



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81919 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 35/00

C07D 235/12 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

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

(54) ПОХІДНІ БЕНЗИМІДАЗОЛУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ЦИХ СПОЛУК У ВИРОБНИЦТВІ РІЗНИХ МЕДИКАМЕНТІВ, ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ТАКІ СПОЛУКИ

1

2

(21) а200502658

(22) 15.10.2003

(24) 25.02.2008

(86) PCT/SE2003/001604, 15.10.2003

(31) 0203070-8

(32) 16.10.2002

(33) SE

(72) ПАЖЕ ДАНІЕЛЬ, ВОЛПОУЛ КРІСТОФЕР, ЯНГ'
ХУА

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) FR 1481049 A 19.05.1967

WO 02085866 A1 31.10.2002

WO 0236590 A1 10.05.2002

WO 02060447 A1 08.08.2002

EP 0445781 A1 11.09.1991

WO 0046209 A1 10.08.2002

WO 9719063 A1 29.05.1997

DATABASE CAPLUS [Online] PAGLIETTI G. ET AL.:

'Dialkylaminoalkylbenzimidazoles of pharmacological

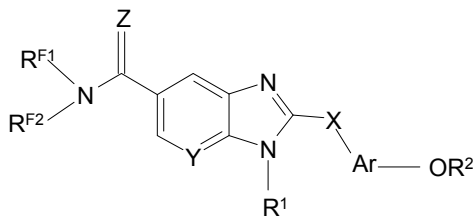
interest', XP002973666 Retrieved from STN

Database accession no. 1973:87 & STUDI

SASSARESI, SEZIONE2: ARCHIVIO BIMESTRALE

DI SCIENZE MEDICHE E NATURALI vol. 49, no. 5-6,

1971, pages 192 - 203

(57) 1. Сполука формули (I) або її фармацевтично
прийнятні солі:

(I)

де R^{F1} та R^{F2} незалежно представляють
електроноакцепторні групи;

Z вибрано з O= та S=;

R^1 вибрано з групи: C_{1-10} алкіл; C_{1-10} алкіл,
заміщений принаймні одним замісником, вибраним
з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; C_{2-10}
алкеніл; C_{2-10} алкеніл, заміщений принаймні одним
замісником, вибраним з групи: галоген, ціано,
ацетоксиметил та нітро; C_{2-10} алкініл; C_{2-10} алкініл,
заміщений принаймні одним замісником, вибраним з
групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро;
 $R^2R^4N-C_{1-6}$ алкіл; $R^2R^4NC(=O)-C_{1-6}$ алкіл; R^3O-C_{1-6}
алкіл; $R^3OC(=O)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3C(=O)-C_{1-6}$ алкіл;
 $R^3C(=O)NR^3-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NSO_2-C_{1-6}$ алкіл;
 $R^3CSO_2NR^4-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)-C_{1-6}$ алкіл;
 $R^3R^4NSO_2N(R^5)-C_{1-6}$ алкіл; арил- C_{1-6} алкіл; арил-
 $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; гетероциклі- C_{1-6} алкіл;
гетероциклі- $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; заміщений арил- C_{1-6}
алкіл; заміщений арил- $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; заміщений
гетероциклі- C_{1-6} алкіл; заміщений гетероциклі-
 $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; та C_{1-10} гідрокарбіламіно;

R^2 вибрано з групи: C_{1-6} алкіл, заміщений C_{1-6} алкіл,
 C_{2-6} алкеніл, заміщений C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл,
заміщений C_{2-6} алкініл, C_{3-6} циклоалкіл, заміщений C_{3-6}

(13) C2

(11) 81919

(19) UA

6циклоалкіл, арил, заміщений арил, C₅₋₆гетероарил та заміщений C₅₋₆гетероарил;

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрано з групи: -H, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл та двовалентна C₁₋₆група, що разом з іншою двовалентною C₁₋₆групою утворює частину кільця;

X представляє C₁₋₁₀двовалентну групу, що відокремлює приєднані туди групи одним або двома атомами;

Ag представляє C₄₋₁₂двовалентну ароматичну групу; а

Y вибрано з -CH= та -N=.

2. Сполука за п. 1, де

R^{F1} та R^{F2} незалежно представляють C₁₋₆алкіл, заміщений одним чи більше замісниками, вибраними з -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -OH, -CHO, -C(=O)-R' та -OR', де R' представляє C₁₋₃алкіл.

3. Сполука за п. 1, де

R^{F1} та R^{F2} незалежно вибрано з групи: -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CHFCHF₂, -CHFCHF₂, -CF₂CF₃, -CF₂CH₃, -CF₂CHF₂, -CF₂CHF₂, -CF₃, -CH₂CO₂, -CH₂CHCl₂, -CH₂CHBr₂, -CH₂CHBr₂, -CH₂NO₂, -CH₂CH₂NO₂, -CH₂CN, -CH₂CH₂CN, та -CH₂CH₂OCH₃.

4. Сполука за п. 1, де R^{F1} та R^{F2} незалежно представляють C₁₋₆групи, що містять принаймні 30 мас. % флуору, а Z представляє O=.

5. Сполука за п. 1, де R¹ вибрано з групи: C₁₋₁₀алкіл; C₁₋₁₀алкіл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; C₂₋₁₀алкеніл; C₂₋₁₀алкініл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; C₂₋₁₀алкініл; C₂₋₁₀алкініл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; R³R⁴N-C₁₋₆алкіл; R³R⁴NC(=O)-C₁₋₆алкіл; R³O-C₁₋₆алкіл; R³OC(=O)-C₁₋₆алкіл; R³C(=O)-C₁₋₆алкіл; R³C(=O)NR⁴-C₁₋₆алкіл; R³R⁴NSO₂-C₁₋₆алкіл; R³CSO₂N(R⁴)-C₁₋₆алкіл; R³R⁴NC(=O)N(R⁵)-C₁₋₆алкіл; R³R⁴NSO₂N(R⁵)-C₁₋₆алкіл; арил-C₁₋₆алкіл; арил-C(=O)-C₁₋₆алкіл; гетероцикліл-C₁₋₆алкіл; гетероцикліл-C(=O)-C₁₋₆алкіл; заміщений арил-C₁₋₆алкіл; заміщений арил-C(=O)-C₁₋₆алкіл; заміщений гетероцикліл-C₁₋₆алкіл; заміщений гетероцикліл-C(=O)-C₁₋₆алкіл; та C₁₋₁₀гідрокарбіламіно;

R² вибрано з групи: C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкіл, заміщений принаймні одним флуором, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, заміщений принаймні одним флуором, C₂₋₆алкініл, заміщений принаймні одним флуором, C₃₋₆циклоалкіл, заміщений C₃₋₆циклоалкіл, арил, заміщений арил, C₅₋₆гетероарил та заміщений C₅₋₆гетероарил;

R³, R⁴ та R⁵ незалежно вибрано з групи: -H, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл та двовалентна C₁₋₆група, що разом з іншою двовалентною C₁₋₆групою утворює частину кільця; а

X вибрано з групи: -NR⁶-, -C(=O)-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -C(R⁶)(R⁷)- та -S(O)_n-, де n дорівнює 0, 1 або 2, де R⁶ та R⁷ незалежно представляють C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, C₁₋₆алкоксил, -OH або -H.

6. Сполука за п. 1, де:

R¹ вибрано з групи: C₁₋₈алкіл; C₂₋₈алкеніл; C₂₋₈алкініл; арил-C₁₋₆алкіл; арил-C₁₋₆алкіл з арилом, заміщеним принаймні одним замісником, вибраним з групи: C₁₋₆алкіл, ацетоксиметил, нітро та галоген; R⁸R⁹NC₁₋₆алкіл; R⁸OC₁₋₆алкіл; циклоалкіл-C₁₋₆алкіл;

гетероциклоалкіл-C₁₋₆алкіл; гетероциклоалкіл-C₁₋₆алкіл, в якому гетероциклоалкіл заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: C₁₋₈алкіл, ацетоксиметил, нітро та галоген; C₁₋₆алкіларил; C₁₋₆алкіл-C(=O)-; C₆₋₈арил-C(=O)-; C₄₋₈гетероарил-C(=O)-; гетероарил-C₁₋₆алкіл; гетероарил-C₁₋₆алкіл, в якому гетероарил заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: C₁₋₆алкіл, ацетоксиметил, нітро та галоген; та R^NC₁₋₆алкіл;

R² вибрано з групи: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, C₃₋₆циклоалкіл, -CH₂CF₃, -CHF₂, -CF₃ та арил; R^N представляє окиснений піридил, де атом нітрогену на піридильному кільці є в окисненому стані (N⁺-O⁻);

Ag вибрано з групи: арилен; гетероарилен; арилен, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: C₁₋₆алкіл, галоген, трифлуорметил, ціано, нітро, гідрокси та C₁₋₆алкоксил; та гетероарилен, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: C₁₋₆алкіл, галоген, трифлуорметил, ціано, нітро, гідрокси та C₁₋₆алкоксил; а

R⁸ та R⁹ незалежно вибрано з -H та C₁₋₆алкілу.

7. Сполука за п. 6,

де арилен представляє пара-арилен; а гетероарилен вибрано з шестичленно-кільцевого пара-гетероарилену та п'ятичленно-кільцевого мета-гетероарилену.

8. Сполука за п. 1, де:

R¹ вибрано з групи: етил, пропіл, аліл, ізопентил, бензил, диметиламіноетил, 4-піридилметил, 2-піридилметил, 1-піролілетил, циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, 2-піролідилметил, 3-піролідилметил, N-метил-2-піролідилметил, N-метил-3-піролідилметил, 2-піперидилметил, 3-піперидилметил, 4-піперидинметил, N-метил-2-піперидилметил, N-метил-3-піперидилметил, N-метил-4-піперидилметил, 3-тієнілметил, 2-тетрагідрофуранілметил, 3-тетрагідрофуранілметил, 2-тетрагідропіранілметил, 3-тетрагідропіранілметил, 4-тетрагідропіранілметил, (2-нітротіофен-5-іл)метил, (1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил, (5-(ацетоксиметил)-2-фураніл)метил, (2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)метил та 5-(2-метилтіазоліл);

R² вибрано з групи: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, CF₃, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та феніл;

R^{F1} та R^{F2} представляють -CH₂CF₃, а Z представляє O=;

Ag вибрано з групи: пара-арилен; пара-арилен, що заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: C₁₋₆алкіл, галоген, трифлуорметил, ціано, нітро, гідрокси та C₁₋₆алкоксил; шестичленно-кільцевий пара-гетероарилен; та шестичленно-кільцевий пара-гетероарилен, що заміщено замісником, вибраним з групи: C₁₋₆алкіл, галоген, трифлуорметил, ціано, нітро, гідрокси та C₁₋₆алкоксил.

9. Сполука за п. 1, де:

R^{F1} та R^{F2} представляють -CH₂CF₃, а Z представляє O=; R² представляє -CH₂CH₃;

Ag вибрано з пара-фенілену та пара-піридилену; а

X вибрано з -CH₂- та -CH(CH₃)-.

10. Сполука за п. 1, де вказану сполуку вибрано з групи:

2-[(4-етоксифеніл)метил]4-(3-метилбутил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 1-(циклогексилметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[(4-етоксифеніл)метил]-1-(2-фуранілметил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[(4-етоксифеніл)метил]-1-[(2S)-2-піролідинілметил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[(4-етоксифеніл)метил]-1-[(2R)-2-піролідинілметил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[(4-етоксифеніл)метил]-1-(4-піридинілметил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1-(4-піридинілметил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[(4-етоксифеніл)метил]-1-[(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[(4-етоксифеніл)метил]-1-[(2R)-тетрагідро-2-фураніл]метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[(4-етоксифеніл)метил]-1-[(2S)-тетрагідро-2-фураніл]метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[(4-етоксифеніл)метил]-1-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[(4-етоксифеніл)метил]-1-[(2R)-2-піперидинілметил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[(4-етоксифеніл)метил]-1-[(2R)-1-метил-2-піролідинілметил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[(5-етокси-2-піридиніл)метил]-1-[(2R)-2-піролідинілметил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[1-(4-етоксифеніл)етил]-1-[(2R)-2-піролідинілметил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[(5-етокси-2-піридиніл)метил]-1-[(2R)-1-метил-2-піперидиніл]метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;
 2-[(5-етокси-2-піридиніл)метил]-1-[(2R)-1-метил-2-піролідиніл]метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

1-(циклобутилметил)-2-(4-етоксибензил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

1-(циклобутилметил)-2-[(5-етоксипіридин-2-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

1-(циклопентилметил)-2-[(5-етоксипіридин-2-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

2-(4-етоксибензил)-1-[(2S)-піперидин-2-ілметил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

2-[(5-етоксипіридин-2-іл)метил]-1-(3-фурилметил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

2-[(5-етоксипіридин-2-іл)метил]-1-(3-тієнілметил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

1-(циклогексилметил)-2-[(5-етоксипіридин-2-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

1-(циклогексилметил)-2-[(5-ізопропоксипіридин-2-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

2-(4-етоксибензил)-1-[(4-метилморфолін-3-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

2-[(5-етоксипіридин-2-іл)метил]-1-[(4-метилморфолін-3-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

2-(4-етоксибензил)-1-[(23)-1-метилпіперидин-2-іл]метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

2-(4-ізопропоксипіридин-2-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід;

та її фармацевтично прийнятні солі.

11. Сполука за будь-яким з вищенаведених пунктів для застосування як медикаменту.

12. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 у виробництві медикаменту для терапії болю.

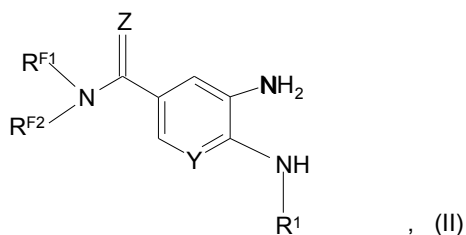
13. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 у виробництві медикаменту для лікування раку.

14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 у виробництві медикаменту для лікування розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, хореї Гентингтона, відторгнення трансплантата або хвороби Альцгеймера.

15. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-10 та фармацевтично прийнятний носій.

16. Спосіб терапії болю у теплокровних тварин, що включає введення вказаній тварини, що потребує такої терапії, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-10.

17. Спосіб отримання сполуки, в якому піддають реакції сполуку, представлену формулою (II), з $R^2OArXCOA$:



де R^{F1} та R^{F2} незалежно представляють електроноакцепторні групи;

Z вибрано з O= та S=;

R^1 вибрано з групи: C_{1-10} алкіл; C_{1-10} алкіл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; C_{2-10} алкеніл; C_{2-10} алкеніл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; C_{2-10} алкініл; C_{2-10} алкініл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; $R^3R^4N-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NC(=O)-C_{1-6}$ алкіл; R^3O-C_{1-6} алкіл; $R^3OC(=O)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3C(=O)NR^3-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NSO_2-C_{1-6}$ алкіл; $R^3CSO_2N(R^4)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NSO_2N(R^5)-C_{1-6}$ алкіл; арил- C_{1-6} алкіл; арил- $C(=O)C_{1-6}$ алкіл; гетероцикліл- C_{1-6} алкіл; гетероцикліл- $C(=O)C_{1-6}$ алкіл; заміщений арил- C_{1-6} алкіл; заміщений арил- $C(=O)C_{1-6}$ алкіл; заміщений гетероцикліл- C_{1-6} алкіл; заміщений гетероцикліл- $C(=O)C_{1-6}$ алкіл; та C_{1-10} гідроксикарбіламіно;

R^2 вибрано з групи: C_{1-6} алкіл, заміщений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, заміщений C_{2-6} алкініл, C_{3-6} циклоалкіл, заміщений C_{3-6} циклоалкіл, арил, заміщений арил, C_{5-6} гетероарил та заміщений C_{5-6} гетероарил;

R^3 , R^4 та R^5 незалежно вибрано з групи: -H, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл та двовалентна C_{1-6} група, що разом з іншою двовалентною C_{1-6} групою утворює частину кільця;

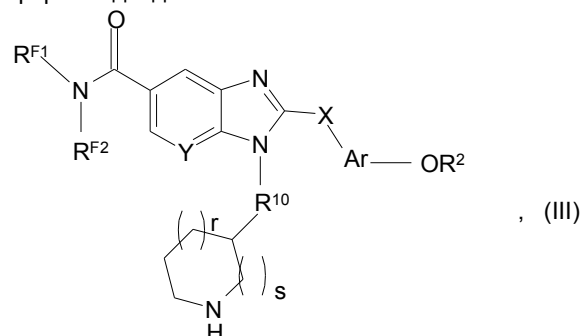
X представляє C_{1-10} двовалентну групу, що відокремлює приєднані туди групи одним або двома атомами;

A вибрано з групи: -OH, -Cl, -Br, та -I;

Ar представляє C_{4-12} двовалентну ароматичну групу; а

Y вибрано з групи: -CH= та -N=.

18. Спосіб отримання сполуки, в якому піддають реакції сполуку, представлену формулою (III), з формальдегідом:



де

r та s вибрано з 0, 1 та 2;

R^{10} вибрано з групи: C_{1-6} алкілен, -O- та -NR¹¹-, де R^{11} представляє C_{1-6} алкіл;

R^{F1} та R^{F2} незалежно представляють електроноакцепторні групи;

X представляє C_{1-10} двовалентну групу, що відокремлює приєднані туди групи одним або двома атомами;

Ar представляє C_{4-12} двовалентну ароматичну групу;

R^2 вибрано з групи: C_{1-6} алкіл, заміщений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, заміщений C_{2-6} алкініл, C_{3-6} циклоалкіл, заміщений C_{3-6} циклоалкіл, арил, заміщений арил, C_{5-6} гетероарил та заміщений C_{5-6} гетероарил; а

Y вибрано з групи: -CH= та -N=.

Представлений винахід стосується сполук, що є терапевтичними засобами, а конкретніше, сполук, що є ефективними у лікуванні болю, раку, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, хореї Гентінгтона та/або хвороби Альцгеймера.

