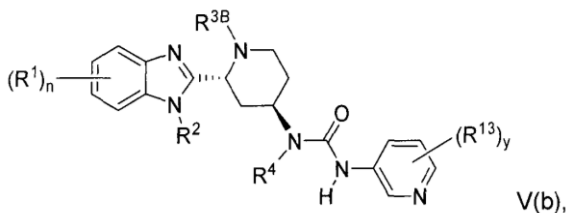
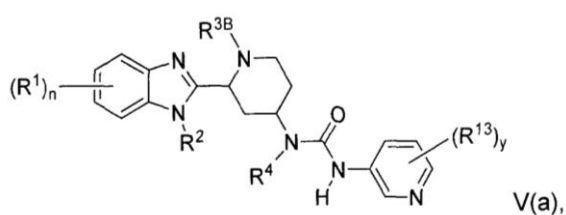
R^{12} - $-\text{CN}$;

n=0; і

z=1;

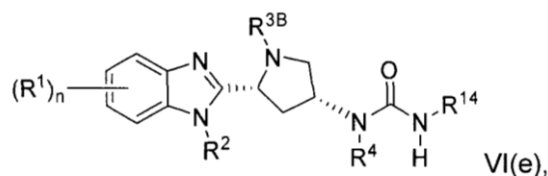
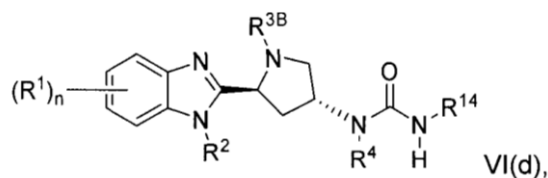
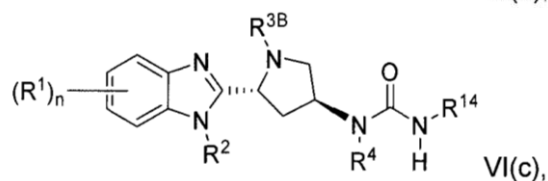
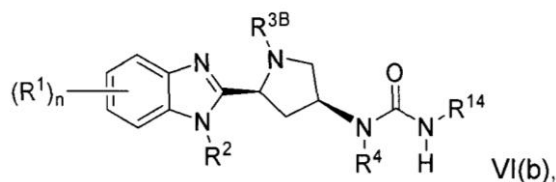
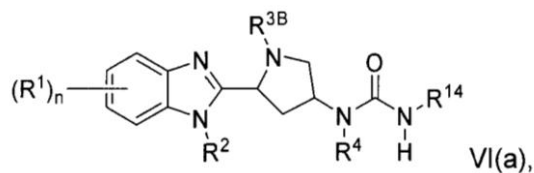
або її фармацевтично прийнятну сіль.

Винахід включає також сполуку формули V(a), або V(b), або V(c), або V(d), або V(e),



де:
 кожна R^1 є незалежно галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $-CF_3$, $-CN$, або $NR^{16}R^{17}$;
 R^2 - гідроген або (C_1-C_6) алкіл;
 R^{3B} - гідроген, (C_1-C_6) алкіл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арил або $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоцикліл;
 R^4 - гідроген або (C_1-C_6) алкіл;
 кожна R^{13} незалежно вибрано з $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арила, $-(CH_2)_t(4-14\text{-членний гетероцикліл})$, (C_1-C_6) алкіла, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арила, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіла, $-C(O)CF_3$, азида, 4-12-членного гетероцикліла і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);
 кожна R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкіла;
 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
 кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;
 y дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
 або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VI(a), або VI(b), або VI(c), або VI(d), або VI(e),



де:
 кожна R^1 є незалежно галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, $-CF_3$, $-CN$ або $NR^{16}R^{17}$;
 R^2 - гідроген або (C_1-C_6) алкіл;
 R^{3B} - гідроген, (C_1-C_6) алкіл, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арил, $-(CH_2)_t(C_3-C_{12})$ карбоцикліл, $C(O)O(C_1-C_6)$ алкіла або $-C(O)O(C_6-C_{12})$ арил;
 R^4 - гідроген або (C_1-C_6) алкіл;
 R^{14} - $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арил або $-(CH_2)_t(4-14\text{-членний гетероцикліл})$, де кожний зазначених (C_6-C_{12}) арилу і 4-14-членного гетероцикліла, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкіла, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_4(C_6-C_{12})$ арила, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіла, $-C(O)CF_3$, азида, 4-12-членного гетероцикліла і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);
 кожна R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкіла;
 n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
 кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;
 або її фармацевтично прийнятну сіль.
 В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VI(a), або VI(b), або VI(c), або VI(d), або VI(e), де:
 кожна R^1 є незалежно F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $NR^{16}R^{17}$;
 R^2 - гідроген;

R^3B - гідроген, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$ або $-CH_2$ (феніл);

R^4 - гідроген;

R^{14} - феніл, піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, де кожний з зазначених фенілу, піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксинілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_i(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азида, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VI(a), або VI(b), або VI(c), або VI(d), або VI(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{14} - феніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, де кожний з зазначених фенілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_i(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азида, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні запропоновано сполуку формули VI(a), або VI(b), або VI(c), або VI(d), або VI(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{14} - феніл, 3-піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, де кожний з зазначених фенілу, 3-піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_i(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азида, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожну t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VI(a), або VI(b), або VI(c), або VI(d), або VI(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{14} - феніл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_i(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азида, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VI(a), або VI(b), або VI(c), або VI(d), або VI(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{14} - феніл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OCH_3$ і $-NO_2$;

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні запропоновано сполуку формули VI(a), або VI(b), або VI(c), або VI(d), або VI(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{14} - 3-піридил, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_i(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азида, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VI(a), або VI(b), або VI(c), або VI(d), або VI(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{14} - 3-піридил, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з $-CH_3$,

-CN, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -OCH₃ і -NO₂;

кожну R¹⁶ і R¹⁷ незалежно вибрано з гідрогену і (C₁-C₆)алкіл; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VI(a), або VI(b), або VI(c), або VI(d), або VI(e), де:

кожна R¹ є незалежно F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN або -N(CH₃)₂;

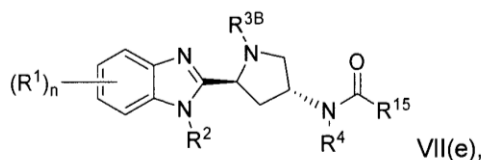
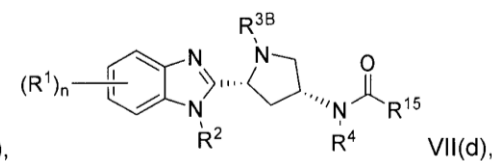
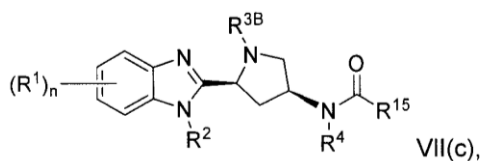
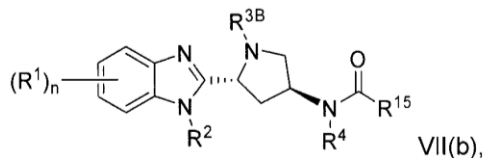
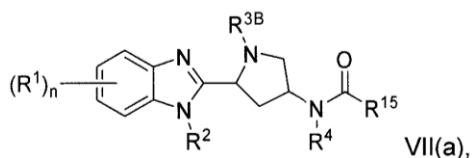
R² - гідроген;

R^{3B} - -CH₃;

R⁴ - гідроген;

R¹⁴ - 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C₁-C₆)алкілу, -CN, галогену, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₆)алкокси, -NO₂, -(CH₂)_t(C₆-C₁₂)арилу, -C(O)(C₁-C₆)алкіл, -C(O)CF₃, азида, 4-12-членного гетероциклілу) і -S((C₁-C₆)алкіл);

кожну R¹⁶ і R¹⁷ незалежно вибрано з гідрогену і (C₁-C₆)алкілу;



де:

кожна R¹ є незалежно галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, -CF₃, -CN або -NR¹⁶R¹⁷;

R² - гідроген або (C₁-C₆)алкіл;

R^{3B} - гідроген, (C₁-C₆)алкіл, -(CH₂)_t(C₆-C₁₂)арил, -(CH₂)_t(C₃-C₁₂)карбоцикліл, C(O)O(C₁-C₆)алкіл або -C(O)O(C₆-C₁₂)арил;

R⁴ - гідроген або (C₁-C₆)алкіл;

R¹⁵ - -(CH₂)_t(C₆-C₁₂)арил або -(CH₂)_t(4-14-членний гетероцикліл), де кожний з зазначених (C₆-C₁₂)арилу і 4-14-членного гетероциклілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C₁-C₆)алкілу, -CN, галогену, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₆)алкокси, -NO₂, -(CH₂)_t(C₆-C₁₂)арилу, -C(O)(C₁-C₆)алкіл, -C(O)CF₃, азида, 4-12-членного гетероциклілу) і -S((C₁-C₆)алкіл);

кожну R¹⁶ і R¹⁷ незалежно вибрано з гідрогену і (C₁-C₆)алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні запропоновано сполуку формули VI(a), або VI(b), або VI(c), або VI(d), або VI(e), де:

кожна R¹ є незалежно F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN або -N(CH₃)₂;

R² - гідроген;

R^{3B} - -CH₃;

R⁴ - гідроген;

R¹⁴ - 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з -CH₃, -CN, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -OCH₃ і -NO₂;

кожну R¹⁶ і R¹⁷ незалежно вибрано з гідрогену і (C₁-C₆)алкілу; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VII(a), або VII(b), або VII(c), або VII(d), або VII(e),

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні запропоновано сполуку формули VII(a), або VII(b), або VII(c), або VII(d), або VII(e), де:

кожна R¹ є незалежно F, Cl, Br, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN або -NR¹⁶R¹⁷;

R² - гідроген;

R^{3B} - гідроген, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH(CH₃)₂ або -CH₂(феніл);

R⁴ - гідроген;

R¹⁵ - феніл, піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, де кожний з зазначених фенілу, піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксинілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C₁-C₆)алкілу, -CN, галогену, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₆)алкокси, -NO₂, -(CH₂)_t(C₆-C₁₂)арилу, -C(O)(C₁-C₆)алкіл, -C(O)CF₃, азида, 4-12-членного гетероциклілу і -S((C₁-C₆)алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t дорівнює незалежно 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VII(a), або VII(b), або VII(c), або VII(d), або VII(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{15} - феніл, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, де кожний зазначених фенілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VII(a), або VII(b), або VII(c), або VII(d), або VII(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{15} - феніл, 3-піридил або 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, де кожний з зазначених фенілу, 3-піридилу і 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілу, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VII(a), або VII(b), або VII(c), або VII(d), або VII(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{15} - феніл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VII (a), або VII(b), або VII (c), або VII(d), або VII(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{15} - феніл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OCH_3$ і $-NO_2$;

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VII(a), або VII(b), або VII(c), або VII(d), або VII(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{15} - 3-піридил, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, $-CN$, галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_6) алкокси, $-NO_2$, $-(CH_2)_t(C_6-C_{12})$ арилу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкіл, $-C(O)CF_3$, азидо, 4-12-членного гетероциклілу і $-S((C_1-C_6)$ алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; і

кожне t незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні запропоновано сполуку формули VII(a), або VII(b), або VII(c), або VII(d), або VII(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{15} - 3-піридил, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з $-CH_3$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{16}R^{17}$, $-OCH_3$ і $-NO_2$;

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу; і

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VII(a), або VII(b), або VII(c), або VII(d), або VII(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CN$ або $-N(CH_3)_2$;

R^2 - гідроген;

R^3B - $-CH_3$;

R^4 - гідроген;

R^{15} - 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, як варіант, заміщено 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з (C_1-C_6) алкілу, -CN, галогену, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, (C_1-C_6) алкокси, -NO₂, -(CH₂)_t(C₆-C₁₂)арил, -C(O)(C₁-C₆алкілу), -C(OCF₃), азидо, 4-12-членного гетероциклілу і -S((C₁-C₆)алкіл);

кожну R^{16} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожне t дорівнює незалежно 0, 1 або 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає сполуку формули VII(a), або VII(b), або VII(c), або VII(d), або VII(e), де:

кожна R^1 є незалежно F, Cl, -CH₃, -OCH₃, -CF₃, -CN, або -N(CH₃)₂;

R^2 - гідроген;

R^3 - -CH₃;

R^4 - гідроген;

R^{15} - 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл, як варіант, заміщений 1-5 замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з -CH₃, -CN, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, -NR¹⁶R¹⁷, -OCH₃ і -NO₂;

кожну R^{18} і R^{17} незалежно вибрано з гідрогену і (C_1-C_6) алкілу;

n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

Слід відзначити, що кожна з формул I, II(a), II(b), II(c), II(d), II(e), III(a), III(b), III(c), III(d), III(e), IV(a), IV(b), IV(c), IV(d), IV(e), V(a), V(b), V(c), V(d), V(e), VI(a), VI(b), VI(c), VI(d), VI(e), VII(a), VII(b), VII(c), VII(d) і VII(e) репрезентує окреме втілення.

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I, вибрану з групи, яку складають:

5-хлор-N-[(2R,4R)-2-(5-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід;

N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-циклопропілпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід;

1-[(2R,4R)-1-циклобутил-2-(5-метил-1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевина;

1-[(2R,4R)-2-(5,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевина;

1-(6-метилпіридин-3-іл)-3-[(2R,4R)-1-метил-2-[5-(трифлуорметил)-1H-бензімідазол-2-іл]піперидин-4-іл]мочевина;

1-[(2R,4R)-2-(5,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метоксипіридин-3-іл)мочевина;

1-[(2R,4R)-1-циклобутил-2-(5,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевина;

1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-циклобутилпіперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевина;

1-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-[(2R,4R)-1-метил-2-[5-(трифлуорметил)-1H-бензімідазол-2-іл]піперидин-4-іл]мочевина;

1-[(2R,4R)-1-метил-2-(5-метил-1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевина;

1-[(2R,4R)-2-(6-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевина;

N-[(2R,4R)-2-(5-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-5-флуор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід;

N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карботіоамід;

1-[(2R,4R)-2-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метоксипіридин-3-іл)мочевина;

1-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-[(2R,4R)-1-метил-2-(5-метил-1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл]мочевина;

N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-5-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід;

1-[(2R,4R)-2-(6-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метоксипіридин-3-іл)мочевина;

1-[(2R,4R)-2-(5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метоксипіридин-3-іл)мочевина;

1-[(2R,4R)-2-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевина;

1-[(2R,4R)-2-(5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевина;

5-хлор-N-[(2R,4R)-2-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід;

1-[(2R,4R)-1-циклобутил-2-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевина;

1-[(2R,4R)-2-(6-флуор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевина;

5-флуор-N-[(2R,4R)-2-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід;

1-[(2R,4R)-2-(6-флуор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метоксипіридин-3-іл)мочевина;

N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід;

N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-5-флуор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід;

7-хлор-N-[(2R,4R)-2-(5-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід;

7-хлор-N-[(2R,4R)-2-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід;

1-(4-ціанофеніл)-3-[(2R,4R)-2-(5,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]мочевина;

1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-циклобутилпіперидин-4-іл]-3-(4-ціанофеніл)мочевина;

1-(4-ціанофеніл)-3-[(2R,4R)-1-метил-2-(5-метил-1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл]мочевина;

N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карботіоамід;

В одному з втілень винахід стосується сполуки формули I, де зазначена сполука є 1-[(2R,4R)-2-

(5,6-диметил-1Н-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метилпіперидин-3-іл)мочевиною або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Винахід також стосується способу лікування абнормального росту клітин у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, ефективною у лікуванні абнормального росту клітин.

Тут терміни "кристалічні і некристалічні форми", "форми" або будь-яке згадування сполуки формули I як такої (якщо не зазначено інше) включає будь-яку прийнятну кристалічну і некристалічну вільну основу, її сольват, гідратний ізомерф, поліморф, сіль або проліки.

В одному з втілень абнормальним ростом клітин є рак.

В одному з втілень, рак вибрано з групи, яку складають базальний рак, медулобластомний рак, рак печінки, рабдіоміосаркома, рак легенів, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак грудей, карцинома фалопієвих труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки матки, карцинома вагіни, карцинома вульви, хвороба Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паращитовидної залози, рак надниркової залози, саркома м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічна або гостра лейкемія, лімфоцитні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоточнику, карцинома ниркових клітин, карцинома ниркової лоханки, неоплазми центральної нервової системи (ЦНС), первинна лімфома ЦНС, пухлини хребта, гліома стовлу мозку, аденома гіпофізу або комбінація одного або більше перелічених раків.

В одному з втілень, винахід стосується способу лікування ракової твердої пухлини у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, яка є ефективною у лікуванні зазначеного ракової твердої пухлини.

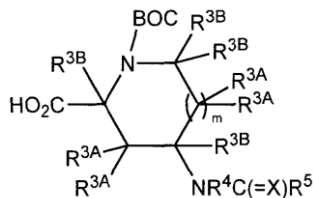
В одному з втілень ракова тверда пухлина належить до групи, яку складають базальний рак, медулобластомний рак, рак печінки, рабдіоміосаркома, рак легенів, рак кістки і рак підшлункової залози.

Винахід також стосується способу лікування абнормального росту клітин у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, яка є ефективною у лікуванні абнормального росту клітин у комбінації з антипухлиним агентом, вибраним з групи, яку складають мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, додаткові антибіотики, інгібітори фактора росту, радіація, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічних реакцій, антитіла, цитотоксини, антигормони і антиандрогени.

Винахід також включає фармацевтичну композицію, яка включає ефективну кількість сполуки

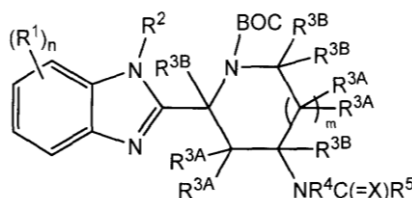
формули I або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного носія.

Винахід стосується способу виготовлення сполуки формули I, який включає введення сполуки формули D:



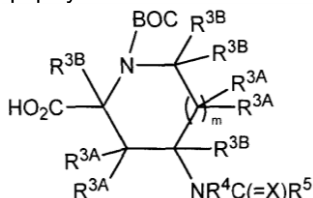
D

у реакцію з заміщеним бензол-1,2-діаміном у присутності сполучаючого реагенту, отриманого у процесі утворення бензол-1,2-діаміномоноаміду, який потім нагрівають до приблизно 100°C у присутності кислот, наприклад, оцтової, з утворенням сполуки формули F:



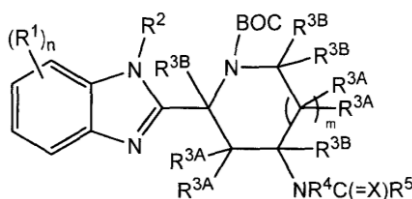
F

Винахід стосується способів приготування сполук формули I, який включає: обробку сполуки формули D



D

1,2-діаміном з отриманням сполуки формули F



F

і зняття захисту з сполуки формули F.

Винахід також включає мічені ізотопами сполуки, які є ідентичним до зазначених у формулі I, але з одним або більше атомами, заміщеними атомами, що мають атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа, які звичайно зустрічаються у природі.

Приклади ізотопів, що можуть бути введені у сполуки згідно з винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, нітрогену, кисню, фосфору, фтору і хлору, наприклад (не лише), ^2H , ^3H , ^{13}C ,

^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Сполуки винаходу, їх проліки і фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук або зазначених проліків, які містять згадані вище ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів, входять в об'єм винаходу. Деякі мічені ізотопами сполуки винаходу, наприклад, ті, в які введено радіоактивні ізотопи, наприклад, ^3H і ^{14}C , можуть бути використані у ліках і/або тканинних субстратах в аналізах розподілення. Мічені тритієм, тобто ^3H , і карбоном-14, тобто ^{14}C , ізотопи, зокрема, є бажаними завдяки легкості їх приготування і виявлення.

Крім того, заміщення важчими ізотопами, наприклад, дейтерієм, тобто ^2H , може дати певні терапевтичні переваги, зумовлені більшою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшення півжиття *in vivo* або зниження вимог до дози. Такі препарати можуть бути бажаними у деяких випадках. Мічені ізотопами сполуки згідно з винаходом і їх проліки можуть бути приготовлені за процедурами, визначеними у Схемах і/або у Прикладах і препаратах, описаних нижче, шляхом заміщення міченими ізотопами реагентами немічених реагентів.

Винахід також стосується фармацевтично прийнятних кислото-адитивних солей сполуки винаходу. Кислотами, що використовуються для приготування фармацевтично прийнятних кислото-адитивних солей зазначених вище основних сполук винаходу, є ті, які утворюють нетоксичні солі, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, наприклад (не лише), хлоридні, бромідні, йодидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, кислі фосфатні, ацетатні, лактатні, цитратні, кислі цитратні, тартратні, бітартратні, сукцинатні, малеатні, фумаратні, глюконатні, сахаратні, бензоатні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, р-толуолсульфонат і памоатні [тобто 1,1'-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоатні)] солі.

Винахід також стосується осново-адитивних солей сполуки винаходу. Хімічними основами, які можуть бути використані як реагенти для приготування фармацевтично прийнятних основних солей кислотних сполук винаходу, є ті, що утворюють нетоксичні основні солі таких сполук. Такі нетоксичні основні солі включають (не лише) ті, що походять від фармакологічно прийнятних катіонів, наприклад, лужнометалевих катіонів (наприклад, калієвих і натрієвих) і катіонів лужноземельних металів (наприклад, кальцію і магнію), амонію або водорозчинних амінових солей додання, наприклад, N-метилглюкаміну (меглуміну) і нижчих алканоламонієвих і інших основних солей фармацевтично прийнятних органічних амінів.

Терміни "сполука винаходу" і "сполуки винаходу" включають фармацевтично прийнятні солі зазначених сполук.

Терміни "сполука формули I" і "сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі" включають їх сольові або гідрати.

Термін "фармацевтично прийнятні солі", якщо не зазначено інше, включає солі кислотних або основних груп, що можуть міститись сполуках винаходу. Сполуки винаходу, які є основними за

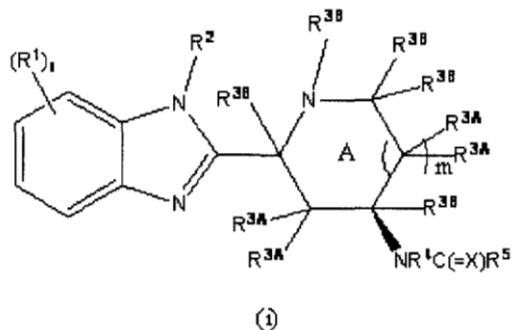
природою, можуть утворювати багато солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Кислотами, що можуть бути використані у приготуванні фармацевтично прийнятних кислото-адитивних солей таких основних сполук, є ті, що утворюють нетоксичні кислото-адитивні солі, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, наприклад, гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, кислі фосфатні, ізонікотинатні, ацетатні, лактатні, саліцилатні, цитратні, кислі цитратні, тартратні, пантотенатні, бітартратні, аскорбатні, сукцинатні, малеатні, генти-синатні, фумаратні, глюконатні, глюкоронатні, сахаратні, форматні, бензоатні, глютаматні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, р-толуолсульфонатні і памоатні [тобто 1,1'-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоатні)] солі. Сполуки винаходу, які містять основний компонент, наприклад, аміногрупу, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами на додаток до кислот, згаданих вище.

Винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять проліки сполуки винаходу. Сполуки винаходу, які включають вільні аміно, амідно, гідрокси або карбонові групи, можуть бути перетворені у проліки. Проліки включають сполуки, де амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг з двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків, ковалентно з'єднано пептидним зв'язком з вільною аміно, гідрокси або карбонокислотою групами сполуки винаходу. Амінокислотні залишки включають 20 природних амінокислот, які звичайно позначають трьома літерами, а також включають 4-гідроксипролін, гідроксилізин, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-амінобутирову кислоту, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон. Проліки також включають сполуки, в яких карбонати, карбамати, амідні і алкіл-естери, ковалентно приєднані до зазначених вище замісників сполук винаходу через карбоніл-карбонівий бічний ланцюг.

Винахід також включає сполуки винаходу, що містять захисні групи. Зрозуміло, що сполуки винаходу можуть також бути приготовлені з певними захисними групами, які використовують для очищення або зберігання і які можуть бути видалені перед введенням пацієнту. Захист і позбавлення захисту функціональних груп описано у "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) і "Protective Groups in Organic Synthesis", 3R^d ed., T.W. Greene і P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Сполуки згідно з винаходом включають всі стереоізомери (наприклад, цис- і транс-ізомери) і всі оптичні ізомери сполуки винаходу (наприклад, R- і S- енантіомери), а також рацемічні, діастереомерні і інші суміші таких ізомерів. Хоча всі стереоізомери входять в об'єм винаходу, деякі конкретні стереоізомери можуть бути бажаними, наприклад, коли A - піперидинове кільце, і R³A і R³B є H. Бажані сполуки містять R конфігурацію у 4 позиції, де компонент -N(R⁴)C(=X)R⁵ приєднано, як це показано нижче у структурі (i) (у кільці A, атом N позначено як позицію 1, а решта позицій нумеровано у

напрямку проти годинникової стрілки від позиції 1). Найбільш бажаними є сполуки, в яких А - піперидинове кільце, яке має R-конфігурацію у точці приєднання до компонента $-N(R^4)C(=X)R^5$ і R-



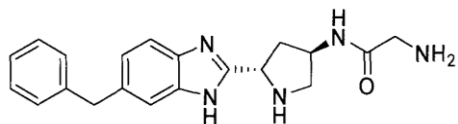
(I)

бажана стереохімія

Сполуки, солі і проліки винаходу можуть існувати у декількох таутомерних формах, включаючи енольні і імінові форми і кето- і енамінові форми і геометричні ізомери і їх суміші. Всі такі таутомерні форми включено в об'єм винаходу. Таутомери можуть існувати як суміші таутомерних наборів у розчині. У твердій форм звичайно переважає один таутомер. Хоча може бути описаний один таутомер, винахід включає всі таутомери описаних сполук.

Винахід також включає атропізомери винаходу. Атропізомери стосуються сполук винаходу, які можуть бути розділені на обертально обмежені ізомери.

Термін "2-аміно-N-(3R,5S)-5-[5-(фенілметил)-1H-бензімідазол-2-іл]-3-піролідиніл]-ацетамід" означає сполуку формули:

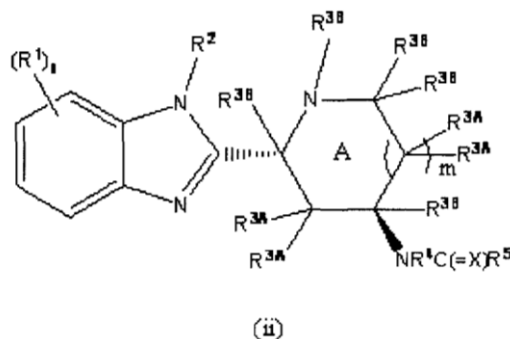


Термін "(C₁-C₆)алкіл" тут означає насичені моновалентні гідрокарбонів радикали, які містять 1-6 атомів карбону, і мають лінійний або розгалужений компонент.

Терміни "карбоцикл", "карбоцикліл", "карбоцикло", "карбоциклічний" або "(C₃-C₁₂)карбоцикліл" тут означають аліфатичну кільцеву систему з 3-12 членами. Терміни "карбоцикл", "карбоцикліл", "карбоцикло", або "карбоциклічний", насичені або частково ненасичені, також стосується кілець, як варіант, заміщених. Ці терміни також включають аліфатичні кільця, які є злитими з одним або більше ароматичними або неароматичними кільцями, наприклад, у декагідронафтил або тетрагідронафтил, де радикал або точка приєднання знаходиться на аліфатичному кільці.

Термін "циклоалкіл" тут стосується моно-, злитих або з'єднаних містками біциклічних або трициклічних карбоциклічних кілець (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, біцикло[2,2,1]гептаніл, біцикло[3,2,1]октаніл і

конфігурацію у точці приєднання до бензімідазольного компонента, як це показано нижче у структурі (ii).



(ii)

найбільш бажана стереохімія

біцикло[5,2,0]нонаніл, норборніл, адамантаніл тощо.); зазначені кільця можуть, як варіант, містити 1 або 2 подвійні зв'язки. Термін "циклоалкіл" також включає спіроциклоалкільні групи, включаючи (не лише) багатокільцеві системи, з'єднані одним атомом.

Термін "алкокси" тут означає O-алкільну групу, де алкіл визначено вище.

Терміни "гідроксиалкіл", "алкоксиалкіл" і "алкоксикарбоніл", використані окремо або як частина більшого компонента, включає лінійні і розгалужені ланцюги, що містять 1-6 атомів карбону.

Термін "алкеніл", використаний окремо або як частина більшого компонента, включає лінійні і розгалужені ланцюги, що містять 2-10 атомів карбону, і має щонайменше один карбон-карбонів подвійний зв'язок. Термін "алкініл", використаний окремо або як частина більшого компонента, включає лінійні і розгалужені ланцюги, що містять 2-10 атомів карбону, і має щонайменше один карбон-карбонів потрійний зв'язок.

Терміни "галогеналкіл", "галогеналкеніл" і "галогеналкокси" означають алкіл, алкеніл або алкокси, які можуть бути заміщені одним або більше атомами галогену. Термін "галоген" означає F, Cl, Br або I. Бажаними є F, Cl і Br.

Термін "гетероатом" означає нітроген, кисень або сульфур і включає будь-яку оксидну форму нітрогену і сульфору і кватернізовану форму будь-якого основного нітрогену. Термін "нітроген" включає придатний для заміщення нітроген гетероциклічного кільця. Прикладом є насичене або частково ненасичене кільце з 1-3 гетероатомами, вибраними з кисню, сульфур або нітрогену, нітрогеном може бути N (як у 3,4-дигідро-2H-піролілі), NH (як у піролідинілі) або NOR (як у N-заміщеному піролідинілі).

Арил і "(C₆-C₁₂)арил" означають ароматичні радикали, наприклад, феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл тощо. Цей термін також включає злиті поліциклічні ароматичні кільцеві системи, в яких ароматичне кільце злило з одним або більше кільцями. Приклади включають 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антацил і 2-антацил. Термін "арил" означає групу, в якій ароматичне кільце є злитим з

одним або більше неароматичними кільцями, як, наприклад, в інданілі, фенантидинілі або тетрагідронафтілі, де радикал або точка приєднання знаходиться на ароматичному кільці. Термін "арил" також стосується кілець, як варіант, заміщених, і може бути використаний як синонім "арильного кільця".

Термін "гетероцикл", "гетероциклі", або "гетероциклічний" тут включає ароматичні і неароматичні кільцеві системи з 4-14 членами, бажано, з 5-10, в яких один або більше кільцевих карбонів, бажано, від 1 до 4, заміщено гетероатомом, наприклад, N, O, або S. Неароматичні гетероциклічні групи включають групи лише з 4 атомами у кільцевій системі, але ароматичні гетероциклічні групи мають щонайменше 5 атомів у кільцевій системі. Гетероциклічні групи включають бензозлиті кільцеві системи. Приклади гетероциклічних кілець включають 3-1H-бензімідазол-2-он, (1-заміщен)-2-оксо-бензімідазол-3-іл, 2-тетрагідрофураніл, 3-тетрагідрофураніл, 2-тетрагідропіраніл, 3-тетрагідропіраніл, 4-тетрагідропіраніл, [1,3]-діоксаланіл, [1,3]-дитіоланіл, [1,3]-діоксаніл, 2-тетрагідротіофеніл, 3-тетрагідротіофеніл, 2-морфолініл, 3-морфолініл, 4-морфолініл, 2-тіоморфолініл, 3-тіоморфолініл, 4-тіоморфолініл, 1-піролідиніл, 2-піролідиніл, 3-піролідиніл, 1-піперазиніл, 2-піперазиніл, 1-піперидиніл, 2-піперидиніл, 3-піперидиніл, 4-піперидиніл, 4-тіазолідиніл, діазолоніл, N-заміщен діазолоніл, 1-фталімідиніл, бензоксаніл, бензо[1,3]діоксин, бензо[1,4]діоксин, бензопіролідиніл, бензопіперидиніл, бензохланіл, бензотіоланіл, 4,5,6,7-тетрагідропіразол[1,5-альфа]піридин і бензотіаніл.

Термін "гетероциклі" або "гетероциклічний" включає також групу, в якій неароматична гетероатомовмісне кільце злито з одним або більше ароматичними або неароматичними кільцями, як, наприклад, в індолінілі, хроманілі, фенантидинілі або тетрагідрохінолінілі, де радикал або точка приєднання лежить на неароматичному кільці, що містить гетероатоми.

Термін "гетероцикл", "гетероциклі" або "гетероциклічний, насичені або частково ненасичені, стосується також кілець, як варіант, заміщених.

Прикладом 4-членної гетероциклічної групи є ацетидиніл (що походить від ацетидину). Прикладом 5-членної гетероциклічної групи є тіазоліл, а прикладом 10-членної гетероциклічної групи є хінолініл.

Прикладами неароматичних гетероциклічних груп є піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидин, морфолін, тіоморфолін, тіоксаніл, піперазиніл, фцетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тіспаніл, оксазепаніл, діазепаніл, тіазепаніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-піролініл, 3-піролініл індолініл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитіаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3,1,0]гексаніл, 3-азабіцикло[4,1,0]гептаніл, 3H-індоліл і хінолізиніл.

Прикладами ароматичних гетероциклічних груп є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, тріазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл ізотіазоліл, піроліл, хінолініл ізохінолініл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, цинолініл, індазоліл, індолізиніл, фталазиніл, піридазиніл, тріазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалиніл, нафтиридиніл і фуропіридиніл. Групами, що походять від груп, перелічених вище, можуть бути C-приєднані або N-приєднані, якщо це можливо. Наприклад, групою, що походить від піролу, може бути пірол-1-іл (N-приєднаний) або пірол-3-іл (C-приєднаний). Крім того, групою, що походить від імідазолу, може бути імідазол-1-іл (N-приєднаний) або імідазол-2-іл (C-приєднаний).

Прикладами гетероциклічної групи, в якій 1 або 2 кільцеві атоми карбону заміщено оксо (=O) компонентом є 1,1-діоксо-тіоморфолініл, тієнопіридинон або піримідин-2,4-діон. Прикладом гетероциклічної групи, де 1 кільцевий атом сульфуру заміщено двома оксо (=O) компонентами, є тетрагідротіофендіоксид.

Термін "гетероарил" означає групу, в якій гетероароматичне кільце злито з одним або більше ароматичними або неароматичними кільцями, де радикал або точка приєднання лежить на гетероароматичному кільці. Приклади включають тетрагідрохінолініл, тетрагідрізохінолініл і піридо[3,4-с]піримідиніл.

Термін "гетероарил", використаний окремо або як частина більшого компоненту, як у "гетероаралкілі" або "гетероарилалкокси", стосується гетероароматичної кільцевої групи з 5-14 членами. Приклади гетероарильних кілець включають 2-фураніл, 3-фураніл, 3-фуразаніл, N-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 5-імідазоліл, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 2-оксадіазоліл, 5-оксадіазоліл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл, 1-піразоліл, 2-піразоліл, 3-піразоліл, 2-піридиніл, 3-піридиніл, 4-піридиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 3-піридазиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл, 5-тетразоліл, 2-тріазоліл, 5-тріазоліл, 2-тієніл, 3-тієніл, карбазоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, бензофураніл, індоліл, хінолініл, бензотріазоліл, бензотіазоліл, бензооксазоліл, бензімідазоліл, ізохінолініл, індазоліл ізоіндоліл, акридиніл або бензоізоксазоліл.

Термін "гетероарил" також стосується кільця, як варіант, заміщеного, і є синонімом терміну "гетероарильне кільце" або терміну "гетероароматичний" арил (включаючи аралкіл, аралкокси, арилоксиалкіл тощо). Гетероарильна (включаючи гетероаралкіл і гетероарилалкокси тощо) група може мати один або більше замісників R⁵.

При приготуванні сполук винаходу згідно з винаходом фахівець може вільно вибирати форму промислової сполуки, яка дає найкращу комбінацію характеристик для цього.

Такі характеристики включають точку плавлення, розчинність, легкість обробки і вихід промі-

жних форм, а також легкість очищення продукту після його отримання.

Винахід також стосується способів виготовлення інтермедіатів, корисних для виготовлення сполук винаходу.

Як було відзначено, винахід також стосується фармацевтично прийнятних солей сполуки винаходу. Фармацевтично прийнятні солі сполуки винаходу включають кислото-адитивні і основні солі. Придатні кислото-адитивні солі отримують з кислот, які дають нетоксичні солі. Необмежуючі приклади придатних кислото-адитивних солей включають ацетатні, адипатні, аспартатні, бензоатні, бесилатні, бікарбонат/карбонатні, бісульфат/сульфатні, боратні, камсилатні, цитратні, цикламатні, едисилатні, есилатні, форматні, фумаратні, глюцептатні, глюконатні, глюкоронатні, гексафлуорфосфатні, гібензатні, гідрохлорид/хлоридні, гідробромід/бромідні, гідройодид/йодидні, ізетіонатні, лактатні, малатні, малеатні, малонатні, мезилатні, метилсульфатні, нафтилатні, 2-напсилатні, нікотинатні, нітратні, оротатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, фосфат/гідро-, фосфат/дигідро- фосфатні, піроглютаматні, сахаратні, стеаратні, сукцинатні, танатні, тартратні, тозилатні, трифлуорацетатні і ксинофотатні солі.

Придатні основні солі отримують з основ, які дають нетоксичні солі. Необмежуючі приклади придатних основних солей включають алімінієві, аргінінові, бензтинові, кальцієві, холінові, діетиламінові, діоламінові, гліцинові, лізинові, магнієві, меглумінові, оламінові, калієві, натрієві, триметамінові і цинкові солі.

Можуть бути отримані гемісолі кислот і основ, наприклад, гемісульфатні і гемікальцієві солі.

Огляд придатних солей можна знайти у Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection And Use, Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способи приготування фармацевтично прийнятних солей сполуки винаходу є добре відомими.

Сполуки винаходу можуть також існувати у несольватованій і сольватованій формах. Отже, винахід також включає гідрати і сольвати сполуки винаходу.

Термін "сольват" описує молекулярний комплекс, який включає сполуку винаходу і одну або більше фармацевтично прийнятних молекул розчинника, наприклад, етанолу.

Термін "гідрат" використовують, коли зазначеним розчинником є вода. В одному з втілень гідрат визначає ізольований сайт, канал або іон металу координатних гідратів -див. Polymorphism in Pharmaceutical Solids, K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Гідратами ізольованого сайту є такі, в яких молекули вод є ізольованими від прямого контакту з кожною іншою присутньою органічною молекулою. У каналних гідратах молекули води лежать у каналах решітки, де вони прилягають до інших молекул води. У металіонних координатних гідратах, молекули води з'єднані з іонами металу.

Коли розчинник або вода приєднані міцно, комплекс має добре визначену стехіометрію неза-

лежно від вологості. Однак, коли зв'язок розчинника або води слабкий, як у каналному сольваті і гігроскопічних сполуках, вміст води/розчинника залежить від вологості і умов сушіння. У таких випадках відсутність стехіометрії може бути нормою.

Винахід також стосується проліків сполуки винаходу. Деякі похідні сполуки винаходу, які самі мають низьку або нульову фармакологічну активність, можуть після введення у або на тіло перетворюватись у сполуки винаходу з бажаною активністю, наприклад, через гідролітичне розщеплення. Такі похідні називають "проліками" (див. Pro-drugs as New Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi, W. Stella) і Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)).

Проліки згідно з винахом можуть, наприклад, бути отримані заміщенням належних функціональностей у сполуках винаходу певним компонентом, відомим фахівцям як "ро-компонент" (див., наприклад, Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)).

Деякі необмежуючі приклади проліків згідно з винаходом включають:

(i) якщо сполука винаходу містить карбонокислотну функціональність (-COOH), її естер, наприклад, сполука, де гідроген карбонокислотної функціональності сполуки формули I заміщено (C₁-C₆)алкілом;

(ii) якщо сполука винаходу містить спиртову функціональність (-OH), її етер, наприклад, сполука, де гідроген спиртової функціональності сполуки винаходу заміщено (C₁-C₆)алканойлоксиметилом; і

(iii) якщо сполука винаходу містить первинну або вторинну амінофункціональність (-NH₂ або -NHR, якщо R не є H), її амід, наприклад, сполука, де один або обидва гідрогени амінофункціональності сполуки винаходу заміщено (C₁-C₆)алканойлом.

Подальші приклади груп заміщення для наведених прикладів і прикладів інших типів проліків можуть бути знайдені у згаданих вище посиланнях.

Деякі сполуки винаходу можуть самі слугувати проліками інших сполук винаходу.

В об'єм винаходу включено також метаболіти сполуки винаходу, тобто сполуки, що утворюються in vivo після введення ліків. Деякі приклади таких метаболітів згідно з винаходом включають:

(i) якщо сполука винаходу містить метильну групу, її гідроксиметильну похідну (наприклад, -CH₃ -у -CH₂OH);

(ii) якщо сполука винаходу містить алкоксигрупу, її гідроксипохідну (наприклад, -OH);

(iii) якщо сполука винаходу містить третинну аміногрупу, її вторинну амінопохідну;

(iv) якщо сполука винаходу містить вторинну аміногрупу, її первинну похідну (наприклад, -NH₂);

(v) якщо сполука винаходу містить фенільний компонент, її фенольну похідну (наприклад, -Ph→-PhOH); і

(vi) якщо сполука винаходу містить амідну групу, її карбонокислотну похідну (наприклад, $\text{-CONH}_2 \rightarrow \text{-COOH}$).

Сполуки винаходу, що містять один або більше асиметричних атомів карбону можуть існувати як два або більше стереоізомерів. Якщо сполука винаходу містить алкенільну або алкеніленову групу, можливими є геометричні цис/транс (Z/E) ізомери. Якщо структурні ізомери є здатними до взаємоперетворення завдяки низькому енергетичному бар'єру, може виникнути таутомерна ізомерія ("таутомерія"), яка може мати форму протонної таутомерії у сполуках винаходу, які містять, наприклад, іміно-, кето- або оксимну групу, або форму так званого валентної таутомерії у сполуках, що мають ароматичний компонент. Отже, одна сполука може виявляти більш, ніж один тип ізомерії.

Винахід включає всі стереоізомери, геометричні ізомери і таутомерна форми сполуки винаходу, включаючи сполуки, що виявляють декілька типів ізомерії і їх суміші. В об'єм винаходу входять також кислото-адитивні додання або основні солі, в яких контріон є оптично активним, наприклад, d-лактат або l-лізин або рацемічні суміші, наприклад, dl-тарtrat або dl-аргінін.