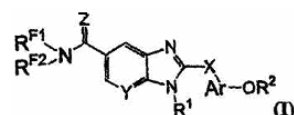
Лікування болю досліджено протягом багатьох років. Ліганди канабіноїдних рецепторів (наприклад, CB_1 -рецептору, CB_2 -рецептору), як-то агоністи, антагоністи та інверсні агоністи можуть полегшувати біль у різних тваринних моделях взаємодією з CB_1 - та/або CB_2 -рецепторами. Взагалі, CB_1 -рецептори локалізовано переважно у центральній нервовій системі, тоді як CB_2 -рецептори локалізовано головним чином на периферії та головним чином обмежено клітинами та тканинами, похідними від імунної системи.

Тоді як агоністи CB_1 -рецепторів та змішані агоністи рецепторів (CB_1/CB_2), як-то тетрагідроканабінол (THC) та опіатні ліки, є ефективними у антиноцицепції болю у тваринних моделях, вони мають тенденцію виявляти багато небажаних побічних ефектів стосовно центральної

нервової системи, наприклад, психоактивну побічну дію та потенціал стосовно зловживання опіатними ліками. Ця небажана побічна дія стосовно центральної нервової системи відома як опосередкована CB_1 -рецепторами. За контрастом, агоністи CB_2 -рецепторів можуть вгамовувати біль у людей або тварин без викликання цієї небажаної побічної дії стосовно центральної нервової системи внаслідок звичайної локалізації CB_2 -рецепторів та інших факторів.

Відтак, є необхідність у лігандах CB_2 -рецепторів, як-то агоністи, корисні у вгамуванні болю та/або у лікуванні інших симптомів або хвороб.

Згідно з одним аспектом винахід стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятних солей:



де R^{F1} та R^{F2} незалежно представляють електроноакцепторні групи;
Z вибрано з O= та S=;

R^1 вибрано з групи: C_{1-10} алкіл; C_{1-10} алкіл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; C_{2-10} алкеніл; C_{2-10} алкеніл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; C_{2-10} алкініл; C_{2-10} алкініл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; $R^3R^4N-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4N(=O)-C_{1-6}$ алкіл; R^3O-C_{1-6} алкіл; $R^3OC(=O)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3C(=O)NR^3-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NSO_2-C_{1-6}$ алкіл; $R^3CSO_2N(R^4)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NSO_2N(R^5)-C_{1-6}$ алкіл; арил- C_{1-6} алкіл; арил- $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; гетероцикліл- C_{1-6} алкіл; гетероцикліл- $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; заміщений арил- C_{1-6} алкіл; заміщений гетероцикліл- C_{1-6} алкіл; заміщений гетероцикліл- $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; та C_{1-10} гідрокарбіламіно;

R^2 вибрано з групи: C_{1-6} алкіл, заміщений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, заміщений C_{2-6} алкініл, C_{3-6} циклоалкіл, заміщений C_{3-6} циклоалкіл, арил, заміщений арил, C_{5-6} гетероарил та заміщений C_{5-6} гетероарил;

R^3 , R^4 та R^5 незалежно вибрано з групи: -H, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл та двовалентна C_{1-6} група, що разом з іншою двовалентною C_{1-6} групою утворює частину кільця;

X представляє C_{1-10} двовалентну групу, що відокремлює приєднані туди групи одним або двома атомами;

Ag представляє C_{4-12} двовалентну ароматичну групу; а

Y вибрано з групи: -CH= та -N=.

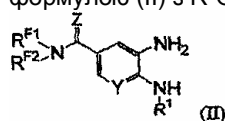
Іншим аспектом винаходу є застосування сполуки винаходу як медикаменту.

Наступним аспектом винаходу є застосування сполуки винаходу у лікуванні болю, раку, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, хореї Гентінгтона та/або хвороби Альцгеймера.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку винаходу та фармацевтично прийнятний носій.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується способу терапії болю у теплокровних тварин, що містить: застосування до вказаної тварини, що потребує такої терапії, терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується способу отримання сполуки, що залучає: реакцію сполуки, представленої формулою (II) з $R^2OAxXCOA$:



де R^{F1} та R^{F2} незалежно представляють електроноакцепторні групи;

Z вибрано з O= та S=;

R^1 вибрано з групи: C_{1-10} алкіл; C_{1-10} алкіл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; C_{2-10} алкеніл; C_{2-10} алкеніл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; C_{1-10} алкініл; C_{2-10} алкініл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; $R^3R^4N-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NC(=O)-C_{1-6}$ алкіл; R^3O-C_{1-6} алкіл; $R^3OC(=O)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3C(=O)NR^3-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NSO_2-C_{1-6}$ алкіл; $R^3CSO_2N(R^4)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NSO_2N(R^5)-C_{1-6}$ алкіл; арил- C_{1-6} алкіл; арил- $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; гетероцикліл- C_{1-6} алкіл; гетероцикліл- $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; заміщений арил- C_{1-6} алкіл; заміщений арил- $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; заміщений гетероцикліл- C_{1-6} алкіл; заміщений гетероцикліл- $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; та C_{1-10} гідрокарбіламіно;

R^2 вибрано з групи: C_{1-6} алкіл, заміщений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, заміщений C_{2-6} алкініл, C_{3-6} циклоалкіл, заміщений C_{3-6} циклоалкіл, арил, заміщений арил, C_{5-6} гетероарил та заміщений C_{5-6} гетероарил;

R^3 , R^4 та R^5 незалежно вибрано з групи: -H, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл та двовалентна C_{1-6} група, що разом з іншою двовалентною C_{1-6} групою утворює частину

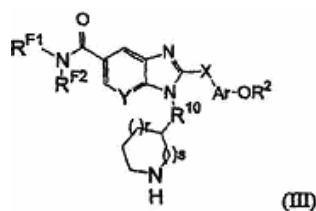
X представляє C_{1-10} двовалентну групу, що відокремлює приєднані туди групи одним або двома атомами;

A вибрано з групи: -OH, -Cl, -Br, та -I;

Ag представляє C_{4-12} двовалентну ароматичну групу; а

Y вибрано з групи: -CH= та -N=.

В іншому аспекті представлений винахід стосується способу отримання сполук, що залучає реакцію сполуки представленої формулою (III) з формальдегідом:



де

r та s вибрано з 0, 1 та 2;

R^{10} вибрано з групи: C_{1-6} алкілен, -O- та -NR¹¹-, де R^{11} представляє C_{1-6} алкіл;

R^{F1} та R^{F2} незалежно представляють електроноакцепторні групи;

X представляє C_{1-10} двовалентну групу, що відокремлює приєднані туди групи одним або двома атомами;

Ag представляє C_{4-12} двовалентну ароматичну групу;

R^2 вибрано з групи: C_{1-6} алкіл, заміщений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, заміщений C_{2-6} алкініл, C_{3-6} циклоалкіл, заміщений C_{3-6} циклоалкіл, арил, заміщений арил, C_{5-6} гетероарил та заміщений C_{5-6} гетероарил; а

Y вибрано з групи: -CH= та -N=.

Відповідно, метою певних втілень винаходу є сполука, що є ефективною у вгамуванні болю без викликання згаданої вище побічної дії.

Іншою метою певних втілень винаходу є сполука, що є лігандом CB_2 -рецепторів, як-то CB_2 -агоністом, що може бути корисною у вгамуванні болю та/або у лікуванні інших симптомів або хвороб.

Якщо не визначено інше у цьому описі, застосована у цьому описі номенклатура взагалі відповідає прикладам та правилам [Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, та H, Pergamon Press, Oxford, 1979], котру тут наведено як посилання, для ілюстрування хімічної структури.

" CB_1/CB_2 -рецептори" означає CB_1 - та/або CB_2 -рецептори.

Термін " C_{m-n} " або " C_{m-n} груп", застосований поодинокі або як префікс, стосується будь-якої групи, що має $m-n$ атомів карбону.

Термін "гідрокарбонівий", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується будь-якої структури, що містить тільки атоми карбону та водню впритул до 14 атомів карбону. Термін "гідрокарбонівий радикал" або "гідрокарбіл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується будь-якої структури як результату видалення одного чи більше воднів від вуглеводню.

Термін "алкіл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується одновалентних лінійних або розгалужених гідрокарбонівих радикалів, що містять приблизно 1-12 атомів карбону. Якщо не визначено інше, "алкіл" звичайно охоплює насичений алкіл та ненасичений алкіл.

Термін "алкілен", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується двовалентних лінійних або розгалужених гідрокарбонівих радикалів, що містять приблизно 1-12 атомів карбону, котрі зв'язують дві структури разом.

Термін "алкеніл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується одновалентних лінійних або розгалужених гідрокарбонівих радикалів, що мають принаймні один подвійний зв'язок карбон-карбон, та містять принаймні приблизно 2-12 атомів карбону.

Термін "алкініл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується одновалентних лінійних або розгалужених гідрокарбонівих радикалів, що мають принаймні один потрійний зв'язок карбон-карбон, та містять принаймні приблизно 2-12 атомів карбону.

Термін "циклоалкіл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується одновалентного кільцевмісного гідрокарбонівого радикалу, що містить приблизно принаймні 3-12 атомів карбону.

Термін "циклоалкеніл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується одновалентного кільцевмісного гідрокарбонівого радикалу, що містить принаймні один подвійний зв'язок карбон-карбон, та містить приблизно принаймні 3-12 атомів карбону.

Термін "циклоалкініл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується

одновалентного кільцевмісного гідрокарбонівого радикалу, що містить принаймні один потрійний зв'язок карбон-карбон, та містить приблизно 7-12 атомів карбону.

Термін "арил", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується одновалентного гідрокарбонівого радикалу, що має одне чи більше поліненасичених карбонівих кілець, що мають ароматичний характер, (наприклад, $4n+2$ делокалізованих електронів) та містять приблизно 5-14 атомів карбону, де радикал локалізовано через карбон ароматичного кільця. Наприклад, арил можна вибирати з фенілу та нафтілу.

Термін "неароматична група" або "неароматичний", застосований поодинокі, як суфікс або як префікс, стосується хімічних групи або радикалу, що не містять кільця, що має ароматичний характер (наприклад, $4n+2$ делокалізованих електронів).

Термін "арілен", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується двовалентного гідрокарбонівого радикалу, що має одне чи більше поліненасичених карбонівих кілець, що мають ароматичний характер, (наприклад, $4n+2$ делокалізованих електронів) та, що містять приблизно 5-14 атомів карбону, котрі зв'язують дві структури разом.

Термін "гетероцикл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується кільцевмісної структури або молекул, що мають один чи більше багатовалентних гетероатомів, незалежно вибраних з N, O, P та S, як частину кільцевої структури та мають приблизно принаймні 3-20 атомів у кільці(ях). Гетероцикл може бути насиченим або ненасиченим, містити один чи більше подвійних зв'язків, і гетероцикл може містити більше одного кільця. Коли гетероцикл містить більше одного кільця, кільця можуть бути конденсованими або неконденсованими. Конденсовані кільця взагалі стосуються принаймні двох кілець, що мають два спільні атоми. Гетероцикл може мати ароматичний характер або може не мати ароматичного характеру.

Термін "гетероалкіл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується радикалу, утвореного в результаті заміни одного чи більше атомів карбону алкілу одним чи більше гетероатомами, вибраними з N, O, P та S.

Термін «гетероароматичний», застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується кільцевмісної структури або молекули, що мають один чи більше багатовалентних гетероатомів, незалежно вибраних з N, O, P та S, як частину кільцевої структури та мають приблизно принаймні 3-20 атомів у кільці(ях), де кільцевмісна структура або молекула має ароматичний характер (наприклад, $4n+2$ делокалізованих електронів).

Термін "гетероциклічна група", "гетероциклічний" або "гетероцикло", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується радикалу, похідного з гетероциклу видаленням одного чи більше воднів.

Термін "гетероцикліл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується одновалентного радикалу, похідного з гетероциклу

видаленням з нього одного гідрогену з карбону з кільця гетероциклу.

Термін "гетероциклілен", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується двовалентного радикалу, похідного з гетероциклу видаленням з нього двох гідрогенів, котрий зв'язує дві структури разом.

Термін «гетероарил», застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується гетероциклілу, що має ароматичний характер, де радикал гетероциклілу локалізовано через карбон ароматичного кільця гетероциклілу.

Термін "гетероциклоалкіл", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується гетероциклілу, що не має ароматичного характеру.

Термін "гетероарилен", застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується гетероциклілену, що має ароматичний характер.

Термін "гетероциклоалкілен" застосований поодинокі або як суфікс чи префікс, стосується гетероциклілену, що не має ароматичного характеру.

Термін "шестичленний", застосований як префікс, стосується групи, що має кільце, що містить 6 кільцевих атомів.

Термін "п'яти-членний", застосований як префікс стосується групи, що має кільце, що містить 5 кільцевих атомів.

П'яти-членним гетероарилом є гетероарил: з кільцем, що має 5 кільцевих атомів, де 1, 2 або 3 кільцеві атоми незалежно вибрано з N, O та S.

Прикладами п'ятичленних гетероарилів є тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-триазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-триазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, та 1,3,4-оксадіазоліл.

Шестичленно-кільцевим гетероарилом є гетероарил з кільцем, що має 6 кільцевих атомів, де 1,2 або 3 кільцеві атоми незалежно вибрано з N, O та S.

Прикладами шестичленних гетероарилів є піридил, піразиніл, піримідиніл, триазиніл та піридазиніл.

Термін "заміщений", застосований як префікс, стосується структури, молекули або групи, де один чи більше гідрогенів замінено одною чи більше C_{1-12} гідрокарбонowymi групами, або одною чи більше хімічними групами, що містять один чи більше гетероатомів, вибраних з N, O, S, F, Cl, Br, I, та P. Приклади хімічних груп, що містять один чи більше гетероатомів, охоплюють гетероцикліл, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, оксо ($=O$), іміно ($=NH$), тіо ($=S$), та оксимино ($=N-OR$), де кожне "R" представляє C_{1-12} гідрокарбіл. Наприклад, замінений феніл стосується нітрофенілу, піридилфенілу, метоксифенілу, хлорфенілу, амінофенілу, тощо, де нітро, піридил, метоксил, хлор, та аміногрупи можуть замінювати будь-який підхожий гідроген на фенілі.

Кільцеві атоми нітрогену п'яти-членного гетероарилу, гетероциклілу чи дициклічного гетероарилу можуть бути незаміщеними чи

заміщеними, якщо таке заміщення є хімічно можливе без кватернізації вказаного кільцевого нітрогену, переважно незалежно вибраними групами: C_{1-6} алкіл та $-C(=O)R$, де R представляє C_{1-6} алкіл.

Термін "заміщений", застосований як суфікс стосовно першої структури, молекули або групи, супроводжуваний одною чи більше назвами хімічних груп, стосується другої структури, молекул або груп, котра є результатом заміщення одного чи більше гідрогенів першої структури, молекули або групи одною чи більше названими хімічними групами. Наприклад, "феніл, замінений нітро" стосується нітрофенілу.

Термін "як варіант, замінений" стосується групи, структури, або молекули, що заміщені та не заміщені.

Гетероцикл охоплює, наприклад, моноциклічні гетероцикли, як-то: азіридин, оксиран, тіран, азетидин, оксетан, тіетан, піролідін, піролін, імідазолідін, піразолідін, піразолін, діок-солан, сульфолан 2,3-дигідрофуран, 2,5-дигідрофуран тетрагідрофуран, тіофан, піперидин, 1,2,3,6-тетрагідро-піридин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, піран, тіопіран, 2,3-дигідропіран, тетрагідропіран, 1,4-дигідропіридин, 1,4-діоксан, 1,3-діоксан, діоксан, гомопіперидин, 2,3,4,7-тетрагідро-1H-азепінгомопиперазин, 1,3-діоксепан, 4,7-дигідро-1,3-діоксепін, та гексаметиленоксид.

На додаток, гетероцикл охоплює ароматичні гетероцикли, наприклад, піридин, піразин, піримідин, піридазин, тіофен, фуран, фуразан, пірол, імідазол, тіазол, оксазол, піразол, ізотіазол, ізоксазол, 1,2,3-триазол, тетразол, 1,2,3-тіадіазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,4-триазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,2,4-оксадіазол, 1,3,4-триазол, 1,3,4-тіадіазол, та 1,3,4-оксадіазол.

Додатково, гетероцикл охоплює поліциклічні гетероцикли, наприклад, індол, індолін, ізоіндолін, хінолін, тетрагідрохінолін, ізохінолін, тетрагідроізохінолін, 1,4-бензодіоксан, кумарин, дигідрокумарин, бензофуран, 2,3-дигідробензофуран, ізобензофуран, хромен, хроман, ізохроман, ксантен, феноксатин, тіантрен, індолізін, ізоіндол, індазол, пурин, фталазин, нафтиридин, хіноксалін, хіназолін, цинолін, птеридин, фенантридин, перимідин, фенантролін, феназин, фенотіазин, феноксазин, 1,2-бензизоксазол, бензотіофен, бензоксазол, бензтіазол, бензімідазол, бензтриазол, тіоксантин, карбазол, карболін, акридин, піролізидин, та хінолізидин.

Одним типом поліциклічних гетероциклів є дициклічна гетероароматична кільцева система. Дициклічна гетероароматична кільцева система є кільцевою системою, що має два п'яти- або шестичленних гетероароматичних кільця, або феніл та п'яти- або шестичленне гетероароматичне кільце, або феніл та гетероцикліл, або п'яти- або шестичленне гетероароматичне кільце та гетероцикліл, з'єднані конденсацією кільця, вказана дициклічна гетероароматична кільцева система містить 8-12 кільцевих атомів, де 1, 2 або 3 кільцевих атомів незалежно вибрано з N, O та S:

Наприклад, дициклічні гетероароматичні кільцеві системи можна вибирати з групи: індол, індолін, хінолін, тетрагідрохінолін, ізохінолін, тетрагідроізохінолін, 1,4-бензодіоксан, кумарин, дигідрокумарин, бензофуран, 2,3-дигідробензофуран, 1,2-бензизоксазол, бензотіофен, бензоксазол, бензотіазол, бензimidазол, бензотриазол, піролізидин, та хінолізидин.

На додаток до поліциклічних гетероциклів, описаних вище, гетероцикл охоплює поліциклічні гетероцикли де конденсація двох чи більше кілець охоплює більше одного зв'язку, спільного для обох кілець та більше, два атоми спільні для обох кілець. Приклади таких місткових гетероциклів охоплюють хінуклідинон, діазадицикло[2,2,1]гептан та 7-оксадицикло[2,2,1]гептан.

Гетероциклілі охоплює, наприклад, моноциклічні гетероциклілі, як-то: азіридиніл, оксиранил, тіраніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піразолініл, діоксоланіл, сульфоланіл, 2,3-дигідрофураніл, 2,5-дигідрофураніл, тетрагідрофураніл, тіофаніл, піперидиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піраніл, тіопіраніл, 2,3-дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, 1,4-дигідропіридиніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-діоксаніл, діоксаніл, гомопіперидиніл, 2,3,4,7-тетрагідро-1,7-азепініл, гомопіперазиніл, 1,3-діоксераніл, 4,7-дигідро-1,3-діоксерініл, та гексаметиленоксидил. На додаток, гетероциклілі охоплює ароматичні гетероциклілі або гетероарил, наприклад, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тієніл, фурил, фуразаніл, піроліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-триазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-триазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, та 1,3,4-оксадіазоліл.

Додатково, гетероциклілі охоплює поліциклічні гетероциклілі (охоплюючи ароматичні або неароматичні), наприклад, індоліл, індолініл, ізоіндолініл, хінолініл, тетрагідрохінолініл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл, 1,4-бензодіоксаніл, кумариніл, дигідрокумариніл, бензофураніл, 2,3-дигідробензофураніл, ізобензофураніл, хроменіл, хроманіл, ізохроманіл, ксантеніл, феноксатініл, тіантреніл, індолізініл, ізоіндоліл, індазоліл, пуриніл, фталазініл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, птеридиніл, фенантридиніл, перимідиніл, фенантролініл, феназініл, фенотіазініл, феноксазініл, 1,2-бензизоксазоліл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензімідазоліл, бензтриазоліл, тіоксантиніл, карбазоліл, карболініл, акридиніл, піролізидиніл, та хінолізидиніл.

На додаток до поліциклічних гетероциклів, описаних вище, гетероциклілі охоплює поліциклічні гетероциклілі, де конденсація двох чи більше кілець охоплює більше одного зв'язку, спільного для обох кілець та більше двох атомів, спільних для обох кілець. Приклади таких місткових гетероциклів охоплюють хінуклідиніл,

діазадицикло[2,2,1]гептил; та 7-оксадицикло[2,2,1]гептил.

Термін "алкокси", застосований поодиноці або як суфікс чи префікс, стосується радикалів загальної формули -O-R, де -R вибрано з гідрокарбонowego радикалу. Приклади алкокси охоплюють метоксил, етоксил, пропоксил, ізопропоксил, бутоксил, т-бутоксил, ізобутоксил, циклопропілметоксил, алілоксил, та пропаргілоксил.

Термін "арилокси", застосований поодиноці або як суфікс чи префікс, стосується радикалів загальної формули -O-Ar, де -Ar представляє арил.

Термін "гетероарилокси", застосований поодиноці або як суфікс чи префікс, стосується радикалів загальної формули -O-Ar', де -Ar' представляє гетероарил.

Термін "амін" або "аміно", застосований поодиноці або як суфікс чи префікс, стосується радикалів загальної формули -NRR', де R та R' незалежно вибрано з гідрогену або гідрокарбонowego радикалу.

"Ацил", застосований поодиноці, як префікс або суфікс, означає -C(=O)-R, де -R, як варіант, заміщено гідрокарбілом, гідрогеном, аміно або алкокси. Ацили охоплюють, наприклад, ацетил, пропіоніл, бензоіл, фенілацетил, карбоетоксил, та диметилкарбамоіл.

Галоген охоплює флуор, хлор, бром та йод. "Галогенований", застосований як префікс групи, означає, що один чи більше гідрогенів на групі заміщено одним чи більше галогенами.

Термін "електроноакцепторна група" стосується хімічної групи, що має електронегативність більшу за метил. Електронегативність вимірює тенденцію групи або атому відтягувати електрони. Прикладами електроноакцепторних груп є -CH₂CF₃, -CF₃, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -OH, -CHO, -C(=O)-R', -OR' та C₁₋₆гідрокарбіл, заміщений одним чи більше замісниками, вибраними з -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -OH, -CHO, -C(=O)R' та -OR', де R' представляє C₁-залкіл.

Перша кільцева група, що "конденсована" з другою кільцевою групою, означає, що перше кільце та друге кільце мають принаймні два спільні атоми.

"Зв'язок," "зв'язаний," або "зв'язувальний", якщо не визначено інше, означає ковалентно зв'язаний або сполучений.

Коли перша група, структура або атом є "безпосередньо приєднаним" до другої групи, структури або атому, принаймні один атом першої групи, структури або атому утворює хімічний зв'язок з принаймні одним атомом другої групи, структури або атому.

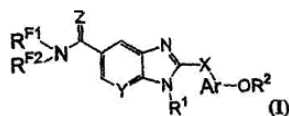
"Насичений карбон" означає атом карбону у структурі, молекулі або групі, де усі зв'язки при цьому атомі карбону є простим зв'язком. Іншою мовою, нема подвійних або потрійних зв'язків при цьому атомі карбону та цей атом карбону взагалі має гібридизацію атомних орбіталей sp³.

"Ненасичений карбон" означає атом карбону у структурі, молекулі або групі, де принаймні один зв'язок при цьому атомі карбону не є простим

зв'язком. Іншою мовою, є принаймні один подвійний або потрійний зв'язок при цьому атомі карбону та цей атом карбону взагалі має гібридизацію атомних орбіталей sp або sp^2 .

Термін "терапія" також охоплює "профілактику" якщо не визначено інше. Термін "терапевтичний" та "терапевтично" застосовано відповідно. Термін "терапія" у контексті представленого винаходу крім того охоплює застосування ефективної кількості сполуки представленого винаходу, стосується послаблення вже існуючої хвороби, гострого або хронічного чи рецидивного стану. Це визначення також охоплює профілактичні терапії для попередження рецидивних станів та постійної терапії для хронічних розладів.

В одному втіленні винахід стосується сполуки, представлені формулою I, її фармацевтично прийнятних солей, діастереомерів, енантіомерів та їх сумішей:



де R^{F1} та R^{F2} незалежно представляють C_{1-10} електроноакцепторні групи;

Z вибрано з O= та S=;

R^1 вибрано з групи: C_{1-10} алкіл; C_{1-10} алкіл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; C_{2-10} алкеніл; C_{2-10} алкеніл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; C_{1-10} алкініл; C_{2-10} алкініл, заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: галоген, ціано, ацетоксиметил та нітро; $R^3R^4N-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NC(=O)-C_{1-6}$ алкіл; R^3O-C_{1-6} алкіл; $R^3OC(=O)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3C(=O)NR^3-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NSO_2-C_{1-6}$ алкіл; $R^3CSO_2N(R^4)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NC(=O)N(R^5)-C_{1-6}$ алкіл; $R^3R^4NSO_2N(R^5)-C_{1-6}$ алкіл; арил- C_{1-6} алкіл; арил- $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; гетероцикліл- C_{1-6} алкіл; гетероцикліл- $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; заміщений арил- C_{1-6} алкіл; заміщений арил- $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; заміщений гетероцикліл- C_{1-6} алкіл; заміщений гетероцикліл- $C(=O)-C_{1-6}$ алкіл; та C_{1-10} гідрокарбіламіно;

R^3 , R^4 та R^5 незалежно вибрано з групи: -H, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл та двовалентна C_{1-6} група, що разом з іншою двовалентною C_{1-6} групою утворює частину кільця;

X представляє C_{1-10} двовалентну групу, що відокремлює приєднані туди групи одним або двома атомами;

Ag представляє C_{4-12} двовалентну ароматичну групу;

R^2 вибрано з групи: C_{1-6} алкіл, заміщений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, заміщений C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, заміщений C_{2-6} алкініл, C_{3-6} циклоалкіл, заміщений C_{3-6} циклоалкіл, арил, заміщений арил, та C_{5-6} гетероарил та заміщений C_{5-6} гетероарил; а

Y вибрано з -CH= та -N=.

В іншому втіленні сполуки представленого винаходу можуть мати формулу I, де

R^{F1} та R^{F2} незалежно представляють C_{1-6} алкіл, заміщений одним чи більше замісниками, вибраними з -F, -Cl, -Br, -NO₂, -CN, -OH, -CHO, -C(=O)-R' та -OR¹, де R^1 представляє C_{1-3} алкіл;

R^1 вибрано з групи: C_{1-8} алкіл; C_{2-8} алкеніл; арил- C_{1-6} алкіл; арил- C_{1-6} алкіл з арилом, заміщеним принаймні одним замісником, вибраним з групи: C_{1-6} алкіл, ацетоксиметил, нітро та галоген; $R^8R^9NC_{1-6}$ алкіл; R^8OC_{1-6} алкіл; циклоалкіл- C_{1-6} алкіл; гетероциклоалкіл- C_{1-6} алкіл, гетероциклоалкіл- C_{1-6} алкіл, в якому гетероциклоалкіл заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: C_{1-6} алкіл, ацетоксиметил, нітро та галоген; C_{1-6} алкіларил; C_{1-6} алкіл- $C(=O)-$; C_{6-8} арил- $C(=O)-$; C_{4-8} гетероарил- $C(=O)-$; гетероарил- C_{1-6} алкіл; гетероарил- C_{1-6} алкіл, в якому гетероарил заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: C_{1-6} алкіл, ацетоксиметил, нітро та галоген; та

R^N представляє окиснений піридил, де атом нітрогену піридильного кільця є в окисненому стані (N^+-O^-);

R^2 вибрано з групи: C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл заміщений щонайменше одним флуором, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкеніл заміщений щонайменше одним флуором, C_{2-6} алкініл заміщений щонайменше одним флуором, C_{3-6} циклоалкіл, заміщений C_{3-6} циклоалкіл, арил, заміщений арил, та C_{5-6} гетероарил та заміщений C_{5-6} гетероарил;

R^3 , R^4 та R^5 незалежно вибрано з групи: -H, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл та двовалентна C_{1-6} група, що разом з іншою двовалентною C_{1-6} групою утворює частину кільця;

X вибрано з групи: -NR^q, -C(=O)-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -C(R⁶)(R⁷)- та -S(O)_q-, де q дорівнює 0, 1 чи 2, R^6 та R^7 незалежно представляють C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} алкоксил, OH чи H;

У наступному втіленні сполуки представленого винаходу можуть мати формулу I, де

R^{F1} та R^{F2} незалежно вибрано з групи: -CF₃, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CH₃, -CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF₂, -CCl₃, -CH₂-CCl₃, -CH₂-CHCl₂, -CH₂-CBr₃, -CH₂-CHBr₂, -CH₂NO₂, -CH₂-CH₂NO₂, -CH₂CN, -CH₂-CH₂CN та -CH₂-CH₂-OCH₃;

R^1 вибрано з групи: C_{1-8} алкіл; C_{2-8} алкеніл; C_{2-8} алкініл; арил- C_{1-6} алкіл; арил- C_{1-6} алкіл з арилом, заміщеним принаймні одним замісником, вибраним з групи: C_{1-6} алкіл, ацетоксиметил, нітро та галоген; $R^8R^9NC_{1-6}$ алкіл; R^8OC_{1-6} алкіл; циклоалкіл- C_{1-6} алкіл; гетероциклоалкіл- C_{1-6} алкіл, гетероциклоалкіл- C_{1-6} алкіл, в якому гетероциклоалкіл заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: C_{1-6} алкіл, ацетоксиметил, нітро та галоген; C_{1-6} алкіларил; C_{1-6} алкіл- $C(=O)-$; C_{6-8} арил- $C(=O)-$; C_{4-8} гетероарил- $C(=O)-$; гетероарил- C_{1-6} алкіл; гетероарил- C_{1-6} алкіл, в якому гетероарил заміщений принаймні одним замісником, вибраним з групи: C_{1-6} алкіл, ацетоксиметил, нітро та галоген; та

R^N представляє окиснений піридил, де атом нітрогену піридильного кільця є в окисненому стані (N^+-O^-);

Z представляє O=;

R^2 вибрано з групи: CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, C_{3-6} -циклоалкіл, $-CH_2CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$ та арил;

Ag вибрано з групи: арилен; гетероарилен; арилен, що заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи C_{1-6} алкіл, галоген, трифлуорметил, ціано, нітро, гідрокси та C_{1-6} алкоксил; а гетероарилен, заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: C_{1-6} алкіл, галоген, трифлуорметил, ціано, нітро, гідрокси та C_{1-6} алкоксил, ще конкретніше, арилен представляє пара-арилен; а гетероарилен вибрано з групи: шести-членно-кільцевий пара-гетероарилен та п'яти-членно-кільцевий мета-гетероарилен; а

R^8 та R^9 незалежно вибрано з групи: $-H$ та C_{1-6} алкіл.

У наступному втіленні сполуки представленого винаходу можуть бути сполуками формули I, де

R^{F1} та R^{F2} незалежно представляють C_{1-6} групи, що містять принаймні 30 мас% фтору;

Z представляє $O=$;

R^1 вибрано з групи: етил, пропіл, аліл, ізопентил, бензил, диметиламіноетил, 4-піридилметил, 2-піридилметил, 1-піролілетил, циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, 2-піролідилметил, 3-піролідилметил, N-метил-2-піролідилметил, N-метил-3-піролідилметил, 2-піперидилметил, 3-піперидилметил, 4-піперидилметил, N-метил-2-піперидилметил, N-метил-3-піперидилметил, N-метил-4-піперидилметил, 3-тієнілметил, 2-тетрагідрофуранілметил, 3-тетрагідрофуранілметил, 2-тетрагідропіранілметил, 3-тетрагідропіранілметил, 4-тетрагідропіранілметил, (2-нітротіофен-5-іл)метил, (1-метил-1H-імідазол-2-іл)метил, (5-(ацетоксиметил)-2-фураніл)метил, (2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл)метил, та 5-(2-метилтіазоліл);

R^2 вибрано з групи: $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, CF_3 , циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та феніл;

X вибрано з групи: $-CH_2-$ та $-CH(CH_3)_2$; а

Ag вибрано з групи: пара-арилен; пара-арилен, що заміщено принаймні одним замісником, вибраним з групи: C_{1-6} алкіл, галоген, трифлуорметил, ціано, нітро, гідрокси та C_{1-6} алкокси; шести-членно-кільцевий пара-гетероарилен; та шести-членно-кільцевий пара-гетероарилен, що заміщено замісником, вибраним з групи: C_{1-6} алкіл, галоген, трифлуорметил, ціано, нітро, гідрокси та C_{1-6} алкоксил.

У наступному втіленні R^{F1} та R^{F2} представляють $-CH_2CF_3$; R^2 представляє $-CH_2CH_3$; а Ag вибрано з групи: пара-фенілен та пара-піридилен.

Слід також розуміти, що коли сполуки представленого винаходу містять один чи більше хіральних центрів, сполуки винаходу можуть існувати та бути виділеними в енантіомерних або діастереомерних формах, або як рацемічна суміш. Представлений винахід охоплює будь-які можливі енантіомери, діастереомери, рацемати або їх суміші сполуки формули I. Оптично активні форми сполуки винаходу можуть бути отриманими, наприклад, хіральним хроматографічним розділенням рацемату, синтезом з оптично

активних вихідних матеріалів або асиметричним синтезом описаними далі способами.

Слід також розуміти, що певні сполуки представленого винаходу можуть існувати як геометричні ізомери, наприклад E та Z ізомери алкенів. Представлений винахід охоплює будь-які геометричні ізомери сполуки формули I. Слід також розуміти, крім того, що представлений винахід охоплює таутомери сполук формули I.

Слід також розуміти, що певні сполуки представленого винаходу можуть існувати у сольватованій, наприклад гідратованій, а також несольватованій формах. Слід також розуміти, крім того, що представлений винахід охоплює усі так сольватовані форми сполук формули I, охоплено рамками винаходу також солі сполук формули I. Взагалі, фармацевтично прийнятні солі сполук представленого винаходу можна отримати стандартними способами, добре відомими у рівні техніки, наприклад реакцією достатньо основної сполуки, наприклад, алкіламіну, з підходящою кислотою, наприклад, HCl або оцтовою кислотою, що має фізіологічно прийнятний аніон. Також може бути можливим утворювати солі відповідного лужного металу (як-то натрій, калій або літій) або лужноземельного металу (як-то кальцій) обробкою сполуки представленого винаходу, що має підходящий кислотний протон, як-то карбонова кислота або фенол одним еквівалентом гідроксиду або алкоксиду (як-то етоксид або метоксид) лужного металу або лужноземельного металу, або підходящим основним органічним аміном (як-то холін або меглумін) у водному середовищі, а потім звичайними способами очистки.

В одному втіленні сполук формули I вище можна перетворити у фармацевтично прийнятну сіль або її сольват, особливо, кислотну-адитивну сіль, як-то хлорид, гідробромід, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тартрат, цитрат, метансульфонат чи п-толуєнсульфонат.

Сполуки винаходу можуть мати активність як фармацевтичні, зокрема як модулятори або ліганди, як-то агоністи, часткові агоністи, інверсні агоніст або антагоністи рецепторів CB_2 . В одному втіленні сполуки винаходу можуть виявляти селективну активність як агоністи на CB_2 -рецептори, та є корисними у полегшенні болю, особливо хронічного болю, наприклад, хронічного болю при запаленні, невропатичного болю, болю у спині, ракового болю та вісцерального болю. Сполуки представленого винаходу можуть також бути корисними у лікуванні гострого болю. Додатково, сполуки представленого винаходу можуть бути корисними при інших хворобах, у котрих представлено або залучено дегенерацію або дисфункцію CB_2 -рецепторів.