Термін "стереоізомери" стосується сполук, які мають ідентичний хімічний склад, а відрізняються просторовим розташуванням їх атомів або груп. Зокрема, термін "енантіомери" стосується двох стереоізомерних сполуки, які мають дзеркальні вигляди, що не накладаються один на один. Терміни "рацемічний" або "рацемічна суміш" стосуються 1:1 суміші енантіомерів конкретної сполуки. Термін "діастереомери" визначає відношення між парами стереоізомерів, що включають два або більше асиметричних центрів і не є дзеркальними відображеннями один одного.

Сполуки винаходу можуть мати асиметричні атоми карбону. Карбон-карбонів зв'язки сполуки винаходу можуть бути зображені суцільною лінією (—), суцільним клином (▲) переривчастим клином (⋯⋯⋯). Використання суцільної лінії для зображення зв'язку від асиметричних атомів карбону вказує, що включено всі можливі стереоізомери при цьому атомі карбону. Суцільний або переривчастий клин означає зв'язки від асиметричних атомів карбону і те, що включено лише показаний стереоізомер. Сполуки винаходу можуть містити більше одного асиметричного атому карбону. У таких сполуках суцільна лінія, що репрезентує зв'язки від асиметричних атомів карбону, вказує, що включено всі можливі стереоізомери. Використання суцільної лінії для позначення зв'язків від одного або більше асиметричних атомів карбону у сполуці винаходу і суцільного або переривчастого клину для зображення зв'язків від інших асиметричних атомів карбону у цій сполуці вказує на наявність суміші діастереомерів.

Цис/транс-ізомери можуть бути розділені добре відомими способами, наприклад, хроматографією і фракційною кристалізацією.

Звичайні способи приготування/ізолювання індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з придатних оптично чистих попередників

або повторне розчинення рацемату (або рацемат солі або похідної) і використання, наприклад, хіральної рідинної хроматографії високого тиску (PXBT).

В іншому варіанті рацемат (або рацемічний попередник) може бути введений у реакцію з придатною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, якщо сполука винаходу містить кислотний або основний компонент, з основою або кислотою, наприклад, 1-фенілетиламіном або виннокам'яною кислотою. Отримана діастереомерна суміш може бути розділена хроматографією і/або фракційною кристалізацією і перетворенням одного або обох діастереоізомерів у відповідні чисті енантіомери відомими способами.

Хіральні сполуки винаходу (і їх хіральні попередники) можуть бути отримані у енантіомерно збагаченій формі з використанням хроматографії, звичайно PXBT, на асиметричній смолі з мобільною фазою, що складається з гідрокарбону, звичайно гептану або гексану, з 0-50% (за об'ємом) спиртового розчинника, наприклад, ізопропанолу, звичайно 2-20%, і 0-5% (за об'ємом) алкіламіну, звичайно 0,1% діетиламіну. Концентрація елюенту дає збагачену суміш.

Коли будь-який рацемат кристалізується, можуть утворитись кристали двох типів. Першим типом є рацемічна сполука (істинний рацемат), згадана вище, в якій утворилась одна гомогенна форма кристалу, яка містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другим типом є рацемічна суміш або конгломерат, де утворились дві форми кристалу в еквімолярних кількостях, причому кожна включає один енантіомер.

Хоча обидві кристалічні форми у рацемічній суміші мають ідентичні фізичні властивості, вони можуть відрізнитись за цими властивостями від істинного рацемату. Рацемічні суміші можуть бути розділені відомими способами (див., наприклад, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel, S. H. Wilen (Wiley, 1994)).

Винахід також стосується способу лікування абнормального росту клітин у ссавця. В одному з втілень винахід стосується способу лікування абнормального росту клітин у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю кількості сполуки винаходу, ефективною у лікуванні абнормального росту клітин.

В одному з втілень абнормальним ростом клітин є рак.

В іншому втіленні рак вибрано з групи, яку складають рак легенів, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак грудей, карцинома фалопієвих труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки матки, карцинома вагіни, карцинома вульви, хвороба Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак парашитовидної залози, рак надниркової залози, саркома м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічна або гостра лейкемія, лімфоцитні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоточнику, карцинома

ниркових клітин, карцинома ниркової лоханки, неоплазми центральної нервової системи (ЦНС), первинна лімфома ЦНС, пухлини хребта, гліома стову мозку, аденома гіпофізу або комбінація одного або більше перелічених раків.

В одному з втілень, винахід стосується способу лікування ракової твердої пухлини у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, яка є ефективною у лікуванні зазначеного ракової твердої пухлини.

В іншому втіленні раковою твердою пухлиною є рак грудей, легенів, товстої кишки, мозку, простати, шлунку, підшлункової залози, яєчника, шкіри (меланома), ендокринної системи, матки, тестикулярний рак або рак сечового міхура.

В іншому втіленні винахід стосується способу лікування абнормального росту клітин у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, яка є ефективною у лікуванні аб-

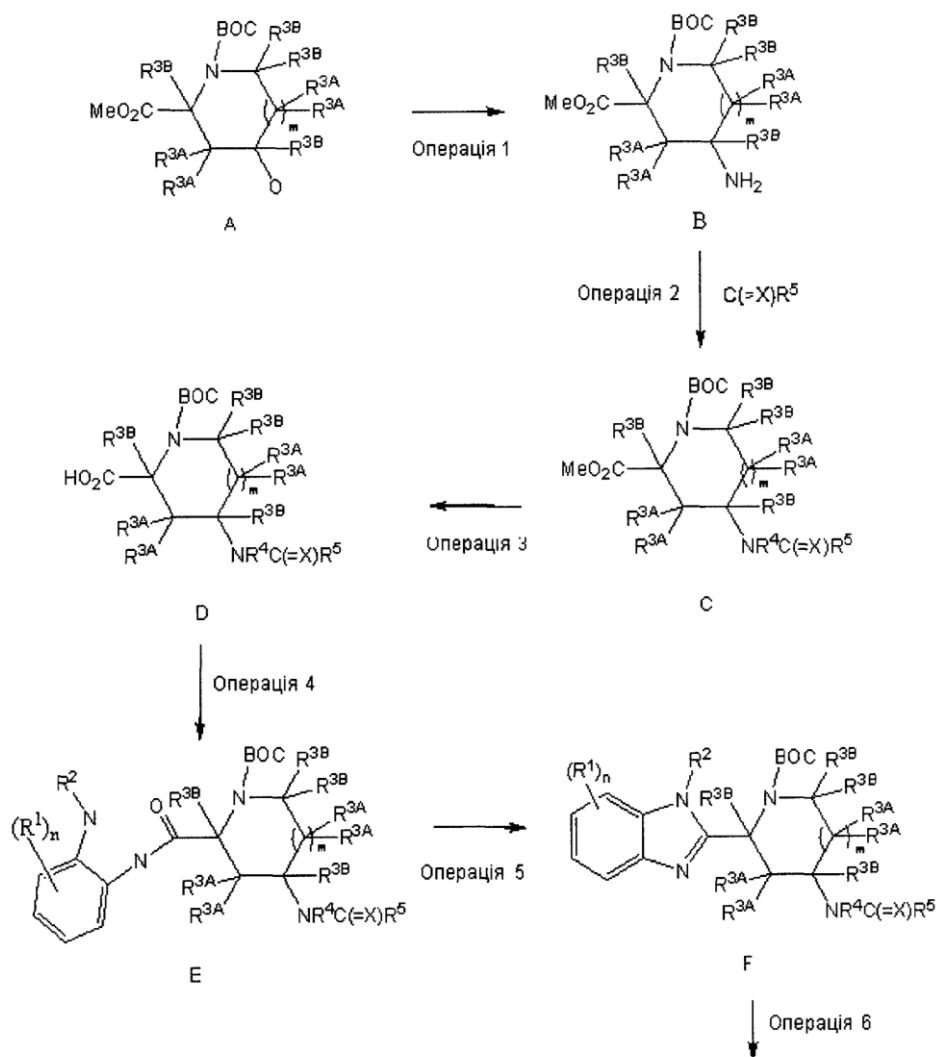
нормального росту клітин у комбінації з антипухлиним агентом, вибраним з групи, яку складають мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, додаткові антибіотики, інгібітори фактора росту, радіація, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічних реакцій, антитіла, цитотоксини, антигормони і антиандрогени.

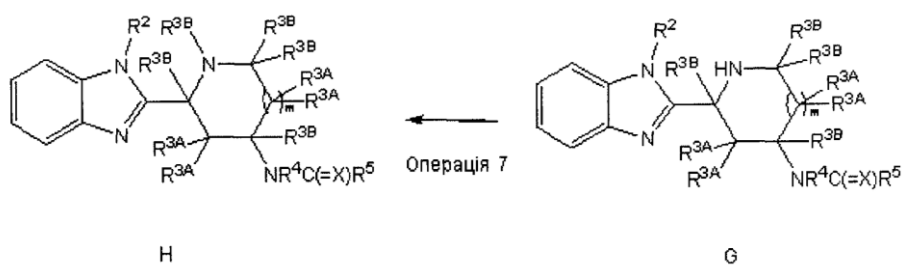
Одним з втілень є спосіб лікування раків ектодермального, мезодермального або ендодермального походження.

У ще одному втіленні винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування абнормального росту клітин у ссавця, яка містить кількість сполуки винаходу, ефективною у лікуванні абнормального росту клітин, і фармацевтично прийнятної носія.

Сполуки винаходу можуть бути приготовлені описаними далі загальними способами і способами, описаними в експериментальному розділі.

Схема 1





Сполуки згідно з винаходом можуть бути приготовлені згідно з Схемою 1. В Операції 1 сполук А, заміщена карбонокислотним естером, і захищений амін, реагують з мезилхлоридом, утворюючи відповідний мезилат спирту, який потім витискають азидом натрію і потім відновлюють гідрогенуванням або подібною реакцією відновлення. Зрозуміло, що це перетворення в іншому варіанті може бути здійснене декількома різними шляхами, наприклад, окисленням спирту до кетону і подальшим відновлювальним амінуванням захищеним аміном, який потім позбавляють захисту.

В Операції 2 аміногрупа, приєднана до Сполуки В, може бути введена у реакцію з, наприклад, активованим ізоціанатом карбонової кислоти або карбамоїлхлоридом для отримання сполуки С. Карбонова кислота може бути активована як карбонокислотний хлорид, як змішаний ангідрид, отриманий, наприклад, з півалоїлхлориду або ізопропілхлорформату, або як активний інтермедіат, наприклад, отриманий обробкою карбонової кислоти сполучаючими реагентами, наприклад, N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід-гідрохлоридом, ангідридом пропілфосфонові кислоти або іншими амідотворюючими реагентами, відомими фіхівцям. Операцію 2 слід проводити в апротонному розчиннику, наприклад, ТГФ, 1,4-діоксані або ДМФ, при температурі від кімнатної температур до приблизно 80°C.

В Операції 3 карбоновий естер може бути позбавлений захисту відомими засобами, наприклад, етил-естер може бути омилений гідроксидом літію, гідроксидом натрію або гідроксидом калію у, наприклад, спиртовому розчиннику, наприклад, етанолі, або у суміші органічних розчинників, наприклад, етанолі, метанолі або ТГФ з водою. Омилення може бути проведене при температурі від кімнатної до приблизно 80°C.

В Операції 4 карбонокислотні сполуки D реагують з заміщеним бензол-1,2-діаміном у присутності сполучаючого реагенту, наприклад, N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід-гідрохлориду, ангідриду пропілфосфонові кислоти або інших відомих амідотворюючих реагентів. Вихідні матеріали є комерційно доступними (якщо не зазначено інше у Прикладах). Реакцію краще проводити в апротонному розчиннику, наприклад, ТГФ, 1,4-діоксані, ДМФ або ацетонітрилі, при температурі від кімнатної до приблизно 80°C.

В Операції 5 отриманий бензол-1,2-діамінмоноамід може бути циклізований і утворювати бензімідазольне кільце нагріванням до приблизно 100°C у присутності кислоти, наприклад, оцтової, або обробкою додатковою порцією сполу-

чаючого агента, як описано вище. Далі в Операції 6 t-бутоксикарбонільну захисну групу видаляють гідрогенхлоридом у належному розчиннику, наприклад, 1,4-діоксані, етилацетаті або метиленхлориді або трифлуороцтовою кислотою, чистою або у належному розчиннику, наприклад, метиленхлориді.

Операція 6 може бути проведена при температурі від приблизно 0°C до кімнатної. Зрозуміло, що, хоча у Схемі 1 використано t-бутоксикарбонільну захисну групу, амін може бути захищений іншими шляхами, наприклад, бензилоксикарбонільною групою, яку видаляють відомими способами. В Операції 7 амінові сполуки G можуть бути заміщені реакцією з альдегідом з подальшим відновленням з отриманням іміну відновлювачем, наприклад, ціаноборгідридом натрію у розчиннику, наприклад, метанолі, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 80°C. Можуть бути використані інші відновлювачі, наприклад, тріацетоксиборгідрид натрію. Операція 7 також може бути проведена як реакція Сполуки G з алкілувальним агентом, наприклад, метилйодидом з належним захистом реактивної функціональності у Сполуці G, як це відомо фахівцям.

Як приклад, на Схемі 2 показано синтез вільної основи Прикладу 31, з подальшим детальним описом. Захищену естерну сполуку J, яка є комерційно доступною, вводять у реакцію з сумішшю метансульфонілхлориду і 4-N,N-диметиламінопіридину (DMAP) у піридині з отриманням сполуки K.

Сполуку K залишають реагувати з азидом натрію у ДМФ для отримання азидної сполуки L, яку потім відновлюють гідрогеном з паладієм на карбоні, отримуючи аміносполуку M. Реакція сполуки M з 4-ізоціанатобензонітрилом у (ТГФ) у присутності тріетиламіну дає мочевинову похідну сполуки N. Естер у сполуці N омилують гідроксидом літію у суміш ТГФ, метанолу і води, отримуючи відповідну карбонокислотну сполуку O.

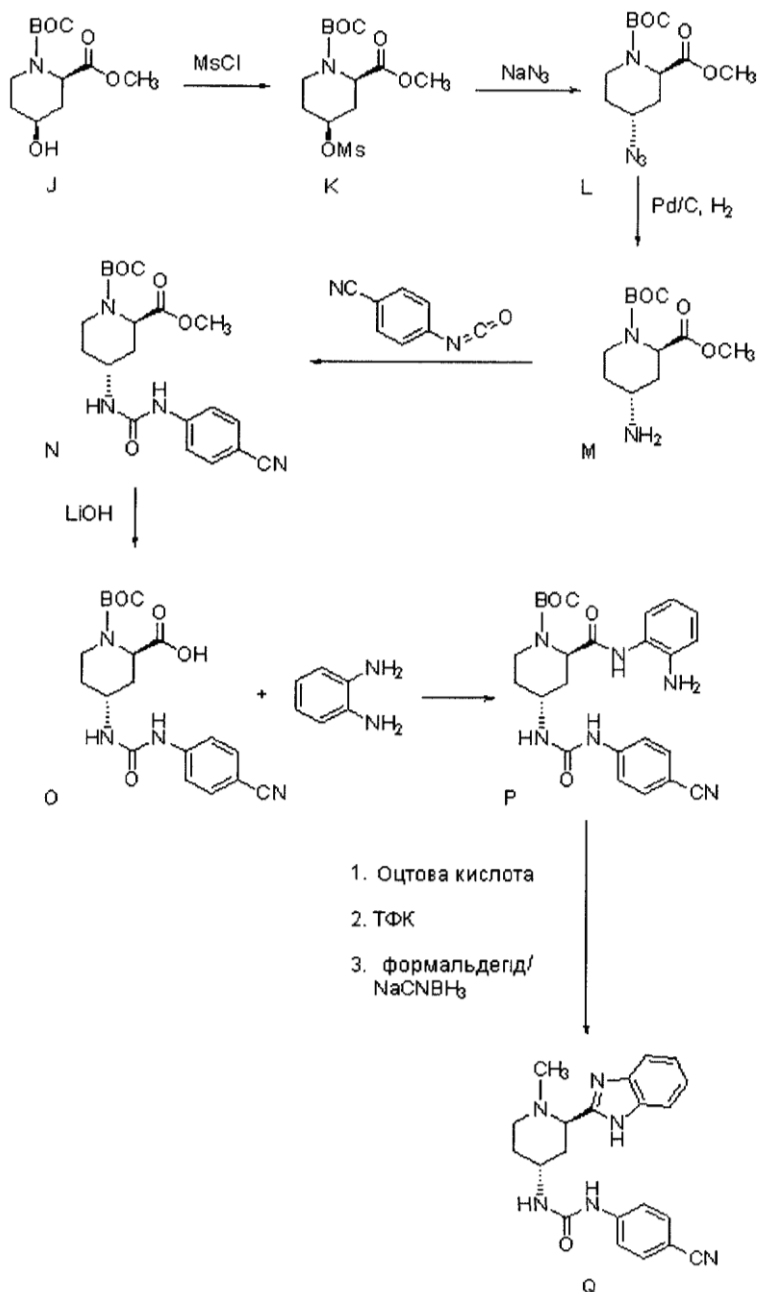
Сполучаючи сполуку O з 1,2-фенілендіаміном з використанням гексафлуорфосфату бензотріазол-1-іл-окси-трис-(диметиламіно)-фосфонію (BOP) як сполучаючого агента і діізопропілетиламіну (DIEA) у ДМФ, отримують амідну сполуку P.

Реакція сполуки P спочатку з оцтовою кислотою дає захищений BOC індолий інтермедіат, який залишають реагувати з трифлуороцтовою кислотою для видалення групи BOC. Цей інтермедіат залишають реагувати з формальдегідом у присутності ціаноборгідриду натрію, отримуючи кінцеву сполуку Q.

Сполука Q може бути отримана як вільна основа або сіль відомими способами. Попередники, наприклад, J і відповідні стереоізмери, є комер-

ційно доступними або можуть бути приготовлені відомими способами.

Схема 2



Як уже відзначалось вище, сполуки винаходу є корисними як інгібітори SMO. Далі розглядаються способи визначення *in vitro* активності цих сполук.

Аналіз перехідної транскрипційної активації SMO)/SHh

У день 1, 2×10⁶ C3H10T1/2 клітин (ATCC # CCL-226) розщеплюють і засівають у 12мл середовища росту Basal Medium Eagle (BME, Invitrogen #21010-046) з доданням 2мМ L-глутаміну (Invitrogen #25030-081), 0,1оддиниць/мл пеніциліну, 0,1мкг/мл стрептоміцину (Invitrogen #15140-122) і

10% сироватки бичачого зародка (FBS, Invitrogen #16140-071) у колбі T-75 (Costar #3376). Суміш залишають на 4год. при 37°C, 5% CO₂. Клітини потім трансфектують, використовуючи Fugene 6 (Roch # 11 814 443 001) у такій реакції: 48мкл Fugene 6 і 745мкл Opti-MEM (Invitrogen #31985-070) змішують і залишають відстоюватись при кімнатній температурі на 5хвил. Додають 8мкг pGL4,14/mGli(CS) DNA (10х муринових реакційних елементів Gli і мінімального CS промотору) і 0,5мкг pEGFP DNA (Clontech), обережно перемі-

шують і інкубують при кімнатній температурі 20хвил. Цю трансфектовану суміш вносять у колбу T-75, що містить клітини. Клітини інкубують при 37°C, 5% CO₂ протягом 18-24год.

У день 2 трансфектовані клітини трипсинізують і засівають у білі 96-коміркові планшети (Costar #3917) у 100мкл/комірка середовища росту при концентрації 20000клітин/комірка. Клітини залишають відновитись на 4год. потім додають голодувальне сироваткове середовище Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM, Invitrogen #21063-029) з додаванням 2мМ L-глутаміну, 0,1одиниць/мл пеніциліну, 0,1мкг/мл стрептоміцину і 0,5% Calf Serum (CS, Invitrogen #26170-043). середовище росту аспирують і клітини промивають 100мкл голодувального середовища. Додають у кожен комірку 95мкл голодувального середовища. Клітини інкубують 20год. при 37°C, 5% CO₂.

У день 3 клітини дозують випробуванними сполуками з кінцевою концентрацією від 2мкМ до 2нМ. Негайно після цього дозування додають рекомбінантний людський звуковий їжак (SHh, R&D Systems # 1845-SH) до кінцевої концентрації 250нг/мл. У колбу з 25мкг SHh вносять 250мкл PBS/0,1% BSA, отримуючи 100нг/мкг робочого розчину, який потім розріджують (1:20) у голодувальному середовищі. Трансфектовані клітини інкубують з сполуками і SHh 20год. при 37°C, 5% CO₂.

Люциферазні аналізи проводять у день 4, використовуючи аналітичну систему Luciferase Dual-Glo (Promega #E2940) згідно з протоколом Promega. Виготовляють люци-феразний реагент Dual-Glo і додають 100мкл у кожен комірку 96-коміркового планшета, що містить середовищ. Планшети струшують при кімнатній температурі 10хвил. потім проводять зчитування на TopCount (Perkin-Elmer). Люмінесценцію реєструють.

Винахід також стосується способу лікування абнормального росту клітин у ссавця, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцю кількості сполуки винаходу, визначеної вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату або про-ліків, ефективної у лікуванні абнормального росту клітин. В одному з втілень цього способу абнормальним ростом клітин є рак, включаючи (не лише), рак легенів, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну меланому, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак грудей, карциному фалопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, карциному вагіни, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паразито-видної залози, рак надниркової залози, саркому м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічну або гостру лейкемію, лімфоцитні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоточнику, карциному ниркових клітин, карциному ниркової лоханки, неоплазми центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини хребта, гліому стовлу мозку, аденому гіпофізу або комбінацію одного або більше перелічених раків.