Відтак, винахід стосується сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, які тут визначено вище, для застосування у терапії.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується застосування сполук і формули I, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, які тут визначено вище, у виробництві медикаменту для застосування у терапії.

Сполуки представленого винаходу можуть бути корисними у терапії, особливо для терапії різних больових станів охоплюючи, але без обмеження: гострий біль, хронічний біль, невропатичний біль, біль у спині, раковий біль та вісцеральний біль.

Сполуки представленого винаходу можна також застосовувати у лікуванні болю, раку, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, хореї Гентінгтона та/або хвороби Альцгеймера.

У застосування для терапії у теплокровних тварин, як-то людини, сполук винаходу можна вживати у формі звичайної фармацевтичної композиції будь-яким шляхом, зокрема перорально, внутрішньом'язово, підшкірно, місцево, інтаназально, інтраперитонально, внутрішньогрудинно, внутрішньовенно, епідурально, інтратекально, інтрацеребровентрикулярно та ін'єкціями у суглоби.

В одному втіленні винаходу, шлях застосування може бути пероральним, внутрішньовенним або внутрішньом'язовим.:

Дозування залежатиме від шляху застосування, суворості хвороби, віку та маси пацієнта та інших факторів, на які звичайно зважає лікар при визначенні індивідуального режиму та рівня дозування, найприйнятнішого для окремого пацієнта.

Для отримання фармацевтичних композицій зі сполук цього винаходу інертні фармацевтично прийнятні носії можуть бути твердими або рідкими. Тверді форми препаратів охоплюють порошки, таблетки, здатні до диспергування гранули, капсули, облатки та супозиторії.

Твердим носієм може бути одна чи більше речовин, котрі можуть також діяти як розріджувачі, ароматизатори, солюбілізатори, змащувачі, суспендувальні засоби, зв'язуючі, або дезинтегратори таблеток; ним може також бути капсулювальний матеріал.

У порошках носієм є мілко подрібнений твердий матеріал у суміші з мілко подрібненою сполукою винаходу, або активним компонентом. У таблетках активний компонент змішано з носієм, що має потрібні властивості щодо зв'язування, у підходящій пропорції, та компактування у бажану форму та розмір.

Для отримання композиції супозиторію низькоплавкий віск, як-то суміш гліцеридів жирних кислот та масло какао, плавлять та активний інгредієнт диспергують, наприклад, перемішуванням. Розплавлену гомогенну суміш тоді виливають у форму зручного розміру та дають охолонути та затвердіти.

Підходящими носіями є магній карбонат, магній стеарат, тальк, лактоза, цукор, пектин, декстрин, крохмаль, камедь трагаканту, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, низько-плавкий віск, масло какао, тощо.

Термін композиція також охоплює композицію активного компоненту з капсулювальним матеріалом як носієм, що представляє капсулу, у котрій активний компонент (з або без інших носіїв) оточено носієм котрий є відтак в асоціації з ним. Подібним чином охоплено облатки.

Таблетки, порошки, облатки, та капсули можна застосовувати як тверді форми дозування, підходящі для перорального застосування.

Рідкі форми композиції охоплюють розчини, суспензії, та емульсії. Наприклад, стерильні водні або водно-пропіленгліколеві розчини активних сполук можуть бути рідкими препаратами, підходящими для парентерального застосування. Рідкі композиції можна також формувати у розчині у водному поліетиленгліколі.

Водні розчини для перорального застосування можна отримати розчиненням активного компоненту у воді та додаванням підходящих барвників, ароматизаторів, стабілізаторів та загусників, за потребою. Водні суспензії для перорального застосування можна отримувати диспергуванням мілко подрібненого активного компоненту у воді разом з в'язким матеріалом, як-то природні синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза та інші суспендувальні засоби, відомі у рівні техніки для фармацевтичних композицій.

Залежно від режиму застосування фармацевтичні композиції переважно містять 0,05%-99мас% (процент за масою), краще 0,10-50мас%, сполуки винаходу, усі проценти за масою надано стосовно загальної композиції.

Терапевтично ефективну кількість для застосування представленого винаходу на практиці можна визначити застосуванням відомих критеріїв, що охоплюють вік, масу та сприйнятливості індивідуального пацієнта, та інтерпретуються у контексті хвороби, яку лікують чи попереджують, звичайним фахівцем. Охоплено рамками винаходу застосування будь-якої сполуки формули I як визначено вище для виробництва медикаменту.

Також охопленими рамками представленого винаходу є застосування будь-якої сполуки формули I для виробництва медикаменту для терапії болю.

Додатково запропоновано застосування будь-якої сполуки формули I для виробництва медикаменту для терапії різних больових станів, охоплюючи, але без обмеження: гострий біль, хронічний біль, невропатичний біль, гострий біль, біль у спині, раковий біль, та вісцеральний біль.

Наступним аспектом винаходу є спосіб терапії особи, що страждає від будь-якого з оговорених вище станів, в якому до пацієнта, що потребує такої терапії застосовують ефективну кількість сполуки формули I.

Додатково, запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм.

Особливо, запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм для терапії, конкретніше для терапії болю.

Далі, запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм для

застосування у будь-якому з обговорених вище станів.

В одному втіленні сполуки винаходу виявлені як активні супроти CB₂-рецепторів у теплокровних тварин, наприклад, людини. Особливо сполуки винаходу виявлені як ефективні агоністи рецепторів CB₂. In vitro аналізи, дивись нижче, демонструють ці активності. У цих in vitro аналізах сполуку тестують на її активність супроти CB₂-рецепторів та отримують константу дисоціації (K_i) для визначення селективної активності окремих сполук супроти CB₂-рецепторів вимірюванням IK₅₀ сполуки. У цьому контексті IK₅₀ взагалі стосується концентрації сполуки, при котрій спостерігають 50% заміщення стандартного радіоактивного ліганду CB₂-рецепторів. Взагалі, нижча K_i окремої сполуки супроти CB₂-рецепторів означає, що окрема сполука є сильнішим лігандом супроти CB₂-рецепторів. Як результат, сполуки з відносно низьким K_i супроти CB₂-рецепторів є відносно сильними лігандами CB₂-рецепторів або потужними агоністами рецепторів CB₂.

Активності сполуки супроти CB₁-рецептори вимірюють також у подібному аналізі. Відомо, що навіть хоча агоністи CB₁-рецепторів є також ефективними у позбавленні або вгамуванні болю, їх застосування часто асоціюють з небажаним побічним ефектом стосовно центральної нервової системи, наприклад, психоактивною побічною дією та потенціальним зловживанням. В одному втіленні ми неочікувано виявили, що окремі сполуки представленого винаходу мають тенденцію слабо приєднуватися до CB₁-рецепторів, мають відносно висок K_i супроти окремих CB₁-рецепторів, а відтак низьку афінність до зв'язування супроти CB₁-рецепторів. Як результат, сполуки можуть не виявляти або виявляти меншу побічну дію у лікуванні болю у порівнянні зі звичайними канабіноїдами.

CB₂-рецептори взагалі експресуються у периферичних тканинах, особливо у імуноткомпетентних та запальних клітинах, котрі, можна вважати, мають терапевтичну дію, пов'язану зі імунотмодуляцією, запаленням та бронхіальним скороченням. Рецептор CB₂-селективні ліганди, як-то агоністи CB₂-рецепторів можуть мати терапевтичне застосування у лікуванні хвороб, асоційованих з цими станами.

По суті встановлено, що ліганди CB₂-рецепторів (наприклад агоністи) є взагалі ефективними у лікуванні або вгамуванні болю у теплокровних тварин з невеликою побічною дією, як-то звикання, і ліганди CB₂-рецепторів можуть мати подібну дію на людей. Наприклад, CB₂-рецептори виявлені як експресовані у перитональних тучних клітинах, котрі грають критичну роль у посиленні ключового фактору нервового росту (NGF), котрий може індукувати запальну гіпералгезію. CB₂-рецептори також виявлено як залучені у послабленні продукування оксиду нітрогену від макрофагів у лікуванні LPS.

На додаток, у моделі болю in vivo виявлено, що агоністи CB₂-рецепторів можуть індукувати аналгезію. Зокрема, виявлено, що експресія CB₂-рецепторів є індукованою у станах активації імунних клітин, та що CB₂-агоніст виявляє анти-

запальну та периферичну аналгетичну активність. Більш того, виявлено, що CB₂-активація інгібує механічну гіпералгезію, асоційовану з ураженням нервів. Далі, продемонстровано, що периферичні CB₂-рецептори можуть опосередковувати антиноцицепцію болю у щура. Звідси, в одному втіленні сполуки, що виявляють нижчі аналізи K_i in vitro, розкриті у винаході, можуть бути підходящими для застосування у терапії, як-то полегшення чи лікування болю.

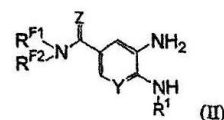
Селективні стосовно CB₂-рецепторів ліганди, як-то агоністи CB₂-рецепторів (іноді також названі CB₂-селективні канабіноїди), як виявлено, індукують апоптоз у клітинах гліоми, як in vitro, так і in vivo. Наступне свідцтво підтримало антипроліферативну дію агоністів CB₂-рецепторів на рак клітин грудної залози та простати. Агоністи CB₂-рецепторів можуть також індукувати пригнічення пухлин у моделі щура, у котрій клітини гліоми щура C6 інюкують інтрацеребрально у щурів. Клінічні та неклінічні дослідження також виявляють, що ліганди CB₂-рецепторів можуть також мати позитивну дію на розсіяний склероз.

Агоністи CB₂-рецепторів можна також застосовувати у інших терапіях, пов'язаних з безпосередньо або безпосередньо з імунотмодуляцією, як-то лікуванні астми, бронхіту, хронічної обструктивної хвороби легенів (COPD), оборотної обструкції дихальних шляхів, респіраторного дистрес-синдрому дорослих, псоріазу, ревматоїдного артриту, та алергії. Агоністи CB₂-рецепторів можуть також бути ефективними у лікуванні хвороби Паркінсона, хореї Гентингтона та хвороби Альцгеймера і хвороби Крона. Агоністи CB₂-рецепторів можуть також бути корисними у терапії відторгнення трансплантату.

Відтак, в іншому аспекті сполуки винаходу можуть бути корисними та ефективними у лікуванні LPS, болю, розсіяного склерозу, астми, бронхіту, хронічної обструктивної хвороби легенів (COPD), оборотної обструкції дихальних шляхів, респіраторного дистрес-синдрому дорослих, псоріазу, ревматоїдного артриту, алергії, хвороби Паркінсона, хореї Гентингтона та хвороби Альцгеймера, хвороби Крона, та відторгнення трансплантату.

Згідно з наступним аспектом представлений винахід стосується способу отримання сполуки формули I.

В одному втіленні спосіб отримання сполуки винаходу охоплює етап реакції сполуки, представлені формулою II, з R²OArXC(=O)A:



де R^{F1} та R^{F2} незалежно представляють електронотакцепторні групи;

Z вибрано з O= та S-;

R¹ представляє C₁₋₁₁групу;

X представляє двовалентну групу, що відокремлює приєднані туди групи одним або двома атомами;

A вибрано з групи: -OH, -Cl, -Br, та -I;

Ar вибрано з двовалентної ароматичної групи;

R² представляє C₁₋₆групу; а

Y вибрано з -CH= та -N=.

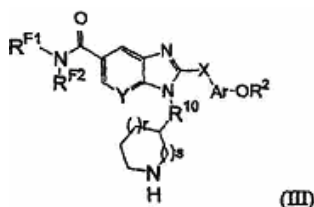
В іншому втіленні R^{F1}, R^{F2}, R¹, R², Z, X, Ar, та Y є такими, як визначено у контексті визначення формули I.

У наступному втіленні умови реакції для вищевказаного етапу реакції можуть бути такими:

Спосіб а) Сполука формули II та R²OArX(C=O)A можуть реагувати разом у підходящому розчиннику (наприклад, 1,2-дихлоретан) у присутності відновника (наприклад, цинку), а потім обробкою кислотою (наприклад, HCl) з нагріванням (наприклад, при 70-100°C) для утворення сполуки формули I, де A представляє -Cl, -Br або -I.

Спосіб б) Сполука формули II та R²OArX(C=O)OH можуть реагувати разом у підходящому полярному розчиннику (наприклад, диметилформамід (ДМФ)) у присутності O-(7-азабензотриазол)-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфату (HATU) та основи, як-то діізопропілетиламін (DIPEA), а потім обробкою кислотою (наприклад HCl) з нагріванням (наприклад, при 70-100°C) для утворення сполуки формули I.

У іншому втіленні спосіб отримання сполуки винаходу охоплює етап реакції сполуки представленої формулою III з формальдегідом;



де

r та s вибрано з 0, 1 та 2;

R¹⁰ вибрано з групи: C₁₋₆алкілен, -O-, та -NR¹¹-,

де R¹¹ представляє C₁₋₆алкіл,

R^{F1} та R^{F2} незалежно представляють електроноакцепторні групи;

X представляє двовалентну групу, що відокремлює приєднані туди групи одним або двома атомами;

Ar представляє двовалентну ароматичну групу;

A вибрано з групи: -OH, -Cl, -Br, та -I;

R² представляє C₁₋₆групу; а

Y вибрано з групи: -CH= та -N=.

У подальшому втіленні R^{F1}, R^{F2}, R², X, Ar, та Y такі ж, як визначено у контексті визначення формул I.

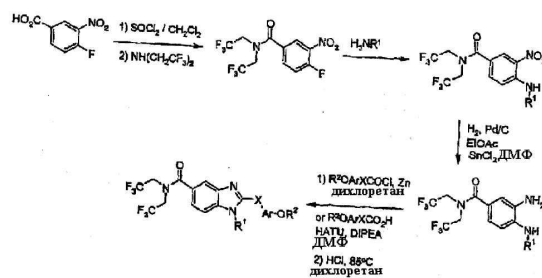
У наступному втіленні умови реакції для вищевказаного реакційного етапу можуть бути такими:

Сполука формули III та формальдегід можуть реагувати разом у підходящому розчиннику (наприклад метанолі, або тетрагідрофурані (ТГФ))

у присутності відновника або засобу гідрогенування (наприклад, NaCNBH₃, NaBH(OAc)₃), як варіант, у присутності кислоти, як-то оцтової кислоти, для утворення сполуки формули I.

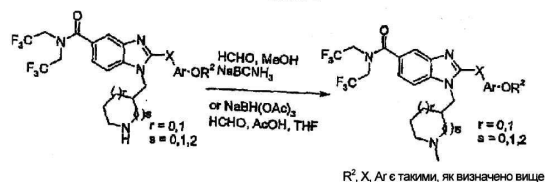
У наступному втіленні сполуки представленої винаходу можна отримати синтезами, як описано у схемах 1 та 2.

Схема 1



R¹, R², Z, X, Ar є такими, як визначено вище

Схема 2



R², X, Ar є такими, як визначено вище

Приклади

Винахід далі описано детальніше наступними прикладами, котрі описують способи, якими можна отримати, очистити, аналізувати та біологічно тестувати сполуки представленої винаходу, та котрі не є обмеженням винаходу.

Приклад 1: Біологічна оцінка

Зв'язування рецепторів hCB₁ та hCB₂

Мембрани з CB₁-рецепторами людини від Receptor Biology (hCB₁) або CB₂-рецепторами людини від BioSignal (hCB₂) розморожують при 37°C, пропускають 3 рази через голку з тупим кінцем 25 розміру, розбавляють у буфері зв'язування канабіноїду (50мМ Трис, 2,5мМ EDTA, 5мМ MgCl₂, та 0,5мг/мл бичачого сироваточного альбуміну без жирних кислот, pH 7,4) та аліквоти, що містять прийнятну кількість білку розподіляють у 96-коміркові планшети. ІK₅₀ сполук винаходу стосовно hCB₁- та hCB₂ оцінюють за 10-точковими кривими доза-реакція, отриманими з ³H-CP55,940 при 20000-25000 розпадів/хвилину на комірку (0,17-0,21нМ) у кінцевому об'ємі 300мкл. Загальне та неспецифічне зв'язування визначають у відсутності та присутності 0,2мкМ HU210 відповідно. Планшети струшують і інкубують протягом 60 хвилин при кімнатній температурі, фільтрують через уніфільтри GF/B (просочені попередньо у 0,1% поліетиленіміні) зі збирачем Tomtec або Packard, застосовуючи 3мл промивного буферу (50мМ Трис, 5мМ MgCl₂, 0,5мг бичачого сироваточного альбуміну pH 7,0). Фільтри сушать протягом 1 години при 55°C. Радіоактивність (розпадів/хвилину) підраховують у TopCount (Packard) після додавання 65мкл на комірку сцинтиляційної рідини MS-20.

Зв'язування GTF₇S hCB₁ та hCB₂

Мембрани з CB₁-рецепторами людини від Receptor Biology (hCB₁ або CB₂-рецепторами людини від BioSignal (hCB₂) розморожують при 37°C, пропускають 3 рази через голку 25 розміру з тупим кінцем та розбавляють у буфері зв'язування GTF-γS (50мМ Гепес, 20мМ NaOH, 100мМ NaCl, 1мМ EDTA, 5мМ MgCl₂, pH 7,4, 0,1% бичачого сироваточного альбуміну). ЕК₅₀ та Е_{max} сполуки винаходу оцінюють за 10-точковими кривими, отриманими у 300мкл з прийнятною кількістю мембранного білку та 100000-130000 розпадів/хвилину GTPγ³⁵S на комірку (0,11-0,14нМ). Базове та максимальне стимульоване зв'язування визначають у відсутності та присутності 1мкМ (hCB₂) або 10мкМ (hCB₁) Win 55,212-2 відповідно. Мембрани спочатку інкубують протягом 5 хвилин з 56,25мкМ (hCB₂) або 112,5мкМ (hCB₁) GDP перед розподілом у планшети (15мкМ (hCB₂) або 30мкМ (hCB₁) GDP кінцево). Планшети струшують і інкубують протягом 60 хвилин при кімнатній температурі, фільтрують через уніфільтри GF/B (просочені попередньо у воді) з Tomtec або Packard зі збирачем, застосовуючи 3мл промивного буферу (50мМ Трис, 5мМ MgCl₂, 50мМ NaCl, pH 7,0). Фільтри сушать протягом 1 години при 55°C. Радіоактивність (розпадів/хвилину) підраховують у TopCount (Packard) після додавання 65мкл на комірку сцинтиляційної рідини MS-20. Реверсивне дослідження антагоністу виконують тим же шляхом за винятком того, що (а) криву доза-агоністу-реакція отримують у присутності постійної концентрації антагоністу, або (б) криву доза-агоністу-реакція отримують у присутності постійної концентрації агоністу.

На основі вищезазначених аналізів, константу дисоціації (K_i) для окремих сполук винаходу супроти конкретного рецептору визначають, застосовуючи наступне рівняння:

$$K_i = IK_{50} / (1 + [\text{rad}] / K_d),$$

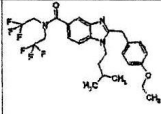
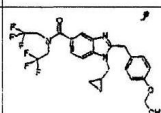
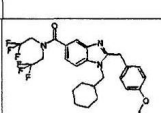
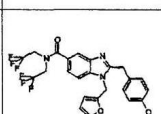
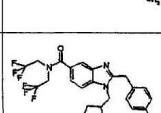
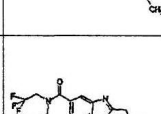
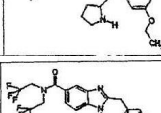
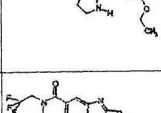
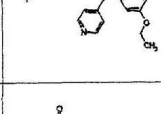
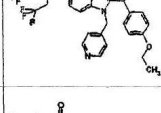
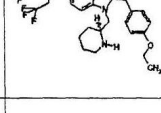
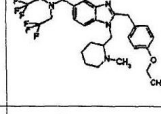
де IK₅₀ - концентрація сполуки винаходу, при котрій спостережено 50% заміщення;

[rad] - стандартна чи контрольна концентрація радіоактивного ліганду у цей момент; а

K_d є константою дисоціації радіоактивного ліганду супроти конкретного рецептору.

Біологічні дані для певних сполук винаходу перелічено у таблиці 1 нижче.

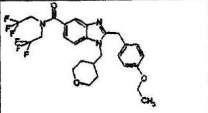
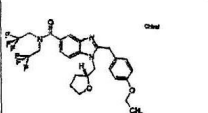
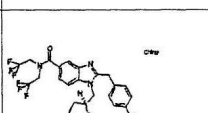
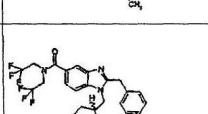
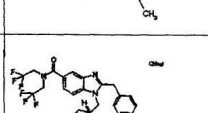
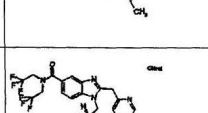
Біологічні дані

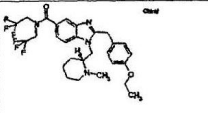
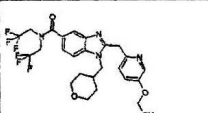
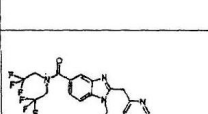
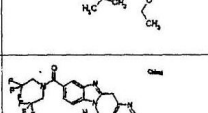
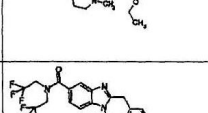
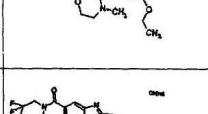
Сполука №		hCB ₁ K _i (нМ)	hCB ₂ K _i (нМ)
1		2799,9	3,1
2		5084,4	5,6
3		84,8	0,8
4		4694,1	13,9
5		5388,1	44,1
6		5531,5	42,7
7		5531,5	53,1
8		5350,0	16,7
9		5568,0	164,9
10		3502,4	28,2
11		3234,4	12,0
12		5715,4	12,5

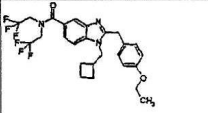
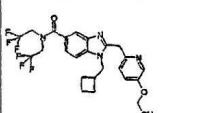
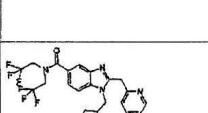
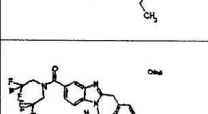
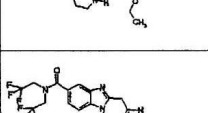
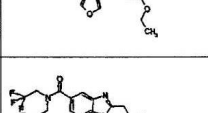
29

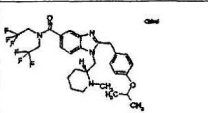
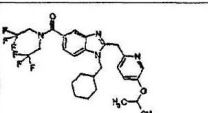
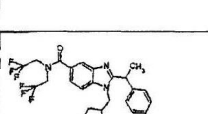
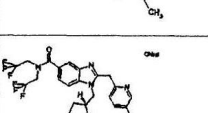
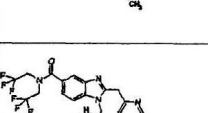
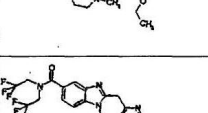
81919

30

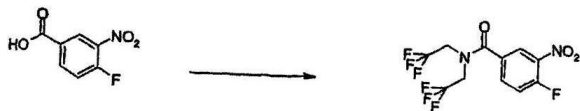
13		565,4	5,4
14		5749,8	14,8
15		5749,8	9,6
16		1414,0	3,3
17		2964,0	19,3
18		5583,4	179,8

19		1315,5	7,3
20		2729,2	11,2
21		5433,4	15,4
22		5523,1	23,1
23		5572,3	55,8
24		5746,9	138,4

25		1555,4	2,0
26		5528,7	6,6
27		1356,8	3,2
28		5538,6	40,5
29		5814,9	68,7
30		454,9	3,1

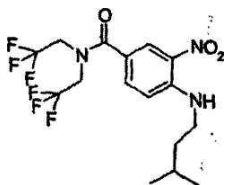
31		826,4	13,5
32		142,0	2,7
33		5178,8	446,4
34		5378,2	78,2
35		5572,3	1585,1
36		5751,1	14,0

Приклад 2: синтез інтермедіатів 1-39
Інтермедіат 1 4-Флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід



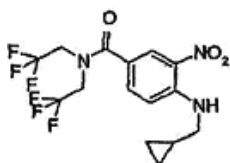
4-Флуор-3-нітробензойну кислоту гріють при кипінні під зворотним холодильником у суміші 2:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{SOCl}_2$ протягом 5 годин, концентрують та залишок розчиняють у CH_2Cl_2 (50мл). Ще розчин DIPEA у CH_2Cl_2 (50мл) (3,50мл, 203ммоль) додають та тоді додають краплями біс(2,2,2-Трифлуоретил)амін (4,90г, 27,0ммоль) до холодного розчину при перемішуванні (0°C) хлорангідриду кислоти. Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин тоді промивають 5% KHSO_4 , насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату, та розсолотом та сушать безводним магній сульфатом. Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 3:1 гексан:EtOAc. Вихід: 3,08г (66%); ^1H ЯМР (CDCl_3) 4,17 (brs, 4H), 7,40 (t, J=8,59Гц, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,10 (d, J=6,84Гц, 1H).

Інтермедіат 2 4-[(3-Метилбутил)аміно]-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід



4-Флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід (170мг, 0,488ммоль) та ізоаміламін (0,068мл, 0,586ммоль) перемішують у 3мл EtOH, що містить Et_3N (0,136мл, 0,976ммоль) при 80°C протягом 3 годин. Розчинник концентрують. Залишок розчиняють у етилацетаті та промивають насиченим NaHCO_3 , розсолотом та сушать безводним натрій сульфатом. Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 3:1 гексан:EtOAc як елюент, отримуючи інтермедіат 2 як жовте масло. Вихід: 203мг (99%); ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,00 (d, J=6,64Гц, 6H), 1,67 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 4,25 (q, J=8,59Гц, 4H), 6,95 (d, J=8,98Гц, 1H), 7,57 (d, J=8,98Гц, 1H), 8,30 (m, 2H); МС (електророзпилювальний інтерфейс - EPI) 416,22 (MH+).

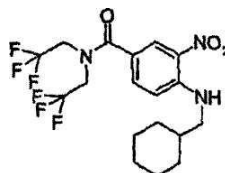
Інтермедіат 3 4-[(Циклопропілметил)аміно]-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід



Загальним способом для інтермедіату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (100мг, 0,287ммоль) та

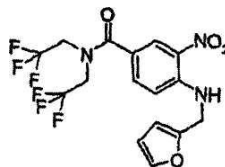
циклопропілметиламін (0,030мл, 0,344ммоль) у 3мл EtOH, що містить Et_3N (0,080мл, 0,574ммоль). Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 4:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 91мг (80%); ^1H ЯМР (CDCl_3) 0,35 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 4,25 (q, J=8,59Гц, 4H), 6,91 (d, J=8,98Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,79Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,35 (s, 1H); МС (EPI) 400,19 (MH+).

Інтермедіат 4 4-[(Циклогексилметил)аміно]-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід



Загальним способом для інтермедіату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (100мг, 0,287ммоль) та циклогексилметиламін (0,041мл, 0,315ммоль) у 3мл EtOH, що містить Et_3N (0,080мл, 0,574ммоль). Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 4:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 107мг (85%); ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,05 (m, 2H), 1,24 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 3,17 (t, J=6,64Гц, 2H), 4,23 (q, J=8,53Гц, 4H), 6,91 (d, J=8,98Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,89Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,39 (s, 1H); МС (EPI) 442,29 (MH+).

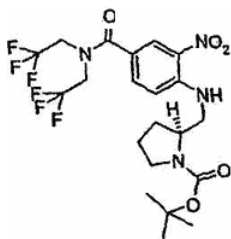
Інтермедіат 5 4-[(2-Фуранілметил)аміно]-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід



Загальним способом для інтермедіату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (100мг, 0,287ммоль) та фурфуриламін (0,028мл, 0,315ммоль) у 3мл EtOH, що містить Et_3N (0,080мл, 0,574ммоль). Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 4:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 115мг (94%); ^1H ЯМР (CDCl_3) 4,23 (q, J=8,40Гц, 4H), 4,56 (d, J=5,66Гц, 2H), 6,31 (d, J=3,12Гц, 1H), 6,35 (m, 1H), 7,04 (d, J=8,98Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,89Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); МС (EPI) 426,21 (MH+).

Інтермедіат 6

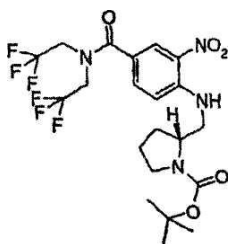
2-[[[4-[(біс(2,2,2-трифлуоретил)аміно)карбоніл]-2-нітрофеніл]аміно]метил]-(2S)-1-піролідинкарбонова кислота-1,1-диметилетилловий естер



Загальним способом для інтермедіату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (130мг, 0,373ммоль) та (S)-2-амінометил-1-Вос-піролідін (82мг, 0,410ммоль) у 3мл EtOH, що містить Et₃N (0,080мл, 0,559ммоль). Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 3:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 165мг (84%); ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,47 (brs, 9H), 1,83 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,24 (m, 6H), 7,26 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,55 (brs, 1H); MC (EPI) 529,38 (MH⁺).

Інтермедіат 7

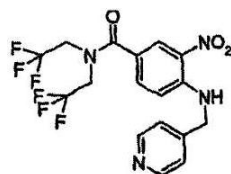
2-[[[4-[[Біс(2,2,2-трифлуоретил)аміно]карбоніл]-2-нітрофеніл]аміно]метил]-(2R)-1-піролідінкарбонова кислота-1,1-диметилетилловий естер



Загальним способом для інтермедіату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (157мг, 0,450ммоль) та (R)-2-амінометил-1-Вос-піролідін (100мг, 0,495ммоль) у 3 мл EtOH, що містить Et₃N (0,095мл, 0,559ммоль). Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 3:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 232мг (98%); ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,47 (brs, 9H), 1,83 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,24 (m, 6H), 7,26 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,55 (brs, 1H); MC (EPI) 529,38 (MH⁺).

Інтермедіат 8

3-Нітро-4-[(4-піридинілметил)аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід

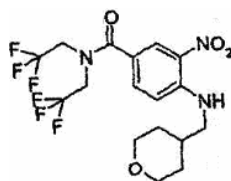


4-Флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (120мг, 0,345ммоль) та 4-(амінометил)піридин (0,070мл, 0,380ммоль) перемішують у 3мл CH₃CN. Розчинник

концентрують. Залишок розчиняють у EtOAc та промивають насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату, розсолем та сушать безводним натрій сульфатом. Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи EtOAc як елюент, отримуючи заголовну сполуку як жовте масло. Вихід: 145мг (79%); ¹H ЯМР (CDCl₃) 4,19 (q, J=8,59Гц, 4H), 4,71 (d, J=6,25Гц, 2H), 6,69 (d, J=8,79Гц, 1H), 7,45 (m, 3H), 8,32 (s, 1H), 8,65 (d, J=6,25Гц, 2H), 8,73 (m, 1H); MC (EPI) 437,24 (MH⁺).

Інтермедіат 9

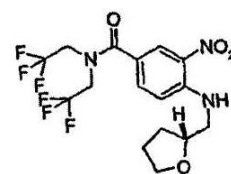
3-Нітро-4-[[[тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід



Загальним способом для інтермедіату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (75мг, 0,215ммоль) та 4-амінометилтетрагідропіран (27мг, 0,236ммоль) у 3мл EtOH, що містить Et₃N (0,045мл, 0,323ммоль). Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 2:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 87 EtOH, що містить (91%); ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,47 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 3,27 (t, J=5,47Гц, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,24 (q, J=8,33Гц, 6H), 6,93 (d, J=8,98Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,98Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,40 (brs, 1H); MC (EPI) 444,31 (MH⁺).

Інтермедіат 10

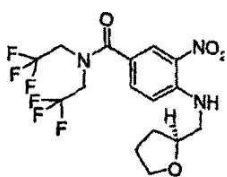
3-Нітро-4-1-[(2R)-тетрагідро-2-фураніл]метил]аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід



Загальним способом для інтермедіату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (78мг, 0,224ммоль) та R-(-)-тетрагідрофурфуриламін (0,025мл, 0,246ммоль) у 3мл EtOH, що містить Et₃N (0,047мл, 0,336ммоль). Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 2:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 96мг (95%); ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,72 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,25 (m, 5H), 6,99 (d, J=8,98Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,98Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,51 (brs, 1H); MC (EPI) 430,31 (MH⁺).

Інтермедіат 11

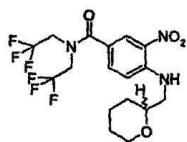
3-Нітро-4-[[[(2S)-тетрагідро-2-фураніл]метил]аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід



Загальним способом для інтермедиату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (78мг, 0,224ммоль) та S-(+)-тетрагідрофуриламін (0,025мл, 0,246ммоль) у 3мл EtOH, що містить Et₃N (0,047мл, 0,336ммоль). Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 1:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 95мг (95%); ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,72 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,25 (m, 5H), 6,99 (d, J=8,98Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,98Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,51 (brs, 1H); МС (EPI) 430,28 (MH⁺).

Інтермедіат 12

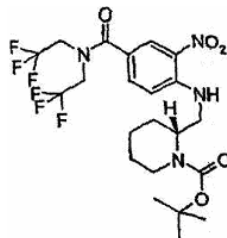
3-нітро-4-[[[тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил]аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід



Загальним способом для інтермедиату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (83мг, 0,238ммоль) та R/S-2-амінометил-тетрагідропіран хлорид (40мг, 0,262ммоль) у 3мл EtOH, що містить Et₃N (0,070мл, 0,476ммоль). Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 2:1 /гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 100мг (95%); ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,48 (m, 1H), 1,58 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,26 (m, 4H), 6,96 (d, J=8,98Гц, 1H), 7,54 (d, J=8,98Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,55 (brs, 1H); МС (EPI) 530,21 (MH⁺).

Інтермедіат 13

2-[[[4-[[Біс(2,2,2-трифлуоретил)аміно]карбоніл]-2-нітрофеніл]аміно]метил]-(2R)-1-піперидинкарбонова кислота-1,1-диметилетилловий естер

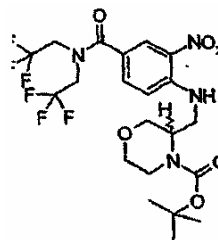


Загальним способом для інтермедиату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (200мг, 0,574ммоль) та R-2-метиламіно-1-Вос-піперидин (148мг, 0,689ммоль) у 5мл EtOH, що містить Et₃N

(0,160мл, 1,14ммоль). Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 1:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 310мг (99%); ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,47 (s, 9H), 1,55 (m, 1H), 1,74 (m, 5H), 2,80 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,27 (q, J=8,40Гц, 4H), 4,64 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,79Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,39 (brs, 1H); МС (EPI) 443,35 (MH⁺ - t-Boc).

Інтермедіат 14

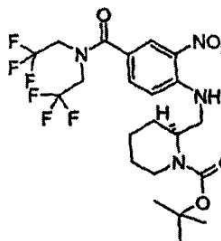
трет-Бутил 3-[[[4-[[Біс(2,2,2-трифлуоретил)аміно]карбоніл]-2-нітрофеніл]аміно]метил]морфолін-4-карбоксилат



Загальним способом для інтермедиату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (213мг, 0,612ммоль) та трет-бутил 3-(амінометил)морфолін-4-карбоксилат (160мг, 0,734ммоль) у 10мл EtOH, що містить TEA (0,130мл, 0,918ммоль). Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 2:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 304мг (91%); ¹H ЯМР(400МГц, хлороформ-D) δ 1,49 (s, 9H), 3,17 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,64 (m, 3H), 3,92 (m, 2H), 4,25 (q, J=8,20Гц, 6H), 7,57 (d, J= 8,59Гц, 1H), 8,30 (d, J=1,95Гц, 1H), 8,48 (m, 1H); МС (EPI) 544,75 (MH⁺).