В одному з втілень цей спосіб включає введення ссавцю кількості сполуки винаходу, ефективною у лікуванні зазначеної ракової твердої пухлини.

В іншому втіленні зазначеного способу зазначений абнормальний ріст клітин є не-злоякісною проліферативною хворобою, включаючи (не лише), псоріаз, незлоякісну гіпертрофію простати або рестиноз.

В іншому втіленні винахід включає спосіб лікування множинної мієломи у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю кількості сполуки винаходу, ефективною у лікуванні множинної мієломи.

Винахід також стосується способу для лікування абнормального росту клітин у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю кількості сполуки винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату або проліків, ефективної у лікуванні абнормального росту клітин, у комбінації з антипухлиним агентом, вибраним з групи, яку складають мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, додаткові антибіотики, інгібітори фактора росту, радіація, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічних реакцій, антитіла, цитотоксини, антигормони і антиандрогени.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування абнормального росту клітин у ссавця, включаючи людину, яка містить кількість сполуки винаходу, визначеної вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату, гідрату або проліків, ефективну у лікуванні абнормального росту клітин, і фармацевтично прийнятного носія. В одному з втілень зазначеної композиції зазначеним абнормальним ростом клітин є рак, включаючи (не лише), базальну карциному, рак легенів, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну меланому, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак грудей, карциному фалопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, карциному вагіни, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паразитовидної залози, рак надниркової залози, саркому м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічну або гостру лейкемію, лімфоцитні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоточнику, карциному ниркових клітин, карциному ниркової лоханки, неоплазми центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини хребта, гліому стовлу мозку, аденому гіпофізу або комбінацію одного або більше перелічених раків.

В іншому втіленні зазначеної фармацевтичної композиції зазначений абнормальний ріст клітин є доброякісною проліферативною хворобою, включаючи (не лише), псоріаз, доброякісну гіпертрофію простати або рестиноз.

Винахід також стосується способу лікування абнормального росту клітин у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної со-

лі, сольову, гідрату або проліків, ефективної у лікуванні абнормального росту клітин, у комбінації з антипухлинним агентом, вибраним з групи, яку складають мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, додаткові антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічних реакцій, антитіла, цитотоксини, антигормони і антиандрогени.

Винахід також включає фармацевтичну композицію для лікування абнормального росту клітин, яка містить сполуку винаходу, визначену вище, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, гідрат або проліки у кількості, ефективній у лікуванні абнормального росту клітин, і інші антипухлинні агенти вибрані з групи, яку складають мітотичні інгібітори, алкілувальні агенти, антиметаболіти, додаткові антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ензими, інгібітори топоізомерази, модифікатори біологічних реакцій, антитіла, цитотоксини, антигормони і антиандрогени.

В одному з втілень запропоновано спосіб лікування абнормального росту клітин у ссавця, який включає введення зазначеному ссавцю ефективної кількості сполуки винаходу у комбінації з відповідною терапією.

Винахід також стосується способу пригнічення продукування або відновлення стовбурових клітин у ссавця, який включає введення сполуки винаходу зазначеному ссавцю у кількості, ефективній для пригнічення продукування або відновлення стовбурових клітин.

Винахід також стосується способу лікування еритроїдних і мієлоїдних кров'яних розладів у ссавця, який включає введення сполуки винаходу зазначеному ссавцю у кількості, ефективній для лікування таких розладів.

Винахід також стосується способу лікування розладу, пов'язаного з ангіогенезом у ссавця, включаючи людину, який включає введення зазначеному ссавцю кількості сполуки винаходу, визначеної вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольову, гідрату або проліків, ефективної у лікуванні зазначеного розладу, у комбінації одним або більше антипухлинними агентами, переліченими вище. Такі розлади включають ракові пухлини, наприклад, меланому; очні розлади, наприклад, вікову дегенерацію жовтої плями, синдром здогаданого очного гістоплазмозу і неоваскуляризацію сітчатки як наслідок проліферативної діабетичної ретинопатії; ревматоїдний артрит; розлади з втраченою кісткою, наприклад, остеопороз, хворобу Педжета, гуморальну злоякісну гіперкальцемію, гіперкальцемію від метастазу пухлини у кістку і остеопороз, виткликаний глюкокортикоїдним лікуванням; коронарний рестеноз; і деякі мікробні інфекції, включаючи пов'язані з такими мікробними патогенами, як аденовірус, гантавіруси, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* spp., *Bordetella pertussis* і стрептокок групи А.

Винахід також стосується способу (і відповідної фармацевтичної композиції) лікування абнормального росту клітин у ссавця, який включає введення цьому ссавцю кількості сполуки винаходу

або її фармацевтично прийнятної солі, сольову, гідрату або проліків у комбінації з кількістю одної або більше речовин, вибраних з антиангіогенезних агентів, інгібіторів трансдукції сигналу і антипроліферативних агентів, причому ці кількості разом є ефективними у лікуванні зазначеного абнормального росту клітин.

Антиангіогенезні агенти, наприклад, інгібітори ММ-2 (матрична металопротеїназа 2), MMP-9 (матрична металопротеїназа 9) і інгібітори COX-II (циклооксигеназа II), можуть бути використані разом з сполукою винаходу у способах і фармацевтичних композиціях, описаних тут. Приклади корисних інгібіторів COX-II включають CELEBREX™ (целекоксиб), Vextra (вальдекоксиб), паракоксиб, VioXX (рофекоксиб) і Arcoxia (еторикоксиб). Приклади інгібіторів матричної металопротеїнази описано у WO 96/33172, WO 96/27583, 1996), Європейській заявці на патент 97304971,1 (8/07/1997), Європейській заявці на патент 99308617,2 (29/10/1999), WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, Європейській заявці на патент European Патент 606046, Європейській заявці на патент 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, PCT/IB98/01113, Європейській заявці на патент 99302232,1 (25/03/1999), британській заявці 9912961,1, Попередній заявці США 60/148,464 (12/08/1999), патенті США 5 863 949, патенті США 5 861 510 і публікації 780386, включених у цей опис посиланням. Бажаними є інгібітори MMP-2 і MMP-9, які є малоактивними у пригніченні MP-1. Більш бажаними є ті, що селективно пригнічують MMP-2 і/або MMP-9 порівняно з іншими матричними металопротеїназами (тобто MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 і MMP-13).

Деякими конкретними прикладами інгібіторів MMP, які можуть бути використані у комбінації сполуками винаходу, є AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 і такі сполуки:

3-[[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-циклопентил)-аміно]-пропіонова кислота;

3-ехо-3-[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти гідроксиамід;

(2R,3R)1-[4-(2-хлор-4-флуор-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти гідроксиамід;

4-[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-4-карбонової кислоти гідроксиамід;

3-[[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-циклобутил)-аміно]-пропіонова кислота;

4-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-4-карбонової кислоти гідроксиамід;

3-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-піран-3-карбонової кислоти гідроксиамід;

(2R,3R)1-[4-(4-флуор-2-метил-бензилокси)-бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метил-піперидин-2-карбонової кислоти гідроксиамід;

3-[[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамойл-1-метил-етил)-аміно]-пропіонова кислота;

3-[[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамойл-тетрагідро-піран-4-іл)-аміно]-пропіонова кислота;

3-ехо-3-[4-(4-хлор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти гідроксиамід;

3-епіс-3-[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-8-окса-біцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти гідроксиамід і

3-[4-(4-флуор-фенокси)-бензолсульфоніламіно]-тетрагідро-фуран-3-карбонової кислоти гідроксиамід;

і їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати і проліки.

Інгібітори VEGF, наприклад, SU-11248, SU-5416 і SU-6668 (Pfizer Inc, South San Francisco, California, USA), можна також комбінувати з сполукою винаходу. Інгібітори VEGF описано, наприклад, у WO 99/24440, PCT/IB99/00797, WO 95/21613, WO 99/61422, патенті США 5 834 504, WO 98/50356, патенті США 5 883 113, патенті США 5 886 020, патенті США 5 792 783, патенті США 6 653 308, WO 99/10349, WO 97/32856, WO 97/22596, WO 98/54093, WO 98/02438, WO 99/16755 і WO 98/02437 включених посиланням. Іншими прикладами деяких інгібіторів VEGF є IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); Avastin, анти-VEGF моноклональне антитіло Genentech, Inc., South San Francisco, California; і ангіозим, синтетичний рибозим від Ribozyme (Boulder, Colorado) і Chiron (Emeryville, California).

Інгібітори рецептора ErbB2, наприклад, GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) і моноклональні антитіла AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of Woodlands, Texas, USA) і 2B-1 (Chiron) можна комбінувати з сполукою винаходу. Такі інгібітори ErbB2 включають Herceptin, 2C4 і пертузумаб, а також описані у WO 98/02434, WO 99/35146, WO 99/35132, WO 98/02437, WO 97/13760, WO 95/19970, патенті США 5 587 458 і патенті США 5 877 305, включених посиланням. Інгібітори рецептора ErbB2 описано також у попередніх заявках США 60/117 341 від 27/01/1999 і 60/117 346 від 27/01/1999, включених посиланням. Інші інгібітори рецептора ErbB2 включають TAK-165 (Takeda) і GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

Було показано, що інші сполуки, наприклад, похідні стиролу також мають властивості інгібітору кінази тирозину і деякі інгібітори кінази тирозину були ідентифіковані як інгібітори рецептора ErbB2. У п'яти європейських патентних публікаціях, а саме, EP 0 566 226 A1, EP 0 602 851 A1, EP 0 635 507 A1, EP 0 635 498 A1 і EP 0 520 722 A1, що стосуються деяких біциклічних похідних, зокрема похідних хіназоліну були показані їх антиракові властивості, як результат їх якостей як інгібіторів кінази тирозину. Крім того, у патентній заявці WO 92/20642 описано деякі біс-моно і біциклічні арильні і гетероарильні сполуки як інгібітори кінази тирозину, здатні пригнічувати проліферацію абнормальних клітин. У заявках WO96/16960, WO 96/09294, WO 97/30034, WO 98/02434, WO

98/02437 і WO 98/02438 також описано заміщені біциклічні гетероароматичні похідні як інгібітори кінази тирозину. Іншими патентними заявками, що стосуються антиракових сполук, є заявки WO 00/44728, EP 1029853A1 і WO 01/98277, включені посиланням.

Інші антипроліферативні агенти, що можуть бути використані з сполуками винаходу, включають інгібітори трансферази протеїну ензимного фарнезилу і інгібітори рецептора кінази тирозину PDGFr, включаючи сполуки описані у заявках на патент США 09/221946; 09/454058; 09/501163; 09/539930; 09/202796; 09/384339 і 09/383755, і сполуки описані у попередніх заявках на патент США 60/168207; 60/170119; 60/177718; 60/168217 і 60/200834, включених посиланням.

Сполука винаходу може також бути використана з іншими агентами, придатними у лікуванні абнормального росту клітин або раку, включаючи (не лише), агенти, здатні поліпшувати антипухлинні імунні реакції, наприклад, CTLA4 (цитотоксичний лімфоцитний антиген 4), антитіла і інші агенти, здатні блокувати CTLA4, і антипроліферативні агенти, наприклад, інші інгібітори трансферази протеїну, наприклад, інгібітори трансферази протеїну фарнезилу, описані у посиланнях, наведених вище. Конкретні антитіла CTLA4, що можуть бути використані у винаході, включають описані у попередній заявці на патент США 60/113647, включений посиланням.

Сполука винаходу може бути застосована як єдина терапія або може бути сполучена з одною або більше іншими антипухлинними речовинами, наприклад, вибраними з групи, яку складають, мітотичні інгібітори, наприклад, вінбластин, алкілувальні агенти, наприклад, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин і циклофосфамід, антиметаболіти, наприклад, 5-флуорурацил, капецитабін, цитозин арабінозид і гідроксимочевина, або, наприклад, одн бажаних антиметаболітів, описаних європейській заявці 239362, наприклад, N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноіл)-L-глутамова кислота, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, антибіотики, наприклад, адриаміцин і блеоміцин, ензими, наприклад, інтерферон, і антигормони, наприклад, антиестрогени, наприклад, Nolvadex (тамоксифен) або, наприклад, антиандрогени наприклад, Casodex (4'-ціано-3-(4-флуорфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифлуорметил)-пропіоналід).

Сполуки винаходу можуть бути використані окремо або у комбінації з одним або більше антираковими агентами або замінюючими терапевтичними агентами, наприклад, сполуки винаходу можуть бути використані з цитотоксичними агентами, наприклад, одним або більше, вибраними з групи, яку складають камптотецин, іринотекан HCl (Campptosar), едотекарин, SU-11248, епірубіцин (Ellence), доцетаксель (Taxotere), пацитаксель, ритуксимаб (Rituxan), бевацизумаб (Avastin), імаїніб мезилат (Gleevec), ербітукс, рефїтініб (Iressa) і їх комбінації. Винахід також включає використання сполуки винаходу разом з гормональною терапією, наприклад, екземестаном

(Aromasin), Lupron, анастрозолом (Anmidex), тамоксифен цитратом (Nolvadex), Trelstar і їх комбінаціями. Крім того, винахід включає сполуку винаходу окремо або у комбінації з одним або більше заміщувачами терапевтичних продуктів, наприклад, вибраними з групи, яку складають фільграстим (Neupogen), ондансетрон (ZofR[®]n), фрагмін, Procrit, Aloxi, Emend або їх комбінації. Таке комбіноване лікування може бути проведене шляхом одночасного, послідовного або індивідуального введення окремих компонентів терапії.

Сполуки винаходу можуть бути використані з антипухлиними агентами, алкілувальними агентами, антиметаболітами, антибіотиками, антипухлиними агентами рослинного походження, похідними камптотецину, інгібіторами кінази тирозину, антитілом, інтерферонами і/або модифікаторами біологічних реакцій. Далі розглядаються необмежуючі приклади вторинних агентів, які можуть бути використані з сполуками винаходу.

Алкілувальні агенти включають (не лише), N-оксид нітрогенного іприту, циклофосфамід, іфостамід, мельфалан, бусульфан, мітобронітол, карбон, тіотера, ранімустин, німустин, темозоломід, AMD-473, альтретамін, AP-5280, апазикон, бросталіцин, бендамустин, кармустин, естрамустин, фотемустин, глюфосфамід, іфостамід, KW-2170, мафостамід і бітолактол; координовані платиною алкілувальні сполуки включають (не лише), цисплатин, карбоплатин, ептаплатин, лобоплатин, недаплатин, оксалиплатин або сатрплатин;

Антиметаболіти включають (не лише), метотрексат, 6-меркаптопурин рибозид, меркаптопурин, 5-флуорурацил (5-FU) один або у комбінації з лейковорином, тегафур, UFT, доксифлуридин, кармофур, цитарабін, цитарабін октосфат, еноцитабін, S-1, емцитабін, флударабін, 5-азацитидин, капецитабін, кладрибін, клотарабін, децитабін, ефлорнітрин, етиніліцитидин, цитозин арабінозид, гідроксимочевина, TS-1, мельфалан, неларабін, нолатрексед, октосфат, динатрій преметрексед, пентотатин, пелітрексол, ральтитрексед, тріапін, триметрексед, відарабін, вінкрисин, вінорельбін; або, наприклад, один бажаних антиметаболітів, описаних у заявці на європейський патент 239362, наприклад, N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноніл)-L-глутамову кислоту;

Антибіотики включають (не лише): акларубіцин, актиноміцин D, амрубіцин, анамі-цин, блеомицин, даунорубіцин, доксорубіцин, ельзамітруцин, епірубіцин, галарубіцин, ідарубіцин, мітоміцин C, неморубіцин, неокарциностатин, пепломіцин, пірарубіцин, ребека-міцин, стимуламер, стрептозоцин, вальрубіцин або циностатин;

агент гормональної терапії, наприклад, екземестан (Aromasin), Lupron, анастрозол (Arimidex), доксеркальциферол, фадрозол, форместан, антиестрогени, наприклад, тамоксифен цитрат (Nolvadex) і фульвестрант, Trelstar, тореміфен, ралоксифен, азафоксифен, летрозол (Femara), або антиандрогени, наприклад, бікалутамід, флутамід, міфепристон, нілутамід, Casodex[®] (4'-ціано-3-(4-флуорфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифлуорметил)пропіоналід) і їх комбінації;

Антипухлинні речовини рослинного походження включають, наприклад, деякі мітотичні інгібітори, наприклад, вінбластин, досетаксель (Taxotere) і пацитаксель,

Агенти пригнічення цитотоксичної топоізомери включають один або більше агентів, вибраних з групи, яку складають акларубіцин, амонафід, белотекан, камптотецин, 10-гідроксиамптотецин, 9-аміноамптотецин, діфлометекан, іринотекан HCl (Camptosar), едотекарин, епірубіцин (Ellence), етопозид, ексатекан, пматекан, луртотекан, мітоксантрон, пірарубіцин, піксантрон, рубітекан, собузоксан, SN-38, тафлупозид і топотекан і їх комбінації;

Імунологічні препарати включають інтерферони і численні інші імунопідсилюючі агенти. Інтерферони включають інтерферон альфа інтерферон альфа-2a, інтерферон альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гамма-1a або інтерферон гамма-n1. Інші агенти включають PF3512676, фільграстим, лентинан, сизолан, терацис, убенімекс, WF-10, альдеслейкін, алемтизумаб, BAM-002, дакарбазин, даклізумаб, денілейкін, гемтизумаб озогаміцин, ібритумомаб, імікімод, Іленограстим, лентинан, меланомна вакцина (Corixa), мольграмостим^{gR^a}mostim, OncoVAX-CL, сарграмостим, тазонермін, теслейкін, тималазин, тозитумомаб, Virulizin, Z-100, епритизумаб, мітумомаб, ореговомаб, пемтумомаб, Provenge;

Модифікаторами біологічних реакцій є агенти, що модифікують захисні механізми живих організмів або біологічні реакції, наприклад, виживання, росту або диференціації тканинних клітин, сприяючи їх на антипухлину активність. Такі агенти включають крестин, лентинан, сизофіран, піцибаніл або убенімекс;

Інші антиракові агенти включають алітретиноїн ампліген, атрасентан, бексаротен, бортезоміб, босантан, кальцитриол, ексизулінд, фінастерид, фотемустин, ібандронову кислоту, мілтефозин, мітоксантрон, І-аспарагназу, прокарбазин, дакарбазин, гідроксикарбамід, пегаспаргазу, пентостатин, та заротин, TLK-286, Velcade, Tarceva або третиноїн;

Інші антиангіогенні сполуки включають ацитрерин, фенретинід, талідомід, золдронову кислоту, ангіостатин, аплідін, ціленгид, комбретастатин A-4, ендостатин, галогенфугінон, ремібластат, ремоваб, ревлімід, скваламін, україн і вітаксин;

Координовані платиною сполуки включають (не лише) цисплатин, карбоплатин, недаплатин або оксалиплатин;

Похідні камптотецину включають (не лише) камптотецин, 10-гідроксиамптотецин, 9-аміноамптотецин, іринотекан, SN-38, едотекарин і топотекан;

Інгібіторами кінази тирозину є Iressa або SU5416;

Антитіла включають Herceptin, Erbitux, Avastin або Rituximab;

Інтерферони включають інтерферон альфа, інтерферон альфа-2a, інтерферон, альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гамма-1a або інтерферон гамма-n1;

Модифікаторами біологічних реакцій є агенти, що модифікують захисні механізми живих організмів.

мів або біологічні реакції, наприклад, виживання, росту або диференціації тканинних клітин, спрямовуючи їх на антипухлину активність. Такі агенти включають крестин, лентинан, сизофіран, піцибаніл або убенімекс;

Інші антипухлинні агенти включають мітоксантрон, l-аспарагіназу, прокарбазин, дакарбазин, гідроксикарбамід, пентостатин або третиніон.

"Абнормальним ростом клітин" тут є, якщо не зазначено інше, ріст клітин, не залежний від нормальних регуляторних механізмів (наприклад, втрату контактного пригнічення). Це включає абнормальний ріст: (1) пухлинних клітин (пухлин), які проліферуються експресією мутованої кінази тирозину або надекспресією рецептора кінази тирозину; (2) незлоякісних і злоякісних клітин інших проліфераційних хвороб, при яких відбувається аберантна активація кінази тирозину; (4) будь-яких пухлин, що проліферуються рецепторами кінази тирозину; (5) будь-яких пухлин, що проліферуються аберантною активацією кінази серину/треоніну; і (6) незлоякісних і злоякісних клітин інших проліфераційних хвороб, при яких відбувається аберантна активація кінази серину/треоніну.

Сполуки винаходу є потужними інгібіторами SMO і тому є придатними для терапевтичного використання як антипроліфераційні агенти (наприклад, антиракові), антипухлинні (наприклад, ефективні проти твердих пухлин), антиангіогенетики (наприклад, для припинення або відвернення проліферації кров'яних судин) у ссавців, зокрема у людини. Зокрема, сполуки винаходу можуть бути використані у профілактиці і лікуванні різних гіперпроліфераційних розладів у людини, наприклад, злоякісних і незлоякісних пухлин печінки, нирок, сечового міхура, грудей, шлунку, яєчника, товстої і прямої кишки, простати, підшлункової залози, легень, вульви, щитовидної залози, генатичних карцином, сарком, гліобластома, пухлин голови і шиї і інших гіперпластичних станів, наприклад, незлоякісної гіперплазії шкіри (наприклад, псоріазу) і незлоякісної гіперплазії простати (наприклад, BPH). Можна сподіватись, що сполука винаходу може бути активною проти ряду лейкоїдних і лімфоїдних злоякісностей.