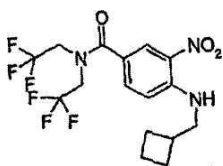
Інтермедіат 15

трет-Бутил(2S)-2-[[[4-[[Біс(2,2,2-трифлуоретил)аміно]карбоніл]-2-нітрофеніл]аміно]метил]піперидин-1-карбоксилат



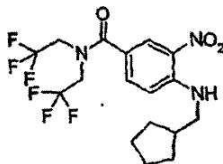
Загальним способом для інтермедиату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (200мг, 0,574ммоль) та трет-бутил (2S)-2-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат (150мг, 0,689ммоль) у 10мл EtOH, що містить TEA (0,120мл, 0,861ммоль). Продукт очищують флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 3:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 311мг (99%); ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 1,47 (s, 9H), 1,52 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,71 (s, 2H), 1,74 (s, 2H), 2,79 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,26 (q, J=8,33Гц, 4H), 4,64 (m, 1H), 7,07 (d, J= 8,98Гц, 1H), 7,55 (dd, J=8,89,2,05Гц, 1H), 8,30 (d, J=2,15Гц, 1H), 8,39 (m, 1H); МС (EPI) 542,81 (MH⁺).

Інтермедіат 16 4-[(Циклобутиліметил)аміно]-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід



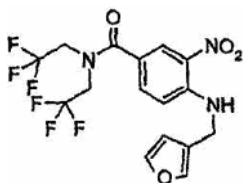
Загальним способом для інтермедіату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (237мг, 0,680ммоль) та циклобутилметиламін (0,205мл 4М/MeOH розчину, 0,816ммоль) у 3мл EtOH, що містить TEA (0,140мл, 1,02ммоль). Продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 3:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 262мг (93%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1,83 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 4,27 (m, 4H), 6,93 (d, $J=78,98\text{Гц}$, 1H), 7,53 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,30 (m, 1H); МС (EPI) 413,9,5 (MH $^+$).

Інтермедіат 17 4-[(циклопентилметил)аміно]-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід



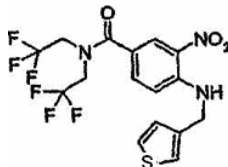
Загальним способом для інтермедіату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (122мг, 0,350ммоль) та циклопентилметиламін (42мг, 0,420ммоль) у 3мл EtOH, що містить TEA (0,075мл, 0,525ммоль). Продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 3:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 141мг (94%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1,30 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 3,24 (dd, $J=7,23, 5,04\text{Гц}$, 2H), 4,23 (q, $J=8,42\text{Гц}$, 4H), 6,91 (d, $J=8,97\text{Гц}$, 1H), 7,50 (dd, $J=8,97, 2,20\text{Гц}$, 1H), 8,26 (d, $J=2,20\text{Гц}$, 1H), 8,33 (s, 1H); МС (EPI) 427,82 (MH $^+$).

Інтермедіат 18 4-[(3-Фурилметил)аміно]-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід



Загальним способом для інтермедіату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (103мг, 0,296ммоль) та 3-фурилметиламін (35мг, 0,355ммоль) у 3мл EtOH, що містить TEA (0,060мл, 0,444ммоль). Продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 3:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 114мг (91%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 4,26 (q, $J=8,40\text{Гц}$, 4H), 4,44 (d, $J=5,27\text{Гц}$, 2H), 6,43 (m, 1H), 7,00 (d, $J=8,98\text{Гц}$, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,55 (dd, $J=8,88, 2,05\text{Гц}$, 1H), 8,32 (d, $J=2,15\text{Гц}$, 1H), 8,45 (m, 1H); МС (EPI) 425,72 (MH $^+$).

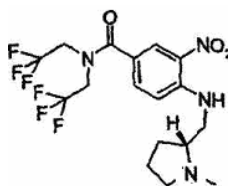
Інтермедіат 19 3-Нітро-4-[(3-тієнілметил)аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід



Загальним способом для інтермедіату 2, застосовуючи 4-флуор-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (125мг, 0,359ммоль) та 3-тієнілметиламін (49мг, 0,431ммоль) у 3мл EtOH, що містить TEA (0,075мл, 0,539ммоль). Продукт очищають флеш-хроматографією на силікагелі, застосовуючи 3:1 гексан:EtOAc як елюент. Вихід: 143мг (90%); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 4,24 (q, $J=8,49\text{Гц}$, 4H), 4,59 (d, $J=5,13\text{Гц}$, 2H), 6,95 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 1H), 7,07 (dd, $J=5,04, 1,37\text{Гц}$, 1H), 7,22 (dd, $J=3,02, 1,19\text{Гц}$, 1H), 7,37 (dd, $J=5,04, 3,02\text{Гц}$, 1H), 7,51 (dd, $J=8,61, 1,83\text{Гц}$, 1H), 8,31 (d, $J=2,01\text{Гц}$, 1H), 8,60 (m, 1H); МС (EPI) 441,75 (MH $^+$).

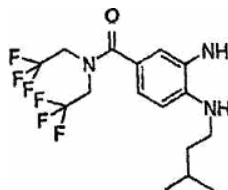
Інтермедіат 20

4-[[[(2R)-1-Метил-2-піролідиніл]метил]аміно]-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід



Інтермедіат 7 (167мг, 0,308ммоль) перемішують у 2мл 1М HCl/АсОН при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарюють. Залишок розчиняють у ТГФ (5мл) та додають надлишок 37% $\text{HCHO}/\text{H}_2\text{O}$ (1мл), а потім $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (130мг, 0,616ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник концентрують. Залишок розчиняють у EtOAc та промивають насиченим NaHCO_3 , розсоллом та сушать безводним натрій сульфатом. Розчинник концентрують та продукт сушать у вакуумі, отримуючи заголовну сполуку. Вихід: 136мг (99%); ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,69 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,58 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 4,21 (q, $J=8,49\text{Гц}$, 4H), 6,88 (d, $J=8,97\text{Гц}$, 1H), 7,49 (d, $J=8,88\text{Гц}$, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,61 (brs, 1H). МС (EPI) 443,95 (MH $^+$).

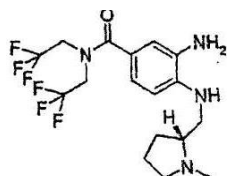
Інтермедіат 21 3-аміно-4-[(3-метилбутил)аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід



4-[(3-Метилбутил)аміно]-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід (190мг, 0,457ммоль) розчиняють у EtOAc (10мл), що містить каталітичну кількість 10% Pd/C. Розчин струшують в апараті Парра в атмосфері водню (40фунт/кв.дюйм) при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин фільтрують через діатоміт та розчинник концентрують, отримуючи інтермедіат 21 як білу піну (176мг, 99%); МС (EPI) 386,17 (МН+).

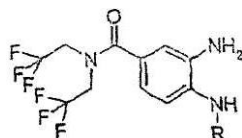
Інтермедіат 22

3-Аміно-4-[[[(2R)-1-метил-2-піролідиніл]метил]аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід



Тим же способом, як для інтермедіату 21, застосовуючи інтермедіат 20 (130мг, 0,294ммоль) як вихідний матеріал, отримують заголовний інтермедіат 16. Вихід: 101мг (85%); МС (EPI) 413,18 (МН+).

Синтез усіх інших інтермедіатів способом гідрогенування як для інтермедіату 21, отримують бажані продукти з кількісним виходом (що охоплено у таблиці 2).

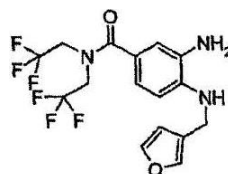


Таблиця 2. Інтермедіати, отримані загальним способом для інтермедіату 21:

Інтермедіати	R	(МН+)
Інтермедіат 23		370,17
Інтермедіат 24		412,36
Інтермедіат 25		396,25
Інтермедіат 26		499,44
Інтермедіат 27		499,44
Інтермедіат 28		407,32

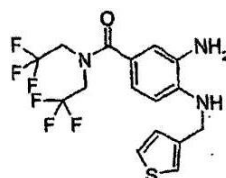
Інтермедіат 29		414,36
Інтермедіат 30		400,17
Інтермедіат 31		400,17
Інтермедіат 32		414,36
Інтермедіат 33		513,45
Інтермедіат 34		515,11
Інтермедіат 35		512,92
Інтермедіат 36		384,15
Інтермедіат 37		397,92

Інтермедіат 38 3-Аміно-4-[(3-фурилметил)аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід



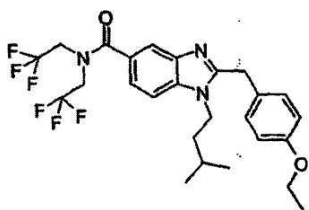
4-[(3-флуорметил)аміно]-3-нітро-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (108мг, 0,254ммоль) розчиняють у 5мл ДМФ. Станум (II) хлорид дигідрат (860мг, 1,27ммоль) додають та розчин перемішують під азотом при кімнатній температурі протягом 24 годин. Розчинник випарюють та залишок переносять у EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим розчином натрій гідрогенкарбонату, розсолем та сушать безводним магній сульфатом. Сирий продукт застосовують безпосередньо на наступному етапі. Вихід: 80мг (80%); МС (EPI) 396,11 (МН+).

Інтермедіат 39 3-Аміно-4-[(3-тієнілметил)аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід



Застосованим вище способом, застосовуючи 3-нітро-4-[(3-тієнілметил)аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (138мг, 0,312ммоль) та станум (II) хлорид дигідрат (210мг, 0,936ммоль) у 5мл ДМФ. Вихід: 125мг (97%); МС (EPI) 412,08 (МН+).

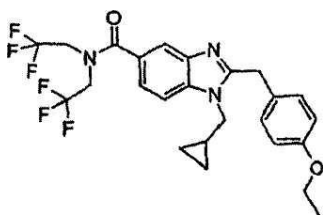
Приклад 3
2-[(4-Етоксифеніл)метил]-1-(3-метилбутил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід



3-аміно-4-[(3-метилбутил)аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-бензамід 0,457ммоль), 4-етоксифенілацетилхлорид (90мг, 0,457ммоль) та порошок цинку (30мг, 0,457ммоль) перемішують у 1,2-дихлоретані (3мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Каталітичну кількість концентрованої HCl (11,6М) додають та розчин перемішують при 85°C протягом ночі. Розчин охолоджують до кімнатної температури та розбавляють дихлорметаном. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату, розсолон та сушать безводним натрій сульфатом. Продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 20-80% CH₃CN/H₂O та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 172мг (71%); ¹H ЯМР (CD₃OD) 0,90 (d, J=6,64Гц, 6H), 1,35 (t, J=7,03Гц, 3H), 1,61 (m, 1H), 4,00 (q, J=7,03Гц, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,39 (m, 6H), 6,90 (d, J=8,79Гц, 2H), 7,20 (d, J=8,79Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,49Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,40Гц, 1H), 7,75 (s, 1H); МС (EPI) 530,21 (МН⁺); Аналіз: розраховано для C₂₆H₂₉N₃O₂F₆+0,3ТФОК+0,2Н₂O: С, 56,31; Н, 5,28; N, 7,41. Виявлено: С, 56,29; Н, 5,12; N, 7,48.

Приклад 4

1-(циклопропілметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід

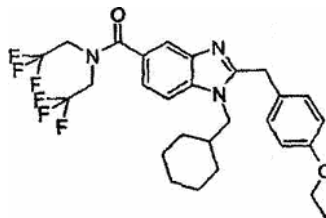


Загальним способом прикладу 3, застосовуючи інтермедіат 23 (77мг, 0,210ммоль), 4-етоксифенілацетилхлорид (42мг, 0,210ммоль) та порошок цинку (14мг, 0,210ммоль) у 3мл 1,2-дихлоретану. Продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 20-80% CH₃CN/H₂O та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 74мг (73%); ¹H ЯМР (CD₃OD) 0,47 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,38 (t, J=6,93Гц, 3H), 4,02 (q, J=6,90Гц, 2H), 4,37 (m, 6H), 4,56 (s, 2H), 6,97 (d, J=8,59Гц, 2H), 7,28 (d, J=8,59Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,50Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,40Гц, 1H); МС (EPI) 514,22 (МН⁺); Аналіз: розраховано для

C₂₅H₂₅N₃O₂F₆+1,0ТФОК+0,1Н₂O: С, 51,53; Н, 4,20; N, 6,68; Виявлено: С, 51,49; Н, 4,18; N, 6,55.

Приклад 5.

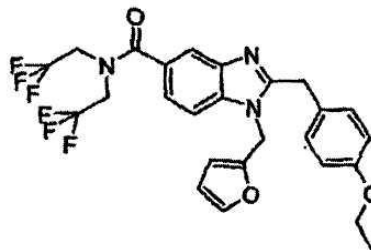
1-(Циклогексилметил)-2-[(4-етоксифеніл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 3, застосовуючи інтермедіат 24 (95мг, 0,227ммоль), 4-етоксифенілацетилхлорид (50мг, 0,250ммоль) та порошок цинку (16мг, 0,250ммоль) у 3мл 1,2-дихлоретан. Продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 20-80% CH₃CN/H₂O та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 72мг (48%); ¹H ЯМР (CD₃OD) 1,12 (m, 5H), 1,36 (t, J=7,03Гц, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 4,02 (q, J=7,03Гц, 2H), 4,23 (d, J=7,62Гц, 2H), 4,36 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 6,94 (d, J=8,79Гц, 2H), 7,24 (d, J=8,79Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,5Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,59Гц, 1H); МС (EPI) 556,47 (МН⁺); Аналіз: розраховано для C₂₅H₂₅N₃O₂F₆+0,9ТФОК+0,2Н₂O: С, 54,09; Н, 4,92; N, 6,35; Виявлено: С, 54,12; Н, 4,74; N, 6,20.

Приклад 6

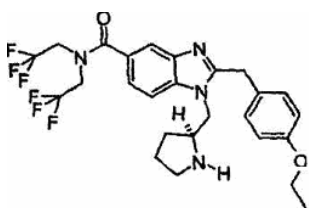
2-[(4-Етоксифеніл)метил]-1-(2-фуранілметил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 3, застосовуючи інтермедіат 25 (106мг, 0,270ммоль), 4-етоксифенілацетилхлорид (59мг, 0,297ммоль) та порошок цинку (19мг, 0,297ммоль) у 3мл 1,2-дихлоретану. Продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 20-80% CH₃CN/H₂O та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 78мг (45%); ¹H ЯМР (CD₃OD) 1,34 (t, J=7,03Гц, 3H), 3,98 (q, J=7,03Гц, 2H), 4,36 (m, 4H), 4,46 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,31 (m, 2H), 6,86 (d, J=8,79Гц, 2H), 7,17 (d, J=8,79Гц, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,59Гц, 1H); МС (EPI) 540,38 (МН⁺); Аналіз: розраховано для C₂₆H₂₃N₃O₃F₆+0,4ТФОК: С, 55,02; Н, 4,03; N, 7,15. Виявлено: С, 55,22; Н, 4,21; N, 6,75.

Приклад 7

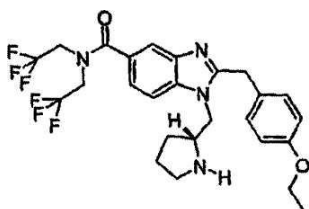
2-[(4-Етоксифеніл)метил]-1-[(2S)-2-піролідинілметил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 3, застосовуючи інтермедіат 27 (210мг, 0,420ммоль), 4-етоксифенілацетилхлорид (85мг, 0,420ммоль) та порошок цинку (27мг, 0,420ммоль) у 3мл 1,2-дихлоретану. Продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 95мг (35%); ^1H ЯМР (CD_3OD) 1,35 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,00 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,36 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 4,64 (d, $J=6,84\text{Гц}$, 2H), 6,91 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 7,22 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 7,49 (d, $J=8,49\text{Гц}$, 1H), 7,76 (m, 2H); МС (EPI) 543,44 (MH⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6+2,2\text{ТФОК}+0,3\text{H}_2\text{O}$; С, 45,71; Н, 3,89; N, 7,01. Виявлено: С, 45,64; Н, 3,74; N, 7,30.

Приклад 8

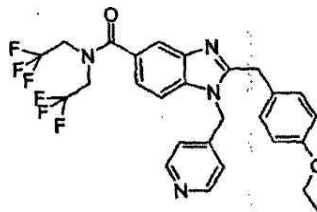
2-[(4-Етоксифеніл)метил]-1-[(2R)-2-піролідинілметил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 3, застосовуючи інтермедіат 26 (150мг, 0,301ммоль), 4-етоксифенілацетилхлорид (60мг, 0,301ммоль) та порошок цинку (20мг, 0,301ммоль) у 3мл 1,2-дихлоретану. Продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 83мг (42%); ^1H ЯМР (CD_3OD) 1,35 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,00 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,36 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 4,64 (d, $J=6,84\text{Гц}$, 2H), 6,91 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 7,22 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 7,49 (d, $J=8,49\text{Гц}$, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H); МС (EPI) 543,44 (MH⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6+2,2\text{ТФОК}+0,4\text{H}_2\text{O}$; С, 45,61; Н, 3,90; N, 7,00. Виявлено: С, 45,57; Н, 3,74; N, 7,30.

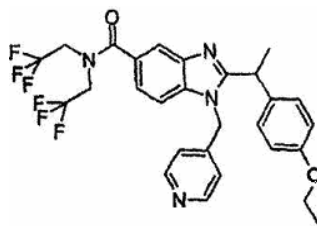
Приклад 9

2-(4-Етоксифеніл)метил]-1-(4-піридилметил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 3, застосовуючи інтермедіат 28 (130мг, 0,320ммоль), 4-етоксифенілацетилхлорид (70мг, 0,352ммоль) та порошок цинку (23мг, 0,352ммоль) у 3мл 1,2-дихлоретану. Продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 30мг (15%); ^1H ЯМР (CD_3OD) 1,30 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 3,88 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,36 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 4,64 (d, $J=6,84\text{Гц}$, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,62 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 2H), 7,05 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 2H), 7,28 (d, $J=5,66\text{Гц}$, 2H), 7,43 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H), 7,60 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,52 (біс, 2H); МС (EPI) 551,43 (MH⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6+2,5\text{ТФОК}$; С, 46,00; Н, 3,20; N, 6,71. Виявлено: С, 46,17; Н, 3,1Н; N, 6,63.

Приклад 10



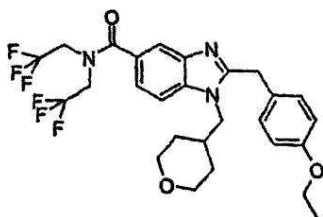
2-[1-(4-Етоксифеніл)етил]-1-(4-піридинілметил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

Загальним способом прикладу 3, застосовуючи інтермедіат 28 (78мг, 0,193ммоль), 4-етокси-О-метил-фенілацетилхлорид (45мг, 0,231ммоль) та порошок цинку (15мг, 0,231ммоль) у 3мл 1,2-дихлоретану. Продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 16мг (15%). ^1H ЯМР (CD_3OD) 1,29 (t, $J=6,93\text{Гц}$, 3H), 1,77 (d, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 3,85 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,37 (m, 5H), 4,50 (m, 1H), 5,67 (d, $J=18,75\text{Гц}$, 1H), 5,82 (d, $J=18,75\text{Гц}$, 1H), 6,56 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 6,96 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 7,05 (d, $J=6,25\text{Гц}$, 1H), 7,34 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H), 7,46 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,40 (brs, 2H); МС (EPI) 565,43 (MH⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6+1,6\text{ТТА}$; С, 50,17; Н, 3,72; N, 7,50. Виявлено: С, 50,20; Н, 3,71; N, 7,44.

Приклад 11

2-[(4-Етоксифеніл)метил]-1-[(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензімідазол-5-карбоксамід

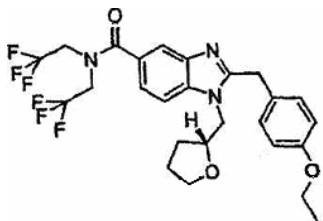
45



Загальним способом прикладу 3, застосовуючи інтермедіат 29 (75мг, 0,181ммоль), 4-етоксифенілацетилхлорид (40мг, 0,199ммоль) та порошок цинку (13мг, 0,199ммоль) у 3мл 1,2-дихлоретану. Продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 70мг (58%). ^1H ЯМР (CD_3OD) 1,38 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 1,47 (m, 5H), 2,02 (m, 2H), 3,24 (m, 3H), 3,90 (m, 2H), 4,03 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,33 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 2H), 4,38 (m, 4H), 4,54 (s, 2H), 6,96 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 2H), 7,28 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 2H), 7,58 (d, $J=8,49\text{Гц}$, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,97 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H); МС (EPI) 558,48 (MH⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_6+1,2\text{ТФОК}+0,2\text{H}_2\text{O}$; С, 50,59; Н, 4,42; N, 6,02. Виявлено: С, 50,54; Н, 4,47; N, 6,00.

Приклад 12

2-[(4-Етоксифеніл)метил]-1-[(2R)-тетрагідро-2-фураніл]метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід



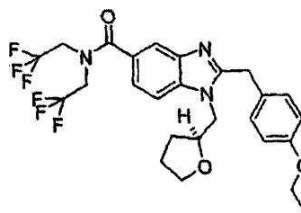
Загальним способом прикладу 3, застосовуючи інтермедіат 30 (88мг, 0,220ммоль), 4-етоксифенілацетилхлорид (48мг, 0,242ммоль) та порошок цинку (16мг, 0,242ммоль) у 3мл 1,2-дихлоретану. Продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 70мг (50%). ^1H ЯМР (CD_3OD) 1,38 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 3,72 (q, $J=7,23\text{Гц}$, 1H), 3,91 (q, $J=7,42\text{Гц}$, 1H), 4,03 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,36 (br s, 4H), 4,52 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,97 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 2H), 7,29 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 2H), 7,61 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H); МС (EPI) 544,45 (MH⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_6+1,4\text{ТФОК}+0,2\text{H}_2\text{O}$; С, 48,95; Н, 4,11; N, 5,95. Виявлено: С, 48,95; Н, 3,93; N, 6,00.

Приклад 13

2-[(4-Етоксифеніл)метил]-1-[(2S)-тетрагідро-2-фураніл]метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід

81919

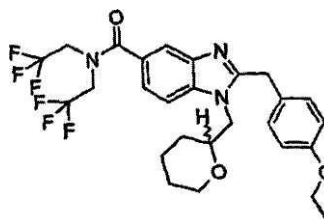
46



Загальним способом прикладу 3, застосовуючи інтермедіат 31 (85мг, 0,212ммоль), 4-етоксифенілацетилхлорид (46мг, 0,233ммоль) та порошок цинку (15мг, 0,233ммоль) у 3мл 1,2-дихлоретану. Продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 70мг (50%). ^1H ЯМР (CD_3OD) 1,38 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 3,72 (q, $J=7,23\text{Гц}$, 1H), 3,91 (q, $J=7,42\text{Гц}$, 1H), 4,03 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,21 (m, 1H), 4,38 (brs, 4H), 4,49 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,66 (d, 1H), 6,98 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 2H), 7,29 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 2H), 7,61 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,02 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H); МС (EPI) 544,45 (MH⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_6+1,4\text{ТФОК}+0,1\text{H}_2\text{O}$; С, 49,07; Н, 4,09; N, 5,96. Виявлено: С, 49,08; Н, 4,05; N, 6,11.

Приклад 14

2-[(4-Етоксифеніл)метил]-1-[(тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід

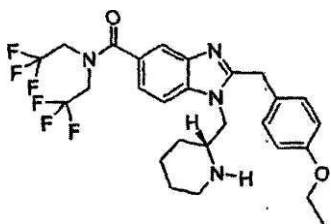


Загальним способом прикладу 3, застосовуючи інтермедіат 32 (93мг, 0,225ммоль), 4-етоксифенілацетилхлорид (49мг, 0,248ммоль) та порошок цинку (16мг, 0,248ммоль) у 3мл 1,2-дихлоретану. Продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 58мг (38%). ^1H ЯМР (CD_3OD) 1,38 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,51 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,04 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,30 (brs, 4H), 4,48 (m, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,60 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 2H), 6,97 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 7,27 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 2H), 7,61 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,01 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H); МС (EPI) 558,53 (MH⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_6+1,6\text{ТТА}$; С, 49,02; Н, 4,17; N, 5,68. Виявлено: С, 49,12; Н, 4,05; N, 5,81.

Приклад 15

2-[(4-Етоксифеніл)метил]-1-[(2R)-2-піперидинілметил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід

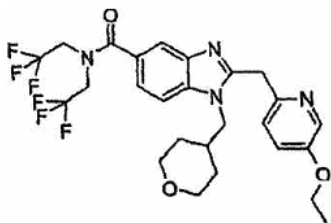
47



Загальним способом прикладу 3, застосовуючи інтермедіат 33 (261мг, 0,509ммоль), 4-етоксифенілацетилхлорид (101мг, 0,509ммоль) та порошок цинку (33мг, 0,509ммоль) у 5мл 1,2-дихлоретану. Продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 121мг (35%). ^1H ЯМР (CD_3OD) 1,37 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,88 (brd, 3H), 2,80 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 4,02 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H); 4,40 (m, 4H), 4,46 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 6,95 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 7,24 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 7,51 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H); МС (EPI) 557,47 (МН⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6+2,1\text{ТФОК}+0,2\text{H}_2\text{O}$; С, 46,87; Н, 4,10; N, 7,01. Виявлено: С, 46,80; Н, 3,90; N, 7-18.¹

Приклад 16

2-[(5-Етоксипіридин-2-іл)метил]-1-[(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід



3-Аміно-4-[[[тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил]аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1Н-бензimid (150мг, 0,363ммоль), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат (НАТУ) (151мг, 0,399ммоль) та 5-етоксипіридин-2-іл-карбонову кислоту (72мг, 0,399ммоль) перемішують у ДМФ (5мл), що містить діізопропілетиламін (DIPEA) (0,095мл, 0,545ммоль) при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник концентрують та залишок розчиняють у EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином NaHCO_3 , розсолу та сушать безводним натрій сульфатом. Розчинник концентрують та продукт розчиняють у 1,2-дихлоретані (3мл). Каталітичну кількість концентрованої HCl (11,6М) додають та розчин перемішують при 85°C протягом 3 годин. Розчинник концентрують та залишок розчиняють у EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим розчином натрій гідрокарбонату, розсолу та сушать безводним натрій сульфатом. Продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 131мг (54%). ^1H ЯМР (CD_3OD) 1,42 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 1,51 (m, 5H), 2,14

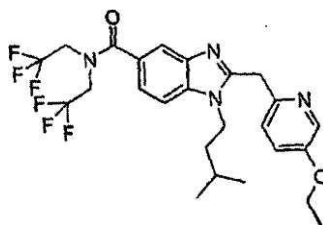
81919

48

(m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,90 (d, $J=10,94\text{Гц}$, 2H), 4,14 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,40 (m, 7H), 4,76 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,01 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 8,24 (s, 1H); МС (EPI) 559,48 (МН⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_6+1,6\text{ТФОК}$; С, 47,33; Н, 4,03; N, 7,56. Виявлено: С, 47,31; Н, 4,08; N, 7,60.

Приклад 17

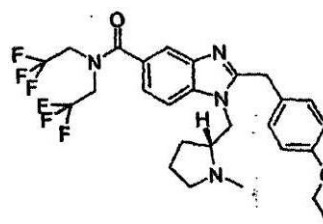
2-[(5-Етоксипіридин-2-іл)метил]-1-(3-метилбутил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 16, застосовуючи інтермедіат 21 (180мг, 0,469ммоль), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат (НАТУ) (196мг, 0,516ммоль) та 5-етоксипіридин-2-іл-карбонову кислоту (93мг, 0,516ммоль) перемішують у ДМФ (5мл), що містить діізопропілетиламін (DIPEA) (0,125мл, 0,704ммоль) Продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 208мг (69%). ^1H ЯМР (CD_3OD) 0,97 (d, $J=6,44\text{Гц}$, 6H), 1,40 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 4,12 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,42 (m, 8H), 7,47 (m, 1H), 7,51 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 7,58 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,88 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 8,20 (s, 1H); МС (EPI) 531,48 (МН⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6+0,8\text{ТФОК}+0,1\text{H}_2\text{O}$; С, 51,24; Н, 4,69; N, 8,99. Виявлено: С, 51,30; Н, 4,63; N, 8,90.

Приклад 18

2-[(4-Етоксифеніл)метил]-1-[(2R)-1-метил-2-піролідиніл]метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1Н-бензимидазол-5-карбоксамід

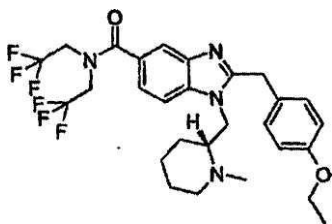


2-[[[2-аміно-4-[[біс(2,2,2-трифлуоретил)аміно]карбоніл]феніл]аміно]метил]- (2R)-1-піролінкарбонова кислота-1,1-диметилетиловий естер (80мг, 0,161ммоль), 4-етоксифенілацетилхлорид (32мг, 0,161ммоль) та порошок цинку (11мг, 0,161ммоль) перемішують у 1,2-дихлоретані (3мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Каталітичну кількість концентрованої HCl (11,6М) додають та розчин перемішують при 85°C протягом ночі. Розчин розбавляють ДХМ та промивають насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату,

розсоллом та сушать безводним натрій сульфатом. Розчинник випарюють. Залишок розчиняють у MeOH (3мл), що містять кілька крапель оцтової кислоти та 37% HCHO/H₂O (1мл, надлишок), а потім NaCNBH₃ (12мг, 0,193ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарюють та залишок розчиняють у EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату, розсоллом та сушать безводним натрій сульфатом. Продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% CH₃CN/H₂O та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 21мг (20%); ¹H ЯМР (CD₃OD) 1,36 (t, J=7,03Гц, 3H), 1,82 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,00 (q, J=7,03Гц, 2H), 4,38 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 6,92 (d, J=8,79Гц, 2H), 7,21 (d, J=8,79Гц, 2H), 7,46 (4 J=8,49Гц, 1H), 7,76 (m, 2H); МС (EPI) 557,50 (MH⁺); Аналіз: розраховано для C₂₇H₃₀N₄O₂F₆+3,0ТФОК+0,9H₂O; С, 43,33; Н, 3,83; N, 6,12. Виявлено: С, 43,33; Н, 3,75; N, 6,20.

Приклад 19

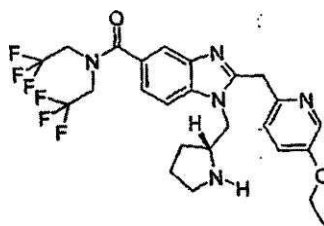
2-[(4-Етоксифеніл)метил]-1-[(2R)-1-метил-2-піперидиніл]метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід



2-[(4-Етоксифеніл)метил]-1-[(2R)-2-піперидинілметил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід (трифлуорацетат) (50мг, 0,637ммоль) розчиняють у 5мл ТГФ, що містять кілька крапель льодяної оцтової кислоти та додають надлишок 37% HCHO/H₂O (1мл). NaBH(OAc)₃ (27мг, 1,27ммоль) та розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарюють та залишок розчиняють у EtOAc. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату, розсоллом та сушать безводним натрій сульфатом. Продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% CH₃CN/H₂O та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 32мг (74%); ¹H ЯМР (CD₃OD) 1,20 (m, 1H), 1,36 (t, J=7,03Гц, 3H), 1,44 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 4,01 (q, J=7,03Гц, 2H), 4,39 (m, 7H), 6,92 (d, J=8,59Гц, 2H), 7,21 (d, J=8,59Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,40Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,20Гц, 1H), 7,76 (s, 1H); МС (EPI) 571,55 (MH⁺); Аналіз: розраховано для C₂₈H₃₂N₄O₂F₆+1,5ТФОК+0,2H₂O; С, 49,96; Н, 4,59; N, 7,52. Виявлено: С, 49,97; Н, 4,55; N, 7,59.

Приклад 20

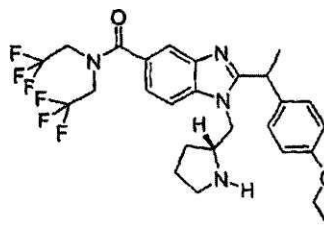
2-[(5-Етоксипіридил)метил]-1-[(2R)-2-піролідинілметил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 16, застосовуючи інтермедіат 26 (145мг, 0,291ммоль), O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафлуорфосфат (НАТУ) (125мг, 0,320ммоль) та 5-етокси-2-піридилоцтову кислоту (60мг, 0,320ммоль) перемішують у ДМФ (5мл), що містить діізопропілетиламін (DIPEA) (0,085мл, 0,495ммоль). Продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% CH₃CN/H₂O, та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 96мг (43%). ¹Н ЯМР (CD₃OD) 1,40 (t, J=7,03Гц, 3H), 1,99 (m, 1H), 2Л2 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 4,12 (q, J=7,03Гц, 2H), 4,36 (m, 6H), 4,82 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,48 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,40Гц, 1H), 8,17 (s, 1H); МС (EPI) 544,45 (MH⁺). Аналіз: розраховано для C₂₅H₂₇N₅O₂F₆+2,2ТФОК+0,2H₂O; С, 44,25; Н, 3,74; N, 8,78. Виявлено: С, 44,22; Н, 3,77; N, 8,78.

Приклад 21

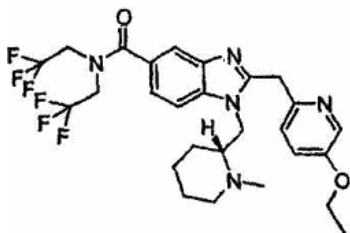
2-[1-(4-Етоксифеніл)етил]-1-[(2R)-2-піролідинілметил]-4-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 3, застосовуючи інтермедіат 26 (100мг, 0,200ммоль), 4-етокси-α-метил-фенілацетилхлорид (46мг, 0,230ммоль) та порошок цинку (15мг, 0,231ммоль) у 3мл 1,2-дихлоретану. Продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% CH₃CN/H₂O та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 25мг (19%). ¹Н ЯМР (CD₃OD) 1,32 (t, J=7,03Гц, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,77 (d, J=7,03Гц, 3H), 1,96 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,98 (q, J=7,03Гц, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,38 (m, 4H), 4,42 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 6,87 (d, J=8,40Гц, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,40Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,40Гц, 1H), 7,81 (s, 1H); МС (EPI) 557,49 (MH⁺).