В одному з втілень винаходу рак вибрано з групи, яку складають рак легень, рак кістки, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірна або внутрішньоочна меланома, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак товстої кишки, рак грудей, карцинома фалопієвих труб, карцинома ендометрію, карцинома шийки матки, карцинома вагіни, карцинома вульви, хвороба Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитовидної залози, рак паращитовидної залози, рак надниркової залози, саркома м'якої тканини, рак уретри, рак пенісу, рак простати, хронічна або гостра лейкоїдність, лімфоцитні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або сечоточнику, карцинома ниркових клітин, карцинома ниркової лоханки, неоплазми центральної нервової системи (ЦНС), первинна лімфома ЦНС, пухлини хребта, гліома стову мозку, аденома гіпофізу або комбінація одного або більше перелічених раків.

В іншому втіленні рак вибрано з твердих пухлин, наприклад (не лише), рак грудей, легень, прямої кишки, мозку (наприклад, гліобластома), простати, шлунку, підшлункової залози, яєчника, шкіри (меланом), ендокринної системи, матки, тестикулярного раку і раку сечового міхура.

Способи винаходу включають використання малих молекул, які пригнічують Smo, у регуляції відновлення і/або функціональної дії багатьох типів клітин, тканин і органів, включаючи нормальні клітини, тканини і органи, а також ті, що мають фенотип втрати функції ptc, підсилення іжакової функції, або згладжування функції підсилення. Наприклад, цей спосіб має терапевтичні і косметичні застосування, наприклад, регуляцію формування нейронних тканин, кістки і хрящів і відновлення і регуляцію сперматогенезу, регуляцію гладких м'язів, легень, печінки і інших органів, базовані на примативних первісних кишкових трубках, регуляцію гематопоетичних функцій, регуляцію росту шкіри і волосся тощо. Крім того, способи згідно з винаходом можуть бути застосовані до клітин у культурі (in vitro) або до клітин in vivo (див., наприклад, публікації WO 95/18856 і WO 96/17924).

Термін "лікування", якщо не зазначено інше, означає обернення, послаблення, уповільнення прогресу або відвернення розладу або стану, якого стосується цей термін, або одного або більше симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування" тут, якщо не зазначено інше, стосується акту лікування як "лікування", визначеного вище.

Винахід також включає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, визначені вище, разом з фармацевтично прийнятними ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції згідно з винаходом, включаючи змішування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, визначених вище, з фармацевтично прийнятними ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

В іншому втіленні винахід включає спосіб використання сполуки будь-якої з формул I, II(a), II(b), II(c), II(d), II(e), III(a), III(b), III(c), III(d), III(e), IV(a), IV(b), IV(c), IV(d), IV(e), V(a), V(b), V(c), V(d), V(e), VI(a), VI(b), VI(c), VI(d), VI(e), VII(a), VII(b), VII(c), VII(d) і VII(e) або їх фармацевтично прийнятних солей у приготуванні медикаменту для лікування раку.

У зазначених вище терапевтичних застосуваннях дози, що вводяться, залежать звичайно від сполуки, способу введення, бажаного лікування і діагностованого розладу. Денна доза сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі може становити від 1мг до 1г, бажано, від 1мг до 250мг, більше бажано, від 10мг до 100мг.

Винахід також включає композиції з уповільненням вивільненням.

Введення сполуки винаходу ("активних сполук") можна здійснювати будь-яким способом, який забезпечує доставку сполуки до місця дії. Ці способи включають пероральні шляхи, інтрадуоденальні шляхи, парентеральну ін'єкцію (включаючи внутрішньовенну, підшкірну, внутрішньом'язову,

інтраваскулярну або інфузійну), топічне і ректальне введення.

Активна сполука може бути застосована як єдина терапія або може включати одну або більше інших антипухлинних речовин, наприклад, вибраних, наприклад, з мітотичних інгібіторів, наприклад, вінбластину; алкілувальних агентів, наприклад, цисплатину, карбоплатину і циклофосфаміду; антиметаболітів, наприклад, 5-флуорурацилу, цитозин арабінозиду і гідроксимочевини, або, наприклад, один з бажаних антиметаболітів, описаних у заявці на європейський патент 239362, наприклад, N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноіл)-L-глутамову кислоту; інгібітори фактора росту; інгібітори клітинного циклу; антибіотики, наприклад, адіаміцин і блеоміцин; ензими, наприклад, інтерферон; і антигормони, наприклад, антиестрогени, наприклад, Nolvadex (тамоксифен) або, наприклад, антиандрогени, наприклад, Casodex (4'-ціано-3-(4-флуорфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифлуорметил)-пропіоналід). Таке комбіноване лікування можна проводити шляхом одночасного, послідовного або окремого дозування індивідуальних компонентів терапії.

Фармацевтична композиція може, наприклад, мати форму, придатну для перорального введення як таблетку, капсулу, пігулку, порошок, рецептуру повільного вивільнення, розчин, суспензію для парентерального введення як стерильний розчин, суспензію або емульсію, для топічного введення у вигляді мазі або крему, або для ректального введення у формі супозиторію. Фармацевтична композиція може використовуватись в одиничній дозованій формі, придатній для одиночного введення точної дози. Фармацевтична композиція містить звичайні фармацевтичні носії або ексципієнти і сполуку згідно з винаходом активний інгредієнт. Крім того, вона може включати інші медичні або фармацевтичні агенти, носії, ад'юванти тощо.

Типові форми для парентерального введення включають розчини або суспензії активної сполуки у стерильних водних розчинах, наприклад, водному пропіленгліколі або декстрозних розчинах. Такі дозовані форми можуть бути буферовані за бажанням.

Придатні фармацевтичні носії включають інертні розріджувачі або наповнювачі, воду і різні органічні розчинники. Фармацевтичні композиції можуть, якщо бажано, містити додаткові інгредієнти, наприклад, смакові добавки, зв'язуючі, ексципієнти тощо. Для перорального введення можна використовувати таблетки, які містять різні ексципієнти, наприклад, лимонну кислоту, разом з різними дезінтегрантами, наприклад, крохмалем, альгініновою кислотою і деякими кремнеземними комплексами і з зв'язуючими агентами, наприклад, сахарозою, желатином і гуміарабіком. У таблетках можуть бути використані змащувачі, наприклад, стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. Твердимі композиціями такого типу можуть також бути наповнені м'які і жорсткі капсули. Бажані матеріали для цього включають лактозу або молочний цукор і високомолекулярні поліетиленгліколи. Якщо бажаними для перорального введення є водні суспензії

або еліксири, активна сполука може бути об'єднана з різними підсолоджувачами або смаковими агентами, забарвлювачами або пігментами і, якщо бажано, емульгаторами або суспендуючими агентами разом з розріджувачами, наприклад, водою, етанолом, пропіленгліколем, гліцерином або їх комбінаціями.

Способи приготування різних фармацевтичних композицій з конкретною кількістю активної сполуки є добре відомими (див, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa, 15th Edition (1975)).

Приклади і препарати, описані нижче ілюструють сполуки винаходу і способи їх приготування. Об'єм винаходу не обмежується наведеними нижче прикладами і препаратами. У прикладах молекули з єдиним хіральним центром, якщо не зазначено інше, існують як рацемічна суміш. Молекули з двома або більше хіральними центрами, якщо не зазначено інше, існують як рацемічна суміш діастереомерів. Одиночні енантіомери/діастереомери можуть бути отримані добре відомими способами.

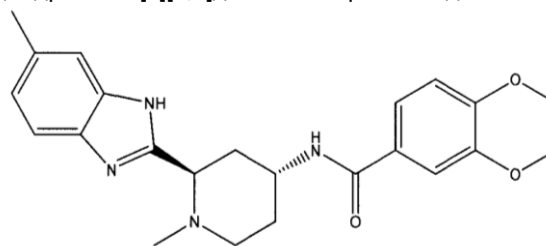
Приклади

При використанні РХВТ-хроматографів у препаратах і прикладах нижче, застосовують такі умови Колонка - Polaris 5 C18-A column, 20×2,0мм, з 3,76-хвилинним градієнтним елюванням, починаючи з 95% А/5% В (А 98% води, 2% ацетонітрилу, 0,01% мурашиної кислоти, В 100% ацетонітрилу, 0,005% мурашиної кислоти) і закінчуючи з 100% В при потоці 1,0мл/хвил. Сполуки виявляють через поглинання УФ і іонізацію маси електророзпилюванням.

Приклади і препарати, описані нижче ілюструють сполуки винаходу і способи їх приготування. Об'єм винаходу не обмежується наведеними нижче прикладами і препаратами. У прикладах молекули з єдиним хіральним центром, якщо не зазначено інше, існують як рацемічна суміш. Молекули з двома або більше хіральними центрами, якщо не зазначено інше, існують як рацемічна суміш діастереомерів. Одиночні енантіомери/діастереомери можуть бути отримані добре відомими способами.

Приклад 1

N-((2R,4R)-1-метил-2-(6-метил-1H-бензо[а]мідазол-2-іл)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензо[б][1,4]діоксин-6-карбоксамід



(2R,4S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(метилсульфонілокси)піперидин-1,2-дикарбоксилат: (див. F. Machetti, F. M. Cordero, F. De Sarlo, A. M. Papini, M. C. Alcaro, A. Brandi, Eur. J. Org. Chem. 2004, 2928-2935)

Краплями додають MsCl (6,61мл, 85ммоль) при 0°C до розчину (2R,4S)-1-трет-бутил 2-метил 4-гідроксіпіперидин-1,2-дикарбоксилату (21г, 81ммоль) і DMAP (100мг, 0,81ммоль) у піридині

(50мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі 5 год. і концентрують під зниженим тиском для видалення більшої частини розчинника. Додають розсіл (200мл) і екстрагують етилацетатом (2×200мл). Органічний шар сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують під зниженим тиском, отримуючи названу сполуку (26,7г, 98%) як безбарвне масло. PX-МС: 338,1 ($t=1,9$ хвил.).

(2R,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-азидопіперидин-1,2-дикарбоксилат:

NaN_3 (15,8г, 243ммоль) додають до розчину (2R,4S)-1-трет-бутил 2-метил 4-(метилсульфонілокси)піперидин-1,2-дикарбоксилату (26,7г, 81ммоль) у сухому ДМФ (100мл). Суміш нагрівають при 60°C 18 год. Додають воду (300мл) і реакційну суміш екстрагують етилацетатом/гептаном (2:1) (2×200мл). Об'єднаний органічний шар промивають розсолон і сушать над $MgSO_4$, фільтрують і концентрують під зниженим тиском, отримуючи безбарвне масло (22,5г, 98%). PX-МС: 285,0 ($t=2,5$ хвил.).

(2R,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-амінопіперидин-1,2-дикарбоксилат: (2R,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-азидопіперидин-1,2-дикарбоксилат (22,5г, 79ммоль) розчиняють у метанолі (400мл), додають Pd/C (10%, 6г) і апарат продувають тричі N_2 і H_2 . Реакційну суміш гідрогенують під тиском 50 фунт/кв. дюйм (3,5 ат.) (при кімнатній температурі протягом 20 год., фільтрують через Celite, промивають метанолом і концентрують під зниженим тиском, отримуючи амін як безбарвне масло (20г, 96%). GC-МС: 258 ($t=2,8$ хвил.).

(2R,4R)-1-трет-бутил-2-метил 4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)-піперидин-1,2-дикарбоксилат:

BOP (6,59г, 14,9ммоль) додають до розчину 2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбонової кислоти (2,68г, 14,9ммоль) і DIEA (5,3мл, 30ммоль) у ДМФ (50мл). Потім додають (2R,4R)-1-трет-бутил-2-метил 4-амінопіперидин-1,2-дикарбоксилат (3,5г, 13,5ммоль) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 18 год. Додають воду (100мл) для гасіння реакції і екстрагують етилацетатом (2×100мл), органічні шари сушать над $MgSO_4$ і концентрують під зниженим тиском. Залишок очищають на Companion (ReadySep, 120г, пакований силікагель) з етилацетатом/гептаном від 20 до 50%, отримуючи амід як білувату тверду речовину (5,4г, 95%). PX-МС: 421,2 ($t=2,4$ хвил.).

(2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)-піперидин-2-карбонова кислота:

LiOH (1,23г, 51,4ммоль) додають до розчину (2R,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)піперидин-1,2-дикарбоксилату (5,4г, 12,8ммоль) у ТГФ/MeOH/воді (3:2:1) (60мл) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 18 год. Додають 1М розчин HCl для доведення pH до приблизно 3, екстрагують етилацетатом (2×100мл). Органічні шари сушать над $MgSO_4$ і концентрують, отримуючи кислоту як білу тверду речовину (5,0г, 96%). PX-МС: 407,3; 405,3 ($t=2,2$ хвил.).

(2R,4R)-трет-бутил 2-((2-аміно-4-метилфеніл)карбамоіл)-4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)піперидин-1-карбоксилат:

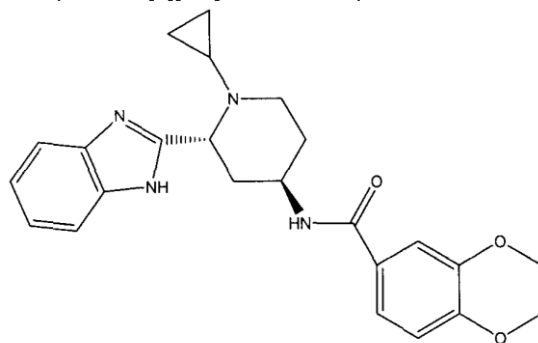
4-метилбензол-1,2-діамін (1,65г, 13,5ммоль) додають до суміші (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)піперидин-2-карбонової кислоти (5,0г, 12ммоль), BOP (5,71г, 12,9ммоль) і DIEA (4,3мл, 24,6ммоль) у ДМФ (30мл) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 8 год. Додають воду (100мл) і екстрагують етилацетатом (2×100мл). Органічні шари сушать над $MgSO_4$ і концентрують, отримуючи червону тверду речовину. Очищення виконують на Companion (ReadySep, 120г, пакований силікагель) з метанол/метиленхлоридом від 1 до 5%, отримуючи названу сполуку як коричневу тверду речовину (4,85г, 80%). PX-МС: 511,2 ($t=2,4$ хвил.).

N-((2R,4R)-1-метил-2-(6-метил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамід:

(2R,4R)-трет-бутил 2-((2-аміно-4-метилфеніл)карбамоіл)-4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)піперидин-1-карбоксилат (4,8г, 9,4ммоль) розчиняють в оцтовій кислоті (10мл) і перемішують при 65°C 2 год. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском для видалення оцтової кислоти. Додають ТФК (10мл) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 2 год. Реакційну суміш концентрують для видалення ТФК і переходять до наступної реакції без очищення. 37%-й розчин формальдегіду (3,5мл, 47ммоль) у воді додають до розчину залишку у метанолі (50мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1 год., потім обережно додають 1М ціаноборгідрид натрію у ТГФ (29мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 18 год. і потім розчинник випарюють у вакуумі. Додають насичений розчин бікарбонату натрію (100мл) і етилацетат (200мл) і суміш перемішують приблизно 30 хвил. Органічний шар відділяють, сушать над $MgSO_4$ і концентрують. Продукт очищають на Companion (ReadySep 120г, пакований силікагель) з CH_3OH/CH_2Cl_2 від 2% до 6-8%, отримуючи названу сполуку як білувату тверду речовину 3,0г (78%). PX-МС: 407,3, 405,3 ($t=1,2$ хвил.).

Приклад 2

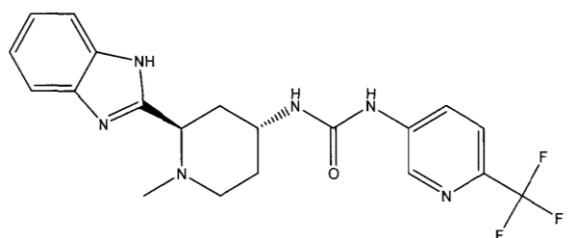
N-((2R,4R)-2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-1-циклопропілпіперидин-4-іл)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамід:



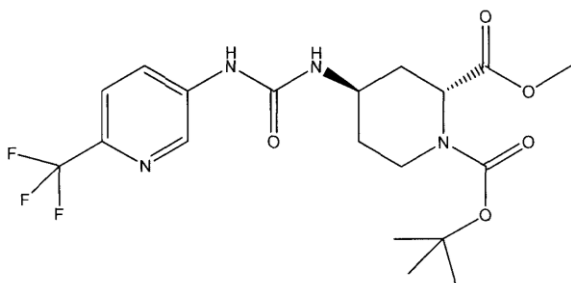
Оцтову кислоту (0,075мл, 1,3ммоль) додають до розчину N-((2R,4R)-2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)піперидин-4-іл)-2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксаміду (50мг, 0,13ммоль) у метанолі (2мл) і потім додають (1-етоксициклопропокси)триметилсилан (138мг, 1,79ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 10хвил., після чого обережно додають ціаноборгідрид натрію (37мг, 0,59ммоль). Реакційну суміш перемішують при 50°C 24год. Додають насичений розчин бікарбонату натрію (10мл) і етилацетат (30мл). Органічний шар відділяють, сушать над $MgSO_4$ і концентрують. Продукт очищають на Companion (ReadySep, 12г, пакований силікагель) з CH_3OH/CH_2Cl_2 від 1% до 5%, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (46мг, 85%). PX-MC: 419,2, 417,3 (t=1,7хвил.).

Приклад 3

1-((2R,4R)-2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл)-3-(6-(трифлуорметил)піридин-3-іл)мочевин



(2R,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-(3-(6-(трифлуорметил)піридин-3-іл)уреїдо)піперидин-1,2-дикарбоксилат:



Розчин CDI (345мг, 2,13ммоль) у ТГФ (10мл) додають до розчину (2R,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-амінопіперидин-1,2-дикарбоксилату (500мг, 1,94ммоль) у ТГФ (15мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішують при 70°C 3год. Додають 6-(трифлуорметил)піридин-3-амін (345мг, 2,13ммоль) і отриманий розчин перемішують при 60°C 24год. Додають воду (50мл) і етилацетат (50мл). Органічний шар відділяють і сушать над $MgSO_4$ і концентрують під зниженим тиском. Очищення проводять на Companion (ReadySep, 40г, пакований силікагель) з етилацетатом/гептаном від 40 до 60%, отримуючи 10 як білу тверду речовину (550мг, 64%). PX-MC: 447,2, 445,3 (t=2,5хвил.).

(2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-(6-(трифлуорметил)піридин-3-іл)уреїдо)-піперидин-2-карбонова кислота:

LiOH (118мг, 4,93ммоль) додають до розчину (2R,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл 2-метил 4-(3-(6-

(трифлуорметил)піридин-3-іл)уреїдо)піперидин-1,2-дикарбоксилату (550мг, 1,23ммоль) у ТГФ/MeOH/воді (3:2:1) (24мл) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 18год. Додають 1M розчин HCl до отримання pH приблизно 3, екстрагують етилацетатом (2×50мл), органічні шари сушать над $MgSO_4$ і концентрують, отримуючи кислоту як білу тверду речовину (500мг, 94%). PX-MC: 433,2, 431,3; (t=2,1хвил.).

(2R,4R)-трет-бутил 2-((2-амінофеніл)карбамоїл)-4-(3-(6-(трифлуорметил)піридин-3-іл)уреїдо)піперидин-1-карбоксилат:

Бензол-1,2-діамін (131мг, 1,21ммоль) додають до суміші (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-(6-(трифлуорметил)піридин-3-іл)уреїдо)піперидин-2-карбонової кислоти (500мг, 1,16ммоль), BOP (563мг, 1,27ммоль) і DIEA (0,403мл, 2,31ммоль) у ДМФ (5мл) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 8год. Додають воду (20мл) і екстрагують етилацетатом (2×30мл). Органічні шари сушать над $MgSO_4$ і концентрують, отримуючи червону тверду речовину. Очищення проводять на Companion (ReadySep, 40г, пакований силікагель) з метанолом/метиленхлоридом від 1 до 5%, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (550мг, 91%). PX-MC: 523,3, 521,3; (t=2,3хвил.).

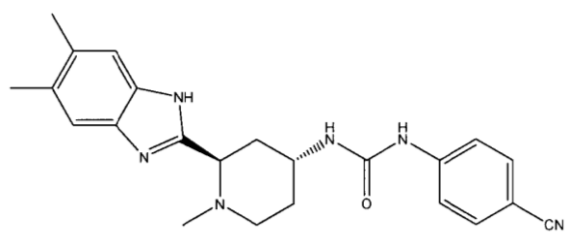
1-((2R,4R)-2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл)-3-(6-(трифлуорметил)піридин-3-іл)мочевина:

(2R,4R)-трет-бутил 2-((2-амінофеніл)карбамоїл)-4-(3-(6-(трифлуорметил)піридин-3-іл)уреїдо)піперидин-1-карбоксилат

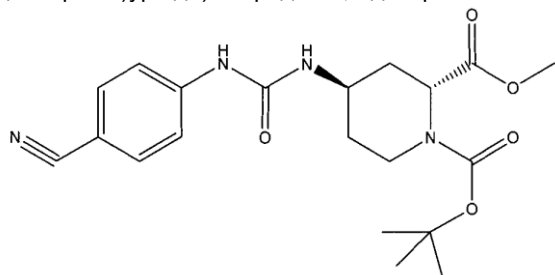
(550мг, 1,05ммоль) розчиняють в оцтовій кислоті (5мл) і перемішують при 65°C 2год. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском для видалення оцтової кислоти. Потім додають ТФК (3мл) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 2год. Реакційну суміш концентрують для видалення ТФК і переходять до наступної реакції без очищення. 37%-й розчин формальдегіду (0,25мл, 3,2ммоль) у воді додають до розчину залишку у метанолі (5мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1год., потім обережно додають 1M ціаноборгідрид натрію у ТГФ (3,2мл, 3,2ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 18год. і потім розчинник випарюють у вакуумі. Додають насичений розчин бікарбонату натрію (20мл) і етилацетат (40мл) і суміш перемішують приблизно 30хвил. Органічний шар відділяють і сушать над $MgSO_4$ і концентрують. Продукт очищають на Companion (ReadySep 40г, пакований силікагель) з CH_3OH/CH_2Cl_2 від 2% до 6-8%, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (270мг, 52%). PX-MC: 419,2, 417,3 (t=1,7хвил.).