Приклад 22

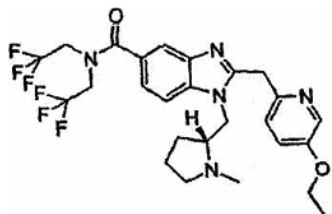
2-[(5-Етоксипіридил)метил]-1-[(2R)-1-метил-2-піперидиніл]метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід O



Інтермедіат 33 (135мг, 0,263ммоль), НАТУ (120мг, 0,315ммоль) та хлорангідрид 5-етокси-2-піридилоцтової кислоти (70мг, 0,315ммоль) перемішують у 5мл ДМФ, що містить DIPEA (0,095мл, 0,526ммоль) при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин розбавляють EtOAc та промивають насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату, розсолем та сушать безводним натрій сульфатом. Розчинник випарюють. Залишок розчиняють у 3мл 1,2-дихлоретану, що містить каталітичну кількість концентрованої HCl (11,6М) та розчин перемішують при 80°C протягом 5 годин. Розчин охолоджують до кімнатної температури та тоді розбавляють дихлорметаном. Розчин промивають насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату, розсолем та сушать безводним натрій сульфатом. Розчинник випарюють. Залишок розчиняють у 5мл ТГФ, що містить каталітичну кількість льодяної оцтової кислоти. Надлишок 37% HCHO/H₂O (1мл) додають, а потім NaBH(OAc)₃ (68мг, 0,316ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин тоді розбавляють EtOAc та промивають насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату, розсолем та сушать безводним натрій сульфатом. Продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% CH₃CN/H₂O та ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 53мг (25%). ¹H ЯМР (CD₃OD) 1,39 (t, J=7,03Гц, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 3,11 (brs, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,12 (q, J=6,90Гц, 2H), 4,36 (brd, 4H), 4,57 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,40Гц, 1H), 7,53(s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,40Гц, 1H), 8,22 (s, 1H); МС EPI: 572,25 (MН+).

Приклад 23

2-[(5-Етоксипіридин)метил]-1-[(2R)-1-метил-2-піролідиніл]метил-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1Н-бензimidазол-5-карбоксамід

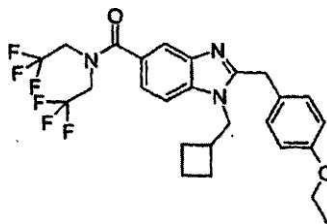


Інтермедіат 26 (101мг, 0,245ммоль), НАТУ (112мг, 0,294ммоль) та хлорангідрид 5-етокси-2-піридилоцтової кислоти 5 (65мг, 0,294ммоль) перемішують у ДМФ (5мл), що містить DIPEA (0,090мл, 0,490ммоль) при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник випарюють. Залишок

розчиняють у EtOAc та промивають насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату, розсолем та сушать безводним натрій сульфатом. Розчинник випарюють та залишок розчиняють у 1,2-дихлоретані (3мл). Каталітичну кількість концентрованої HCl (11,6М) додають та розчин тоді перемішують при 80°C протягом 5 годин. Розчин охолоджують до кімнатної температури та розбавляють дихлорметаном. Органічну фазу промивають насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату, розсолем та сушать безводним натрій сульфатом. Продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% CH₃CN/H₂O та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 86мг (45%); ¹H ЯМР (CD₃OD) 1,39 (t, J=6,93Гц, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,12 (q, J=6,90Гц, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,36 (brs, 5H), 4,81 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 7,47 (d, J=8,50Гц, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,59Гц, 1H), 8,23 (s, 1H); МС (EPI) 558,19 (MН+).

Приклад 24

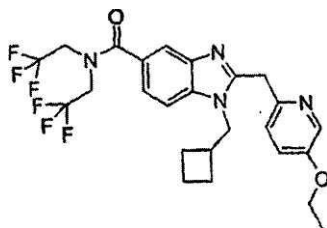
1-(Циклобутилметил)-2-(4-етоксибензил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1Н-бензimidазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 16, застосовуючи інтермедіат 36 (113мг, 0,295ммоль), 4-етоксифенілоцтову кислоту (58мг, 0,325ммоль), НАТУ (123мг, 0,325ммоль) та DIPEA (0,075мл, 0,443ммоль) у 5мл ДМФ. Кінцевий дегідратований продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 20-80% CH₃CN/H₂O та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 118мг (62%); ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 1,35 (t, J=6,84Гц, 3H), 1,86 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 4,01 (q, J=7,03Гц, 2H), 4,35 (m, 4H), 4,47 (d, J=7,03Гц, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,93 (d, J=8,59Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,59Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,59Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,40Гц, 1H); МС (EPI) 528,1 (MН+); Аналіз: розраховано для C₂₆H₂₇N₃O₂F₆+0,6ТФОК+0,4Н₂O: С, 54,17; Н, 4,75; N, 6,97. Виявлено: С, 54,08; Н, 4,69; N, 6,96.

Приклад 25

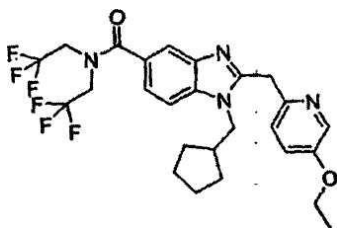
1-(Циклобутилметил)-2-[(5-етоксипіридин-2-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1Н-бензimidазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 16, застосовуючи інтермедіат 36 (119мг, 0,310ммоль), хлорангідрид 5-етокси-2-піридилоцтової кислоти (75мг, 0,341ммоль), HATU (130мг, 0,341ммоль) та DIPEA (0,110мл, 0,620ммоль) у 5мл ДМФ. Кінцевий дегідратований продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 20-80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 135мг (68%); ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,40 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 1,87 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 4,11 (q, $J=6,96\text{Гц}$, 2H), 4,37 (brs, 4H), 4,51 (d, $J=7,23\text{Гц}$, 2H), 4,72 (d, $J=7,23\text{Гц}$, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,57 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 7,78 (s, $J=1\text{H}$), 7,96 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H), 8,21 (d, $J=2,54\text{Гц}$, 1H); МС (EPI) 529,1 (МН⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6 + 1,5\text{ТФОК} + 0,2\text{H}_2\text{O}$: С, 47,83; Н, 4,00; N, 7,97. Виявлено: С, 47,80; Н, 4,05; N, 7,93.

Приклад 26

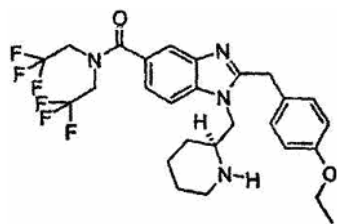
1-(Циклопентилметил)-2-[(5-етоксипіридин-2-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 16, застосовуючи інтермедіат 37 (129мг, 0,324ммоль), хлорангідрид 5-етокси-2-піридилоцтової кислоти (78мг, 0,356ммоль), HATU (135мг, 0,356ммоль) та DIPEA (0,115мл, 0,648ммоль) у 5мл ДМФ. Кінцевий дегідратований продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 20-80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 155мг (73%); ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,30 (m, 2H), 1,40 (t, $J=6,83\text{Гц}$, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 2,41 (m, 1H), 4,11 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,38 (m, 4H), 4,43 (d, $J=7,81\text{Гц}$, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,57 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 8,21 (s, 1H); МС (EPI) 543,1 (МН⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6 + 1,1\text{ТФОК}$: С, 50,71; Н, 4,39; N, 8,39. Виявлено: С, 50,76; Н, 4,11; N, 8,36.

Приклад 27

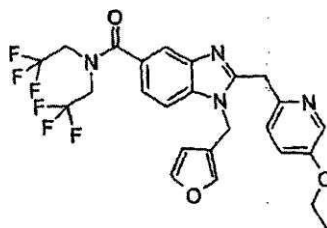
2-(4-Етоксипіридин-2-іл)-1-(2S)-піперидин-2-ілметил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 16, застосовуючи інтермедіат 35 (138мг, 0,269ммоль), 4-етоксисренілоцтову кислоту (53мг, 0,296ммоль), HATU (112мг, 0,296ммоль) та DIPEA (0,050мл, 0,404ммоль) у 5мл ДМФ. Кінцевий дегідратований продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 117мг (65%); ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,36 (t, $J=6,83\text{Гц}$, 3H), 1,44 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 4,01 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,39 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 4,53 (m, 2H), 6,92 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 7,22 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 7,51 (d, $J=8,29\text{Гц}$, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,80 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H); МС (EPI) 557,1 (МН⁺).

Приклад 28

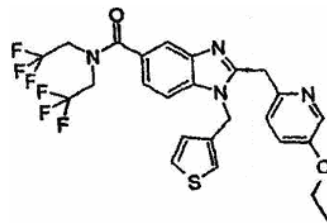
2-[(5-Етоксипіридин-2-іл)метил]-1-(3-фурилметил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 16, застосовуючи 3-аміно-4-[(3-фурилметил)аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (80мг, 0,202ммоль), хлорангідрид 5-етокси-2-піридилоцтової кислоти (48мг, 0,222ммоль), HATU (85мг, 0,222ммоль) та DIPEA (0,053мл, 0,303ммоль) у 5мл ДМФ. Кінцевий дегідратований продукт очищують зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 20-80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 55мг (42%); ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,40 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 4,11 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,36 (m, 4H), 4,88 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,87 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 8,20 (s, 1H); МС (EPI) 541,1 (МН⁺); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_6 + 1,2\text{ТФОК} + 0,1\text{H}_2\text{O}$: С, 48,46; Н, 3,47; N, 8,25. Виявлено: С, 48,50; Н, 3,44; N, 8,27.

Приклад 29

2-[(5-Етоксипіридин-2-іл)метил]-1-(3-тієнілметил)-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід

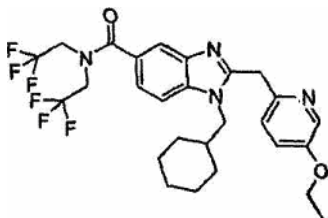


Загальним способом прикладу 16, застосовуючи 3-аміно-4-[(3-тієнілметил)аміно]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)бензамід (125мг, 0,303ммоль), хлорангідрид 5-етокси-2-

піридилоцтової кислоти (73мг, 0,333ммоль), НАТУ (127мг, 0,333ммоль) та DIPEA (0,105мл, 0,606ммоль) у 5мл ДМФ. Кінцевий дегідратований продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 20-80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 137мг (67%); ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,38 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 4,07 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,36 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,86 (d, $J=4,68\text{Гц}$, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,45 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 7,73 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,12 (s, 1H); МС (EPI) 557,0 (МН+); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{SF}_6+0,7\text{ТФОК}+0,5\text{H}_2\text{O}$: С, 49,13; Н, 3,70; N, 8,68. Виявлено: С, 49,08; Н, 3,75; N, 8,65.

Приклад 30

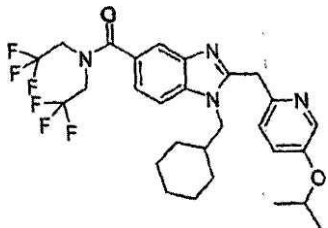
1-(Циклогексилметил)-2-[(5-етоксипіридин-2-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 16, застосовуючи інтермедіат 24 (111мг, 0,270ммоль), хлорангідрид 5-етокси-2-піридилоцтової кислоти (65мг, 0,297ммоль), НАТУ (113мг, 0,297ммоль) та DIPEA (0,120мл, 0,675ммоль) у 5мл ДМФ. Кінцевий дегідратований продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 20-80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 109мг (60%); ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,12 (m, 5H), 1,38 (t, $J=6,93\text{Гц}$, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 4,10 (q, $J=6,90\text{Гц}$, 2H), 4,28 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 2H), 4,36 (m, 4H), 4,70 (d, $J=7,23\text{Гц}$, 1H), 4,88 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,55 (dd, $J=1,37, 8,59\text{Гц}$, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 8,20 (d, $J=2,73\text{Гц}$, 1H); МС (EPI) 556,7 (МН+); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6+2,1\text{ТФОК}+0,1\text{H}_2\text{O}$: С, 46,97; Н, 4,08; N, 7,02. Виявлено: С, 46,95; Н, 4,12; N, 7,07.

Приклад 31

1-(Циклогексилметил)-2-[(5-ізопропoxипіридин-2-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід

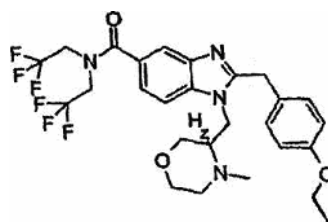


Загальним способом прикладу 16, застосовуючи інтермедіат 24 (140мг, 0,340ммоль), хлорангідрид 4-ізопропoxи-2-піридилоцтової кислоти 2LiCl (120мг, 0,374ммоль), НАТУ (145мг,

0,374ммоль) та DIPEA (0,175мл, 1,02ммоль) у 5мл ДМФ. Кінцевий дегідратований продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 20-80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 80мг (35%); ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,10 (m, 6H), 1,30 (d, $J=6,05\text{Гц}$, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 4,23 (d, $J=7,62\text{Гц}$, 2H), 4,36 (m, 4H), 4,64 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,50 (dd, $J=1,37, 8,40\text{Гц}$, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 1H), 8,15 (s, 1H); МС (EPI) 5712 (МН+); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6+0,6\text{ТФОК}+0,2\text{H}_2\text{O}$: С, 54,58; Н, 5,18; N, 8,72. Виявлено: С, 54,55; Н, 5,18; N, 8,67.

Приклад 32

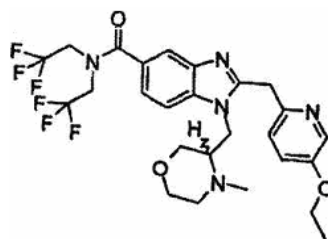
2-(4-Етоксипіридин-1-[(4-метилморфолін-3-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 22, застосовуючи інтермедіат 34 (135мг, 0,262ммоль), 4-етоксипірилоцтову кислоту (57мг, 0,314ммоль), НАТУ (120мг, 0,314ммоль) та DIPEA (0,091мл, 0,524ммоль) у 5мл ДМФ. Відновне амінування проводять, застосовуючи $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (111мг, 0,525ммоль) у 5мл ТГФ. Кінцевий продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 103мг (57%); ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,34 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,91 (m, 2H), 4,00 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,35 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 6,92 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 2H), 7,19 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 7,45 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H), 7,75 (m, 2H); МС (EPI) 573,2 (МН+); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_6+1,8\text{ТФОК}$: С, 47,25; Н, 4,12; N, 7,20. Виявлено: С, 47,22; Н, 4,00; N, 7,44.

Приклад 33

2-[(5-Етоксипіридин-2-іл)метил]-1-[(4-метилморфолін-3-іл)метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензимидазол-5-карбоксамід

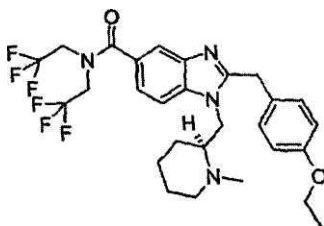


Загальним способом прикладу 22, застосовуючи інтермедіат 34 (135мг, 0,262ммоль), хлорангідрид 5-етокси-2-піридилоцтової кислоти (68мг, 0,314ммоль), НАТУ (120мг, 0,314ммоль) та DIPEA (0,091мл, 0,524ммоль) у 5мл ДМФ.

Відновне амінування проводять, застосовуючи $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (111мг, 0,525ммоль) у 5мл ТГФ. Кінцевий продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 46мг (26%); ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,38 (t, $J=7,03\text{Гц}$, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,98 (m, 4H), 4,10 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,35 (brs, 4H), 4,98 (m, 2H), 7,43 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 2H), 8,21 (s, 1H); МС (EPI) 574,2 (MH+).

Приклад 34

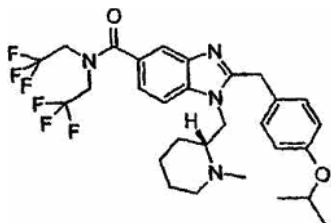
2-(4-Етоксibenзил)-1-[[[(2S)-1-метилпіперидин-2-іл]метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 22, застосовуючи інтермедіат 35 (288мг, 0,561ммоль), 4-етоксифенілоцтову кислоту (120мг, 0,673ммоль), HATU (255мг, 0,673ммоль) та DIPEA (0,145мл, 0,842ммоль) у 10мл ДМФ. Відновне амінування проводять, застосовуючи $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (235мг, 1,12ммоль) у 5мл ТГФ. Кінцевий продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 257мг (67%); ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,21 (m, 1H), 1,34 (t, $J=6,93\text{Гц}$, 3H), 1,47 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,00 (q, $J=7,03\text{Гц}$, 2H), 4,37 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 4,86 (m, 1H), 6,92 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 2H), 7,20 (d, $J=8,59\text{Гц}$, 2H), 7,45 (d, $J=8,40\text{Гц}$, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,75 (s, 1H); МС (EPI) 571,2 (MH+); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6+1,8\text{ТФОК}+0,3\text{H}_2\text{O}$: С, 47,07; Н, 4,24; N, 6,78. Виявлено: С, 47,03; Н, 4,20; N, 6,93.

Приклад 35

2-(4-ізопропоксибензил)-1-[[[(2R)-1-метилпіперидин-2-іл]метил]-N,N-біс(2,2,2-трифлуоретил)-1H-бензimidазол-5-карбоксамід



Загальним способом прикладу 22, застосовуючи інтермедіат 33 (124мг, 0,242ммоль), 4-ізопропоксибенілоцтову кислоту (52мг, 0,266ммоль), HATU (102мг, 0,266ммоль) та DIPEA (0,065мл, 0,363ммоль) у 5мл ДМФ. Відновне амінування проводять, застосовуючи $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

(105мг, 0,484ммоль) у 5мл ТГФ. Кінцевий продукт очищають зворотно-фазовою ВЕРХ, застосовуючи 10-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ та тоді ліофілізують, отримуючи заголовну сполуку як відповідний трифлуорацетат. Вихід: 112мг (66%); ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD) δ 1,19 (m, 1H), 1,26 (d, $J=6,05\text{Гц}$, 6H), 1,34 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 4,36 (m, 5H), 4,40 (s, 2H), 4,56 (dt, $J=6,05\text{Гц}$, 1H), 4,88 (m, 1H), 6,90 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 7,20 (d, $J=8,79\text{Гц}$, 2H), 7,45 (dd, $J=1,37, 8,59\text{Гц}$, 1H), 7,74 (m, 2H); МС (EPI) 585,2 (MH+); Аналіз: розраховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_6+2,3\text{ТФОК}+0,1\text{H}_2\text{O}$: С, 47,55; Н, 4,34; N, 6,60. Виявлено: С, 47,51; Н, 4,33; N, 6,74.