Приклад 4

1-(4-ціанофеніл)-3-((2R,4R)-2-(5,6-диметил-1H-бензо[s]імідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл)мочевин



(2R,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-(3-(4-ціанофеніл)уреїдо)піперидин-1,2-дикарбоксилат:



4-ізоціанатобензонітрил (1,17г, 8,13ммоль) додають до розчину (2R,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-амінопіперидин-1,2-дикарбоксилату (2,0г, 7,7ммоль) і NEt_3 (1,3мл, 9,3ммоль) у ТГФ (30мл) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 6год. Додають 1М амоній у метанолі (5мл) для гасіння надлишку ізоціаніну і потім воду (100мл) і етилацетат (200мл). Органічний шар відділяють, сушать над MgSO_4 і концентрують, отримуючи тверду речовину. Очищення проводять на Companion (ReadySep, 80г, пакований силікагель) з етилацетатом/гептаном від 40 до 70%, отримуючи мочевиною як білу тверду речовину (2,9г, 90%). PX-MC: 403,2, 401,3 ($t=2,6$ хвил.).

(2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-(4-ціанофеніл)уреїдо)піперидин-2-карбонова кислота: LiOH (143мг, 5,96ммоль) додають до розчину (2R,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-(3-(4-ціанофеніл)уреїдо)піперидин-1,2-дикарбоксилату (1200мг, 2,98ммоль) у ТГФ/MeOH/воді (3:2:1) (24мл) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 18год. Додають 1М розчин HCl для доведення pH до приблизно 3, екстрагують етилацетатом (2×50мл), органічні шари сушать над MgSO_4 і концентрують, отримуючи кислоту як білу тверду речовину (1150мг, 99%). PX-MC: 389,2, 387,3 ($t=2,1$ хвил.).

(2R,4R)-трет-бутил 2-((2-аміно-4,5-диметилфеніл)карбамоїл)-4-(3-(4-ціанофеніл)уреїдо)піперидин-1-карбоксилат:

4,5-диметилбензол-1,2-діамін (39мг, 0,286ммоль) додають до суміші (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-(4-ціанофеніл)уреїдо)піперидин-2-карбонової кислоти (100мг, 0,258ммоль), BOP (120мг, 0,27ммоль) і DIEA (0,09мл, 0,52ммоль) у ДМФ (1мл) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 8год. Додають воду (10мл) і потім екстрагують етилацетатом (2×20мл). Органічні шари сушать над MgSO_4 і концентрують, отримуючи червону тверду речовину. Очищення проводять на Companion (ReadySep, 12г, пакований силікагель) з етилацетатом/гептаном від 50 до 80%, отримую-

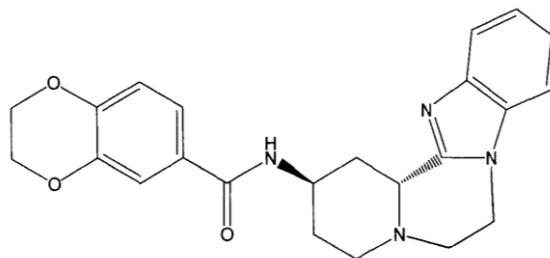
чи названу сполуку як білу тверду речовину (104мг, 80%). PX-MC: 507,3, 505,4 ($t=2,4$ хвил.).

1-(4-ціанофеніл)-3-((2R,4R)-2-(5,6-диметил-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл)мочевина:

(2R,4R)-трет-бутил 2-((2-аміно-4,5-диметилфеніл)карбамоїл)-4-(3-(4-ціанофеніл)уреїдо)піперидин-1-карбоксилат (104мг, 0,205ммоль) розчиняють в оцтовій кислоті (1мл) і перемішують при 65°C 2год. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском для видалення оцтової кислоти. До залишку додають ТФК (1мл). Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 2год. Реакційну суміш концентрують для видалення ТФК і використовують у наступній реакції без очищення. Додають 37%-й розчин формальдегіду (0,046мл, 0,616ммоль) у воді до розчину залишку у метанолі (2мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1год., потім обережно додають 1М ціаноборгідриду натрію у ТГФ (0,62мл, 0,62ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 18год. і потім розчинник випарюють у вакуумі. Додають насичений розчин бікарбонату натрію (5мл) і етилацетат (20мл) і суміш перемішують приблизно 30хвил. Органічний шар відділяють, сушать над MgSO_4 і концентрують. Продукт очищають на Companion (ReadySep 12г, пакований силікагель) з $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ від 1 до 5%, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (71мг, 73%). PX-MC: 403,3, 401,4 ($t=1,8$ хвил.).

Приклад 5

(2R,4R)-трет-бутил 4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)-2-(1-(2-(тетрагідро-2H-піран-2-ілокси)етил)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат:



До розчину (2R,4R)-трет-бутил 2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)піперидин-1-карбоксилату (200мг, 0,418ммоль) у ДМФ (2мл) додають 2-(2-брометокси)-тетрагідро-2H-піран (114мг, 0,543ммоль) і K_2CO_3 (116мг, 0,836ммоль) і реакційну суміш перемішують при 80°C протягом ночі. Додають воду і етилацетат, органічний шар відділяють, сушать над MgSO_4 і концентрують. Залишок очищають PXBT з 0,1% HCOOH у воді/0,1% HCOOH у ACN від 45-70%, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (90мг, 35%). PX-MC: 607,2 ($t=2,9$ хвил.).

(2R,4R)-трет-бутил 4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)-2-(1-(2-гідроксиетил)-1H-бензо[d]імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат:

(2R,4R)-трет-бутил 4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)-2-(1-

(2-(тетра-гідро-2Н-піран-2-ілокси)етил)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (90мг, 0,15ммоль) додають до розчину оцтової кислоти (2мл), ТГФ (1мл) і води (0,5мл) (4:2:1), отриманий розчин перемішують при 45°C протягом ночі. Реакційну суміш концентрують, отримуючи жовте масло як названу сполуку (PX-МС: 523,2, t=2,3хвил.) для наступної реакції без очищення.

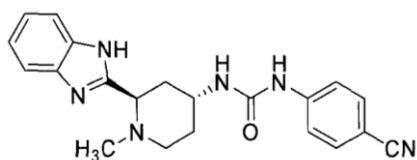
(2R,4R)-трет-бутил 4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)-2-(1-(2-(метилсульфонілокси)етил)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат:

Метансульфоніл хлорид (51,3мг, 0,448ммоль) додають до розчину (2R,4R)-трет-бутил 4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)-2-(1-(2-гідроксиетил)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (78мг, 0,15ммоль) і DMAP (3,5мг) у піридині (1мл) при 0°C і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі 5год. Додають воду і етилацетат, органічний шар відділяють, сушать над MgSO₄ і концентрують, отримуючи жовту тверду речовину, яку очищають на Companion (ReadSep, 12г, пакований силікагель) з етилацетатом/гептаном від 30 до 70%, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (65мг, 73%). PX-МС: 601,1 (t=2,6хвил.).

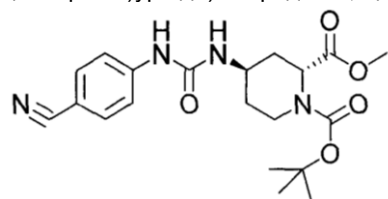
(2R,4R)-трет-бутил 4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)-2-(1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)етил)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат:

(2R,4R)-трет-бутил 4-(2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-6-карбоксамідо)-2-(1-(2-(метилсульфонілокси)етил)-1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (65мг, 0,11ммоль) розчиняють у ТФК (1мл) і перемішують при кімнатній температурі 2год. Реакційну суміш концентрують для видалення ТФК, залишок розчиняють у ДМФ (1мл) і додають K₂CO₃ (30мг, 0,22ммоль). Отриману суміш перемішують при 60°C протягом ночі. Додають воду і етилацетат, органічний шар відділяють і сушать над MgSO₄ і концентрують. Очищення проводять на Companion (ReadSep, 12г, пакований силікагель) з CH₃OH/CH₂Cl₂ від 1 до 5%, отримуючи білу тверду речовину (30мг, 60%) як названу сполуку. PX-МС: 405,2 (t=1,4хвил.).

Вільна основа Прикладу 31



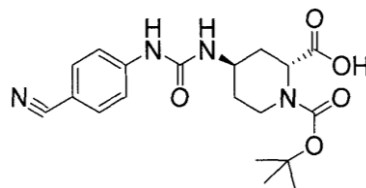
(2R,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-(3-(4-ціанофеніл)уреїдо)піперидин-1,2-дикарбоксилат



4-ізоціанатобензонітрил (1,17г, 8,13ммоль) додають до розчину (2R,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-

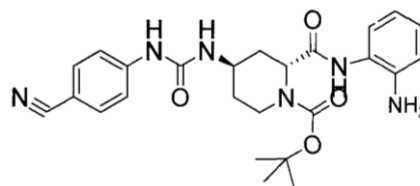
амінопіперидин-1,2-дикарбоксилату (2,0г, 7,7ммоль) і NEt₃ (1,3мл, 9,3ммоль) у ТГФ (30мл) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 6год. Додають 1М амонію у метанолі (5мл) для гасіння ізоціаніну. Додають воду (100мл) і етилацетат (200мл), органічний шар відділяють, сушать над MgSO₄ і концентрують, отримуючи тверду речовину. Очищення на Companion (ReadySep, 80г, пакований силікагель) з використанням етилацетату/гептану від 40 до 70% як елюента дає названу сполуку як білу тверду речовину (2,9г, 90%). PX-МС: 403,2, 401,3 (t=2,6хвил.).

(2R,4R)-1-трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-ціанофеніл)уреїдо)піперидин-2-карбонова кислота

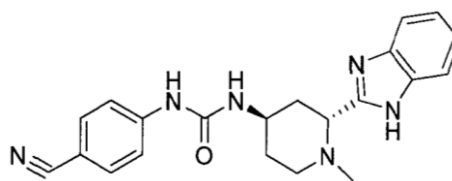


LiOH (143мг, 5,96ммоль) додають до розчину (2R,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-(3-(4-ціанофеніл)уреїдо)піперидин-1,2-дикарбоксилату (1200мг, 2,98ммоль) у ТГФ/MeOH/воді (3:2:1) (24мл) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 18год. Додають 1М розчин HCl для доведення pH до приблизно 3, суміш екстрагують етилацетатом (2×150мл) і об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄ і концентрують, отримуючи кислоту як білу тверду речовину (1150мг, 99%). PX-МС: 389,2, 387,3 (t=2,1хвил.).

(2R,4R)-трет-бутил 2-((2-амінофеніл)карбамоїл)-4-(3-(4-ціанофеніл)уреїдо)піперидин-1-карбоксилат



Бензол-1,2-діамін (365мг, 3,38ммоль) додають до суміші (2R,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-(4-ціанофеніл)уреїдо)піперидин-2-карбонової кислоти (1400мг, 3,60ммоль), BOP (1600мг, 3,6ммоль) і DIEA (1,2мл, 6,9ммоль) у ДМФ (20мл) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 8год. Додають воду (100мл) і потім екстрагують етилацетатом (2×200мл). Органічні шари сушать над MgSO₄ і концентрують, отримуючи червону тверду речовину. Очищення на Companion (ReadySep, 80г, пакований силікагель) з етилацетатом/гептаном від 50 до 80% як елюентом дає названу сполуку як білу тверду речовину (1600мг, 93%). PX-МС: 479,1, 477,2 (t=2,3хвил.).

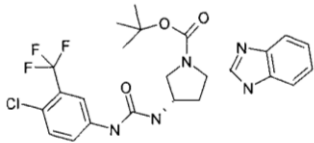
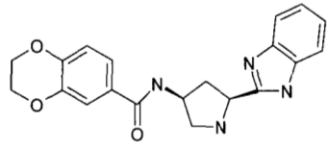
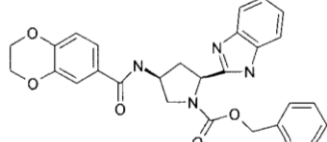
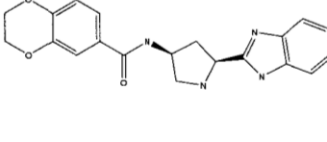


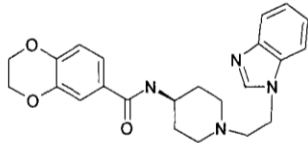
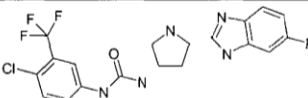
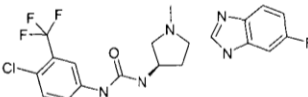
1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(4-ціанофеніл)мочевина (2R,4R)-трет-бутил 2-[(2-амінофеніл)карбамоіл]-4-(3-(4-ціанофеніл)уреїдо)-піперидин-1-карбоксилат (1600мг, 3,34ммоль) розчиняють в оцтовій кислоті (10мл) і перемішують при 65°C 2год. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском для видалення оцтової кислоти. До залишку додають трифлуороцтову кислоту (10мл) і отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі 2год. Реакційну суміш концентрують для видалення ТФК і отриманий продукт використовують у наступній операції без очищення. 37%-й розчин формальдегіду (1,24мл, 16,7ммоль) у воді додають до розчину залишку у метанолі (20мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1год., потім додають 1М ціаноборгідриду натрію у ТГФ (10,5мл, 10,5ммоль) при 0°C. Реакційну суміш перемішують при кімнат-

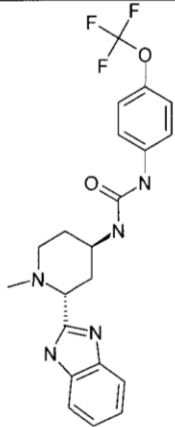
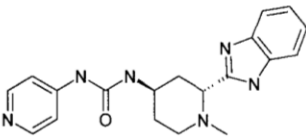
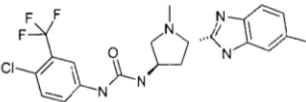
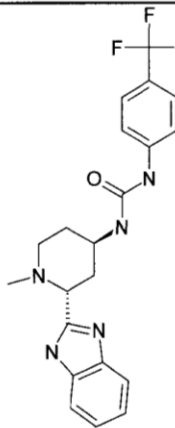
ній температурі 18год. і розчинник випарюють у вакуумі. Додають насичений розчин бікарбонату натрію (50мл), воду (100мл) і етилацетат (200мл) і суміш перемішують приблизно 30хвил. Органічний шар відділяють, сушать над $MgSO_4$ і концентрують. Отриманий продукт очищають на Comrapion (ReadySep 40г, пакований силікагель) з CH_3OH/CH_2Cl_2 від 1 до 5% як елюентом, отримуючи названу сполуку як білувату тверду речовину 915мг (73%). PX-MC: 375,3, 373,3 ($t=1,5$ хвил.). 1H ЯМР (ацетон-D6): δ 1,81 (m, 2H), 1,9-2,05 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 8,46 (s, 1H).

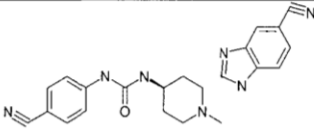
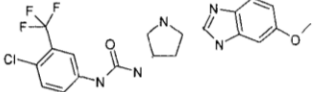
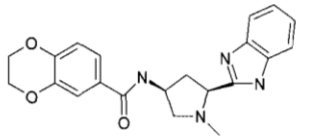
Приклади, наведені у таблиці, приготровляють за процедурами, аналогічними описаним вище. У цій таблиці, показано структури; якщо з нею пов'язана сіль це відзначено у колонці "Назва сполуки".

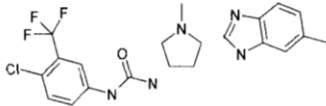
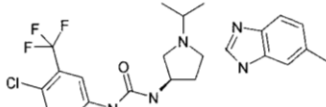
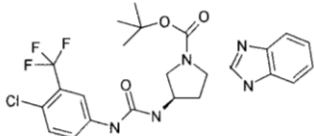
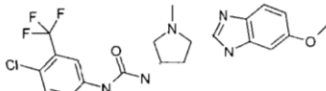
Сполука	Назва Сполуки	Структура	Пригнічення клітин SMO при 2 мкМ	Аналітичні дані	№ преп.
6	2,3-дигідро-бензо[1,4]діоксин-6-карбонової кислоти [1-метил-2-(6-метил-1H-бензоімідазол-2-іл)-піперидин-4-іл]-аміду гідрохлорид		105,26	(ацетон-D6) δ 1,97(m, 2H), 2,16 (m, 5H), 2,40 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,90 (m, H), 4,24 (m, 4H), 4,41 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,52 (d, 1H); PXBT Rt = 1,2 MC: [M + H] = 407,3	1
7	1-(4-ціанофеніл)-3-{(2R,4R)-1-метил-2-[5-(трифлуорметил)-1H-бензімідазол-2-іл]піперидин-4-іл}мочевини гідрохлорид		109,08	PXBT Rt = 2,0 MC: [M + H] = 443,2	4

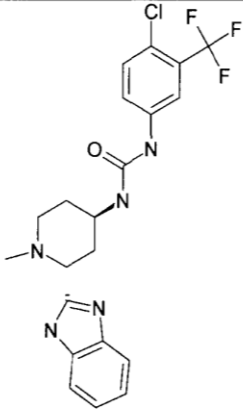
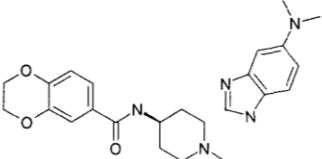
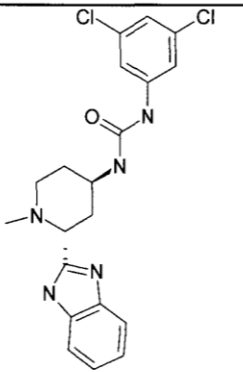
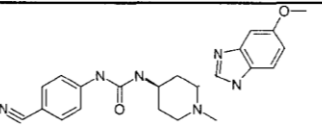
8	трет-бутил (2S,4S)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-([4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]аміно)-піролідин-1-карбоксилат		57,10	(CD ₃ OD) δ 1,42 (s, 9H), 2,54 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 5,25 (m, H), 7,21-7,30 (m, 4H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,70 (d, 1H) PXBT Rt = 2,62 MC: [M + H] = 524,4	4
9	N-[(3S,5S)-5-(1H-бензімідазол-2-іл)піролідин-3-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід		65,00	PXBT Rt = 1,4 MC: [M + H] = 365	1
10	бензил (2S,4S)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-ілкарбоніл)аміно]піролідин-1-карбоксилат		106,29	PXBT Rt = 2,34 MC: [M + H] = 499,3	1
11	N-[(3S,5S)-5-(1H-бензімідазол-2-іл)піролідин-3-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід		110,10	PXBT Rt = 1,67 MC: [M + H] = 365,2	1

12	N-[(2R,13bR)-1,3,4,6,7,13b-гексагідро-2H-піридо-[2',1':3,4]піразино[1,2-a]-бензімід-азол-2-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		64,10	(CD ₃ OD) δ 1,97(m, 1H), 2,11 (m, 2H), 2,8 (m,1H), 2,85 (d, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,70 (d,3H), 4,06 (m,1H), 4,18 (m,1H), 4,2 (m, 4H), 4,38 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), ,20- 7,40 (m, 5H), 7,68 (m, 1H) PXBT Rt =1,4 MC: [M + H] = 405,2	5
13	1-[4-хлор-3-(трифлуор-метил)феніл]-3-[(3S,5S)-5-(6-флуор-1H-бензімідазол-2-іл)піролідин-3-іл]мочевина		84,20	PXBT Rt = 2,3 MC: [M + H] = 442,2	4
14	1-[4-хлор-3-(трифлуор-метил)феніл]-3-[(3R,5S)-5-(6-флуор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіролідин-3-іл]мочевина		81,80	PXBT Rt = 2,2 MC: [M + H] = 456	4

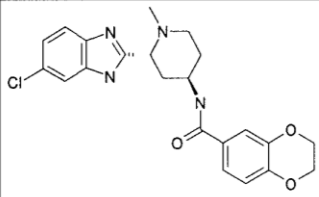
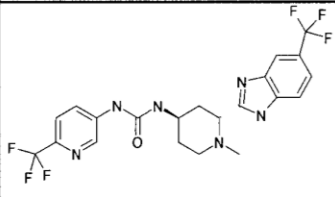
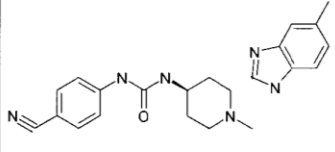
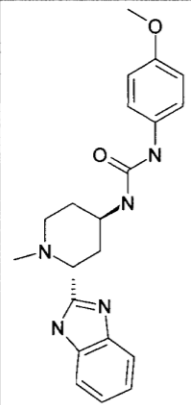
15	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метил-піперидин-4-іл]-3-[4-(трифлуор-метокси)феніл]-мочевини гідрохлорид		111,40	PXBT Rt = 2 MC: [M + H] = 434,1	4
16	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метил-піперидин-4-іл]-3-піридин-4-іл-мочевини гідрохлорид		110,60	PXBT Rt = 1,5 MC: [M + H] = 351,2	3
17	1-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-3-[(3R,5S)-1-метил-5-(6-метил-1H-бензімідазол-2-іл)піролідин-3-іл]мочевина		63,20	PXBT Rt = 2,3 MC: [M + H] = 452	4
18	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метил-піперидин-4-іл]-3-[4-(трифлуорметил)феніл]-мочевини гідрохлорид		109,90	PXBT Rt = 1,8 MC: [M + H] = 418,1	4

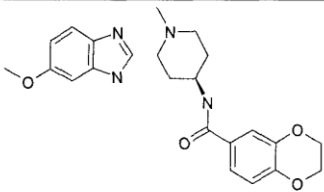
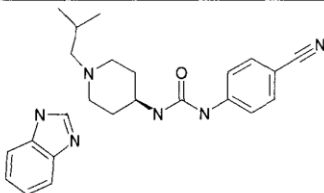
19	1-[(2R,4R)-2-(5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метил-піперидин-4-іл]-3-(4-ціанофеніл)-мочевини гідроклорид		109,48	PXBT Rt = 1,6 MC: [M + H] = 400,2	4
20	1-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-3-[(3S,5S)-5-(6-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)піролідин-3-іл]мочевина		63,00	PXBT Rt = 2,13 MC: [M + H] = 454	4
21	N-[(3S,5S)-5-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіролідин-3-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксамід		61,80	(CD ₃ OD) δ 2,10 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,10 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,10 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,55 (b, 1H), 8,3 (d, 1H) PXBT Rt = 1,64 MC: [M + H] = 379,2	1

22	1-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-3-[(3S,5S)-1-метил-5-(6-метил-1H-бензімідазол-2-іл)піролідин-3-іл]мочевина		101,87	PXBT Rt = 2,3 MC: [M + H] = 452	4
23	1-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-3-[(3R,5S)-1-ізопропіл-5-(6-метил-1H-бензімідазол-2-іл)піролідин-3-іл]мочевина		100,50	PXBT Rt = 2,4 MC: [M + H] = 480	4
24	трет-бутил (2S,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-4-[[[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]аміно]-карбоніл]аміно]-піролідин-1-карбоксилат		63,10	PXBT Rt = 2,4 MC: [M + H] = 524	4
25	1-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-3-[(3S,5S)-5-(6-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіролідин-3-іл]мочевина		105,02	PXBT Rt = 2,3 MC: [M + H] = 468	4

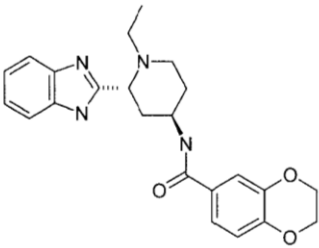
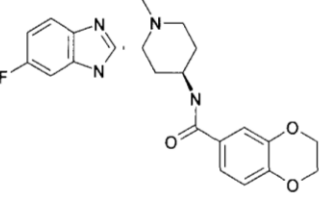
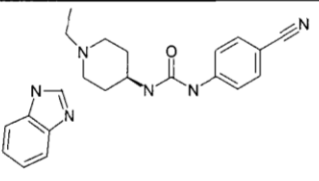
26	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-мочевини гідрохлорид		108,61	PXBT Rt = 2,0 MC: [M + H] = 452	4
27	N-[(2R,4R)-2-[5-(диметиламіно)-1H-бензімідазол-2-іл]-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		108,32	PXBT Rt = 1,3 MC: [M + H] = 436,1	1
28	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(3,5-дихлорфеніл)мочевини гідрохлорид		108,16	PXBT Rt = 2,0 MC: [M + H] = 418	4
29	1-(4-ціанофеніл)-3-[(2R,4R)-2-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]мочевини гідрохлорид		108,08	PXBT Rt = 1,6 MC: [M + H] = 405,3	4

30	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(4-хлор-феніл)мочевини гідрохлорид		107,88	PXBT Rt = 1,8 MC: [M + H] = 384,1	4
31	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(4-ціанофеніл)-мочевини гідрохлорид		107,27	(ацетон-D6) δ 1,81 (m, 2H), 1,9-2,05 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 8,46 (s, 1H) PXBT Rt = 1,3 MC: [M + H] = 375,4	4
32	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-флуорпіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		107,12	PXBT Rt = 1,8 MC: [M + H] = 369,2	3
33	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]хроман-6-карбоксаміду гідрохлорид		114,00	PXBT Rt = 1,6 MC: [M + H] = 391,3	1

34	N-[(2R,4R)-2-(6-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метил-піперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		107,04	PXBT Rt = 1,7 MC: [M + H] = 427,2	1
35	1-[(2R,4R)-1-метил-2-[5-(трифлуорметил)-1H-бензімідазол-2-іл]піперидин-4-іл]-3-[6-(трифлуорметил)піридин-3-іл]мочевини гідрохлорид		106,98	PXBT Rt = 2,2 MC: [M + H] = 487,2	3
36	1-(4-ціанофеніл)-3-[(2R,4R)-1-метил-2-(5-метил-1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл]мочевини гідрохлорид		106,56	PXBT Rt = 1,6 MC: [M + H] = 389,3	4
37	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метил-піперидин-4-іл]-3-(4-метокси-феніл)-мочевини гідрохлорид		106,48	PXBT Rt = 1,8 MC: [M + H] = 380,1	4

38	N-[(2R,4R)-2-(6-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		106,03	(CD ₃ OD) δ 1,97 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,1 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,24 (m, 4H), 4,38 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,0 (b, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,4 (b, 1H) PXBT Rt = 1,3 MC: [M + H] = 423,3	1
39	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-ізобутилпіперидин-4-іл]-3-(4-ціанофеніл)-мочевина		105,90	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 0,73 (d, 3H), 0,82 (d, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 7,21 (dd, 2H), 7,50-7,60 (m, 4H), 7,62 (d, 2H); PXBT Rt = 2,6 MC: [M + H] = 417	4

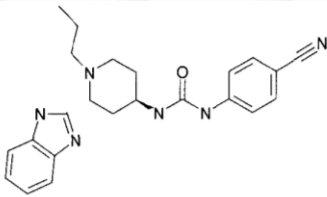
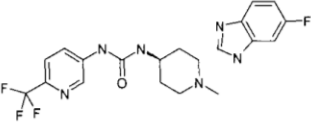
40	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-флуор-5-метилпіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		105,85	PXBT Rt = 1,3 MC: [M + H] = 383,3	3
41	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-флуор-4H-1,3-бензодіоксин-8-іл)мочевини гідрохлорид		105,81	PXBT Rt = 1,5 MC: [M + H] = 426,3	4
42	N-[(2S,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		105,67	PXBT Rt = 1,5 MC: [M + H] = 393	1
43	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(5-ціанопіридин-2-іл)мочевини гідрохлорид		105,51	PXBT Rt = 2,0 MC: [M + H] = 376,2	3

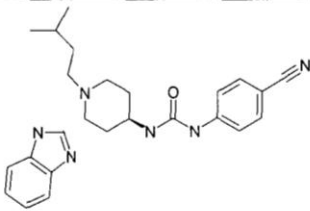
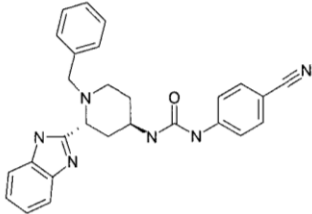
44	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-етилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		105,48	PXBT Rt = 1,5 MC: [M + H] = 407,2	1
45	N-[(2R,4R)-2-(6-флуор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		105,47	(CD ₃ OD) δ 1,97(m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,2(s,3H), 2,46 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,24(m, 4H), 4,38 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,22(m, 2H), 7,3(s, 1H), 7,4(b, 1H) PXBT Rt = 1,41 MC: [M + H] = 411,3	1
46	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-етилпіперидин-4-іл]-3-(4-ціанофеніл)-мочевина		105,42	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 1,04 (t, 3H), 1,86 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 7,21 (dd, 2H), 7,49-7,62 (m, 6H); PXBT Rt = 2,5 MC: [M + H] = 389	4

47	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-карбоксаміду гідрохлорид		105,41	PXBT Rt = 1,31 MC: [M + H] = 377,3	1
48	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(2,6-диметилпіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		105,32	PXBT Rt = 1,5 MC: [M + H] = 379,3	3
49	N-[(2R,4R)-2-(5,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		105,29	PXBT Rt = 1,5 MC: [M + H] = 421,3	1
50	4-ацетил-N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3,5-диметил-1H-піроле-2-карбоксаміду гідрохлорид		105,07	PXBT Rt = 1,3 MC: [M + H] = 394,3	1
51	1-(4-ціанофеніл)-3-[(2R,4R)-2-(5-флуор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]мочевини гідрохлорид		105,02	PXBT Rt = 1,6 MC: [M + H] = 393,2	4

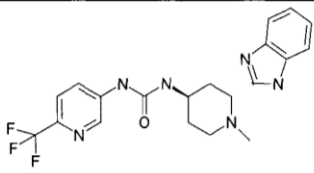
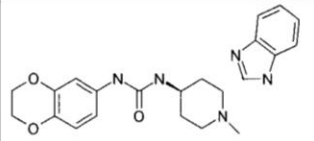
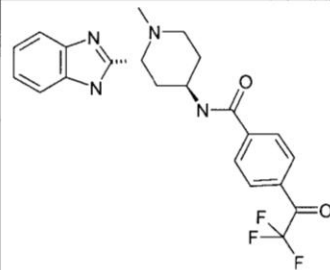
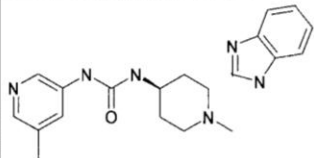
52	1-(4-ціанофеніл)-3-[(2R,4R)-2-(5,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]мочевини гідрохлорид		104,97	PXBT Rt = 1,8 MC: [M + H] = 403,3	4
53	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(4-ізопропілфеніл)-мочевини гідрохлорид		104,80	PXBT Rt = 2,1 MC: [M + H] = 392,4	4
54	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-ціанопіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		104,76	PXBT Rt = 1,3 MC: [M + H] = 376,2	4
55	1-[(2R,4R)-2-(5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-[6-(трифлуорметил)піридин-3-іл]мочевини гідрохлорид		104,54	PXBT Rt = 1,8 MC: [M + H] = 444,2	3

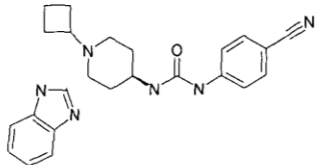
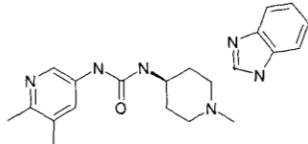
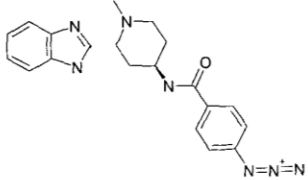
56	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-[4-(диметиламіно)феніл]мочевини гідрохлорид		104,46	PXBT Rt = 1,14 MC: [M + H] = 393,4	4
57	N-[(2R,4R)-2-(5,6-дифлуор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		104,42	PXBT Rt = 1,8 MC: [M + H] = 429,4	1
58	1-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-3-[(3S,5S)-5-(6-флуор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіролідин-3-іл]мочевина		104,39	PXBT Rt = 2,3 MC: [M + H] = 456	4

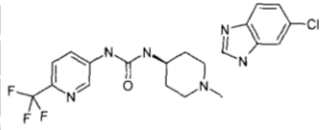
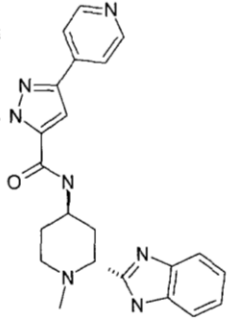
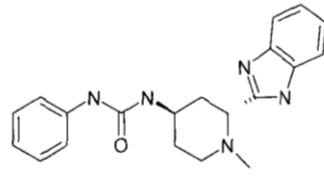
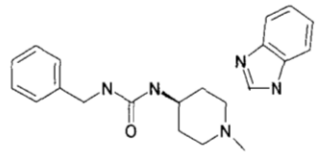
59	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-пропілпіперидин-4-іл]-3-(4-ціанопеніл)-мочевина		104,25	^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 0,78 (t, 3H), 1,5 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 7,21 (dd, 2H), 7,49-7,62 (m, 6H); PXBT Rt = 2,5 MC: $[\text{M} + \text{H}] = 403$	4
59	1-[(2R,4R)-2-(6-флуор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-[6-(трифлуорметил)піридин-3-іл]мочевини гідрохлорид		104,06	PXBT Rt = 1,9 MC: $[\text{M} + \text{H}] = 437,2$	3

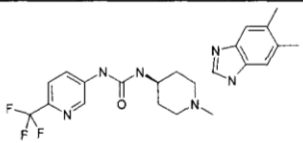
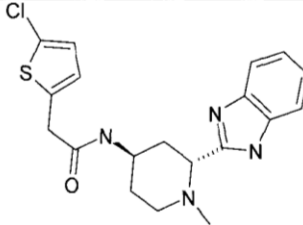
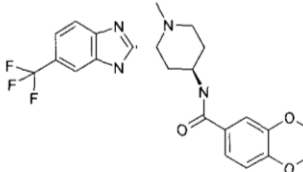
60	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-(3-метилбутил)піперидин-4-іл]-3-(4-ціанофеніл)-мочевина		104,03	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 0,66 (d, 3H), 0,74 (d, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 7,20 (dd, 2H), 7,50-7,60 (m, 6H); PXBT Rf: 2,6 хвил. (полярн./Elmo); ESI-МС: 431 (M + H), 429 (M - H) PXBT Rt = 2,6 МС: [M + H] = 431	4
61	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-бензилпіперидин-4-іл]-3-(4-ціанофеніл)-мочевина		99,53	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 1,79 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 7,18-7,29 (m, 5H), 7,32 (dd, 3H), 7,50-7,60 (m, 5H); PXBT Rf: 2,6 хвил. (полярн./Elmo); ESI-МС: 451 (M + H), 449 (M-H) PXBT Rt = 2,6 МС: [M + H] = 451	4

62	1-[(2R,4R)-2-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-[6-(трифлуорметил)піридин-3-іл]мочевини гідрохлорид		103,70	PXBT Rt = 1,8 MC: [M + H] = 449,2	3
63	N-[(2R,4R)-2-(6-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		103,60	PXBT Rt = 1,5 MC: [M + H] = 418,4	1
64	1-[(2R,4R)-2-(5-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(4-ціанофеніл)мочевини гідрохлорид		102,82	PXBT Rt = 1,9 MC: [M + H] = 409,2	4
65	1-[(2R,4R)-1-метил-2-(5-метил-1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл]-3-[6-(трифлуорметил)піридин-3-іл]мочевини гідрохлорид		102,77	(CD ₃ COCD ₃) δ 1,82(m, 2H), 1,9-2,1 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,65 (s, 1H) PXBT Rt = 1,8 MC: [M + H] = 433,2	3

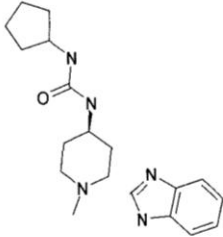
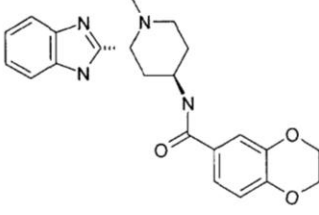
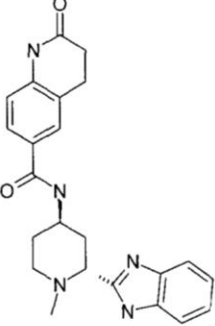
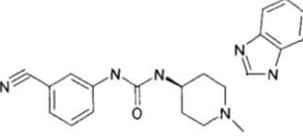
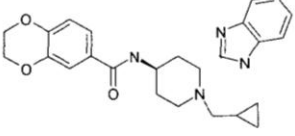
66	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-[6-(трифлуорметил)піридин-3-іл]мочевини гідрохлорид		102,60	PXBT Rt = 1,7 MC: [M + H] = 419,2	3
67	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)мочевини гідрохлорид		102,53	PXBT Rt = 1,5 MC: [M + H] = 408,2	4
68	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-4-(трифлуорацетил)бензамід		102,13	PXBT Rt = 1,6 MC: [M + H] = 429,3	1
69	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(5-метилпіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		101,73	PXBT Rt = 1,7 MC: [M + H] = 365,3	3

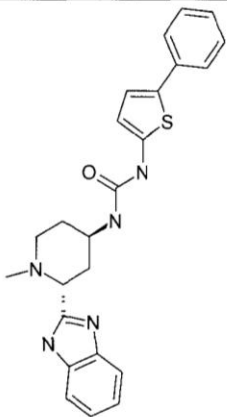
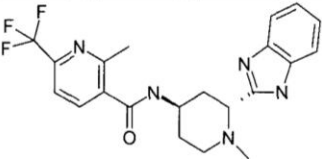
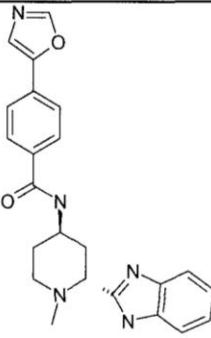
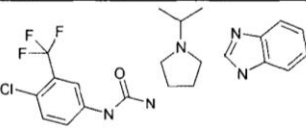
70	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-циклобутилпіперидин-4-іл]-3-(4-ціанофеніл)-мочевина		101,35	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 1,38 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 7,20 (dd, 2H), 7,50-7,60 (m, 6H); PXBT Rf: 2,7 хвил. (полярн./Elmo); ESI-МС: 415 (M + H), 413 (M-H) PXBT Rt = 2,7 МС: [M + H] = 415	4
71	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(5,6-диметилпіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		101,22	PXBT Rt = 1,5 МС: [M + H] = 379,3	3
72	4-азидо-N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]бензамід		101,16	PXBT Rt = 1,4 МС: [M + H] = 376,2	1

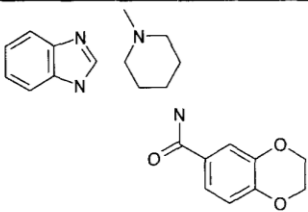
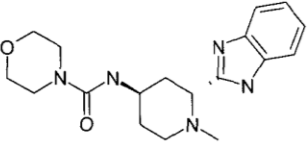
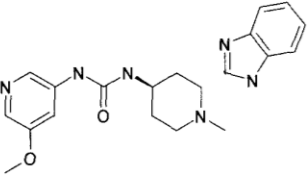
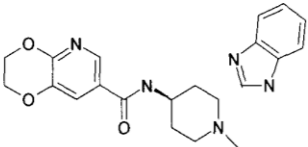
73	1-[(2R,4R)-2-(6-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-[6-(трифлуорметил)піридин-3-іл]мочевини гідрохлорид		101,10	PXBT Rt = 2,0 MC: [M + H] = 453,1	3
74	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-піридин-4-іл-1H-піразол-5-карбоксаміду гідрохлорид		100,93	PXBT Rt = 0,8 MC: [M + H] = 400,3	1
75	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-фенілмочевини гідрохлорид		100,46	PXBT Rt = 1,6 MC: [M + H] = 350,3	4
76	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-бензилмочевини гідрохлорид		100,18	PXBT Rt = 2,0 MC: [M + H] = 364,3	4

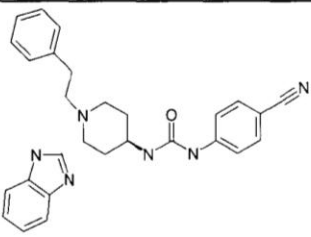
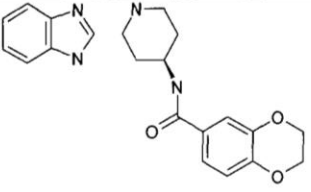
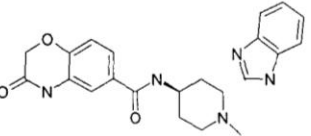
77	1-[(2R,4R)-2-(5,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-[6-(трифлуорметил)піридин-3-іл]мочевини гідрохлорид		99,95	PXBT Rt = 1,9 MC: [M + H] = 447,2	3
78	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2-(5-хлор-2-тісніл)ацетаміду гідрохлорид		99,29	PXBT Rt = 1,63 MC: [M + H] = 389,2	1
79	N-[(2R,4R)-1-метил-2-[6-(трифлуорметил)-1H-бензімідазол-2-іл]піперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		99,17	(CD ₃ OD) δ 1,97(m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,24 (m, 4H), 4,38 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,4 (b, 1H) PXBT Rt = 2,0 MC: [M + H] = 461,1	1

80	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-піридин-3-ілмочевини гідрохлорид		98,03	PXBT Rt = 1,3 MC: [M + H] = 351,3	4
81	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		97,75	PXBT Rt = 1,5 MC: [M + H] = 365,3	3
82	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-циклобутилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		96,77	PXBT Rt = 1,5 MC: [M + H] = 433,1	1
83	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метоксипіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		96,06	PXBT Rt = 2,0 MC: [M + H] = 381,2	3
84	1-[(3R,5S)-5-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-ізопропілпіролідин-3-іл]-3-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-мочевина		95,36	PXBT Rt = 2,3 MC: [M + H] = 466	4

85	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метил-піперидин-4-іл]-3-циклопентил-мочевини гідрохлорид		93,08	PXBT Rt = 0,7 MC: [M + H] = 342,2	4
86	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		93,07	PXBT Rt = 1,4 MC: [M + H] = 393	1
87	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-6-карбоксаміду гідрохлорид		92,32	PXBT Rt = 1,1 MC: [M + H] = 404,3	1
88	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метил-піперидин-4-іл]-3-(3-ціанофеніл)-мочевини гідрохлорид		92,14	PXBT Rt = 1,4 MC: [M + H] = 375,2	4
89	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-(циклопропілметил)піперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		88,20	PXBT Rt = 1,4 MC: [M + H] = 433	1

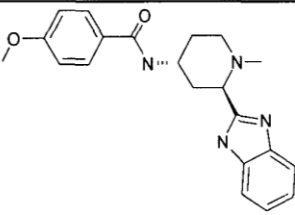
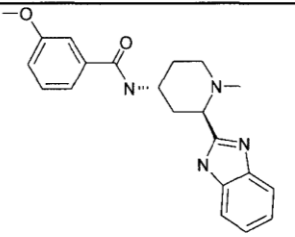
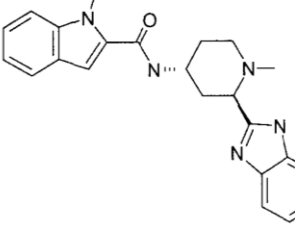
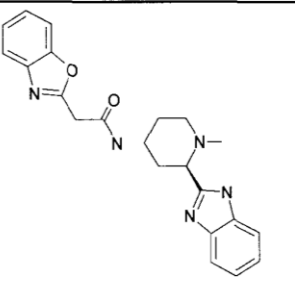
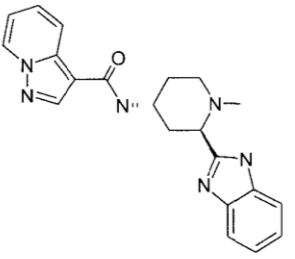
90	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(5-феніл-2-тієніл)мочевини гідрохлорид		87,90	PXBT Rt = 2,7 MC: [M + H] = 432,1	4
91	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2-метил-6-(трифлуорметил)нікотинаміду гідрохлорид		87,90	PXBT Rt = 1,4 MC: [M + H] = 418,1	1
92	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-4-(1,3-оксазол-5-іл)бензаміду гідрохлорид		86,40	PXBT Rt = 1,3 MC: [M + H] = 402,3	1
93	1-[(3S,5S)-5-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-ізопропілпіролідин-3-іл]-3-[4-хлор-3-(трифлуорметил)-феніл]мочевина		85,20	PXBT Rt = 2,3 MC: [M + H] = 466	4

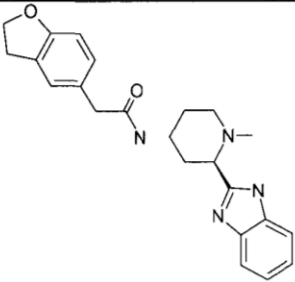
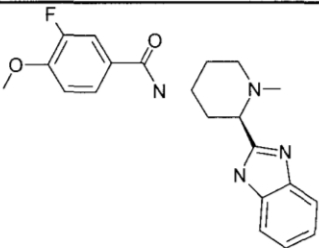
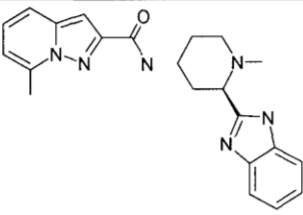
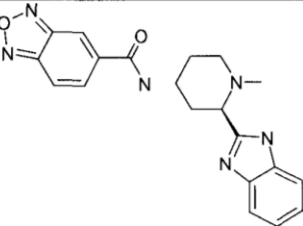
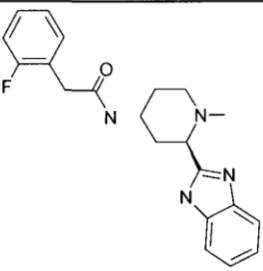
94	N-[(2R,4S)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		79,70	PXBT Rt = 1,6 MC: [M + H] = 393,1	1
95	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]морфолін-4-карбоксаміду гідрохлорид		78,70	PXBT Rt = 1,6 MC: [M + H] = 344,3	3
96	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(5-метоксипіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		76,30	PXBT Rt = 2,4 MC: [M + H] = 381,2	3
97	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро[1,4]діоксино[2,3-b]піридин-7-карбоксаміду гідрохлорид		75,40	PXBT Rt = 1,1 MC: [M + H] = 394,3	1

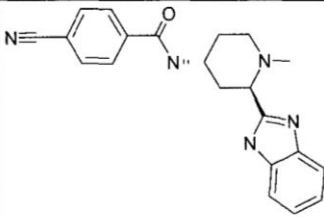
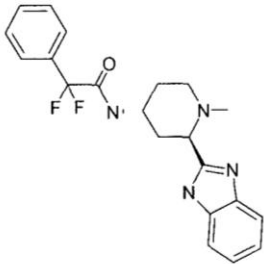
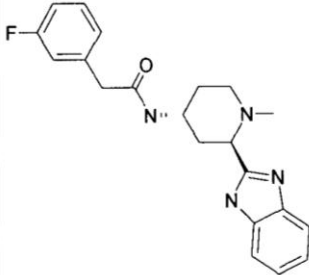
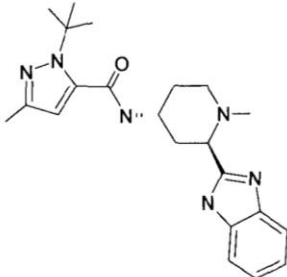
98	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-(2-феніле-тил)піперидин-4-іл]-3-(4-ціанофеніл)-мочевина		74,50	¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 1,83-1,87 (m, 1H), 1,99-2,13 (m, 3H), 2,42-2,46 (m, 1H), 2,58-2,70 (m, 3H), 2,78-2,82 (m, 1H), 3,14-3,18 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 1H), 4,08-4,10 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,15-7,10 (m, 3H), 7,21 (dd, 2H), 7,49-7,59 (m, 6H); PXBT Rt = 2,8 MC: [M + H] = 465	4
99	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду трифлуорацетат		72,00	PXBT Rt = 1,3 MC: [M + H] = 379	1
100	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-оксо-3,4-дигідро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксаміду гідрохлорид		63,70	PXBT Rt = 1,3 MC: [M + H] = 406	1

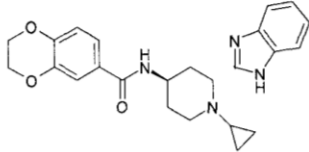
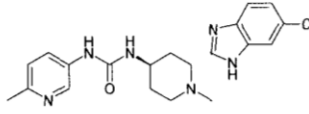
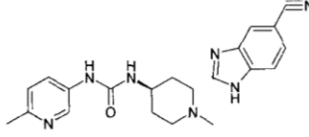
101	1-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]мочевини гідрохлорид		62,50	PXBT Rt = 1,8 MC: [M + H] = 419,2	3
102	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-4-флуор-3-метоксибензаміду трифлуорацетат		102,0	PXBT Rt = 1,09 MC: [M + H] = 383,23	1
103	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-6-метилхінолін-4-карбоксаміду трифлуорацетат		100,0	PXBT Rt = 0,92 MC: [M + H] = 400,27	1
104	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2-(1-бензофуран-2-іл)ацетаміду трифлуорацетат		99,5	PXBT Rt = 1,16 MC: [M + H] = 389,24	1
105	(2S)-N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-2-карбоксаміду трифлуорацетат		97,8	PXBT Rt = 1,13 MC: [M + H] = 393,23	1

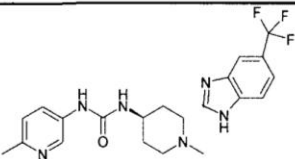
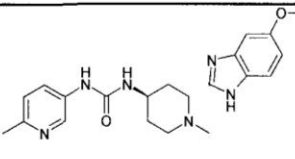
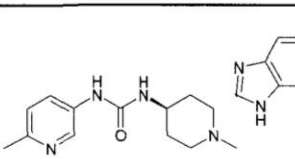
106	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2-(2H-1,2,3-бензотріазол-2-іл)ацетаміду трифлуорацетат		94,5	PXBT Rt = 1,05 MC: [M + H] = 390,25	1
107	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2-(метилтіо)-бензаміду трифлуорацетат		88,3	PXBT Rt = 1,06 MC: [M + H] = 381,21	1
108	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2-(2H-індазол-2-іл)ацетаміду трифлуорацетат		86,4	PXBT Rt = 1,08 MC: [M + H] = 389,26	1
109	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2-(1H-індазол-1-іл)ацетаміду трифлуорацетат		85,2	PXBT Rt = 1,07 MC: [M + H] = 389,25	1
110	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2-фенілацетаміду трифлуорацетат		83,2	PXBT Rt = 1,07 MC: [M + H] = 349,23	1

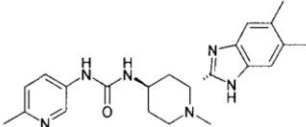
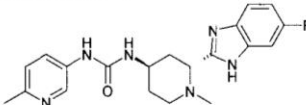
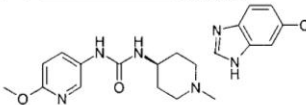
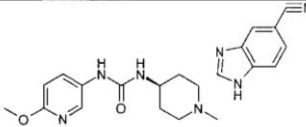
111	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метил-піперидин-4-іл]-4-метокси-бензаміду трифлуорацетат		83,2	PXBT Rt = 1,02 MC: [M + H] = 365,24	1
112	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метил-піперидин-4-іл]-3-метокси-бензаміду трифлуорацетат		81,7	PXBT Rt = 1,04 MC: [M + H] = 365,23	1
113	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-1-метил-1H-індол-2-карбоксаміду трифлуорацетат		76,1	PXBT Rt = 1,27 MC: [M + H] = 388,26	1
114	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2-(1,3-бензоксазол-2-іл)ацетаміду трифлуорацетат		75,5	PXBT Rt = 0,94 MC: [M + H] = 408,27	1
115	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]піразоло[1,5-a]піридин-3-карбоксаміду трифлуорацетат		69,6	PXBT Rt = 0,91 MC: [M + H] = 375,25	1

116	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2-(2,3-дигідро-1-бензофуран-5-іл)ацетаміду трифлуорацетат		68,2	PXBT Rt = 1,06 MC [M + H] = 391,27	1
117	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-флуор-4-метокси-бензаміду трифлуорацетат		65,4	PXBT Rt = 1,12 MC [M + H] = 383,22	1
118	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-7-метилпіразоло-[1,5-a]піридин-2-карбоксаміду трифлуорацетат		65,1	PXBT Rt = 1,1 MC [M + H] = 389,25	1
119	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,1,3-бензоксадіазол-5-карбоксаміду трифлуорацетат		64,5	PXBT Rt = 1,11 MC [M + H] = 377,21	1
120	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2-(2-флуор-феніл)-ацетаміду трифлуорацетат		63,7	PXBT Rt = 1,07 MC [M + H] = 367,22	1

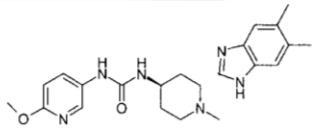
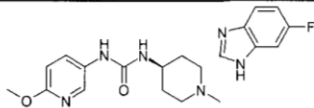
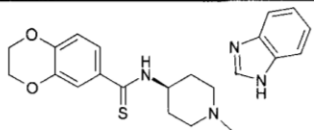
121	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метил-піперидин-4-іл]-4-ціанобензаміду трифлуорацетат		62,3	PXBT Rt = 0,99 MC: [M + H] = 360,23	1
122	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,2-дифлуор-2-фенілацетаміду трифлуорацетат		57,5	PXBT Rt = 1,22 MC: [M + H] = 385,24	1
123	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2-(3-флуорфеніл)-ацетаміду трифлуорацетат		52,2	PXBT Rt = 1,08 MC: [M + H] = 367,22	1
124	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-1-трет-бутил-3-метил-1H-піразол-5-карбоксаміду трифлуорацетат		50,6	PXBT Rt = 1,08 MC: [M + H] = 395,3	1

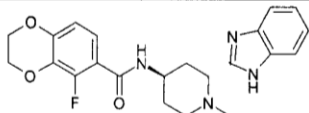
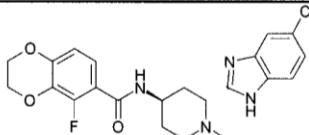
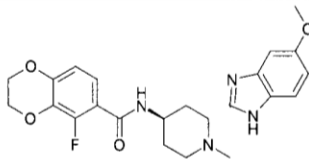
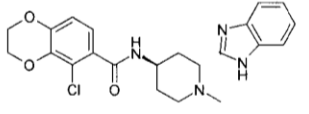
125	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-циклопропілпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду гідрохлорид		102,06	(ацетон-D6) ' 0,3-0,5(m,4H), 1,8(m,2H), 2,16(m,2H), 2,48 (m,1H), 2,88(m,1H), 3,14 (m,1H), 4,28(m,4H), 4,4(m,1H), 4,5(m,1H), 6,8(d,1H), 7,1(m,2H), 7,4(m,2H), 7,42(m,1H), 7,53(m, 1H) PXBT Rt = 1,7 MC: [M + H] = 419,2	2
126	1-[(2R,4R)-2-(6-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		110,0	PXBT Rt = 1,8 MC: [M + H] = 399,2	3
127	1-[(2R,4R)-2-(5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		103,0	PXBT Rt = 1,5 MC: [M + H] = 390,2	3

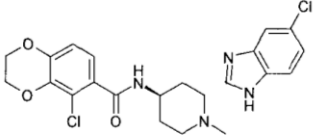
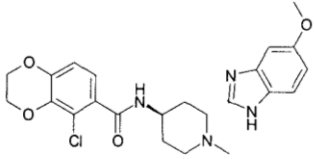
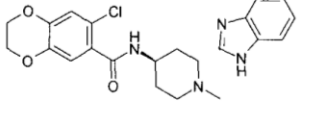
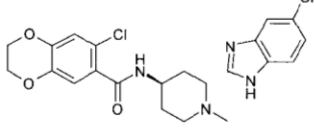
128	1-(6-метилпіридин-3-іл)-3-((2R,4R)-1-метил-2-[5-(трифлуорметил)-1H-бензімідазол-2-іл]піперидин-4-іл)мочевини гідрохлорид		102,34	(ацетон-D6) ' 1,8(m,1H), 2,04 (m,1H), 2,18 (m,2H), 2,22 (s,3H), 2,40(s,3H), 2,62(m,1H), 3,0(m,1H), 3,94(m,1H), 4,18 (m,1H), 6,4(d,1H), 7,05(d,1H), 7,45(d,1H), 7,7(d,1H), 7,9(m,2H), 8,08(s,1H), 8,42(s,1H) PXBT Rt = 1,1 MC: [M + H] = 433,2	3
129	1-((2R,4R)-2-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл)-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		103,83	PXBT Rt = 0,08 MC: [M + H] = 395,2	3
130	1-((2R,4R)-1-метил-2-(5-метил-1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл)-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		106,1	PXBT Rt = 0,9 MC: [M + H] = 379,2	3

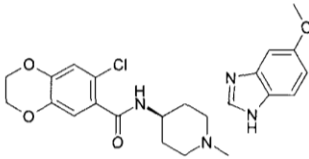
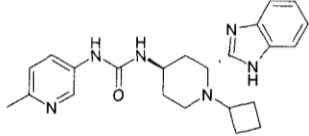
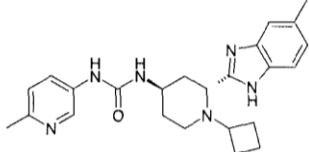
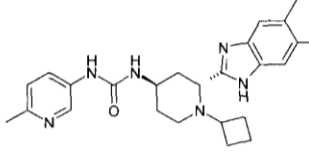
131	1-[(2R,4R)-2-(5,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		104,86	PXBT Rt = 1,00 MC: [M + H] = 393,3	
132	1-[(2R,4R)-2-(6-флуор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		107,75	PXBT Rt = 0,4 MC: [M + H] = 383,2	3
133	1-[(2R,4R)-2-(6-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метоксипіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		107,55	PXBT Rt = 1,6 MC: [M + H] = 415	3
134	1-[(2R,4R)-2-(5-ціано-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метоксипіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		104,78	PXBT Rt = 1,2 MC: [M + H] = 406,2	3

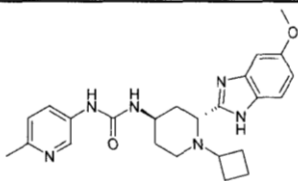
135	1-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-[(2R,4R)-1-метил-2-[5-(трифлуорметил)-1H-бензімідазол-2-іл]піперидин-4-іл]мочевини гідрохлорид		103,51	PXBT Rt = 1,7 MC: [M + H] = 449,2	3
136	1-[(2R,4R)-2-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метоксипіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		105,82	PXBT Rt = 1,4 MC: [M + H] = 411,1	3
137	1-(6-метоксипіридин-3-іл)-3-[(2R,4R)-1-метил-2-(5-метил-1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл]мочевини гідрохлорид		102,48	(ацетон-D6) ' 1,8(m,1H), 1,9 (m,1H), 2,08 (m,2H), 2,38 (s,3H), 2,42(m,1H), 2,84(m,1H), 3,68(m,1H), 3,8(s,3H), 4,18 (m,1H), 6,22(d,!H), 6,6(d,1H), 7,0(d,1H), 7,37(s,1H), 7,94(m, 1H), 7,8(dd,1H), 8,0(s,1H),8,1 (s,1H) PXBT Rt = 1,4 MC: [M + H] = 395,1	3

138	1-[(2R,4R)-2-(5,6-диметил-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метоксипіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		107,67	PXBT Rt = 1,5 MC: [M + H] = 409,2	3
139	1-[(2R,4R)-2-(6-флуор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-3-(6-метоксипіридин-3-іл)мочевини гідрохлорид		106,32	(ацетон-D6) ' 1,8(m,1H), 1,85-2,0 (m,2H), 2,05 (m,1H), 2,1 (s,3H), 2,42(m,1H), 2,82(m,1H), 3,64(m,1H), 3,8(s,3H), 4,18 (m,1H), 6,17(d,1H), 6,6(d,1H), 7,0(m,1H), 7,2(d,1H), 7,5(b,1H), 7,82(m,2H), 8,2(s,1H) PXBT Rt = 1,2 MC: [M + H] = 399,2	3
140	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карботіоаміду гідрохлорид		106,94	PXBT Rt = 1,7 MC: [M + H] = 409,1	1

141	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-5-флуор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду трифлуорацетат		85,3	PXBT Rt = 1,3 MC: [M + H] = 411,3	1
142	N-[(2R,4R)-2-(5-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-5-флуор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду трифлуорацетат		100,91	PXBT Rt = 1,7 MC: [M + H] = 445,1	1
143	5-флуор-N-[(2R,4R)-2-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду трифлуорацетат		83,5	PXBT Rt = 1,3 MC: [M + H] = 441,1	1
144	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-5-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду трифлуорацетат		107,73	PXBT Rt = 1,2 MC: [M + H] = 427,1	1

145	5-хлор-N- [(2R,4R)-2-(5-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду трифлуорацетат		106,34	PXBT Rt = 1,5 MC: [M + H] = 461	1
146	5-хлор-N- [(2R,4R)-2-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду трифлуорацетат		106,53	PXBT Rt = 1,1 MC: [M + H] = 457,1	1
147	N-[(2R,4R)-2-(1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-7-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду трифлуорацетат		69,5	PXBT Rt = 1,3 MC: [M + H] = 427,1	
148	7-хлор-N- [(2R,4R)-2-(5-хлор-1H-бензімідазол-2-іл)-1-метилпіперидин-4-іл]-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-карбоксаміду трифлуорацетат		94,97	PXBT Rt = 1,6 MC: [M + H] = 461	1

149	7-хлор-N- [(2R,4R)-2-(5- метокси-1H- бензімідазол-2- іл)-1- метилпіперидин- 4-іл]-2,3-дигідро- 1,4-бензодіоксин- 6-карбоксаміду трифлуорацетат		35,3	PXBT Rt = 1,4 MC: [M + H] = 457,1	1
150	1-[(2R,4R)-2-(1H- бензімідазол-2- іл)-1-цикло- бутилпіперидин- 4-іл]-3-(6- метилпіридин-3- іл)мочевини три- флуорацетат		106,11	PXBT Rt = 0,9 MC: [M + H] = 405,2	3
151	1-[(2R,4R)-1- циклобутил-2-(5- метил-1H- бензімідазол-2- іл)піперидин-4- іл]-3-(6- метилпіридин-3- іл)мочевини три- флуорацетат		106,65	PXBT Rt = 1,1 MC: [M + H] = 419,2	3
152	1-[(2R,4R)-1- циклобутил-2- (5,6-диметил-1H- бензімідазол-2- іл)піперидин-4- іл]-3-(6- метилпіридин-3- іл)мочевини три- флуорацетат		106,17	PXBT Rt = 2,0 MC: [M + H] = 433,2	3

153	1-[(2R,4R)-1-циклобутил-2-(5-метокси-1H-бензімідазол-2-іл)піперидин-4-іл]-3-(6-метилпіридин-3-іл)мочевини трифлуорацетат		106,60	PXBT Rt = 1,1 MC: [M + H] = 435,2	3
-----	--	---	--------	--------------------------------------	---